

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Auswirkungen der arteriellen Hypertonie auf strukturelle und funktionelle
echokardiographische Parameter im zeitlichen Verlauf – eine Längsschnitt-
Untersuchung der CARLA*-Studie über 4 Jahre an älteren Probanden der Stadt
Halle(Saale)**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Andreas Fahrig
geboren am 02. September 1982 in Halle (Saale)

Gutachter:

Prof. Dr. K. Werdan

Prof. Dr. J. Haerting

Prof. Dr. G. Michels (Köln)

02.04.2019

29.11.2019

***CAR**diovascular disease, **L**iving and **A**ging in Halle

Referat

Zielstellung der vorliegenden Arbeit war es, hypertoniebedingte strukturelle und funktionelle Veränderungen echokardiographischer Parameter im zeitlichen Verlauf bei Hypertonikern und Normotonikern der CARLA-Studie zu erfassen. Zusätzlich wurde der Einfluss der unterschiedlichen Formen der Herzinsuffizienz (HI) - Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF), Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) - berücksichtigt.

Es sollten die Zusammenhänge zwischen echokardiographisch ermittelten Folgeveränderungen (LA-Größe, LVMMi-Werte, LV-Wanddurchmesser) und Hypertonie, Hypertrophie sowie Herzinsuffizienz aufgedeckt werden. Hierzu wurde die blutdruckabhängige Veränderung der linksventrikulären Parameter sowohl der Gesamtpopulation als auch der definierten Subgruppen über den zeitlichen Verlauf untersucht.

Die CARLA-Studie ist eine prospektive Kohortenstudie einer Forschungsverbundinitiative der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, in der eine nach Alter und Geschlecht stratifizierte Probandengruppe als Stichprobe der älteren Bevölkerung der Stadt Halle (Saale) eingeschlossen wurde. Der hier berücksichtigte Untersuchungszeitraum erstreckte sich von 2002 bis 2006 für die Basisuntersuchung (n = 1779) sowie von 2007 bis 2010 für das Follow-Up (n = 1436).

Anhand der erhobenen Daten konnte in der Querschnittsanalyse die erwartete Korrelation zwischen Höhe des systolischen Blutdrucks und den linksventrikulären Parametern LVMMi, IVSd und LVPWd nachgewiesen werden.

In der Längsschnittanalyse ließ sich diese Beziehung nicht darstellen. Es konnte ein Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks des Gesamtkollektivs gesehen werden. Auffällig war auch ein stetiger Anstieg des NTproBNP bei allen Probanden, welche zu irgendeinem Zeitpunkt die Kriterien einer Form der HI erfüllten.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Vergrößerung des LADs und LVMMi bei der inzidenten HFpEF, im Gegensatz zur inzidenten HFrEF.

Eine Korrelation von Blutdruckhöhe und LADs sowie LVMMi konnte in der Subgruppenanalyse der Längsschnittuntersuchung nicht nachgewiesen werden.

Fahrig, Andreas: Auswirkungen der arteriellen Hypertonie auf strukturelle und funktionelle echokardiographische Parameter im zeitlichen Verlauf – eine Längsschnitt-Untersuchung der CARLA*-Studie über 4 Jahre an älteren Probanden der Stadt Halle(Saale), Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 63 Seiten, 2019

Inhaltsverzeichnis

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE III

1 EINLEITUNG: HYPERTONIE ALS RISIKOFAKTOR DER HERZINSUFFIZIENZ .. 1

1.1 EPIDEMIOLOGIE DER HERZINSUFFIZIENZ..... 1

1.2 FORMEN DER HERZINSUFFIZIENZ 2

1.3 HERZINSUFFIZIENZ MIT ERHALTENER EJEKTIONSFRAKTION 3

1.4 ARTERIELLE HYPERTONIE 4

1.5 LINKSVENTRIKULÄRE HYPERTROPHIE AUS ECHOKARDIOGRAPHISCHER SICHT 4

1.6 CARLA-STUDIE..... 5

2 ZIELSTELLUNG..... 7

3 MATERIAL UND METHODIK 8

3.1 STUDIENPOPULATION 8

3.2 UNTERSUCHUNGSPROGRAMM..... 9

3.2.1 ECHOKARDIOGRAMM 9

3.2.2 BERECHNUNG DER LINKSVENTRIKULÄREN MUSKELMASSE 15

3.2.3 MEDIZINISCHE UNTERSUCHUNG..... 16

3.3 STATISTISCHE METHODEN 17

3.4 QUALITÄTSKONTROLLEN 18

4 ERGEBNISSE 19

4.1 **DESKRIPTIVE STATISTIK VON BASIS- UND FOLLOW-UP-UNTERSUCHUNG 19**

4.1.1 DESKRIPTIVE STATISTIK VON BASIS UND FOLLOW-UP, DATEN ZU HYPERTONIE 21

4.1.2 DESKRIPTIVE STATISTIK VON BASIS UND FOLLOW-UP,
DATEN ZU HERZINSUFFIZIENZ 23

4.1.3 DESKRIPTIVE STATISTIK VON BASIS UND FOLLOW-UP,
ECHOKARDIOGRAPHISCHE DATEN 26

4.2 **SUBGRUPPENANALYSEN DER PATIENTEN MIT SYSTOLISCHER BZW.
DIASTOLISCHER HERZINSUFFIZIENZ..... 27**

4.2.1 SUBGRUPPENANALYSE DER PROBANDEN MIT HFREF BZW. HFPEF
ZU DEN ZEITPUNKTEN BASIS UND 4-JAHRES FOLLOW-UP 28

4.2.2 SUBGRUPPENANALYSE DER PROBANDEN MIT HFREF BZW. HFPEF
ZUM ZEITPUNKT BASIS, ABER NICHT MEHR ZUM 4-JAHRES FOLLOW-UP 29

4.2.3 SUBGRUPPENANALYSE DER PROBANDEN MIT HFREF BZW. HFPEF
INZIDENT ZUM ZEITPUNKT 4-JAHRES FOLLOW-UP 31

4.2.4 SUBGRUPPENANALYSE DER PROBANDEN, DIE ZU KEINEM ZEITPUNKT
EINE HFREF BZW. HFPEF HATTEN 33

4.3 **LONGITUDINALE ENTWICKLUNG DES BLUTDRUCKS ÜBER DEN
FOLLOW-UP ZEITRAUM 35**

4.4 **LONGITUDINALE ENTWICKLUNG DER LINKSVENTRIKULÄREN MUSKELMASSE
ÜBER DEN FOLLOW-UP ZEITRAUM..... 38**

4.5 **QUERSCHNITTANALYSE DES ZUSAMMENHANGS ECHOKARDIOGRAPHISCH
ERHOBENER PARAMETER MIT DEM ARTERIELLEN MITTELDRUCK
ZUM ZEITPUNKT CARLA-0 39**

4.6 **LÄNGSSCHNITTANALYSE VON ZUSAMMENHÄNGEN ECHOKARDIOGRAPHISCH
ERHOBENER PARAMETER MIT DEM ARTERIELLEN MITTELDRUCK ÜBER
DEN FOLLOW-UP ZEITRAUM 40**

5 DISKUSSION 42

5.1	KORRELATION VON BLUTDRUCK UND ECHOKARDIOGRAPHISCH ERFASSTER HERZPARAMETER BEI HFPEF- UND HFREF-PROBANDEN DER CARLA-STUDIE IM VIERJÄHRIGEN VERLAUF.....	42
5.1.1	CARLA-GESAMTKOLLEKTIV	42
5.1.2	KORRELATION VON BLUTDRUCK UND SYSTOLISCHER HERZINSUFFIZIENZ (HFREF)	44
5.1.3	KORRELATION VON BLUTDRUCK UND DIASTOLISCHER HERZINSUFFIZIENZ (HFPEF).....	45
6	ZUSAMMENFASSUNG	49
6.1	VERGLEICH DER CARLA-STUDIENDATEN ZUR KORRELATION HYPERTONIE – HERZINSUFFIZIENZENTWICKLUNG MIT DENEN INTERNATIONALER STUDIEN	49
6.2	VERGLEICH DER CARLA-STUDIENDATEN ZUR KORRELATION HYPERTONIE – HERZINSUFFIZIENZENTWICKLUNG MIT DENEN ANDERER DEUTSCHER STUDIEN.....	51
6.3	AUSBLICK:	52
6.4	LIMITATIONEN DER STUDIE	52
7	LITERATURVERZEICHNIS	54
8	THESEN	63

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

Abkürzung	Bedeutung
%	Prozent
°	Grad
<	kleiner
>	größer
≤	kleiner/gleich
≥	größer/gleich
2-KB	Zwei-Kammer-Blick
3-KB	Drei-Kammer-Blick
4-KB	Vier-Kammer-Blick
5-KB	Fünf-Kammer-Blick
a	Jahre („annus“)
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACE	„Angiotensin Converting Enzyme“
ACEI	„Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor“
AK	Aortenklappe
ASE	„American Society of Echocardiography“
B-Bild	„brightness modulation“ - Bild
B-Mode	„brightness modulation - mode“
BMI	„Body Mass Index“
BNP	„B-type natriuretic peptide“
BSA	„Body Surface Area“ (Körperoberfläche = KOF)
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium / Kalzium
CARLA	C ARDiovascular disease, L iving and A ging in Halle

CARLA-0	Basisuntersuchung der CARLA-Studie
CARLA-1	Follow-up-Untersuchung der CARLA-Studie nach 4 Jahren
cm	Zentimeter
CW	„Continuous Wave“
d.h.	das heißt
diast.	diastolisch
dt	Dezelerationszeit
EFTz	Ejektionsfraktion nach Teichholtz
EKG	Elektrokardiogramm
FU	„Follow Up“
g	Gramm
HF	„Heart Failure“
HFpEF	“Heart Failure with preserved Ejection Fraction” (Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion)
HFrEF	“Heart Failure with reduced Ejection Fraction” (Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Pumpfunktion)
HI	Herzinsuffizienz
IVSd	Dicke des interventrikulären Septum, diastolisch
LA	Linkes Atrium (Linker Vorhof)
LADs	Linksatrialer Durchmesser (Diameter) systolisch
LV	Linker Ventrikel
LVDd	Linksventrikulärer Durchmesser (Diameter), diastolisch
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	Linksventrikuläre Muskelmasse
LVMi	Linksventrikuläre Muskelmasse indexiert
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVPWd	Dicke der linksventrikulären Hinterwand („Posterior Wall“), diastolisch

m	Meter
M-Mode	„motion-mode“ = Bewegung des Gewebes entlang einer Zeitachse
m ²	Quadratmeter
MAP	„Mean arterial pressure“ (Arterieller Mitteldruck)
MHz	MegaHertz
min	Minute
mind.	mindestens
MK	Mitralklappe
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mod.	modifiziert(e)
n	Anzahl
NTproBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
o.g.	oben genannt
PSLAX	Parasternal lange („long“) Achse
PSSAX	Parasternal kurze („short“) Achse
PW	„pulsed wave“
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RV	Rechter Ventrikel
RWT	„Relative Wall Thickness“
SD	Standardabweichung
sec	Sekunde
syst.	Systolisch
Tab.	Tabelle
TK	Trikuspidalklappe
TVI	„tissue velocity imaging“ (Gewebe-Doppler)
WHO	„World Health Organization“
z.B.	zum Beispiel

1 EINLEITUNG: HYPERTONIE ALS RISIKOFAKTOR DER HERZINSUFFIZIENZ

1.1 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist mit einer geschätzten Prävalenz von 0,4 – 2,0% in Europa eine der häufigsten internistischen Diagnosen [1]. Für Deutschland liegen keine einheitlichen Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz (HI) vor. Größere deutsche Kohortenstudien zur Häufigkeit und Ätiologie der Herzinsuffizienz existieren nur wenige. Deshalb wurde in den Leitlinien zumeist auf europäische und internationale Quellen verwiesen [2–4]. Die dort angegebene Inzidenz liegt bei 375 Neuerkrankungen pro 100000/Jahr für Männer und bei 290 pro 100000/Jahr für Frauen [5]. Im Deutschen Herzbericht sind die Herzinsuffizienz-Zahlen für Deutschland angegeben. Die Sterblichkeit ist, stadien- und altersabhängig, hoch. Bei Männern ist es die viert-häufigste Todesursache, bei Frauen sogar die zweit-häufigste [6]. Dass dieser Trend sich fortzusetzen scheint, zeigt eine Arbeit aus 2016, in der im Rahmen einer retrospektiven Analyse die bundesweiten stationären Entlassdiagnosen zwischen 2000 und 2013 analysiert wurden. Christ et al. wiesen darin eine Zunahme an HI-bedingten Behandlungsfällen, stationären Tagen sowie Sterbefällen nach [7].

Für die systolische Herzinsuffizienz (siehe Kap. 2.1 bzw 2.4) gibt es seit Jahren zahlreiche und ständig weiterentwickelte Therapie-Empfehlungen [3, 8–11]. Basierend auf einer Vielzahl an Studien konnte hier in Folge des technischen Fortschritts eine ständige Verbesserung in Diagnostik und Therapie erzielt werden.

Für die diastolische Herzinsuffizienz (siehe Kap. 2.3) liegen aktuell einige, zum Teil große (Therapie) - Studien vor [12–17]. Anhand der Ergebnisse lassen sich bisher jedoch keine prognoseverbessernden Zusammenhänge ableiten, sodass sich die Empfehlungen weiterhin auf eine optimale Behandlung der Komorbiditäten und eine symptomatische Diuretikatherapie beschränken.

Häufigstes, wenngleich unspezifisches, Symptom der Herzinsuffizienz ist die Dyspnoe. Etwa die Hälfte der Patienten mit klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz hat jedoch eine normale oder fast normale linksventrikuläre Pumpfunktion [18]. Eine Ursache ist das Vorliegen einer Relaxationsstörung des linken Ventrikels und der damit einhergehenden diastolischen Dysfunktion [19, 20].

Paulus et al. veröffentlichten für die Europäische Gesellschaft für Kardiologie 1998 erstmals allgemein verbindliche Diagnosekriterien für die diastolische Herzinsuffizienz [21]. Seitdem hat sich das Verständnis der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) erheblich verbessert. Spätestens seit Bhatia et al [22] und später auch andere Autoren [23–25] gezeigt haben, dass sich die Prognose für Tod und

Rehospitalisierung zwischen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (HFrEF) und diastolischer Herzinsuffizienz (HFpEF) nicht unterscheidet, musste hier ein Umdenken stattfinden.

Da klinisch keine Unterscheidung zwischen beiden Gruppen möglich ist, müssen apparative Verfahren zur Unterstützung herangezogen werden. Mittels Echokardiographie ist in den meisten Fällen eine sichere Differenzierung möglich. Aufgrund des technischen Fortschritts ist diese Untersuchungsmethode mittlerweile flächendeckend und jederzeit verfügbar. Anhand der Herzultraschalluntersuchung können außerdem andere Ursachen der Herzinsuffizienz und Dyspnoe (wie z.B. Klappenvitien) ausgeschlossen werden.

Hypertonie und Herzinsuffizienz sind häufig koinzident und bedingen einander [26]. Je nach Studie leiden etwa 60% - 75% der Patienten mit Herzinsuffizienz an einer arteriellen Hypertonie [18, 26, 27].

1.2 Formen der Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz wird definiert als ein klinisches Syndrom, bei dem typische Symptome (z.B. Dyspnoe, Knöchel-Ödeme, Müdigkeit) und klinische Zeichen (z.B. Rasselgeräusche, Jugularvenenpulserhöhung) auftreten, die aus einer erworbenen oder vererbten Störung der kardialen Struktur und/oder Funktion resultieren [3].

Die Herzinsuffizienz wird, seit der letzten Überarbeitung der europäischen Leitlinie zur Herzinsuffizienz [28] im Jahr 2016, in drei Kategorien unterteilt: eine Form der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, welche im Allgemeinen als systolische Herzinsuffizienz (HFrEF) bezeichnet wird, eine Form der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (sogenannte diastolische Herzinsuffizienz (HFpEF) und in eine sog. Herzinsuffizienz des „Mittel- oder Zwischenbereichs“ (Heart Failure mid-range Ejection Fraction oder HFmrEF) [28]. Bei der systolischen Herzinsuffizienz ist definitionsgemäß die linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 40\%$. Bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion ist die LVEF $\geq 50\%$. Die neue „mid-range“ Herzinsuffizienz wurde definiert für Patienten, deren Ejektionsfraktion zwischen 40 und 49% liegt [28]. Der praktische Nutzen dieser neuen, dritten Gruppe wird sicherlich noch kontrovers diskutiert werden. Begründet wurde die neue Unterteilung mit einer erhofften Impulsgebung für die Forschung, da bisher für diese Gruppe keine eindeutige Handlungsempfehlung existierte. In der CARLA-Studie findet die HFmrEF noch keine Berücksichtigung.

In der CARLA-Studie wurde die HFpEF und HFrEF gemäß des adaptierten Algorithmus nach Paulus definiert, wie von Tiller et al. publiziert [29]. Zudem sind in der

Arbeit von Tiller et al. bereits die Daten der Prävalenz der Herzinsuffizienz der CARLA-Basisuntersuchung publiziert [29]. Analog zu dieser Arbeit wurden die Probanden auch in der Follow-Up-Untersuchung vier Jahre nach der Basisuntersuchung eingruppiert. Dieser Algorithmus wurde in Analogie zu anderen deutschen epidemiologischen Studien (SHIP, MONICA/KORA) vor Beginn der CARLA-Studie im Dezember 2002 erstellt. Nach heutigem Verständnis und aktueller Klassifizierung wird dabei die HF_rEF überrepräsentiert, da alle Probanden mit einer EF < 50% und einem, auf die Körperoberfläche indexierten, LVDd < 3,8cm für Männer bzw. < 3,7cm für Frauen in diese Gruppe eingeteilt wurden.

1.3 Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Liegen trotz normaler oder nur leicht verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion deutliche klinische Symptome der Herzinsuffizienz vor, bezeichnet man dies als Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion oder „Heart Failure with Preserved Ejection Fraction“ (HF_pEF). Bei ca. 40-60% aller Herzinsuffizienzpatienten trifft dies zu [18]. Besonders bei Frauen, Vorliegen von Diabetes mellitus, Übergewicht, langjähriger Dialyse und zunehmendem Alter konnten steigende Prävalenzen gezeigt werden [27]. Hauptsymptom der diastolischen Herzinsuffizienz ist die Dyspnoe, welche nach der NYHA-Klassifikation eingeteilt wird.

Die HF_pEF ist entweder Folge einer verlangsamten myokardialen Relaxation oder einer verzögerten linksventrikulären Füllung [19, 17].

Ursächlich für eine verlangsamte Relaxation können unter anderem ischämische Prozesse in Folge einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) sein. Da die ATP-abhängige Wiederaufnahme von Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum infolge des pathologisch reduzierten Stoffwechsels nur verzögert ablaufen kann und somit die Kalziumkonzentration länger erhöht ist, beeinflusst eine Ischämie die Relaxation negativ [30, 31].

Die verlangsamte Ventrikelfüllung ist Folge einer verminderten Compliance. Ursache hierfür können eine linksventrikuläre Hypertrophie oder eine Fibrose des Myokards sein [32–34]. Ein langjähriger Hypertonus kann zum Beispiel infolge der zu leistenden Mehrarbeit zu einer Verdickung des linksventrikulären Myokards und damit zu einer verminderten Compliance führen. Bei einem Anstieg der Herzfrequenz verstärkt sich dieser Effekt noch aufgrund der abnehmenden ventrikulären Füllungszeiten.

Der strukturelle Aufbau des Myokards unterliegt zahlreichen hormonellen und zytokinvermittelten Regelkreisen, welche sich gegenseitig beeinflussen. Unter anderem ist auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) in die Umbauprozesse des Myokards involviert. Bei einem Hypertonus liegt ein Missverhältnis in diesem System

vor, was bei längerem Bestehen auch zu einem Missverhältnis der myokardialen Struktur mit Zunahme der Fibrosierung führt [35].

1.4 Arterielle Hypertonie

Die Diagnose einer arteriellen Hypertonie wird in Deutschland und Europa gestellt, wenn Blutdruckwerte von systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg vorliegen. Darunter liegende Werte werden unterteilt in hoch-normal, normal und optimal. Darüber liegende Werte werden graduiert in drei Schweregrade. Zudem wird noch eine „Isolierte systolische Hypertonie“ beschrieben [11]. Seit 2003 werden diese in der Leitlinie aufgeführten Werte unverändert für alle Erwachsenen empfohlen. In Amerika gelten seit der letzten Überarbeitung der Guideline im Jahr 2017 niedrigere Werte ($\geq 130/80$ mmHg) [36].

Die Erfassung der Blutdruckwerte sollte standardisiert ablaufen, um sie vergleichbar und reproduzierbar zu machen. Empfohlen sind mehrere (mindestens zwei) auskultatorische oder oszillometrische teilautomatisierte Messungen am sitzenden Patienten nach einer Ruhezeit von mindestens 3 - 5 Minuten. Es sollte am Oberarm gemessen werden mit einer zum Armmfang passenden Manschette. Die Manschette sollte auf Herzhöhe positioniert werden [11].

1.5 Linksventrikuläre Hypertrophie aus echokardiographischer Sicht

Eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) kann echokardiographisch anhand einer erhöhten linksventrikulären Muskelmasse diagnostiziert werden. Unter Hinzuziehung der relativen Wanddicke („relative wall thickness“, RWT) ist eine Unterscheidung in linksventrikuläres Remodeling, konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie und exzentrische LVH möglich. Als Normwerte gelten für Männer Werte $< 149\text{g/m}^2$ und für Frauen $< 122\text{g/m}^2$ [37]. Die relative Wanddicke errechnet sich wie folgt:



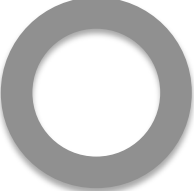

$$\text{RWT} = (2 * \text{LVPWd}) / \text{LVDd}$$

Dieser ermittelte Quotient beträgt bei Gesunden $< 0,45$ [38].

Ein linksventrikuläres Remodeling liegt bei normaler linksventrikulärer Masse mit $\text{RWT} > 0,45$ vor, eine konzentrische LVH bei erhöhter linksventrikulärer Masse und RWT -Quotienten $> 0,45$ und eine exzentrische LVH bei erhöhter LVH und einem normalen Wanddickenverhältnis [37, 39, 40].

Die unterschiedlichen Arten der linksventrikulären Hypertrophie wurden in Abb. 1 dargestellt.

