



**Systolische und diastolische myokardiale Deformation:
Referenzwerte und Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren –
Ergebnisse der populationsbasierten STAAB Kohortenstudie**

**Systolic and diastolic myocardial deformation: reference values and
impact of cardiovascular risk factors – results of the population-based
STAAB cohort study**

Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

der Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,

Sektion Clinical Sciences.

Vorgelegt von

Bettina Nicoletta Walter

aus

Heidelberg

Würzburg, Mai 2021

Eingereicht am:

Bürostempel

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzender: Prof. Dr. rer. nat. Klaus Brehm

1. Betreuer: Prof. Dr. med. Stefan Störk

2. Betreuer: Prof. Dr. Dr. Götz Gelbrich

3. Betreuer: Prof. Dr. med. Dr. dipl. phys. Wolfgang Bauer

Tag des Promotionskolloquiums:

Doktorurkunden ausgehändigt am:

Für meinen Großvater, Dr. Alfons Dorlars.

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund	1
1.2	Echokardiographische Quantifizierung der Myokardfunktion	7
1.3	Definition von Strain und Strain Rate	9
1.4	Modalitäten der Strain Messung	11
1.4.1	2D Speckle-Tracking Echokardiographie	13
1.5	Klinische Relevanz von Strain und Strain Rate	15
1.6	Referenzwerte und Einflussfaktoren	18
1.7	Ziele	19
2	Material und Methoden	20
2.1	STAAB-Studie	20
2.1.1	Studienpopulation und Rekrutierungsmodus	20
2.1.2	Untersuchung	20
2.1.3	Echokardiographie	22
2.1.4	2D Speckle-Tracking	23
2.1.5	Ablauf der Analyse	25
2.1.6	Ausschlusskriterien	31
2.2	Definition eines Referenzkollektivs („Gesunde“)	32
2.3	Statistische Analysen	33
2.3.1	Referenzwerte	33
2.3.2	Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren	34
2.3.3	Variabilitätsanalysen	35
3	Ergebnisse	36
3.1	Charakterisierung der Studienkohorte	36
3.2	Etablierung von Referenzwerten	41
3.2.1	GLPS	41
3.2.2	Strain Rate	42

3.2.3	Assoziation mit Alter und Geschlecht	42
3.3	Systolische Strain Rate	48
3.4	Frühdiaastolische Strain Rate	51
3.5	Spätdiaastolische Strain Rate	54
3.6	Einfluss von anthropometrischen und echokardiographischen Variablen	57
3.7	Segmentale Referenzwerte.....	58
3.8	Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren	61
3.9	Variabilitätsanalysen	69
3.9.1	Interuntersucherabhängige Variabilität	69
3.9.2	Intrauntersucherabhängige Variabilität	71
4	Diskussion.....	72
4.1	Myokardiale Deformation bei Gesunden.....	74
4.1.1	Indikation für geschlechtsspezifische Referenzwerte des GLPS.....	74
4.1.2	Indikation für altersspezifische Referenzwerte des GLPS.....	76
4.1.3	Einfluss der Ethnie auf Referenzwerte des GLPS	77
4.1.4	Zusammenfassung	78
4.1.5	Alters- und Geschlechtseffekt diastolischer Strainparameter	79
4.2	Interpretation von Referenzwerten.....	80
4.3	Assoziation kardiovaskulärer Risikofaktoren mit systolischen und diastolischen myokardialen Deformationsparametern	84
4.3.1	Arterieller Hypertonus	85
4.3.2	Diabetes mellitus	87
4.3.3	Adipositas	90
4.3.4	Dyslipidämie	92
4.3.5	Nikotin.....	93
4.3.6	Fazit.....	95
4.4	Reproduzierbarkeit.....	97
5	Limitationen	98
6	Zusammenfassung.....	100
7	Summary	102

8	Literatur	104
9	Anhang	132
9.1	Abkürzungen	132
9.2	Abbildungen	136
9.3	Tabellenverzeichnis	138
9.4	Abdruckgenehmigungen	139
10	Eidesstattliche Erklärung.....	
11	Danksagung	
12	Curriculum Vitae	

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die führende Morbiditäts- und Mortalitätsursache in den Industrienationen. Die jährliche Mortalität beträgt >4 Millionen in Europa und macht 45% der Gesamtmortalität aus, wohingegen sich beispielsweise die Gesamtmortalität solider Tumorerkrankungen im einstelligen Prozentbereich bewegt.¹ Neben der koronaren Herzerkrankung ist die Herzinsuffizienz mit einer Prävalenz von 1-2%, die ab dem 70. Lebensjahr auf $\geq 10\%$ ansteigt, eine der führenden Entitäten.² Sie führt zu steigenden Hospitalisationsraten und einer verminderten Lebensqualität bei den Betroffenen.^{3, 4} Die Mortalität der akuten und chronischen Herzinsuffizienz variiert in Europa regional und beträgt zwischen 22–37%, bzw. 7–16%.⁵ Vor allem im Norden Europas und im mittleren Osten (Israel) war der Altersdurchschnitt der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erhöht.⁵ Dies entspricht dem demographischen Wandel der letzten Dekaden, der eine zunehmend ältere Gesellschaft mit einer höheren Lebenserwartung hervorbringt.³ *Healthy ageing* wird zu einem zunehmend wichtigeren Thema, insbesondere was die mit dem Alter meist zunehmende kardiovaskuläre Risikokonstellation betrifft.⁶

Für kardiovaskuläre Erkrankungen wie die Herzinsuffizienz ist das Alter ein eigenständiger prädiktiver Faktor der Mortalität.⁷ Auch die Prävalenzen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren steigen in der westlichen Gesellschaft.⁸ Zu den Hauptrisikofaktoren zählen Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, arterieller Hypertonus und Nikotinabusus.^{9, 10, 11-14, 15} Die Diagnostik und Einstellung der Risikofaktoren bereits im mittleren Lebensalter scheint Mortalität und Morbidität zu reduzieren.¹⁶ Das Altern der Gefäße ist mit dem Altern auf zellulärer Ebene („*cellular senescence*“) eng assoziiert, wobei sich die Prozesse wechselseitig zu beeinflussen scheinen.¹⁷ Komorbiditäten wie klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren verstärken diesen Prozess. Pharmaka wie Statine und ACE-Hemmer oder AT1-Blocker wirken unter anderem

Einleitung

antiinflammatorisch und reduzieren freie Radikale.¹⁷ In einer großen randomisierten kontrollierten Studie mit 7599 Probanden konnte für Candesartan nicht nur eine Reduktion von Mortalität und Morbidität bei Herzinsuffizienz gezeigt werden, sondern auch ein besseres Ansprechen in den höheren Altersgruppen.¹⁸

Mit fortschreitendem Alter sind atherosklerotische Gefäßveränderungen progredient und die myokardiale Steifheit erhöht sich. Umbauvorgänge am Myokard führen zu einer gestörten Relaxation und linksventrikulären Füllung mit abnehmendem Füllungsvolumen, resultierend in einer diastolischen Dysfunktion. Nimmt letztendlich auch das Schlagvolumen ab, tritt eine systolische Dysfunktion hinzu. Altersbedingt nimmt zudem die sympathische Innervation und die Variabilität der Herzfrequenz ab.¹⁹ Die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion steigt mit zunehmendem Alter, wobei weitere Komorbiditäten des alternden Menschen und die kardiovaskuläre Funktion sich wechselseitig negativ beeinflussen.^{20, 21}

Nikotinkonsum ist unter den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren der Einzige, der durch individuelles Konsumverhalten beeinflussbar und vermeidbar ist. Trotz Erstbeschreibung der kanzerogenen Tabakwirkung im 18. Jahrhundert stieg der Tabakkonsum in Deutschland insbesondere ab dem 20. Jahrhundert an.²² Erst in den Nachkriegsjahren glich sich die Raucherprävalenz der Frauen an die der Männer an.^{22, 23} Der sozioökonomische Status spielt auch aktuell noch eine signifikante Rolle und zeigt eine inverse Beziehung mit dem Tabakkonsum.²³ Entsprechend der WHO Statistik sank die globale Prävalenz in den letzten Jahren von 22.5% im Jahr 2007 auf 19.2% im Jahr 2017.²⁴ Vor allem in Ländern mit hohem Einkommen ist dieser Trend zu beobachten, was nicht zuletzt an regelmäßigen und groß angelegten Aufklärungskampagnen, Tabaksteuern und subventionierten Entwöhnungsprogrammen liegt.²⁴ Diese Entwicklung lässt sich auch bei Jugendlichen beobachten, auch hier ist der sozioökonomische Status mit erhöhter Exposition assoziiert.²⁵ Folgen eines regelmäßigen Tabakkonsums betreffen nicht nur die Lunge, sondern auch das kardiovaskuläre System, den Gastrointestinaltrakt, Knochen und Gelenke,

Einleitung

Augen sowie den Stoffwechsel.²² Die raucherassoziierte Mortalität lag im Jahr 2013 in Deutschland bei 13.5%, wobei neben der kanzerogenen Wirkung an der Lunge, Herz-Kreislaufkrankungen einen Anteil von 29.1% der Gesamtmortalität hatten.²² Dabei ist zwischen *first-hand smoke exposure* als aktivem Raucher, *second-hand smoke exposure* bei passivem Raucher und *third-hand smoke exposure* im Rahmen von Rückständen in Räumen oder Kleidung zu unterscheiden.²⁶ Sowohl aktives als auch passives Rauchen erhöhen bei Männern und Frauen das Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben, führend ist die chronisch-ischämische Herzerkrankung.^{22, 27} Die Gesamtmortalität wird nicht nur durch die Anzahl der Zigaretten pro Tag, die insgesamt Dauer des Konsums, sondern auch durch ein möglichst frühes Alter der Entwöhnung beeinflusst, wobei ein *dose-response effect* diskutiert wird.²⁸⁻³⁰

Eine der ersten großen Studien zum Thema „Kardiovaskuläre Erkrankungen und ihre Risikofaktoren“ war die Framingham Heart Study, die 1948 nach dem Tod des amerikanischen Präsidenten Roosevelt an Herzinsuffizienz auf dem Boden einer arteriellen Hypertonie in den USA initiiert wurde.¹⁵ Davon ausgehend wurden verschiedene Risiko-Scores wie der Framingham Score oder SCORE entwickelt, um kardiovaskuläre Risikopatienten zu identifizieren und das individuelle Risikoprofil des einzelnen Individuums zu ermitteln.¹⁰ Allerdings schließen diese Risiko-Scores lediglich Patienten in einer gewissen Altersspanne ein.³¹ Zudem wird ein erheblicher Teil der Individuen mit vorliegendem kardiovaskulärem Risikoprofil primärpräventiv pharmakotherapeutisch nicht behandelt.⁶ Weitere Komorbiditäten und Faktoren genetischer, psychischer und sozialer Art müssen bei der individuellen Risikoabschätzung bedacht werden.¹⁰

In Studien wurde gezeigt, dass jeder dieser kardiovaskulären Risikofaktoren einen attributiven Beitrag zum Krankheitsprogress leistet.³²⁻⁴⁷ Inwieweit das Gewicht einzelner Faktoren und ihre Interaktion Einfluss nehmen, ist noch nicht ausreichend geklärt. Welche Risikofaktoren haben bereits im mittleren Lebensalter eine Auswirkung auf die Morbidität im hohen Alter? In einer

Einleitung

prospektiven Studie der Framingham Heart Study waren niedriger Blutdruck und niedriges Gesamtcholesterin, normale Blutzuckerwerte, Nichtraucherstatus, höheres Bildungsniveau und weibliches Geschlecht mit erniedrigter Morbidität und Mortalität assoziiert. Während 37% der Männer ohne Risikoprofil bis 85 Jahre überlebten, sank diese Zahl auf 2% bei Vorliegen von ≥ 4 kardiovaskulären Risikofaktoren, während es sich bei Frauen von 65% auf 14% reduzierte.¹⁶

Nach heutigem Wissensstand und mit den zur Verfügung stehenden pharmakologischen Therapiemöglichkeiten ist ein Großteil der kardiovaskulären Risikofaktoren bei rechtzeitiger Erkennung und Einstellung präventabel. Veranschaulicht werden kann dies am Beispiel der Herzinsuffizienz. Der kardiovaskuläre Risikostatus prädestiniert unter anderem für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Dem Rechnung tragend definierten *American College of Cardiology* und *American Heart Association (ACC/AHA)* eine pathophysiologischen Kaskade der Entstehung der Herzinsuffizienz: Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil (Stadium A), Patienten mit struktureller oder funktioneller kardialer Dysfunktion (Stadium B), Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (Stadium C) und Patienten im therapierefraktären Endstadium der Herzinsuffizienz (Stadium D).⁴⁸ Asymptomatische Stadien (A und B) betreffen bereits Patienten mittleren Alters mit Prävalenzen bis zu 40%, wohingegen symptomatische Stadien (C und D) vor allem im höheren Alter auftreten.⁴⁹ Studien zeigten, dass sowohl die klinische Symptomatik als auch die Stadieneinteilung prognostisch relevant sind, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate mit 74,6% im Stadium C deutlich niedriger ist als im Stadium B mit 95,7%.⁴⁹⁻⁵¹

Die symptomatische Herzinsuffizienz wird nach aktueller Leitlinie anhand der Auswurfraction unterteilt in Herzinsuffizienz mit erhaltener, reduzierter und mid-range LVEF (HF_rEF, HF_pEF, HF_{mr}EF).⁵² Die Formen unterscheiden sich in der Pathogenese und dem Patientenkollektiv. Alter, weibliches Geschlecht, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Adipositas sind typische Charakteristika der Patienten mit HF_pEF, deren Prävalenz steigt.^{53, 54} Bei der

Einleitung

HF_rEF steht die systolische Dysfunktion im Vordergrund, die häufig ischämischer Genese ist, jedoch auch bei genetisch bedingten Herzerkrankungen auftreten kann. Bei der HF_pEF ist die diastolische Dysfunktion führend. Die HF_{mr}EF wurde 2016 neu definiert, um die Forschung bezüglich dieses Patientenkollektivs zu intensivieren und die Patienten besser zu charakterisieren. Die Diagnostik der HF_pEF ist schwierig, da betroffene Patienten Herzinsuffizienz-typische Symptome und klinische Zeichen zeigen, echokardiographisch ist die LVEF (linksventrikuläre Auswurfraction) aber im Normbereich >50%.⁵² Pathophysiologisch führt eine erhöhte myokardiale Steifheit zu einer diastolischen Dysfunktion mit gestörter LV Füllung.⁵³ Die systolische Funktion ist mitbetroffen, daher können systolische und diastolische Dysfunktionen entgegen der ungenauen Betitelung „diastolische Herzinsuffizienz“ nicht isoliert betrachten werden.^{55, 56} Bei echokardiographisch erhaltener LVEF ist eine diastolische Dysfunktion bereits ein Faktor erhöhter Mortalität.⁵⁷

Im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses kommt es über die Jahre einem Umbau von Myokard in Bindegewebe und dadurch zu einer Abnahme der Elastizität des Myokards und einer Verschlechterung der diastolischen Funktion. Dies tritt zunächst ohne messbare Einschränkung der systolischen Funktion auf, kann diese bei weiterem Voranschreiten jedoch schlussendlich auch betreffen.⁵⁸ Dieser Vorgang, man spricht hierbei von *kardialem Remodeling*, kann durch das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren aggraviert werden. Sie tragen zunächst zu einem subklinischen chronischen Inflamationsstatus bei.⁵⁹ Über verschiedene Pathomechanismen wie vermehrtes Auftreten der *reactive oxygen species* (ROS) mit Schädigung der Gefäßwand durch Radikale als auch einer reduzierten Stickstoffmonoxid-Bioverfügbarkeit und -Verwertung trägt diese Kaskade zu erhöhter endothelialer Dysfunktion bei.⁵⁹⁻⁶¹ Die endotheliale Dysfunktion wird zudem als altersabhängiger Prozess propagiert, indem der Alterungsprozess die vaskuläre Struktur angreift und zur Progredienz des Remodeling beiträgt.⁶² Laborchemische Inflamationsparameter könnten in diesem Zusammenhang ein diagnostisches Target vor allem für die HF_pEF darstellen. Die Interpretation

Einleitung

kausaler Zusammenhänge wird aufgrund der aktuellen Forschungslage mit Vorsicht behandelt, da nicht bewiesen ist, ob der inflammatorische Status Ursache, Konsequenz oder Koinzidenz ist.^{63, 64} Dies gilt auch für systolische Funktionsstörungen bei koronarer Herzerkrankung, die auf dem Boden der inflammatorisch bedingten Atherosklerose entstehen kann.⁶⁵ Pro- und antiinflammatorisches Potential bieten auch physiologische hormonelle Unterschiede von Testosteron und Östrogen. Sie verändern sich mit dem Alter und der Östrogenhaushalt beispielsweise steht auch in Zusammenhang mit dem Schweregrad einer Adipositas.^{66, 67}

Auch der Gastrointestinaltrakt, die intestinale mikrobielle Flora und diätetische Faktoren sind nach aktueller Studienlage mit inflammatorischen Prozessen und erhöhtem kardiovaskulären Risiko assoziiert. Ein aktuelles Beispiel ist Trimethylamin-N-Oxide (TMAO) im Plasma, das vom Mikrobiom aus der Nahrung metabolisiert wird und einen proinflammatorischen Status hervorruft.^{65,}
⁶⁸ Erhöhte Plasmaspiegel wurden bei westlicher fett- und zuckerhaltiger Diät gefunden, mit der Volkserkrankungen wie Adipositas und Diabetes einhergehen.⁶⁸ Es gibt Evidenz, dass erhöhtes TMAO ein Risikofaktor für Atherosklerose und kardiale Dysfunktion darstellt, dennoch sind die pathophysiologischen Kaskaden und ihre Interaktion mit Fett- und Zuckerstoffwechsel Gegenstand aktueller Forschung.⁶⁹⁻⁷¹

1.2 Echokardiographische Quantifizierung der Myokardfunktion

Die Echokardiographie ist ein wichtiges nicht-invasives Tool zur Quantifizierung der linksventrikulären Funktion und liefert entscheidende Hinweise über potentielle ventrikuläre Pathologien.⁵² In großen Kohortenstudien und im klinischen Alltag wird die kardiale Funktion primär echokardiographisch bestimmt. Vorteile sind die breite Verfügbarkeit, Nicht-Invasivität, Kosteneffektivität und fehlende Belastung mit ionisierenden Strahlen. Die Validität und Reproduzierbarkeit der Messung wird von der Erfahrung des Untersuchers, dem Schallwinkel und individuell anatomisch-physiologischen Begebenheiten beeinflusst.⁷² Maßnahmen der Qualitätssicherung können die Untersucher-bedingte Messvariabilität vermindern.⁷³

Das konventionelle Maß der linksventrikulären systolischen Funktion ist die Quantifizierung der Auswurffraktion (LVEF) biplan nach Simpson.⁷⁴ Dabei werden in zwei um 60° aufeinander stehenden Ebenen das enddiastolische (LVEDV) und das endsystolische (LVESV) Volumen bestimmt und die LVEF berechnet: $(LVEDV - LVESV) / LVEDV \times 100$. Dieser Parameter erfasst die globale Funktion des linken Ventrikels, die sowohl bei regionalen wie auch bei globalen Wandbewegungsstörungen reduziert sein kann.

Weitere Parameter der Myokardfunktion sind die maximale Auslenkung des Mitralklappenrings (MAPSE), welche global die Funktion einer LV Wand erfassen kann, sowie das Doppler-basierte s' , das die Deformationsgeschwindigkeit im Bereich der basalen LV Wände erfasst. All diese Parameter sind jedoch Messinstrumente, die eher die globale Funktion eines größeren Anteils oder des gesamten linken Ventrikels erfassen; insbesondere die LVEF bleibt im Krankheitsverlauf über einen langen Zeitraum hinweg normal.

Eine innovative echokardiographische Messmethode ist die Messung der myokardialen Deformation (Strain) und Deformationsgeschwindigkeit (Strain Rate) mittels Speckle Tracking erhoben.⁷⁵ Sie sind sensitive Parameter einer subtilen kardialen Dysfunktion und besitzt prädiktiven Wert.⁷⁶ Globale und segmentale Deformation kann entlang aller drei Vektoren der kardialen

Einleitung

Bewegungsachse (longitudinal, zirkumferentiell, radial) erhoben werden. Zudem gibt es den Begriff des „territorialen“ Strain, der sich an den Versorgungsgebieten der Koronararterien orientiert und kardiale Dysfunktionen einem koronararteriellen Stromgebiet zuordnen kann.⁷⁷

1.3 Definition von Strain und Strain Rate

Im Jahr 1973 definierten Mirsky und Parmley Strain wie folgt: „Strain is a dimensionless quantity and is produced by the application of a stress. It represents the fractional or the percent change from the original or unstressed dimension.“⁷⁸

Strain wird synonym für Deformation verwendet. Wirkt eine Kraft auf ein Objekt ein, so bewegen sich die einzelnen Teile dieses Objekts mit unterschiedlicher Geschwindigkeit: es deformiert sich.⁷⁹

Im eindimensionalen Raum kann sich ein Objekt relativ zur Ausgangsform lediglich verlängern oder verkürzen.

Der Strain würde sich wie folgt berechnen:⁸⁰

$$\text{strain } \varepsilon = \frac{L-L(0)}{L(0)}$$

L= Länge nach der Deformation, L(0)= Ausgangslänge ohne Stresseinwirkung

Die Geschwindigkeit der Deformation ist die Strain Rate und wird als Strain pro Sekunde (s^{-1}) angegeben.⁸⁰ Die momentane Längenänderung kann dabei entweder auf die Ausgangslänge L(0) (= *Lagrangian Strain*) oder auf einen Zeitpunkt t(0) bei unbekannter Ausgangslänge (= *natural strain*) bezogen werden.⁸¹

Im zweidimensionalen Raum kann sich ein Objekt entlang der x- und der y-Achse verlängern oder verkürzen (*normal strain*, siehe Abbildung 1). Verändert sich der Winkel der Deformation ergeben sich zwei weitere Vektoren, man spricht man von *shear strain*.⁸² Im dreidimensionalen Raum gibt es dementsprechend drei normale Strainvektoren und sechs *shear strain*.⁸⁰

Die zuletzt genannten Vektoren gelten auch für das Herz. Während des Herzzyklus deformiert sich das Herz in longitudinaler, radialer und zirkumferentieller Richtung.⁸³⁻⁸⁵ Die anatomische Grundlage dieser komplexen Bewegung bildet die geometrische Anordnung der Myokardfasern.

Subendokardiale und subepikardiale Fasern sind longitudinal, myokardiale

Einleitung

Fasern zirkumferentiell angeordnet.⁸⁶ Diese orthogonalen Vektoren verhalten sich in der Systole negativ (longitudinale Verkürzung) bzw. positiv (radiale Dickenzunahme, zirkumferentielle Ausdehnung). Der longitudinale Strain ist aufgrund der Faseranordnung subendokardial am höchsten und nimmt nach epikardial ab. Er reagiert am empfindlichsten auf metabolische Veränderungen, da der myokardiale Sauerstoffverbrauch subendokardial am höchsten ist. Bei erhöhter Nachlast kann er um bis zu 25% ansteigen.⁸⁵ Die Abhängigkeit des Strain von der Nachlast konnte auch im Tiermodell gezeigt werden, wo longitudinaler und zirkumferentieller Strain sich reduzierten.⁸⁷ Zirkumferentieller und radialer Strain sind entsprechend in der myokardialen Schicht am höchsten.³⁷

Regional zeigen sich transmural und von Apex-zu-Basis inhomogene Werte für longitudinalen und zirkumferentiellen Strain. Der Strain zeigt aufgrund der elektrischen Depolarisation eine initiale Deformation subendokardial, die nach epikardial fortschreitet. Das Zusammenspiel myokardialer Schichten und ihr Beitrag zur Deformation impliziert auch den aktiven Beitrag der Deformation zur diastolischen Füllung. Bereits regionale Dysfunktionen führen zu Kontraktions- und Relaxationsverlusten und können zur Entwicklung einer diastolischen Herzinsuffizienz beitragen. Zusätzlich wirken Torsions- und Twistkräfte.⁸³⁻⁸⁵ Durch den Twist wird Energie für die diastolische Rückstellkraft gespeichert, die der isovolumetrischen Relaxation und Füllung dient.⁸⁴ Die Torsion verteilt die Stresseinwirkung auf den Ventrikel, dementsprechend vergrößert sich bei fehlender Torsion der endokardiale Stress. Das Resultat sind höherer Sauerstoffverbrauch und eine reduzierte systolische Funktion.^{84, 85} Erhöhte Vorlast und erhöhte Kontraktilität wirken sich positiv auf den Twist aus, wohingegen Nachlastserhöhungen den Twist erniedrigen. Mit zunehmendem Alter nimmt der Twist aufgrund degenerativer myokardialer Veränderungen ab.⁸⁴

1.4 Modalitäten der Strain Messung

Strain kann echokardiographisch via Gewebedoppler und Speckle Tracking, aber auch mittels radiologischer Bildgebung erhoben werden. Die Messung ist nicht an die Echokardiographie gebunden, Strain kann kernspintomographisch und computertomographisch gemessen werden.^{88,89} Bei radiologischen Messungen limitieren organisatorische und patientenbedingte Faktoren die routinemäßige Anwendung im klinischen Alltag: bei kernspintomographischen Messungen können implantierte Herzschrittmacher/CRT (cardiac resynchronization therapy) oder Klaustrophobie Kontraindikationen darstellen.⁸⁴ Zeit-, Kostenintensivität und eingeschränkte Verfügbarkeit schränken die standardmäßige Verwendung ein. Die echokardiographische Messung ist am einfachsten anwendbar und praktisch überall verfügbar. Es gibt zwei Modalitäten der echokardiographischen Strain-Messung, die sich in ihrer Methodik grundsätzlich unterscheiden: Der erste Ansatz bedient sich der Messung mittels Gewebedoppler, der zweite Ansatz ist das Speckle Tracking. Dopplersonographische Messungen von Strain Parametern beruhen auf der Messung myokardialer Geschwindigkeiten und messen primär die Strain Rate. Aus der Strain Rate wird der Strain als mathematisches Integral abgeleitet.⁹⁰ Da Geschwindigkeiten gemessen werden, misst die dopplersonographische Messung den *natural strain*. Statt einer Ausgangslänge $L(0)$ wird als Nullpunkt der Zeitpunkt $t(0)$ genommen. Die Deformation errechnet sich aus der Differenz der Geschwindigkeiten zum Zeitpunkt $t(0)$ und t . Man kann Strain und Strain Rate entlang aller Vektoren messen, allerdings kann lediglich in axialer Richtung entlang im eingestellten Ultraschallsektor gemessen werden. Die Methode ist abhängig vom Anlotungswinkel (siehe Abbildung 2).⁸⁰ Schon ab 20° Abweichung werden Strain und Strain Rate signifikant unterschätzt. Daher ist die Durchführbarkeit der Messung im Vergleich zum Speckle Tracking reduziert.⁹¹ Die Frame Rate sollte >130 frames per second (fps) betragen, andernfalls würde die Strain Rate durch eine niedrige zeitliche Auflösung unterschätzt.⁸³ Obligatorisch ist eine gute Bildqualität mit mindestens drei Herzzyklen. Die inter- und intrauntersucherabhängige Variabilität beträgt 10-15% und die Auswertung erfordert Zeit und erfahrene Analysten.^{92,93} Eine

Einleitung

genaue Beschreibung der Gewebedoppler-Messung des Strain bietet das ASE/EAE Konsensus Statement der *Japanese Society of Echocardiography*.⁷⁷ Die Reduktion potentieller Störfaktoren und die Vor- und Nachteile werden dort detailliert erörtert.

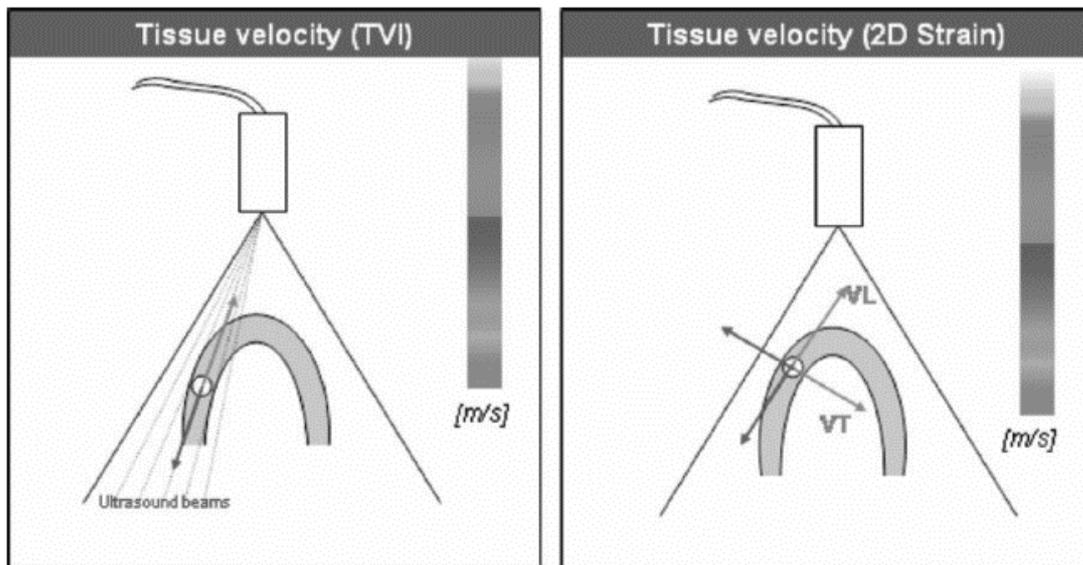


Abbildung 1: Strain Imaging mittels Gewebedoppler versus Non-Doppler Messungen (unabhängig vom Anlotungswinkel).⁹⁴

1.4.1 2D Speckle-Tracking Echokardiographie

2D Speckle Tracking fällt unter die Kategorie des „grey scale speckle tracking“, da B-Mode Ultraschallbilder ausgewertet werden. Die Qualität der Echokardiographien ist die Basis für eine reliable Auswertung. Die räumliche und zeitliche Auflösung und die Tracking-Qualität sind an eine Frame-Rate von >40 fps gebunden.⁹⁵ Im apikalen Blick der parasternal langen Achse wird der longitudinale Strain gemessen; in der parasternal kurzen Achse der zirkumferentielle und radiale Strain.⁹⁶

Speckles sind natürliche akustische Marker mit einer Größe von 20-40 Pixeln, die sich während des Herzzyklus als Einheit bewegen und von der Software verfolgt werden (*tracking*).^{97,96} Es wird die relative Bewegung der Speckles zueinander im Ultraschallbild gemessen. Sie bewegen sich entweder aufeinander zu (z.B. während der Systole in longitudinaler Richtung) bzw. voneinander weg (z.B. während der Diastole in longitudinaler Richtung, siehe Abbildung 3).

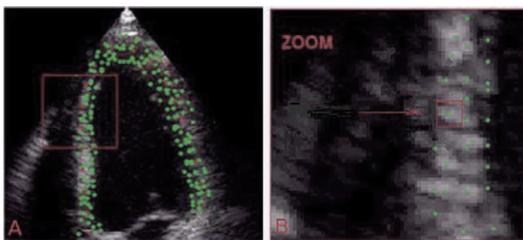


Figure 1 Two-dimensional strain software identifies natural acoustic markers in myocardium in actual size (A) and zoom (B). *Green dots*, Center of each acoustic marker.

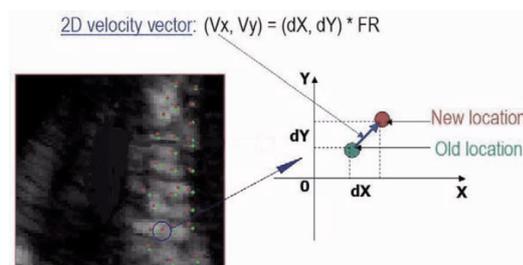


Figure 2 Real-time tracking of natural acoustic marker during two consecutive frames by 2-dimensional strain software.

Abbildung 2: Prinzip der Verfolgung von Speckles von Bild zu Bild während des Herzzyklus.⁹⁸

Die lokale Gewebebewegung hinterlässt einen charakteristischen „Fingerabdruck“. Je nach Positionswechsel benachbarter Speckles entstehen Kontraktions- oder Relaxationsmuster.⁹⁸ Damit ist es nicht abhängig vom Schallwinkel. Da keine Geschwindigkeiten, sondern Längenverhältnisse mit einer Referenz Ausgangslänge $L(0)$ gemessen werden, wird der Lagrangian Strain erhoben.⁸⁹ Validationsmessungen des 2D STE mit dem kardialen MRT

Einleitung

sowie der Sonomikrometrie in vitro zeigten hohe Korrelationen und eine gute Reproduzierbarkeit.^{88,91, 99} Als sehr robuster Parameter erwies sich hierbei der globale longitudinale Strain.⁹⁹

1.5 Klinische Relevanz von Strain und Strain Rate

Longitudinaler systolischer Strain, systolische und diastolische Strain Rate haben diagnostische und prognostische Wertigkeit bei ischämischen Herzerkrankungen, Klappenerkrankungen, Kardiomyopathien und therapieinduzierten Kardiomyopathien.¹⁰⁰ Zugrunde liegende kardiovaskuläre Risikofaktoren verfügen über verschiedene Pathomechanismen, denen ein chronischer Inflammationsstatus gemeinsam ist.^{60, 61, 101, 102}

Ein aktuelles klinisches Beispiel ist erneut die HFpEF, die aufgrund einer normwertigen LVEF als „diastolische Herzinsuffizienz“ betitelt wird und seit den 1970ern in den großen Studien initial als „Nebenprodukt“ bei hypertropher Kardiomyopathie und pharmakologischen Studien zu Remodeling nach Myokardinfarkt Aufmerksamkeit gewann.⁵³ Sie betrifft ein heterogenes Patientenkollektiv, vor allem ältere Patienten mit arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus und Adipositas.⁵³ Als pathophysiologische Mechanismen wurden erhöhte myokardiale Steifheit mit konsekutiver verkürzten isovolumetrischen Relaxationszeit und reduzierter LV Füllung identifiziert, die zu einer erhöhten diastolischen Steifheit und konzentrischem Remodeling führen.⁵³ Die progrediente Steifheit reduziert den GLPS und impliziert eine systolische Funktionsstörung, die die kontraktile myokardiale Reserve einschränkt.⁵³

Die Diagnostik ist schwierig, da es an harten Kriterien mangelt und betroffene Patienten sich initial mit unspezifischen Symptomen und einer echokardiographisch normwertigen LVEF präsentieren.⁵⁰ Parallel zu einer diastolischen Dysfunktion entwickelt sich eine subklinische systolische Dysfunktion. Der GLPS ist dabei häufig bereits im Frühstadium reduziert, während zirkumferentieller und radialer Strain sich im Normbereich befinden.^{103,37} Dopplersonographische Parameter wie die Mitralannulusgeschwindigkeit werden zur Diagnose einer diastolischen Dysfunktion herangezogen. Durch die zusätzliche Messung der frühdiastolischen Strain Rate zeigte sich eine bis zu 20% höhere Detektionsrate und ein prognostischer Vorteil bei kardiovaskulären Risikopatienten.¹⁰⁴ Der Grad der diastolischen Dysfunktion scheint unabhängig von der LVEF ein früher

Einleitung

prognostischer Faktor der Mortalität zu sein und korreliert laborchemisch mit dem BNP-Serumlevel.^{56, 105, 106}

Routinemäßig hat der globale longitudinale Strain bisher das größte Anwendungsspektrum. Er ist der sensitivste Parameter zur Detektion einer subklinischen kardialen Dysfunktion.^{34, 87, 107, 83, 108, 109} In Langzeitanalysen von Niedrigrisikogruppen war der GLPS ein unabhängiger Prädiktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.^{110, 111} Systolische und frühdiastolische Deformationsparameter zeigten in der Ruhediagnostik inapparenter Koronarstenosen bei kardiovaskulären Risikopatienten sensitivere und spezifischere Ergebnisse als die restlichen Parameter.^{109, 112} Bei ischämischen Prozessen ist neben der systolischen Funktion auch die frühe aktive diastolische Relaxation gestört und führt zu progredientem Remodeling mit konsekutiver Ventrikeldilatation.¹¹³ Die frühdiastolische SR korreliert mit dem linksventrikulären Füllungsdruck und hat prognostische Information auch im Hinblick auf das Outcome nach Myokardinfarkt.^{112, 114} Prognostische Relevanz für Mortalitäts- und Hospitalisationsraten wurden für longitudinalen Strain und diastolische echokardiographische Messungen besonders im älteren kardiovaskulären Risikokollektiv nachgewiesen.¹¹⁵ Studien zum Nutzen der spätdiastolischen Strain Rate sind rar und zeigen keine signifikante Überlegenheit bezüglich der Aussagekraft einer diastolischen Dysfunktion.¹¹⁶ Das Anwendungsspektrum reicht aufgrund der frühen Detektion einer subklinischen Dysfunktion im präventiven Setting bis zur Nachsorge im Bereich der Kardiochirurgie. Beispielsweise hat sich der GLPS in der sechsmonatigen Kontrollechokardiographie nach Herztransplantation als nicht invasiver Parameter neben der endomyokardialen Biopsie zur Detektion einer subklinischen Abstoßungsreaktion in den Leitlinien der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) Einzug gefunden.¹¹⁷

Auch bei anderen Erkrankungen mit Beteiligung des kardiovaskulären Systems bietet Strain Imaging eine Möglichkeit der Detektion einer frühen kardialen Mitbeteiligung, wie beispielsweise bei der chronischen Niereninsuffizienz.¹¹⁸ Ein Beispiel seltenerer Erkrankungen ist Morbus Fabry, eine lysosomale Speicherkrankheit, die zu einer progredienten diastolischen Dysfunktion führt. In

Einleitung

einer kleineren Fall-Kontroll-Studie bei Patienten mit Morbus Fabry zeigten sich GLPS und sSR als sensitivste Parameter einer diastolischen Dysfunktion im Gegensatz zu konventionellen Echoparametern und Strainvektoren.¹¹⁹

1.6 Referenzwerte und Einflussfaktoren

Abweichungen von Normalwerten (95% Range) und Erhebungen pathologischer Werte erfordert die Definition einer Norm durch Studien an „gesunden“ Kollektiven. Die Referenzwerte für den longitudinalen Strain zeigen eine signifikante Streubreite zwischen einzelnen Studien, wobei sowohl die Größe der Kohorten als auch die Definition „gesund“ variieren.¹²⁰ Für diastolische Strain Parameter gibt es aktuell noch keine Referenzwerte.

