

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Prädiktoren der körperlichen Belastungstoleranz in Phänotypen der kardialen,
linksventrikulären Geometrie**

Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von

Felix Steffen Müller
aus Göppingen

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

10. November 2020

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung und Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Definition: Biomarker.....	3
2.2 Natriuretische Peptide.....	4
2.3 Linksventrikuläre Hypertrophie.....	18
2.4 Herzinsuffizienz.....	46
2.5 Grundlagen der Spiroergometrie.....	53
3 Material und Methoden	64
3.1 Charakterisierung der MyoVasc-Studie.....	64
3.2.3 Körperliche Untersuchung und Echokardiographie.....	75
3.2.4 Erfassung von Vitalparametern, Anthropometrie, venöser Blutentnahme und Biomarkern.....	79
3.6 Statistische Methodik.....	88
4 Ergebnisse	90
4.1 Charakterisierung des Analysekollektivs.....	90
4.2 Assoziation von NT-proBNP und kardialer Geometrie mit der körperlichen Belastungstoleranz.....	102
4.3 Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf Belastungstoleranz.....	112
4.4 Prognostische Relevanz der Interaktion von NT-proBNP und LVMH.....	114
4.5 Analyse für die Sauerstoffaufnahme an VT1/2 als abhängige Variablen ..	116
4.6 Sensitivitätsanalyse für Respiratory exchange ratio >1.0.....	117

5	Diskussion	119
5.1	Herzinsuffizienz-Phänotypen in Gruppen der linksventrikulären Geometrie 120	
5.2	Natriuretische Peptide und kardiale Geometrie	122
5.3	Natriuretische Peptide und kardiorespiratorische Fitness	124
5.4	Kardiale Geometrie und kardiorespiratorische Fitness	128
5.5	Wissenschaftliche Kontroversen in der Quantifizierung der linksventrikulären Geometrie.....	140
5.7	Kardiale Geometrie, natriuretische Peptide und Prognose	143
5.8	Medikamentöse Therapie und die Regression der linksventrikulären Hypertrophie.....	145
5.9	Herzinsuffizienz-bedingte Einschränkungen der körperlichen Belastungstoleranz	147
5.10	Determinanten der körperlichen Belastungstoleranz	159
5.11	Limitationen der Analyse.....	173
5.12	Klinische Implikationen.....	175
6	Zusammenfassung	176
7	Literaturverzeichnis	178
8	Anhang	232
8.1	Methodenteil	232
8.2	Ergebnisteil.....	238
8.2.1	Gesamtkollektiv	238
8.2.2	Subkollektiv ohne Adipositas	241
8.2.3	Sensitivitätsanalyse für Subkollektiv RER >1.0.....	243
	Danksagung	253

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kardiale Plastizität als Grundlage des linksventrikulären Remodelings und ihre verschiedenen Expressionsformen auf Basis typischer Stimuli.	19
Abbildung 2: Einteilung der linksventrikulären Geometrie nach Relative Wall Thickness (RWT) und Left Ventricular Mass Index (LVMI).	22
Abbildung 3: Konzept der Pathogenese der linksventrikulären Hypertrophie.....	28
Abbildung 4: Flussdiagramm Studienablauf.	71
Abbildung 5: Screening des Analysekollektivs.....	91
Abbildung 6: Verteilung der LV-Phänotypen im Analysekollektiv.	92
Abbildung 7: Histogramm für Verteilung der kontinuierlichen Parameter der LV Geometrie für das gesamte Analysekollektiv.....	96
Abbildung 8: Verteilung der NT-proBNP-Serumkonzentrationen im Analysekollektiv	98
Abbildung 9: Verteilung von peak VO ₂ im Analysekollektiv.....	99
Abbildung 10: Peak VO ₂ stratifiziert nach Phänotypen der linksventrikulären Geometrie	100
Abbildung 11: Bivariate Assoziationen von LVMH, RWT und ln(NT-proBNP) mit peak VO ₂	103
Abbildung 12: Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für peak VO ₂ als abhängige und linksventrikuläre Phänotypen als unabhängige Variablen..	105
Abbildung 13: Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für peak VO ₂ als abhängige und LVMH sowie RWT als unabhängige Variablen.....	106
Abbildung 14: Graphische Darstellung der Interaktion von NT-proBNP mit LVM. Effekt einer Zunahme der NT-proBNP-Konzentration auf peak VO ₂ in Abhängigkeit von LVM.	110
Abbildung 15: Graphische Darstellung der Interaktion von NT-proBNP mit LVM. Effekt einer Veränderung der LVM auf peak VO ₂ in Abhängigkeit von NT-proBNP.	111
Abbildung 16: Verteilung der Respiratory Exchange Ratio (RER) im Analysekollektiv.	238