Abbildung 1: verschieden Arten der linksventrikulären Hypertrophie

		relative Wanddicke (RWT)	
		normal	erhöht
LV Masse	normal	 <p>normale Verhältnisse</p>	 <p>konzentrisches Remodeling</p>
	erhöht	 <p>exzentrische LVH</p>	 <p>konzentrische LVH</p>

1.6 CARLA-Studie

In den „neuen Bundesländern“, genauer in Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg und Sachsen-Anhalt, zeigt sich auch Jahre nach der Wiedervereinigung eine erhöhte Morbidität und Mortalität aufgrund kardio-vaskulärer Ursachen [41]. Insbesondere die Zahl an Hypertonikern ist auffällig hoch. In der CARLA-Studie (**CARD**iovascular disease, **L**iving and **A**geing in Halle) wurden im Rahmen einer Forschungsverbundinitiative der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, nach Alter und Geschlecht stratifizierte Probandengruppen der älteren Allgemeinbevölkerung der Stadt Halle (Saale) als Stichprobe in eine Kohortenstudie eingeschlossen und über einen Follow-up-Zeitraum von zunächst vier Jahren beobachtet. Ziel dieser epidemiologisch geprägten, prospektiven Beobachtungsstudie war die Untersuchung und die Beschreibung kardiovaskulärer Veränderungen mit dem Alter in einer repräsentativen Kohorte der halleschen Bevölkerung. Was als eine Querschnittsstudie begann, entwickelte sich zu einer der größten Längsschnittstudie zu diesem Thema in Deutschland [42–44].

Mittlerweile sind Risikofaktoren (weibliches Geschlecht) bzw. überdurchschnittlich häufig auftretende Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Übergewicht) bekannt, welche

mit einer diastolischen Herzinsuffizienz einhergehen. Auch wurden in letzter Zeit Studien veröffentlicht, welche sich mit den pathophysiologischen Ursachen der diastolischen Herzinsuffizienz beschäftigen [17, 33, 45–47]. Eine prognostische Aussagekraft/Wertigkeit der bekannten Faktoren hinsichtlich der Entwicklung der diastolischen Herzinsuffizienz konnte bisher jedoch nicht ermittelt werden [17].

Die vorliegende Studie will hierzu einen Beitrag leisten und anhand echokardiographisch erhobener Parameter, welche die Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz sichern, und deren hypertoniebedingter Veränderung im zeitlichen Verlauf, eine Prädiktion möglich machen.

2 ZIELSTELLUNG

Das primäre Ziel dieser Untersuchung besteht im Beschreiben von hypertoniebedingten strukturellen und funktionellen Veränderungen echokardiographischer Parameter im zeitlichen Verlauf von 4 Jahren bei Hypertonikern und Normotonikern der CARLA-Studie (eine repräsentative Kohorte der älteren (zur Basisuntersuchung 45 – 83 Jahre), halleschen Bevölkerung) unter zusätzlicher Berücksichtigung der verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz (HFpEF, HFrEF).

Zudem sollen Prävalenz und Inzidenz kardialer Folgeveränderungen (echokardiographisch: linksatriale Dilatation, linksventrikuläre Hypertrophie (konzentrisch, exzentrisch), von Hypertonikern und Normotonikern sowie die Prävalenzen und Inzidenzen der verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz (HFpEF, HFrEF) ermittelt werden.

In einem zweiten Schritt sollen Zusammenhänge echokardiographisch ermittelter kardialer Veränderungen (LA-Größe, LVMMi-Werte, LV-Größe, LV-Wanddurchmesser) mit Hypertonie, Hypertrophie und Herzinsuffizienz aufgedeckt werden. Hierzu wurden, neben der blutdruckabhängigen Veränderung der LVMMi über die Zeit, auch die Veränderung der linksventrikulären Parameter vergleichend sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in definierten Subgruppen, über den zeitlichen Verlauf gegenübergestellt.

3 MATERIAL UND METHODIK

3.1 Studienpopulation

Die CARLA-Basisuntersuchung (CARLA-0) fand von Dezember 2002 bis Januar 2006 statt. Es wurden zufällig ausgewählte 1779 Probanden, 812 Frauen und 967 Männer, aus einer Melderegisterstichprobe der Stadt Halle (Saale) in Sachsen-Anhalt untersucht [43]. Die Auswahl erfolgte als Stichprobe in alters- und geschlechtsstratifizierten Gruppen. Die zwischen 45 und 80 Jahren alten Probanden wurden in Fünf-Jahres-Altersgruppen eingeteilt und zwischen männlich und weiblich unterschieden. In den sechs Altersgruppen bis 74 Jahre sollten jeweils 120 Männer und Frauen eingeschlossen werden, in die letzte Gruppe von 75-80 Jahren jeweils 155 Männer und Frauen, sodass insgesamt eine Mindestteilnehmerzahl von 1750 Probanden erreicht werden sollte.

Von Februar 2006 bis Februar 2007 wurde die Follow-up-Untersuchung vorbereitet.

An der Vier-Jahres-Follow-up-Untersuchung (CARLA-1), welche von März 2007 bis einschließlich März 2010 stattfand, nahmen noch 1436 der 1779 Probanden teil. Zwischenzeitlich waren 105 Probanden verstorben, 123 Probanden verweigerten die Teilnahme an der Follow-up-Untersuchung und 115 mussten ausgeschlossen werden. Die Ausschlusskriterien waren erfüllt, wenn die Probanden verzogen waren und keine neue Adresse zu ermitteln war. Ebenfalls ausgeschlossen werden mussten verzogene Probanden, deren Adresse zwar bekannt war, für die aber die Anfahrt zur Untersuchung nicht möglich war und auch keine Hausuntersuchung. Probanden, die zum Untersuchungszeitpunkt zu krank für die Untersuchung waren, wurden ausgeschlossen.

So ergibt sich eine bereinigte Wiederteilnahme-Proportion von 86,7 %. Betrachtet man die Rekrutierungsantwort, so beträgt diese sogar 92% der ursprünglichen Probanden, da lediglich die „Verweigerer“ nicht mit eingerechnet werden. Von den 1779 Probanden zur Erstuntersuchung konnten bei 1398 das komplette Untersuchungsprogramm zum Follow-Up-Zeitpunkt wiederholt werden. Bei den restlichen 38 Probanden zur Nachuntersuchung konnten einzelne Teile der Gesamtuntersuchung nicht erfolgen.

Dies entspricht einer Untersuchungsantwort von 78,6 % zur Follow-up-Untersuchung. Lediglich bei 2,6% der Probanden, die an der Nachuntersuchung teilnahmen, war die Durchführung des vollständigen Untersuchungsprogramms nicht möglich.

3.2 Untersuchungsprogramm

Das Untersuchungsprogramm bestand sowohl in der Basisuntersuchung als auch im Follow-up aus einem computergestützten, standardisierten Interview, einer anthropometrischen Untersuchung sowie Blutdruckuntersuchung durch geschultes und zertifiziertes Studienpersonal, einem 10-Sekunden Ruhe 12-Ableitungs-EKG und einem 20-Minuten Ruhe EKG zur Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität, einer venösen Blutentnahme (nicht nüchtern) sowie einem standardisierten transthorakalen Echokardiogramm, welches von geschultem und zertifiziertem Personal durchgeführt wurde.

3.2.1 Echokardiogramm

Die Echokardiographie erfolgte mit dem Gerät GE Vivid Five / System Five (FPA 2,5 MHz) anhand des Echokardiographieprotokolls der CARLA-Studie [43]. In diesem Protokoll, welches vor Beginn der Studie festgelegt worden ist, sind sowohl Reihenfolge als auch Art und Durchführung der entsprechenden Untersuchungen aufgeführt. Die Speicherung der erhobenen Daten erfolgte auf dem hauseigenen Server. Die Daten wurden mittels standardisierter Akronymbildung anonymisiert. Das aufgeführte Bildmaterial dieses Abschnittes stammt von einer Echokardiographieuntersuchung des Autors zur Demonstration des Protokolls. Die Datenakquisition erfolgte folgendermaßen:

Parasternale lange Achse (PSLAX)

Lagerung: Patient in Linksseitenlage, linker Arm am Kopf, rechter Arm am Körper

Bei der Einstellung des B-Bildes wird angestrebt:

- die Darstellung des Aortenklappenmittelechos
- die waagrechte Darstellung des Septum interventriculare
- das Perikard mit der Tiefeneinstellung am unteren Bildrand

B-Mode:

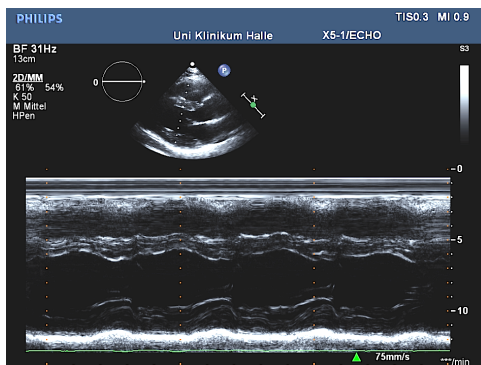
In dieser Einstellung werden 5 Zyklen digital gespeichert.

Colour-B-Mode:

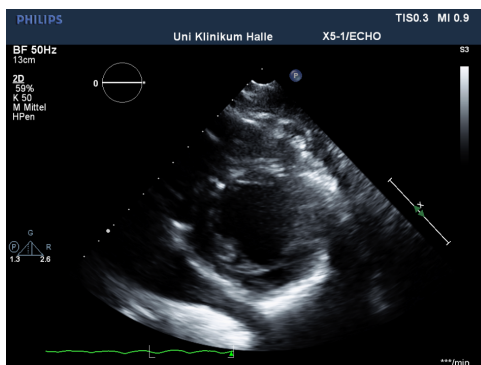
Zusätzlich zum B-Mode werden nun ebenfalls jeweils 5 Zyklen mit farbkodierter Flussdarstellung über der Aortenklappe (AK) und Mitralklappe (MK) gespeichert (digital).

M-Mode:

- es werden 2 Zyklen auf Höhe der Aortenklappe (AK) und des linken Vorhofs (LA) mit einer Geschwindigkeit von 2cm/sec und 4 Zyklen mit einer Geschwindigkeit von 4cm/sec dokumentiert
- es werden 2 Zyklen auf Höhe des Übergangs der Mitralsegel in die Sehnenfäden (die Spitzen des vorderen Mitralsegels sollen noch zu erkennen sein) mit einer Geschwindigkeit von 2cm/sec und 4 Zyklen mit einer Geschwindigkeit von 4cm/sec dokumentiert (Abb. 2)

**Abbildung 2: Parasternal Lange Achse, M-Mode*****Parasternale kurze Achse (PSSAX)***

Lagerung: Patient in relativ steiler Linksseitenlage, linker Arm am Kopf, rechter Arm am Körper, der Schallkopf wird aus der PSLAX-Position um 90° gedreht, so dass sich der linke Ventrikel (LV) kreisrund darstellt und der rechte Ventrikel (RV) bananenförmig von ca. 8 – 13Uhr aufliegt (Abb. 3).

**Abbildung 3: Parasternal Kurze Achse**

B-Mode: auf Höhe des Übergangs zwischen Mitralsegel und Sehnenfäden werden erneut 5 Zyklen aufgezeichnet (digital).

Im Anschluß wird der Schallkopf so gekippt, dass der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt dargestellt wird (zentrale Position der AK („Mercedesstern“), der vom Ausflusstrakt bzw. der A. pulmonalis umgeben wird, Abb. 4)

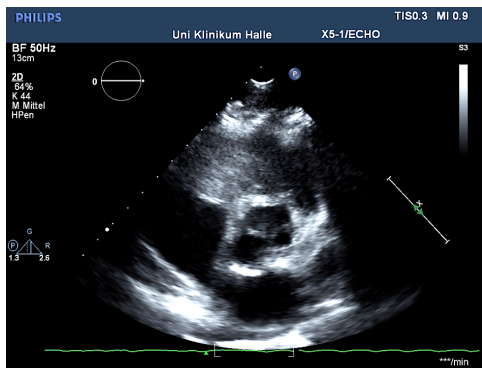


Abbildung 4: Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt

B-Mode: 5 Zyklen (Nachweis einer intakten Aortenklappe)

PW- Mode: Sample-Volume 2mm (klein), Platzierung des Messvolumens parallel zum Blutstrom in der Mitte zwischen den Pulmonalklappenenden; die Baseline wird maximal nach oben verschoben und die Geschwindigkeit so gewählt, dass das Anzeigenfeld vollkommen ausgefüllt wird (ca. 0,5-1m/sec). Es werden 2 bzw. 4 Zyklen digital gespeichert.

Apikaler 4-Kammerblick (4-KB)

Lagerung: Patient wird etwas flacher in die Linksseitenlage zurückbewegt, linker Arm am Kopf, rechter Arm am Körper, der Schallkopf wird im 5. oder 6. Interkostalraum zwischen Medioclavikularlinie und Axillarlinie tangential aufgesetzt. Die Schallrichtung zeigt auf die rechte Schulter. Der Apex sollte möglichst „tief“ angeschallt werden, d.h. er sollte sich möglichst „spitz“ und nicht abgerundet darstellen; hierzu ist jedes Mal zu testen, ob eine Anlotung des LV einen Interkostalraum tiefer ebenfalls möglich ist (Abb. 5 und Abb. 6).

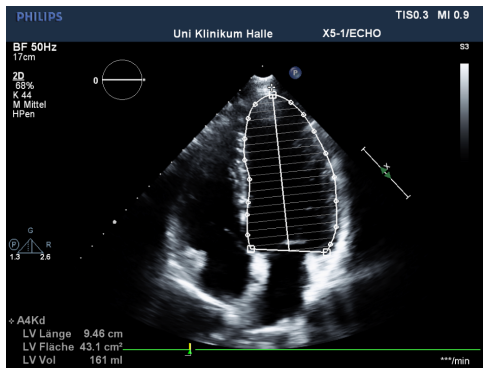


Abbildung 5: 4-Kammerblick diastolisch

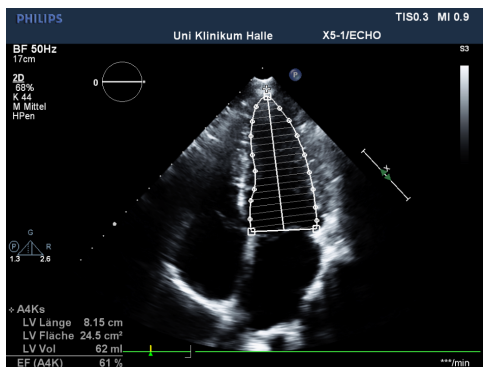


Abbildung 6: 4-Kammerblick systolisch

B-Mode: 5 Zyklen werden digital und analog abgespeichert

Colour-B-Mode: 5 Zyklen (das Farfenster soll sowohl MK als auch TK umfassen)

PW-Doppler (Abb. 7): Zur Darstellung des transmitralen Flusses über der Mitralklappe wird der PW-Doppler auf das kleinste Sample-Volumen gestellt und mit Hilfe des Farbdoppler auf Höhe der Spitzen der Mitralklappensegel im maximalem Mitraleinstrom platziert. Die Nulllinie wird nach unten verschoben und die Geschwindigkeit so gewählt, dass das Signal in maximaler Größe zur Darstellung kommt. Die Durchlaufgeschwindigkeit wird so eingestellt, daß je 2 und 4 Zyklen abgespeichert werden.

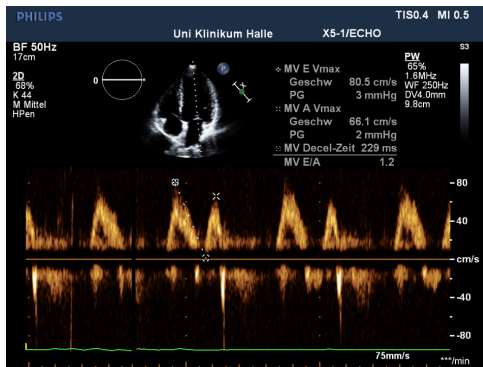


Abbildung 7: Transmitraler Einstrom im 4-Kammerblick über der Mitralklappe

CW-Doppler: Zur Darstellung des eventuellen Regurgitationsflusses über der Mitralklappe bzw. Trikuspidalklappe wird der CW mit Hilfe des Farbdoppler im maximalen Regurgitationsstrom platziert. Die Nulllinie wird nach oben verschoben und die Geschwindigkeit so gewählt, dass das Signal in maximaler Größe zur Darstellung kommt. Die Durchlaufgeschwindigkeit wird so eingestellt, dass je 2 und 4 Zyklen abgespeichert werden.

Gewebedoppler (TVI, Abb. 8).

Der Gerätemodus wird auf TVI umgestellt. Das PW-Sample-Volume wird an der Basis der Mitralklappe auf den medialen Mitralklappenannulus platziert und von der Größe so eingestellt, dass das Signal gut zu erkennen ist. Die Durchlaufgeschwindigkeit wird so eingestellt, dass je 2 und 4 Zyklen abgespeichert werden.

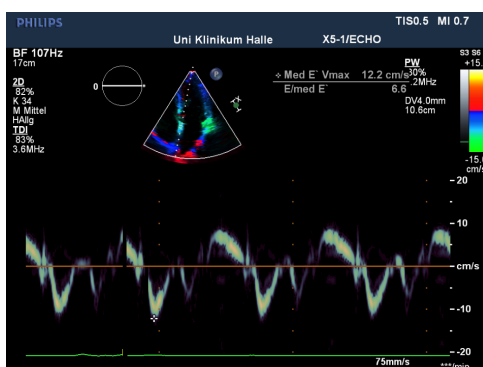


Abbildung 8: Gewebedoppler (Mitralklappenannulus)

Apikaler 5-Kammerblick (5-KB)

Lagerung: Patient wird etwas flacher in die Linksseitenlage zurückbewegt, linker Arm am Kopf, rechter Arm am Körper, der Schallkopf wird im 5. oder 6. Interkostalraum

zwischen Medioclavikularlinie und Axillarlinie tangential aufgesetzt. Die Schallrichtung wird nun in eine etwas flachere Position gekippt, so dass die Aortenklappe ebenfalls zur Darstellung kommt.

B-Mode: 5 Zyklen werden digital und analog abgespeichert

Colour-B-Mode: 5 Zyklen (das Farbfenster soll den linksventrikulären Ausflußtrakt und die Aortenklappe umfassen).

PW-Doppler: Zur Darstellung des Flusses über der Aortenklappe wird der PW-Doppler auf das kleinste Sample-Volumen gestellt und mit Hilfe des Farbdoppler auf Höhe Aortenklappe im maximalen Ausstrom platziert. Die Baseline wird nach oben verschoben und die Geschwindigkeit so gewählt, dass das Signal in maximaler Größe zur Darstellung kommt. Die Durchlaufgeschwindigkeit wird so eingestellt, daß je 2 und 4 Zyklen abgespeichert werden.

Zur Messung der isovolumetrischen Relaxationszeit wird im Anschluß das PW-Sampling-Volumen auf maximal gestellt und so zwischen LVOT und MK platziert, dass sowohl das Ausflußtraktsignal als auch die Öffnung der Mitralklappe eindeutig identifiziert werden können. Es werden 2 Zyklen digital gespeichert. Aus diesen Flüssen wird sowohl die isovolumetrische Kontraktionszeit als auch die isovolumetrische Relaxationszeit bestimmt

CW-Doppler: Zur Darstellung des Flusses über der Aortenklappe wird der CW mit Hilfe des Farbdopplers im maximalen Ausstrom platziert. Die Baseline wird nach oben verschoben und die Geschwindigkeit so gewählt, dass das Signal in maximaler Größe zur Darstellung kommt. Die Durchlaufgeschwindigkeit wird so eingestellt, daß je 2 und 4 Zyklen abgespeichert werden.

Apikaler 2-Kammerblick (2-KB)

Lagerung: Patient wird etwas flach in die Linksseitenlage zurückbewegt, linker Arm am Kopf, rechter Arm am Körper, der Schallkopf wird im 5. oder 6. Interkostalraum zwischen Medioclavikularlinie und Axillarlinie tangential aufgesetzt, die Schallrichtung zurück in die Position des 4-KB gekippt und im Anschluß um 90° gedreht. Idealerweise sind nun nur der LV und der LA zu sehen (Abb. 9 und Abb. 10). Meist kommt aber auch noch die AK in das Blickfeld (apikaler 3-KB).

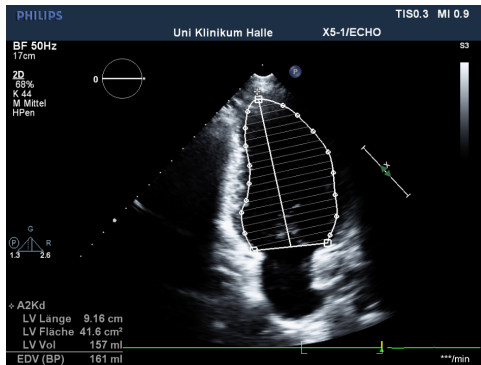


Abbildung 9: Apikaler 2-Kammerblick diastolisch

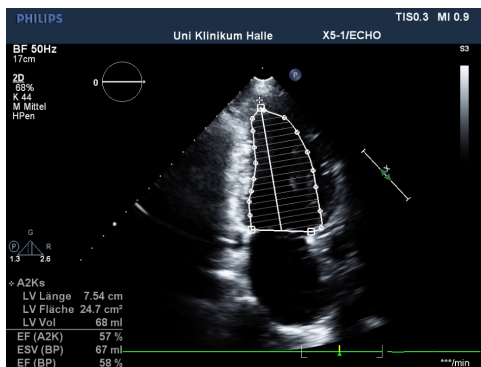


Abbildung 10: Apikaler 2-Kammerblick systolisch

B-Mode: 5 Zyklen werden digital abgespeichert

Colour-B-Mode: 5 Zyklen (das Farbfenster soll die MK erfassen)

Die Auswertung der so erhobenen Daten erfolgte offline im Wesentlichen durch mich sowie teilweise durch zwei zuvor ausgiebig geschulte Mitarbeiter (Medizinstudenten). Hierzu wurde jeder Datensatz erneut aufgerufen (Xcelera, Philips Medical Systems Nederland B.V., Version R4.1L1.4.1.1.1133-2013) und entsprechend den Empfehlungen der „Recommendations for quantitation of the left ventricle“ [48] befundet.

3.2.2 Berechnung der linksventrikulären Muskelmasse

In der CARLA-Studie kommt die aktuell gültige und am meisten verwendete modifizierte ASE-cube-Formel zur Anwendung [49] :

$$LVMM (g) = 0,8 \times (1,04 [(IVSd + LVd + PWd)^3 - (LVd)^3]) + 0,6$$

Seit im Jahr 1989 [48] erstmals Empfehlungen zur optimalen Berechnung kardialer Parameter anhand echokardiographisch erhobener Werte veröffentlicht wurden, ist die o.g. Formel aus dem Jahr 2005 die erste neue Empfehlung der American Society of Echocardiography (ASE). Europäische und deutsche Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften zur Berechnung der Muskelmasse anhand echokardiographischer Parameter erschienen erst nach Start der CARLA-Studie.

Die mod. ASE-cube-Formel wurde durch Vergleiche mit autoptischen Daten entwickelt. Bei der Berechnung der linksventrikulären Muskelmasse gehen Devereux [50] und Troy [51] von einer annähernd ellipsoiden Form des linken Ventrikels unter Verwendung der kubischen Funktion aus.