Die Indikation für geschlechtsspezifische Referenzwerte wird in mehreren Studien bekräftigt. Der Einfluss des Geschlechts auf den longitudinalen systolischen Strain zeigte einen einheitlichen Trend in mehreren Studien. Frauen wiesen negativere Werte als Männern auf.¹²⁰⁻¹²⁹ Die Assoziation mit dem Alter lieferte konträre Ergebnisse¹²⁰⁻¹³⁰. Zudem fehlen Daten zur diastolischen myokardialen Deformation via Speckle Tracking und die Assoziation mit Geschlecht und Alter. Die Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion mit dem Alter ist von der Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren abhängig.¹³¹ Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus, Raucherstatus und Dyslipidämie waren mit verschlechterter systolischer^{34, 35, 37-45, 132-138} und diastolischer myokardialer Deformation^{34, 39-43, 45, 46, 136} assoziiert. Diese Ergebnisse entstammen jeweils Studien an kleineren Kollektiven^{34, 35, 37, 38, 41, 132, 133, 135}, die sich meist auf einen einzelnen kardiovaskulären Risikofaktor fokussierten^{35, 37, 42, 45, 47, 132} oder nur bestimmte Altersgruppen einschlossen^{35, 42, 44, 132, 136, 137}.

Auch die Ethnie der Studienpopulation scheint bei der Interpretation der Referenzwerte eine Rolle zu spielen und sollte als Einflussfaktor beachtet werden. Unterschiede hinsichtlich der Werte der myokardialen Deformationsparameter, Prävalenz und individuellen Sensitivität auf kardiovaskulären Risikofaktoren sind in einzelnen ethnischen Gruppen unterschiedlich präsent und implizieren ethniespezifische Referenzwerte.¹³⁹⁻¹⁴¹ Bisher existieren keine Referenzwerte für eine größere kaukasische Kohorte, die den Gesundheitsstatus nach eng gefassten Kriterien definiert.

1.7 Ziele

Die hier vorgelegte Arbeit verfolgte folgende Ziele:

- 1) Die Erstellung von in Deutschland anwendbaren Referenzwerten für systolische und diastolische myokardiale Deformationsparameter.
- 2) Die Untersuchung des Zusammenhangs der systolischen und diastolischen Deformation mit
 - a. Geschlecht und Alter
 - b. anthropometrischen und echokardiographischen Variablen
 - c. dem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Adipositas, Diabetes mellitus, Raucherstatus, Dyslipidämie).

2 Material und Methoden

2.1 STAAB-Studie

2.1.1 Studienpopulation und Rekrutierungsmodus

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten der prospektiven bevölkerungsbasierten Kohorte der STAAB-Studie („Characteristics and Course of Heart Failure **STAg**s **A** and **B**“) analysiert. Die Daten entstammen der ersten Interim-Analyse an Probanden, die bis Dezember 2015 in die Studie eingeschlossen wurden. Das Akronym STAAB bezieht sich auf die in der Einleitung unter Punkt 1.1 beschriebenen asymptomatischen Stadien A und B der Herzinsuffizienz. An einer repräsentativen Zufallsstichprobe (n=5000) der Würzburger Allgemeinbevölkerung im Alter von 30-79 Jahren wurden Prävalenz und Ätiologie der asymptomatischen Herzinsuffizienz untersucht. Die ausführliche Methodik wurde von Wagner et al. beschrieben.¹⁴²

Die ethische Unbedenklichkeit der Studie wurde vom Ethikkomitee der Medizinischen Fakultät mit positivem Votum (#98/13) beschieden. Die Datensicherheit wurde vom Datenschutzbeauftragten der Universität Würzburg (J-117.605-09/13) geprüft und genehmigt. Alle Teilnehmer erteilten ihr schriftliches Einverständnis vor Beginn der Untersuchungen.

2.1.2 Untersuchung

In der STAAB Untersuchungsstraße wurden physischer und kognitiver Status der Probanden erhoben. Eine detaillierte Beschreibung findet sich im Methodenpaper von Wagner et al.¹⁴² Die für die vorliegende Arbeit relevanten Untersuchungen werden kurz vorgestellt.

Interview:

Im Basis- und Arztinterview wurden sozioökonomische und lebensstilbasierte Informationen sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren erfragt. Unter anderem wurde der Raucherstatus erfragt, Studienteilnehmer mit regelmäßigem Konsum jeglicher Tabakprodukte wurden als „Raucher“ klassifiziert. Als Nichtraucher

Material und Methoden

galten per definitionem Studienteilnehmer, die lebenslang insgesamt weniger als 100 Zigaretten oder ähnliche Tabakprodukte geraucht hatten. Der Konsum von >100 Zigaretten oder ähnliche Tabakprodukten sowie abstinente Raucher wurden als Extraucher definiert. Die ärztliche Untersuchung war auf den kardiopulmonalen Status fokussiert: Herz, Lunge, Karotis-Arterien wurden auskultiert und der vaskuläre Status (periphere Ödeme) erhoben.

Kardiovaskuläre Basisuntersuchungen:

Der Blutdruck wurde mit dem Gerät HEM 705 IT der Firma Omron zweimal in Ruhe nach einer Wartezeit von 5 Minuten bei einer Wartezeit von zwei Minuten gemessen. Bei einer Differenz von >10 mmHg wurde eine dritte Messung zum Ausschluss von Messfehlern durchgeführt. Nach einer Liegezeit von 10 Minuten wurde ein Ruhe-EKG geschrieben.

Anthropometrie:

Die anthropometrischen Messungen beinhalteten Körpergewicht, Körperumfänge (Brustumfang, Taillenumfang), Körpergröße und Bioimpedanzanalyse (BIA).

Labor:

Es wurde ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt. Voraussetzung war Nüchternheit, kein bekannter Diabetes, keine antidiabetische Medikation, Nüchtern-Blutzucker $\leq 11,1$ mmol/L, anamnestisch keine Schwangerschaft, keine akuten Erkrankungen innerhalb der letzten 24 Stunden oder chronisch gastrointestinale Erkrankungen. Der Nüchtern-Blutzucker und der Blutzucker nach 2 Stunden wurden gemessen. Als physiologisch galt ein Nüchtern-Blutzucker von $< 5,6$ mmol/L, $< 7,8$ mmol/L nach 2h. Eine abnorme Glukosetoleranz wurde bei einem Nüchtern-Blutzucker von $5,6$ – $6,9$ mmol/L und $7,8$ – $11,1$ mmol/L nach 2h definiert, ein Diabetes mellitus bei Blutzuckerwerten $> 7,0$ mmol/L nüchtern, $> 11,1$ mmol/L nach 2h.

Laborchemisch wurden im nüchternen Zustand Blutbild, Lipidprofil, Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, Albumin, HbA1c, Urin-Stix und Urinstatus abgenommen.

Weitere Untersuchungen:

Während der Wartezeit zwischen den Stationen wurde ein Selbstausfüllerbogen ausgefüllt. Weitere Stationen beinhalteten die Überprüfung der kognitiven Leistung (MoCA-Test) sowie eine zahnärztliche Untersuchung.

2.1.3 Echokardiographie

Für die standardisierte transthorakale Echokardiographie wurde ein High-end-ultrasound GE Vivid S6 Gerät mit einem M4S-RS Schallkopf verwendet. Die Echokardiographie erfolgte in 30° Oberkörperhochlage in Linksseitenlage unter 3-Kanal-EKG-Monitoring. Es wurden mindestens drei EKG-Zyklen aufgenommen. Links- und rechtsventrikuläre Funktion sowie die Klappenfunktion wurden detailliert beurteilt. Wie im Methodenpaper beschrieben, wurden diastolische Funktion und linksatrialer Füllungsdruck mittels *pulsed wave* Doppler des Mitralklappeneinflussprofils (E, A, E/A, Dezelerationszeit, Dauer der mitralen A-Welle) und des pulmonalvenösen Flusses (systolischer und diastolischer Fluss, umgekehrte A-Wellen Flussdauer), *pulsed wave tissue* Doppler e' am lateralen und septalen Mitralklappenannulus (e' septal und lateral, E/e'), *continuous wave* Doppler der Trikuspidalregurgitation (systolische Jet- Geschwindigkeit, Druckgradient) und die isovolumetrische Relaxationszeit gemessen.¹⁴²

2.1.4 2D Speckle-Tracking

Die Daten wurden dem Datenauszug des 04.10.2016 mit n=1818 Probanden der ersten Rekrutierungswelle bis Dezember 2015 entnommen. Das Gesamtkollektiv wurde durch das Kriterium „gesund“ in zwei Subkollektive eingeteilt. Gesunde Probanden erfüllten kein Kriterium der kardiovaskulären Risikodefinition (s. Kapitel 2.2). Nichtgesunde erfüllten mindestens ein Kriterium. Die Auswertung erfolgte in zwei Schritten. Die echokardiographische Speckle Tracking Auswertung fand bis Proband n=1677 konsekutiv statt. Die restlichen Auswertungen wurden selektiv an Gesunden durchgeführt, um deren Anteil in der ersten Interimsanalyse zu erhöhen und eine höhere statistische Power der Normwerte zu erzielen.

Die Auswertung wurde von zwei geschulten Untersuchern (B.W., M.C.) durchgeführt. Die Schulung erfolgte durch Dr. Dan Liu, Ärztin am Universitätsklinikum Würzburg. In einer zweiwöchigen Trainingsphase im Oktober 2015 wurden die ersten 20 Echokardiographien unter Aufsicht von Dr. Liu ausgewertet. Im Anschluss wurden 50 Echokardiographien von Dr. Liu korrigiert, Verbesserungen erarbeitet und besprochen. Problematische Auswertungen wurden in wöchentlichen Treffen besprochen und korrigiert. Für die Speckle Tracking Analyse wurde EchoPAC® PC Version 113, GE Healthcare, Buckinghamshire, Großbritannien verwendet. Die Daten wurden in einer Datenbank mit Microsoft Access gespeichert, die vom Institut für Epidemiologie und Biometrie der Universitätsklinik Würzburg erstellt wurde. B-Mode Ultraschallbilder des linken Ventrikels wurden im apikalen Vier-, Zwei- und Dreikammerblick im Hinblick auf a) globalen und segmentalen longitudinalen *peak systolic strain*; b) systolische sowie früh- und spätdiastolische Strain Rate; c) Herzfrequenz; d) Frame Rate; e) Herzrhythmus ausgewertet.

Die graphische Darstellung des linken Ventrikels in Segmente ermöglichte die Darstellung der regionalen Perfusion. Es gibt 16-, 17- oder 18-Segmentmodelle, die Segmente sollen möglichst gleichgroße Anteile myokardialer Masse repräsentieren (siehe Abbildung 4).⁷⁴

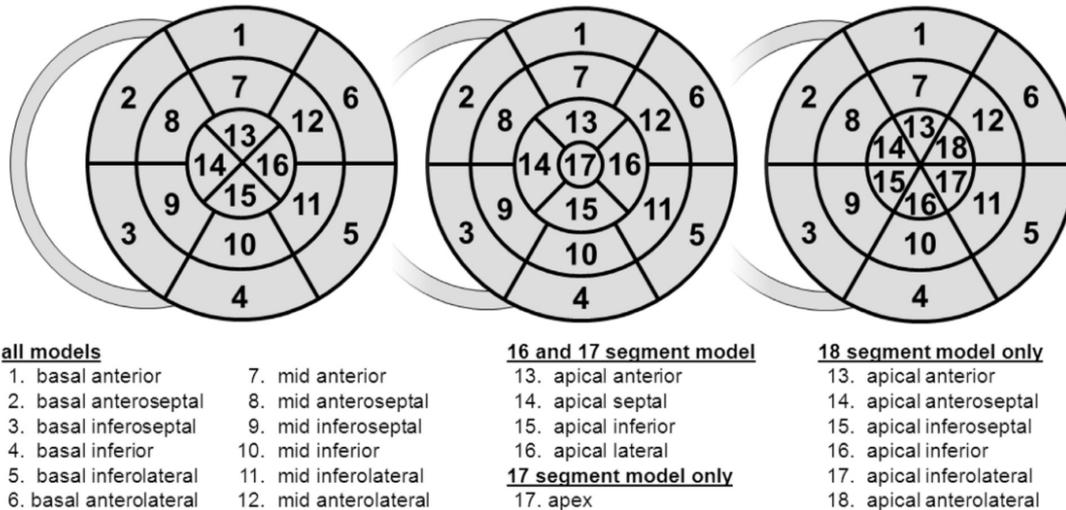


Abbildung 3: Echokardiographisches 16-, 17- und 18-Segmentmodell. ⁷⁴

Für die vorliegende Arbeit wurde ein 18-Segmentmodell gewählt, das sich in der stärkeren Gewichtung des Apex von den anderen Modellen unterscheidet. Das 17-Segmentmodell wird für das *functional imaging* nicht empfohlen, da der Apex ein eigenes Segment besitzt, sich funktionell gesehen aber nicht kontrahiert. ⁷⁵

2.1.5 Ablauf der Analyse

Zur 2D Strain Analyse wurde EchoPac geöffnet und die STAAB Probanden-ID aus dem Remote-Archiv aufgerufen. Gleichzeitig wurde die Datenbank in Microsoft Access geöffnet, die auf dem S-Laufwerk des Universitätsklinikums Würzburg gespeichert wurde. Die Basisdaten des jeweiligen Probanden (Probanden-ID, Geburtsdatum, Tag der Untersuchung, SAP-Nummer und ID-Nummer), die unter Patienten Info im EchoPac Programm aufgerufen werden können, wurden in die Datenbank eingetragen.

Vor Beginn der Speckle Tracking Analyse wurde die Endsystole im cw-Doppler manuell bestimmt (Schluss der Aortenklappe bzw. AVC-Zeit). Die AVC-Zeit wurde von der Software im Regelfall automatisch bestimmt. Falls eine grobe Abweichung der automatisch erhobenen AVC Zeit in den drei Kammerblicken bestand, konnte die Software auf die manuell gemessene Zeit zurückgreifen. Für die Strain Analyse wurde der Vierkammerblick, der Zweikammerblick und zuletzt der Dreikammerblick in der parasternal langen Achse aufgerufen.

Folgendes Procedere wurde an jedem Bild durchgeführt: Auswahl „Q-Analyse“ und „2D strain“ im Programm. Zur optimalen Darstellung des Endokards wurde die Grauskalierung angepasst. Von drei aufgezeichneten Herzzyklen wurde zur Analyse ein Zyklus benötigt. Bei Artefakten oder unvollständiger Aufzeichnung wurde der Zyklus vom Untersucher manuell ausgewählt. Besonders relevant war die Auswahl bei instabiler Herzfrequenz, Extrasystolen, etc., andernfalls wurde der in der Regel der mittlere Zyklus automatisch ausgewählt. Nun wurde die endokardiale Grenze manuell entlang der Kurvatur des LV von septal nach lateral durch einen „*point-and-click approach*“ definiert.⁹⁶ Die Software bestimmte nach manueller Bestätigung der exakten Endokarddefinition eine „*region of interest*“ (ROI). Durch automatisches Prozessieren der Software wurde jede Wand in drei Segmente eingeteilt, sodass sich pro Kammerblick sechs Segmente ergeben. Die ROI bestand aus drei Linien entsprechend der endo-, myo- und epikardialen Definition.⁹⁶

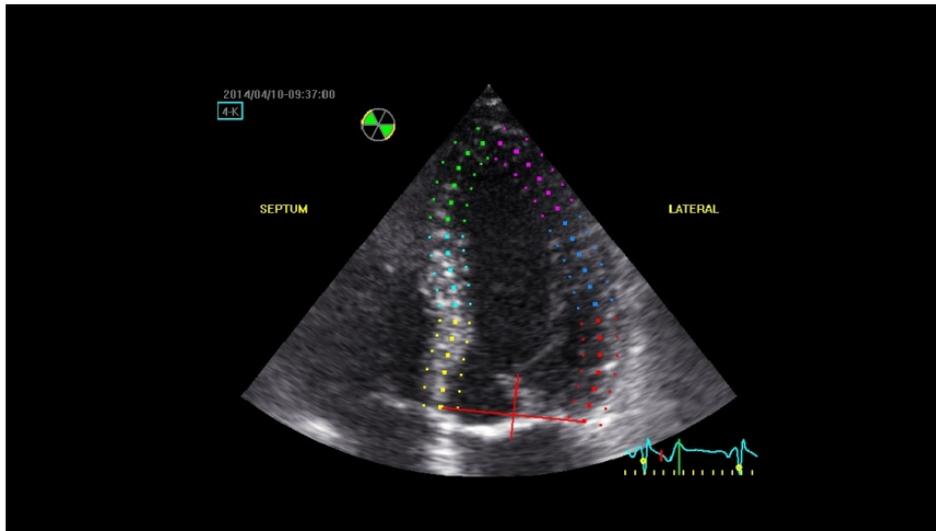


Abbildung 4: Positionierung des ROI im 4-Kammerblick.

Quelle: Eigene Darstellung.

Die Validation des ROI erfolgte visuell durch den Untersucher und umfasste die korrekte Positionierung der ROI entlang der gesamten Kurvatur und die Speckle- Bewegungen in jedem Segment während des Herzzyklus (siehe Abbildung 5). Die visuelle Identifikation von Reverberationen, *drop-outs* oder *foreshortening* als kann ursächlich für inadäquates Tracking und gegebenenfalls Ausschluss betroffener Segmente sein. Drop-outs betreffen einzelne Segmente, die im Ultraschallbild nicht vollständig dargestellt sind. Foreshortening ist ein Phänomen des Apex. Je nach Ausrichtung des Ultraschallstrahls schneidet die entsprechende Ultraschallebene den Apex nicht zentral an und stellt sich rund anstatt spitz dar. Bei suboptimaler Positionierung erfolgte die manuelle Readjustierung. Ein glatter Kurvenverlauf der ROI sollte gewährleistet sein. Dabei ist auf eine ausreichende Breite der ROI zu achten, um Strain und Strain Rate nicht zu unter- oder überschätzen.^{143, 144} Das Endokard wurde ohne Einschluss von Papillarmuskeln definiert. Bei Vorliegen einer septalen Hypertrophie wurde das Septum miteingeschlossen. Die Kurvatur folgte nicht der Hypertrophie, sondern wurde ihr angepasst. Atrien, Aortenklappe und Mitralannulus wurden basal nicht in die ROI

eingeschlossen.¹⁴⁵ Die Tracking Qualität wurde von der Software und durch den Untersucher überprüft.

Segmente wurden ausgeschlossen, falls

- a) mangelnde echokardiographische Qualität kein adäquates Tracking durch Artefakte wie Reverberationen, *foreshortening*, *drop-outs* oder Schallschatten erlaubte (manueller Ausschluss, falls die Qualität vom Untersucher im Gegensatz zur Software als inadäquat befundet wurde);
- b) die Speckle Bewegung intrasegmental visuell vom Untersucher nach probater Readjustierung als unzureichend bewertet wurde.

Nach Adjustierung prozessierte die Software Strain und Strain Rate Kurven (siehe Abbildung 6). Auf der x-Achse wurde das EKG abgebildet, das die AVC-Zeit als Endsystole und den Peak der R-Zacke als Enddiastole definierte. Die y-Achse bildete die Strain-Werte ab. Endo-, myo- und epikardialer Strainparameter wurden ausgegeben, für die vorliegende Arbeit ist nur der myokardiale Strain relevant.

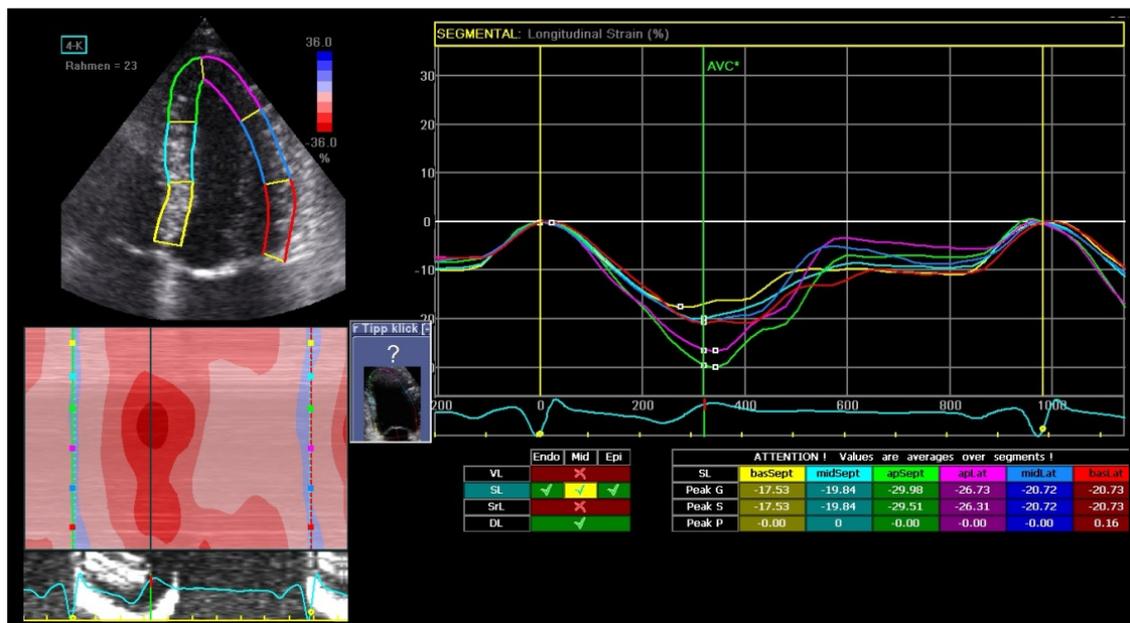


Abbildung 5: Ausgabe der segmentalen Strain Kurven im 4-Kammerblick.

Quelle: Eigene Darstellung.

Strainwerte jedes Segments wurden durch eine farblich kodierte Kurve dargestellt. Die Durchschnittskurve aller sechs Segmente eines Kammerblicks wurde durch eine weiß-gestrichelte Kurve gekennzeichnet. Im Uhrzeigersinn wurde von basal über apikal nach lateral farblich wie folgt kodiert: gelb, hellblau, grün, lila, blau, rot. Im vorliegenden Fenster ist der Strain zusätzlich im M-Mode dargestellt.

Die genaue Definition des Herzzyklus ist für die Messung des *peak systolic strain* relevant. Die Endsystole wurde automatisch durch die AVC-Zeit festgelegt, die Enddiastole elektrokardiographisch als Peak der R-Zacke. Da Speckle Tracking den Lagrangian Strain misst, entspricht die Enddiastole der Referenzlänge $L(0)$ und muss genau bestimmt sein.⁸⁸ Ist die automatische Messung aufgrund von EKG-Artefakten nicht möglich, kann sie manuell bestimmt werden. Um die Strain Rate zu bestimmen, wurden die Strain Rate Kurven unter „longitudinale Parameter – SR“ aufgerufen. Die farbliche Repräsentation der Kurven ist farblich analog dem Strain. Die Strain Rate Messung erfolgte analog: systolisch wurde der Cursor manuell in den systolischen Peak der weiß gestrichelten Durchschnittskurve gelegt und der Wert abgelesen; früh- und spätdiastolisch wurde der Cursor in die E- und A-Welle gelegt und die Werte abgelesen.

Die finale Darstellung der Strain Werte erfolgte im *bull's eye* (siehe Abbildung 7). Numerische und graphische Informationen des globalen und segmentalen *peak systolic strain* wurden in 18 Segmenten dargestellt. Segmentale Inhomogenitäten des Strain wurden dabei durch Farbumschläge von rot nach blau illustriert. Negative Strain Werte wurden durch eine Palette an Rottönen dargestellt. Je heller das Rot, desto mehr näherten sich die Werte Null, positive Werte wurden durch blaue Farbtöne repräsentiert, die mit steigenden Werten an Intensität zunehmen. In Abbildung 7 sind basal inferior und basal anteroseptal hellere Bereiche zu sehen, die im ansonsten homogenen Ventrikel einen verminderten Strain abbilden. Zusätzlich zur farblichen Unterlegung ist der numerische Wert in jedem Segment eingetragen. Wurde ein Segment in der

Analyse ausgeschlossen, ersetzt ein grau gefärbtes Segment mit einem X anstatt des Wertes die ansonsten farbliche Kodierung.

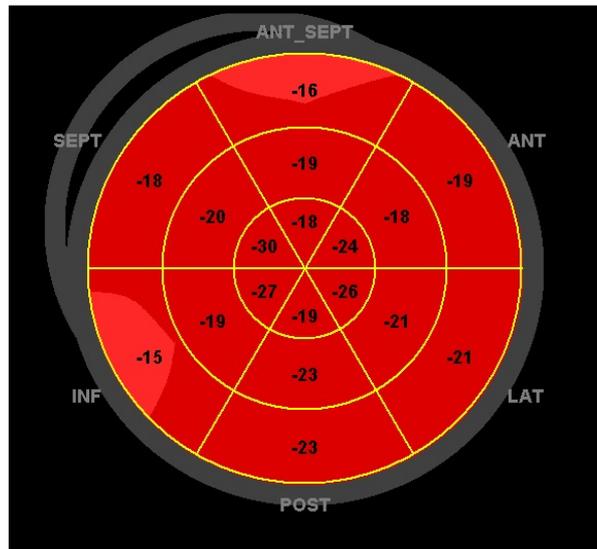


Abbildung 6: Bulls Eye mit 18 Segmenten.

Quelle: Eigene Darstellung.

Unterhalb des *bulls eye* wurden globale Strain Werte der drei Kammerblicke sowie der globale Strain des gesamten linken Ventrikels abgebildet. Der globale Strain wurde aus der Gesamtheit der Krümmung berechnet, die sich in diesem Algorithmus wie **eine** Region of Interest verhielt. Der Wert stimmte mit dem arithmetischen Mittel der sechs einzelnen ROI überein, wenn diese anteilmäßig gleichwertig gewichtet wurden. Dies ist kaum zu gewährleisten, da der Untersucher bei suboptimaler echokardiographischer Qualität adjustierte und korrigierte.⁷⁵ Wurde ein Segment ausgeschlossen, konnte der globale Strain gemessen werden. Falls mehr als zwei Segmente ausgeschlossen wurden, wurde der globale Strain („GLPS_Avg“, siehe Abbildung 8) nicht mehr automatisch berechnet, da die Krümmung als ein Segment angenommen wurde.¹⁴⁶ Der globale Strain wurde definiert als:

„Global strain (%) = $[L(\text{end-systole}) - L(\text{end-diastole})] / L(\text{end-diastole}) \times 100\%$.

L ist die Länge der ROI¹⁴⁷

Material und Methoden

Das *bull's eye* wurde bei fehlendem Sinusrhythmus nicht angezeigt. In diesem Fall konnten keine globalen Strain Werte ermittelt werden und die segmentalen Werte wurden aus jedem Kammerblick entnommen und auf die erste Kommastelle gerundet. Die AVC-Zeit wurde manuell gemessen. Das *bull's eye* lieferte zudem Informationen über die automatisch gemessene AVC-Zeit, Herzfrequenz und die Frame Rate (frames per second).

2.1.6 Ausschlusskriterien

Um bestmögliche Analysebedingungen zu erzielen, wurden folgende Ausschlusskriterien in Übereinstimmung mit Leitlinien und/oder größeren Studien festgelegt.

1. >2 aneinander angrenzende Segmente waren nicht auswertbar: „When regional tracking is suboptimal in more than two myocardial segments, the calculation of GLS should be avoided.“⁷⁴
2. Falls 1 oder 2 Segmente ausgeschlossen wurden: Bei einem ausgeschlossenen Segment kann die Software den GLPS des gesamten LV noch berechnen. Bei Ausschluss von zwei Segmenten nicht mehr.
3. In Übereinstimmung mit dem Software-Algorithmus und Cho GY et al: „global strain is the change of the whole myocardium, not an averaged value of each segmental strain, and L is the whole LV myocardium as one big segment.“¹⁴⁶
4. Fehlt ein Kammerblick, werden GLPS und GLSR aus den anderen beiden berechnet laut Reisner et al.¹⁴⁷; allerdings sollte GLPS aus der U-Shape des gesamten Ventrikels berechnet werden
5. Die Frame Rate sollte 40-90 fps betragen¹³⁴, entsprechend der EchoPac GE Software 40-80fps.

2.2 Definition eines Referenzkollektivs („Gesunde“)

Probanden wurden in ein gesundes Referenzkollektiv und ein kardiovaskuläres Risikokollektiv eingeteilt. Sie wurden jeweils nach Geschlecht und Altersgruppen stratifiziert (30-39 Jahre, 40-49 Jahre, 50-59 Jahre, 60-69 Jahre und 70-79 Jahre).

Definitionsgemäß erfüllen **Gesunde** alle der nachfolgenden Kriterien (bei mindestens einem positiven Kriterium lag ein kardiovaskulärer Risikostatus vor):

1. Kein Hypertonus: RR < 140/90 mmHg¹⁴⁸ und keine antihypertensive Medikation
2. Keine Dyslipidämie: LDL-Cholesterin <190 mg/dl¹⁴⁹ und keine lipidsenkende Medikation
3. Keine kardiovaskuläre Erkrankung (CVD): keine CVD (Eigenanamnese), kein Myokardinfarkt (Eigenanamnese), keine PTCA/Stent (Eigenanamnese), keine pAVK (Eigenanamnese)
4. Kein Diabetes mellitus: FPG (fasting plasma glucose) <7.0 mmol/l, 2h FPG < 11,1 mmol/l, oder HbA1c < 6,5%¹⁵⁰
5. Kein Raucher: Eigenanamnese (aktiver Raucher und Ex-Raucher)
6. Kein Schlaganfall: Eigenanamnese
7. Keine pAVK: Eigenanamnese
8. Kein Übergewicht: BMI ≤30 kg/m² ¹⁵¹

Der Sinusrhythmus wurde aufgrund der Auswertungsbedingungen vorausgesetzt. Bei Vorhofflimmern oder Herzrhythmusstörungen konnte die zeitliche Definition von Systole und Diastole während der Auswertung nicht gewährleistet werden.⁹⁶

2.3 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS (Version 23, SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Graphiken im Anhang wurden teils mit SPSS (Version 25, SPSS Inc., Chicago, USA) erstellt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Kategoriale Variablen wurden in Prozent (%) angegeben. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0.05$ angenommen.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels t-Test nach Student oder ANCOVA (Kovarianzanalyse) überprüft. Unterschiede innerhalb der Gruppen wurden mit Scheffe- oder Dunnett T3-Test geprüft. Die Varianzhomogenität mittels Levene- und Welch-Test geprüft. Systolische und diastolische Strain Rate wurden als Mittelwert aus den drei Werten der drei Kammerblicke gebildet.

2.3.1 Referenzwerte

Normalverteilungen von Strain und Strain Rate wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test getestet und im Histogramm und Q-Q-Plot dargestellt.

Streudiagramme illustrieren die Korrelation von Strain, Alter und Geschlecht und erlauben Rückschlüsse auf Alters-/Geschlechterabhängigkeit des Strain. Regressionsgeraden sind als Lowess Geraden dargestellt, die zu 90% ausgeglättet wurden.

Signifikante Änderungen des Strain durch das steigende Lebensalter (Annahme: signifikante Änderung bei 55 Jahren) wurden durch eine lineare Regressionsanalyse getestet. Bei einem Alter von 55 Jahren wurden zwei Regressionsgeraden aus der ursprünglichen modelliert; eine Gerade von 30-55 Jahren und die zweite von 55-79 Jahren. Die Signifikanz ihres Schnittwinkels wurde mittels Regression berechnet. Es erfolgte keine Berechnung für die SR, da sich optisch kein „Knick“ in der Kurve präsentierte.

Um beliebige Werte in Referenzkategorien einordnen zu können, wurden Perzentilen von der 05. bis zur 95. Perzentile angegeben (p05, p10, p25, p50, p75, p90, p95). Die Berechnung erfolgte mittels Regressionsanalyse unter Angabe der nicht standardisierten Residuen. Angabe der Geradengleichungen und daraus Berechnung der absoluten Werte für jeweilige Altersgruppen. Die

graphische Darstellung der Referenzwerte des GLPS und der SR erfolgte als Boxplots.