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kardiale und extrakardiale Einflussfaktoren, die zur Erhöhung der Konzentrationen von BNP und NT-proBNP führen können.	10
Tabelle 2: Vergleich der Empfehlungen in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und American Heart Association (AHA) zum Einsatz natriuretischer Peptide als Biomarker in Patienten mit Herzinsuffizienz (HI).....	17
Tabelle 3: Verteilung der Phänotypen linksventrikulärer Geometrie in ausgewählten Studien.....	27
Tabelle 4: Sekundäre klinische Endpunkte der MyoVasc-Studie	68
Tabelle 5: Untersuchungsablauf im Studienzentrum.....	72
Tabelle 6: Medikamentenklassen mit korrespondierendem ATC-Code.	74
Tabelle 7: Demographische Charakteristika des Analysekollektivs stratifiziert nach linksventrikulärer Geometrie.....	90
Tabelle 8: Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Analysekollektiv stratifiziert nach linksventrikulärer Geometrie.....	93
Tabelle 9: Verteilung von Komorbiditäten im Analysekollektiv stratifiziert nach linksventrikulärer Geometrie.....	94
Tabelle 10: Kardiovaskuläre Medikation im Analysekollektiv stratifiziert nach linksventrikulärer Geometrie.....	95
Tabelle 11: Echokardiographische Charakteristika des Analysekollektivs stratifiziert nach linksventrikulärer Geometrie.....	97
Tabelle 12: NT-proBNP-Konzentrationen und Nierenfunktion im Analysekollektiv stratifiziert nach linksventrikulärer Geometrie.....	98
Tabelle 13: Spiroergometrische Charakteristika des Analysekollektivs stratifiziert nach linksventrikulärer Geometrie.....	101
Tabelle 14: Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für die Assoziation von NT-proBNP in einzelnen linksventrikulären Phänotypen (unabhängige Variablen) mit peak VO ₂ (abhängige Variable).	107
Tabelle 15: Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für peak VO ₂ als abhängige und LVMH, RWT sowie korrespondierende Interaktionsterme mit NT-proBNP als unabhängige Variablen.	109

Tabelle 16: Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalysen für einzelne Risikofaktoren als unabhängige Variablen und peak VO ₂ als abhängige Variable. Linien trennen Einzelmodelle.	113
Tabelle 17: Endpunkte der MyoVasc-Studie für das Analysekollektiv.	114
Tabelle 18: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse (Gesamtmortalität) und Cox-Regression mit Competing-Risk-Regressionsanalyse (weitere Endpunkte) für ln(NT-proBNP)*LVMH im Gesamtkollektiv.	115
Tabelle 19: Gegenüberstellung der Diagnosekriterien der Framingham Heart Study für chronische Herzinsuffizienz und der klinischen Diagnostik in der MyoVasc-Studie.	233
Tabelle 20: Klassifizierung des Körpergewichts anhand BMI nach WHO-Richtlinien	234
Tabelle 21: Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für die Assoziation von NT-proBNP in einzelnen linksventrikulären Phänotypen (unabhängige Variablen) mit peak VO ₂ (abhängige Variable). M3.	239
Tabelle 22: Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für peak VO ₂ als abhängige und LVMH, RWT sowie korrespondierende Interaktionsterme mit NT-proBNP als unabhängige Variablen. M1+M2.....	240
Tabelle 23: Endpunkte der MyoVasc-Studie für das Subsample ohne Adipositas.	241
Tabelle 24: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse (Gesamtmortalität) und Cox-Regression mit Competing-Risk-Regressionsanalyse (weitere Endpunkte) für ln(NT-proBNP)*LVMH für das Subsample ohne Adipositas..	242
Tabelle 25: Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für die Assoziation von NT-proBNP in einzelnen linksventrikulären Phänotypen (unabhängige Variablen) mit peak VO ₂ (abhängige Variable). M1, M2, Subkollektiv RER>1.0.	244
Tabelle 26: Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für die Assoziation von NT-proBNP in einzelnen linksventrikulären Phänotypen (unabhängige Variablen) mit peak VO ₂ (abhängige Variable). M3, Subkollektiv RER>1.0.	245
Tabelle 27: Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für peak VO ₂ als abhängige und LVMH, RWT sowie korrespondierende Interaktionsterme mit NT-proBNP als unabhängige Variablen. M1, M2, Subkollektiv RER>1.0.	246
Tabelle 28: Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für Peak VO ₂ als abhängige und LVMH, RWT sowie korrespondierende Interaktionsterme mit NT-proBNP als unabhängige Variablen. Subkollektiv RER >1.0 M3.	247