Die beste rechnerische Korrelation zum Goldstandard „Autopsie“ erreichte Penn 1977 mit seiner Penn-cube-Formel [52]. Mit der bis dahin verwendeten ASE-cube-Formel fand eine systematische Überschätzung der LVMM statt. Da die ASE-cube-Formel im angelsächsischen Raum zu diesem Zeitpunkt bereits breite Anwendung fand, empfahl Devereux eine rechnerische Korrektur (Regressionsgerade) zur Vermeidung dieser systematischen Überschätzung und beschrieb die mod. ASE-cube-Formel. Sämtliche hier beschriebenen Kalkulationen beziehen sich auf Messungen im M-Mode.

Die diesbezüglich am häufigsten zitierten Autoren sind Devereux, Teichholz und Penn. Da die Formel nach Teichholz nicht auf einem kubischen Modell basiert, unterschätzt sie systematisch die realen, autoptisch gesicherten LVMM. Da dies im klinischen Alltag zu einer falsch-niedrigen Einschätzung der linksventrikulären Masse führen kann und damit zu einer Unterschätzung krankhafter Veränderungen, setzten sich die beiden Cube-Methoden immer weiter durch.

3.2.3 Medizinische Untersuchung

Neben der Erfassung anthropometrischer Daten wie Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang (digitale Waage, Körperhöhenmessgerät SECA 220, Maßband) erfolgte die Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks am Arm (OMRON HEM-705CP, automatisches Blutdruckmessgerät, OMRON HEALTHCARE, INC., Illinois, USA). Dabei wurden Studienteilnehmer mit systolischen Werten ≥ 140 mmHg und/oder diastolischen Werten ≥ 90 mmHg oder Einnahme antihypertensiver Medikation als Hypertoniker definiert [11]. Die Ermittlung der Werte erfolgte in Anlehnung an die Empfehlungen der WHO Leitlinie [11]. Die Messungen erfolgten am sitzenden

Probanden nach 3-5 Minuten Ruhe. Es wurden drei Messungen vorgenommen, mit Pausen zwischen den Einzelerfassungen von min. 2 Minuten. Aus der zweiten und dritten Messung wurde der Mittelwert gebildet. Der erste Messwert ging nicht in die Erfassung ein. Es kamen Standardarmmanschette in Abhängigkeit vom Armumfang zum Einsatz, welche auf Herzhöhe am linken Arm positioniert wurde.

Der arterielle Mitteldruck wurde anhand der automatisierten, oszillometrischen Messwerte berechnet. Hierbei wird zunächst der Manschettendruck in festgelegten Intervallen automatisch vom Gerät registriert. Im Bereich zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck kommt es zu Schwingungen der Gefäßwand, die sich auf die Druckmanschette übertragen. Der arterielle Mitteldruck entspricht dem Maximum der Oszillation. Da in peripheren Gefäßen die Blutdruckkurve ein schmales Maximum und eine breite Basis aufweist, liegt der mittlere arterielle Druck näher am diastolischen als am systolischen Druck. Eine etablierte Formel zur Abschätzung aus peripher gemessenem systolischem und diastolischem Druck lautet:

$$\text{MAD} = \text{diastolischer Druck} + ((\text{systolischer Druck} - \text{diastolischer Druck}) / 3)$$

Diese Methode ist wesentlich genauer als die auskultatorische Bestimmung nach Riva-Rocci.

Probanden mit antihypertensiver Medikation seit mindestens 7 Tagen in der Anamnese galten ungeachtet der gemessenen Blutdruckwerte als Hypertoniker. In der Medikamentenanamnese wurden antihypertensive Medikamentengruppen erfasst und gemäß der **Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen** Klassifikation (ATC-Code) zugeordnet: C02: Antihypertensiva, C03: Diuretika, C07: Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, C08: Calciumkanalblocker und C09: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System.

Die Körperoberfläche („Body Surface Area“, BSA) wurde nach der DuBois-Formel ($\text{BSA} = 0,007184 * ((\text{Gewicht})^{0,425} * (\text{Größe})^{0,725})$) aus Körpergröße und Gewicht berechnet.

3.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 22.0 der Firma IBM sowie SAS Version 9.3 der Firma SAS Institute Inc. Zur Beschreibung kontinuierlicher, normal verteilter Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung, zur Beschreibung schief verteilter Median und das 25%- bzw. 75%-Quartil berechnet. Kategoriale Variablen wurden in % dokumentiert. Zum Vergleich der Mittelwerte metrischer, unabhängiger normalverteilter Variablen kam der T-Test zur Anwendung. Zum

Vergleich schief verteilter, verbundener Variablen wurde der Wilcoxon-Test eingesetzt. Der Chi-Quadrat-Test wurde im Falle nominaler Variablen angewendet.

Zudem wurden lineare Regressionsmodelle mit der Veränderung der Echoparameter zwischen Baseline und Follow-up als abhängige Variable und kontinuierlichem Blutdruck / Hypertonie als Einflussfaktor erstellt, adjustiert für Alter, BMI, BSA, Rauchen und Medikamenteneinnahme.

Außerdem wurden Regressionsmodelle zur Querschnittsassoziation zwischen Echoparametern und Blutdruck berechnet. Dabei wurde ebenfalls für Alter, BMI, BSA, Rauchen und Medikamenteneinnahme adjustiert.

In den Längsschnittanalysen wurden die Differenzen zwischen Ausgangs- und Follow-up-Wert je erklärender Variable nach Geschlechtern getrennt ermittelt und für Alter, BMI, BSA, Rauchen und Medikamenteneinnahme korrigiert. Hierdurch sollten Assoziationen zwischen Blutdruckhöhe und einzelnen echokardiographischen Parametern sowie daraus resultierenden Berechnungen überprüft werden.

P-Werte von $<0,05$ wurden als signifikant angesehen.

3.4 Qualitätskontrollen

Beim Erlernen der Auswertung echokardiographisch erhobener Befunde fand eine enge Betreuung durch erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie (S.N., S.D., M.J.) statt, wobei jedem Auswerter ein Kontrolleur fest zugeteilt wurde (A.F. + S.N., D.H. + S.D.; V.O. + M.J.).

Bei der offline Auswertung der Studienuntersuchungen wurde jeder Befund ebenfalls von diesem erfahrenen Kardiologen der betreuenden Klinik überprüft, im Sinne eines „Senior-readings“ bzw. (bezeugenden) Vier-Augen-Prinzips. Bei notwendigen Korrekturen erfolgte anschließend eine Fehleranalyse und Nachschulung zur stetigen Verbesserung der Erstausswertung.

Zudem wurden in regelmäßigen Abständen bereits befundete und kontrollierte Echountersuchungen wieder verblindet und erneut ausgewertet, zur Kontrolle und Minimierung der intraindividuellen Abweichungen. Hierbei wurde bei den erhobenen Parametern eine Abweichung von maximal 5% toleriert.

Die Studie erfolgte im Einvernehmen mit der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

4 ERGEBNISSE

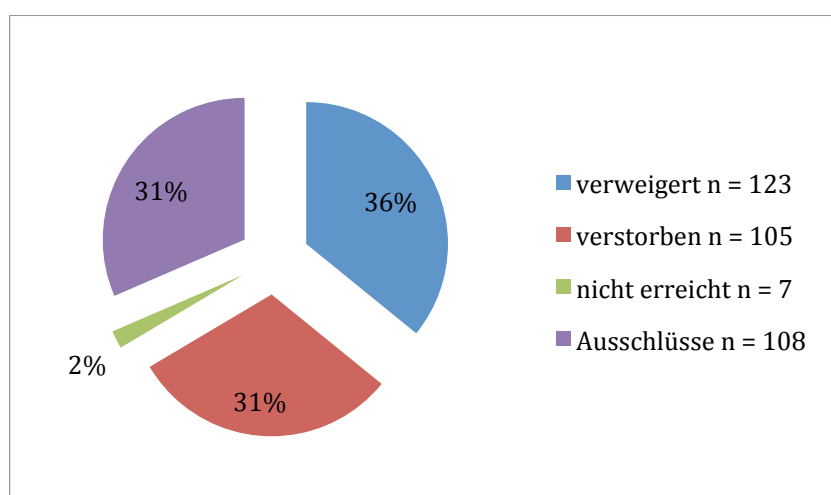
4.1 Deskriptive Statistik von Basis- und Follow-up-Untersuchung

Die folgenden Tabellen (Tab. 1 und Tab. 2) und Grafiken (Grafik 1 - 11) zeigen die wesentlichen Charakteristika des untersuchten Probandenkollektivs, geschlechtsspezifisch zu den Zeitpunkten Basis und Follow-Up.

Die Auswertung umfasst anthropometrische Werte wie Geschlecht, BMI und Alter, echokardiographisch erhobene und berechnete Parameter des linken Ventrikels, den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie einen einzelnen, die Herzinsuffizienz betreffenden Laborwert (NTproBNP).

Tabelle 1 verschafft einen Überblick über die im Weiteren, zum Teil detaillierter, analysierten Werte. Das NTproBNP ist als einzige Variable schief verteilt und daher als Median mit entsprechendem Interquartielbereich angegeben.

Von den 1779 Teilnehmern der Basisuntersuchung konnten 1436 Probanden nach 4 Jahren nachuntersucht werden. Von den 343 Probanden, welche nicht am Follow-Up teilnahmen, verweigerten 123 die Folgeuntersuchung. Nur sieben Probanden konnten nicht erreicht werden und 105 waren verstorben. Ausgeschlossen wurden 108 Probanden. Ausschlußkriterien waren: unbekannt verzogen; bekannt verzogen, aber Anfahrt bzw. Hausuntersuchung nicht möglich, sowie eine schwere Erkrankung, die die Teilnahme nicht ermöglichte (Grafik 1).



Grafik 1: Probanden Lost to Follow-Up (n = 343)

Tabelle 1: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv, getrennt nach Geschlecht und Untersuchungszeitpunkt

	Basis				Follow-Up (4 Jahre)			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
Variable	n	M (SD)	n	M (SD)	N	M (SD)	N	M (SD)
Alter	967	64,9 (10,2)	812	63,8 (9,9)	-	-	-	-
BMI	967	28,1 (4,1)	812	28,5 (5,4)	784	28,2 (4,0)	639	28,5 (5,4)
Hypertonus	795	-	611	-	604	-	478	-
Syst. BP	966	145,7 (19,8)	812	141,7 (22,7)	786	138,7 (19,1)	640	135,2 (20,0)
Diast. BP	966	85,9 (11,19)	812	83,2 (10,9)	786	80,6 (10,6)	640	79,0 (9,6)
LAD	913	4,0 (0,51)	771	3,8 (0,5)	730	4,2 (0,5)	599	3,9 (0,5)
LVMMi	909	124,0 (32,7)	784	108,6 (28,6)	572	118,5 (31,8)	493	100,5 (28,3)
LVDd	916	5,0 (0,63)	788	4,6 (0,54)	577	5,1 (0,6)	495	4,6 (0,6)
IVSd	914	1,2 (0,2)	786	1,1 (0,2)	574	1,2 (0,2)	498	1,1 (0,2)
NTproBNP*	932	76,2 (37,3/175,4)	790	99,7 (55,3/182,1)	783	97,4 (46,8/220,9)	633	122,2 (73,3/214,4)
EFTz	916	62% (9,1)	777	65% (8,1)	568	65% (9,8)	491	68% (10,0)
HFpEF	36	-	49	-	27	-	26	-
HFrEF	50	-	28	-	19	-	18	-

n = Anzahl; syst./diast. BP in mmHg, LADs in cm, LVMMi in g/m², LVDd in cm, IVSd in cm, BMI in kg/m², NTproBNP in pg/ml, EFTz in %
Kontinuierliche, normalverteilte Variablen: M = Mittelwert (±Standardabweichung);

* = schief verteilte Variablen: M = Median (Interquartilbereich 25/75)

Die Untersuchungsantwort („Response“) ging mit zunehmenden Alter zurück, und die Zahl der Ausschlüsse war in den älteren Gruppen deutlich höher. Bei den Probanden, die eine weitere Teilnahme an der Studie verweigerten, zeigte sich keine Altersabhängigkeit. Jedoch waren etwa 2/3 der Verweigerer weiblich. Bei den Ausschlüssen und Verstorbenen dominierte das männliche Geschlecht. Zudem war der häufigste Grund eines Ausschlusses die gesundheitliche Beeinträchtigung des Probanden.

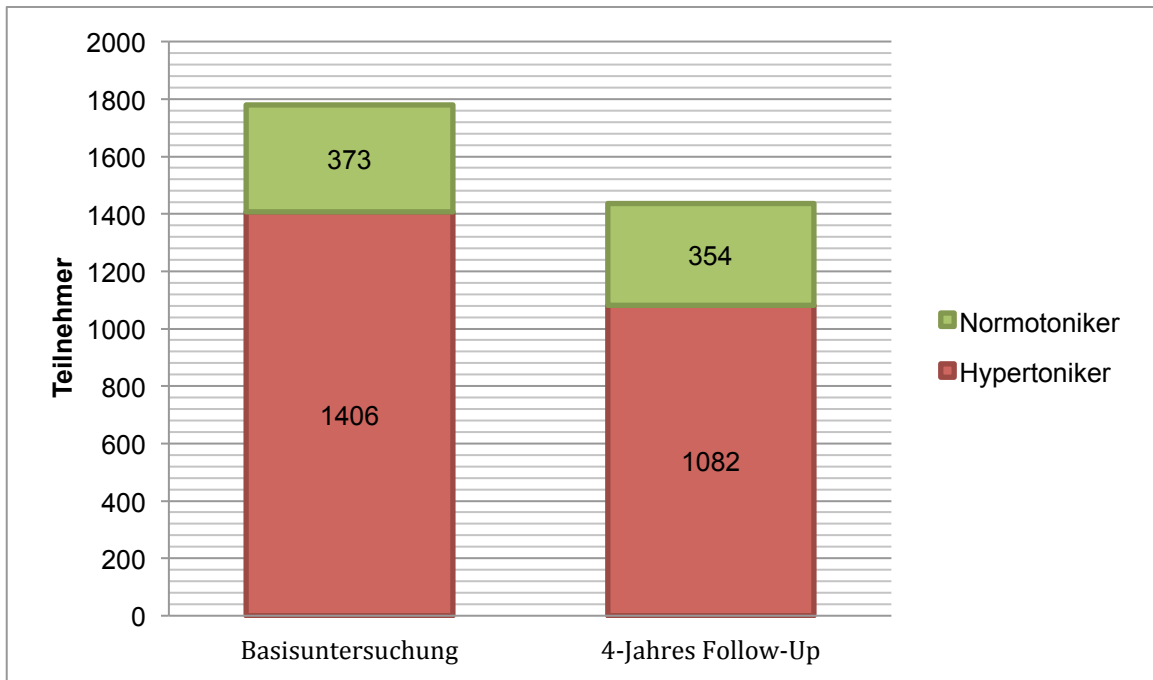
In Tabelle 2 sind noch einmal alle Zahlen zusammengefasst, welche das Kollektiv hinsichtlich Teilnehmerzahl, Vorhandensein eines Hypertonus sowie geschlechtsspezifischem Vorliegen und Anzahl der verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz beschreibt.

Tabelle 2: Darstellung von Häufigkeiten sowie geschlechtsspezifische Verteilung der verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz

	Basis	Follow-Up
Gesamtteilnehmer	n = 1779 (♂ 54%;♀ 46%)	n = 1436 (♂ 55%;♀ 45%)
Hypertoniker	n = 1406 (♂ 57%;♀ 43%)	n = 1082 (♂ 56%;♀ 44%)
EFtz > 50% (hyperton)	n = 1212 (♂ 55%;♀ 45%)	n = 731 (♂ 56%;♀ 44%)
EFtz > 50% (gesamt)	n = 1559 (♂ 52%;♀ 48%)	n = 1004 (♂ 53%;♀ 47%)
HFpEF prävalent (hyperton)	n = 83 (♂ 43%;♀ 57%)	n = 52 (♂ 52%;♀ 48%)
HFpEF prävalent (gesamt)	n = 85 (♂ 42%;♀ 58%)	n = 53 (♂ 51%;♀ 49%)
HFrEF prävalent (hyperton)	n = 73 (♂ 64%;♀ 36%)	n = 35 (♂ 49%;♀ 51%)
HFrEF prävalent (gesamt)	n = 78 (♂ 64%;♀ 36%)	n = 37 (♂ 51%;♀ 49%)

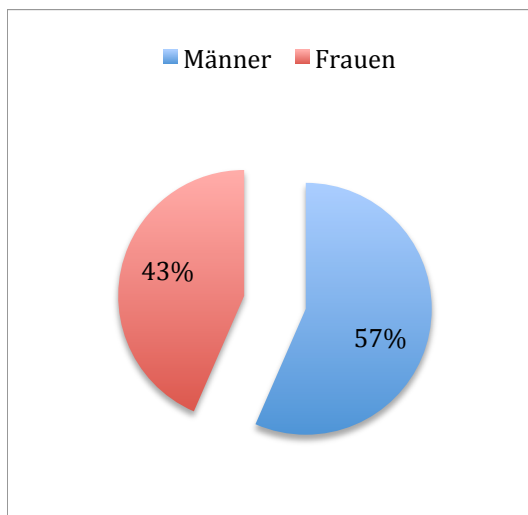
4.1.1 Deskriptive Statistik von Basis und Follow-Up, Daten zu Hypertonie

Von den 1779 Probanden zur Basisuntersuchung wiesen 1406 (79,0%) einen arteriellen Hypertonus auf. Nur jeder fünfte Proband wies damit, ohne die Einnahme von Antihypertensiva, normotensive Blutdruckwerte auf. Zur Follow-Up-Untersuchung nach vier Jahren wiesen 1082 der 1436 (75,3%) Probanden einen Hypertonus auf (Grafik 2).

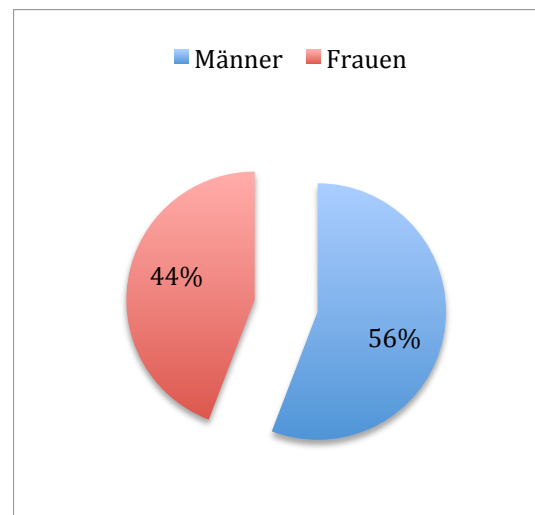


Grafik 2: Anzahl Normotoniker/Hypertoniker zu beiden Untersuchungszeitpunkten

Die Geschlechterverteilung unter den Hypertonikern war zu beiden Untersuchungszeitpunkten etwa gleich. Zur Basisuntersuchung waren 56,5% der Hypertoniker Männer (n = 795; Grafik 3). Zu CARLA-1 waren 55,8% der hypertonen Probanden männlichen Geschlechts (n = 604; Grafik 4).



Grafik 3: Geschlechterverteilung der Hypertoniker zur Basisuntersuchung



Grafik 4: Geschlechterverteilung der Hypertoniker zur Follow-Up-Untersuchung

Wenngleich sich zum Nachuntersuchungszeitpunkt eine geringe prozentuale Abnahme der Hypertoniker von ca. 80% der Ausgangspopulation auf ca. 75% der nachuntersuchten Probanden feststellen lässt, so konnte keine geschlechtsspezifische Abnahme gezeigt werden.

So nahm die Anzahl der hypertonen Männer auf 75,9% des Ausgangswerts und die der hypertonen Frauen auf 78,2% des Ausgangswerts ab.

Der unadjustierte Mittelwert des systolischen Blutdrucks bei Männern lag zur Basisuntersuchung bei 145,7 mmHg (SD 19,8; n= 966). Zum Follow-Up-Messzeitpunkt lag der Mittelwert bei 138,7 (SD 19,1; n= 786).

Beim weiblichen Geschlecht lag der unadjustierte systolische Mittelwert zur Basisuntersuchung bei 141,7 mmHg (SD 22,7; n= 812) und zum Follow-Up-Messzeitpunkt bei 135,2 mmHg (SD 20,0; n= 640).

Für die diastolischen unadjustierten Mittelwerte ergaben sich für Männer zur Basisuntersuchung Werte von 85,9 mmHg (SD 11,2; n= 966) und zum Follow-Up von 80,6 mmHg (SD 10,6; n= 786).

Für Frauen lagen die Werte zu CARLA-0 bei 83,2 mmHg (SD 10,9; n= 812) sowie bei 79,0 mmHg (SD 9,6; n= 640) zu CARLA-FU. Dies ist in Abschnitt 5.3 detaillierter aufgeführt.

4.1.2 Deskriptive Statistik von Basis und Follow-Up, Daten zu Herzinsuffizienz

Die Gesamtprävalenz der Herzinsuffizienz liegt im Basiskollektiv bei 9,16%, ist jedoch altersabhängig. Mit zunehmendem Alter steigt auch die Prävalenz der Herzinsuffizienz [29]. Bei der isolierten Betrachtung der Hypertoniker ergibt sich sogar eine Prävalenz der Herzinsuffizienz von 11,1% zur Basisuntersuchung. Gut 6% der hypertensiven Probanden wiesen eine Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Funktion auf (HFpEF). Hiervon waren häufiger Frauen betroffen.

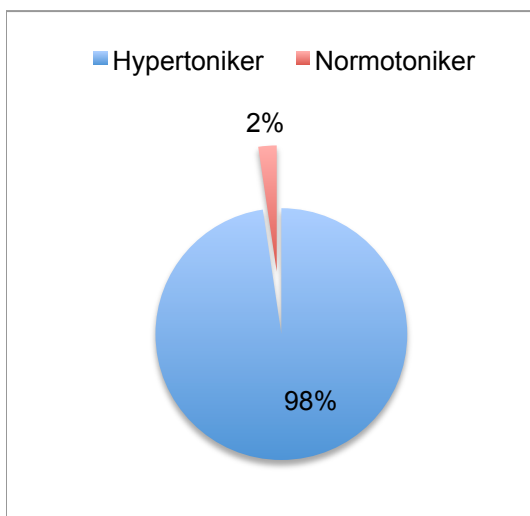
Eine manifeste systolische Herzinsuffizienz (HF_rEF) wiesen etwa 5,5% der Hypertoniker auf, hier deutlich häufiger Männer.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung errechnet sich eine Prävalenz der Herzinsuffizienz in der verbliebenen Gesamtpopulation von 6,26%. Die Prävalenz der HFpEF lag im Follow-Up-Kollektiv bei 3,69% und für die HF_rEF bei 2,57%. Betrachtet man nur die Hypertoniker zur Nachuntersuchung, lag die Prävalenz der HFpEF bei 4,8% und die der HF_rEF bei 3,2%. Die Gesamtprävalenz im verbliebenen hypertonen Kollektiv lag bei 8%.