Segmentale Strainwerte wurden als Mittelwert und Standardabweichung nach Geschlecht und Altersgruppen stratifiziert. Die letzten beiden Altersgruppen wurden für diese Analyse zusammengefasst, um die statistische Power zu erhöhen, die aufgrund geringer Fallzahlen in der letzten Altersgruppe (70-79 Jahre) erheblich gemindert wurde. Die Varianzhomogenität wurde mit dem Levene-Test geprüft, als Globaltest wurden eine ANCOVA im Falle gegebener Varianzgleichheit und der Welch-Test im Falle ungleicher Varianzen ausgewertet ($p < 0.05$ im Levene-Test). Für Unterschiede zwischen den Gruppen wurden Scheffé-Test (gleiche Varianzen und signifikanter Globaltest) bzw. Dunnett-T3 Test (ungleiche Varianzen und signifikanter Globaltest) benutzt.

Der Einfluss von kontinuierlichen anthropometrischen, laborchemischen und echokardiographischen Variablen auf Strain und Strain Rate wurde mittels linearer Regression getestet. Einschluss bei 0,05 und Ausschluss bei 0,10. Angabe von Regressionskoeffizient B, 95% Konfidenzintervall (KI), p-Wert, R^2 und korrigiertem R^2 .

2.3.2 Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren

Verteilung der Risikofaktoren nach Geschlecht und Altersgruppe in Kreuztabellen. Darstellung der Verteilung kumulativer Risikofaktoren in Altersgruppen als Boxplot. Haupt- und Interaktionseffekte der kardiovaskulären Risikofaktoren wurden mittels des allgemein linearen Modells (ALM) getestet. Haupteffekte waren Alter, Geschlecht, „gesund“, die fünf kardiovaskulären Risikofaktoren und die Anzahl der Risikofaktoren. Interaktionseffekte wurden für Alter und Geschlecht, Risikofaktoren bzw. Anzahl der Risikofaktoren und Geschlecht getestet. Zudem wurde der Regressionskoeffizient, das 95% KI und der p-Wert (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$) angegeben.

2.3.3 Variabilitätsanalysen

Inter- und intrauntersucherabhängige Variabilität wurden an 20 randomisiert ausgewählten Echokardiographien getestet. Die interuntersucherabhängige Variabilität wurde von zwei Untersuchern unabhängig voneinander durchgeführt. Die Ergebnisse der Variabilitätsstudien wurden mittels Bland-Altman-Plots graphisch untersucht. Es wurde jeweils ein t-Test der Differenz gegen den Testwert 0 durchgeführt. Eine signifikante Abweichung von 0 zeigt eine mögliche Verzerrung an.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienkohorte

Das Kollektiv der ersten Interim-Analyse umfasste 1818 Probanden, von denen 542 (30%) als gesund und 1276 (70%) als nicht gesund eingestuft wurden.

Davon konnten bei 520 gesunden Probanden valide Echokardiographien erhoben werden, bei nicht gesunden Probanden waren es 1232

Echokardiographien (siehe Abbildung 8). Bis Proband 1677 wurde die Speckle Tracking Auswertung konsekutiv durchgeführt. Die restlichen Auswertungen wurden selektiv an Gesunden durchgeführt, um deren Anteil in der ersten Interimsanalyse zu erhöhen und eine höhere statistische Power der Normwerte zu erzielen. Bei 67% der Probanden konnte der GLPS bestimmt werden, die systolische und frühdiastolische SR bei 82% und für die spätdiastolische SR bei 83% der Probanden. Die Frame Rate lag beim Gesamtkollektiv bei 53 ± 11 1/min.

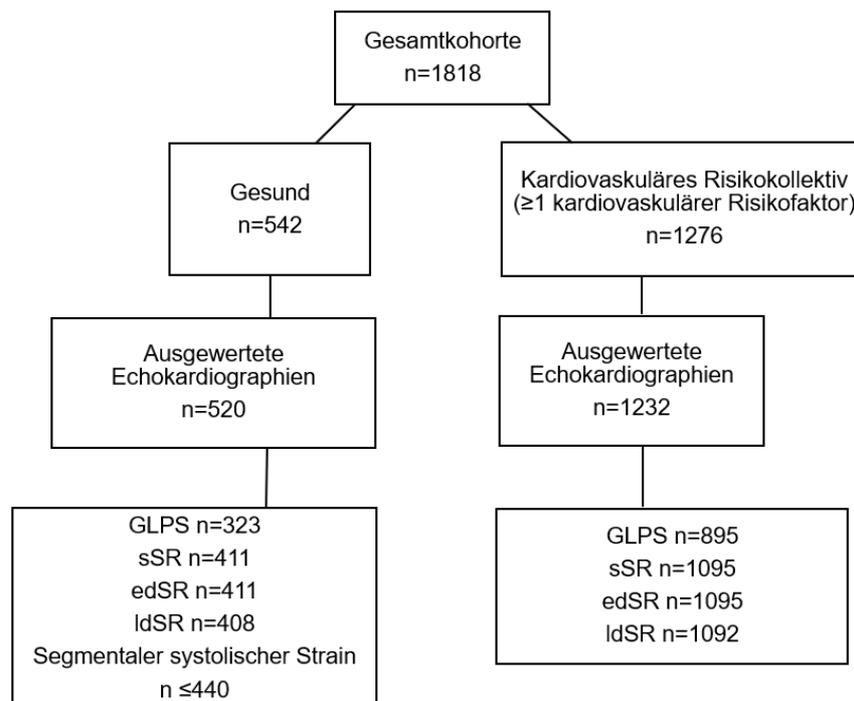


Abbildung 7: Anzahl an Probanden in jeder Subgruppe, in der Strain Parameter erhoben wurden. GLPS = global longitudinal peak systolic strain, sSR = systolic strain rate, edSR = early diastolic strain rate, ldSR = late diastolic strain rate.

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs betrug 54 ± 12 Jahre bei annähernd gleichmäßiger Verteilung innerhalb der Geschlechter (52% Frauen). Dasselbe galt für die Geschlechterverteilung innerhalb der Altersgruppen ($p > 0,05$, siehe Abbildung 9). In der gesunden Subgruppe hatte die letzte Altersgruppe (70-79 Jahre) die geringste Anzahl an Probanden bei signifikant unterschiedlicher Anzahl von Männern und Frauen ($p < 0,05$).

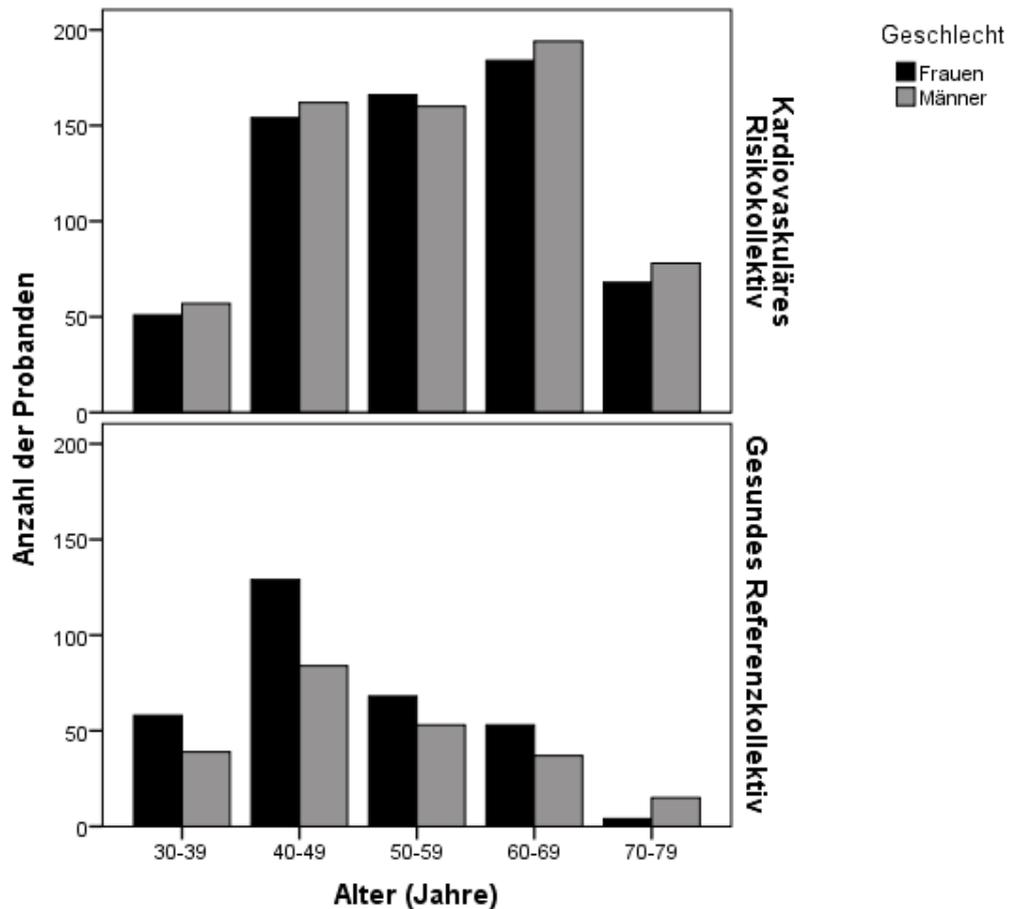


Abbildung 8: Geschlechtsspezifische Verteilung der Probanden innerhalb der einzelnen Altersgruppen im gesunden Referenzkollektiv und im kardiovaskulären Risikokollektiv.

Ergebnisse

Kardiovaskuläres Risikoprofil	Gesamt (n=1818)	Männer (n= 881)	Frauen (n= 937)	p-Wert
Gesund	542 (30%)	229 (26%)	313 (33%)	0,001
Adipositas	321 (18%)	160 (18%)	161 (17%)	0,584
Hypertonus	634 (35%)	343 (39%)	291 (31%)	<0,001
Diabetes	139 (8%)	88 (10%)	51 (5%)	<0,001
Raucher	913 (50%)	489 (56%)	424 (45%)	<0,001
Dyslipidämie	232 (13%)	136 (15%)	96 (10%)	0,001

Tabelle 1: Absolute und prozentuale Verteilung der Geschlechter innerhalb des gesunden und kardiovaskulären Kollektivs. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen den Geschlechtern.

Das gesunde Subkollektiv war signifikant jünger als das kardiovaskuläre Risikokollektiv und hatte einen signifikant höheren Frauenanteil (58% vs. 49%, $p < 0,001$). Gesunde Probanden hatten niedrigere systolische und diastolische Blutdruckwerte (118 ± 11 mmHg vs. 127 ± 16 mmHg, $p < 0,001$) und einen niedrigeren BMI (24 ± 3 kg/m² vs. 28 ± 11 kg/m², $p < 0,001$), siehe Tabelle 2. Hinsichtlich der Herzfrequenz gab es keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,929$). Laborchemisch waren bei Gesunden Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride sowie HbA1c erniedrigt, das HDL-Cholesterin erhöht ($p < 0,01$). Alle echokardiographischen Variablen zeigten mit Ausnahme der Frame Rate signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($p = 0,387$). Von fünf kardiovaskulären Risikofaktoren wies der Risikofaktor Rauchen die höchste Prävalenz auf (50% der gesamten Population, 46% Frauen). In absteigender Reihenfolge lagen arterieller Hypertonus (35%), Adipositas (18%), Dyslipidämie (13%) und Diabetes mellitus (8%) vor. Die Prozentangaben sind kumulativ zu interpretieren, da beispielsweise Raucher auch einen Hypertonus aufweisen konnten und damit in beide Kollektive eingingen. Die Prävalenzen der kardiovaskulären Risikofaktoren unterschieden sich zwischen Geschlechtern bis auf Adipositas signifikant ($p < 0,05$, siehe Tabelle 1).

Ergebnisse

	Gesamt (n=1818)	Gesund (n=542)	Kardiovaskuläres Risikokollektiv (n=1276)	p- Wert
Alter (Jahre)	54 ± 12	49 ± 11	56 ± 12	<0,001
Weibliches Geschlecht	937 ± 52	313 ± 58	624 ± 49	<0,001
Körperliche Untersuchung				
BMI (kg/m²)	26 ± 9	24 ± 3	28 ± 11	<0,001
Systolischer RR (mmHg)	124 ± 12	118 ± 11	127 ± 16	<0,001
Diastolischer RR (mmHg)	75 ± 10	72 ± 9	76 ± 10	<0,001
Herzfrequenz (1/min)	62 ± 13	62 ± 9	63 ± 15	0,929
Labor				
Cholesterin (mg/dl)	200 ± 38	202 ± 35	208 ± 39	0,001
HDL (mg/dl)	64 ± 19	68 ± 18	62 ± 19	<0,001
LDL (mg/dl)	121 ± 35	117 ± 31	123 ± 36	<0,001
Triglyzeride (mg/dl)	108 ± 31	84 ± 34	119 ± 91	<0,001
HbA1C (%)	5.5 ± 0.6	5.3 ± 0.3	5.6 ± 0.6	<0,001
Echokardiographische Variablen				
GLPS (%)	-19,1 ± 2,4	-19,7 ± 2,2	-18,9 ± 2,5	<0,001
Systolische SR (1/s)	-0,95 ± 0,15	-0,98 ± 0,14	-0,94 ± 0,15	<0,001
Frühdiaastolische SR (1/s)	1,19 ± 0,37	1,32 ± 0,36	1,13 ± 0,36	<0,001

Ergebnisse

Spätdiastolische SR (1/s)	0,80 ±0,21	0,82 ± 0,21	0,76 ± 0,19	<0,001
Frame Rate (1/s)	53 ± 11	53 ± 10	53 ± 11	0,381
LVEF (%)	60,4 ± 4,5	61,0 ± 4,1	60,1 ± 4,6	<0,001
LVEDD (mm)	48,4 ± 4,7	47,6 ± 4,5	48,8 ± 4,8	<0,001
IVSd (mm)	8,7 ± 1,3	8,1 ± 1,1	8,9 ± 1,3	<0,001
LVPWd (mm)	8,2 ± 1,2	7,5 ± 1,1	8,4 ± 1,2	<0,001
LA Fläche (cm²)	16,8 ± 3,1	15,7 ± 2,7	17,2 ± 3,1	<0,001
e´ (m/s)	0,11 ± 0,03	0,12 ± 0,03	0,10 ± 0,03	<0,001
E/e´	7,0 ± 2,3	6,3 ± 1,7	7,3 ± 2,5	<0,001

Tabelle 2: Darstellung der Werte als Mittelwert ± Standardabweichung. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen gesunden Probanden vs. Probanden mit kardiovaskulären Risikofaktoren. RR = Blutdruck, HDL = high density lipoprotein, LDL = low density lipoprotein, HbA1c = Hämoglobin A1c, GLPS = global longitudinal peak systolic strain, SR = strain rate, LVEDD = left ventricular end-diastolic diameter, IVSd = interventricular septum end-diastolic, LVPWd = left ventricular posterior wall end-diastolic, LA = left atrium, LVEF = left ventricular ejection fraction, e´ = PW-Doppler derived early diastolic myocardial lengthening velocity, E = early mitral inflow velocity.

3.2 Etablierung von Referenzwerten

3.2.1 GLPS

Von 542 gesunden Probanden konnte bei 323 Probanden (45% Männer, 55% Frauen) der GLPS ausgewertet werden (Auswertbarkeit 60%). Das Durchschnittsalter betrug bei Männern 49 ± 10 Jahre und bei Frauen 49 ± 11 Jahre. Das Maximum der Verteilung innerhalb der Altersgruppen lag bei beiden Geschlechtern in der Gruppe der 40–49 Jährigen (126 Probanden, 42% Männer, 58% Frauen). Mit steigendem Alter fiel die Probandenzahl vor allem bei den Frauen steil ab (70–79 Jährige): 11 Probanden, 82% Männer, 18% Frauen (siehe Abbildung 9). Die Werte des GLPS wurden als normalverteilt angenommen ($p=0,200$) und rechtfertigten den 95% Range der Perzentilen. Im Q-Q-Diagramm lagen die GLPS Werte bis auf den obersten und untersten Bereich auf der Geraden. Der GLPS betrug bei Frauen $-20,44 \pm 1,98\%$, bei Männern $-18,70 \pm 2,18\%$. Die Streubreite der Werte variierte in den ersten vier Altersgruppen mit wenigen Ausreißern (siehe Abbildung 10, Tabelle 3, 4).

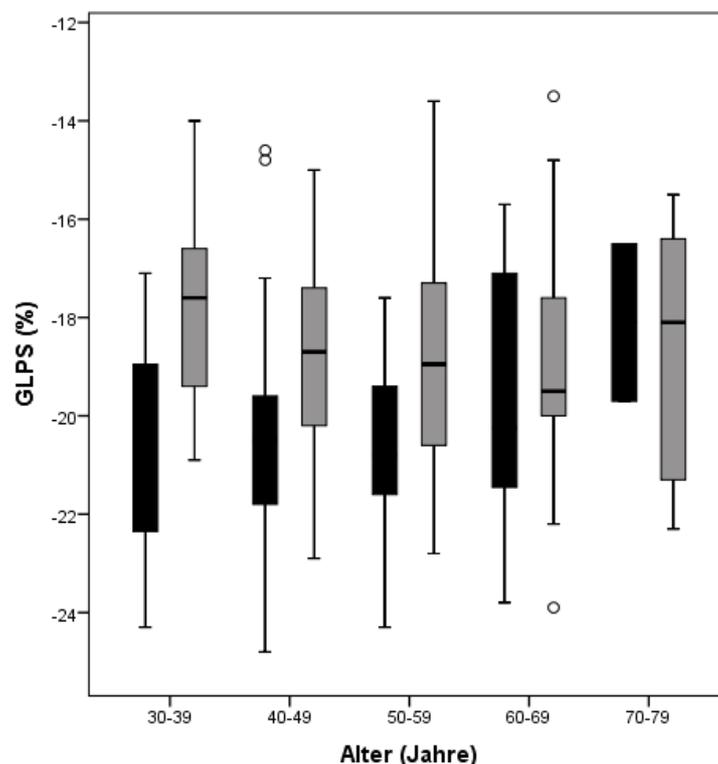


Abbildung 9: Boxplot der Verteilung des GLPS in den Altersdekaden (30-39, 40-49, 50-59, 60-69 und 70-79 Jahren) bei Männern (grauer Balken) und Frauen (schwarzer Balken).

3.2.2 Strain Rate

Die systolische frühdiastolische SR konnte bei 411 Probanden (45% Männer, 55% Frauen) erhoben werden (Auswertbarkeit 76%), die spät-diastolische SR bei 408 Probanden (45% Männer, 55% Frauen; Auswertbarkeit 75%). Die höchsten Werte lagen in der Altersverteilung bei 40–49 Jährigen.

Im Mittel betrug die systolische SR $-1,02 \pm 0,13 \text{ s}^{-1}$, die frühdiastolische SR $1,44 \pm 0,38 \text{ s}^{-1}$ und die spät-diastolische SR $0,76 \pm 0,18 \text{ s}^{-1}$ bei Frauen respektive $-0,94 \pm 0,14 \text{ s}^{-1}$, $1,17 \pm 0,29 \text{ s}^{-1}$ und $0,76 \pm 0,19 \text{ s}^{-1}$ bei Männern. Signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen fanden wir für lediglich für systolische und frühdiastolische SR ($p < 0,01$). Eine Normalverteilung der Werte konnte statistisch nicht nachgewiesen werden ($p < 0,03$). Die Werte wurden jedoch aufgrund ausreichend hoher Fallzahlen als normalverteilt behandelt.

3.2.3 Assoziation mit Alter und Geschlecht

Im allgemeinen linearen Modell änderte sich der GLPS $-0,23\%$ pro Altersdekade bei Männern ($p=0,131$) und $0,29\%$ pro Altersdekade bei Frauen ($p=0,054$). Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen dem Anstieg der Geraden für beide Geschlechter ($p=0,015$). Unabhängig vom Alter war der GLPS bei Frauen um $1,74\%$ negativer als bei Männern ($p < 0,001$).

Rein deskriptiv verhielten sich die Geraden des GLPS nicht linear (siehe Abbildung 11). Der GLPS bei Männern war insgesamt niedriger und der Trend mit steigendem Alter bewegte sich zu höheren Werten. Bei 55 Jahren ließ sich in der Geraden ein „Knick“ erkennen und der Geradenanstieg geht bei Probanden >55 Jahren gegen 0 (siehe Abbildung 11). Das weibliche Geschlecht hatte insgesamt höhere Strain Werte, die sich tendenziell mit steigendem Alter erniedrigten. Das mittels Regression getestete Verhalten des „Knicks“ ergab bei keinem Geschlecht eine Signifikanz ($p=0,051$ bei Frauen, $p=0,101$ bei Männern).

Ergebnisse

Die höchste Anzahl der Probanden war in der Altersgruppe 40-59 Jahre. In den letzten Altersgruppen sank die Anzahl von n=37 Männer bzw. n=15 Frauen (60-69 Jahre) auf n=53 Männer bzw. n=4 Frauen (70-79 Jahre).

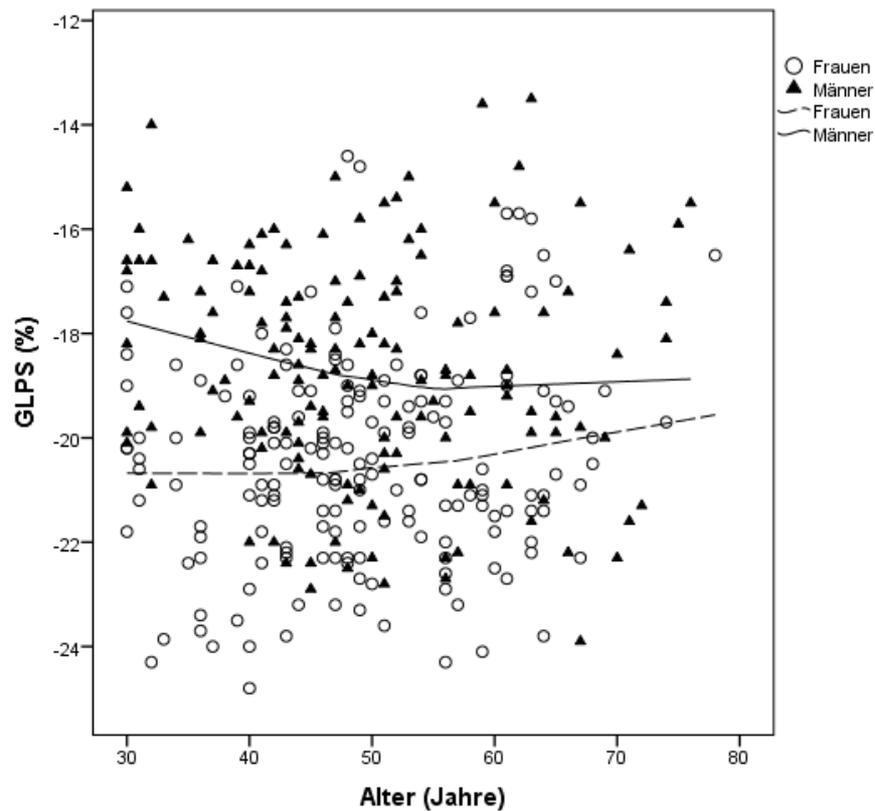


Abbildung 10: Streudiagramm des GLPS bei gesunden Probanden (n=323, 55% Frauen) nach Alter und Geschlecht stratifiziert.

Im allgemeinen linearen Modell mit Einflussfaktoren Alter und Geschlecht hatte das Alter keinen signifikanten Effekt ($p=0,156$). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Altersgruppen. Innerhalb der einzelnen Altersgruppen unterschied sich der GLPS weder bei Männern ($p=0,160$) noch bei Frauen ($p=0,120$) signifikant (siehe Tabelle 3, 4).

Ergebnisse

Alter (Jahre)	30-39	40-49	50-59	60-79	P-Wert
GLPS (%)					
N	28	73	42	34	
Mittelwert (SD)	-20,7 (2,2)	-20,5 (1,8)	-20,7 (1,6)	-19,6 (2,4)	0,120*
2SD range	-25,1; -16,3	-24,1; -16,9	-24,1; -17,3	-24,4; -14,8	
Systolische Strain Rate (s⁻¹)					
N	38	97	53	40	
Mittelwert (SD)	-1,06 (0,15)	-1,02 (0,13)	-1,02 (0,10)	-0,98 (0,15)	0,174*
2SD range	-1,36; -0,76	-1,28; -0,76	-1,22; -0,82	-1,28; -0,68	
Frühdiastolische Strain Rate (s⁻¹)					
N	38	97	53	40	
Mittelwert (SD)	1,69 (0,35)	1,52 (0,35)	1,35 (0,27)	1,15 (0,36)	<0,001
2SD range	0,99; 2,39	0,82; 2,22	0,81; 1,89	0,43; 1,87	
Spät-diastolische Strain Rate (s⁻¹)					
N	37	97	52	40	
Mittelwert (SD)	0,65 (0,15)	0,69 (0,15)	0,82 (0,15)	0,94 (0,16)	<0,001
2SD range	0,35; 0,95	0,39; 0,99	0,52; 1,12	0,62; 1,26	

Tabelle 3: Global longitudinal peak systolic strain (GLPS), systolische, früh- und spät-diastolische Strain Rate bei gesunden **weiblichen** Probanden nach Altersgruppe stratifiziert (ANOVA oder *Welch Test abhängig von der Varianz im Levene Test). SD = standard deviation, CI = Konfidenzintervall.

Ergebnisse

Alter (Jahre)	30-39	40-49	50-59	60-79	P-Wert
GLPS (%)					
N	25	53	38	30	
Mittelwert (SD)	-17,8 (1,7)	-18,9 (2,0)	-19,0 (2,3)	-18,8 (2,5)	0,160
2SD range	-21,3; -14,4	-22,9; -14,9	-23,6; -14,4	-23,8; -13,8	
Systolische Strain Rate (s⁻¹)					
N	34	70	39	40	
Mittelwert (SD)	-0,93 (0,10)	-0,95 (0,13)	-0,95 (0,18)	-0,93 (0,14)	0,691
2SD range	-1,13; -0,73	-1,21; -0,69	-1,13; -0,59	-1,21; -0,65	
Frühdiastolische Strain Rate (s⁻¹)					
N	34	70	39	40	
Mittelwert (SD)	1,30 (0,26)	1,23 (0,24)	1,16 (0,28)	0,95 (0,27)	<0,001
2SD range	0,78; 1,82	0,75; 1,71	0,60; 1,72	0,41; 1,49	
Spät-diastolische Strain Rate (s⁻¹)					
N	34	69	39	40	
Mittelwert (SD)	0,62 (0,13)	0,75 (0,18)	0,82 (0,17)	0,87 (0,21)	<0,001*
2SD range	0,36; 0,88	0,39; 1,11	0,48; 1,16	0,45; 1,29	

Tabelle 4: Global longitudinal peak systolic strain (GLPS), systolische, früh- und spät-diastolische Strain Rate bei gesunden **männlichen** Probanden nach Altersgruppe stratifiziert (ANOVA oder *Welch Test abhängig von der Varianz im Levene Test). SD = standard deviation, CI = Konfidenzintervall.

Ergebnisse

Unter Annahme der Linearität der Geraden und um die altersgemäße Einordnung von erhobenen Messwerten zu ermöglichen, wurde mittels einer Regressionsanalyse Perzentilen erstellt (5., 10., 25., 50., 75., 90. und 95. Perzentile, siehe Abbildung 12, Abbildung 13).

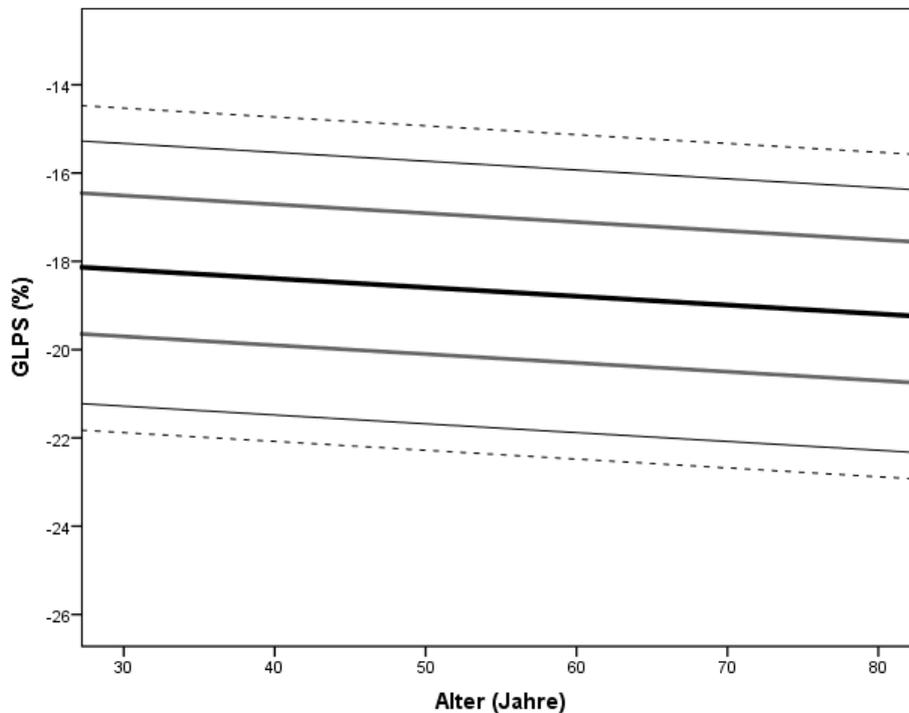


Abbildung 11: 05.-95. Perzentile des GLPS bei Männern.

Alter	p05	p10	p25	p50	p75	p90	p95
30 Jahre	-21,88	-21,28	-19,61	-18,19	-16,51	-15,33	-14,53
40 Jahre	-22,08	-21,48	-19,81	-18,39	-16,71	-15,53	-14,73
50 Jahre	-22,28	-21,68	-20,01	-18,59	-16,91	-15,73	-14,93
60 Jahre	-22,48	-21,88	-20,21	-18,79	-17,11	-15,93	-15,13
70 Jahre	-22,68	-22,08	-20,41	-18,99	-17,31	-16,13	-15,33

Tabelle 5: Absolute Werte des GLPS bei Männern.

Ergebnisse

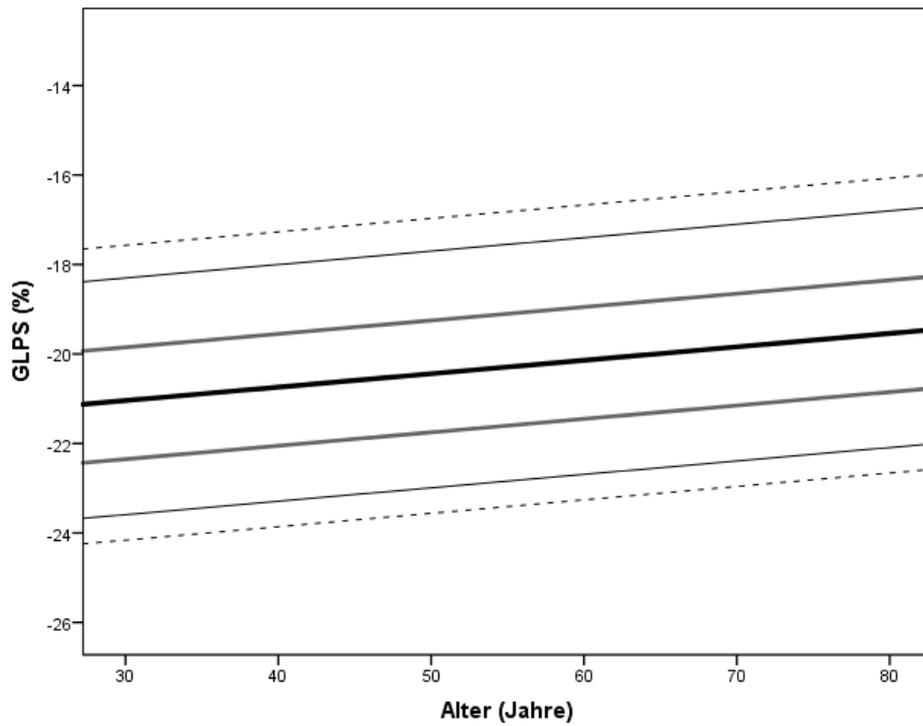


Abbildung 12: 05.-95. Perzentile des GLPS bei Frauen.

Alter	p05	p10	p25	p50	p75	p90	p95
30 Jahre	-24,16	-23,59	-22,35	-21,04	-19,85	-18,30	-17,57
40 Jahre	-23,86	-23,29	-22,05	-20,74	-19,55	-18,00	-17,27
50 Jahre	-23,56	-22,99	-21,75	-20,44	-19,25	-17,70	-16,97
60 Jahre	-23,26	-22,69	-21,45	-20,14	-18,95	-17,40	-16,67
70 Jahre	-22,96	-22,39	-21,15	-19,84	-18,65	-17,10	-16,37

Tabelle 6: Absolute Werte des GLPS bei Frauen.

3.3 Systolische Strain Rate

Pro Altersdekade zeigte sich bei Männern eine Abnahme von $-0,003 \text{ s}^{-1}$ ($p=0,741$), bei Frauen eine Zunahme von $0,023 \text{ s}^{-1}$. Die Geradenanstiege beider Geschlechter unterschieden sich signifikant ($p=0,032$). Rein deskriptiv beobachteten wir bei Frauen höhere Werte im Streudiagramm. Unabhängig vom Alter bestanden statistisch um $0,072 \text{ s}^{-1}$ höhere Werte ($p<0,001$). Männer wiesen mit steigendem Alter keinen Anstieg auf. Dies äußerte sich mathematisch in der Gleichung $y=-0,93 + 0,00 \cdot \text{Alter} + p$, siehe Abbildung 14, 15 und Tabelle 7. Innerhalb der Altersgruppen zeigte sich bei keinem der Geschlechter ein signifikanter Unterschied der systolischen Strain Rate (siehe Tabelle 3, 4).