Tabelle 29: Endpunkte der MyoVasc-Studie in der Sensitivitätsanalyse für RER >1.0.	248
Tabelle 30: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse (Gesamtmortalität) und Cox-Regression mit Competing-Risk-Regressionsanalyse (weitere Endpunkte) für ln(NT-proBNP)*LVMH in der Sensitivitätsanalyse für RER >1.0.....	249
Tabelle 31: Endpunkte der MyoVasc-Studie in der Sensitivitätsanalyse für RER >1.0 unter Ausschluss von Individuen mit Adipositas.	250
Tabelle 32: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse (Gesamtmortalität) und Cox-Regression mit Competing-Risk-Regressionsanalyse (weitere Endpunkte) für ln(NT-proBNP)*LVMH in der Sensitivitätsanalyse für RER >1.0 unter Ausschluss von Individuen mit Adipositas.	251

Abkürzungsverzeichnis

AF / VHF	Atrial Fibrillation / Vorhofflimmern
AHA	American Heart Association
AKD	Asymptomatische kardiale Dysfunktion
Ang II	Angiotensin II
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities (Studie)
avDO ₂	Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain oder B-Typ natriuretic peptide
BSA	Body Surface Area = Körperoberfläche
CHS	Cardiovascular Health Study
CI	Confidence Interval = Konfidenzintervall
CMR	Cardiac magnetic resonance = kardiale Magnetresonanztomographie
CO	Cardiac Output, synonym: Herzminutenvolumen
ConH	Konzentrische Hypertrophie
ConRem	Konzentrisches Remodeling
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease = chronisch- obstruktive Lungenerkrankung
CPET oder CPX	Cardiopulmonary Exercise Testing = Spiroergometrie
CT	Computertomographie
CVRF	Kardiovaskulärer Risikofaktor
DBP	Diastolic Blood Pressure = Diastolischer Blutdruck
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DD	Diastolische Dysfunktion
E/E'	E/E'-Verhältnis (Ratio der Geschwindigkeit des frühen (early, E) Mitraleinstroms und der korrespondierenden Geschwindigkeit des Mitralklappenannulus)
EACPR	European Association of Preventive Cardiology & Rehabilitation
EccH	Exzentrische Hypertrophie
EDV	End-diastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiographie

EOV	Exercise Oscillatory Ventilation = oszillatorisches Atemmuster unter Belastung
ESC	European Society of Cardiology
ESV	End-systolisches Volumen
etCO ₂	Endtidales CO ₂
FHS	Framingham Heart Study
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HF	Heart Failure / Herzinsuffizienz
HFmrEF	Heart Failure with mid-range ejection fraction / Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Heart Failure with preserved ejection fraction / Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Heart Failure with reduced ejection fraction / Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HMV	Herzminutenvolumen
HR	Hazard Ratio
Hs-TnI	High-sensitivity-Troponin I / hochsensitives Troponin I
Htx	Herztransplantation
KHK	Koronare Herzkrankheit
Ln / log	logarithmiert
LV	Linksventrikulär / Linker Ventrikel
LVEDP	Left ventricular end-diastolic filling pressure = linksventrikulärer end-diastolischer Füllungsdruck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVIDd	Left ventricular inner diameter end diastole = enddiastolischer linksventrikulärer Diameter
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMH	Linksventrikuläre Masse indexiert für Körperhöhe ^{2.7}
LVMi	Linksventrikulärer Masse-Index
MI	Myokardinfarkt
mRNA	Messenger Ribonuclein Acid (Ribonukleinsäure)
MRT	Magnetresonanztomographie