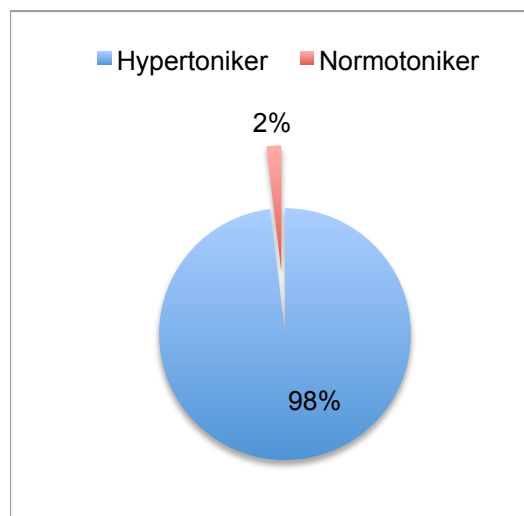
Lediglich sieben Probanden mit Herzinsuffizienz wiesen zur Basisuntersuchung keinen Hypertonus auf. Zwei dieser Probanden hatten eine erhaltene Pumpfunktion und waren weiblich. Fünf hatten eine reduzierte EF, wovon drei Männer waren.

Zum Follow-Up-Zeitpunkt hatten drei Probanden mit Herzinsuffizienz normotensive Blutdruckwerte ohne antihypertensive Medikation. Dies war eine Probandin mit HFpEF sowie zwei Probanden mit HFrEF (Tab. 2).

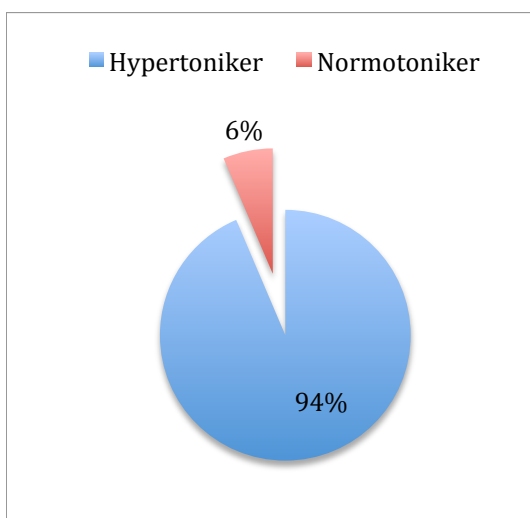
Anhand der Tabelle 2 sowie der Grafiken 5 - 8 erkennt man, dass in diesem Kollektiv beide Formen der Herzinsuffizienz eng mit einem arteriellen Hypertonus vergesellschaftet sind. Nahezu alle Probanden mit einer Herzinsuffizienz litten auch an einem Hypertonus, wenngleich die Hypertonieprävalenz im Kollektiv hoch ist.



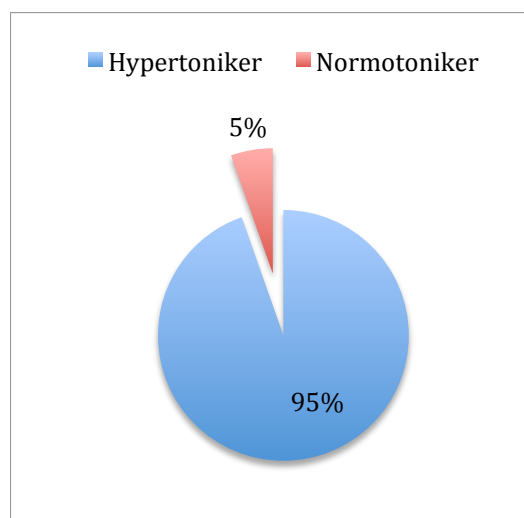
Grafik 5:
Anteil Normotoniker/Hypertoniker mit HFpEF zur Basisuntersuchung



Grafik 6:
Anteil Normotoniker/Hypertoniker mit HFpEF zum 4-Jahres Follow-Up

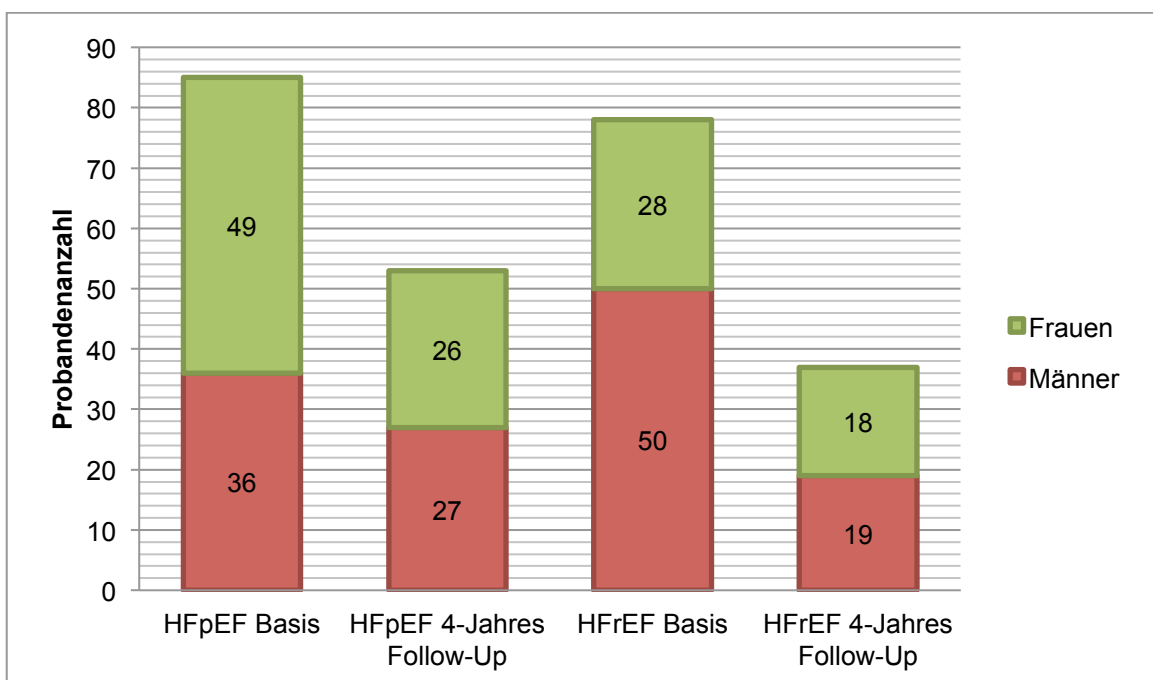


Grafik 7:
Anteil Normotoniker/Hypertoniker mit HFrEF zur Basisuntersuchung



Grafik 8:
Anteil Normotoniker/Hypertoniker mit HFrEF zum 4-Jahres Follow-Up

Auch das die diastolische Herzinsuffizienz deutlich häufiger bei Frauen auftritt lässt sich zur Basisuntersuchung gut belegen (Grafik 9). Etwa 58% der Probanden mit HFpEF waren weiblich. Bei der systolischen Herzinsuffizienz hingegen zeigt sich, mit einem Anteil von 64%, eine deutliche Dominanz beim männlichen Geschlecht. Zum Follow-up-Zeitpunkt lässt sich keine geschlechtsspezifische Häufung mehr feststellen. Für die HFpEF lag der Anteil an Frauen noch bei 49%. Bei der HFrEF lag der Anteil der Männer noch bei 51%. Zudem zeigt sich insgesamt eine Abnahme von an Herzinsuffizienz erkrankten Probanden, wobei die Abnahme bei beiden Geschlechtern je nach vorliegender Form der Herzinsuffizienz unterschiedlich war (Grafik 9). Bei der HFpEF reduzierte sich die Anzahl der Probanden um ca. 38%, also etwas mehr als ein Drittel. Für die HFrEF ist der Rückgang an Probanden noch deutlicher. Hier reduzierte sich die Anzahl um knapp 53%, also mehr als die Hälfte. Auffällig ist, dass bei den Probanden mit HFpEF der Anteil an Frauen deutlicher abnahm als der der Männer. Bei der HFrEF nahm der Männeranteil deutlich stärker ab.



Grafik 9: Anzahl an Männern/Frauen der verschiedenen Formen der HF zu beiden Untersuchungszeitpunkten

Die Mittelwerte für das NTproBNP der Gesamtpopulation sind bei beiden Geschlechtern zu beiden Untersuchungszeitpunkten erhöht (s. Tab. 1). Nach aktuellen Empfehlungen sind sie jedoch nicht ausreichend hoch, um eine Herzinsuffizienz wahrscheinlich zu machen.

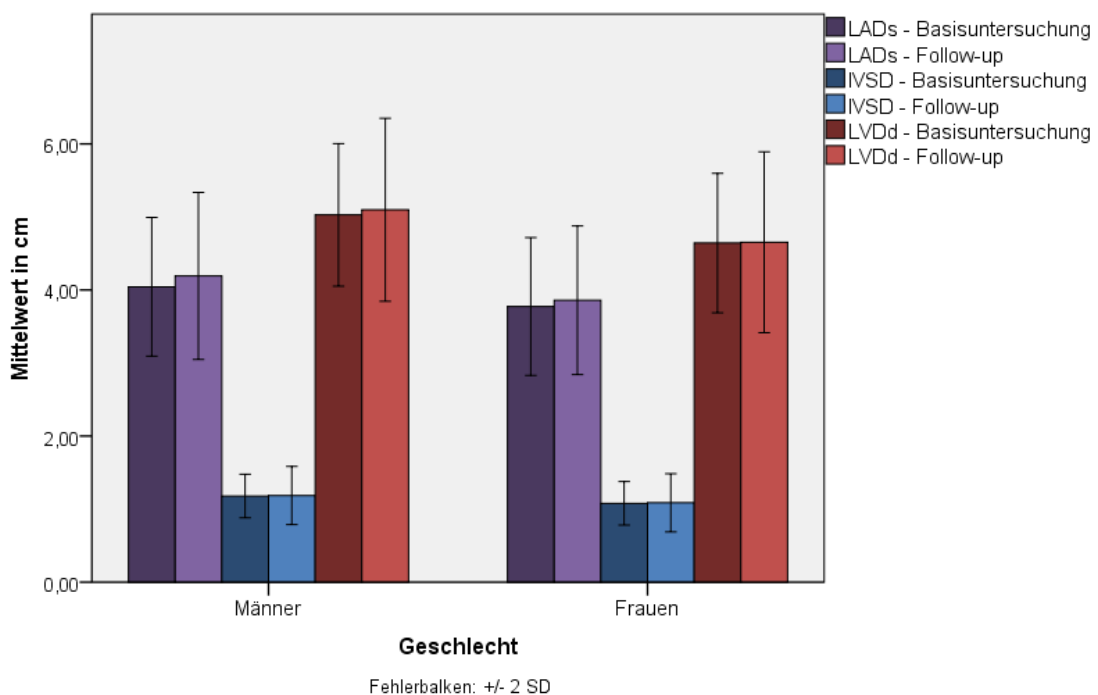
Über den Nachbeobachtungszeitraum stiegen die Werte beider Geschlechter.

Bei Männern stieg der Wert um 27,8% des Ausgangswerts, bei Frauen um 22,6%. Der Anstieg war bei den Männern stärker ausgeprägt, bei den Frauen waren jedoch die absoluten Werte höher. In den Subgruppenanalysen (Kap. 5.2) erfolgte aufgrund der kleinen Fallzahlen keine weitere geschlechtsspezifische Analyse der Laborwerte.

4.1.3 Deskriptive Statistik von Basis und Follow-Up, echokardiographische Daten

Für Männer zeigt sich im Follow-up-Zeitraum eine nicht signifikante geringe Vergrößerung des linken Vorhofs und des linksventrikulären Durchmessers. Die Septumdicke bleibt gleich und die linksventrikuläre Muskelmasse nimmt ab (Grafik 10; Tab. 1).

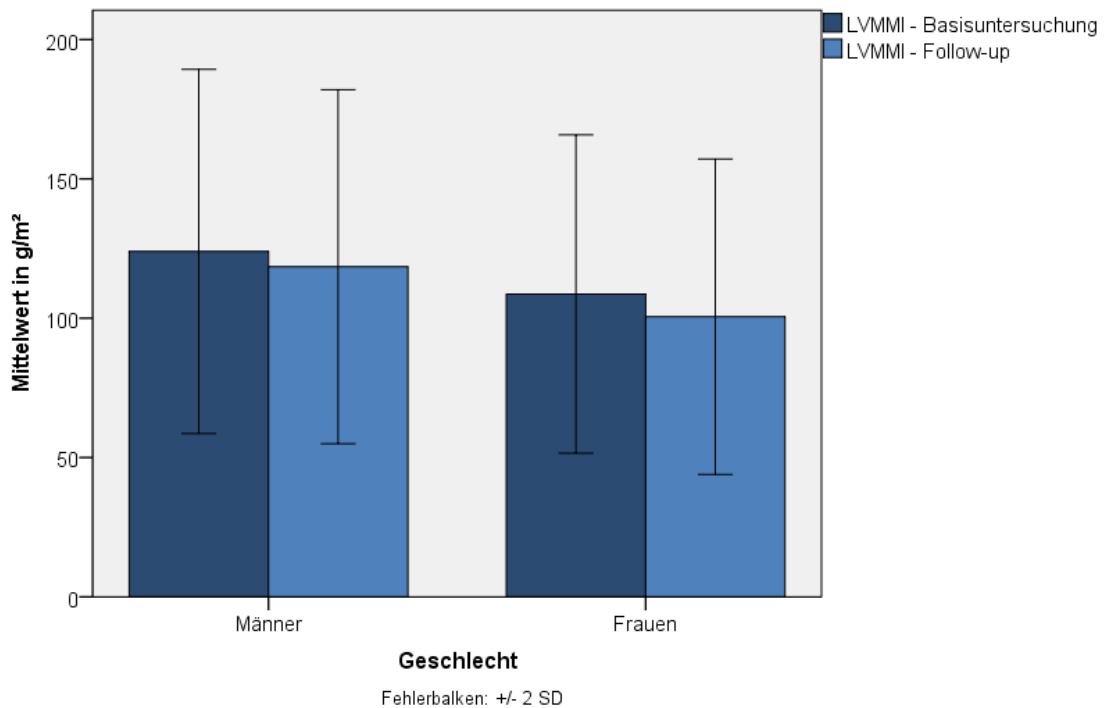
Für die Frauen zeigt sich über den 4-Jahres-Follow-Up-Zeitraum ebenfalls eine nicht signifikante geringe Vergrößerung des linken Vorhofs. Der linksventrikuläre Durchmesser und die Dicke des Interventrikularseptum bleiben unverändert.



Grafik 10: Status der gemessenen linksventrikulären Echokardiographieparameter bei Männern und Frauen (Gesamtkollektiv) über 4-Jahres-Follow-Up

Die linksventrikuläre Muskelmasse nimmt bei beiden Geschlechtern über den Nachbeobachtungszeitraum in nicht-signifikantem Ausmass ab. (Grafik 11; Tab. 1).

Eine detaillierte Analyse der erhobenen Echoparameter erfolgt in den Kapiteln 5.4. bis 5.6.



Grafik 11: Status der LVMMi bei Männern und Frauen (Gesamtkollektiv) im 4-Jahres-Follow-Up

4.2 Subgruppenanalysen der Patienten mit systolischer bzw. diastolischer Herzinsuffizienz

Die Subgruppenanalysen sollten echokardiographische Besonderheiten bzw. Auffälligkeiten der systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz detektieren. Es wurden morphologische, laborchemische und anthropometrische Parameter erhoben für:

- Probanden mit HFrEF bzw. HFpEF zu den Zeitpunkten Basis und Follow-Up
- Probanden mit HFrEF bzw. HFpEF zum Zeitpunkt Basis aber nicht mehr zum Follow-Up
- Probanden mit HFrEF bzw. HFpEF inzident zum Zeitpunkt Follow-Up
- Probanden ohne HFrEF bzw. HFpEF zu beiden Zeitpunkten

und miteinander verglichen (Tab. 3 - 6).

Die in den folgenden Tabellen angegebene Anzahl (n) beschränkt sich auf diejenigen Probanden, bei denen zu beiden Untersuchungszeitpunkten gültige Messwerte vorliegen.

4.2.1 Subgruppenanalyse der Probanden mit HFrEF bzw. HFpEF zu den Zeitpunkten Basis und 4-Jahres Follow-Up

In Tabelle 3 sind die Probanden aufgeführt, welche zu beiden Untersuchungszeitpunkten eine HFrEF aufwiesen. Wenngleich keine signifikanten Veränderungen in der kleinen Subgruppe gezeigt werden können, so sank der Blutdruck analog zum Gesamtkollektiv sowohl systolisch als auch diastolisch. In dieser Gruppe ist erwartungsgemäß das NTproBNP zu beiden Zeitpunkten deutlich erhöht, im Vergleich zu den anderen Subgruppen ist es sogar am höchsten.

Der linksatriale Durchmesser vergrößerte sich um 8,8%. Der Durchmesser des linken Ventrikels vergrößerte sich um 6,2%, und die linksventrikuläre Muskelmasse pro Quadratmeter Körperoberfläche stieg um 14%. Das Interventrikularseptum blieb hingegen weitgehend konstant zum Vorwert.

Die Mittelwerte der EF erscheinen aus heutiger Sicht auf den ersten Blick zu hoch für eine systolische Herzinsuffizienz. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in der angewandten Methodik. Anhand des verwendeten Algorithmus (siehe Seite 3) wurden alle Probanden mit einer EF < 50%, und nicht wie heute üblich < 40%, in diese Gruppe eingeteilt.

Tabelle 3: Charakteristik der Probanden der Gesamtpopulation, welche zu beiden Untersuchungszeitpunkten eine HFrEF hatten

Parameter	n	M (Basis)	SD (Basis)	M (FU)	SD (FU)	p-Wert
syst. BP	11	142,0	± 21,9	133,1	± 18,5	0,189
diast. BP	11	86,4	± 11,4	79,9	± 11,9	0,121
LADs	9	4,19	± 0,66	4,56	± 0,67	0,128
LVMMi	10	143,1	± 38,8	163,3	± 59,1	0,217
LVDd	11	5,6	± 0,68	5,95	± 1,03	0,189
IVSd	10	1,14	± 0,17	1,20	± 0,27	0,330
BMI	11	28,6	± 7,8	27,8	± 7,7	0,137
NTproBNP*	11	627,2	177,8 / 1715,0	858,0	159,2 / 2138,0	0,155
EFtz	11	41,2	± 5,8	43,2	± 6,4	0,509

n = Anzahl gültiger Messwerte; FU = 4-Jahres Follow-Up; Kontinuierliche, normalverteilte Variablen: M = Mittelwert (±Standardabweichung), * = schief verteilte Variablen: M = Median (Interquartilbereich 25/75)
syst./diast. BP in mmHg, LADs in mm, LVMMi in g/m², LVDd in cm, IVSd in cm, BMI in kg/m², NTproBNP in pg/ml, EFtz in %

In Tabelle 4 sind die Probanden aufgeführt, welche sowohl zur Erstuntersuchung als auch nach dem Vier-Jahres-Follow-up die Kriterien einer diastolischen Herzinsuffizienz erfüllten. Im Wesentlichen fanden sich weitgehend unveränderte Parameter. Auffällig war jedoch eine Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Weiterhin fiel das konstant erhöhte NTproBNP auf, welches auch über den Follow-up-Zeitraum noch weiter anstieg.

Tabelle 4: Charakteristik der Probanden der Gesamtpopulation, welche zu beiden Untersuchungszeitpunkten eine HFpEF hatten

Parameter	n	M (Basis)	SD (Basis)	M (FU)	SD (FU)	p-Wert
syst. BP	17	150,15	± 26,15	136,85	± 21,0	0,060
diast. BP	17	85,1	± 8,2	77,94	± 13,2	0,047
LADs	17	4,57	± 0,5	4,71	± 0,5	0,237
LVMMi	17	135,92	± 31,0	135,03	± 40,8	< 0,001
LVDd	17	5,02	± 0,6	5,12	± 0,7	0,304
IVSd	17	1,25	± 0,2	1,25	± 0,2	0,944
BMI	17	28,08	± 4,2	28,27	± 3,6	0,599
NTproBNP*	17	616,9	449,5/1021,0	815,90	383,8/1479,0	0,868
EFtz	17	64	± 8	70	± 9,6	0,014

n = Anzahl gültiger Messwerte; FU = 4-Jahres Follow-Up; Kontinuierliche, normalverteilte Variablen: M = Mittelwert (±Standardabweichung), * = schief verteilte Variablen: M = Median (Interquartilbereich 25/75), syst./diast. BP in mmHg, LADs in mm, LVMMi in g/m², LVDd in cm, IVSd in cm, BMI in kg/m², NTproBNP in pg/ml, EFtz in %

4.2.2 Subgruppenanalyse der Probanden mit HFrEF bzw. HFpEF zum Zeitpunkt Basis, aber nicht mehr zum 4-Jahres Follow-Up

In Tabelle 5 sind die Probanden aufgeführt, bei denen zum Nachuntersuchungszeitpunkt die Kriterien der systolischen Herzinsuffizienz nicht mehr erfüllt waren. In dieser Subgruppe zeigte sich, trotz kleiner Fallzahl, eine signifikante

Reduktion der Werte für systolischen und diastolischen Blutdruck. Die EF stieg erwartungsgemäß signifikant an. Das NTproBNP stieg im Mittel um ca. 30%, trotz nachweislicher Verbesserung der EF auf normwertiges Niveau. Beide Medianwerte der Messwerte des Parameters sind nach aktuellen Empfehlungen außerhalb des Normwertebereichs. Die Werte für LADs, LVDd, IVSd und LVMMi haben sich nur gering und nicht signifikant verändert.

In dieser Subgruppe wurde zu beiden Untersuchungszeitpunkten der höchste BMI ermittelt.

Tabelle 5: Charakteristik der Probanden der Gesamtpopulation, welche zur Basis- aber nicht mehr zur Follow-Up-Untersuchung eine HFrefEF hatten

Parameter	n	M (Basis)	SD (Basis)	M (FU)	SD (FU)	p-Wert
syst. BP	21	142,1	± 25,5	129,8	± 16,5	0,011
diast. BP	21	84,0	± 12,3	75,7	± 8,0	0,003
LADs	21	4,25	± 0,62	4,34	± 1,0	0,406
LVMMi	20	133,4	± 26,4	142,8	± 46,8	0,395
LVDd	20	5,3	± 0,46	5,51	± 0,83	0,608
IVSd	20	1,21	± 0,19	1,28	± 0,23	0,389
BMI	21	30,4	± 6,5	30,5	± 6,7	0,821
NTproBNP*	20	184,5	80,7 / 513,6	240,8	84,5 / 607,0	0,351
EFtz	20	45,6	± 4,0	61,6	± 6,9	< 0,001

n = Anzahl gültiger Messwerte; FU = 4-Jahres Follow-Up; Kontinuierliche, normalverteilte Variablen: M = Mittelwert (±Standardabweichung), * = schief verteilte Variablen: M = Median (Interquartilbereich 25/75)
syst./diast. BP in mmHg, LADs in mm, LVMMi in g/m², LVDd in cm, IVSd in cm, BMI in kg/m², NTproBNP in pg/ml, EFtz in %

In Tabelle 6 sind die Studienteilnehmer aufgeführt, welche zum Basisuntersuchungszeitpunkt die Kriterien einer diastolischen Herzinsuffizienz erfüllten, zum Follow-up-Zeitpunkt jedoch nicht mehr. Auch bei diesen Probanden fiel eine Abnahme der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte auf. Zudem konnte eine

signifikante Abnahme der linksventrikulären Masse gesehen werden. Auch in dieser Subgruppe waren die Werte für NTproBNP konstant erhöht.