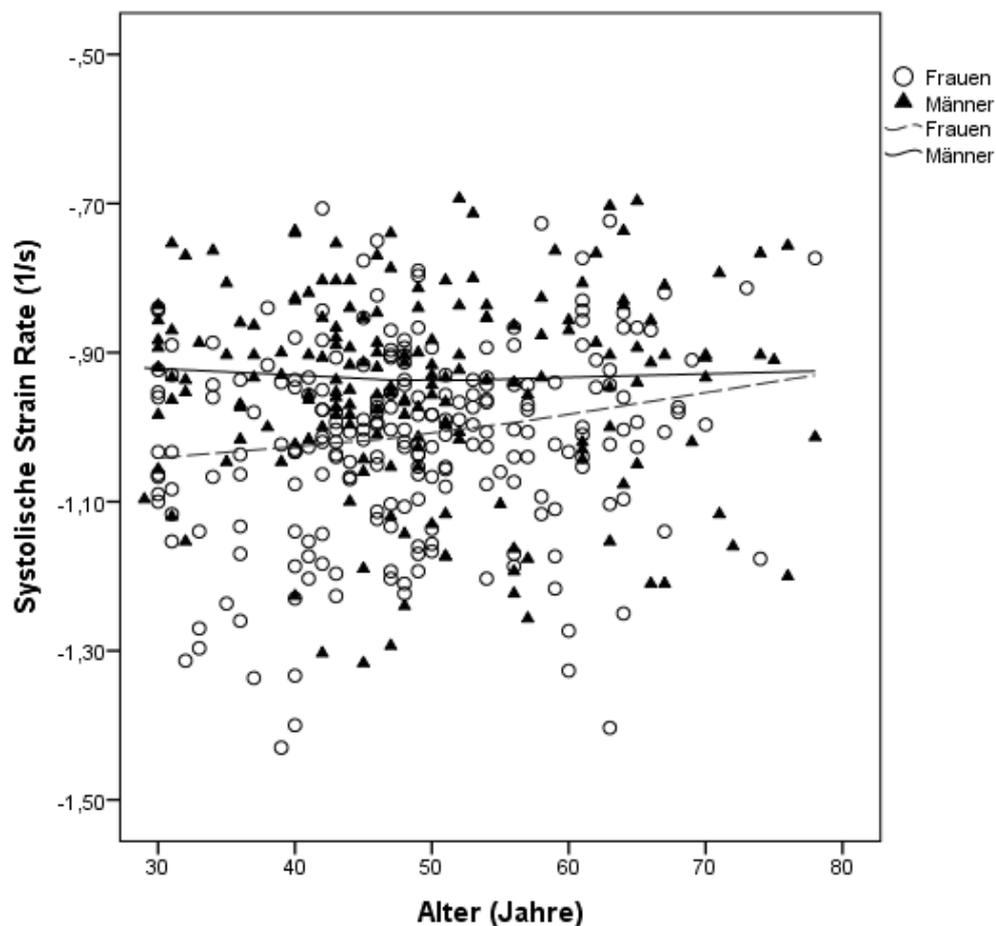


Abbildung 13: Systolische Strain Rate ($n=411$, 55% Frauen) bei Gesunden nach Alter und Geschlecht stratifiziert.

Ergebnisse

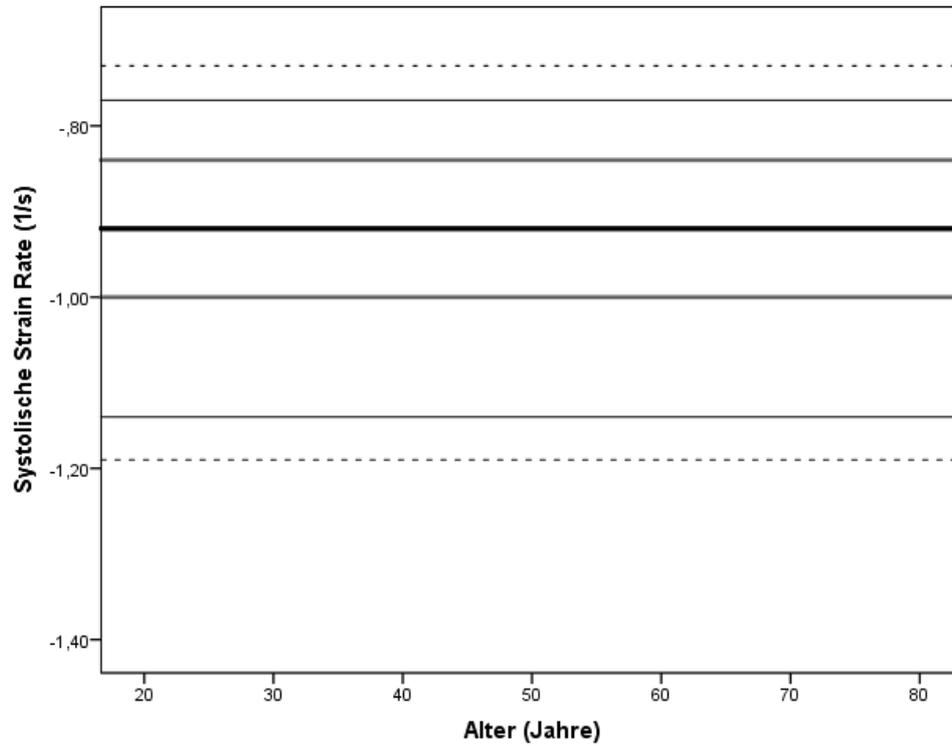


Abbildung 14: 05.-95. Perzentile der sSR bei Männern.

p05	p10	p25	p50	p75	p90	p95
-0,26	-0,21	-0,07	0,01	0,09	0,16	0,20

Tabelle 7: Absolute Werte der sSR bei Männern.

Ergebnisse

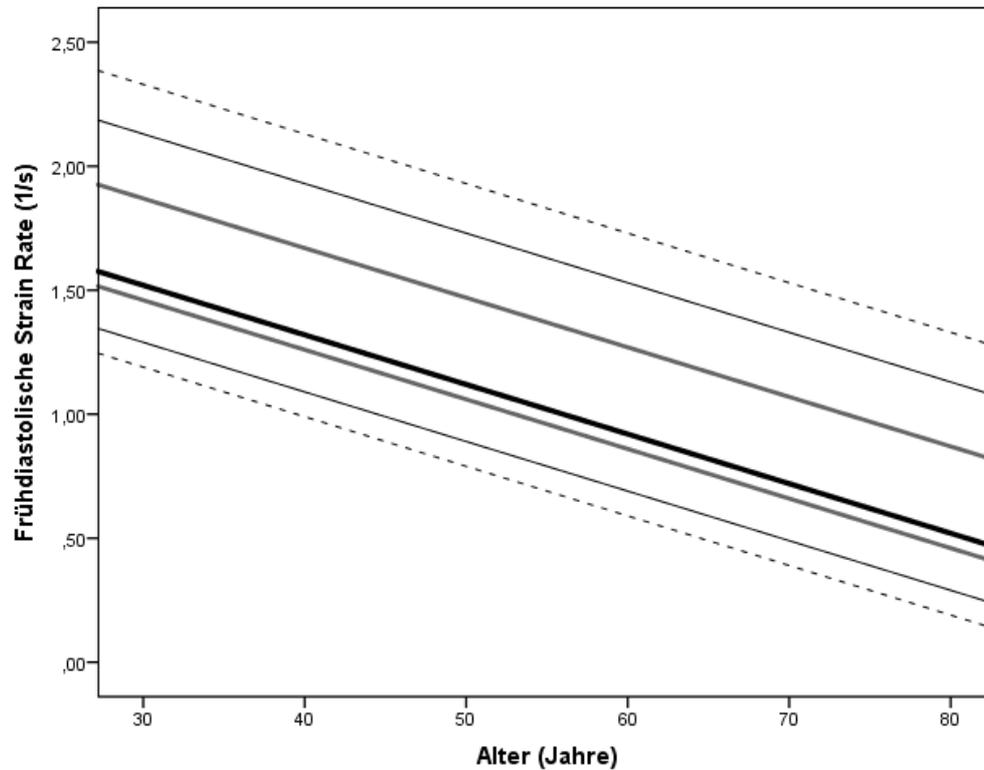


Abbildung 15: 05.-95. Perzentile der sSR bei Frauen.

Alter	p05	p10	p25	p50	p75	p90	p95
30 Jahre	-1,29	-1,25	-1,14	-1,06	-0,99	-0,92	-0,87
40 Jahre	-1,27	-1,23	-1,12	-1,04	-0,97	-0,90	-0,85
50 Jahre	-1,25	-1,21	-1,10	-1,02	-0,95	-0,88	-0,83
60 Jahre	-1,23	-1,19	-1,08	-1,00	-0,93	-0,86	-0,81
70 Jahre	-1,21	-1,17	-1,06	-0,98	-0,91	-0,84	-0,79

Tabelle 8: Absolute Werte der sSR bei Frauen.

3.4 Frühdiastolische Strain Rate

Bei beiden Geschlechtern fiel die frühdiastolische SR mit dem Alter ab (siehe Abbildung 16). Die frühdiastolische Strain Rate zeigte pro Altersdekade bei beiden Geschlechtern eine Abnahme um $-0,106 \text{ s}^{-1}$ bei Männern ($p < 0,001$) und um $-0,175 \text{ s}^{-1}$ bei Frauen ($p < 0,001$, siehe Abbildung 17). Erneut ließ sich eine signifikante Differenz der Geradenanstiege nachweisen ($p = 0,011$).

Altersunabhängig waren die Werte der Frauen um $0,275 \text{ s}^{-1}$ positivere Werte ($p < 0,001$). Zwischen den einzelnen Altersgruppen zeigte sich bei beiden Geschlechtern eine signifikante Differenz (jeweils $p < 0,001$, siehe Tabelle 3, 4).

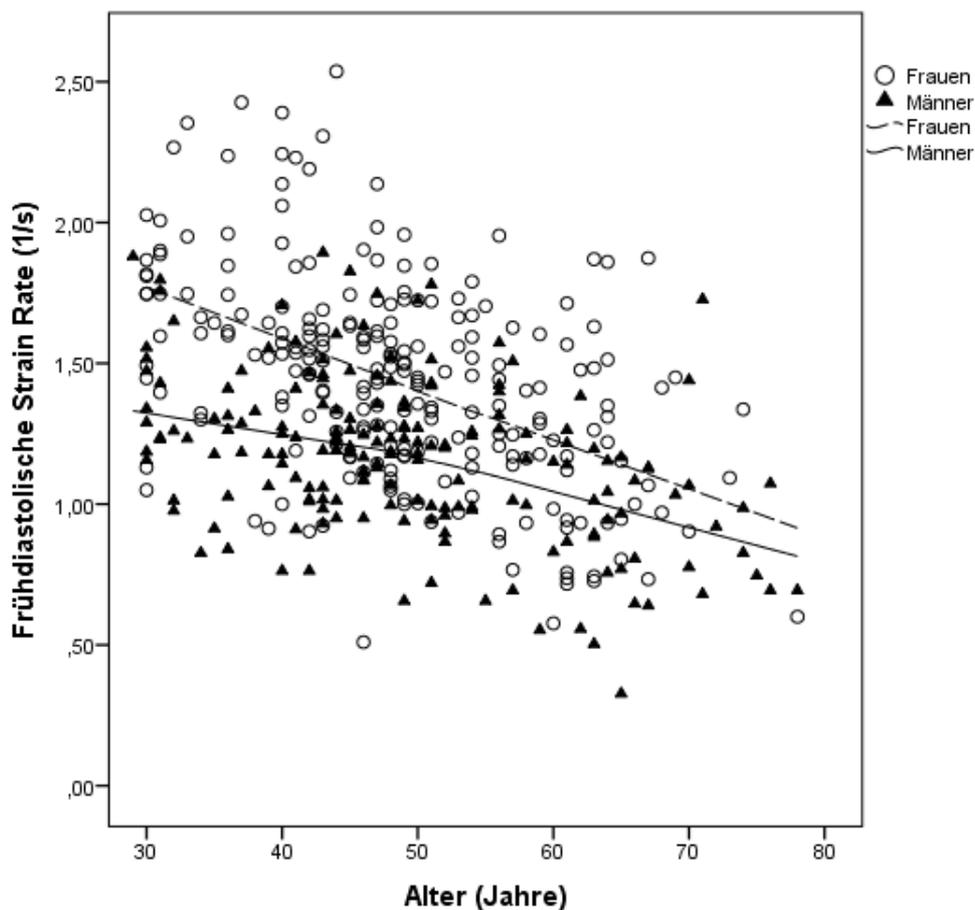


Abbildung 16: Frühdiastolische Strain Rate ($n=411$, 55% Frauen) bei Gesunden nach Alter und Geschlecht stratifiziert.

Ergebnisse

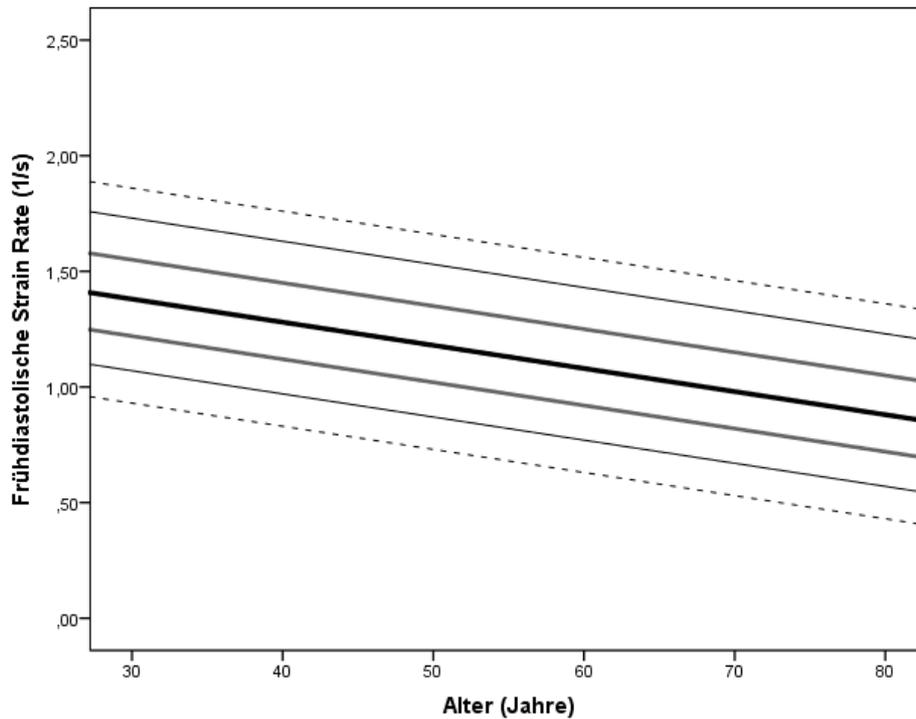


Abbildung 17: 05.-95. Perzentile der edSR bei Männern.

Alter	p05	p10	p25	p50	p75	p90	p95
30 Jahre	0,93	1,07	1,22	1,38	1,55	1,73	1,86
40 Jahre	0,83	0,97	1,12	1,28	1,45	1,63	1,76
50 Jahre	0,73	0,87	1,02	1,18	1,35	1,53	1,66
60 Jahre	0,63	0,77	0,92	1,08	1,25	1,43	1,56
70 Jahre	0,53	0,67	0,82	0,98	1,15	1,33	1,46

Tabelle 9: Absolute Werte der edSR bei Männern.

Ergebnisse

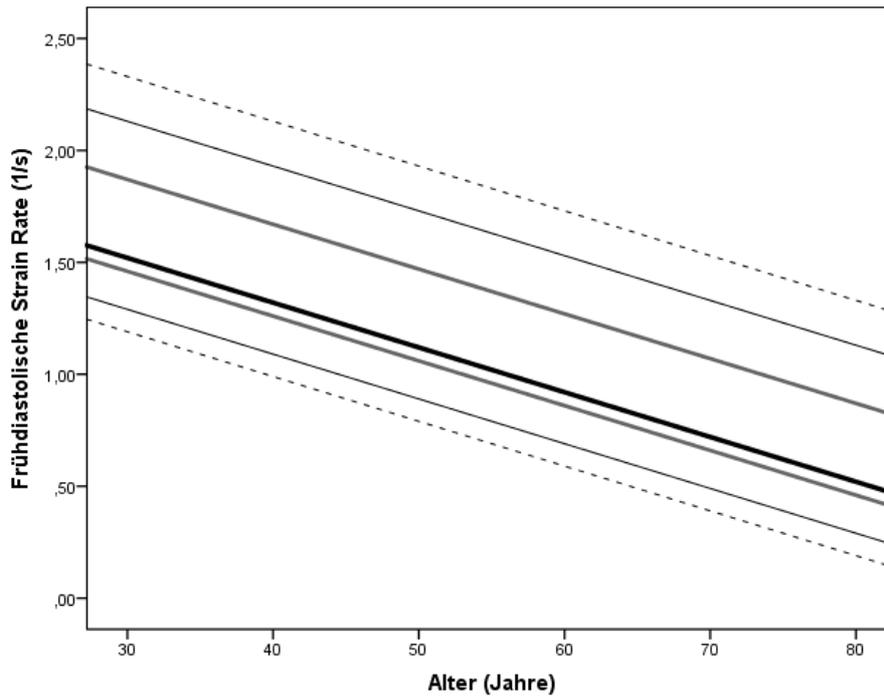


Abbildung 18: 05.-95. Perzentile der edSR bei Frauen.

Alter	p05	p10	p25	p50	p75	p90	p95
30 Jahre	1,19	1,29	1,46	1,67	1,87	2,13	2,33
40 Jahre	0,99	1,09	1,26	1,47	1,67	1,93	2,13
50 Jahre	0,79	0,89	1,06	1,27	1,47	1,73	1,27
60 Jahre	0,59	0,69	0,86	1,07	1,27	1,53	1,73
70 Jahre	0,39	0,49	0,66	0,87	1,07	1,33	1,53

Tabelle 10: Absolute Werte der edSR bei Frauen.

3.5 Spätdiastolische Strain Rate

Es zeigte sich eine signifikante Änderung der spätdiastolischen Strain Rate pro Altersdekade: $0,074 \text{ s}^{-1}$ pro Dekade bei Männern ($p < 0,001$), $0,100 \text{ s}^{-1}$ bei Frauen ($p < 0,001$, siehe Abbildung 20). Nur bei der spätdiastolischen Strain Rate zeigten die Geradenanstiege mit dem Alter keine signifikante Assoziation ($p = 0,080$). Altersunabhängig zeigten sich für Frauen nicht signifikant negativere Werte (um $0,006 \text{ s}^{-1}$ weniger positiv ($p = 0,747$)). Zwischen den einzelnen Altersgruppen waren für beide Geschlechter signifikante Unterschiede nachweisbar (jeweils $p > 0,001$, siehe Tabelle 3, 4).

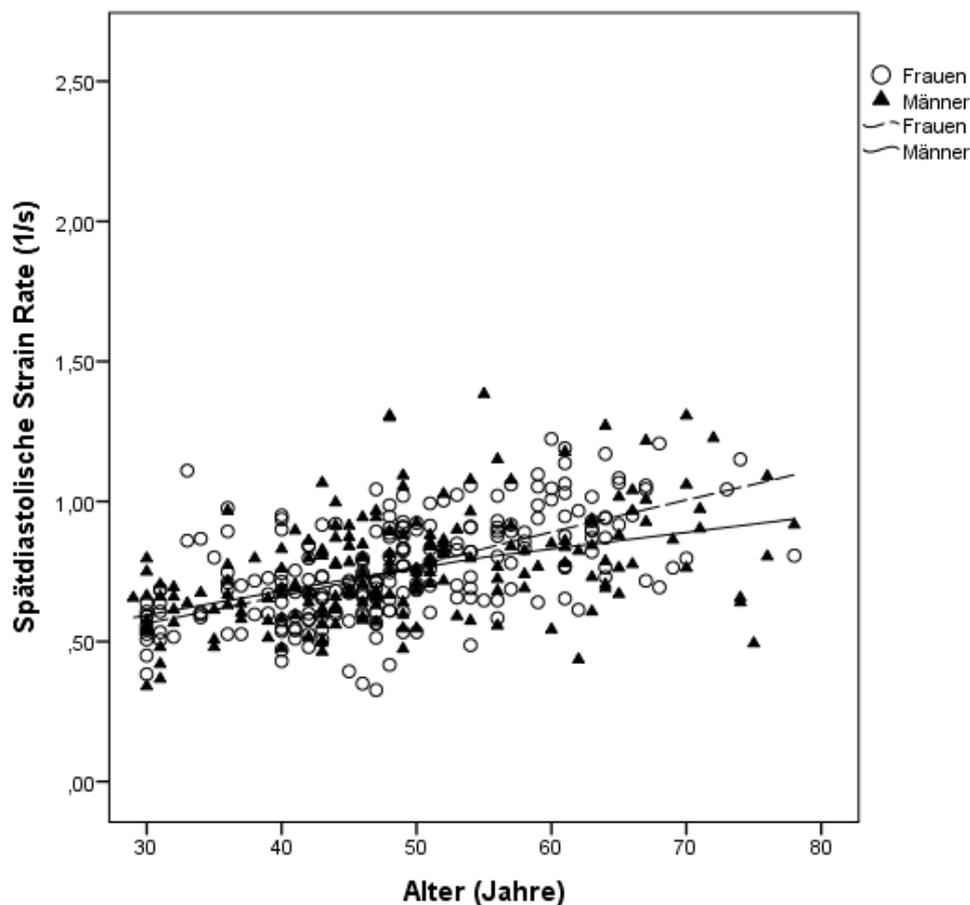


Abbildung 19: Spätdiastolische Strain Rate ($n=408$, 55% Frauen) bei Gesunden nach Alter und Geschlecht stratifiziert.

Ergebnisse

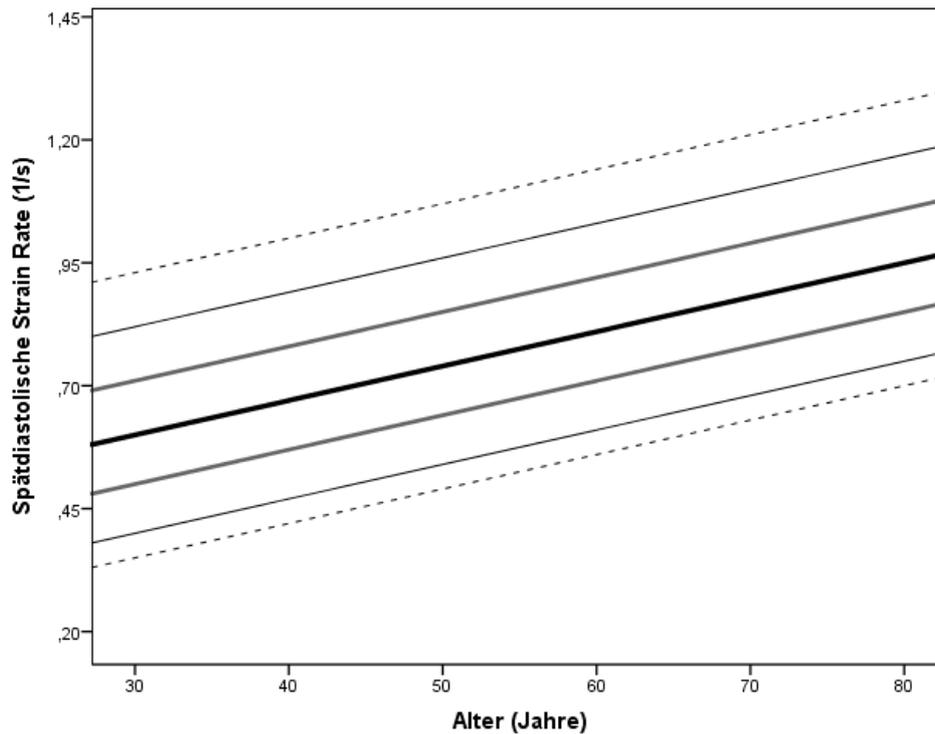


Abbildung 20: 05.-95. Perzentile der IdSR bei Männern.

Alter	p05	p10	p25	p50	p75	p90	p95
30 Jahre	0,44	0,49	0,59	0,69	0,80	0,91	1,02
40 Jahre	0,54	0,59	0,69	0,79	0,90	1,01	1,12
50 Jahre	0,64	0,69	0,79	0,89	1,00	1,11	1,22
60 Jahre	0,74	0,79	0,89	0,99	1,10	1,21	1,32
70 Jahre	0,84	0,89	0,99	1,09	1,20	1,31	1,42

Tabelle 11: Absolute Werte der IdSR bei Männern.

Ergebnisse

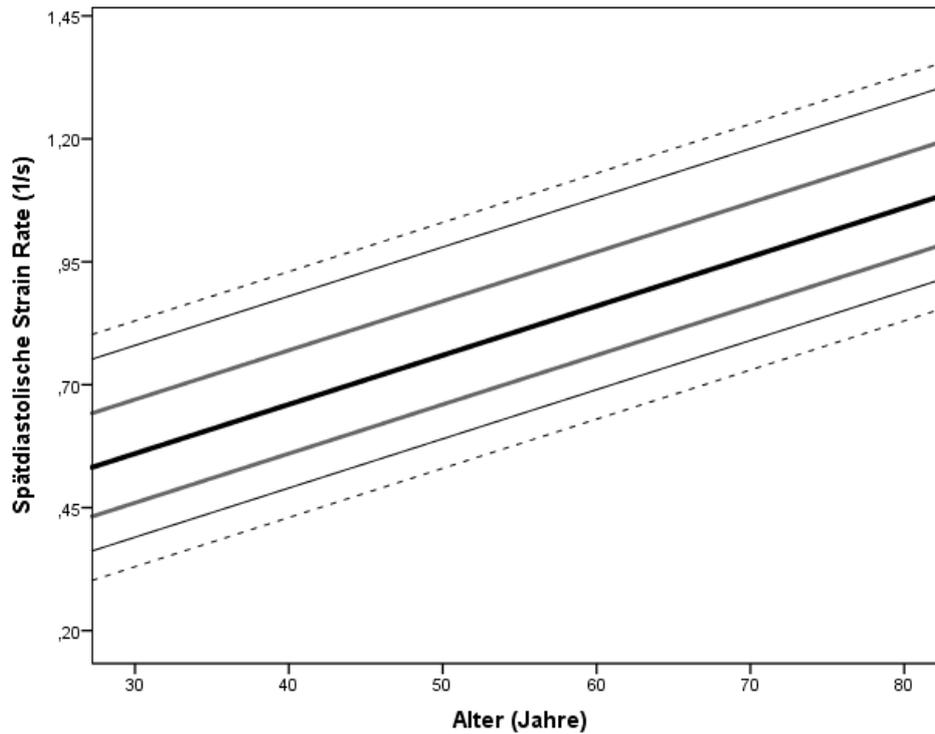


Abbildung 21: 05.-95. Perzentile der IdSR bei Frauen.

Alter	p05	p10	p25	p50	p75	p90	p95
30 Jahre	0,33	0,39	0,47	0,57	0,67	0,78	0,83
40 Jahre	0,43	0,49	0,57	0,67	0,77	0,88	0,93
50 Jahre	0,53	0,59	0,67	0,77	0,87	0,98	1,03
60 Jahre	0,63	0,69	0,77	0,87	0,97	1,08	1,13
70 Jahre	0,73	0,79	0,87	0,97	1,07	1,18	1,23

Tabelle 12: Absolute Werte der IdSR bei Frauen.

3.6 Einfluss von anthropometrischen und echokardiographischen Variablen

Für anthropometrische Variablen Größe, Gewicht und BMI sowie für laborchemische Variablen Cholesterin, HDL, Triglyzeride und HbA1c ließ sich kein Zusammenhang mit dem GLPS ($p > 0,05$) nachweisen. Die echokardiographischen Variablen LVDd, IVSd, LVPWd, LADs, LA Fläche, LVVD, LVMD, e' , E/e' zeigten ebenfalls keinen signifikanten Effekt. Ein signifikanter Zusammenhang fand sich für LVEF (-0,182 [(-0,254) – (-0,110)]) und den systolischen LV Durchmesser (0,109 [0,043 – 0,175]). Im vorliegenden Modell betrug $R^2=0,305$ und das korrigierte $R^2=0,247$. Vom Modell ausgeschlossen wurde lediglich LDL-Cholesterin, mit einer partiellen Korrelation von 0,110.

Für die systolische SR fanden sich signifikante Assoziationen für anthropometrische und echokardiographische Variablen mit systolischem LV Durchmesser und LVEF (0,005 [0,001 – 0,008] bzw. -0,008 [(-0,012) – (-0,004)]). Das $R^2=0,160$ und das korrigierte $R^2=0,104$ zeigten niedrigere Werte.

Signifikante Assoziationen mit der frühdiastolischen Strain Rate zeigten sechs Faktoren: Laborchemisch war Cholesterin als einziger Parameter mit der frühdiastolischen SR assoziiert (-0,001 [(-0,002) – (0,000)]).

Echokardiographisch waren systolischer und enddiastolischer LV Durchmesser mit der edSR (-0,018 [(-0,025) – (-0,010)] bzw. (-0,091) [(-0,168) – (-0,015)]), LVEF, e' und E/e' assoziiert (0,017 [0,008 – 0,024]; 6,552 [5,082 – 8,022]; 0,041 [0,014 – 0,067]). In diesem Modell lag das R^2 bei 0,561 und das korrigierte R^2 bei 0,531.

Die spätdiastolische Strain Rate wies drei signifikante Assoziationen auf: Cholesterin (0,001 [0,000 – 0,001]), e' und E/e' (-3,298 [(-4,193) – (-2,403)]; -0,027 [(-0,043) – (-0,011)]). In diesem Modell lag das R^2 bei 0,416 und das korrigierte R^2 bei 0,376.

Ergebnisse

3.7 Segmentale Referenzwerte

Insgesamt wurden 18 Segmente pro Probanden gemessen. Signifikante segmentale Unterschiede innerhalb der Altersgruppen fanden sich nur beim weiblichen Geschlecht im Vierkammerblick septobasal und im mittleren Segment ($p > 0,001$); im Zweikammerblick basal und inferior ($p = 0,041$) sowie im Dreikammerblick anteroseptal ($p = 0,041$, $p = 0,018$, $p = 0,002$), siehe Tabelle 13.

FRAUEN	30-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-79 Jahre	p-Wert
GLPS (%)	-20,7±2,2	-20,5±1,8	-20,7±1,6	-19,6±2,4	0,120*
N = 177	28	73	42	34	
GLPS 4C	-19,9±2,3	-20,2±2,4	-20,3±2,3	-19,4±2,5	0,300
N = 208	37	87	46	38	
Basal septal	-18,1±2,9	-17,8±2,7	-16,2±3,5	-15,7±3,5	0,0001*
N=249	48	106	55	40	
Mid septal	-20,3±2,3	-20,4±2,3	-19,0±3,0	-18,4±2,9	0,0001
N=250	48	106	55	41	
Apical septal	-22,6±4,1	-23,3±4,0	-23,9±4,0	-23,0±4,2	0,423
N=243	46	104	54	39	
Apical lateral	-20,6±4,5	-20,4±4,9	-21,8±4,2	-19,4±6,0	0,122
N=223	45	89	49	40	
Mid lateral	-19,9±2,9	-19,3±3,5	-19,6±3,8	-18,4±4,2	0,240
N=242	47	99	55	41	
Basal lateral	-18,9±4,3	-19,1±5,7	-19,9±3,6	-20,0±3,8	0,494
N=243	44	104	54	41	
GLPS 2C	-21,5±2,9	-21,5±2,5	-21,5±1,7	-20,2±2,7	0,087*
N= 194	34	81	44	35	
Basal inferior	-21,9±3,9	-21,0±3,3	-21,0±4,1	-19,6±3,6	0,041
N= 239	45	101	53	40	
Mid inferior	-22,1±3,5	-21,8±3,0	-21,5±3,1	-20,7±2,6	0,164
N= 237	43	101	53	40	
Apical inferior	-24,6±4,9	-24,5±4,3	-25,3±4,0	-23,8±3,9	0,383
N= 228	43	96	51	38	
Apical anterior	-20,2±5,3	-21,3±5,4	-22,1±4,6	-19,3±5,6	0,081
N= 198	38	81	44	35	
Mid anterior	-20,4±3,5	-20,1±3,8	-19,7±3,3	-18,2±4,5	0,054
N= 210	36	86	51	37	
Basal anterior	-21,2±3,9	-20,3±4,0	-19,9±3,7	-19,1±4,1	0,091
N= 231	43	95	53	40	

Ergebnisse

GLPS 3C	-20,6±2,5	-20,0±2,3	-20,2±2,5	-19,1±3,1	0,088
N= 195	32	82	44	37	
Basal posterior	-19,7±3,9	-20,4±3,5	-19,0±4,4	-19,2±7,4	0,266*
N= 225	39	93	54	39	
Mid posterior	-20,0±3,1	-19,9±3,1	-18,8±4,0	-18,6±4,6	0,139*
N= 229	41	94	54	40	
Apical posterior	-21,1±4,7	-20,2±5,0	-21,2±3,8	-19,2±5,0	0,169
N= 209	35	83	52	39	
Apical anteroseptal	-22,8±4,9	-22,0±5,2	-24,3±4,2	-22,3±3,5	0,041
N= 205	34	87	50	34	
Mid anteroseptal	-20,8±3,4	-20,1±3,1	-20,3±3,1	-18,6±3,8	0,018
N= 228	41	93	53	41	
Basal anteroseptal	-18,5±3,2	-17,9±3,5	-16,8±3,2	-16,0±3,6	0,002
N= 230	41	94	54	41	
MÄNNER	30-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	p-Wert
GLPS (%)	-17,8±1,7	-18,9±2,0	-19,0±2,3	-18,8±2,5	0,160
N= 146	25	53	38	30	
GLPS 4C	-17,2±2,0	-18,6±2,3	-18,5±2,6	-18,3±2,6	0,052
N= 168	30	63	39	36	
Basal septal	-15,4±3,4	-15,0±3,2	-15,6±4,0	-14,3±3,5	0,319
N= 190	35	71	41	43	
Mid septal	-18,2±2,9	-18,3±2,5	-19,0±2,7	-17,4±5,8	0,263
N= 190	35	71	41	43	
Apical septal	-20,5±3,7	-22,2±3,9	-22,1±5,0	-22,2±4,8	0,293
N= 186	35	71	40	40	
Apical lateral	-18,2±4,0	-18,8±4,9	-18,9±4,5	-18,4±4,8	0,892
N= 179	35	68	38	38	
Mid lateral	-17,0±3,1	-18,0±3,3	-16,9±3,0	-17,1±4,2	0,327
N= 186	35	70	41	40	
Basal lateral	-16,8±3,5	-18,0±3,8	-18,0±4,1	-20,8±12,7	0,073
N= 183	31	70	41	41	
GLPS 2C	-19,0±2,4	-19,4±1,9	-19,5±2,4	-19,6±3,3	0,827*
N= 155	29	56	38	32	
Basal inferior	-19,4±3,7	-18,9±3,2	-20,0±3,4	-18,9±4,4	0,443
N= 183	34	71	40	38	
Mid inferior	-20,0±2,8	-19,4±5,8	-21,0±3,2	-20,3±3,4	0,362

Ergebnisse

N= 185	34	71	40	40	
Apical inferior	-21,0±9,9	-22,1±7,2	-22,6±3,7	-23,5±5,1	0,462
N= 168	30	63	37	38	
Apical anterior	-19,9±4,8	-19,5±4,2	-18,0±4,9	-20,9±5,3	0,098
N= 154	28	59	34	33	
Mid anterior	-17,3±3,0	-18,1±2,6	-18,0±3,2	-16,3±7,7	0,372*
N= 172	33	65	38	36	
Basal anterior	-18,0±3,0	-18,1±2,8	-18,2±3,6	-17,7±3,7	0,883
N= 182	34	70	40	38	
GLPS 3C	-17,5±1,7	-18,5±2,7	-18,9±2,9	-18,2±3,3	0,190
N= 165	26	62	39	38	
Basal posterior	-17,1±2,9	-18,5±3,1	-18,6±3,4	-17,1±8,4	0,086*
N= 180	32	69	39	40	
Mid posterior	-17,3±2,1	-18,7±3,0	-17,9±3,9	-18,4±3,7	0,079*
N= 180	33	68	40	39	
Apical posterior	-17,8±3,5	-19,1±4,8	-18,8±4,8	-18,8±4,2	0,662
N= 166	30	63	35	38	
Apical anteroseptal	-19,8±3,8	-19,6±7,3	-21,2±4,7	-20,5±5,1	0,546
N= 167	30	64	39	34	
Mid anteroseptal	-18,9±2,5	-18,5±3,2	-19,5±3,7	-18,2±4,1	0,338
N= 184	34	70	40	40	
Basal anteroseptal	-16,7±2,4	-16,0±3,2	-16,6±3,8	-15,6±3,5	0,304*
N= 185	35	70	40	40	

Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichungen des globalen und segmentalen longitudinalen Strain bei Gesunden nach Geschlecht und Altersgruppen stratifiziert. P-Werte mit Signifikanzniveau < 0,05 mit klassischer ANOVA bzw. Welch-Test bei ungleicher Varianz im Levene-Test. *Welch-Test wegen Varianzungleichheit. P-Werte beziehen sich auf die Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

3.8 Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren

Das kardiovaskuläre Risikokollektiv zählte 1276 Probanden (56±12 Jahre, 51% Männer). Bei 895 von 1276 Probanden konnte der GLPS gemessen werden (Auswertbarkeit = 70%). Die Häufigkeit kumulativer Risikofaktoren nahm bei beiden Geschlechtern mit steigender Anzahl ab (249 Frauen mit 1 RF vs. 12 Frauen mit 4 RF; 261 Männer mit 1 RF vs. 30 Männer mit 4 RF), siehe Abbildung 23, 24. Ob ein oder mehrere Risikofaktoren vorlagen, hatte weder bei Männern noch bei Frauen einen Einfluss auf den GLPS ($p > 0,05$).