NormGeo oder NG	Normale Geometrie
NP	Natriuretische Peptide
NSTEMI	Non-ST-elevation-myocardial-infarction = Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
NT-proBNP	N-terminales-proBrain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association (Dyspnoe-Klassifikation bei Herzinsuffizienz)
OR	Odds Ratio
p	p-Wert (Signifikanzniveau)
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure = pulmonalkapillärer Verschlussdruck
Peak VO ₂	Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RER	Respiratory Exchange Ratio
RV	Rechter Ventrikel
RWT	Relative Wall Thickness = Relative linksventrikuläre Wanddicke
SBP	Systolic Blood Pressure = Systolischer Blutdruck
SD	Standard Deviation = Standardabweichung
SNS	Sympathisches Nervensystem
STEMI	ST-elevation-myocardial-infarction = ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
Tn	Troponine
TN	Teilnehmer
VCO ₂	Kohlenstoffdioxidabgabe
VE	Ventilation
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VO ₂ an VT 1 / AT	Sauerstoffaufnahme an der ventilatorischen Schwelle 1 / Anaerobic Threshold = Anaerobe Schwelle
vs.	versus
WtHR	Waist-to-Height-Ratio

1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Die Herzinsuffizienz (HI) stellt als klinisches Syndrom die Endstrecke verschiedenster kardiovaskulärer Erkrankungen dar, auf deren Gesamtheit global die höchste krankheitsassoziierte Mortalität zurückzuführen ist (1, 2, 3). Als häufige Ursache für krankheitsbedingte Hospitalisierungen in Industrienationen mit stetig steigender Prävalenz verursacht das Herzinsuffizienz-Syndrom extrem hohe Gesundheitskosten und zählt angesichts der Mortalität, die mit häufigen malignen Neoplasien vergleichbar ist, zu den größten medizinischen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts (4, 5, 6, 7, 8, 9).

Die Limitation der körperlichen Belastungstoleranz bei der HI, die sich als belastungsassoziierte Dyspnoe und peripher-muskuläre Erschöpfung manifestiert, wird als Kardinalsymptom verstanden und kann mittels der Spiroergometrie objektiviert werden (10, 11, 12). Die Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung, peak VO_2 , hat sich hierbei als zentraler Parameter zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos gesunder (13) wie auch an HI erkrankter (14) Individuen etabliert und sich als starker Prädiktor der HI-assoziierten Mortalität bewiesen (14).

Als wesentlich für die Entwicklung und Progression des HI-Syndroms hat sich weiterhin das pathologische Remodeling der kardialen Struktur und Funktion herausgestellt (15). Während eine Zunahme der kardialen Masse im Sport-Athleten als adaptive, benigne Hypertrophie gilt (15, 16), stellen die arterielle Hypertonie als Ursache chronischer Drucküberladung oder eine durch andere kardiovaskuläre Erkrankungen verursachte Volumenüberladung hämodynamische Stressoren dar, die zu einer pathologischen linksventrikulären Hypertrophie (LVH) führen (15, 17). Assoziiert mit systolischer und diastolischer Dysfunktion reflektiert die LVH das Ausmaß eines durch kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten vermittelten kardialen Endorganschadens und hat sich über die letzten Jahrzehnte als wichtiger Biomarker des CV-Risikos etabliert (18, 19, 20, 21). Je nach ursächlicher Pathologie können verschiedene Phänotypen der linksventrikulären Geometrie differenziert werden (17), die für differente HI-Subtypen prädisponieren: Während die konzentrische LVH häufiger eine diastolische HI (HFpEF) zur Folge hat, sind Individuen mit exzentrischer oder dilatativer LVH eher dem Risiko einer systolischen HI (HFrEF) ausgesetzt (22).