Tabelle 6: Charakteristik der Probanden der Gesamtpopulation, welche zur Basis- aber nicht mehr zur Follow-Up-Untersuchung eine HFpEF hatten

Parameter	n	M (Basis)	SD (Basis)	M (FU)	SD (FU)	p-Wert
syst. BP	20	152,25	± 24,7	142,10	± 17,5	0,054
diast. BP	20	82,95	± 15,6	78,6	± 10,6	0,041
LADs	19	4,36	± 0,6	4,26	± 0,8	0,617
LVMMi	19	147,34	± 18,7	127,31	± 41,7	< 0,001
LVDd	19	5,35	± 0,4	5,13	± 0,7	0,225
IVSd	19	1,27	± 0,2	1,26	± 0,3	0,841
BMI	20	29,22	± 6,0	28,91	± 6,1	0,415
NTproBNP*	20	343,3	270,9/512,9	490,5	311,9/797,9	0,126
EFtz	19	63	± 6	58	± 12	0,111

n = Anzahl gültiger Messwerte; FU = 4-Jahres Follow-Up; Kontinuierliche, normalverteilte Variablen: M = Mittelwert (±Standardabweichung), * = schief verteilte Variablen: M = Median (Interquartilbereich 25/75)
syst./diast. BP in mmHg, LADs in mm, LVMMi in g/m², LVDd in cm, IVSd in cm, BMI in kg/m², NTproBNP in pg/ml, EFtz in %

4.2.3 Subgruppenanalyse der Probanden mit HFrEF bzw. HFpEF inzident zum Zeitpunkt 4-Jahres Follow-Up

In Tabelle 7 sind die Daten der Probanden dargestellt, welche über den Zeitraum der Nachuntersuchung eine HFrEF entwickelt haben.

Auch in dieser Gruppe sanken die Mittelwerte für systolischen und diastolischen Blutdruck. Die Werte für LVMMi, LVDd nahmen zu, im Vergleich zur Gruppe der inzidenten HFpEF jedoch weniger stark ausgeprägt. Im Gegensatz zur Gruppe der inzidenten diastolischen Herzinsuffizienz nahm der Durchmesser des LADs geringfügig

ab, wengleich in der Gruppe der inzidenten HFrEF die Veränderung nicht signifikant war.

Die Dicke des Interventrikularseptum blieb nahezu unverändert. Der BMI zeigte im Verlaufszeitraum keine signifikante Änderung.

Das NTproBNP stieg um ca. 40% an (Tab. 7).

Dass die meisten Veränderungen dieser Subgruppe nicht signifikant sind, abgesehen von der EF-Reduktion und der Änderung des NTproBNP, liegt wahrscheinlich an der geringen Fallzahl als auch an dem verwendeten Algorithmus der Eingruppierung (siehe Limitationen).

Tabelle 7: Charakterisitk der Probanden der Gesamtpopulation, welche zur Follow-Up-Untersuchung eine HFrEF entwickelt haben

Parameter	n	M (Basis)	SD (Basis)	M (FU)	SD (FU)	p-wert
syst. BP	25	143,2	± 20,8	137,3	± 19,5	0,320
diast. BP	25	82,4	± 9,9	79,6	± 8,5	0,218
LADs	24	4,31	± 0,49	4,20	± 0,62	0,458
LVMMi	25	128,9	± 22,6	135,4	± 52,0	0,520
LVDd	25	5,11	± 0,46	5,33	± 0,81	0,186
IVSd	25	1,19	± 0,17	1,18	± 0,23	0,881
BMI	25	28,5	± 4,8	28,7	± 5,5	0,515
NTproBNP*	24	151,0	37,6 / 301,7	211,1	88,7 / 580,3	0,002
EFtz	25	59,6	± 10,7	44,8	± 7,9	< 0,001

n = Anzahl gültiger Messwerte; FU = 4-Jahres Follow-Up; Kontinuierliche, normalverteilte Variablen: M = Mittelwert (±Standardabweichung), * = schief verteilte Variablen: M = Median (Interquartilbereich 25/75)
syst./diast. BP in mmHg, LADs in mm, LVMMi in g/m², LVDd in cm, IVSd in cm, BMI in kg/m², NTproBNP in pg/ml, EFtz in %

In Tabelle 8 sind die inzidenten HFpEF-Probanden erfasst, also die Probanden, welche erst nach der Basisuntersuchung eine HFpEF entwickelt haben. Auch hier konnte eine Abnahme der systolischen und diastolischen Blutdrücke über den Follow-up-Zeitraum gesehen werden. Auch wenn die Veränderungen der Werte nicht signifikant sind, ist zumindest ein deutlicher Trend in der kleinen Subgruppe festzustellen..

Die linksventrikuläre Muskelmasse erhöhte sich und der linksventrikuläre Durchmesser vergrößerte sich signifikant. So konnte für den linksventrikulären Durchmesser eine Vergrößerung um ca. 10% im Mittel gezeigt werden. Auffällig war zudem die hochsignifikante Vergrößerung des linken Vorhofs um ca. 10% im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Desweiteren konnte ein deutlicher und signifikanter Anstieg des NTproBNP gesehen werden, und zwar um mehr als das Doppelte.

Tabelle 8: Charakterisitk der Probanden der Gesamtpopulation, welche zur Follow-Up-Untersuchung eine HFpEF entwickelt haben

Parameter	n	M (Basis)	SD (Basis)	M (FU)	SD (FU)	p-wert
syst. BP	33	145,5	± 25,0	137,9	± 19,8	0,096
diast. BP	33	79,85	± 13,0	75,44	± 12,5	0,078
LADs	31	4,3	± 0,6	4,7	± 0,7	< 0,001
LVMMi	32	127,63	± 24,7	147,34	± 37,6	< 0,001
LVDd	33	5,0	± 0,6	5,42	± 0,7	0,003
IVSd	33	1,25	± 0,2	1,25	± 0,3	0,908
BMI	33	29,78	± 5,5	30,38	± 5,4	0,053
NTproBNP*	33	193,4	107,3/444,6	479,3	306,7/807,5	0,001
EFtz	33	57	± 11	65	± 10	< 0,001

n = Anzahl gültiger Messwerte; FU = 4-Jahres Follow-Up; Kontinuierliche, normalverteilte Variablen: M = Mittelwert (±Standardabweichung), * = schief verteilte Variablen: M = Median (Interquartilbereich 25/75) syst./diast. BP in mmHg, LADs in mm, LVMMi in g/m², LVDd in cm, IVSd in cm, BMI in kg/m², NTproBNP in pg/ml, EFtz in %

4.2.4 Subgruppenanalyse der Probanden, die zu keinem Zeitpunkt eine HFrEF bzw. HFpEF hatten

In Tabelle 9 sind die ermittelten Werte derjenigen Probanden aufgeführt, welche zu keinem der Untersuchungszeitpunkte die Kriterien einer HFrEF erfüllten. Wie in allen anderen Subgruppen sank auch hier der systolische und diastolische Blutdruck. Die Werte für LADs, LVMMi, LVDd und IVSd blieben nahezu unverändert. Auch der BMI änderte sich kaum. Das NTproBNP blieb in dieser Gruppe zu beiden Untersuchungszeitpunkten normwertig.

Tabelle 9: Charakteristik der Probanden der Gesamtpopulation ohne HFrefEF zu beiden Untersuchungszeitpunkten

Parameter	n	M (Basis)	SD (Basis)	M (FU)	SD (FU)	p-wert
syst. BP	1140	143,2	± 20,8	137,3	± 19,5	< 0,001
diast. BP	1140	85,3	± 10,7	80,3	± 10,0	< 0,001
LADs	1057	3,91	± 0,48	4,02	± 0,55	< 0,001
LVMMi	966	109,5	± 26,7	108,2	± 28,6	0,162
LVDd	976	4,82	± 0,53	4,85	± 0,63	0,066
IVSd	937	1,13	± 0,16	1,13	± 0,2	0,501
BMI	1140	27,8	± 4,3	28,0	± 4,4	< 0,001
NTproBNP*	1104	75,8	41,6 / 131,1	100,5	53,9 / 193,1	< 0,001
EFtz	963	64,8	± 6,9	67,6	± 9,0	< 0,001

n = Anzahl gültiger Messwerte; FU = 4-Jahres Follow-Up; Kontinuierliche, normalverteilte Variablen: M = Mittelwert (±Standardabweichung), * = schief verteilte Variablen: M = Median (Interquartilbereich 25/75)
syst./diast. BP in mmHg, LADs in mm, LVMMi in g/m², LVDd in cm, IVSd in cm, BMI in kg/m², NTproBNP in pg/ml, EFtz in %

Tabelle 10 zeigt die erhobenen Parameter für die Studienteilnehmer, welche zu keinem Zeitpunkt die Kriterien einer diastolischen Herzinsuffizienz erfüllten. Gemeinsam mit den anderen Subgruppen ist auch hier eine Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks über den Follow-up-Zeitraum zu sehen. Sämtliche echokardiographisch erhobenen Parameter sind zum Follow-up-Zeitpunkt nahezu identisch zu den Ausgangswerten der Basisuntersuchung. Deutlichster Unterschied zu den Subgruppen, bei denen mindestens zu einem Zeitpunkt eine HFpEF bestand, ist auch hier das normwertige NTproBNP. Die Unterschiede zwischen diesen beiden Subgruppen sind erwartungsgemäß gering, da im Wesentlichen die gleichen Probanden beobachtet wurden.

Tabelle 10: Charakteristik der Probanden der Gesamtpopulation ohne HFpEF zu beiden Untersuchungszeitpunkten

Parameter	n	M (Basis)	SD (Basis)	M (FU)	SD (FU)	p-Wert
syst. BP	1114	142,71	± 20,5	137,13	± 19,4	< 0,001
diast. BP	1114	85,35	± 10,5	80,42	± 9,8	< 0,001
LADs	1032	3,91	± 0,5	3,98	± 0,5	< 0,001
LVMMi	940	110,92	± 26,4	108,01	± 29,5	< 0,001
LVDd	951	4,84	± 0,6	4,86	± 0,6	0,051
IVSd	947	1,13	± 0,2	1,13	± 0,2	0,326
BMI	1114	27,75	± 4,3	28,0	± 4,5	< 0,001
NTproBNP*	1089	74,1	40,8/126,1	95,6	52,7/178,7	< 0,001
Eftz	938	64	± 8	67	± 10	< 0,001

n = Anzahl gültiger Messwerte; FU = 4-Jahres Follow-Up; Kontinuierliche, normalverteilte Variablen: M = Mittelwert (±Standardabweichung), * = schief verteilte Variablen: M = Median (Interquartilbereich 25/75) syst./diast. BP in mmHg, LADs in mm, LVMMi in g/m², LVDd in cm, IVSd in cm, BMI in kg/m², NTproBNP in pg/ml, Eftz in %

4.3 Longitudinale Entwicklung des Blutdrucks über den Follow-up Zeitraum

Zur genaueren Analyse der Veränderung der Blutdruckwerte erfolgte eine gesonderte, nach Geschlechtern getrennte, Analyse der Gesamtpopulation.

Über den 4 Jahres Follow-up-Zeitraum konnte dabei ein Abfall der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte festgestellt werden (Tabelle 11 und Grafik 12).

Der Mittelwert des systolischen Blutdrucks zum Follow-up Zeitpunkt betrug für Männer (n=784) 138,8 mmHg [95% KI 137,4; 140,1] im Vergleich zu 145,8 mmHg [95% KI 144,6; 147,1] zur Basisuntersuchung (n=959).

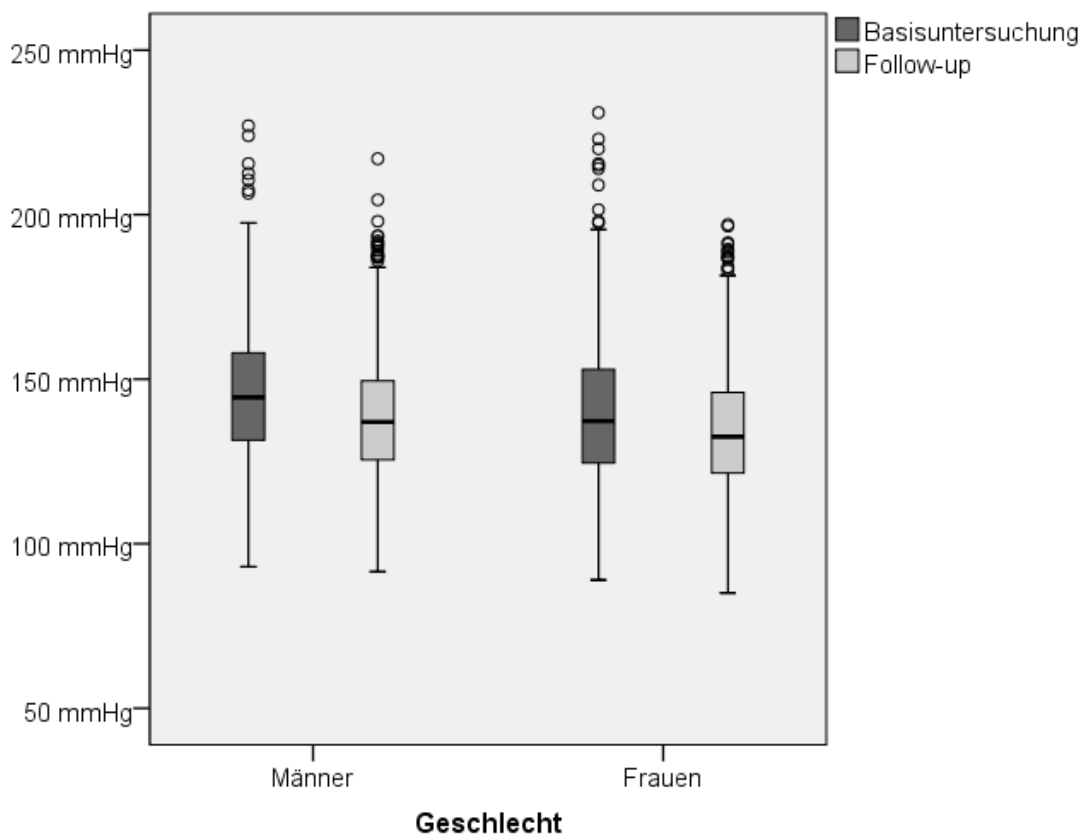
Der Mittelwert des systolischen Blutdrucks bei Frauen betragen zum Follow-up Zeitpunkt (n=639) 135,2 mmHg [95% KI 133,7; 136,8] und in CARLA-0 (n=808) 141,8 mmHg [95% KI 140,2; 143,3].

So veränderte sich der systolische Blutdruck im Mittel bei den Männern (n=784) um - 6,9 mmHg in dem 95%-Konfidenzintervall [- 8,31; - 5,493] .

Auch bei den Frauen konnte eine Reduktion des systolischen Blutdrucks gezeigt werden. So reduzierte sich hier der systolische Blutdruck im Mittel um - 4,978 mmHg im 95%-KI [- 6,59; - 3,36] n=639.

Tabelle 11: Differenz der systolische Blutdruckwerte (mm Hg) über 4-Jahres Follow-up-Zeitraum

	Differenz	95%-Konfidenzintervall	p-wert	n
Männer	- 6,90	[- 8,31; - 5,49]	< 0,0001	784
Frauen	- 4,98	[- 6,59; - 3,36]	< 0,0001	639



Grafik 12: Systolische Blutdruckwerte zum Zeitpunkt Basis und Follow-up (4 Jahre)

Die diastolischen Blutdruckwerte zeigten ebenfalls einen Abfall über den Follow-up-Zeitraum (Tabelle 12 und Grafik 13).

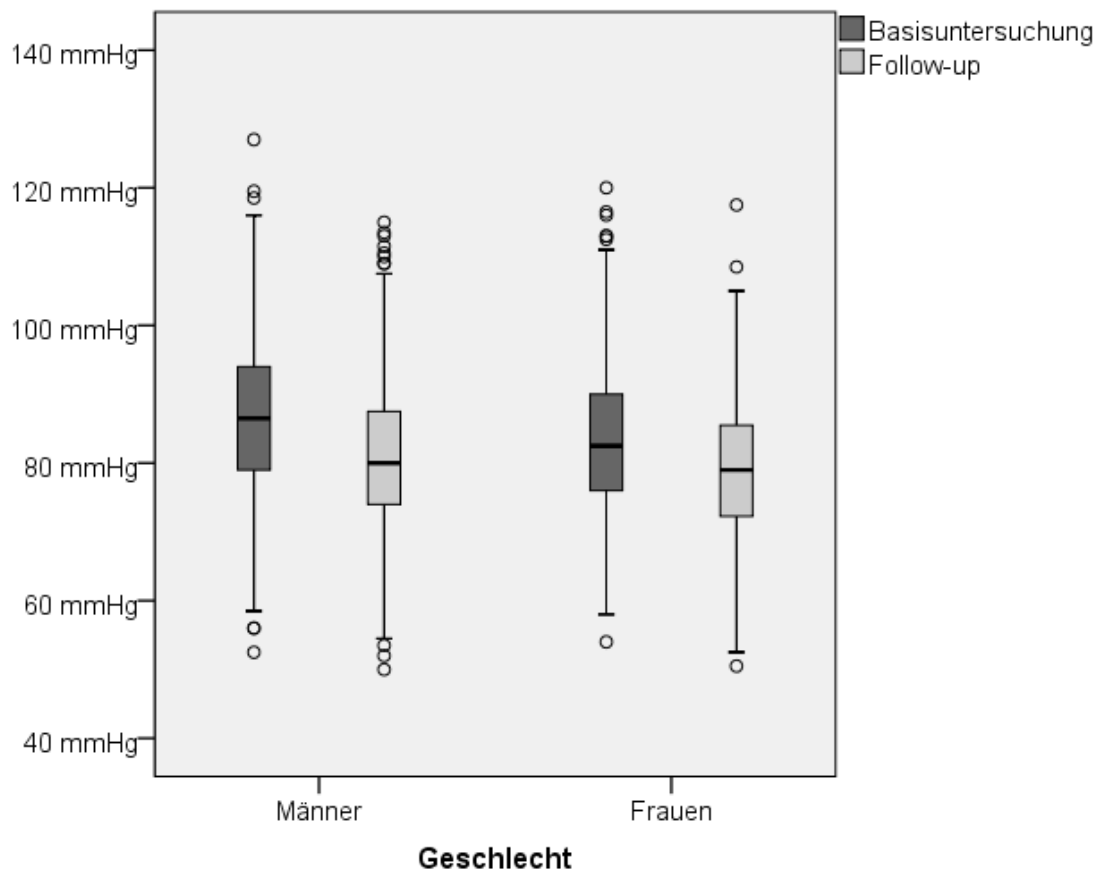
Die Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks betragen für Männer zum Basiszeitpunkt (n= 959) 85,96 mmHg [95% KI 85,25; 86,67] und zum Follow-up Zeitpunkt (n= 784) 80,61 mmHg [95% KI 79,87; 81,36].

Für Frauen betragen die Mittelwerte des diastolischen Blutdruck zur Basisuntersuchung (n= 808) 83,27 mmHg [95% KI 82,52; 84,02] und zum Follow-up Zeitpunkt (n=639) 79,06 mmHg [95% KI 78,31; 79,80].

Somit konnte für Männer eine Reduktion von im Mittel – 5,97 mmHg [95% KI -6,67; - 5,26] über die 4-Jahres-Follow-up Zeit festgestellt werden. Für Frauen änderte sich im gleichen Beobachtungszeitraum der diastolische Blutdruck im Mittel um – 4,29 mmHg [95% KI -5,02; -3,55].

Tabelle 12: Differenz der diastolischen Blutdruckwerte (mm Hg) über 4-Jahres Follow-Up-Zeitraum

	Differenz	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	n
Männer	- 5,97	[-6,67, - 5,26]	< 0,0001	784
Frauen	- 4,29	[-5,02; -3,55]	< 0,0001	639

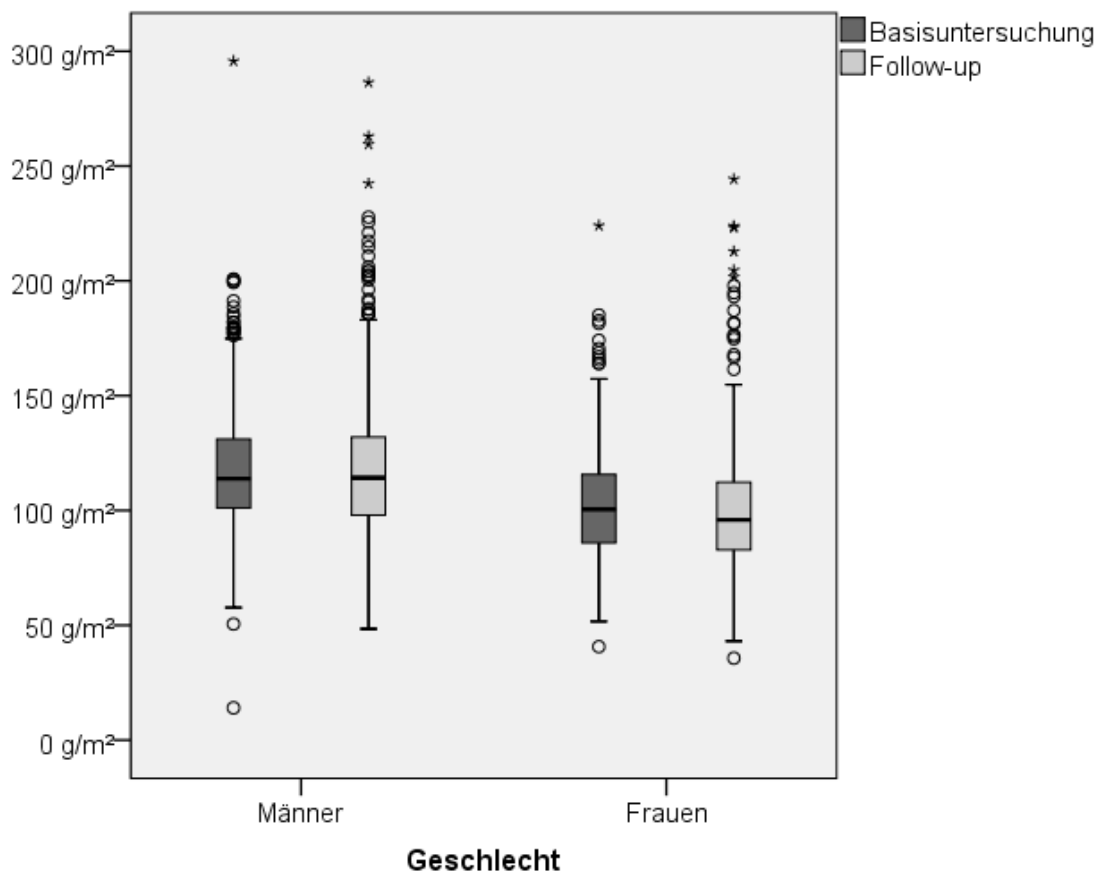


Grafik 13: diastolische Blutdruckwerte zum Zeitpunkt Basis und Follow –Up (4 Jahre)

4.4 Longitudinale Entwicklung der linksventrikulären Muskelmasse über den Follow-up Zeitraum

Die mittels modifizierter ASE-cube-Formel errechneten und auf die Körperoberfläche indexierten linksventrikulären Muskelmassen wurden zu CARLA-0 und nach dem 4 Jahres Follow-up-Zeitraum erfasst und verglichen (Grafik 14).