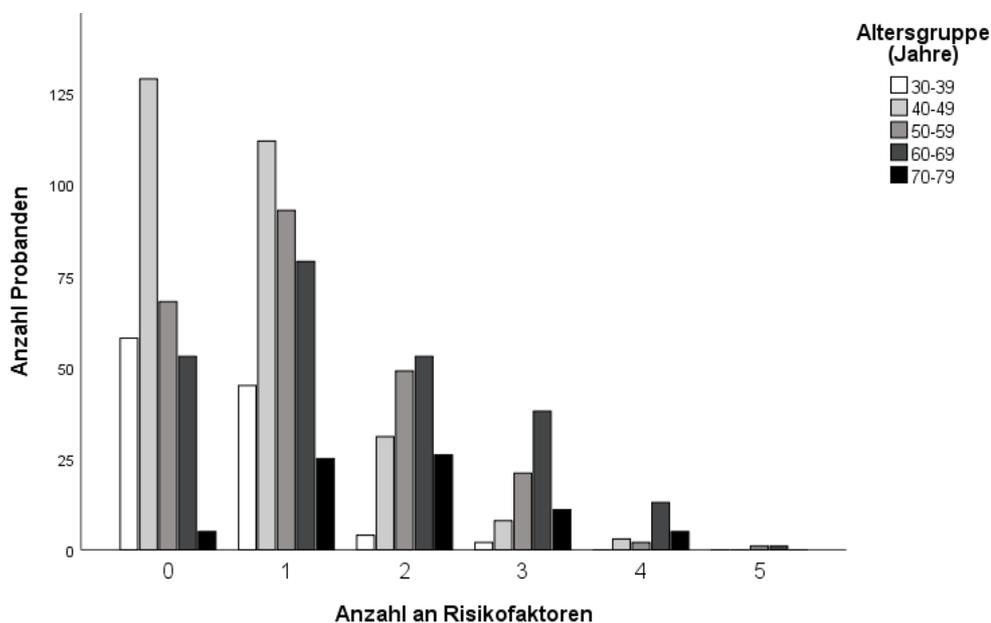


Abbildung 22: Weibliche Probanden mit 0-5 Risikofaktoren nach Altersdekaden stratifiziert (n=935, n fehlend =2).

Ergebnisse

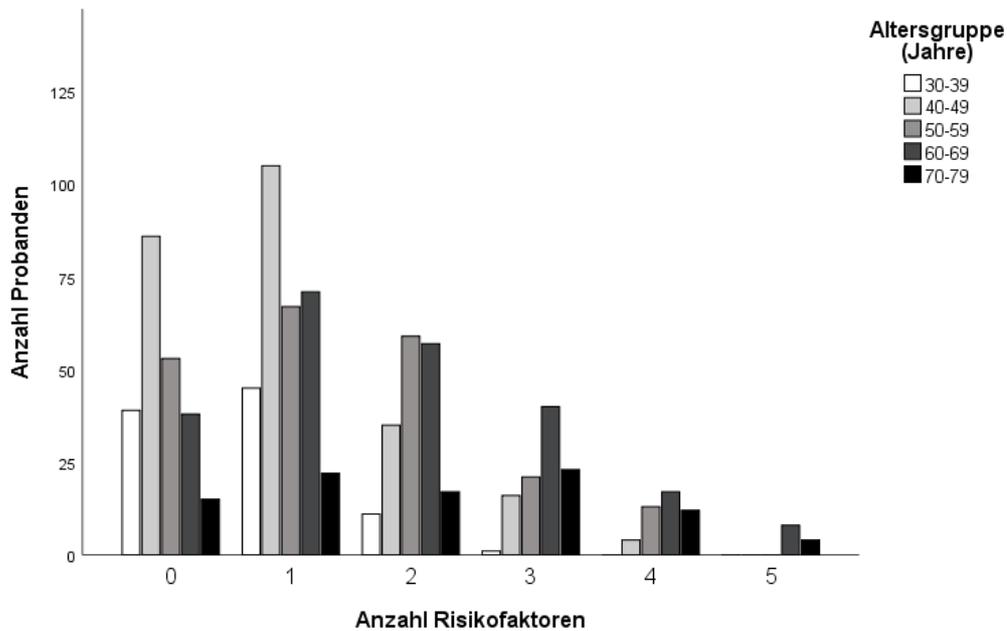


Abbildung 23: Männliche Probanden mit 0-5 Risikofaktoren nach Altersdekaden stratifiziert (n=879, n fehlend =2).

Systolische und frühdiastolische SR wurden bei 1095 von 1276 Probanden gemessen (Auswertbarkeit 86%, 52% Männer), die spätdiastolische SR bei 1092 (Auswertbarkeit 86%, 52% Männer).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren mit signifikantem Einfluss waren arterieller Hypertonus, Dyslipidämie und Adipositas. Weder für Diabetes mellitus noch für Rauchen konnten bei einem der vier Deformationsparameter signifikante Effekte nachgewiesen werden (siehe Tabelle 11).

Ergebnisse

	cvRF	Einfluss des cvRF	P-Wert	Effektgröße Frauen vs. Männer
GLPS	Hypertonus	+0,3	ns	+0,7% vs. -0,1%
	Dyslipidämie	+0,8	<0,001	+1,2% vs. +0,3%
	Adipositas	+0,7	<0,001	+0,9% vs. +0,7%
sSR	Hypertonus	+0,03 s ⁻¹	<0,01	+0,06 s ⁻¹ vs. +0,02 s ⁻¹
	Dyslipidämie	+0,03 s ⁻¹	<0,05	+0,05 s ⁻¹ vs. +0,01 s ⁻¹
	Adipositas	+0,04 s ⁻¹	<0,001	+0,06 s ⁻¹ vs. +0,01 s ⁻¹
edSR	Hypertonus	-0,072 s ⁻¹	<0,001	-0,24 s ⁻¹ vs. -0,10 s ⁻¹
	Dyslipidämie	-0,12 s ⁻¹	<0,001	-0,19 s ⁻¹ vs. -0,2 s ⁻¹
	Adipositas	-0,12 s ⁻¹	<0,001	-0,14 s ⁻¹ vs. -0,12 s ⁻¹
IdSR	Hypertonus	+0,09 s ⁻¹	<0,001	+0,11 s ⁻¹ vs. +0,06 s ⁻¹

Ergebnisse

		P für Effekt (Frauen)	P für Effekt (Männer)	Interaktions-P (Männer/ Frauen)
GLPS	Hypertonus	<0,01	ns	0,004
	Dyslipidämie	<0,001	ns	0,03
	Adipositas	<0,01	<0,01	0,69
sSR	Hypertonus	<0,001	ns	0,02
	Dyslipidämie	<0,01	ns	0,07
	Adipositas	<0,001	ns	0,047
edSR	Hypertonus	<0,001	<0,001	<0,001
	Dyslipidämie	<0,001	ns	0,001
	Adipositas	<0,001	<0,001	0,72
ldSR	Hypertonus	<0,001	<0,001	0,02

Tabelle 14: Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf einzelne Strainkomponenten als absolute Veränderung für die Gesamtkohorte und nach Geschlecht stratifiziert. Interaktionseffekte wurden im allgemeinen linearen Modell gerechnet (siehe Methoden). cvRF = cardiovascular risk faktor, vs. = versus, GLPS = global longitudinal peak systolic strain (n = 1218), sSR = systolic strain rate (n = 1506), edSR = early diastolic strain rate (n = 1506), ldSR = late diastolic strain rate (n = 1500), ns = nicht signifikant.

Ergebnisse

Arterieller Hypertonus war negativ mit der Strain Rate in der Gesamtkohorte und dem GLPS bei Frauen assoziiert. In der Gesamtkohorte wurden systolische und diastolische Strain Rate negativ beeinträchtigt. Eine negative Assoziation zeigte sich bei Frauen für GLPS, sSR, edSR und ldSR. Bei Männern war die diastolische Strain Rate (edSR und ldSR) negativ mit arteriellem Hypertonus assoziiert. Signifikante Interaktionsterme mit dem Geschlecht wurden für GLPS, sSR, edSR und ldSR nachgewiesen ($p=0,004$, $p=0,02$, $p<0,001$, $p=0,02$). Probanden mit arteriellem Hypertonus ($n=632$) wiesen in der Gesamtkohorte im Durchschnitt einen Blutdruck von 135 ± 17 mmHg systolisch und 79 ± 10 mmHg diastolisch auf. Weibliche Hypertoniker hatten einen durchschnittlichen Blutdruck von 134 ± 18 mmHg systolisch und 77 ± 10 mmHg diastolisch; männliche Hypertoniker zeigten durchschnittliche systolische Blutdruckwerte von 136 ± 15 mmHg und diastolische Werte von 81 ± 10 mmHg. Der diastolische Blutdruck unterschied sich signifikant zwischen den Geschlechtern ($p<0,001$).

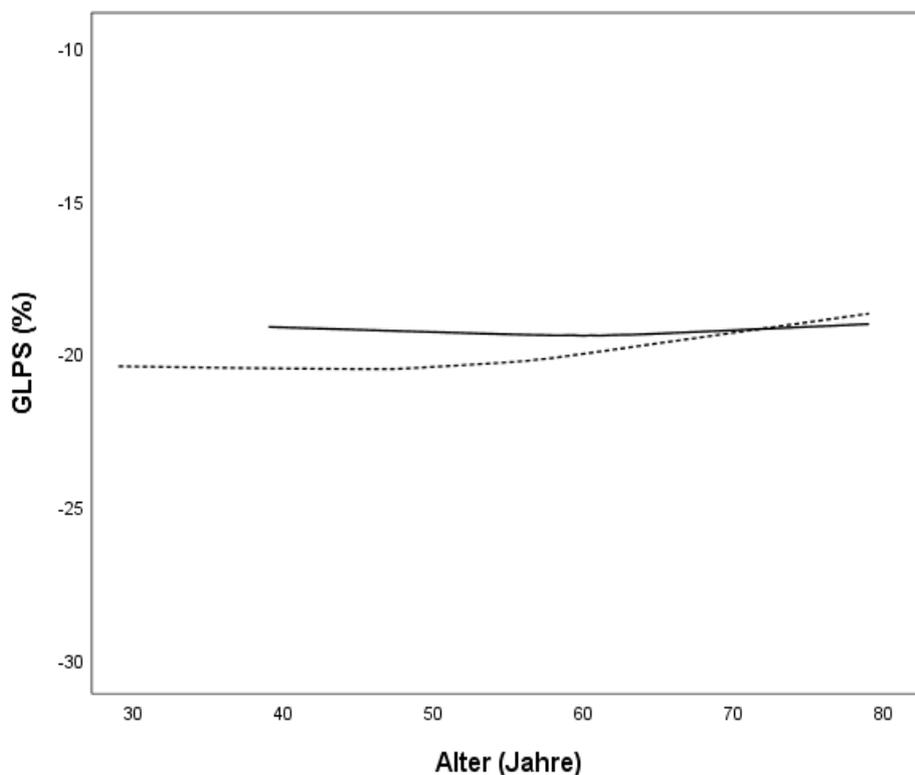


Abbildung 24: GLPS-Werte bei Frauen mit und ohne arteriellen Hypertonus (durchgezogene bzw. gestrichelte Linie).

Ergebnisse

Dyslipidämie zeigte nur in der Gesamtkohorte und bei Frauen eine Assoziation mit GLPS, sSR und edSR. Die ldSR zeigte nur bei Frauen eine negative Assoziation. Interaktionsterme von Geschlecht und Dyslipidämie waren nur für GLPS ($p=0,03$) und edSR ($p=0,001$) signifikant.

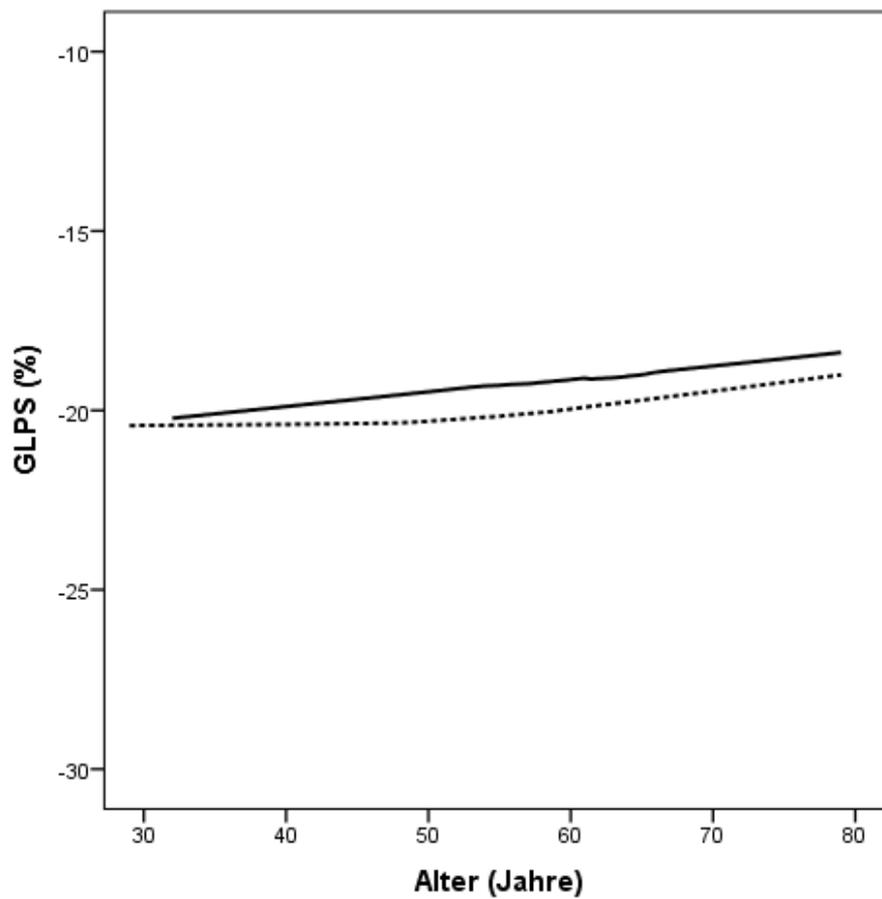


Abbildung 25: GLPS-Werte bei Frauen mit und ohne Dyslipidämie (durchgezogene bzw. gestrichelte Linie).

Ergebnisse

Adipositas war mit GLPS, sSR und edSR negativ assoziiert. Für die IdSR konnte kein signifikanter Effekt gezeigt werden. GLPS und edSR verschlechterten sich bei zusätzlichem Vorliegen von Adipositas in allen drei Gruppen, die ssR nur in der Gesamtkohorte und bei Frauen. Nur für die sSR ließen sich signifikante Interaktionen mit dem Geschlecht nachweisen ($p=0,047$).

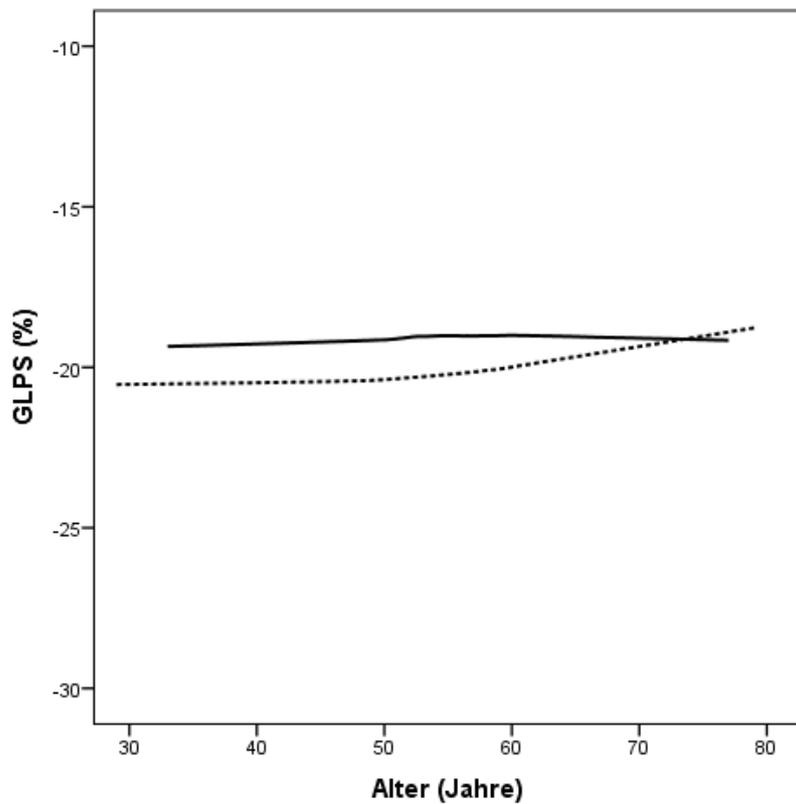


Abbildung 26: GLPS-Werte für Frauen mit und ohne Adipositas (durchgezogene bzw. gestrichelte Linie).

Ergebnisse

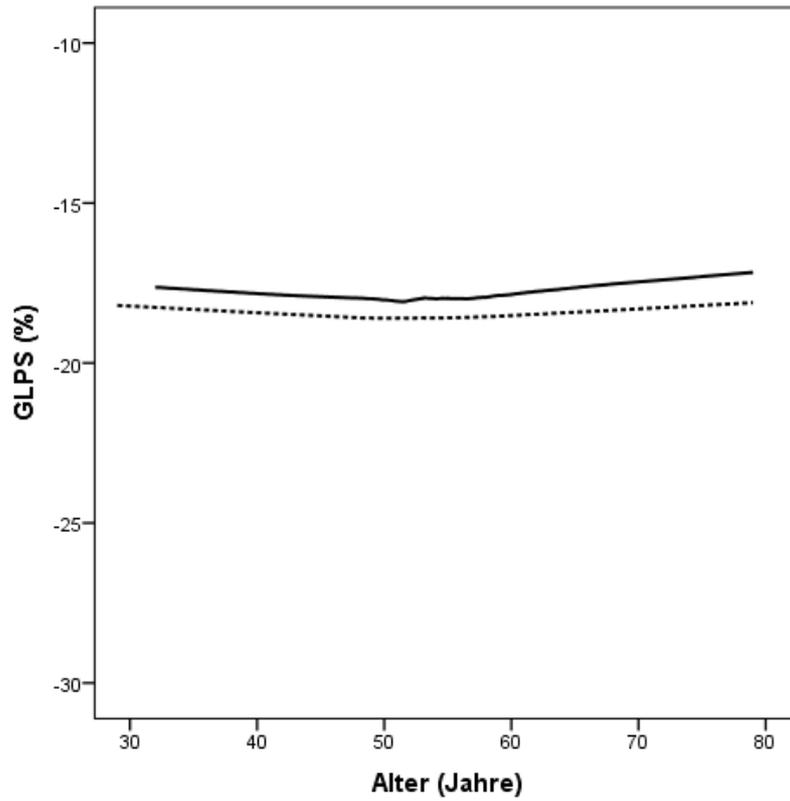


Abbildung 27: GLPS-Werte für Männer mit und ohne Adipositas (durchgezogene bzw. gestrichelte Linie).

3.9 Variabilitätsanalysen

3.9.1 Interuntersucherabhängige Variabilität

Es wurden 20 Echokardiographien von zwei verschiedenen Untersuchern gegeneinander verblindet ausgewertet. Bis auf jeweils einen Ausreißer bei den Plots des GLPS und der edSR befanden sich die Messwerte innerhalb der *limits of agreement* (=Mittelwert \pm 1,96*SD), siehe Abbildung 29. Der Bias des GLPS betrug +1,24% (95% KI = 0,77; 1,70) und die *limits of agreement* -0,59 bis +3,07%. Die systolische SR hatte eine Bias von +0,06 s⁻¹ (95% KI 0,03; 0,08) mit *limits of agreement* von -0,06 s⁻¹ bis 0,17 s⁻¹. Für die diastolische SR betrug der Bias -0,10 s⁻¹ (95% KI =-0,15; -0,06) frühdiastolisch bzw. -0,03 s⁻¹ (95% KI -0,05; -0,001) spätdiastolisch. Die *limits of agreement* bewegten sich zwischen -0,29 s⁻¹ bis -0,09 s⁻¹ frühdiastolisch bzw. -0,13s⁻¹ bis 0,08 s⁻¹ spätdiastolisch. Für alle Parameter zeigte der t-Test eine signifikante Abweichung vom Testwert 0 (p<0,05).

Ergebnisse

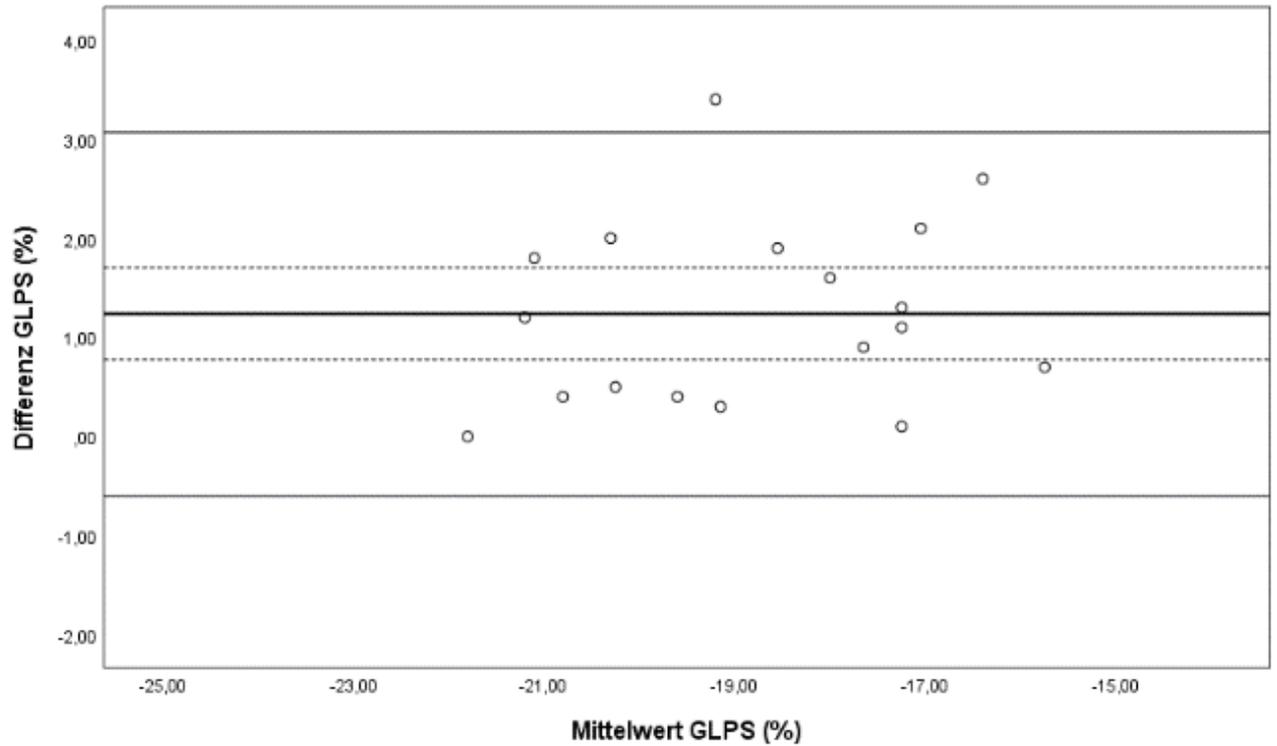


Abbildung 28: Bland-Altman-Plots der interuntersucherabhängigen Variabilität des GLPS. Der Mittelwert wird durch die dicke schwarze Linie repräsentiert. Die gestrichelten Linien zeigen das 95% Konfidenzintervall. Die dünnen schwarzen Linien außen: Mittelwert \pm 1,96*SD.

3.9.2 Intrauntersucherabhängige Variabilität

Es wurden 20 Echokardiographien vom selben Untersucher im Abstand von >14 Tagen zwei Mal ausgewertet. Der Bias des GLPS betrug +0,17% (95% KI = -0,08; 0,41) und die *limits of agreement* reichten von -0,85 bis +1,18%. Die systolische SR hatte eine Bias von +0,01 s⁻¹ (95% KI -0,005; 0,03) mit *limits of agreement* von -0,06 s⁻¹ bis 0,08 s⁻¹. Für die diastolische SR betrug der Bias 0,004 s⁻¹ (95% KI =-0,02; -0,03) frühdiastolisch bzw. -0,008 s⁻¹ (95% KI -0,02; 0,008) spätdiastolisch. Die *limits of agreement* bewegten sich zwischen -0,08 s⁻¹ bis 0,09 s⁻¹ frühdiastolisch bzw. -0,07s⁻¹ bis 0,06 s⁻¹ spätdiastolisch.

Die Verzerrung war bei der intrauntersucherabhängigen Analyse geringer, da der t-Test für jeden Parameter insignifikant war (GLPS: p=0,17, sSR: p=0,17, edSR: p= 0,67, ldSR: p= 0,31).

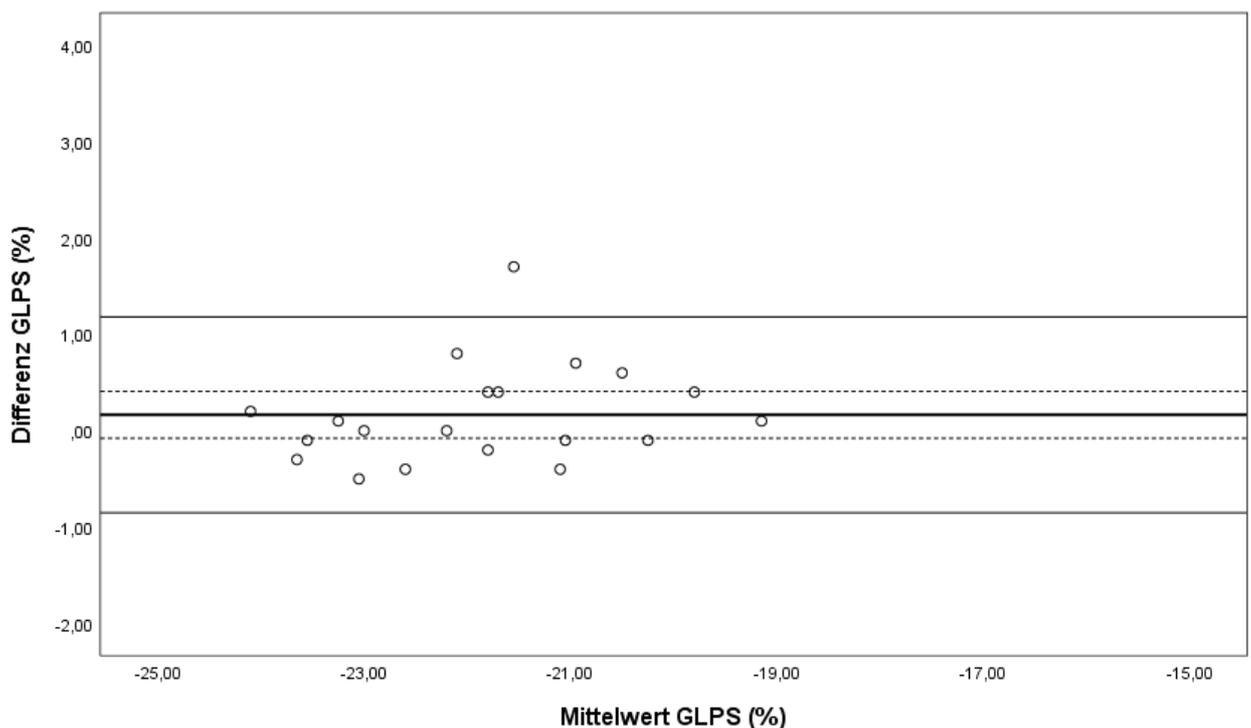


Abbildung 29: Bland-Altman-Plot der intrauntersucherabhängigen Variabilität des GLPS. Der Mittelwert wird durch die dicke schwarze Linie repräsentiert. Die gestrichelten Linien zeigen das 95% Konfidenzintervall. Die dünnen schwarzen Linien außen: Mittelwert±1,96*SD.

4 Diskussion

Mit der vorliegenden Arbeit wurden zwei grundlegende Ziele verfolgt. Grundlage jeder vergleichenden Analyse sind Referenzwerte. Für Deutschland erarbeiteten wir Referenzwerte für systolische und diastolische myokardiale Deformationsparameter. Auf dieser Grundlage konnten anthropometrische und klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren als Einflussfaktoren auf myokardiale Deformation untersucht werden. Daraus resultierend präsentieren wir (1) Referenzwerte für systolische und diastolische myokardiale Deformationsparameter stratifiziert nach Alter und Geschlecht für eine deutsche Kohorte. (2) Unsere Analysen bekräftigen die Assoziation systolischer und diastolischer Deformation mit dem Geschlecht und dem Alter. (3) Anthropometrische und echokardiographische Variablen zeigten bei Strain und Strain Rate ein inhomogenes Verhalten, unter anderem konnte für die diastolischen Dopplerparameter eine Assoziation gezeigt werden. (4) Die Assoziation kardiovaskulärer Risikofaktoren zeigte ein variables, geschlechtsabhängiges Verhalten und zeigte negative Assoziationen für arteriellen Hypertonus, Dyslipidämie und Adipositas. (5) Inter- und intrauntersucherabhängige Variabilitätsstudien zeigen eine gute Reproduzierbarkeit.

In einer gut charakterisierten, nach Alter und Geschlecht stratifizierten Subkohorte fanden wir eine hohe Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren. Die nach eng gefassten Kriterien definierte Subkohorte der Gesunden zeichnete sich durch einen Sinusrhythmus und die Abwesenheit kardiovaskulärer Risikofaktoren oder Erkrankungen aus. Hinsichtlich prognostisch relevanter Variablen wie Körpergewicht, Blutdruck und laborchemischen Werten (HDL, LDL-Cholesterin¹⁵², HbA1c) bestanden signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Nichtgesunden. Weder Herzfrequenz noch Frame Rate zeigten signifikante Differenzen ($p=0,929$ bzw. $p=0,387$). Damit wurden optimale Bedingungen für die echokardiographische Auswertung hergestellt.⁹⁵ Die Auswertbarkeit präsentierte sich mit wenigen Ausreißern innerhalb der *limits of agreement*. Der Bias der

Diskussion

intrauntersucherabhängigen Variabilität bewegt sich in engeren Grenzen mit kleineren Konfidenzintervallen.

Es wurde die Assoziation von Geschlecht und Alter mit systolischen und diastolischen Deformationsparameter getestet. Das Geschlecht beeinflusste systolische und frühdiastolische, nicht jedoch spätdiastolische Deformationsparameter. Im Gegensatz zu systolischen Parametern wurden diastolische Parameter zusätzlich vom Alter signifikant beeinflusst. Mit steigendem Alter wurde eine Abnahme der edSR sowie eine Zunahme der IdSR beobachtet. Dies interpretierten wir im Sinne einer mit steigendem Lebensalter für die Abnahme der aktiven frühen diastolischen Relaxation kompensierenden Zunahme des Beitrags der aktiven Vorhofkontraktion zur ventrikulären Füllung.

Zudem wurde der Zusammenhang klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren mit der myokardialen Deformation untersucht. Die Myokardaffektion durch kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigte ein individuelles Profil.

Geschlechtsspezifische Einflüsse implizierten zudem eine geschlechtsabhängige Sensibilität gegenüber einzelnen Risikofaktoren.

4.1 Myokardiale Deformation bei Gesunden

Der Zusammenhang myokardialer Deformationsparameter mit dem Alter und dem Geschlecht wird in der Literatur kontrovers diskutiert, wobei verschiedene Studien die Indikation für geschlechtsspezifische Referenzwerte belegen.

Suggestiv sind vorbeschriebene Unterschiede bei anderen Parametern der linksventrikulären Funktion. Es finden sich bei Männern höhere LVEDV und LVESV Werte und eine niedrigere LVEF als bei Frauen¹⁵³ und es wurde bereits die Verwendung sowohl alters- als auch geschlechtsspezifischer Werte vorgeschlagen.^{154, 155}

Die HUNT-Studie untersuchte als erste Studie an einem großen Patientenkollektiv (n=1266) ohne kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie den globalen longitudinalen endsystolischen Strain und die systolische Strain Rate mit einer „customized“ Software.¹²⁷ GLPS und systolische SR betragen im Mittel -17,4% und $-1,05\text{ s}^{-1}$ bei Frauen bzw. -15,9% und $-1,01\text{ s}^{-1}$ bei Männern. Segmentale endsystolische Strain und Strain Rate reichten von -13,9% bis -19,2% bzw. $-0,85\text{ s}^{-1}$ bis $-1,10\text{ s}^{-1}$. Die Probanden wurden in drei Altersgruppen aufgeteilt. Mit steigendem Alter bis 60 Jahre nahm die globale systolische Deformation und der Strain in allen Segmenten signifikant (bis auf die sSR der anteroseptalen Wand) ab, Frauen wiesen signifikant höhere Werte auf.¹²⁷ Diese Ergebnisse entsprechen Untersuchungen einer kleineren Studie an einem unselektierten Kollektiv.¹⁵⁶

4.1.1 Indikation für geschlechtsspezifische Referenzwerte des GLPS

Die Indikation für geschlechtsstratifizierte Referenzwerte wird in der Framingham Heart Study bekräftigt. Die Werte des GLPS bewegten sich in engeren Grenzen und waren bei Frauen negativer als bei Männern (-14,4% bis -17,1% vs. -14,4% bis -15,2%).¹²⁵ In einer koreanischen Population wurden von Park et al. Referenzwerte mit signifikantem Geschlechtseffekt erhoben, einen Einfluss durch das Alter zeigte sich allerdings nur bei Frauen.¹²⁹ Die Ergebnisse der NORRE Studie lieferten konkordante Ergebnisse (GLPS $-23\pm 2,7\%$ bei Frauen bzw. $-21,7\pm 2,5\%$ bei Männern, $p<0,001$) bei ebenfalls strenger

Definition einer Referenzkohorte von gesunden Kaukasiern ≥ 25 Jahre.^{157, 158} Auch 3D Strain Analysen bestätigen, dass sich bei Frauen negativere GLPS Werte zeigen und die longitudinalen Parameter mit steigendem Alter abnehmen.^{122, 159} Im Gegensatz dazu schienen Alter und Geschlecht in einer Metaanalyse keinen Effekt zu haben. Es wurden 2597 Probanden aus 24 Studien untersucht und allein der Blutdruck zeigte einen signifikant negativen Effekt auf den GLPS.¹²⁰ Die Referenzwerte bewegten sich zwischen -15,9% und 22,1%, wobei zwischen einzelnen Studien eine signifikante Heterogenität und Inkonsistenz herrschte.¹²⁰

Einen klaren Geschlechtseffekt auf die myokardiale Deformation via GLPS bekräftigen unsere Analysen (GLPS bei Frauen -20,4%, bei Männern -18,7%), $p < 0,05$). Geschlecht und Alter gehen mit Veränderungen und grundsätzlichen Unterschieden auf zellulärer und hormoneller Ebene einher.