Natriuretische Peptide, insbesondere das Brain Natriuretic Peptide (BNP) und sein Spaltprodukt NT-proBNP, werden als Konsequenz hämodynamischer Belastung aus dem Kardiomyozyten freigesetzt und erfüllen als Blutdruck- und Volumenregulatoren eine kardioprotektive Funktion (23, 24). Beide gelten als essentielle laborchemische Biomarker zur Diagnostik, Risikostratifizierung und Prognoseabschätzung des HI-Syndroms (25, 26, 27). Auch die Rolle des natriuretischen Systems als Prädiktor der kardiorespiratorischen Fitness (CRF) und des funktionellen Status in HI-Patienten ist gut dokumentiert (28, 29, 30, 31), ebenso wie komplexe Assoziationen mit der kardialen Geometrie (32, 33, 34, 35).

Unter den potentiellen Einflussfaktoren der Sauerstofftransportkette im HI-Patienten, die zu einer eingeschränkten körperlichen Belastungstoleranz führen, ist der Einfluss der kardialen Geometrie bisher unzureichend untersucht. Amery et al. beschrieben bereits 1967 in hypertensiven Patienten ein inverses Verhältnis des Grads der arteriellen Hypertension mit der Sauerstoffaufnahme unter Belastung (36). Dies suggeriert, dass eine durch Drucküberladung vermittelte LVH zu einer eingeschränkten Belastungstoleranz beitragen könnte. Umgekehrt fand sich in Athleten eine starke, positive Korrelation der LVM mit der maximalen Sauerstoffaufnahme (16, 37), sodass die adaptive LVH im Sinne des „Sportlerherzens“ klar mit einer verbesserten Belastungstoleranz assoziiert ist. Für den Einfluss einer pathologischen LVH auf die CRF existiert nur eine limitierte Evidenzbasis (38, 39, 40, 41, 42, 43, 44), wobei insbesondere die konzentrische LVH mit einer Belastungsintoleranz in Verbindung gebracht wurde (39, 44). Angesichts der HI-bedingten Krankheitslast in der Bevölkerung und der Schlüsselrolle kardialer Struktur in der Progression des HI-Syndroms sollte im Rahmen der prospektiven MyoVasc-Kohortenstudie in einem Kollektiv von Individuen mit chronischer HI der Einfluss verschiedener Phänotypen linksventrikulärer Geometrie auf die körperliche Belastungstoleranz untersucht werden. Insbesondere sollte die Hypothese überprüft werden, dass sich NT-proBNP als Prädiktor der kardiorespiratorischen Fitness in Individuen mit LVH eignet und darüber hinaus als Surrogat der hämodynamischen Situation Information über die Genese geometriebedingter Einschränkungen der körperlichen Belastungstoleranz liefert. Zuletzt soll der prognostische Nutzen einer kombinierten HI-Phänotypisierung aus laborchemischen, spiroergometrischen und echokardiographischen Parametern untersucht werden, woraus sich gegebenenfalls Implikationen für die Risikostratifizierung von HI-Patienten ableiten lassen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Definition: Biomarker

Biomarker steht als Schachtelwort für „biologischer Marker“, das über die letzten Jahrzehnte von unterschiedlichen Organisationen definiert wurde: Die 2001 vom International Programme of Chemical Safety (IPCS), einem Zusammenschluss des Umweltprogramms der Vereinten Nationen (UN) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO), veröffentlichte Definition charakterisiert Biomarker als „jegliche(n) Substanz, Struktur oder Prozess, die/der im Körper oder seinen Produkten gemessen werden und die Inzidenz von Outcome oder Erkrankung beeinflussen oder vorhersagen kann“ (übersetzt nach (45)).

Die Biomarkers Definitions Working Group definierte Biomarker im Jahr 2001 als „Charakteristikum, das objektiv gemessen und evaluiert wird als ein Indikator normaler biologischer Prozesse, pathologischer Prozesse oder pharmakologischer Antworten auf eine therapeutische Intervention“ (übersetzt nach (46)).