Zum Basiszeitpunkt ergab sich für Männer (n=909) ein Mittelwert der indexierten Muskelmasse von 124 g/m² [95% KI 121,8; 126,1] und für Frauen (n=784) von 108,7 g/m² [95% KI 106,7; 110,7].



Grafik 14: LVMMi zu Basis und Follow-Up (4 Jahre)

Nach dem 4-Jahres-Follow-up-Zeitraum konnte bei 572 Männern eine LVMM_i von 118,5 g/m² [95% KI 115,9; 121,1] errechnet werden und bei 492 Frauen im Mittel 100,5 g/m² [95% KI 98,0; 103,0]. Dabei zeigte sich für Männer eine nicht signifikante Zunahme und für Frauen eine signifikante Abnahme der mittleren linksventrikulären Muskelmasse (Grafik 14, Tab. 13). Hierbei ist zu beachten, dass die Differenz nur bei den Probanden berechnet werden konnte, bei denen zu beiden Untersuchungszeitpunkten die entsprechenden Werte vorlagen. Aufgrund des Lost to Follow-up sind hier Verzerrungen möglich.

Tabelle 13: Mittelwertdifferenz LVMM_i über 4-Jahres Follow-Up-Zeitraum

	Differenz	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	n
Männer	1,1089 g/m ²	[-1.5872; 3.8050]	0.4195	549
Frauen	- 2,9993 g/m ²	[-5.5366; -0.4621]	0.0206	482

4.5 Querschnittsanalyse des Zusammenhangs echokardiographisch erhobener Parameter mit dem arteriellen Mitteldruck zum Zeitpunkt CARLA-0

Nachdem in den vorangegangenen Kapiteln die Einzelparameter beschrieben wurden folgen nun die Korrelationsbeobachtungen.

Für die linksventrikulären Durchmesser (IVSd, LVDd, LVPWd) , die daraus berechnete, auf die Körperoberfläche indexierte linksventrikuläre Muskelmasse (LVMM_i) sowie den linksatrialen Durchmesser (LADs) wurden die weiteren Berechnungen durchgeführt.

Die Korrelationsbestimmung erfolgte am Gesamtkollektiv, unterteilt nach Männern und Frauen.

In der Querschnittsanalyse, in welcher die ermittelten Werte zum Zeitpunkt CARLA-0 auf gegenseitige Abhängigkeiten untersucht wurden, zeigt sich bei beiden Geschlechtern ein positiver, signifikanter Zusammenhang zwischen Höhe des MAD und der Dicke von Septum und linksventrikulärer Hinterwand sowie der linksventrikulären Muskelmasse.

Ein Zusammenhang zwischen Blutdruckhöhe und linksatrialem Durchmesser konnte nicht gezeigt werden. Ebenso wenig konnte ein signifikanter Zusammenhang zum linksventrikulären Durchmesser gezeigt werden. Tendenziell zeigte sich eine Abnahme des LVDd, was zur gleichzeitigen Zunahme der Muskelmasse passt.

Tabelle 14: Assoziationen echokardiographisch erhobener linksventrikulärer Parameter je mmHg MAD in der Querschnittsanalyse

LV-Parameter	Männer (n)	Delta je mmHg	p-Wert	Frauen (n)	Delta je mmHg	p-Wert
IVSd (mm)	901	0,002	<0,0001	773	0,0028	<0,0001
LVDd (mm)	903	-0,001	0,49	778	-0,0017	0,19
LVPWd (mm)	898	0,0023	<0,0001	776	0,002	<0,0001
LVMM_i (g/m²)	897	0,239	0,003	774	0,248	0,0003
LADs (mm)	900	0,00025	0,8	761	0,0017	0,13

4.6 Längsschnittanalyse von Zusammenhängen echokardiographisch erhobener Parameter mit dem arteriellen Mitteldruck über den Follow-up Zeitraum

In der Längsschnittanalyse, in der die Veränderungen der ermittelten Werte zwischen den Zeitpunkten CARLA-0 und CARLA-1 auf gegenseitige Abhängigkeiten untersucht wurde, wurden hier im speziellen die Veränderungen der echokardiographisch erhobenen Parameter mit dem arteriellen Mitteldruck ins Verhältnis gesetzt (Tab. 15). Dabei ergab sich für Männer eine signifikante inverse Korrelation zwischen MAD und der Interventrikularseptumdicke. Ebenso ließ sich ein Zusammenhang zwischen MAD und der Dicke der linksventrikulären Hinterwand, als auch für die auf die Körperoberfläche indexierte linksventrikuläre Muskelmasse zeigen. Es ließ sich eine signifikante Abnahme je mmHg des MAD nachweisen.

Für den linksventrikulären enddiastolischen Diameter und den linksatrialen, systolischen Diameter konnten nur nicht signifikante Veränderungen gezeigt werden.

Bei Frauen war weder eine einheitliche blutdruckabhängige Veränderung der linksventrikulären Parameter zu sehen, noch waren diese Veränderungen signifikant.

Tabelle 15: Veränderung linksventrikulärer Parameter je mmHg MAD über 4 Jahre

LV-Parameter	Männer (n)	Delta je mmHg	p-Wert	Frauen (n)	Delta je mmHg	p-Wert
IVSd (mm)	545	-0,0019	0,014	477	-0,0002	0,79
LVDd (mm)	547	-0,00115	0,614	476	-0,002	0,354
LVPWd (mm)	544	-0,00157	0,048	473	0,0001	0,90
LVMMi (g/m²)	539	-0,286	0,011	472	-0,0852	0,42
LADs (mm)	690	-0,00169	0,233	559	0,00133	0,336

Um mögliche Medikamenteneinflüsse beurteilen zu können, wurden zur besseren Vergleichbarkeit der Daten, alle Probanden beobachtet, welche über den gesamten Follow-up-Zeitraum keine Antihypertensiva erhielten. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 16.

Tabelle 16: Veränderung linksventrikulärer Parameter je mmHg MAD über 4 Jahre ohne medikamentöse Intervention

LV-Parameter	Männer (n)	Delta je mmHg	p-Wert	Frauen (n)	Delta je mmHg	p-Wert
IVSd (mm)	151	0,0000489	0,97	144	0,0017	0,34
LVDd (mm)	171	-0,002	0,67	167	-0,009	0,04
LVPWd (mm)	163	-0,0013	0,31	159	0,001	0,62
LVMMi (g/m²)	151	-0,126	0,619	155	0,015	0,95
LADs (mm)	180	0,002	0,47	172	0,0016	0,64

Hierbei zeigt sich, dass über den Beobachtungszeitraum keine relevante und zumeist auch nicht signifikante, blutdruckabhängige Änderung echokardiographisch erhobener linksventrikulärer Parameter festzustellen ist.

5 DISKUSSION

Seit Jahren und Jahrzehnten sind Kardiologen, Internisten und Hausärzte weltweit bestrebt, die Sterblichkeit ihrer Patienten aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse zu senken. Im Rahmen dieser Bemühungen wurden zahlreiche Studien zu den häufigsten Herzkreislauf-Erkrankungen durchgeführt. Neben der arteriellen Hypertonie, der Koronaren Herzkrankheit und der systolischen Herzinsuffizienz rückte zunehmend die diastolische Herzinsuffizienz in den Fokus der aktuellen Forschung. Die pathophysiologischen Zusammenhänge sind noch nicht eindeutig geklärt, prädisponierende Faktoren sind jedoch bereits bekannt [18, 27, 53] (z.B. weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Übergewicht, Alter, Vorhofflimmern, Hypertonie). Mittlerweile konnte das Syndrom der diastolischen Herzinsuffizienz deutlich klarer definiert werden. Es wird zunehmend auch auf immunologische Ursachen [54, 55, 56] und ethnische Unterschiede [57, 58, 59] hin untersucht, bisher jedoch ohne daraus Behandlungsstrategien ableiten zu können, die eine Verbesserung in Mortalität und Morbidität ermöglichen. In der aktuellen europäischen Leitlinie zur Herzinsuffizienz [28] wurde dieser Tatsache insofern Rechnung getragen, als dass eine erste detaillierte Einteilung der Herzinsuffizienz anhand der Ejektionsfraktion (EF) vorgenommen wurde. Einen ähnlichen Gedanken verfolgte diese Teilarbeit der CARLA-Studie, in der hypertoniebedingte Veränderungen echokardiographischer Parameter unter zusätzlicher Berücksichtigung der verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz beobachtet wurden.

Eine Besonderheit der CARLA-Studie in diesem Zusammenhang liegt in der Verlaufsbeobachtung eines älteren Kollektivs. Dies ermöglicht zum einen die Nachkontrolle bereits bestehender Erkrankungen bzw. Veränderungen, als auch das Neuauftreten dieser zu erfassen. Zudem sollte sie möglicherweise Rückschlüsse auf die Genese oder beeinflussende Faktoren erlauben.

5.1 Korrelation von Blutdruck und echokardiographisch erfasster Herzparameter bei HFpEF- und HFrEF- Probanden der CARLA-Studie im vierjährigen Verlauf

5.1.1 CARLA-Gesamtkollektiv

Das CARLA-Kollektiv ist ein „mehrheitlich“ kardiovaskulär krankes und gefährdetes Kollektiv. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten ist die Anzahl an Hypertonikern bei Männern und Frauen hoch. Auch die Prävalenzen und Inzidenzen der Herzinsuffizienz sind hoch.

Über den Follow-up-Zeitraum von 4 Jahren zeigt sich für das Gesamtkollektiv der CARLA-Studie im Mittel eine signifikante Reduktion sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks. Dieser Effekt ist bei beiden Geschlechtern für das Gesamtkollektiv zutreffend, sowie für die meisten der beschriebenen Subgruppen. In den Gruppen, in denen die Veränderungen nicht signifikant sind, ist zumindest eine deutliche Tendenz zu sehen.

Bei Beobachtung des Gesamtkollektivs nahm die mittlere linksventrikuläre Muskelmasse über den Follow-up-Zeitraum bei Frauen signifikant ab. Für Männer konnte eine nicht signifikante Zunahme gezeigt werden.

Betrachtet man zunächst die Querschnittsanalyse des Gesamtkollektivs zur Basisuntersuchung, zeigt sich ein positiver und signifikanter Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck und linksventrikulärer Masse, der Septumdicke sowie der linksventrikulären Hinterwand für beide Geschlechter. Somit unterstützen unsere Daten die Theorie des bekannte Mechanismus, dass neben der Volumenbelastung ein arterieller Hypertonus eine entscheidene Ursache für die linksventrikuläre Hypertrophie bzw. das „linksventrikuläre remodeling“ ist [60].

In der Längsschnittbeobachtung des Gesamtkollektivs zeigte sich bei Männern eine negative signifikante Korrelation geringen Ausmaßes zwischen Höhe des MAD und Septumdicke, linksventrikulärer Hinterwand sowie der Muskelmasse. Bei Frauen ließ sich keine signifikante Korrelation darstellen.

Bei sämtlichen Probanden der CARLA-Studien, die zu irgendeinem Zeitpunkt an einer Herzinsuffizienz gleich welcher Art litten, war das NTpro-BNP erhöht und stieg im zeitlichen Verlauf weiter an. Dies war unabhängig von der Entwicklung der Herzinsuffizienz. Lediglich in den Gruppen, die zu keinem Zeitpunkt eine Herzinsuffizienz hatten, waren die Serumspiegel innerhalb des Normbereichs.

Ein weiteres Ergebnis war, dass männliche Probanden, welche über den gesamten Untersuchungszeitraum keine antihypertensive Medikation erhielten, eine nicht signifikante Abnahme der LVMM_i hatten.

Mit einem mittleren Body Mass Index von 28 ist das Kollektiv zudem übergewichtig. Der BMI stieg, wenngleich nicht signifikant, in der Gruppe der inzidenten diastolischen Herzinsuffizienz weiter an. Am höchsten war der BMI zu beiden Untersuchungszeitpunkten in der Gruppe, welche die Kriterien der HFrEF zum Follow-Up-Zeitpunkt nicht mehr erfüllten.

5.1.2 Korrelation von Blutdruck und systolischer Herzinsuffizienz (HFrEF)

In den Subgruppenanalysen der Probanden mit HFrEF konnte ebenfalls eine Abnahme der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte gezeigt werden. Signifikant waren diese Veränderungen für die Probanden, welche zu keinem Zeitpunkt die Kriterien der HFrEF erfüllten und für die Probanden, welche zum Nachbeobachtungszeitpunkt die Kriterien nicht mehr erfüllten.

Die Werte der LVMMi stiegen in jeder Gruppe, die mindestens zu einem Zeitpunkt die Kriterien einer HFrEF erfüllte, an. Lediglich bei Beobachtung der Gruppe ohne HFrEF konnte keine Veränderung der LVMMi gesehen werden. Die Veränderungen waren sämtlich nicht signifikant. Im Unterschied zur HFpEF war die LVMMi kein Kriterium zur Einteilung in die HFrEF-Gruppe.

Das NTproBNP stieg in jeder der beobachteten Subgruppen, wenngleich nicht signifikant. Einzig in der Subgruppe, welche zu keinem Zeitpunkt die Kriterien einer HFrEF erfüllten, waren die Serumspiegel trotz Anstieg normwertig.

Signifikante Veränderungen der Vorhofgröße konnten in den Gruppen mit HFrEF nicht gesehen werden. Unterschiedlich zu den Gruppen mit HFpEF war, dass in der Gruppe mit inzidenter HFrEF die Vorhofgröße, gemessen am LA-Diameter, abnahm. In den übrigen Gruppen waren die Veränderungen simultan zu denen der HFpEF.

Tabelle 17 Zusammenfassung der Veränderungen in den Subgruppen der HFrEF über den 4-Jahres Nachbeobachtungszeitraum

HFrEF Basis/FU	+ / +	+ / -	- / +	- / -
syst. RR	↓	↓*	↓	↓*
diast. RR	↓	↓*	↓	↓*
LADs	↑	↔	↓	↔*
LVMMi	↑	↑	↑	↔
LVDd	↑	↔	↑	↔
IVSd	↔	↔	↔	↔
BMI	↓	↔	↔	↔
NTproBNP	↑	↑	↑*	↑

* = signifikante Werte

5.1.3 Korrelation von Blutdruck und diastolischer Herzinsuffizienz (HFpEF)

In den Subgruppenanalysen zur Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion nahmen, wie im Gesamtkollektiv auch, sowohl die systolischen als auch die diastolischen Blutdruckwerte über den Nachbeobachtungszeitraum ab. Signifikant waren die Veränderungen vor allem für die diastolischen Blutdruckwerte, mit Ausnahme der Gruppe der inzidenten HFpEF. In der teilnehmerstärksten Subgruppe, welche zu keinem Zeitpunkt eine HFpEF hatte, war die Abnahme für systolischen und diastolischen Blutdruck signifikant.

5.1.3.1 NTproBNP

Das hohe NTproBNP der inzidenten HFpEF-Probanden (s. Tab.8, Kap. 5.2.3) spiegelt die zunehmende Ventrikeldehnung wider. Zu diskutieren ist hierbei, ob die Ausschüttung Zeichen einer zunehmenden Wandspannung bei erhöhter Resistance ist, wie die Arbeiten von Sinning [61] und Schwarzl [62] vermuten lassen, und damit auch bei geringeren Drücken das NTproBNP weiter ansteigt, oder ob durch die LV-Dilatation ein Dehnungszustand eingetreten ist, der per se eine Ausschüttung von NTproBNP erzeugt und damit unabhängig von der aktuellen Blutdruckhöhe ist. Damit würde sich zumindest teilweise erklären lassen, warum Therapiestudien [63], welche auf ein bestimmtes antihypertensives Regime ausgelegt waren, erfolglos blieben. Zur Hypothese der erhöhten Wandspannung passen auch die Beobachtungen, dass die LV-Steifigkeit generell mit dem Alter zunimmt [64, 65, 66], da auch die HFpEF bevorzugt bei älteren Patienten gesehen wird. Borlaug et al. [67] haben zudem nachweisen können, dass die Ventrikelsteifigkeit auch bei abnehmendem Blutdruck weiter zunimmt. Dies lässt vermuten, dass die alleinige Betrachtung der Blutdruckhöhe und des NTproBNP nicht zielführend sein wird bei der Prognoseabschätzung einer HFpEF. Vielmehr scheint die genauere Identifizierung der pathophysiologischen Zusammenhänge und der systemisch inflammatorischen Komponenten bei der Herzinsuffizienz erfolgversprechend. Erste Ansätze dazu liegen bereits vor [68, 69].

Für die HFpEF sind im Vergleich zur HFrEF üblicherweise geringere durchschnittliche Werte des NTproBNP beschrieben [28]. Auch für übergewichtige Personen (BMI > 35) sind, aufgrund einer vermuteten erhöhten Clearance von natriuretischen Peptiden, geringere Werte des NTproBNP angegeben. Ein inverser linearer Zusammenhang zwischen steigendem BMI und sinkender Plasmakonzentration des NTproBNP ist ebenfalls bekannt [70]. Da das Kollektiv der HFpEF in der CARLA-Kohorte fettleibiger ist als das der HFrEF, verstärkt dies die gesehene Diskrepanz in der Entwicklung der Werte. Nach ausführlicher Recherche sind diese Daten zur Entwicklung des

NTproBNP bei HFpEF und HFrEF in Deutschland erstmals in dieser Form in einer epidemiologischen Studie beschrieben worden.

5.1.3.2 Linker Vorhof

Eine weitere Beobachtung im CARLA-Kollektiv ist die deutliche Vergrößerung des LA-Diameters bei den inzidenten HFpEF-Probanden. Die Vergrößerung des linken Vorhofs scheint Ausdruck der voranschreitenden diastolischen Dysfunktion und pulmonalen Widerstandserhöhung zu sein. Die daraus resultierende verminderte systolische und diastolische LV-Funktion erklärt den häufiger gesehen Zusammenhang zwischen zunehmender LA-Dilatation und Hospitalisierung/Rehospitalisierung bei HFpEF [71] und stellt damit einen weiteren Risikofaktor für erhöhte Mortalität und Morbidität dar [72]. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Blutdruckhöhe und LA-Dilatation konnte anhand unserer Daten jedoch nicht belegt werden.

5.1.3.3 Linksventrikuläre Muskelmasse

In der CARLA-Studie nimmt die LVMMi im Verlauf bei den Probanden mit inzidenter HFpEF zu. In dieser Subgruppe konnte eine ca. 15 - prozentige Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse gemessen werden. Hingegen zeigte sich bei den Studienteilnehmern, die die Kriterien der diastolischen Herzinsuffizienz zum Follow-up-Zeitpunkt nicht mehr erfüllten, eine etwa 15-prozentige Abnahme der linksventrikulären Muskelmasse. Durch eine zunehmende Muskelmasse erhöht sich der Wandwiderstand. Zunächst erscheint der Anstieg des NTproBNP paradox, da ja durch die konzentrische Hypertrophie der HFpEF laut Laplace'schen Gesetz die Wandspannung sich normalisieren müsste. Wenn man jedoch von einer Systemerkrankung bzw. systemischen Inflammation [73] ausgeht, mit zunehmender Steifigkeit der peripheren Gefäße und daraus resultierender Volumenlast [74], erhöht dies den „externen Widerstand“ oder die Nachlast. Die durch die Muskelmassenzunahme und zusätzliche Fibrosierung der Muskelzellen bedingte geringere systolische LV-Kontraktion reicht nicht mehr aus, das Volumen gegen den peripheren Widerstand auszuwerfen. Die Folge ist eine hohe spätsystolische Wandspannung, welche das sog. „remodeling“ weiter vorantreibt. Ein „Circulus vitiosus“ kann entstehen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Blutdruckhöhe und LVMMi-Veränderung lässt sich anhand der CARLA-Daten der Subgruppenanalyse aber nicht beweisen.

Anknüpfend an diese Feststellung muss die Entwicklung der linksventrikulären Muskelmasse jedoch differenzierter betrachtet werden. Die bisher diskutierten

Ergebnisse beschränken sich im Wesentlichen auf die Subgruppen mit inzidenter Herzinsuffizienz.

Im Unterschied zur Subgruppenanalyse fällt bei Betrachtung des Gesamtkollektivs auf, dass sowohl die Mittelwerte der LVMMi als auch die Blutdruckwerte sinken. Dies kann sowohl Ausdruck für den kausalen und funktionellen Zusammenhang zwischen Blutdruckhöhe und Muskelmasse sein, als auch Ausdruck verzerrender Effekte. Die größte Beeinflussung entsteht hierbei sicherlich durch die medikamentöse antihypertensive Therapie. Interventionsstudien liegen für mehrere Präparate bzw. Stoffgruppen vor. Hierbei zeigte sich bereits 1992, dass eine Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) einen stärkeren Einfluss auf die Rückbildung einer LVH hat als die alleinige Blutdrucksenkung durch Diuretika [75]. Dies konnte im Verlauf für weitere Vertreter dieser Stoffgruppe, wie z.B. für die Angiotensinrezeptorblocker (Candesartan [76, 77, 78, 79], Losartan [80, 81], Telmisartan [82]) und ACE-Hemmer (Ramipril [83], Enalapril [84, 85, 86], Lisinopril [87]), bestätigt werden. Die LVH-Reduktion konnte zum Teil bereits nach einem Nachbeobachtungszeitraum von nur sechs Monaten festgestellt werden.