Die Interaktion von Metabolismus und Hormonen ist komplex und kann besonders bei oft multimorbiden kardiovaskulären Risikopatienten interferieren.¹⁶⁰ Neben Testosteron und Östrogen sind auch andere Sexualhormone (z.B. sex hormone binding globuline) involviert.¹⁶¹ Testosteron weist antiinflammatorische und kardioprotektive Eigenschaften auf.⁶⁷ Mit steigendem Alter zeigte sich eine Abnahme aller Testosteron-Fractionen.¹⁶² Niedrige Testosteronwerte werden nicht nur durch Alter, sondern auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie vor allem Typ 2 Diabetes und Adipositas modifiziert.^{162, 163} Zu Assoziationen und Auswirkungen des Testosteron als kardiovaskuläre Risikofaktoren existieren konträre Studienergebnisse. Die Studienlage ist heterogen, Messungen des biologisch aktiven bzw. inaktiven Testosterons unterscheiden sich in Studien und meist liegen kleinere Studienpopulationen vor.¹⁶³ Die Testosterontherapie im Tiermodell zeigte einen positiven Effekt bei einer systolischen Herzinsuffizienz. Unter anderem erniedrigten sich ANP- und BNP-Level, während sich LVEF und LV-Remodeling verbesserten.¹⁶⁴ Gegenteilige Effekte des Testosterons wurden von Ruige et al. in einer Studie an gesunden Männern gefunden.¹⁶⁵

Ebenso wird das antiinflammatorische Potential des Östrogens diskutiert, denn Östrogen scheint mit positivem Effekt in die „metabolische Inflammation“⁶⁶ involviert zu sein. Immunmodulatorische Effekte waren unter anderem mit der abnehmenden ovariellen Östrogenproduktion und der postmenopausalen Östrogenproduktion im Fettgewebe im zunehmenden Alter assoziiert.⁶⁶ Auf kardiovaskulärer Ebene wird Östrogen als protektiver Faktor diskutiert und ist unter anderem mit linksventrikulärem Remodeling assoziiert.^{166,167} In Deutschland veröffentlichte das Robert-Koch-Institut im Jahr 2014 Zahlen, nach denen jede 6. Frau von 18 bis 79 Jahren hysterektomiert wurde.¹⁶⁸ Für hysterektomierte Frauen wurde ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Dyslipidämie (HR 1,14; 95% KI 1,05-1,25), arterieller Hypertonus (HR 1,13; 95% KI 1,03-1,25), Adipositas (HR 1,18; 95% KI 1,04-1,35) und ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nachgewiesen.¹⁶⁹

4.1.2 Indikation für altersspezifische Referenzwerte des GLPS

Optisch präsentierte sich bei gesunden Probanden ein „Knick“ bei 55 Jahren im Streudiagramm des GLPS und wir konnten keine Signifikanz dieses „Knicks“ nachweisen. Dieses Verhalten kann sich aus der mangelnden statistischen Power im gesunden Kollektiv der letzten zwei Altersdekaden ergeben. Menting et al. untersuchten ebenfalls Referenzwerte an einem gesunden Kollektiv von 20-79 Jahren (n=147) mit der Speckle Tracking Software von QLAB Philips.¹²⁶ Neben dem Geschlechtsunterschied, den wir auch fanden, wurde unabhängig vom Geschlecht die Assoziation des GLPS mit dem Alter $>/< 55$ Jahren untersucht.¹²⁶ Obwohl kein Alterseffekt nachgewiesen werden konnte, zeigten sich für Probanden über 55 Jahren signifikant niedrigere GLPS Werte als für Probanden unter 55 Jahren.¹²⁶

Im Jahr 2000 wurde von Franceschi et al. der Begriff des *inflamm-aging*¹⁷⁰ eingeführt. Durch Zunahme inflammatorischer und Abnahme antiinflammatorischer Marker mit dem Alter und dem additiven Zusammentreffen subklinischer Infektionen wird ein latenter Inflammationsstatus

hervorgehoben.^{170, 171} Die inflammatorische Komponente wird neben oxidativem Stress für die endotheliale Dysfunktion angeführt.⁶² Der myokardiale Schaden manifestiert sich vor allem durch „linksventrikuläre Dysfunktion, negativ inotrope Effekte, einen veränderten kardialen Metabolismus, myokardiales Remodeling und Progression der Herzinsuffizienz“.¹⁷² Beispielsweise wurde beim Fortschreiten in symptomatische Herzinsuffizienzstadien von Xanthakis et al. eine signifikante Erhöhung inflammatorischer Marker im Serum nachgewiesen.⁴⁹ Das hsCRP und andere Marker auf zellulärer Ebene sind als Prädiktoren wenig erklärt, da die zugrundeliegenden Atherosklerose eine heterogene zelluläre Pathogenese hat und die Bedeutung dieser Marker letztendlich noch unklar ist.¹⁷³ Zudem ist das hsCRP ein unspezifischer Entzündungsparameter.

Die hormonelle Imbalance und die Zunahme altersbedingter inflammatorischer Marker würden jedoch die Hypothese eines subklinischen chronischen Inflammationsstatus mit konsekutiver verschlechterter myokardialer Deformation stützen. Bei Frauen konnten wir keine Assoziation des GLPS mit dem Alter nachweisen. Die fehlende Assoziation bewegte sich allerdings an der Signifikanzgrenze ($p=0,054$) und die letzte Altersgruppe von 70-79 Jahren enthielt lediglich 11 gesunde Probanden.

4.1.3 Einfluss der Ethnie auf Referenzwerte des GLPS

In der CARDIA-Studie spielen ethnische Aspekte neben Geschlecht und Alter bei der Interpretation von Referenzwerten eine Rolle. Obwohl in dieser Studienpopulation kardiovaskuläre Risikofaktoren präsent sind, zeigte sich nach deren Adjustierung eine signifikante Verschlechterung longitudinaler systolischer und diastolischer Strain Parameter bei afroamerikanischer Ethnie. Signifikant unterschiedliche Werte wurden für beide Geschlechter zwischen kaukasischen Männern und Frauen gefunden.¹³⁹ Den Einfluss der Ethnie auf Strainparameter bekräftigen Russo et al. in einer tri-ethnischen Studie mit 678 gesunden Probanden, in der die Prävalenz der afroamerikanischen Ethnie der subklinischen linksventrikulären systolischen Dysfunktion am höchsten war.

Signifikante Unterschiede zwischen afroamerikanischer, kaukasischer und hispanischer Ethnie zeigten sich für den GLPS, wobei der GLPS der afroamerikanischen Population am höchsten war ($-16,5\% \pm 3,5\%$ vs. $17,5\% \pm 3,0\%$ und $-17,3\% \pm 2,9\%$).¹⁷⁴

4.1.4 Zusammenfassung

Die hohe Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren stellt eine Störgröße (*confounder*) für das Verständnis der Beziehung von kardiovaskulären Strukturen und Funktionen und dem Alter dar.¹³¹ Die Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis zeigte, dass die linksventrikuläre Struktur und Funktion in der Abwesenheit klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren bei älteren Menschen besser erhalten sind.¹³¹ Die meisten Studien, die eine Assoziation des GLPS mit dem Alter fanden, hatten kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen nicht sicher ausgeschlossen.^{127, 156, 159} Die Variabilität der Ein- und Ausschlusskriterien für die Definition einer gesunden Referenzpopulation stellt eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Resultate dar.

In unserer Studie wurde eine detaillierte Untersuchung durchgeführt, um die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen zu erfassen. Somit wurde ein Subkollektiv von Gesunden durch eine enggefasste Definition erhoben. Unsere Analysen bekräftigen, dass Frauen negativere GLPS Werte im Vergleich zu Männern bei Ausbleiben eines Alterseffekts aufweisen. Dennoch zeigen Frauen eine signifikante Abnahme des segmentalen systolischen Strain in septalen und anteroseptalen Segmenten mit steigendem Alter.

4.1.5 Alters- und Geschlechtseffekt diastolischer Strainparameter

Die Datenlage der Referenzwerte von diastolischen Deformationsparametern und ihrer Assoziation mit Geschlecht und Alter sind inhomogen. Ein Maß für die frühe aktive Relaxation ist die edSR. Sie ist neben der diastolischen Strain Rate eine genauere Messmethode linksventrikulärer Füllungsdrücke als die winkelabhängige Messung von e' mittels Gewebedoppler.^{114, 175} Die IdSR misst die späte diastolische linksventrikuläre Füllung, entsprechend der aktiven atrialen Kontraktion. Progredienter Dobutaminstress bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) induzierte nur bei signifikanter Stenose eine Zunahme der IdSR.¹⁰⁹ Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass bei verschlechterter frühdiastolischer LV Relaxation die linksatriale Nachlast und konsekutiv das linksventrikuläre Schlagvolumen zunimmt.¹⁰⁹

Unsere Ergebnisse zeigen eine signifikant höhere edSR beim weiblichen Geschlecht, aber keine Differenzen bezüglich IdSR. Dieses Ergebnis ist konkordant mit der NORMAL-Studie, die sich auf eine koreanische Population bezieht.¹²⁹ Morris et al. fanden in einer Studie mit 377 gesunden Probanden Normalwerte der edSR von $1.56 \pm 0.28 \text{ s}^{-1}$ mit einem signifikant höheren Werten bei Frauen und einer signifikanten Abnahme der edSR bei Probanden >50 Jahren.¹⁰⁴ Eine Assoziation mit der Ethnie zwischen Kaukasiern und Asiaten konnte nicht nachgewiesen werden.

Mit steigendem Alter nahm die edSR in unserer Studie signifikant ab und die IdSR zu. Dies impliziert einen aktiven atrialen Beitrag zur LV Füllung, um die Abnahme der aktiven Relaxation im Alter bei Gesunden zu kompensieren. Damit stützen wir die Hypothese der Nachlast-induzierten Zunahme des LA Schlagvolumen mit abnehmender aktiver linksventrikulärer Relaxation der prospektiven Kohortenstudie von Rumbinaite et al. sowie der Resultate bei Patienten mit HF und erhaltener LVEF. Auch die oben genannte Hormonhypothese und das zunehmende LV Remodeling bei abnehmender Östrogenkonzentration im Alter können die kompensatorisch erhöhte edSR erklären.

4.2 Interpretation von Referenzwerten

Bei der Interpretation von Referenzwerten ist vor allem die bisher fehlende Standardisierung der Messung zu beachten. Dies bezieht sich sowohl auf die Art der Auswertung, die gemessenen Parameter (z.B. *peak systolic strain* vs. *endsystolic strain*) als auch auf Unterschiede der Software. In dem Editorial von 2012 „Will Standardization make Strain a Standard Measurement?“ nennt Thomas Marwick drei kritische Faktoren der bisher fehlenden Standardisierung: „Acquisition, Postprocessing und hämodynamischer Status des Patienten.“¹⁷⁶

Die optimale Akquisition stellt eine adäquate Bildqualität sicher. Die echokardiographische Erfahrung des Untersuchers beeinflusst die Objektivität der Messung, zudem können Patientencharakteristika wie individuelle anatomische Begebenheiten die Schallbedingungen erschweren.⁷²

Ausschlaggebend neben der Anatomie des Patienten ist die echokardiographische Einstellung. Eine Optimierung der Frame Rate erlaubt die bessere Darstellung des Ventrikels und eine optimale Abgrenzbarkeit des Endokards.^{95, 96, 177} Optimale Bildqualität ist die Voraussetzung einer guten Trackingqualität. Bei Reverberationen, *foreshortening* und *out-of-plane motion* wird die Trackingqualität maßgeblich eingeschränkt.⁷⁷ Sie ist außerdem abhängig von der Frame Rate.^{176, 178} Einfluss auf Akquisition und Postprocessing nehmen inter- und intrauntersucherabhängige Faktoren.

Im Postprocessing sind die analysierten Werte abhängig von dem angewendeten Software Paket. Software Pakete für Speckle Tracking sind bisher noch nicht standardisiert. In Analysen unterschiedlicher Hersteller wurden unterschiedliche Strain Werte je nach Software generiert.¹⁷⁹ Longitudinale Strain-Parameter erzielten innerhalb unterschiedlicher Softwareanbieter signifikant bessere Korrelationen als radiale und zirkumferentielle Strainparameter.¹⁸⁰ In den letzten Jahren wurden zunehmend Anstrengungen unternommen, um diese Differenzen auf Herstellerebene zu minimieren. Im Jahr 2013 gab es eine Initiative der *EACVI* (*European Association of Cardiovascular Imaging*) und *ASE* (*American Society of Echocardiography*), die unter anderem die nähere Zusammenarbeit zwischen Software-Anbietern fördern sollte.¹⁸¹ Zwei Jahre später erschien ein Konsensus

Paper der *EACVI-ASE Standardization Task Force* für eine standardisierte Erhebung von Strain Parametern, um deren Einzug in den klinischen Alltag zu erleichtern.⁷⁵ Neben der Software spielt der Analyst eine entscheidende Rolle. Exemplarisch zeigt dies die individuelle Wahl der ROI, die bei jeder Auswertung vom Untersucher vorgenommen wird. Die gewählte Breite der ROI hat einen signifikanten Einfluss auf die Strain-Werte.^{143, 144} Spriestersbach et al. zeigten für longitudinalen Strain und sSR robustere Daten als für zirkumferentielle Parameter.¹⁴⁴ Je enger die ROI vom Untersucher adjustiert wurde, desto mehr wichen die Werte mit einer relativen Differenz von -8,5% bzw. -8,4% auseinander.¹⁴⁴ Diese Ergebnisse sind mit einer Studie von Stoebe et al. konkordant, die für eine engere ROI global und segmental niedrigere GLS und longitudinale sSR Werte fanden. Auf segmentaler Ebene waren basal die *feasibility* von der adjustierten Weite der ROI und der analysierten Schicht (endo- vs. myokardial) abhängig. Dies erklärten die Autoren als schichtabhängigen Beitrag zur Ventrikelkontraktion.¹⁴³

Die HUNT-Studie verwendete eine *customized software*.¹²⁷ Die NORRE-Studie untersuchte die *inter-vendor variability* von zwei großen Anbietern der Strain Analyse. Es wurden unterschiedliche Ultraschallsysteme verwendet und die Analyse mit einem softwareunabhängigen Strain Programm von TOMTEC™ durchgeführt. Der longitudinale Strain zeigte robustere Daten, signifikante Unterschiede zeigten radialer und zirkumferentieller Strain.¹⁵⁷ Dies bekräftigen auch Analysen von Manovel et al.¹⁸⁰

Die Abhängigkeit vom Ultraschallsystem und von der Schallqualität zeigte die JUSTICE-Studie. Takigiku et al. fanden als Determinante der Auswertbarkeit die Bildqualität, wobei der longitudinale Strain die beste Übereinstimmung zwischen den Systemen zeigte.¹⁷⁹ Größtenteils insignifikante intra- und interuntersucherabhängige Variabilität und Test-Retest-Variabilität des GLPS unterstreichen diese Aussage.¹⁷⁹ Auswertungen hinsichtlich des Einflusses von Alter und Geschlecht sowie hämodynamischer und anthropometrischer Variablen zeigten je nach Software ein heterogenes Ergebnis.¹⁷⁹ Kritikpunkt der Studie ist allerdings die fehlende Untersuchung der *inter-vendor variability* der Ultraschallsysteme, da die Aufnahme der Echokardiographien dezentral an

Diskussion

unterschiedlichen Standpunkten mit einem und nicht allen drei Softwaresystemen erfolgte.¹⁷⁹

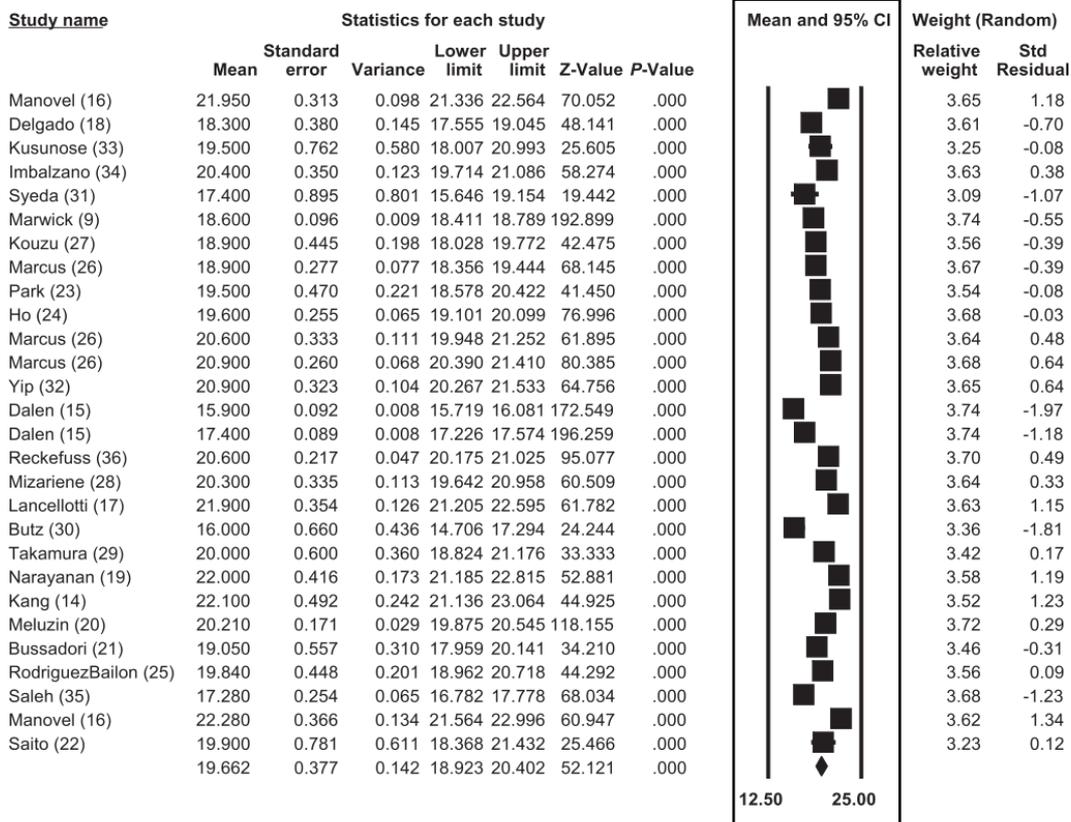


Abbildung 30: Verteilung der Normalwerte des GLPS in einzelnen Studien (Metaanalyse).¹²⁰

Die *EACVI-ASE Strain Standardization Task Force* veröffentlichte 2017 eine Studie, bei der sechs Anbieter mit anbieterspezifischer Software sowie zwei anbieterunabhängige Software Pakete getestet wurden. Normalwerte für den endokardialen *peak systolic strain* (PS) lagen bei -15,1% bis -20,7% und unterschieden sich signifikant zwischen den Software Paketen. Der Mittelwert des endokardialen *peak strain* von GENERAL ELECTRICS HEALTHCARE™ lag bei -20,7%. Obwohl die vorliegende Studie den myokardialen Strain gemessen hat, entspricht der Normbereich unseren Ergebnissen bei beiden Geschlechtern. Auch die Fähigkeit der unterschiedlichen Software Pakete myokardiale Dysfunktion, in diesem Fall Narbengewebe von vitalem Gewebe zu

unterscheiden, wies eine signifikant unterschiedliche Streubreite der Werte auf. Dabei ging das Ausmaß der Detektion mit der Anzahl der avitalen Segmente einher.¹⁸² In einer pädiatrischen Speckle Tracking Studie wurden Software-Systeme von GENERAL ELECTRICS™ und PHILIPS™ hinsichtlich Intra-/Intervariabilitäten des Ultraschallsystem, des sonographierenden Untersuchers und des Speckle Tracking Analysten für longitudinalen und zirkumferentiellen Strain getestet. Besonders zwischen den Ultraschallsystemen zeigte sich eine schwache Korrelation, während die Korrelationen zwischen den Untersuchern (Ultraschall und Speckle Tracking) gute Ergebnisse zeigten.¹⁸³

Segmentale Strainmessungen zeigen eine heterogene Auswertbarkeit. Mirea et al. verglichen 6 unterschiedliche Ultraschallanbieter und fanden eine signifikante Differenz der Tracking-Feasibility mit prozentualem Ausschluss von 7,1% bis 22,9% Segmenten. Die Lokalisation der Segmente hat einen Einfluss auf die Auswertbarkeit, wobei apikale Segmente am schlechtesten auswertbar waren. Die Test-retest-Variabilität zeigte die besten Ergebnisse für TOSHIBA™ und GENERAL ELECTRICS™.¹⁸⁴ Algorithmen, die Störeinflüsse auf den Strain herausrechnen, können die Sensitivität kleinerer Segmente herabsetzen und die Aussagekraft des segmentalen Strain einschränken.¹⁸⁴ Außerdem ist die korrekte Definition der AVC-Zeit für eine korrekte Auswertung essentiell und differiert im Sinne einer automatisch voreingestellten bzw. manuellen Einstellung zwischen den Anbietern.¹⁸⁴

Die dritte Größe, die eine Standardisierung erschwert, sind hämodynamische Bedingungen (Vor- und Nachlast). Eine „Stress-Strain-Relationship“ wurde postuliert.¹⁸⁵ Änderungen der Vor- und Nachlast zeigten Einfluss auf systolische Strain Rate (zirkumferentiell und longitudinal) und zirkumferentiellen Strain, jedoch nicht auf longitudinalen Strain.¹⁸⁶

In Zusammenschau ausgewählter Studien zu Referenzwerten hat die vorliegende Studie eine gute Reproduzierbarkeit erreicht. Die Normwerte lagen insbesondere im Vergleich zu Studien, die Software von GENERAL ELECTRICS™ benutzten, im erwarteten Bereich. Bisher lagen keine vergleichbaren Studien zu Normwerten von systolischer und diastolischer Strain Rate vor.

4.3 Assoziation kardiovaskulärer Risikofaktoren mit systolischen und diastolischen myokardialen Deformationsparametern

Die Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis untersuchte in einer multizentrischen prospektiven Kohortenstudie mit 3015 Probanden das kumulative Risiko kardiovaskulärer Risikofaktoren, wobei 10,4% der Probanden als gesund eingestuft wurden.¹³¹ Veränderungen der linksventrikulären Struktur und Funktion waren sowohl mit dem Alter als auch mit kardiovaskulärem Risikostatus assoziiert. In Anwesenheit klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren waren unter anderem der linksventrikuläre Volumenindex, Schlagvolumen und zirkumferentieller Strain erniedrigt sowie die LV Masse erhöht.¹³¹ Bei Frauen zeigte sich unabhängig vom Risikostatus dieselben altersabhängigen Veränderungen des linken Ventrikels. Strukturelle und funktionelle LV Parameter wurden vor allem von Adipositas, Hypertriglyzeridämie, Hypertonus und Diabetes negativ beeinflusst. Geschlecht und Risikostatus modellierten den Alterseffekt, wobei altersabhängige Veränderungen bei Frauen unabhängig vom kardiovaskulären Risikostatus vorlagen.¹³¹ Wir konnten keine Assoziation der Anzahl steigender kardiovaskulärer Risikofaktoren mit dem GLPS nachweisen. Die Subkohorte der Probanden mit Diabetes mellitus und Dyslipidämie zeigte allerdings eine geringe Prävalenz.

Durch die optimale Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren in frühen Stadien soll ein Fortschreiten in symptomatische Stadien der Herzinsuffizienz verhindert werden. Für Risikopatienten in Stadium B zeigten sich in absteigender Reihenfolge koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus und zunehmendes Alter als führende unabhängige Prädiktoren. Weiterhin waren arterieller Hypertonus, Raucherstatus, männliches Geschlecht und Adipositas in absteigender Reihenfolge assoziiert.¹⁸⁷

4.3.1 Arterieller Hypertonus

Pathophysiologisch führt der erhöhte Blutdruck zu einem „pressure overload“ des Ventrikels mit Entwicklung einer diastolischen Insuffizienz. Durch fortschreitende druckbedingte Schädigung des Ventrikels kommt es zu kardialen Remodeling mit Zunahme der linksventrikulären Masse bei erhaltener Auswurffraktion (HFpEF). Die longitudinale systolische Funktion ist bereits reduziert, während die LVEF durch radiale Dickenzunahme kompensatorisch erhalten bleibt.¹⁸⁸ Bereits das Vorliegen eines konzentrischen Remodelings stellt einen Risikofaktor für plötzlichen Herztod dar.¹⁸⁹ Bei progredientem Verlauf kommt es zu klinischen Symptomen und systolischer Dysfunktion (HF_rEF).¹⁸⁸ In einer kleineren Fall-Kontroll-Studie konnte mittels dopplersonographisch erhobenem Strain für Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung und echokardiographisch normaler Auswurffraktion frühzeitig auftretend regionale Dysfunktionen gezeigt werden.¹³⁴ Bei Hypertonikern ohne linksventrikuläre Hypertrophie waren die Kompensationsmechanismen in Studien heterogen, da sowohl zirkumferentieller als auch radialer Strain bei erniedrigtem longitudinalen Strain kompensatorisch erhöht waren.^{37, 190} Als früher Marker der subendokardialen hypertensiven Schädigung zeigte sich der endomyokardiale Strain mit einem abnehmenden Strain-Gradienten von endo- nach epikardial.^{37, 191, 192} Der endokardiale Strain zeigte die höchste Suszeptibilität der Sauerstoffversorgung und war bei normwertigem GLPS bereits erniedrigt.¹⁹¹ Systolische und frühdiastolische Strain Rate waren bei hypertensiver Herzerkrankung reduziert.¹⁹³ Bei milder diastolischer Funktion bei hypertensiven Patienten in einer kleineren Studie reduzierten sich neben longitudinalem Strain die Werte der frühdiastolischen Strain Rate unabhängig vom Alter.¹⁹²

Der kardiovaskuläre Risikostatus ist oft ein pathophysiologisches Zusammenspiel mehrerer Risikofaktoren. Die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie zeigte in einer großen populationsbasierten prospektiven Studie ein erhöhtes Risiko bei Frauen mit gleichzeitigem Vorliegen von Diabetes mellitus und Adipositas.¹⁹⁴ Das Risiko für kardiovaskuläre

Diskussion

Ereignisse stieg mit dem Vorliegen einer LVH unabhängig vom Geschlecht an.¹⁹⁴

Arterieller Hypertonus war in unserer Studie mit Veränderungen der systolischen und diastolischen Strain Parameter assoziiert. Systolische Deformationsparameter verschlechterten sich lediglich bei Frauen. Frauen wiesen zudem signifikant niedrigere diastolische Blutdruckwerte auf als bei Männern. Dies impliziert eine geschlechtsabhängige Sensibilität des weiblichen Myokards auf hypertensive Blutdruckwerte. Die Interaktion des Geschlechts für alle Terme unterstreicht diese These. Die diastolische Deformation reduzierte sich bei beiden Geschlechtern, obwohl sich der diastolische Blutdruck bei Männern und Frauen signifikant unterschied. Insgesamt bewegten sich systolische und diastolische Blutdruckwerte im milden hypertonen Bereich.¹⁹⁵

4.3.2 Diabetes mellitus

Diabetische Makro- und Mikroangiopathie führen zur Progression der diabetischen Kardiomyopathie. Die diabetische Kardiomyopathie ist ein multifaktorielles Geschehen, dessen Pathogenese noch nicht vollständig aufgeklärt ist. „Endotheliale Dysfunktion, Mikroangiopathie, mitochondriale Dysfunktion, „*reactive oxygene species* (ROS) und oxidativer Stress“ werden von Joshi et al. als pathophysiologische Hauptakteure genannt.¹⁹⁶ Die diabetische Kardiomyopathie wird in 4 Stadien eingeteilt. Im ersten asymptomatischen Stadium ist die diastolische Dysfunktion und zunehmende LV Masse bei normwertiger LVEF führend.¹⁹⁷ Der GLPS ist bereits in asymptomatischen Stadien mit normwertiger LVEF reduziert, entsprechend den longitudinal angeordneten myokardialen Fasern, die die höchste Suszeptibilität für Hypoxie und Fibrose aufweisen.^{197, 198}

Die diastolische Dysfunktion bei Diabetikern zeigte höhere Prävalenzen als die systolische longitudinale Dysfunktion (47% vs. 32%), wobei die diastolische Dysfunktion von Confoundern wie Alter, BMI oder arteriellem Hypertonus in der Anamnese modifiziert wurde.¹⁹⁷ Diabetes mellitus wirkte sich zudem negativ auf das linksventrikuläre Remodeling und die linksventrikuläre Funktion aus.^{47, 135, 199} Oft wird die diabetische Kardiomyopathie von Folgeerkrankungen oder begleitendem Auftreten eines metabolischen Syndroms gefördert. Negative Auswirkungen auf myokardiale systolische und diastolische Deformation beider Ventrikel wurde bei männlichen Diabetikern in frühen Stadien gefunden, dies scheint zudem mit einem erhöhte myokardialen Triglyzeridgehalt assoziiert zu sein.²⁰⁰ Das gleichzeitige Vorliegen einer Hyperlipidämie verschlechterte in einer kleineren 3D Speckle Tracking Studie nicht nur longitudinalen und zirkumferentiellen systolischen Strain, sondern erhöhte das Risiko für das Vorliegen einer LVH.²⁰¹

Normotensive langjährige Typ-1 Diabetiker hatten laut Jedrzejewska et al. im Vergleich zu Gesunden einen signifikant reduzierten GLPS bei erhaltener LVEF.²⁰² Eine Assoziation mit erhöhtem LDL, nicht aber mit Alter, Dauer der Erkrankung oder HbA1c wurde gezeigt.²⁰² Das Auftreten einer Albuminurie wurde bei Typ 1 Diabetiker mit dem Auftreten einer reduzierten systolischen

Funktion assoziiert.¹¹⁰ Andere Studien belegen keine signifikanten Assoziationen mit der longitudinalen Deformation. Bei jugendlichen Typ 1 Diabetikern wurde im Vergleich zu gesunden Kontrollen allein eine Verschlechterung des zirkumferentiellen Strain bei nicht signifikanter Veränderung des longitudinalen Strain gefunden. Zudem gab es einen Geschlechtseffekt zugunsten weiblicher jugendlicher Diabetiker.³⁶

Bei Typ-2 Diabetikern nahm der longitudinale Strain vor radialem und zirkumferentiellen Strain ab und als Hinweis auf eine frühe subendotheliale Schädigung.²⁰³ Unabhängig von Blutdruck und BMI konnte eine Reduktion des longitudinalen und radialen systolischen Strain von Ernande et al. beobachtet werden.²⁰³ Im Gegensatz dazu untersuchten Enomoto et al. normotensive Typ 2 Diabetiker mit schlecht eingestelltem HbA1c von durchschnittlich 10% ohne bekannte KHK und ohne diastolische Dysfunktion.¹³⁵ Der longitudinale Strain war reduziert und mit Blutdruck und BMI assoziiert.¹³⁵ Eine diastolische Dysfunktion war nur bei hypertensiven Probanden präsent.¹³⁵ Die diastolische Dysfunktion als Folge des linksventrikulären Remodelings abhängig von der Dauer des Diabetes mellitus, legen Ergebnisse langjähriger Diabetiker mit Reduktion der frühdiastolischen Strain Rate nahe. Begleitend waren komorbide Risikofaktoren Adipositas, Rauchen und arterieller Hypertonus sowie unspezifische inflammatorische Parameter (CRP) assoziiert.⁴⁵ Bei Typ 2 Diabetikern mit metabolischem Syndrom war das linksventrikuläre Remodeling mit BMI, Dyslipidämie und dem Nüchtern-Blutzucker assoziiert.²⁰⁴ Im 3D Speckle Tracking zeigte sich unter anderem eine Reduktion von GLPS und GCS bei Patienten mit LV Remodeling, Strain Parameter reduzierten sich nochmals signifikant bei Vorliegen einer LV Hypertrophie.²⁰⁴ Die Ausprägung einer frühdiastolischen Dysfunktion scheint sich in direkter Abhängigkeit von der Kontrolle der Blutzuckerspiegel zu bewegen.¹⁹⁹ Dies kann unsere fehlende Assoziation mit systolischer und diastolischer myokardialer Deformation erklären und den GLPS als fröhsensitiven Parameter einer diabetischen Kardiomyopathie erklären. Wang et al. identifizierten Typ 2 Diabetes bei einem HbA1c >7% als potenten Risikofaktor bereits im Stadium A.²⁰⁵ Er wirkte sich negativ auf systolische und diastolische Deformation aus und steigerte das

Diskussion

Auftreten einer Herzinsuffizienz sowie die Mortalität.²⁰⁵ Bei asymptomatischen Patienten wurde das klinische Outcome durch Typ 2 Diabetes stärker beeinflusst als durch das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus.²⁰⁵

Wir fanden weder für systolische Deformation noch für die früh- und spätdiastolische Strain Rate eine Assoziation mit Diabetes mellitus. Nichtgesunde wiesen im Durchschnitt einen HbA1c von $5,6 \pm 0,6\%$ auf und lediglich 8% der weiblichen und 14% der männlichen Probanden präsentierten sich mit einem Diabetes mellitus. Eine klinische Dysfunktion wurde ab HbA1c $\geq 7,0\%$ evident, da sich ab diesem Wert die Rate kardialer Ereignisse erhöhte.²⁰⁶ Der Zeitpunkt des Auftretens eines Diabetes sowie das HbA1c - Level scheinen in hohem Maße prädiktiv für systolische und in geringerem Maß auch für diastolische Dysfunktion zu sein.⁴⁵ Die nichtgesunde Subkohorte unserer Studie bewegt sich in niedrigen Bereichen. Das könnte suggestiv für einen niedrigen Grad einer diastolischen Dysfunktion sein. Einerseits gibt es Evidenz für das frühe Auftreten einer systolischen Dysfunktion bei vorerst erhaltener diastolischer Funktion bei isolierter Kardiomyopathie. Andererseits wurde bei einigen Studien die diastolische Funktion lediglich mittels Dopplersonographie erhoben und keine Aussage über die Strain Rate getroffen. Zudem sind die Charakteristika der Studienpopulation oft durch Komorbiditäten beeinflusst und die myokardiale Schädigung nicht allein ätiologisch auf eine diabetische Pathogenese zurückzuführen.