Hauptapplikationen von Biomarkern im kardiovaskulären Bereich sind die frühzeitige Detektion von sub-klinischen Erkrankungsstadien, Diagnose eines akuten oder chronischen Syndroms, Risikostratifizierung, das Monitoring von Krankheitsprogression und Ansprechverhalten der Therapie sowie die Therapieselektion (47). Biomarker, die diese Funktionen erfüllen, können im Rahmen klinischer Studien gegebenenfalls als Ersatz für klinische Endpunkte wie Mortalität als sogenannte Surrogat-Endpunkte verwendet werden (46).

Für die Entwicklung neuer Biomarker gelten neben präziser, reproduzierbarer und schneller Messmethodik auch der inkrementelle Informationsgewinn und Vorteil im Patientenmanagement gegenüber etablierten diagnostischen Techniken als Kriterien (47).

2.2 Natriuretische Peptide

2.2.1 Historie und Einordnung in das neurohumorale System

Natriuretische Peptide (NP) sind zentrale endokrine und parakrine Regulatoren der körpereigenen Volumen- und Blutdruckhomöostase und schützen das kardiovaskuläre System vor dem schädlichen Einfluss einer volumen- oder druckbedingten Überladung. Diese kardioprotektive Wirkung wird hauptsächlich durch Diurese, Natriurese und Vasodilatation vermittelt (23, 24, 48, 49, 50, 51).

Zur Gruppe der körpereigenen, humanen NP zählen aktuell fünf Peptide. In den späten 1980er-Jahren wurden primär das atriale natriuretische Peptid (ANP, 1981) (52), Urodilatin (1988) (53) und das B-Typ oder Brain-Type natriuretische Peptid (BNP, 1988)(54) isoliert. Die Entdeckungen des C-Typ natriuretischen Peptids (CNP) (55) und D-Typ natriuretischen Peptids (DNP) (56) folgten in den Jahren 1990 und 2002. Auch in anderen Mammalia, wie Maus, Ratte (Erstisolation ANP), Hund oder Schwein (Erstisolation BNP), sowie weiteren Nicht-Säugetieren konnten NP isoliert werden (23). Dies hat wichtige Implikationen für tierexperimentelle Studien.

ANP, BNP und CNP sind die für die physiologische Funktion bedeutendsten NP (48). Während die Synthese und Sekretion von ANP und BNP hauptsächlich kardial durch einen kardiomyozytären Dehnungsreiz und erhöhten transmuralen Druck vermittelt wird, reagieren gefäßständige Endothelzellen auf den Einfluss von Zytokinen mit der Ausschüttung von CNP (49, 57). NP sind Teil eines komplexen neuroendokrinen Gleichgewichts, zu dem als Gegenspieler unter anderen die „klassischen“ neurohormonale Einflussgrößen, das sympathische Nervensystem und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), beitragen. Die Aktivierung beider ist primär als adaptiver Mechanismus zu verstehen, der bei Hypotonie oder Volumenmangel durch positiv inotrope Wirkung, Vasokonstriktion und konsekutive Volumenretention die Zirkulation aufrecht erhält, um eine adäquate Organperfusion zu gewährleisten, beispielsweise im Falle einer akuten Herzinsuffizienz (Arbeiten um E. Braunwald (2, 58). Bei persistierender neurohormonaler Aktivierung schlägt dieser Effekt jedoch ins Gegenteil um: Chronische Vasokonstriktion, Volumenretention sowie direkte myokardiale Schädigung durch Katecholamine und Angiotensin II als RAAS-

Schlüsselhormon zählen zu den Hauptsäulen der Pathogenese des Herzinsuffizienz-Syndroms (Neurohormonale Hypothese nach Packer) (59).

Anstiege der zirkulatorischen Konzentrationen von ANP und BNP bei neurohormonaler Überaktivierung sind Korrelat der kompensatorischen Hochregulation des NP-Systems und reflektieren sowohl im asymptomatischen als auch klinisch manifest herzinsuffizienten Patienten eine hämodynamische Dysregulation. Dies prädestiniert insbesondere BNP und sein Spaltprodukt NT-proBNP, welches erstmals von Hunt et al. im Plasma herzinsuffizienter Patienten nachgewiesen wurde (60), für ihre Rolle als zentrale Biomarker des HI-Syndroms (25, 27). Neben ihrer diuretischen und vasodilatativen Funktion wurden für NP eine Vielzahl pleiotroper Effekte beobachtet, die seit mehreren Jahrzehnten im Mittelpunkt intensiver Forschung stehen (49, 50). Die folgende Charakterisierung bezieht sich aufgrund der großen Datenmenge zu NP ausschließlich auf BNP und NT-proBNP als wichtigste HI-Biomarker.