In den folgenden Jahren und Jahrzehnten sind neben den Medikamenten mit Beeinflussung des RAAS für nahezu sämtlichen anderen Antihypertensiva-Stoffgruppen ähnliche Arbeiten erschienen, für z.B. Betablocker (Atenolol [80], Carvedilol [88]), Kalziumkanalblocker (Amlodipin [89], Nifedipin [85]) und Diuretika (HCT [80], Eplerenon [86]). Für alle genannten Medikamente konnte eine Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie gezeigt werden, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß. Different hingegen war die begleitende Reduktion der systolischen und/oder diastolischen Blutdruckwerte. In den Arbeiten, in denen das RAAS beeinflusst wurde, schlußfolgerten die Autoren, dass die LVH-Reduktion im wesentlichen Folge der RAAS-Beeinflussung und weniger der Blutdrucksenkung ist, da hier die Blutdrucksenkung im Vergleich zur Kontrollgruppe meist geringer ausgeprägt bzw. die LVH-Reduktion unabhängig von der Blutdrucksenkung war. Da sich auch in den Studien mit Beta-Blockern, Kalziumkanalblockern und Diuretika sowohl eine LVH-Reduktion als auch eine Blutdrucksenkung zeigen ließ, schlußfolgerten hier die Autoren meist einen kausalen Zusammenhang aus Blutdrucksenkung und resultierender LVH-Reduktion. Dies schien insofern auch plausibel, da der kausale Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie als Paradigma galt und weiterhin gilt. Dieser Grundsatz läßt sich in unserer Studie bei isolierter Betrachtung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sowie der linksventrikulären Muskelmasse in der Querschnittsanalyse auch bestätigen. In der

Längsschnittanalyse ließen sich diese Zusammenhänge jedoch nicht mehr abbilden. Diese Diskrepanz ist auch in den Subgruppenanalysen zu vermuten. Da anhand der CARLA-Population keine einheitlichen Aussagen zur Entwicklung der LVMMi anhand des Blutdrucks bei Hypertonikern (siehe Tab.15) noch bei den hypertonen Probanden, welche über den Nachbeobachtungszeitraum keine antihypertensive Medikation erhalten haben (siehe Tab.16), getroffen werden konnten, kann ein kausaler Zusammenhang weder verifiziert noch falsifiziert werden.

Eine andere Erklärung für die gezeigte Reduktion der linksventrikulären Masse und der Abnahme der Blutdruckwerte ist möglicherweise das Vorliegen einer nur passageren Veränderung. Da die pathophysiologischen Grundlagen und Zusammenhänge noch nicht eindeutig geklärt sind, besteht durchaus die Möglichkeit einer spontanen oder medikamentös mediierten Rückbildung der HFpEF. So könnte postuliert werden, dass vor Überschreiten eines „point of no return“ die physiologischen Kompensationsmechanismen einer Druck- und/oder Volumenbelastung des Myokards suffizient funktionieren und medikamentös unterstützt zur Rückbildung der Myokardveränderungen führen können bzw. einen nicht mehr reversiblen Umbau verhindern. So können die Studien zur Beeinflussung des RAAS möglicherweise auch so interpretiert werden, dass eine alleinige Inhibierung der neurohumeralen Pfade keinen kausalen Ansatz für die Therapie der HFpEF bietet.

In Tabelle 18 sind schematisch die Veränderungen der Subgruppen zur HFpEF zusammengefasst. Hervorzuheben sind hier nochmals die signifikanten Entwicklungen der LVMMi und der LADs, welche in dieser Form in einer deutschen Längsschnittstudie bisher nicht gezeigt wurden.

Tabelle 18: Zusammenfassung der Veränderungen in den Subgruppen der HFpEF über den 4-Jahres Nachbeobachtungszeitraum

HFpEF Basis/FU	+ / +	+ / -	- / +	- / -
sys. RR	↓	↓	↓	↓*
diast. RR	↓*	↓*	↓	↓*
LADs	↑	↔	↑*	↔*
LVMMi	↔*	↓*	↑*	↔*
LVDd	↔	↓	↑*	↔
IVSd	↔	↔	↔	↔
BMI	↔	↔	↑	↔*
NTproBNP	↑	↑	↑*	↔*

* = signifikante Werte

6 ZUSAMMENFASSUNG

6.1 Vergleich der CARLA-Studiendaten zur Korrelation Hypertonie – Herzinsuffizienzentwicklung mit denen internationaler Studien

Dass die arterielle Hypertonie den Risikofaktor schlechthin für die Entwicklung kardiovaskulärer Folgeerkrankungen darstellt, wurde bereits in zahlreichen Studien belegt. Dies gilt auch für die Herzinsuffizienz. Warum sich jedoch die verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz entwickeln, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden.

In der 2017 erschienenen Metaanalyse von Tsioufis et al [90], in welcher der Stellenwert der antihypertensiven Behandlung auf die Entwicklung der HFpEF untersucht wurde, musste erneut festgestellt werden, dass bisher keine etablierte antihypertensive Therapie einen Vorteil für das Gesamtüberleben der Patienten zeigen konnte. Eine Bewertung des Kombinationspräparates Sacubitril/Valsartan konnte mangels entsprechender Ergebnisse in dieser Studie noch nicht erfolgen. Hinsichtlich der Entwicklung messbarer Größen, welche die Diagnosestellung der Herzinsuffizienz betreffen, wurde zumeist keine Stellung bezogen. In der ALDO-DHF-Studie sowie in der RAAM-PEF-Studie wurde jeweils eine Verbesserung der diastolischen Dysfunktion, gemessen am Verhältnis von E/E', angegeben. Desweiteren konnte in der ALDO-DHF-Studie eine Reduktion der linksventrikulären Muskelmasse festgestellt werden. In den

anderen aufgelisteten Arbeiten (PEP-CHF, CHARM-Preserved, I-PRESERVE, TOPCAT) wurden zu diesen Parametern keine Aussagen getroffen.

Aufgrund der Erkenntnis, dass die alleinige Beeinflussung des Hypertonus keinen kausalen Ansatz zur Behandlung der HFpEF bietet, wurden unterschiedliche Pathomechanismen bei den verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz vermutet.

Aktuelle Untersuchungen [91] legen nahe, dass bei der HFpEF eine abnorme Reizleitung des Vorhofs vorliegt, welche unabhängig von der LV-Steifigkeit und LV-Relaxation ist. Anhand ihrer Ergebnisse argumentieren die Autoren, dass unterschiedliche pathophysiologische Wege zwischen LA und LV bestehen.

Oki et al. [92] führten hierfür ursächlich einen unterschiedlichen Wandaufbau zwischen Vorhof und Ventrikel an. Durch die dünneren Lagen sowie die unterschiedliche Geometrie der subendocardialen, mittleren und subepicardialen Muskelfasern wirkt sich eine Fibrosierung zunächst auf die Vorhoffunktion aus und geht somit einer messbaren Funktionseinschränkung des Ventrikels voraus.

Sowohl Oki [92], Beltrami [93] als auch Aung [94] postulieren eine zusätzliche, subtilere Einbeziehung von LA Geometrie und Funktion in die Diagnosestellung der HFpEF, um eine genauere Risikostratifizierung zu ermöglichen und führen damit die in der aktuellen Leitlinie aufgeführte, differenzierte Einteilung der HF bereits deutlich weiter.

Zudem bestätigt dies die Ergebnisse von Zile et al. [72], welcher bereits 2011 anhand von Multivariatanalysen der Echo-Subgruppenstudie der I-PRESERVE-Studie feststellte, dass die linksventrikuläre Muskelmasse und die LA-Größe unabhängige Risikofaktoren für Morbidität und Mortalität bei HFpEF darstellen.

Die Ergebnisse der CARLA-Studie, anhand derer sich die unterschiedlichen Entwicklungen des linken Vorhofs bei den verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz eindeutig zeigte, ohne dass eine Abhängigkeit von der Entwicklung des Blutdrucks dargestellt werden konnte, sind nach ausführlicher Recherche bisher die Einzigen, die diese Entwicklung an einer unselektionierten Kohorte in einer prospektiven epidemiologischen Studie abbilden konnten.

Die aktuellen Forschungsbestrebungen zielen darauf ab, anhand von z.B. speckle-tracking Echokardiographie des linken Vorhofs, welche es zum Zeitpunkt der CARLA-Studie noch nicht gab, eine genauere Diagnosestellung der HFpEF zu ermöglichen, um so der frühzeitig eintretenden Einschränkung der LA-Funktion dieser Patienten entgegenwirken zu können [92–94].

6.2 Vergleich der CARLA-Studiendaten zur Korrelation Hypertonie – Herzinsuffizienzentwicklung mit denen anderer deutscher Studien

In den wenigen vergleichbaren deutschen epidemiologischen Studien, wie z.B. SHIP (Study of Health In Pomerania) und MONICA/KORA (MONItoring of Trends and Determinants in CArdiovascular Disease sowie später KOoperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) wurden an ähnlichen Kollektiven ebenfalls Blutdruck, Laborparameter und echokardiographische Parameter erhoben. Bisher sind dazu aus diesen Kohorten keine Daten publiziert. Auf Nachfrage in den entsprechenden Studienzentren wurde von der Studienleitung von MONICA/KORA in Augsburg mitgeteilt, dass die Daten bisher nicht unter dieser Fragestellung analysiert wurden.

Mit der Gutenberg Gesundheitsstudie (Gutenberg Health Study) wurde im Jahr 2007 eine weitere deutsche Studie initiiert, um unter anderen kardiovaskuläre Erkrankungen der Rhein-Main-Region zu untersuchen. Eine der bisher veröffentlichten Arbeiten dieser Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2016 untersuchte ebenfalls echokardiographische Parameter in Zusammenhang mit Herzinsuffizienz. In dieser Arbeit war ein Unterschied in der linksventrikulären enddiastolischen Druck-Volumen-Beziehung zwischen HFrEF und HFpEF messbar. Somit konnte gezeigt werden, dass sich die beiden Formen der Herzinsuffizienz hinsichtlich ihrer myokardialen Elastizität unterscheiden [62]. Im Gegensatz zur CARLA-Studie war der Anteil an herzinsuffizienten Teilnehmern jedoch prozentual geringer (keine HF n= 14487, HFpEF n= 79, HFrEF n= 215).

Andere Publikationen zur GHS beschäftigten sich mit der Diagnose kardiovaskulärer Erkrankungen anhand von Laborparametern [95] bzw. der Differenzierung zwischen HFrEF und HFpEF anhand eines Index aus verschiedenen Laborparametern [61]. Sinning et al. konnte feststellen, dass das NTproBNP in der Gruppe der HFrEF höher war als in der Gruppe der HFpEF. Die Unterschiede in seiner Arbeit waren ausgeprägter als in der hier untersuchten Kohorte. Analog zur CARLA-Studie konnte bestätigt werden, dass das NTproBNP ein valider Marker für die Diagnostik und Risikostratifizierung einer Herzinsuffizienz ist [96] [28].

Sinning et al. beschränkte sich in seiner Arbeit auf die prävalenten herzinsuffizienten Probanden des GHS-Kollektivs. Anhand der longitudinalen Beobachtung der CARLA-Population konnte gezeigt werden, dass der Anstieg des NTproBNP in der Gruppe der inzidenten HFpEF deutlich stärker war, als in der Gruppe der inzidenten HFrEF. Diese signifikante Entwicklung ist insofern unerwartet, da ein deutlicherer Anstieg bei der HFrEF zu vermuten gewesen wäre [96] [28].

6.3 Ausblick:

Möglicherweise wird eine ambitionierte große epidemiologische Studie, die Hamburg City Health Study, weitere wichtige Ergebnisse zeigen. In der 2015 gestarteten regionalen Studie werden 45000 Probanden zwischen 45 und 74 Jahren untersucht. Erste Langzeitergebnisse werden für 2021 erwartet. In den bisher publizierten Arbeiten fanden sich noch keine Ergebnisse zu den verschiedenen Arten der Herzinsuffizienz.

Die NAKO-Gesundheitsstudie, eine bundesweite epidemiologische Studie, welche 2014 begann, versucht Ursachen von sog. Volkskrankheiten wie z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Diabetes und Infektionskrankheiten aufzuklären. Aufgrund der bundesweiten Auslegung und hohen Teilnehmerzahl sind aus dieser Studie zukünftig ebenfalls interessante Ergebnisse zu erwarten.

6.4 Limitationen der Studie

Knapp 20% der Basisteilnehmer konnten oder wollten nicht nachuntersucht werden. Es zeigte sich, dass mit zunehmendem Alter die Zahl der Ausschlüsse und Verstorbenen zunahm. Es ist zu vermuten, dass die schwerstkranken Studienteilnehmer das Follow-Up nicht erreichten und es hierdurch zu einer Verzerrung der Werte kam.

Da die „Verweigerer“ aus allen Altersgruppen stammten, ist durch die Nichtteilnahme dieser der geringste Effekt auf das Ergebnis zu erwarten.

Inwieweit die zwischenzeitlichen Novellierungen bei der Einteilung bzw. kardiovaskulären Risikobewertung von Hypertonikern Einfluss auf die Blutdruckwerte hatten, ist schwer zu sagen. Es wurde zeitweise für ein bestimmtes Patientenklientel eine wesentlich stringenter medikamentöse Einstellung der Zielblutdruckwerte empfohlen. Mittlerweile wurden diese Empfehlungen wieder „gelockert“ [11, 97, 98] [36]. Da die Datenerhebung sowohl zu Basis als auch im Follow-Up sich über mehrere Jahre erstreckte, ist anzunehmen, dass diese Empfehlungsänderungen auch zu Verzerrungen führten.

Insbesondere die Betrachtung der HFrEF-Daten muss kritisch hinterfragt werden, da diese Gruppe nach aktuellem Verständnis überrepräsentiert ist. Aufgrund des 2002 festgelegten und angewandten Algorithmus zur Eingruppierung der Patienten, wurden auch Probanden dieser Gruppe zugerechnet, die eine EF zwischen 40% und 50%

hatten. Nach aktuellen Empfehlungen würden diese zur HFmrEF gezählt. Dieser Begriff war jedoch 2002 noch nicht bekannt.

Eine weitere Einschränkung beim Erfassen der EF liegt in der Teichholz-Methode. Die EFtz überschätzt systematisch die tatsächliche EF. Zudem können falsch hohe Werte auftreten bei Probanden mit regionalen Kinetikstörungen (z.B. apikale Hypokinesie), welche in der Teichholzmethode nicht abbildbar sind. Obwohl zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung die Bestimmung der EF nach Simpson möglich war, wurde zur besseren Vergleichbarkeit die EFtz für die Berechnungen beibehalten.

Letztendlich muss auch der sog. Hawthorne-Effekt berücksichtigt werden. Dieser besagt, dass sich das natürliche Verhalten der Probanden ändert aufgrund des Wissens, an einer Studie teilzunehmen. Dadurch können Interventionseffekte überschätzt werden. Als Intervention kann in der CARLA-Studie z.B. die Erstdiagnose eines Hypertonus oder hypertensive Werte trotz Therapie gewertet werden. Auch wenn keine Behandlungsempfehlungen ausgesprochen wurden, ist anzunehmen, dass anschließend durch den behandelnden Allgemeinmediziner oder Internisten therapiert wurde.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Steinacher, R., D. Rottlaender, and U. C. Hoppe. 2012. Diagnostics and therapy of heart failure. *Herz* 37: 543-52; quiz 553.
2. Roger, V. L., S. A. Weston, M. M. Redfield, J. P. Hellermann-Homan, J. Killian, B. P. Yawn, and S. J. Jacobsen. 2004. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 292: 344-350.
3. McMurray, J. J., S. Adamopoulos, S. D. Anker, A. Auricchio, M. Bohm, K. Dickstein, V. Falk, G. Filippatos, C. Fonseca, M. A. Gomez-Sanchez, T. Jaarsma, L. Kober, G. Y. Lip, A. P. Maggioni, A. Parkhomenko, B. M. Pieske, B. A. Popescu, P. K. Ronnevik, F. H. Rutten, J. Schwitter, P. Seferovic, J. Stepinska, P. T. Trindade, A. A. Voors, F. Zannad, and A. Zeiher. 2012. 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* 33: 1787-1847.
4. McMurray, J. J., and S. Stewart. 2000. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83: 596-602.
5. Bundesärztekammer, B. Ä. K., K. B. V. Kassenärztliche Bundesvereinigung, and A. W. M. F. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2009. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung. 1. Auflage, Version 7:
6. Neumann, T., J. Biermann, R. Erbel, A. Neumann, J. Wasem, G. Ertl, and R. Dietz. 2009. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 106: 269-275.
7. Christ, M., S. Störk, M. Dörr, H. J. Heppner, C. Müller, R. Wachter, U. Riemer, and H. F. G. P. Trend. 2016. Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *Eur J Heart Fail* 18: 1009-1018.
8. 1995. Guidelines for the diagnosis of heart failure. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 16: 741-751.
9. Remme, W. J., and K. Swedberg. 2001. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 22: 1527-1560.
10. Swedberg, K., J. Cleland, H. Dargie, H. Drexler, F. Follath, M. Komajda, L. Tavazzi, O. A. Smiseth, A. Gavazzi, A. Haverich, A. Hoes, T. Jaarsma, J. Korewicki, S. Levy, C. Linde, J. L. Lopez-Sendon, M. S. Nieminen, L. Pierard, and W. J. Remme. 2005. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26: 1115-1140.
11. Mancia, G., R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Bohm, T. Christiaens, R. Cifkova, G. De Backer, A. Dominiczak, M. Galderisi, D. E. Grobbee, T. Jaarsma, P. Kirchhof, S. E. Kjeldsen, S. Laurent, A. J. Manolis, P. M. Nilsson, L. M. Ruilope, R. E. Schmieder, P. A. Sirnes, P. Sleight, M. Viigimaa, B. Waeber, and F. Zannad. 2013. 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* 31: 1281-1357.
12. Yusuf, S., M. A. Pfeffer, K. Swedberg, C. B. Granger, P. Held, J. J. McMurray, E. L. Michelson, B. Olofsson, and J. Ostergren. 2003. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 362: 777-781.

13. Cleland, J. G., M. Tendera, J. Adamus, N. Freemantle, L. Polonski, J. Taylor, and I. PEP-CHF. 2006. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 27: 2338-2345.
14. Massie, B. M., P. E. Carson, J. J. McMurray, M. Komajda, R. McKelvie, M. R. Zile, S. Anderson, M. Donovan, E. Iverson, C. Staiger, A. Ptaszynska, and I. I-PRESERVE. 2008. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 359: 2456-2467.
15. Redfield, M. M., H. H. Chen, B. A. Borlaug, M. J. Semigran, K. L. Lee, G. Lewis, M. M. LeWinter, J. L. Rouleau, D. A. Bull, D. L. Mann, A. Deswal, L. W. Stevenson, M. M. Givertz, E. O. Ofili, C. M. O'Connor, G. M. Felker, S. R. Goldsmith, B. A. Bart, S. E. McNulty, J. C. Ibarra, G. Lin, J. K. Oh, M. R. Patel, R. J. Kim, R. P. Tracy, E. J. Velazquez, K. J. Anstrom, A. F. Hernandez, A. M. Mascette, E. Braunwald, and T. RELAX. 2013. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 309: 1268-1277.
16. Pitt, B., M. A. Pfeffer, S. F. Assmann, R. Boineau, I. S. Anand, B. Claggett, N. Clausell, A. S. Desai, R. Diaz, J. L. Fleg, I. Gordeev, B. Harty, J. F. Heitner, C. T. Kenwood, E. F. Lewis, E. O'Meara, J. L. Probstfield, T. Shaburishvili, S. J. Shah, S. D. Solomon, N. K. Sweitzer, S. Yang, S. M. McKinlay, and I. TOPCAT. 2014. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 370: 1383-1392.
17. van Heerebeek, L., and W. J. Paulus. 2016. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today. *Neth Heart J* 24: 227-236.
18. Owan, T. E., D. O. Hodge, R. M. Herges, S. J. Jacobsen, V. L. Roger, and M. M. Redfield. 2006. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355: 251-259.
19. Zile, M. R., C. F. Baicu, and W. H. Gaasch. 2004. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 350: 1953-1959.
20. Westermann, D., M. Kasner, P. Steendijk, F. Spillmann, A. Riad, K. Weitmann, W. Hoffmann, W. Poller, M. Pauschinger, H. P. Schultheiss, and C. Tschöpe. 2008. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 117: 2051-2060.
21. Paulus, W. J. 1998. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 19: 990-1003.
22. Bhatia, R. S., J. V. Tu, D. S. Lee, P. C. Austin, J. Fang, A. Haouzi, Y. Gong, and P. P. Liu. 2006. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355: 260-269.
23. Lam, C. S., E. Donal, E. Kraigher-Krainer, and R. S. Vasan. 2011. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 13: 18-28.
24. O'Connor, C. M., W. T. Abraham, N. M. Albert, R. Clare, W. Gattis Stough, M. Gheorghide, B. H. Greenberg, C. W. Yancy, J. B. Young, and G. C. Fonarow. 2008. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 156: 662-673.
25. Tribouilloy, C., D. Rusinaru, H. Mahjoub, V. Soulière, F. Lévy, M. Peltier, M. Slama, and Z. Massy. 2008. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 29: 339-347.
26. Ekman, I., O. Chassany, M. Komajda, M. Böhm, J. S. Borer, I. Ford, L. Tavazzi,

- and K. Swedberg. 2011. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J* 32: 2395-2404.
27. Jessup, M., and S. Brozena. 2003. Heart failure. *N Engl J Med* 348: 2007-2018.
 28. Ponikowski, P., A. A. Voors, S. D. Anker, H. Bueno, J. G. Cleland, A. J. Coats, V. Falk, J. R. González-Juanatey, V. P. Harjola, E. A. Jankowska, M. Jessup, C. Linde, P. Nihoyannopoulos, J. T. Parissis, B. Pieske, J. P. Riley, G. M. Rosano, L. M. Ruilope, F. Ruschitzka, F. H. Rutten, P. van der Meer, and F. M. Authors/Task. 2016. 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* 37: 2129-2200.
 29. Tiller, D., M. Russ, K. H. Greiser, S. Nuding, H. Ebel, A. Kluttig, J. A. Kors, J. Thiery, M. Bruegel, J. Haerting, and K. Werdan. 2013. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study. *PLoS One* 8: e59225.
 30. Linke, W. A., and N. Hamdani. 2014. Gigantic business: titin properties and function through thick and thin. *Circ Res* 114: 1052-1068.
 31. Takimoto, E. 2012. Cyclic GMP-dependent signaling in cardiac myocytes. *Circ J* 76: 1819-1825.
 32. Borbély, A., J. van der Velden, Z. Papp, J. G. Bronzwaer, I. Edes, G. J. Stienen, and W. J. Paulus. 2005. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* 111: 774-781.
 33. van Heerebeek, L., A. Borbély, H. W. Niessen, J. G. Bronzwaer, J. van der Velden, G. J. Stienen, W. A. Linke, G. J. Laarman, and W. J. Paulus. 2006. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 113: 1966-1973.
 34. van Heerebeek, L., N. Hamdani, M. L. Handoko, I. Falcao-Pires, R. J. Musters, K. Kupreishvili, A. J. Ijsselmuiden, C. G. Schalkwijk, J. G. Bronzwaer, M. Diamant, A. Borbély, J. van der Velden, G. J. Stienen, G. J. Laarman, H. W. Niessen, and W. J. Paulus. 2008. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation* 117: 43-51.
 35. Moncrieff, J., M. M. Lindsay, and F. G. Dunn. 2004. Hypertensive heart disease and fibrosis. *Curr Opin Cardiol* 19: 326-331.
 36. Whelton, P. K., R. M. Carey, W. S. Aronow, D. E. Casey, K. J. Collins, C. Dennison Himmelfarb, S. M. DePalma, S. Gidding, K. A. Jamerson, D. W. Jones, E. J. MacLaughlin, P. Muntner, B. Ovbiagele, S. C. Smith, C. C. Spencer, R. S. Stafford, S. J. Taler, R. J. Thomas, K. A. Williams, J. D. Williamson, and J. T. Wright. 2018. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 71: 1269-1324.
 37. Paulus, W. J., C. Tschope, J. E. Sanderson, C. Rusconi, F. A. Flachskampf, F. E. Rademakers, P. Marino, O. A. Smiseth, G. De Keulenaer, A. F. Leite-Moreira, A. Borbely, I. Edes, M. L. Handoko, S. Heymans, N. Pezzali, B. Pieske, K. Dickstein, A. G. Fraser, and D. L. Brutsaert. 2007. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left

- ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28: 2539-2550.
38. Lang, R. M., M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. Shanewise, S. Solomon, K. T. Spencer, M. St John Sutton, and W. Stewart. 2006. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 7: 79-108.
 39. Devereux, R. B., E. M. Lutas, P. N. Casale, P. Kligfield, R. R. Eisenberg, I. W. Hammond, D. H. Miller, G. Reis, M. H. Alderman, and J. H. Laragh. 1984. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 4: 1222-1230.
 40. Verdecchia, P., F. Angeli, P. Achilli, C. Castellani, A. Broccatelli, R. Gattobigio, and C. Cavallini. 2007. Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future events or mediator of events? *Curr Opin Cardiol* 22: 329-334.
 41. Schlitt, A., P. Wischmann, A. Wienke, F. Hoepfner, F. Noack, R. E. Silber, and K. Werdan. 2015. Rehabilitation in Patients With Coronary Heart Disease: Participation and Its Effect on Prognosis. *Dtsch Arztebl Int* 112: 527-534.
 42. Haerting, J., A. Kluttig, K. H. Greiser, S. Nuding, and K. Werdan. 2012. [A cohort study investigating risk factors for cardiovascular disease in an urban elderly East-German population (CARLA study)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55: 795-800.
 43. Greiser, K. H., A. Kluttig, B. Schumann, J. A. Kors, C. A. Swenne, O. Kuss, K. Werdan, and J. Haerting. 2005. Cardiovascular disease, risk factors and heart rate variability in the elderly general population: design and objectives of the CARdiovascular disease, Living and Ageing in Halle (CARLA) Study. *BMC Cardiovasc Disord* 5: 33.
 44. Greiser, K. H., A. Kluttig, B. Schumann, C. A. Swenne, J. A. Kors, O. Kuss, J. Haerting, H. Schmidt, J. Thiery, and K. Werdan. 2009. Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly general population: the CARLA study 2002-2006. *Eur J Epidemiol* 24: 123-142.
 45. van Heerebeek, L., N. Hamdani, I. Falcão-Pires, A. F. Leite-Moreira, M. P. Begieneman, J. G. Bronzwaer, J. van der Velden, G. J. Stienen, G. J. Laarman, A. Somsen, F. W. Verheugt, H. W. Niessen, and W. J. Paulus. 2012. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 126: 830-839.
 46. Franssen, C., and A. González Miqueo. 2016. The role of titin and extracellular matrix remodelling in heart failure with preserved ejection fraction. *Neth Heart J* 24: 259-267.
 47. Paulus, W. J., and C. Tschope. 2013. 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* 62: 263-271.
 48. Schiller, N. B., P. M. Shah, M. Crawford, A. DeMaria, R. Devereux, H. Feigenbaum, H. Gutgesell, N. Reichek, D. Sahn, I. Schnittger, and A. et. 1989. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 2: 358-367.
 49. Lang, R. M., M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. S. Shanewise, S. D. Solomon, K. T. Spencer, M. S. Sutton, and W. J. Stewart. 2005. Recommendations for

- chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18: 1440-1463.
50. Devereux, R. B., D. R. Alonso, E. M. Lutas, G. J. Gottlieb, E. Campo, I. Sachs, and N. Reichek. 1986. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 57: 450-458.
 51. Troy, B. L., J. Pombo, and C. E. Rackley. 1972. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation* 45: 602-611.
 52. Devereux, R. B., and N. Reichek. 1977. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 55: 613-618.
 53. Brouwers, F. P., R. A. de Boer, P. van der Harst, A. A. Voors, R. T. Gansevoort, S. J. Bakker, H. L. Hillege, D. J. van Veldhuisen, and W. H. van Gilst. 2013. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 34: 1424-1431.
 54. Cheng, J. M., K. M. Akkerhuis, L. C. Battes, L. C. van Vark, H. L. Hillege, W. J. Paulus, E. Boersma, and I. Kardys. 2013. Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review. *Eur J Heart Fail* 15: 1350-1362.
 55. D'Elia, E., M. Vaduganathan, M. Gori, A. Gavazzi, J. Butler, and M. Senni. 2015. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: critical appraisal and practical use. *Eur J Heart Fail* 17: 1231-1239.
 56. de Boer, R. A., M. Nayor, C. R. deFilippi, D. Enserro, V. Bhamhani, J. R. Kizer, M. J. Blaha, F. P. Brouwers, M. Cushman, J. A. C. Lima, H. Bahrami, P. van der Harst, T. J. Wang, R. T. Gansevoort, C. S. Fox, H. K. Gaggin, W. J. Kop, K. Liu, R. S. Vasan, B. M. Psaty, D. S. Lee, H. L. Hillege, T. M. Bartz, E. J. Benjamin, C. Chan, M. Allison, J. M. Gardin, J. L. Januzzi, S. J. Shah, D. Levy, D. M. Herrington, M. G. Larson, W. H. van Gilst, J. S. Gottdiener, A. G. Bertoni, and J. E. Ho. 2018. Association of Cardiovascular Biomarkers With Incident Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 3: 215-224.
 57. Powell-Wiley, T. M., J. Ngwa, S. Kebede, D. Lu, P. J. Schulte, D. L. Bhatt, C. Yancy, G. C. Fonarow, and M. A. Albert. 2018. Impact of Body Mass Index on Heart Failure by Race/Ethnicity From the Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) Registry. *JACC Heart Fail* 6: 233-242.
 58. Tromp, J., A. M. Richards, W. T. Tay, T. K. Teng, P. S. D. Yeo, D. Sim, F. Jaufferally, G. Leong, H. Y. Ong, L. H. Ling, D. J. van Veldhuisen, T. Jaarsma, A. A. Voors, P. van der Meer, R. A. de Boer, and C. S. P. Lam. 2018. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and prognosis in Caucasian vs. Asian patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 5: 279-287.
 59. Ziaeeian, B., P. A. Heidenreich, H. Xu, A. D. DeVore, R. A. Matsouaka, A. F. Hernandez, D. L. Bhatt, C. W. Yancy, and G. C. Fonarow. 2017. Race/Ethnic Differences in Outcomes Among Hospitalized Medicare Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 5: 483-493.
 60. Gaasch, W. H., and M. R. Zile. 2011. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol* 58: 1733-1740.
 61. Sinning, C., T. Kempf, M. Schwarzl, S. Lanfermann, F. Ojeda, R. B. Schnabel, E. Zengin, P. S. Wild, K. J. Lackner, T. Munzel, S. Blankenberg, K. C. Wollert, T.

- Zeller, and D. Westermann. 2017. Biomarkers for characterization of heart failure - Distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* 227: 272-277.
62. Schwarzl, M., F. Ojeda, T. Zeller, M. Seiffert, P. M. Becher, T. Munzel, P. S. Wild, M. Blettner, K. J. Lackner, N. Pfeiffer, M. E. Beutel, S. Blankenberg, and D. Westermann. 2016. Risk factors for heart failure are associated with alterations of the LV end-diastolic pressure-volume relationship in non-heart failure individuals: data from a large-scale, population-based cohort. *Eur Heart J* 37: 1807-1814.
63. Campbell, R. T., P. S. Jhund, D. Castagno, N. M. Hawkins, M. C. Petrie, and J. J. McMurray. 2012. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol* 60: 2349-2356.
64. Fujimoto, N., J. L. Hastings, P. S. Bhella, S. Shibata, N. K. Gandhi, G. Carrick-Ranson, D. Palmer, and B. D. Levine. 2012. Effect of ageing on left ventricular compliance and distensibility in healthy sedentary humans. *J Physiol* 590: 1871-1880.
65. Redfield, M. M., S. J. Jacobsen, B. A. Borlaug, R. J. Rodeheffer, and D. A. Kass. 2005. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation* 112: 2254-2262.
66. Chen, C. H., M. Nakayama, E. Nevo, B. J. Fetters, W. L. Maughan, and D. A. Kass. 1998. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 32: 1221-1227.
67. Borlaug, B. A., M. M. Redfield, V. Melenovsky, G. C. Kane, B. L. Karon, S. J. Jacobsen, and R. J. Rodeheffer. 2013. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study. *Circ Heart Fail* 6: 944-952.
68. Santhanakrishnan, R., J. P. Chong, T. P. Ng, L. H. Ling, D. Sim, K. T. Leong, P. S. Yeo, H. Y. Ong, F. Jaufeerally, R. Wong, P. Chai, A. F. Low, A. M. Richards, and C. S. Lam. 2012. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 14: 1338-1347.
69. Medenwald, D., S. Dietz, D. Tiller, A. Kluttig, K. Greiser, H. Loppnow, J. Thiery, S. Nuding, M. Russ, A. Fahrig, J. Haerting, and K. Werdan. 2014. Inflammation and echocardiographic parameters of ventricular hypertrophy in a cohort with preserved cardiac function. *Open Heart* 1: e000004.
70. Maisel, A., C. Mueller, K. Adams, S. D. Anker, N. Aspromonte, J. G. Cleland, A. Cohen-Solal, U. Dahlstrom, A. DeMaria, S. Di Somma, G. S. Filippatos, G. C. Fonarow, P. Jourdain, M. Komajda, P. P. Liu, T. McDonagh, K. McDonald, A. Mebazaa, M. S. Nieminen, W. F. Peacock, M. Tubaro, R. Valle, M. Vanderhyden, C. W. Yancy, F. Zannad, and E. Braunwald. 2008. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 10: 824-839.
71. Santos, A. B., G. Q. Roca, B. Claggett, N. K. Sweitzer, S. J. Shah, I. S. Anand, J. C. Fang, M. R. Zile, B. Pitt, S. D. Solomon, and A. M. Shah. 2016. Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 9:
72. Zile, M. R., J. S. Gottdiener, S. J. Hetzel, J. J. McMurray, M. Komajda, R. McKelvie, C. F. Baicu, B. M. Massie, and P. E. Carson. 2011. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 124: 2491-2501.
73. Rodríguez-Iturbe, B., H. Pons, Y. Quiroz, and R. J. Johnson. 2014. The

- immunological basis of hypertension. *Am J Hypertens* 27: 1327-1337.
74. Borlaug, B. A., G. D. Lewis, S. E. McNulty, M. J. Semigran, M. LeWinter, H. Chen, G. Lin, A. Deswal, K. B. Margulies, and M. M. Redfield. 2015. Effects of sildenafil on ventricular and vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 8: 533-541.
 75. Dahlöf, B., H. Herlitz, M. Aurell, and L. Hansson. 1992. Reversal of cardiovascular structural changes when treating essential hypertension. The importance of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Hypertens* 5: 900-911.
 76. Anan, F., N. Takahashi, T. Ooie, M. Hara, H. Yoshimatsu, and T. Saikawa. 2004. Candesartan, an angiotensin II receptor blocker, improves left ventricular hypertrophy and insulin resistance. *Metabolism* 53: 777-781.
 77. Barrios, V., C. Escobar, A. Calderón, J. P. Tomás, S. Ruiz, J. L. Moya, A. Megías, O. Vegazo, and R. Fernandez. 2006. Regression of left ventricular hypertrophy by a candesartan-based regimen in clinical practice. The VIPE study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 7: 236-242.
 78. Barrios, V., C. Escobar, A. Calderón, R. Echarri, S. Barrios, and J. Navarro-Cid. 2009. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in hypertensive patients with diabetes: data from the SARA study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 10: 168-173.
 79. Iwashima, Y., M. Okada, M. Haneda, and T. Yoshida. 2006. Regression of cardiac hypertrophy in type 2 diabetes with hypertension by candesartan. *Diabetes Res Clin Pract* 74: 8-14.
 80. Devereux, R. B., B. Dahlöf, E. Gerds, K. Boman, M. S. Nieminen, V. Papademetriou, J. Rokkedal, K. E. Harris, J. M. Edelman, and K. Wachtell. 2004. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 110: 1456-1462.
 81. Solomon, S. D., E. Appelbaum, W. J. Manning, A. Verma, T. Berglund, V. Lukashevich, C. Cherif Papst, B. A. Smith, B. Dahlöf, and I. L. V. H. A. L. L. A. Y. T. I. Aliskiren. 2009. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 119: 530-537.
 82. Verdecchia, P., P. Sleight, G. Mancia, R. Fagard, B. Trimarco, R. E. Schmieder, J. H. Kim, G. Jennings, P. Jansky, J. H. Chen, L. Liu, P. Gao, J. Probstfield, K. Teo, S. Yusuf, and I. ONTARGET/TRANSCEND. 2009. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease. *Circulation* 120: 1380-1389.
 83. Mathew, J., P. Sleight, E. Lonn, D. Johnstone, J. Pogue, Q. Yi, J. Bosch, B. Sussex, J. Probstfield, S. Yusuf, and O. P. E. H. O. P. E. I. Heart. 2001. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 104: 1615-1621.
 84. Gosse, P., D. J. Sheridan, F. Zannad, O. Dubourg, P. Guéret, Y. Karpov, P. W. de Leeuw, J. L. Palma-Gamiz, A. Pessina, W. Motz, J. P. Degaute, and C. Chastang. 2000. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 18: 1465-1475.

85. Devereux, R. B., V. Palmieri, N. Sharpe, V. De Quattro, J. N. Bella, G. de Simone, J. F. Walker, R. T. Hahn, and B. Dahlöf. 2001. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension: the prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (preserve) trial. *Circulation* 104: 1248-1254.
86. Pitt, B., N. Reichek, R. Willenbrock, F. Zannad, R. A. Phillips, B. Roniker, J. Kleiman, S. Krause, D. Burns, and G. H. Williams. 2003. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 108: 1831-1838.
87. Brilla, C. G., L. Matsubara, and K. T. Weber. 1996. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis. *Hypertension* 28: 269-275.
88. Galzerano, D., P. Tammara, L. del Visco, D. Lama, A. Galzerano, R. Breglio, B. Tuccillo, G. Paolisso, and P. Capogrosso. 2005. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 18: 1563-1569.
89. Liebson, P. R., G. A. Grandits, S. Dianzumba, R. J. Prineas, R. H. Grimm, J. D. Neaton, and J. Stamler. 1995. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 91: 698-706.
90. Tsioufis, C., G. Georgiopoulos, D. Oikonomou, C. Thomopoulos, N. Katsiki, A. Kasiakogias, C. Chrysochoou, D. Konstantinidis, T. Kalos, and D. Tousoulis. 2017. Hypertension and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Connecting the Dots. *Curr Vasc Pharmacol* 16: 15-22.
91. von Roeder, M., K. P. Rommel, J. T. Kowallick, S. Blazek, C. Besler, K. Fengler, J. Lotz, G. Hasenfuß, C. Lücke, M. Gutberlet, G. Schuler, A. Schuster, and P. Lurz. 2017. Influence of Left Atrial Function on Exercise Capacity and Left Ventricular Function in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 10:
92. Oki, T., H. Miyoshi, Y. Oishi, Y. Mizuguchi, N. Ara, and A. Iuchi. 2014. The impact of hypertension as a road to heart failure with preserved ejection fraction: diagnostic value of two-dimensional speckle tracking echocardiography for the early impairment of left atrial-left ventricular-arterial coupling. *Curr Hypertens Rev* 10: 177-188.
93. Beltrami, M., A. Palazzuoli, L. Padeletti, E. Cerbai, S. Coiro, M. Emdin, R. Marcucci, D. Morrone, M. Cameli, K. Savino, R. Pedrinelli, G. Ambrosio, and S. R. T.-U. Società Italiana di Cardiologia. 2018. The importance of integrated left atrial evaluation: From hypertension to heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Clin Pract* 72:
94. Aung, S. M., A. Güler, Y. Güler, A. Huraibat, C. Y. Karabay, and I. Akdemir. 2017. Left atrial strain in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz* 42: 194-199.
95. Tzikas, S., T. Keller, P. S. Wild, A. Schulz, I. Zwiener, T. Zeller, R. B. Schnabel, C. Sinning, E. Lubos, J. Kunde, T. Münzel, K. J. Lackner, and S. Blankenberg. 2013. Midregional pro-atrial natriuretic peptide in the general population/Insights from the Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med* 51: 1125-1133.
96. Li, P., Y. Luo, and Y. M. Chen. 2013. B-type natriuretic peptide-guided chronic

- heart failure therapy: a meta-analysis of 11 randomised controlled trials. *Heart Lung Circ* 22: 852-860.
97. Mancia, G., G. De Backer, A. Dominiczak, R. Cifkova, R. Fagard, G. Germano, G. Grassi, A. M. Heagerty, S. E. Kjeldsen, S. Laurent, K. Narkiewicz, L. Ruilope, A. Rynkiewicz, R. E. Schmieder, H. A. Boudier, A. Zanchetti, A. Vahanian, J. Camm, R. De Caterina, V. Dean, K. Dickstein, G. Filippatos, C. Funck-Brentano, I. Hellems, S. D. Kristensen, K. McGregor, U. Sechtem, S. Silber, M. Tendera, P. Widimsky, J. L. Zamorano, S. Erdine, W. Kiowski, E. Agabiti-Rosei, E. Ambrosioni, L. H. Lindholm, M. Viigimaa, S. Adamopoulos, E. Agabiti-Rosei, E. Ambrosioni, V. Bertomeu, D. Clement, S. Erdine, C. Farsang, D. Gaita, G. Lip, J. M. Mallion, A. J. Manolis, P. M. Nilsson, E. O'Brien, P. Ponikowski, J. Redon, F. Ruschitzka, J. Tamargo, P. van Zwieten, B. Waeber, B. Williams, O. A. H. O. T. E. S. O. H. Management, and S. O. C. European. 2007. 2007 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* 25: 1105-1187.
98. European, S. O. H.-E. S. O. C. G. C. 2003. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 21: 1011-1053.

8 THESEN

1. Zur Basisuntersuchung besteht eine Korrelation zwischen systolischer Blutdruckhöhe und den linksventrikulären Parametern LVMMi, IVSd und LVPWd für die Gesamtpopulation.
2. In der Längsschnittbeobachtung lässt sich für die Gesamtpopulation keine Korrelation zwischen der systolischen Blutdruckhöhe und den linksventrikulären Parametern LVMMi, IVSd und LVPWd nachweisen.
3. Das NTproBNP stieg über den Nachbeobachtungszeitraum bei allen Probanden, die mindestens zu einem Zeitpunkt der Studie die Kriterien einer Form der Herzinsuffizienz erfüllten, weiter an, unabhängig von der weiteren Entwicklung der Herzinsuffizienz.
4. Bei den Probanden mit inzidenter HFpEF lässt sich über den Follow-Up-Zeitraum eine signifikante Vergrößerung des LADs und der LVMMi zeigen.
5. Eine Korrelation zwischen Blutdruckhöhe und LADs-Vergrößerung lässt sich bei den Probanden mit inzidenter HFpEF nicht darstellen.
6. Bei den Probanden mit inzidenter HFrEF lässt sich über den Follow-Up-Zeitraum eine nicht signifikante Verkleinerung des LADs beobachten.
7. Eine Korrelation zwischen Blutdruckhöhe und Entwicklung der LVMMi lässt sich bei den Probanden mit inzidenter HFrEF nicht belegen.

Lebenslauf

Name: Andreas Fahrig

Geboren: 02.09.1982 in Halle (Saale)

Konfession: römisch-katholisch

Anschrift: Fliederweg 6, 06198 Salzatal OT Lieskau

Familienstand: verheiratet, 3 Kinder

Schulbildung: Gymnasium an der Bergmannsallee, Lutherstadt Eisleben
15.06.2002 Reifezeugnis (Abitur)

Wehrdienst: 01.10.2002 – 30.06.2003 SanReg 13, VBK 81

Studium: 01.10.2003 – 16.06.2011
Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

Beruf: 22.02.2010 – 23.01.2011
Praktisches Jahr
Tertial 1 Klinik für Dermatologie und Venerologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Tertial 2 Klinik für Innere Medizin III an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Tertial 3 Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

16.06.2011
Approbation als Arzt

01.09.2011 – 23.08.2017
Tätigkeit als Arzt in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

24.08.2017 – 24.02.2019
Tätigkeit als Facharzt in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Ab 01.04.2019
Angestellter Facharzt im MVZ Dreiländer-Eck Halle (Saale)

Halle (Saale), den

Selbstständigkeitserklärung

Ich, Andreas Fahrig, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Auswirkungen der arteriellen Hypertonie auf strukturelle und funktionelle echokardiographische Parameter im zeitlichen Verlauf – eine Längsschnitt-Untersuchung der CARLA-Studie über 4 Jahre an älteren Probanden der Stadt Halle (Saale)“ unter der Leitung von Prof. Dr. med. habil. Karl Werdan selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertationsschrift aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet (Amtsblatt der MLU Nr. 5, 02.07.09).

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Halle (Saale), den

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertationsschrift vorgelegt.

Halle (Saale), den

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. habil. Karl Werdan danke ich für die Ermöglichung der Promotion und die konstruktive Kritik bei der Durchsicht des Manuskripts. Ganz besonders danke ich Ihm für seine Hilfestellung, seinen Rat, für die langjährige Verbundenheit, seinen Zuspruch und nicht zuletzt für seine Geduld.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting, Herrn Dr. rer. medic. Alexaner Kluttig, Herrn Dr. rer. medic. Daniel Tiller und Herrn Dr. med. Daniel Medenwald des Instituts für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik für die kollegiale Zusammenarbeit und Unterstützung bei statistischen Fragestellungen.

Mein Dank gilt auch meiner Familie, insbesondere meiner Frau Katharina Fahrig und meinem Vater Richard Fahrig, für ihr Verständnis, ihre Unterstützung und Geduld.

Nicht zuletzt danke ich Herrn Prof. Dr. Wolfgang Marsch, Herrn Dr. Sebastian Nuding sowie Herrn Florian Höpfner für Ihre Loyalität, für Ihr unablässiges Erinnern und Mahnen sowie die langjährige Hilfsbereitschaft.