4.3.3 Adipositas

Im Hinblick auf Adipositas als kardiovaskulären Risikofaktor liegen kontroverse Aussagen in Studien vor. Adipositas ist ein metabolischer Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus sowie ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Das metabolische Syndrom umfasst einen erhöhten Taillenumfang, erhöhten Blutdruck $\geq 130/80$ mmHg, eine pathologische Glukosetoleranz, erhöhte Triglyzeride und erniedrigtes HDL-Cholesterin. Mit steigender Anzahl der Erfüllung der Kriterien verschlechtern sich geschlechtsunabhängig sowohl longitudinaler als auch zirkumferentieller Strain. Der longitudinale Strain war negativ mit einer pathologischen Glukosetoleranz und erhöhtem Taillenumfang assoziiert, der zirkumferentielle Strain nur mit einem erhöhtem Taillenumfang.³⁸ Zirkumferentieller und radialer Strain verschlechterten sich bei Vorliegen von Adipositas und Dopplermessungen zeigten reduzierte systolische und diastolische Geschwindigkeiten im Sinne einer systolischen und diastolischen Dysfunktion. Die Autoren interpretierten den normwertigen GLPS als fehlendes Vorliegen einer ischämischen Komponente des Endokards, wenn allein der Risikofaktor Adipositas vorliegt. Da oft ein metabolisches Syndrom oder Risikofaktoren komorbid vorliegen, war es in dieser Studie nicht bei allen Patienten möglich Adipositas als isolierten Risikofaktor zu betrachten.⁴¹ Zu denselben Ergebnissen kamen auch Russo et al. in einer Studie mit 729 adipösen Probanden ≥ 50 Jahren sowie Dobson et al., die eine Verschlechterung der systolischen und diastolischen myokardialen Deformation bei 67 Probanden mit metabolischem Syndrom unabhängig von Adipositas feststellten.^{43, 44} Die Anzahl der Komponenten des metabolischen Syndroms korrelierte mit dem Ausmaß der Dysfunktion. In weiteren Studien wurde ein konzentrisches LV Remodeling und eine reduzierte systolische und diastolische Funktion gefunden.^{34, 207} Die Zunahme der linksventrikulären Masse bei adipösen Jugendlichen war mit einer Reduktion des GLPS assoziiert.¹³³ Im Gegensatz dazu fanden Wierzbowska-Drabik et al. keine signifikante Verschlechterung der longitudinalen LV Funktion bei 27 Patienten mit morbidem Adipositas im Vergleich zu geschlechts- und altersstratifizierten Kontrollen.

Diskussion

Bei jungen Frauen im Alter von 18–30 Jahren korrelierte Adipositas mit der Verschlechterung von longitudinalem systolischem Strain und Strain Rate bei normwertigen zirkumferentiellen Deformationsparametern.³⁴ Kleinere Studien zeigten eine subklinische linksventrikuläre diastolische Dysfunktion mit einer kompensatorischen Zunahme der systolischen Funktion in frühen Stadien der Adipositas.^{39, 46} In unseren Ergebnissen zeigen sich für systolische und frühdiastolische Strain Parameter eine negative Assoziation mit Adipositas, während die spätdiastolische Strain Rate unbeeinflusst blieb.

4.3.4 Dyslipidämie

Huang et al. implizieren den Begriff einer „cholesterol cardiomyopathy“ in Folge einer cholesterinreichen Ernährung. Di Salvo et al. fanden bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie und einem durchschnittlichen Alter von 11 Jahren bei erhaltener LVEF sowohl eine systolische und diastolische Dysfunktion.²⁰⁸ Die Reduktion des longitudinalen und zirkumferentiellen Strain bei kompensatorischer Erhöhung des radialen Strain zeigten auch tierexperimentelle Studien.^{208, 209} Erhöhtes LDL-Cholesterin ging mit zunehmender systolischer und diastolischer Dysfunktion einher. Mäuse, die eine cholesterinhaltigen Diät erhielten, zeigten Cholesterinanreicherungen der Kardiomyozyten und eine dementsprechend reduzierte Kontraktions- und Relaxationsfähigkeit.²¹⁰ Die im Abschnitt 4.1.3.2 erwähnte Studie von Ng et al. zeigte bei Diabetikern nur für den Triglyzeridgehalt des Myokards eine inverse Beziehung mit der kardialen Deformation, nicht jedoch für das LDL-Cholesterin.²⁰⁰ In 2D Speckle Tracking Analysen der myokardialen Schichten bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie war ein endo-epikardialer Gradient mit signifikanter Reduktion des GLPS in endo- und myokardialer Schicht und endokardialem GCS nachweisbar und korrelierte mit LDL- und Totalcholesterin.²¹¹ Konventionell war die LVEF erniedrigt, systolischer und diastolischer linksventrikulärer Durchmesser waren bei Hypercholesterinämie erhöht.²¹¹ Unklar ist bisher, ob die Dyslipidämie direkt das Myokard schädigt oder über erhöhte Level von Lipoproteinen, die Apo-B enthalten, eine progrediente Atherosklerose mit konsekutiver ischämischer Dysfunktion initiiert.^{210, 212}

Unsere Ergebnisse sind konkordant mit einer subklinischen Dysfunktion. Es ließ sich nur für Frauen eine Assoziation mit verschlechterter systolischer und frühdiastolischer Deformation nachweisen, erhöhte Cholesterinwerte waren mit reduzierter frühdiastolischer Funktion signifikant assoziiert. Eine signifikante, aber kleinere positive Assoziation ließ sich Cholesterin und die spät-diastolische SR nachweisen.

4.3.5 Nikotin

Nikotinkonsum ist primär mit einem chronischen Inflammationsgeschehen, endothelialer Dysfunktion und erhöhter Plättchenaggregation verbunden und birgt ein erhöhtes Atheroskleroserisiko.^{60, 213-215} Die Reversibilität der inflammatorischen Nikotineffekte²¹³ und eine „cigarette dose-response relationship“²¹⁴ wird dabei diskutiert. Pathogenetisch ähnliche vaskuläre Schädigungen wurden nicht nur für herkömmliche Zigaretten, sondern auch für E-Zigaretten gefunden.^{216, 217}

Aktuell existieren wenige Speckle Tracking-Studien zu den Auswirkungen des Nikotinkonsums auf die myokardiale Deformation. Einige kleinere Studien liefern unterschiedliche Ergebnisse. Bei 40 Probanden mit Raucheranamnese und ansonsten gesunder Konstitution, fanden Eroglu et al. im Vergleich zu altersentsprechenden Nichtraucherern signifikant beeinträchtigte systolische und diastolische Strain Parameter für beide Ventrikel.⁴² Zudem war die Raucherlast mit systolischem Strain und systolischer Strain Rate assoziiert⁴². Farsalinos et al. fanden bei 42 schweren Rauchern (>20 Zigaretten pro Tag für ≥ 5 Jahre) eine Reduktion der frühdiastolischen Strain Rate bei chronischer Exposition, 15 und 30 Minuten nach Nikotinkonsum bei unveränderten dopplersonographischen Parametern.²¹⁸ Hämodynamische Auswirkungen des Nikotinkonsums zeigten sich in Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg, während GLPS, systolische und spätdiastolische Strain Rate normwertig waren.²¹⁸ Zudem zeigen ältere Doppler-Studien mit konventionellen Doppler-Untersuchungen oder TVI-Strain Imaging bei akuter sowie chronischer Exposition lediglich eine frühdiastolische Dysfunktion.^{219, 220} Das Vorliegen einer COPD und die Lungenfunktion wurden nicht erfasst. Vor dem Vorliegen eines Cor pulmonale mit bekannten Komplikationen ist die linksventrikuläre Funktion bereits gestört. Bei COPD-Patienten Stadium GOLD I und II zeigte sich eine diastolische Dysfunktion bei normaler linksventrikulärer systolischer Funktion, Masse und Volumen.²²¹ Pathophysiologisch werden verschiedene Mechanismen, unter anderem der positive endexpiratorische Druck aufgrund des *air trapping* mit konsekutiv erniedrigter Vorlast des LV diskutiert.²²¹ Bei kardiovaskulär gesunden Patienten mit COPD waren zunehmende

endobronchiale Obstruktion und Emphysem mit einer linearen Reduktion des enddiastolischen Volumens und Schlagvolumens assoziiert.²²² Diese Effekte wurden durch Nikotinkonsum modifiziert, da Nichtraucher mit Emphysem im Vergleich zu Rauchern mit Emphysem eine signifikant geringere diastolische Dysfunktion zeigten.²²²

Bei Probanden, die passiv nikotinxponiert waren, zeigte sich keine Assoziation mit der Intimadicke.²²³ Signifikante Assoziationen zeigten sich zwischen hsCRP und der Cotininkonzentration im Urin als Nikotinabbauprodukt und pathologischem ABI als Hinweis auf eine periphere arterielle Verschlusskrankheit.²²³ Dennoch konnte für passiven Nikotinkonsum eine erhöhte Rate an Myokardinfarkten nachgewiesen werden und in einer kleineren Studie korrelierte die kurzzeitige passive Nikotinabstinenz mit einem erniedrigten thrombogenen Milieu.^{224, 225} In der EUROASPIRE III Studie betrug die passive Exposition in einer Studienpopulation von 6060 Nichtrauchern ungefähr 24%, wobei der größte Anteil der Probanden zu Hause nikotinxponiert war.²²⁶ In Spanien zeigte sich im Jahr 2006 eine passive Nikotinxposition von bis zu 70%, wobei der Expositionsanteil bei Freizeitaktivitäten bei beiden Geschlechtern am höchsten war.²²⁷

Wir konnten weder für männliche noch für weibliche Raucher einen Einfluss auf systolische und diastolische Deformationsparameter nachweisen. Die genaue Anzahl an *pack-years* wurde nicht erfasst und mit Strainparametern korreliert, was in Annahme der *cigarette dose-response relationship* die fehlende Assoziation erklären kann. Zudem wurde der passive Raucherstatus, z.B. mittels Cotininkonzentration im Urin nicht erfasst, der das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhte.^{228, 229}

4.3.6 Fazit

Die ausgewählten Studien unterstreichen den negativen Einfluss von kardiovaskulären Risikofaktoren auf die myokardiale Deformation. Diese Studien wurden jedoch an kleineren Kollektiven durchgeführt, die sich meist auf einen kardiovaskulären Risikofaktor konzentrierten und teils konträre Ergebnisse lieferten. In unserer Studie wurde erstmalig der individuelle Effekt der kardiovaskulären Risikofaktoren auf systolische und diastolische myokardiale Deformationsparameter in einer nach Geschlecht und Alter stratifizierten Subgruppe der populationsbasierten STAAB Kohortenstudie untersucht.

Adipositas zeigte einen signifikant negativen Einfluss auf systolische und frühe diastolische Deformation bei beiden Geschlechtern. Die frühdiastolische Relaxation zeigte eine negative Assoziation mit Hypertonus bei Frauen, obwohl die Prävalenz in der männlichen Gruppe höher war. Die systolische Strain Rate war zudem signifikant von Hypertonus, Dyslipidämie und Adipositas bei Frauen beeinflusst. Diese Ergebnisse implizieren eine geschlechtsabhängige Sensitivität des Myokards gegenüber einzelnen Risikofaktoren. Die Vulnerabilität des weiblichen Myokards gegenüber hypertensiven Blutdruckwerten mit Alteration der aktiven frühdiastolischen Relaxation stellt eine mögliche Erklärung für den größeren Anteil an Frauen in Kohorten von Patienten mit HFpEF dar.

Auch einen direkten negativen Einfluss durch Rauchen konnten wir nicht nachweisen. Der Raucherstatus könnte eine subtile Schädigung der arteriellen Wand hervorrufen und im Sinne einer Abhängigkeit von der Expositionsdosis eine Funktionseinschränkung erst bei einem Gefäßverschluss und der konsekutiven ischämischen Schädigung des Myokards verursachen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass verschiedene Risikofaktoren unterschiedliche Aspekte der myokardialen Deformation differenziell beeinflussen. Das Ausmaß der Schädigung scheint auch an der Ausprägung des Risikofaktors zu hängen. Wie sich Risikofaktoren untereinander auch unter Zeit- und Dosisaspekten modellieren kann erst die Langzeit-Nachbeobachtung beantworten.²³⁰

Diskussion

Haupteinflussfaktoren waren arterieller Hypertonus, Adipositas und Dyslipidämie. Geschlechtsstratifizierte Betrachtungen im Hinblick auf eine individualisierte Medizin lohnen angesichts der signifikanten Interaktionen mit dem Geschlecht. Arterieller Hypertonus, Dyslipidämie und Adipositas gehen einher mit einer chronischen niederschweligen Inflammation, die kardiovaskuläres Remodeling und langfristig systolische und diastolische Dysfunktionen bedingen können.^{101, 172, 231-233}

4.4 Reproduzierbarkeit

Zur Quantifizierung der inter- und intrauntersucherabhängigen Variabilität wurde mittels Bland-Altman-Plots das *agreement* bestimmt.²³⁴ Die Differenz zweier Messmethoden bzw. Messzeitpunkte oder Untersucher wird gegen den Mittelwert in einem Streudiagramm gegeneinander aufgetragen.²³⁵ Die *limits of agreement* liegen bei Normalverteilung im 95% Konfidenzintervall.²³⁵ Im Gegensatz zu Korrelationen, die das Verhältnis bzw. die Relation von zwei Variablen zueinander berechnen, bestimmen Bland-Altman Plots Übereinstimmungen von zwei Messungen. Um die Vergleichbarkeit von Messmethoden zu schaffen, sollten wiederholte Messungen von zwei oder mehr Untersuchern sowie innerhalb desselben Untersuchers übereinstimmen.²³⁵

Wir fanden für alle Werte der interuntersucherabhängigen Analyse einen signifikanten Messfehler ($p < 0,05$). Die intrauntersucherabhängige Analyse zeigte valide Ergebnisse ohne einen systematischen Messfehler. Inter- und intrauntersucherabhängige Analysen von Experten als auch Nicht-Experten zeigen gute Ergebnisse für den GLPS bei semiautomatischem Speckle Tracking.²³⁶ Dies beläuft sich auch auf Wandbewegungsstörungen, wobei die Expertise zu höherer Reproduzierbarkeit bei Wandbewegungsstörungen beiträgt.²³⁶ Unsere Ergebnisse sind konform²³⁶ und weisen geringere Bias und Konfidenzintervalle auf.

5 Limitationen

In unserem Kollektiv erzielten wir durch hohe Qualitätsstandards eine gute Auswertbarkeit, die in Einklang mit anderen großen Studien steht.^{127, 159} Wir beschränkten uns auf die Messung longitudinaler Strain Parameter, da sie als robuster als radiale und zirkumferentielle Messungen in der Detektion subklinischer Dysfunktion gelten.^{34, 107} Da die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit von der ersten Interimsanalyse stammen, fanden wir bislang niedrige Prävalenzen der einzelnen Risikofaktoren. Der Anteil gesunder Probanden an der Gesamtanzahl betrug knapp 30% mit einer geringen Anzahl in der letzten Altersgruppe. Daten des longitudinalen follow-ups lagen zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht vor, sodass bisher keine Aussage über die Veränderungen innerhalb einer definierten Periode getroffen werden konnten, wie beispielweise die kumulative Inzidenz verschiedener Parameter, Assoziationen der Strainparameter bei Gesunden mit zunehmendem Alter, die Veränderung der Strainparameter bei Vorliegen und/oder Progression kardiovaskulärer Risikofaktoren und deren Outcome. Die Interpretation der Referenzwerte und die Standardisierung für den Einzug in den klinischen Alltag erfordert einen Konsensus der Speckle Tracking Algorithmen. Wir erhoben Referenzwerte mittels General Electric Healthcare, einem weit verbreiteten und etablierten System. Dahingehend sollte bei Verwendung der Referenzwerte und bei Vergleichen der absoluten Strainwerte zwischen Studien die verwendete Software mitberücksichtigt werden. Aufgrund der klinisch hohen Verbreitung von GENERAL ELETRICS Healthcare erreichen wir eine möglichst hohe Vergleichbarkeit und Verwendungsmöglichkeit der vorliegenden Ergebnisse und Referenzwerte.

Es wurden keine invasiven Referenzmessungen durchgeführt, um eine Korrelation der Speckle Tracking Parameter mit einer linksventrikulären Dysfunktion zu bestimmen. Zum aktuellen Zeitpunkt wird die Diagnose einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion aus einer Kombination echokardiographischer Parameter mittels Doppler und im Zweifelsfall bei Auftreten einer Klinik invasiv verifiziert.²³⁷ Zudem wurde keine Assoziation mit

Limitationen

BNP bzw. NT-proBNP als Herzinsuffizienz-Marker und Entzündungsmarkern als additive Information über eine mögliche Korrelation mit Strain und dem Einfluss bzw. der Interferenz kardiovaskulärer Risikofaktoren bestimmt. Ebenfalls nicht bestimmte Laborparameter zur Hypothesenstützung sind die Sexualhormone und sensible Entzündungsparameter (Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- α). Dies kann in weiteren Analysen durchgeführt werden.

6 Zusammenfassung

Kontraktion und Relaxation sind die beiden entscheidenden energieverbrauchenden Prozesse der Herzarbeit, die sich unter anderem mit modernen echokardiographischen Techniken, wie dem Strain Imaging, quantifizieren lassen. An 1818 Probanden (52% weibliche Probanden, mittleres Alter 54 ± 12 Jahre) der populationsbasierten Würzburger STAAB Kohortenstudie leiteten wir unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht der Probanden Referenzwerte für globale und segmentale systolische und diastolische Deformationsparameter mittels 2D Speckle Echo-Tracking ab.

Wir fanden, dass sich die myokardiale Suszeptibilität für klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Männern und Frauen unterscheidet. Insgesamt war die Auswertbarkeit gut (67% des globalen Strain, 82% der systolischen und frühdiastolischen Strain Rate und 83% der diastolischen Strain Rate). Arterieller Hypertonus und Dyslipidämie wirkten sich insbesondere auf das weibliche Myokard ungünstig aus, wohingegen der Risikofaktor Adipositas bei beiden Geschlechtern negativ mit systolischer und frühdiastolischer Deformation assoziiert war.

Weder Diabetes mellitus noch Rauchen schienen die myokardiale Deformation zu beeinflussen. Die frühdiastolische Relaxation wurde durch Hypertonus negativ bei Frauen beeinflusst, obwohl die Prävalenz in der männlichen Gruppe höher war. Die systolische Strain Rate war zudem signifikant von arteriellem Hypertonus, Dyslipidämie und Adipositas bei Frauen beeinflusst. Diese Ergebnisse implizieren eine geschlechtsabhängige Sensitivität des Myokards auf individuelle Risikofaktoren. Die Vulnerabilität des weiblichen Myokards auf hypertone Blutdruckwerte mit konsekutiver Alteration der aktiven frühdiastolischen Relaxation stellt somit eine mögliche Erklärung für den größeren Anteil an Frauen mit HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) in der Allgemeinbevölkerung dar.

Ein negativer Einfluss durch Nikotinkonsum war in unserem Ansatz hingegen nicht nachweisbar, in dem nicht das Ausmaß des Nikotinkonsums, sondern nur die Assoziation der binären Variable „Raucherstatus“ mit Strain-Parametern

Zusammenfassung

untersucht wurde. Dahingehend ist eine dosisabhängige myokardiale Schädigung nicht auszuschließen.

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig der individuelle Effekt jedes Hauptrisikofaktors auf systolische und diastolische Strain-Parameter in einer populationsbasierten und nach Geschlecht und Alter stratifizierten Kohorte untersucht. Auf Basis der Studienergebnisse ist jetzt eine objektive Abschätzung von Effektgrößen und der Power für künftige Studienplanung möglich und es lassen sich Studien zur Einordnung der myokardialen Deformation in bestimmten Patientengruppen objektivierbar vergleichen.

Unsere Ergebnisse unterstreichen zudem die Notwendigkeit von Studien bezüglich Primärprävention asymptomatischer kardiovaskulärer Risikopatienten mittels nichtinvasiver Methoden. Eine wichtige Rolle kommt dabei auch der Standardisierung von Softwaresystemen zu, die die Anwendung im klinischen Alltag und die globale Anwendung von Referenzwerten bzw. deren pathologischer Abweichung vereinfachen wird.

7 Summary

Contraction and relaxation both are energy-consuming processes that can be assessed, among others, using myocardial deformation parameters. We derived age- and sex-stratified reference values for global and segmental myocardial systolic and diastolic deformation parameters with 2D speckle tracking echocardiography in 1818 subjects (52% female, median age 54 ± 12 years) out of the STAAB population-based cohort located in Würzburg.

We found a sex-specific susceptibility of the myocardium for cardiovascular risk factors. Feasibility of strain parameters was good in general (67% for global strain, 82% for systolic and early diastolic strain rate and 83% for late diastolic strain rate). Arterial hypertension and dyslipidemia showed a negative impact in women, whereas obesity negatively impacted on myocardial systolic and early diastolic deformation in both sexes. Neither diabetes mellitus nor smoking affected myocardial deformation parameters. Early diastolic relaxation had a negative association with hypertension in women, although the prevalence was higher in men. Systolic strain rate was significantly associated with arterial hypertension, dyslipidemia and obesity in women. These results imply that the myocardial sensitivity to cardiovascular risk factors depends on sex.

We observed that participants with diastolic dysfunction were more often female, possibly due to a higher vulnerability of the female myocardium for hypertensive blood pressure values and the subsequent alteration of the early diastolic relaxation phase. By contrast, we found no negative impact of smoking in either sex. We examined not the extent of smoking but the association of the binary variable “smoking” with strain parameters. Hence a dose-related myocardial dysfunction cannot be excluded.

To the best of our knowledge, the current study is first to show the individual effect of each cardiovascular risk factor on systolic and diastolic strain parameters in a population-based cohort stratified by gender and age. These data provide the basis for future observational and interventional studies. Effect size, power, as inter-study comparisons of deformation values in various patient groups can now be compared objectively.

Summary

Our results underscore the necessity of studies regarding primary prevention of asymptomatic cardiovascular risk patients with noninvasive methods. We also emphasize the importance of a standardization of software systems allowing to simplify the global usage of reference values and their deviation in clinical routine.

8 Literatur

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. Nov 7 2016;37(42):3232-3245.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. Jul 14 2016;37(27):2129-2200.
3. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart*. Jan 2003;89(1):49-53.
4. Nieminen MS, Dickstein K, Fonseca C, et al. The patient perspective: Quality of life in advanced heart failure with frequent hospitalisations. *Int J Cardiol*. Jul 15 2015;191:256-264.
5. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. Jun 2016;18(6):613-625.
6. van der Ende MY, Hartman MH, Hagemeyer Y, et al. The LifeLines Cohort Study: Prevalence and treatment of cardiovascular disease and risk factors. *Int J Cardiol*. Feb 1 2017;228:495-500.
7. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. May 2013;34(19):1404-1413.
8. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *Jama*. Aug 20 2003;290(7):898-904.

9. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. Oct 21 2015;36(40):2696-2705.
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. Aug 1 2016;37(29):2315-2381.
11. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. May 1983;67(5):968-977.
12. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. Jun 2003;46(6):760-765.
13. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. Aug 2004;25(4):543-567.
14. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care*. Apr 2006;29(4):798-804.
15. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. Mar 15 2014;383(9921):999-1008.
16. Terry DF, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants. *J Am Geriatr Soc*. Nov 2005;53(11):1944-1950.

17. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res.* Jul 6 2012;111(2):245-259.
18. Cohen-Solal A, McMurray JJV, Swedberg K, et al. Benefits and safety of candesartan treatment in heart failure are independent of age: insights from the Candesartan in Heart failure—Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme. *European Heart Journal.* 2008;29(24):3022-3028.
19. Meschiari CA, Ero OK, Pan H, Finkel T, Lindsey ML. The impact of aging on cardiac extracellular matrix. *Geroscience.* Feb 2017;39(1):7-18.
20. Fischer M, Baessler A, Hense HW, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J.* Feb 2003;24(4):320-328.
21. Upadhyya B, Kitzman DW. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Older Adults. *Heart Fail Clin.* Jul 2017;13(3):485-502.
22. Pötschke-Langer MD, Kahnert, Sarah Dipl.-Biol., Schaller, Katrin Dr., Viarisio, Verena Dr. Tabakatlas 2015. *Pabst Science Publishers.* 2015;ISBN 978-3-95853-123.
23. Zeiher J, Finger JD, Kuntz B, Hoebel J, Lampert T, Starker A. Trends in smoking among adults in Germany : Evidence from seven population-based health surveys from 1991-2015. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* Nov 2018;61(11):1365-1376.
24. World Health Organisation. WHO report on the global tobacco epidemic, 2019. Jul 25 2019; 73.
25. Kuntz B, Lampert T. Smoking and Passive Smoke Exposure Among Adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* Jan 22 2016;113(3):23-30.
26. Maritz GS, Mutemwa M. Tobacco smoking: patterns, health consequences for adults, and the long-term health of the offspring. *Glob J Health Sci.* May 30 2012;4(4):62-75.
27. Iversen B, Jacobsen BK, Lochen ML. Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11

- year of follow-up: the Tromso Study. *Eur J Epidemiol.* Aug 2013;28(8):659-667.
28. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med.* Jan 24 2013;368(4):351-364.
 29. Shields M, Wilkins K. Smoking, smoking cessation and heart disease risk: A 16-year follow-up study. *Health Rep.* Feb 2013;24(2):12-22.
 30. Jia H, Lubetkin EI. Dose-response effect of smoking status on quality-adjusted life years among U.S. adults aged 65 years and older. *J Public Health (Oxf).* Dec 1 2017;39(4):e194-e201.
 31. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* Aug 1 2016;37(29):2315-2381.
 32. Moran AE, Roth GA, Narula J, Mensah GA. 1990-2010 global cardiovascular disease atlas. *Glob Heart.* Mar 2014;9(1):3-16.
 33. Laslett LJ, Alagona P, Jr., Clark BA, 3rd, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* Dec 25 2012;60(25 Suppl):S1-49.
 34. Share BL, La Gerche A, Naughton GA, Obert P, Kemp JG. Young Women With Abdominal Obesity Have Subclinical Myocardial Dysfunction. *Can J Cardiol.* Sep 2015;31(9):1195-1201.
 35. Szelenyi Z, Fazakas A, Szenasi G, et al. The mechanism of reduced longitudinal left ventricular systolic function in hypertensive patients with normal ejection fraction. *J Hypertens.* Sep 2015;33(9):1962-1969.
 36. Bjornstad P, Truong U, Pyle L, et al. Youth with type 1 diabetes have worse strain and less pronounced sex differences in early

- echocardiographic markers of diabetic cardiomyopathy compared to their normoglycemic peers: A RESistance to InSulin in Type 1 ANd Type 2 diabetes (RESISTANT) Study. *J Diabetes Complications*. Apr 13 2016; 30(6):1103-1110.
37. Huang J, Yan ZN, Rui YF, Fan L, Shen D, Chen DL. Left Ventricular Systolic Function Changes in Primary Hypertension Patients Detected by the Strain of Different Myocardium Layers. *Medicine (Baltimore)*. Jan 2016;95(2):e2440.
 38. Almeida AL, Teixeira-Tura G, Choi EY, et al. Metabolic syndrome, strain, and reduced myocardial function: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol*. Apr 2014;102(4):327-335.
 39. Pascual M, Pascual DA, Soria F, et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart*. Oct 2003;89(10):1152-1156.
 40. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. Nov 9 2004;110(19):3081-3087.
 41. Wierzbowska-Drabik K, Chrzanowski L, Kapusta A, et al. Severe obesity impairs systolic and diastolic heart function - the significance of pulsed tissue Doppler, strain, and strain rate parameters. *Echocardiography*. Sep 2013;30(8):904-911.
 42. Eroglu E, Aydin S, Yalniz F, Kalkan AK, Bayrak F, Degertekin M. Chronic cigarette smoking affects left and right ventricular long-axis function in healthy young subjects: a Doppler myocardial imaging study. *Echocardiography*. Oct 2009;26(9):1019-1025.
 43. Dobson R, Burgess MI, Sprung VS, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity: differential effects on myocardial function according to metabolic syndrome, rather than obesity. *Int J Obes (Lond)*. Jan 2016;40(1):153-161.
 44. Russo C, Sera F, Jin Z, et al. Abdominal adiposity, general obesity, and subclinical systolic dysfunction in the elderly: A population-based cohort study. *Eur J Heart Fail*. May 2016;18(5):537-544.

45. Kishi S, Gidding SS, Reis JP, et al. Association of Insulin Resistance and Glycemic Metabolic Abnormalities With LV Structure and Function in Middle Age: The CARDIA Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. Feb 2017;10(2):105-114.
46. Zarich SW, Kowalchuk GJ, McGuire MP, Benotti PN, Mascioli EA, Nesto RW. Left ventricular filling abnormalities in asymptomatic morbid obesity. *Am J Cardiol*. Aug 1 1991;68(4):377-381.
47. Jensen MT, Sogaard P, Andersen HU, et al. Global longitudinal strain is not impaired in type 1 diabetes patients without albuminuria: the Thousand & 1 study. *JACC Cardiovasc Imaging*. Apr 2015;8(4):400-410.
48. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. Sep 20 2005;112(12):e154-235.
49. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, et al. Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. *JACC Heart Fail*. Oct 2016;4(10):808-815.
50. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. Jul 2012;33(14):1787-1847.
51. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure

- staging criteria in the community. *Circulation*. Mar 27 2007;115(12):1563-1570.
52. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. Aug 2016;18(8):891-975.
 53. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. Mar 2011;32(6):670-679.
 54. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. Aug 21 2007;50(8):768-777.
 55. Gong FF, Campbell DJ, Prior DL. Noninvasive Cardiac Imaging and the Prediction of Heart Failure Progression in Preclinical Stage A/B Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging*. Dec 2017;10(12):1504-1519.
 56. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. Feb 11 2014;63(5):447-456.
 57. Aljaroudi W, Alraies MC, Halley C, et al. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction. *Circulation*. Feb 14 2012;125(6):782-788.
 58. Persson H, Lonn E, Edner M, et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol*. Feb 13 2007;49(6):687-694.
 59. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. Jul 23 2013;62(4):263-271.

60. Kianoush S, Yakoob MY, Al-Rifai M, et al. Associations of Cigarette Smoking With Subclinical Inflammation and Atherosclerosis: ELSA-Brasil (The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health). *J Am Heart Assoc.* Jun 24 2017;6(6):e005088.
61. Kayama Y, Raaz U, Jagger A, et al. Diabetic Cardiovascular Disease Induced by Oxidative Stress. *Int J Mol Sci.* Oct 23 2015;16(10):25234-25263.
62. El Assar M, Angulo J, Rodriguez-Manas L. Oxidative stress and vascular inflammation in aging. *Free Radic Biol Med.* Dec 2013;65:380-401.
63. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation.* Mar 25 2003;107(11):1486-1491.
64. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol.* May 11 2010;55(19):2129-2137.
65. Larsen SB, Grove EL, Wurtz M, Neergaard-Petersen S, Hvas AM, Kristensen SD. The influence of low-grade inflammation on platelets in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost.* Aug 31 2015;114(3):519-529.
66. Monteiro R, Teixeira D, Calhau C. Estrogen signaling in metabolic inflammation. *Mediators Inflamm.* Oct 23 2014;2014:615917.
67. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a vascular hormone in health and disease. *J Endocrinol.* Jun 2013;217(3):R47-71.
68. Chen K, Zheng X, Feng M, Li D, Zhang H. Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide Contributes to Cardiac Dysfunction in Western Diet-Induced Obese Mice. *Front Physiol.* 2017;8:139.
69. Tang WH, Wang Z, Shrestha K, et al. Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure. *J Card Fail.* Feb 2015;21(2):91-96.

70. Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab.* Jan 8 2013;17(1):49-60.
71. Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Wang X, et al. Relationship of Serum Trimethylamine N-Oxide (TMAO) Levels with early Atherosclerosis in Humans. *Sci Rep.* May 27 2016;6:26745.
72. Chukwu EO, Barasch E, Mihalatos DG, et al. Relative importance of errors in left ventricular quantitation by two-dimensional echocardiography: insights from three-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* Sep 2008;21(9):990-997.
73. Morbach C, Gelbrich G, Breunig M, et al. Impact of acquisition and interpretation on total inter-observer variability in echocardiography: results from the quality assurance program of the STAAB cohort study. *Int J Cardiovasc Imaging.* Jul 2018;34(7):1057-1065.
74. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* Jan 2015;28(1):1-39.e14.
75. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* Jan 2015;16(1):1-11.
76. Stampehl MR, Mann DL, Nguyen JS, Cota F, Colmenares C, Dokainish H. Speckle strain echocardiography predicts outcome in patients with heart failure with both depressed and preserved left ventricular ejection fraction. *Echocardiography.* Jan 2015;32(1):71-78.
77. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and

- indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* Mar 2011;12(3):167-205.
78. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res.* Aug 1973;33(2):233-243.
 79. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging--clinical applications. *Int J Cardiol.* Feb 6 2009;132(1):11-24.
 80. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr.* Sep 2000;1(3):154-170.
 81. Hoit BD. Strain and strain rate echocardiography and coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* Mar 2011;4(2):179-190.
 82. Yuan LJ, Takenaka K, Uno K, et al. Normal and shear strains of the left ventricle in healthy human subjects measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound.* Feb 11 2014;12(7):1-8.
 83. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* Apr 2010;23(4):351-369; quiz 453-355.
 84. Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging.* May 2008;1(3):366-376.
 85. Beyar R, Sideman S. Left ventricular mechanics related to the local distribution of oxygen demand throughout the wall. *Circ Res.* May 1986;58(5):664-677.
 86. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J.* Mar 1981;45(3):248-263.
 87. Donal E, Bergerot C, Thibault H, et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr.* Dec 2009;10(8):914-921.

88. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. Feb 21 2006;47(4):789-793.
89. Tee M, Noble JA, Bluemke DA. Imaging techniques for cardiac strain and deformation: comparison of echocardiography, cardiac magnetic resonance and cardiac computed tomography. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. Feb 2013;11(2):221-231.
90. Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, et al. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol*. Aug 2001;27(8):1087-1097.
91. Amundsen BH, Crosby J, Steen PA, Torp H, Slordahl SA, Stoylen A. Regional myocardial long-axis strain and strain rate measured by different tissue Doppler and speckle tracking echocardiography methods: a comparison with tagged magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr*. Mar 2009;10(2):229-237.
92. Nesbitt GC, Mankad S, Oh JK. Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging*. Apr 2009;25 Suppl 1:9-22.
93. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev*. May 2009;5(2):133-148.
94. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. Mar 2007;20(3):234-243.
95. Negoita M, Zolgharni M, Dadkho E, et al. Frame rate required for speckle tracking echocardiography: A quantitative clinical study with open-source, vendor-independent software. *Int J Cardiol*. Sep 1 2016;218:31-36.
96. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*. Jan 2011;30(1):71-83.

97. Madry W, Karolczak MA. Physiological basis in the assessment of myocardial mechanics using speckle-tracking echocardiography 2D. Part I. *J Ultrason*. Jun 2016;16(65):135-144.
98. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. Oct 2004;17(10):1021-1029.
99. Amzulescu MS, Langet H, Saloux E, et al. Head-to-Head Comparison of Global and Regional Two-Dimensional Speckle Tracking Strain Versus Cardiac Magnetic Resonance Tagging in a Multicenter Validation Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. Nov 2017;10(11):e006530.
100. Malik V, Subramaniam A, Kapoor PM. Strain and strain rate: An emerging technology in the perioperative period. *Ann Card Anaesth*. Jan-Mar 2016;19(1):112-121.
101. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int*. 2014;2014:406960.
102. Holven KB, Narverud I, Lindvig HW, et al. Subjects with familial hypercholesterolemia are characterized by an inflammatory phenotype despite long-term intensive cholesterol lowering treatment. *Atherosclerosis*. Apr 2014;233(2):561-567.
103. Morris DA, Ma XX, Belyavskiy E, et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Open Heart*. 2017;4(2):e000630.
104. Morris DA, Takeuchi M, Nakatani S, et al. Lower limit of normality and clinical relevance of left ventricular early diastolic strain rate for the detection of left ventricular diastolic dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Aug 3 2017; 19(8):905-915.
105. Brucks S, Little WC, Chao T, et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol*. Mar 1 2005;95(5):603-606.

106. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. Feb 5 2002;105(5):595-601.
107. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. Oct 2008;21(10):1138-1144.
108. Lee JKT, Franzone A, Lanz J, et al. Early Detection of Subclinical Myocardial Damage in Chronic Aortic Regurgitation and Strategies for Timely Treatment of Asymptomatic Patients. *Circulation*. Jan 9 2018;137(2):184-196.
109. Rumbinaite E, Zaliaduonyte-Peksiene D, Lapinskas T, et al. Early and late diastolic strain rate vs global longitudinal strain at rest and during dobutamine stress for the assessment of significant coronary artery stenosis in patients with a moderate and high probability of coronary artery disease. *Echocardiography*. Oct 2016;33(10):1512-1522.
110. Biering-Sorensen T, Biering-Sorensen SR, Olsen FJ, et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. Mar 2017;10(3):e005521.
111. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. Sep 2009;2(5):356-364.
112. Liang HY, Cauduro S, Pellikka P, et al. Usefulness of two-dimensional speckle strain for evaluation of left ventricular diastolic deformation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. Dec 15 2006;98(12):1581-1586.
113. Thune JJ, Solomon SD. Left ventricular diastolic function following myocardial infarction. *Curr Heart Fail Rep*. Dec 2006;3(4):170-174.

114. Ersboll M, Andersen MJ, Valeur N, et al. Early diastolic strain rate in relation to systolic and diastolic function and prognosis in acute myocardial infarction: a two-dimensional speckle-tracking study. *Eur Heart J*. Mar 2014;35(10):648-656.
115. Shah AM, Claggett B, Loehr LR, et al. Heart Failure Stages Among Older Adults in the Community: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. Jan 17 2017;135(3):224-240.
116. Kim H, Shin HW, Son J, et al. Two-dimensional strain or strain rate findings in mild to moderate diastolic dysfunction with preserved ejection fraction. *Heart Vessels*. Jan 2011;26(1):39-45.
117. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, et al. European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Sep 2015;16(9):919-948.
118. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. Jul 3 2007;116(1):85-97.
119. Shanks M, Thompson RB, Paterson ID, et al. Systolic and diastolic function assessment in fabry disease patients using speckle-tracking imaging and comparison with conventional echocardiographic measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. Dec 2013;26(12):1407-1414.
120. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. Feb 2013;26(2):185-191.
121. Muraru D, Cucchini U, Mihaila S, et al. Left ventricular myocardial strain by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy subjects: reference values and analysis of their physiologic and technical determinants. *J Am Soc Echocardiogr*. Aug 2014;27(8):858-871.e851.
122. Kleijn SA, Pandian NG, Thomas JD, et al. Normal reference values of left ventricular strain using three-dimensional speckle tracking echocardiography: results from a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Apr 2015;16(4):410-416.

123. Shi J, Pan C, Kong D, Cheng L, Shu X. Left Ventricular Longitudinal and Circumferential Layer-Specific Myocardial Strains and Their Determinants in Healthy Subjects. *Echocardiography*. Apr 2016;33(4):510-518.
124. Bernard A, Addetia K, Dulgheru R, et al. 3D echocardiographic reference ranges for normal left ventricular volumes and strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Apr 1 2017;18(4):475-483.
125. Cheng S, Larson MG, McCabe EL, et al. Age- and sex-based reference limits and clinical correlates of myocardial strain and synchrony: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. Sep 2013;6(5):692-699.
126. Menting ME, McGhie JS, Koopman LP, et al. Normal myocardial strain values using 2D speckle tracking echocardiography in healthy adults aged 20 to 72 years. *Echocardiography*. Nov 2016;33(11):1665-1675.
127. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr*. Mar 2010;11(2):176-183.
128. Moreira HT, Nwabuo CC, Armstrong AC, et al. Reference Ranges and Regional Patterns of Left Ventricular Strain and Strain Rate Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in a Healthy Middle-Aged Black and White Population: The CARDIA Study. *J Am Soc Echocardiogr*. Jul 2017;30(7):647-658.e642.
129. Park JH, Lee JH, Lee SY, et al. Normal 2-Dimensional Strain Values of the Left Ventricle: A Substudy of the Normal Echocardiographic Measurements in Korean Population Study. *J Cardiovasc Ultrasound*. Dec 2016;24(4):285-293.
130. Kaku K, Takeuchi M, Tsang W, et al. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Jan 2014;27(1):55-64.

131. Liu CY, Lai S, Kawel-Boehm N, et al. Healthy aging of the left ventricle in relationship to cardiovascular risk factors: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *PLoS One*. 2017;12(6):e0179947.
132. Bjornstad P, Truong U, Pyle L, et al. Youth with type 1 diabetes have worse strain and less pronounced sex differences in early echocardiographic markers of diabetic cardiomyopathy compared to their normoglycemic peers: A RESistance to Insulin in Type 1 ANd Type 2 diabetes (RESISTANT) Study. *J Diabetes Complications*. Aug 2016;30(6):1103-1110.
133. Kibar AE, Pac FA, Ece I, et al. Effect of obesity on left ventricular longitudinal myocardial strain by speckle tracking echocardiography in children and adolescents. *Balkan Med J*. Jan 2015;32(1):56-63.
134. Narayanan A, Aurigemma GP, Chinali M, Hill JC, Meyer TE, Tighe DA. Cardiac mechanics in mild hypertensive heart disease: a speckle-strain imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging*. Sep 2009;2(5):382-390.
135. Enomoto M, Ishizu T, Seo Y, et al. Subendocardial Systolic Dysfunction in Asymptomatic Normotensive Diabetic Patients. *Circ J*. 2015;79(8):1749-1755.
136. Selvaraj S, Martinez EE, Aguilar FG, et al. Association of Central Adiposity With Adverse Cardiac Mechanics: Findings From the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. Jun 2016;9(6):e004396.
137. Bello NA, Cheng S, Claggett B, et al. Association of Weight and Body Composition on Cardiac Structure and Function in the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Heart Fail*. Aug 2016;9(8):e002978.
138. Ho JE, McCabe EL, Wang TJ, et al. Cardiometabolic Traits and Systolic Mechanics in the Community. *Circ Heart Fail*. May 2017;10(5):e003536.
139. Kishi S, Reis JP, Venkatesh BA, et al. Race-ethnic and sex differences in left ventricular structure and function: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *J Am Heart Assoc*. Mar 13 2015;4(3):e001264.

140. Carson AP, Howard G, Burke GL, Shea S, Levitan EB, Muntner P. Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. Jun 2011;57(6):1101-1107.
141. Katz EG, Stevens J, Truesdale KP, Cai J, North KE, Steffen LM. Associations of body mass index with incident hypertension in American white, American black and Chinese Asian adults in early and middle adulthood: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study and the People's Republic of China (PRC) study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013;22(4):626-634.
142. Wagner M, Tiffe T, Morbach C, et al. Characteristics and Course of Heart Failure Stages A-B and Determinants of Progression - design and rationale of the STAAB cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. Mar 2017;24(5):468-479.
143. Stoebe S, Tarr A, Pfeiffer D, Hagendorff A. The impact of the width of the tracking area on speckle tracking parameters-methodological aspects of deformation imaging. *Echocardiography*. May 2014;31(5):586-596.
144. Spriestersbach H, Oh-Ici D, Schmitt B, Berger F, Schmitz L. The influence of the region of interest width on two-dimensional speckle tracking-based measurements of strain and strain rate. *Echocardiography*. Jan 2015;32(1):89-95.
145. Marwick TH, Leano RL, Brown J, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging*. Jan 2009;2(1):80-84.
146. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. Aug 11 2009;54(7):618-624.
147. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. Jun 2004;17(6):630-633.

- 148.** Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. Jul 2013;31(7):1281-1357.
- 149.** Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. Jul 2011;32(14):1769-1818.
- 150.** Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. Oct 2013;34(39):3035-3087.
- 151.** Fruhbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert JM. Obesity: the gateway to ill health - an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts*. Apr 2013;6(2):117-120.
- 152.** Sobenin IA, Karagodin VP, Melnichenko AC, Bobryshev YV, Orekhov AN. Diagnostic and prognostic value of low density lipoprotein-containing circulating immune complexes in atherosclerosis. *J Clin Immunol*. Feb 2013;33(2):489-495.
- 153.** Wong ND, Gardin JM, Kurosaki T, et al. Echocardiographic left ventricular systolic function and volumes in young adults: distribution and factors influencing variability. *Am Heart J*. Mar 1995;129(3):571-577.
- 154.** Gebhard C, Stahli BE, Gebhard CE, et al. Gender- and age-related differences in rest and post-stress left ventricular cardiac function determined by gated SPECT. *Int J Cardiovasc Imaging*. Aug 2014;30(6):1191-1199.

155. Nakajima K, Kusuoka H, Nishimura S, Yamashina A, Nishimura T. Normal limits of ejection fraction and volumes determined by gated SPECT in clinically normal patients without cardiac events: a study based on the J-ACCESS database. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Jul 2007;34(7):1088-1096.
156. Kuznetsova T, Herbots L, Richart T, et al. Left ventricular strain and strain rate in a general population. *Eur Heart J*. Aug 2008;29(16):2014-2023.
157. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. May 1 2017;18(8):833-840.
158. Lancellotti P, Badano LP, Lang RM, et al. Normal Reference Ranges for Echocardiography: rationale, study design, and methodology (NORRE Study). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Apr 2013;14(4):303-308.
159. Hung CL, Goncalves A, Shah AM, Cheng S, Kitzman D, Solomon SD. Age- and Sex-Related Influences on Left Ventricular Mechanics in Elderly Individuals Free of Prevalent Heart Failure: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Cardiovasc Imaging*. Jan 2017;10(1):e004510.
160. Culic V, Basic Z. Testosterone levels and heart failure in obese and non-obese men. *Int J Cardiol*. Oct 20 2014;176(3):1163-1166.
161. Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, et al. SHBG, sex hormones, and inflammatory markers in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. Apr 2011;96(4):1053-1059.
162. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. Feb 2002;87(2):589-598.
163. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc*. Nov 15 2013;2(6):e000272.

164. Wang XF, Qu XQ, Zhang TT, Zhang JF. Testosterone suppresses ventricular remodeling and improves left ventricular function in rats following myocardial infarction. *Exp Ther Med*. Apr 2015;9(4):1283-1291.
165. Ruige JB, Rietzschel ER, De Buyzere ML, et al. Modest opposite associations of endogenous testosterone and oestradiol with left ventricular remodelling and function in healthy middle-aged men. *Int J Androl*. Dec 2011;34(6 Pt 2):e587-593.
166. Xing D, Nozell S, Chen YF, Hage F, Oparil S. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Mar 2009;29(3):289-295.
167. Xu Y, Arenas IA, Armstrong SJ, Davidge ST. Estrogen modulation of left ventricular remodeling in the aged heart. *Cardiovasc Res*. Feb 2003;57(2):388-394.
168. Dr. Franziska Prütz EvdL. Zahlen und Trends aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Hysterektomie. *GBE Kompakt*. 01/2014 2014:11.
169. Laughlin-Tommaso SK, Khan Z, Weaver AL, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA. Cardiovascular and metabolic morbidity after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause*. May 2018;25(5):483-492.
170. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. Jun 2000;908:244-254.
171. Bartlett DB, Firth CM, Phillips AC, et al. The age-related increase in low-grade systemic inflammation (Inflammaging) is not driven by cytomegalovirus infection. *Aging Cell*. Oct 2012;11(5):912-915.
172. Briasoulis A, Androulakis E, Christophides T, Tousoulis D. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. *Heart Fail Rev*. Mar 2016;21(2):169-176.
173. Ruparelina N, Chai JT, Fisher EA, Choudhury RP. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. *Nat Rev Cardiol*. Mar 2017;14(3):133-144.

174. Russo C, Jin Z, Homma S, et al. Race-ethnic differences in subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain: A community-based cohort study. *Am Heart J.* May 2015;169(5):721-726.
175. Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, Bobek J, Lakkis N. Usefulness of new diastolic strain and strain rate indexes for the estimation of left ventricular filling pressure. *Am J Cardiol.* May 15 2008;101(10):1504-1509.
176. Marwick TH. Will standardization make strain a standard measurement? *J Am Soc Echocardiogr.* Nov 2012;25(11):1204-1206.
177. Brown J, Jenkins C, Marwick TH. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* Jan 2009;157(1):102.e101-105.
178. Negishi K, Negishi T, Agler DA, Plana JC, Marwick TH. Role of temporal resolution in selection of the appropriate strain technique for evaluation of subclinical myocardial dysfunction. *Echocardiography.* Mar 2012;29(3):334-339.
179. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, et al. Normal Range of Left Ventricular 2-Dimensional Strain. *Circulation Journal.* 2012;76(11):2623-2632.
180. Manovel A, Dawson D, Smith B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *Eur J Echocardiogr.* Jun 2010;11(5):417-421.
181. Thomas JD, Badano LP. EACVI-ASE-industry initiative to standardize deformation imaging: a brief update from the co-chairs. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* Nov 2013;14(11):1039-1040.
182. Mirea O, Pagourelas ED, Duchenne J, et al. Intervendor Differences in the Accuracy of Detecting Regional Functional Abnormalities: A Report From the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. *JACC Cardiovasc Imaging.* May 11 2017;11(1):25-34.
183. Amedro P, Bredy C, Guillaumont S, et al. Speckle tracking echocardiography in healthy children: comparison between the QLAB by Philips and the EchoPAC by General Electric. *Int J Cardiovasc Imaging.* May 2019;35(5):799-809.

184. Mirea O, Pagourelas ED, Duchenne J, et al. Variability and Reproducibility of Segmental Longitudinal Strain Measurement: A Report From the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. *JACC Cardiovasc Imaging*. May 12 2017;11(1):15-24.
185. Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, et al. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiography*. Aug 2007;24(7):723-731.
186. Burns AT, La Gerche A, D'Hooge J, Maclsaac AI, Prior DL. Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects. *Eur J Echocardiogr*. Apr 2010;11(3):283-289.
187. Yang H, Negishi K, Otahal P, Marwick TH. Clinical prediction of incident heart failure risk: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2(1):e000222.
188. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail*. Aug 2017;5(8):543-551.
189. Aro AL, Reinier K, Phan D, et al. Left-ventricular geometry and risk of sudden cardiac arrest in patients with preserved or moderately reduced left-ventricular ejection fraction. *Europace*. Jul 1 2017;19(7):1146-1152.
190. Imbalzano E, Zito C, Carerj S, et al. Left ventricular function in hypertension: new insight by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. Jul 2011;28(6):649-657.
191. Kim SA, Park SM, Kim MN, Shim WJ. Assessment of Left Ventricular Function by Layer-Specific Strain and Its Relationship to Structural Remodelling in Patients With Hypertension. *Can J Cardiol*. Feb 2016;32(2):211-216.
192. Sharif H, Ting S, Forsythe L, et al. Layer-specific systolic and diastolic strain in hypertensive patients with and without mild diastolic dysfunction. *Echo Res Pract*. Mar 2018;5(1):41-49.
193. Goebel B, Gjesdal O, Kottke D, et al. Detection of irregular patterns of myocardial contraction in patients with hypertensive heart disease: a two-

- dimensional ultrasound speckle tracking study. *J Hypertens*. Nov 2011;29(11):2255-2264.
- 194.** Gerdts E, Izzo R, Mancusi C, et al. Left ventricular hypertrophy offsets the sex difference in cardiovascular risk (the Campania Salute Network). *Int J Cardiol*. May 1 2018;258:257-261.
- 195.** Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. Jun 2018;71(6):e13-e115.
- 196.** Joshi M, Kotha SR, Malireddy S, et al. Conundrum of pathogenesis of diabetic cardiomyopathy: role of vascular endothelial dysfunction, reactive oxygen species, and mitochondria. *Mol Cell Biochem*. Jan 2014;386(1-2):233-249.
- 197.** Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr*. Nov 2011;24(11):1268-1275.e1261.
- 198.** Gilca GE, Stefanescu G, Badulescu O, Tanase DM, Bararu I, Ciocoiu M. Diabetic Cardiomyopathy: Current Approach and Potential Diagnostic and Therapeutic Targets. *J Diabetes Res*. 2017.Mar2017; 2017: 1310265.
- 199.** Hosseinsabet A, Mohseni-Badalabadi R, Moinfar A. Impaired Left Atrial Conduit Function in Coronary Artery Disease Patients With Poorly Controlled Diabetes: Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiographic Study. *J Ultrasound Med*. Jan 2017;36(1):13-23.
- 200.** Ng AC, Delgado V, Bertini M, et al. Myocardial steatosis and biventricular strain and strain rate imaging in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. Dec 14 2010;122(24):2538-2544.
- 201.** Wang Q, Tan K, Xia H, Gao Y. Left ventricular structural alterations are accompanied by subclinical systolic dysfunction in type 2 diabetes

- mellitus patients with concomitant hyperlipidemia: An analysis based on 3D speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. Jul 2018;35(7):965-974.
- 202.** Jedrzejewska I, Krol W, Swiatowiec A, et al. Left and right ventricular systolic function impairment in type 1 diabetic young adults assessed by 2D speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Apr 2016;17(4):438-446.
- 203.** Ernande L, Rietzschel ER, Bergerot C, et al. Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a speckle-tracking imaging study. *J Am Soc Echocardiogr*. Dec 2010;23(12):1266-1272.
- 204.** Wang Q, Tan K, Xia H, Gao Y. Left ventricular metabolic remodeling and accompanied dysfunction in type 2 diabetic patients: A 3D speckle tracking analysis. *Echocardiography*. Mar 2019;36(3):486-494.
- 205.** Wang Y, Yang H, Nolan M, Pathan F, Negishi K, Marwick TH. Variations in subclinical left ventricular dysfunction, functional capacity, and clinical outcomes in different heart failure aetiologies. *ESC Heart Fail*. Jun 2018;5(3):343-354.
- 206.** Wang P, Huang R, Lu S, et al. HbA1c below 7% as the goal of glucose control fails to maximize the cardiovascular benefits: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. Sep 22 2015;14:124.
- 207.** Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol*. Apr 21 2004;43(8):1399-1404.
- 208.** Di Salvo G, D'Aiello AF, Castaldi B, et al. Early left ventricular abnormalities in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Soc Echocardiogr*. Oct 2012;25(10):1075-1082.
- 209.** Liu L, Mu Y, Han W, Wang C. Association of hypercholesterolemia and cardiac function evaluated by speckle tracking echocardiography in a rabbit model. *Lipids Health Dis*. Aug 9 2014;13:128.

- 210.** Huang Y, Walker KE, Hanley F, Narula J, Houser SR, Tulenko TN. Cardiac systolic and diastolic dysfunction after a cholesterol-rich diet. *Circulation*. Jan 6 2004;109(1):97-102.
- 211.** Leng Z, Li R, Li Y, Wang L, Wang Y, Yang Y. Myocardial layer-specific analysis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia using speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. Mar 2017;34(3):390-396.
- 212.** Morita SY. Metabolism and Modification of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins Involved in Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(1):1-24.
- 213.** McEvoy JW, Nasir K, DeFilippis AP, et al. Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Apr 2015;35(4):1002-1010.
- 214.** Kim JA, Chun EJ, Lee MS, Kim KJ, Choi SI. Relationship between amount of cigarette smoking and coronary atherosclerosis on coronary CTA in asymptomatic individuals. *Int J Cardiovasc Imaging*. Jun 2013;29 Suppl 1:21-28.
- 215.** Al Rifai M, DeFilippis AP, McEvoy JW, et al. The relationship between smoking intensity and subclinical cardiovascular injury: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. Mar 2017;258:119-130.
- 216.** Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, et al. Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function. *Chest*. Sep 2016;150(3):606-612.
- 217.** Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, et al. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tob Control*. Nov 2018;27(Suppl 1):s13-s19.
- 218.** Farsalinos K, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Acute and chronic effects of smoking on myocardial function in healthy heavy smokers: a study of Doppler flow, Doppler tissue velocity, and two-dimensional

- speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. Mar 2013;30(3):285-292.
- 219.** Gulel O, Soylu K, Yazici M, Demircan S, Durna K, Sahin M. Longitudinal diastolic myocardial functions are affected by chronic smoking in young healthy people: a study of color tissue Doppler imaging. *Echocardiography*. May 2007;24(5):494-498.
- 220.** Kyriakides ZS, Kremastinos DT, Rentoukas E, Mavrogheni S, Kremastinos DI, Toutouzas P. Acute effects of cigarette smoking on left ventricular diastolic function. *Eur Heart J*. Jun 1992;13(6):743-748.
- 221.** Schafer M, Humphries S, Stenmark KR, et al. 4D-flow cardiac magnetic resonance-derived vorticity is sensitive marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Apr 1 2018;19(4):415-424.
- 222.** Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. Jan 21 2010;362(3):217-227.
- 223.** Jones MR, Magid HS, Al-Rifai M, et al. Secondhand Smoke Exposure and Subclinical Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. Dec 19 2016;5(12):1-13.
- 224.** Brunetti R, Hicklin H, Rackley J, Ahmad MI, Li Y, Soliman EZ. Serum Cotinine and Silent Myocardial Infarction in Individuals Free from Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*. Sep 1 2019;124(5):666-670.
- 225.** Cayla G, Sie P, Silvain J, et al. Short-term effects of the smoke-free legislation on haemostasis and systemic inflammation due to second hand smoke exposure. The AERER study. *Thromb Haemost*. Jun 2011;105(6):1024-1031.
- 226.** Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, et al. Passive smoking and smoking cessation among patients with coronary heart disease across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur Heart J*. Mar 2014;35(9):590-598.

- 227.** Lushchenkova O, Fernández E, M. L, et al. Secondhand Smoke Exposure in Spanish Adult Non-Smokers Following the Introduction of an Anti-Smoking Law. *Rev Esp Cardiology*. 2008;61(7):687-694.
- 228.** Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J*. Feb 2006;27(4):386-392.
- 229.** Venn A, Britton J. Exposure to secondhand smoke and biomarkers of cardiovascular disease risk in never-smoking adults. *Circulation*. Feb 27 2007;115(8):990-995.
- 230.** Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation*. Jun 23 2009;119(24):3078-3084.
- 231.** Celik T, Yuksel UC, Fici F, et al. Vascular inflammation and aortic stiffness relate to early left ventricular diastolic dysfunction in prehypertension. *Blood Press*. Apr 2013;22(2):94-100.
- 232.** Lee J. Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes. *Arch Pharm Res*. Feb 2013;36(2):208-222.
- 233.** Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Fail Rev*. Sep 2014;19(5):681-694.
- 234.** Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(2):141-151.
- 235.** Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. Feb 8 1986;1(8476):307-310.
- 236.** Anwar A, Nosir Y, Alasnag M, Llemit MA, Elhagoly AA, Chamsi-Pasha H. Quantification of left ventricular longitudinal strain by two-dimensional speckle tracking: a comparison between expert and non-expert readers. *Int J Cardiovasc Imaging*. Oct 2013;29(7):1451-1458.
- 237.** Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An

Literatur

Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Dec 2016;17(12):1321-1360.

9 Anhang

9.1 Abkürzungen

2C	Two Chamber
2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
3C	Three Chamber
4C	Four Chamber
ACC	American College of Cardiology
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme Hemmer
AHA	American Heart Association
ALM	Allgemeines lineares Modell
ANCOVA	Analysis of Covariance
ASE	American Society of Echocardiography
AT1-Blocker	Angiotensin1-Blocker
AVC	Atrioventricular Closing
Avg	Average
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CAD	Coronary Artery Disease
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	Calcitonin-Related Peptide

Anhang

CRT	Cardiac Resynchronization Therapy
CS	Circumferentieller Strain
CT	Computertomographie
CVD	Cardiovascular Disease
cvRF	cardiovascular risk factor(s)
CW	Continuous wave
DNA	Desoxyribonucleic Acid
E	Early mitral inflow velocity
e'	PW-Doppler derived early diastolic myocardial lengthening velocity
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
EAE	European Association of Echocardiography
EdSR	Early Diastolic Strain Rate
FPG	Fasting Plasma Glucose
FPS	Frames per second
FR	Frame Rate
GL(P)S	Global Longitudinal (Peak) Systolic Strain
GLSR	Global Longitudinal Strain Rate
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HbA1C	Hämoglobin A1C
HDL	High Density Lipoprotein
HFmrEF	Heart failure with mid-range reduced ejection fraction

Anhang

HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
HR	Hazard Ratio
hsCRP	high sensitive Calcitonin Related Peptide
IVSd	Interventricular septum end-diastolic
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LA	Left Atrium
LDL	Low Density Lipoprotein
LdSR	Late Diastolic Strain Rate
LS	Longitudinaler Strain
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVDD	Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVPWd	Left ventricular posterior wall end-diastolic
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanztomographie

Anhang

NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide
NO	Stickstoffmonoxid
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
PW	Pulse-wave
ROI	Region of Interest
ROS	Reactive Oxygen Species
RR	Blutdruckmessung nach Riva-Rocci
RS	Radialer Strain
RWT	Radial Wall Thickness
SD	Standard Deviation
SHBG	Sexual Hormone Binding Globuline
SR	Strain Rate
sSR	Systolische Strain Rate
STAAB	Kohortenstudie der Charakteristika und Ursachen der Herzinsuffizienz im STAdium A/ B und der Determinanten ihrer Progression
STE	Speckle Tracking Echocardiography
TDI	Tissue Doppler Imaging
TVI	Tissue Velocity Imaging
TMAO	Trimethylamin-N-Oxide
WHO	World Health Organisation

9.2 Abbildungen

Abbildung 1: Strain Imaging mittels Gewebedoppler versus Non-Doppler Messungen (unabhängig vom Anlotungswinkel).....	12
Abbildung 2: Prinzip der Verfolgung von Speckles von Bild zu Bild während des Herzzyklus.	13
Abbildung 3: Echokardiographisches 16-, 17- und 18-Segmentmodell.	24
Abbildung 4: Positionierung des ROI im 4-Kammerblick.....	26
Abbildung 5: Ausgabe der segmentalen Strain Kurven im 4-Kammerblick.	27
Abbildung 6: Bulls Eye mit 18 Segmenten.	29
Abbildung 7: Anzahl an Probanden in jeder Subgruppe, in der Strain Parameter erhoben wurden.	36
Abbildung 8: Geschlechtsspezifische Verteilung der Probanden innerhalb der einzelnen Altersgruppen im gesunden Referenzkollektiv und im kardiovaskulären Risikokollektiv.....	37
Abbildung 9: Boxplot der Verteilung des GLPS in den Altersdekaden.....	41
Abbildung 10: Streudiagramm des GLPS bei gesunden Probanden.	43
Abbildung 11: 05.-95. Perzentile des GLPS bei Männern.	46
Abbildung 12: 05.-95. Perzentile des GLPS bei Frauen.....	47
Abbildung 13: Systolische Strain Rate bei Gesunden nach Alter und Geschlecht stratifiziert.	48
Abbildung 14: 05.-95. Perzentile der sSR bei Männern.	49
Abbildung 15: 05.-95. Perzentile der sSR bei Frauen.	50
Abbildung 16: Frühdiastolische Strain Rate bei Gesunden nach Alter und Geschlecht stratifiziert.	51
Abbildung 17: 05.-95. Perzentile der edSR bei Männern.	52
Abbildung 18: 05.-95. Perzentile der edSR bei Frauen.....	53
Abbildung 19: Spätdiastolische Strain Rate bei Gesunden nach Alter und Geschlecht stratifiziert.	54
Abbildung 20: 05.-95. Perzentile der IdSR bei Männern.	55
Abbildung 21: 05.-95. Perzentile der IdSR bei Frauen.	56

Anhang

Abbildung 22: Weibliche Probanden mit 0-5 Risikofaktoren nach Altersdekaden stratifiziert.	61
Abbildung 23: Männliche Probanden mit 0-5 Risikofaktoren nach Altersdekaden stratifiziert.	62
Abbildung 24: GLPS-Werte bei Frauen mit und ohne arteriellen Hypertonus.	65
Abbildung 25: GLPS-Werte bei Frauen mit und ohne Dyslipidämie.	66
Abbildung 26: GLPS-Werte für Frauen mit und ohne Adipositas.	67
Abbildung 27: GLPS-Werte für Männer mit und ohne Adipositas.	68
Abbildung 28: Bland-Altman-Plots der interuntersucherabhängigen Variabilität des GLPS.	70
Abbildung 29: Bland-Altman-Plot der intrauntersucherabhängigen Variabilität des GLPS.	71
Abbildung 30: Verteilung der Normalwerte des GLPS in einzelnen Studien ...	82

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Absolute und prozentuale Verteilung der Geschlechter innerhalb des gesunden und kardiovaskulären Kollektivs.	38
Tabelle 2: Darstellung der Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen gesunden Probanden vs. Probanden mit kardiovaskulären Risikofaktoren.	40
Tabelle 3: Global longitudinal peak systolic strain (GLPS), systolische, früh- und spätdiastolische Strain Rate bei gesunden weiblichen Probanden nach Altersgruppe stratifiziert.....	44
Tabelle 4: Global longitudinal peak systolic strain (GLPS), systolische, früh- und spätdiastolische Strain Rate bei gesunden männlichen Probanden nach Altersgruppe stratifiziert.....	45
Tabelle 5: Absolute Werte des GLPS bei Männern.	46
Tabelle 6: Absolute Werte des GLPS bei Frauen.	47
Tabelle 7: Absolute Werte der sSR bei Männern.	49
Tabelle 8: Absolute Werte der sSR bei Frauen.	50
Tabelle 9: Absolute Werte der edSR bei Männern.	52
Tabelle 10: Absolute Werte der edSR bei Frauen.	53
Tabelle 11: Absolute Werte der IdSR bei Männern.	55
Tabelle 12: Absolute Werte der IdSR bei Frauen.	56
Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichungen des globalen und segmentalen longitudinalen Strain bei Gesunden nach Geschlecht und Altersgruppen stratifiziert.....	60
Tabelle 14: Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf einzelne Strainkomponenten als absolute Veränderung für die Gesamtkohorte und nach Geschlecht stratifiziert.	64

9.4 Abdruckgenehmigungen

Mit freundlicher Genehmigung der folgenden Gesellschaften und Verlage entnehmen wir mit herzlichem Dank die folgenden Abbildungen:

Abbildung 1:

Dieser Artikel wurde im Journal of the American Society of Echocardiography publiziert, Volume 20, Perk, G. Tunick, P. A. Kronzon, I., Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography from technical considerations to clinical applications, Page 234-243, Copyright Elsevier and the American Society of Echocardiography (2007).

This article was published in Journal of the American Society of Echocardiography, Volume 20, Perk, G. Tunick, P. A. Kronzon, I., Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography from technical considerations to clinical applications, Page 234-243, Copyright Elsevier and the American Society of Echocardiography (2007).

Abbildung 2:

Dieser Artikel wurde im Journal of the American Society of Echocardiography publiziert, Volume 17, Leitman, M. Lysyansky, P. Sidenko, S. Shir, V. Peleg, E. Binenbaum, M. Kaluski, E. Krakover, R. Vered, Z., Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function., Page 1021-1029, Copyright Elsevier and the American Society of Echocardiography (2004).

This article was published in Journal of the American Society of Echocardiography, Volume 17, Leitman, M. Lysyansky, P. Sidenko, S. Shir, V. Peleg, E. Binenbaum, M. Kaluski, E. Krakover, R. Vered, Z., Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment

of myocardial function., Page 1021-1029, Copyright Elsevier and the American Society of Echocardiography (2004).

Abbildung 3:

This article was published in Journal of the American Society of Echocardiography, Volume 28, Lang, R. M. Badano, L. P. Mor-Avi, V. Afilalo, J. Armstrong, A. Ernande, L. Flachskampf, F. A. Foster, E. Goldstein, S. A. Kuznetsova, T. Lancellotti, P. Muraru, D. Picard, M. H. Rietzschel, E. R. Rudski, L. Spencer, K. T. Tsang, W. Voigt, J. U., Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging., Page 1-39, Copyright Elsevier and American Society of Echocardiography (2015).

Dieser Artikel wurde im Journal of the American Society of Echocardiography publiziert, Volume 28, Lang, R. M. Badano, L. P. Mor-Avi, V. Afilalo, J. Armstrong, A. Ernande, L. Flachskampf, F. A. Foster, E. Goldstein, S. A. Kuznetsova, T. Lancellotti, P. Muraru, D. Picard, M. H. Rietzschel, E. R. Rudski, L. Spencer, K. T. Tsang, W. Voigt, J. U., Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging., Page 1-39, Copyright Elsevier and American Society of Echocardiography (2015).

Abbildung 30:

Dieser Artikel wurde im Journal of the American Society of Echocardiography publiziert, Volume 26, Yingchoncharoen, T. Agarwal, S. Popovic, Z. B. Marwick, T. H., Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis., Page 185-191, Copyright Elsevier and the American Society of Echocardiography (2013).

This article was published in Journal of the American Society of Echocardiography, Volume 26, Yingchoncharoen, T. Agarwal, S. Popovic, Z. B. Marwick, T. H., Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis., Page 185-191, Copyright Elsevier and the American Society of Echocardiography (2013).

10 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation „Systolische und diastolische myokardiale Deformation: Referenzwerte und Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren – Ergebnisse der populationsbasierten STAAB-Kohortenstudie“ eigenständig, d.h. insbesondere selbstständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ort, Datum

Unterschrift

Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled „systolic and diastolic myocardial deformation: reference values and impact of cardiovascular risk factors – results of the populationbased STAAB cohort study“ is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I confirm that this thesis has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Place, Date

Signature

11 Danksagung

Ein sehr großer Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. Stefan Störk aussprechen, der mich von Beginn meiner Doktorarbeit an großzügig mit Ratschlägen, konstruktiver Kritik und viel Motivation unterstützt hat. Ich möchte mich an dieser Stelle auch besonders für die Auswahl des Themas bedanken, das mir viel Freude an Kardiologie, Echokardiographie und kardiologischer Forschung bereitet hat.

Ein ebenfalls großer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Dr. Götz Gelbrich, der mich mit seinem statistischen Können beraten und gefördert hat und die statistische Auswertung supervidiert hat.

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Dipl. Phys. Wolfgang Bauer für die Unterstützung und Teilnahme am Promotionskomitee mit konstruktiven Vorschlägen bei meiner Arbeit.

Ein sehr großer Dank geht an Frau Dr. Caroline Morbach für die unermüdliche Unterstützung, jederzeit verfügbare Hilfe und die tolle Zusammenarbeit.

Für die herzliche Arbeitsatmosphäre und die Hilfe bei der Datenakquise bedanke ich mich ganz herzlich beim gesamten Team der STAAB-Studie. Nicht zuletzt geht ein Dank an die Probanden der STAAB-Studie, die sich freundlicherweise zur Teilnahme bereit erklärt haben.