2.2.2 BNP-Gen, Transkription und Synthese

Das BNP-Gen *NPPB* (natriuretic peptide precursor B) ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 1 lokalisiert (1p36.22) (61). BNP wird hauptsächlich kardial exprimiert, wobei in wesentlich geringerem Ausmaß auch extrakardiale BNP-Quellen beschrieben sind, so u.a. Hirn und Lunge (23). Intrakardial wird BNP sowohl atrial als auch ventrikulär synthetisiert, wobei abhängig von der transkriptionellen Regulation des *NPPB* 70% - ca. 90% des freigesetzten BNP aufgrund der höheren Masse der Ventrikel aus ventrikulärer Synthese stammen (23). Zu den Stimuli der BNP-Transkription zählen, neben dem Hauptstimulus des mechanischen Stresses, die ischämische Schädigung des Kardiomyozyten, Angiotensin II, Endothelin-1 und β -adrenerge Agonisten sowie das Schilddrüsenhormon Triiodthyronin (T₃) (23, 49). Zentrale Regulatoren der Expression sind dabei Kinasen aus den Familien MAPK (Mitogen-activated protein kinases), ERK (extracellular signal-regulated kinase) sowie GATA4 und weiteren Effektoren, die häufig auch als wichtige Transkriptionsfaktoren die kardiale Hypertrophie regulieren (23, 49).

Die Synthese und Sekretion verläuft stoßartig („burst“) und ohne relevante Speicherung in Granula (23, 48). Das initiale, posttranslationale Genprodukt ist prä-

proBNP₁₋₁₃₄, wobei sogleich eine Entfernung eines ringförmigen Signalpeptids (26 Aminosäuren) erfolgt, wodurch proBNP₁₋₁₀₈ entsteht (23). ProBNP₁₋₁₀₈ durch die proBNP-Konvertasen Furin und Corin in das biologisch inaktive, Amino-terminale (NT)-proBNP₁₋₇₆ und das biologisch aktive BNP₁₋₃₂ gespalten. BNP₁₋₃₂ zeichnet sich durch eine 17-AS-Ringstruktur aus. Alle drei Peptide sind sowohl im Myokard als auch in der Zirkulation nachweisbar (23, 49, 57).

Nachfolgend wurden durch Weiterentwicklung massenspektrometrischer Messverfahren weitere zirkulierende, niedermolekulare BNP-Formen mit variabler biologischer Aktivität beschrieben (23, 57) Dies hat Implikationen für aktuelle NT-proBNP-Assays, bei denen eine Cross-Reaktivität mit proBNP ein bekanntes Problem darstellt, welches zusätzlich durch Glykolisierung von NT-proBNP kompliziert wird und die Messgenauigkeit einschränkt (57). Somit kann das o.g. Syntheschema nur eine simplifizierte Übersicht der komplexen NP-Synthese und Prozessierung darstellen.

2.2.3 NP-Rezeptoren

Es sind drei verschiedene NP-Rezeptoren (NPR) bekannt: NPRA, NPRB und NPRC. Das biologisch inaktive NT-proBNP bindet an keinen der NP-Rezeptoren (23). NPR können in zwei Klassen aufgeteilt werden:

Über die Guanylyl-Cyclase-gekoppelten Rezeptoren Typ A und B (GC-A oder NPRA oder GC-B und NPRB) vermitteln NP ihre biologische Wirkung (23, 48, 49, 50). NPRA bindet ANP und BNP, während CNP der einzige Ligand von NPRB ist. Bei Bindung von NP katalysieren die aktivierten Rezeptoren die Umwandlung von Guanosintriphosphat zu cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP). Der Second Messenger cGMP aktiviert wiederum die Proteinkinase G, die als wichtigstes Effektormolekül die biologische Wirkung mediiert (49, 50). Zu den NPRA/B-exprimierenden Zielzellen gehören neben Kardiomyozyten auch kardiale Fibroblasten, vaskuläre glattmuskuläre Zellen, Adipozyten und weitere Zelltypen im ganzen Körper (49).

Der NP-Clearance-Rezeptor NPRC weist keine intrazelluläre Domäne auf und vermittelt das Entfernen von ANP, BNP und CNP aus der Zirkulation, die alle Liganden sind. Weiterhin ist NPRC mit einem inhibitorischen Guanin-nukleotid-

bindenden-Protein (G_i)-Signalweg gekoppelt, der bei Aktivierung den cGMP-Spiegel senkt (49, 50). NPRC wird ebenfalls von einer Reihe von Zelltypen exprimiert, darunter befinden sich u.a. neben Kardiomyozyten, Fibroblasten und vaskulären glattmuskulären Zellen auch Thrombozyten, Chondrozyten und Neurone (49).

2.2.4 Biologische Wirkung natriuretischer Peptide

Weit über ihr „klassisches“ Wirkspektrum der Diurese, Natriurese und Vasodilatation hinaus vermitteln die NP und insbesondere BNP eine Vielzahl kardiovaskulärer und metabolischer Effekte, die noch nicht vollumfänglich erforscht sind. NPRA ist hierbei als Rezeptor von herausragender Bedeutung (23, 48, 49, 62).

Die Effekte auf das kardiovaskuläre System stehen zum einen im Zeichen der hämodynamischen Entlastung über die Senkung der Vor- und Nachlast: Zentral erfolgt eine Verminderung des Sympathikotonus. Über Vasodilatation wird die Koronarperfusion gesteigert und der Blutdruck gesenkt. Weiterhin sind Angiogenese-fördernde Effekte sowohl für das Myokard als auch für die periphere Skelettmuskulatur beschrieben, ebenso wie anti-atherosklerotische Eigenschaften. Renal erfolgt die beschriebene Steigerung der Diurese und Natriurese sowie die Hemmung des RAAS (23, 48, 49, 50). Weiterhin hat sich BNP als einer der zentralen Regulatoren des kardialen Remodelings erwiesen und übt hier antihypertrophische, antifibrotische und antiapoptotische Effekte aus (23, 49), was im Kapitel 2.3.13 detailliert beschrieben wird. Hohe BNP-Konzentrationen im embryonalen Herzen, die erst ca. 10 Jahre nach Geburt auf einen mit Adulten vergleichbaren Spiegel abfallen, suggerieren eine wichtige Rolle in der embryonalen Differenzierung und Proliferation von Kardiomyozyten (50).

Zunehmend werden auch zentrale metabolische Wirkungen von BNP wahrgenommen, die insbesondere in der Skelettmuskulatur mit einer Effizienzsteigerung des Energiemetabolismus einhergehen und sich durch erhöhte mitochondriale Biogenese und oxidative Kapazität auszeichnen. Der Insulinstoffwechsel wird durch gesteigerte pankreatische Insulinsekretion und verminderte Insulinresistenz beeinflusst. Es bestehen weiterhin hochkomplexe, Interaktionen mit dem Fettmetabolismus, die neben der Induktion von Lipolyse auch anti-inflammatorische Komponenten aufweisen (49). BNP interagiert mit Immunzellen

im peripheren Blut und ist dabei an der Regulation der monozytären Chemotaxis sowie der inflammatorischen Aktivierung von Makrophagen beteiligt (50). In Zusammenschau dieser Erkenntnisse kommt BNP somit auch die potentielle Rolle als Mediator des kardiovaskulären Risikos zu.

2.2.5 BNP-Eliminierung aus der Zirkulation

NP werden über zwei wesentliche Systeme eliminiert (23, 48, 50, 57): Zum einen vermittelt von NPRC, der NP nach Bindung internalisiert, wonach der intrazelluläre Abbau erfolgt (57). Hierbei spielen die NPRC-vermittelte Endocytose, lysosomale Hydrolyse der Liganden und das liganden-unabhängige Recycling des NPRC eine Rolle (50). BNP bindet mit deutlich niedrigerer Affinität an NPRC als ANP, was eine langsamere Degradation zur Folge hat (50, 57).

Zirkulierende NP werden außerdem enzymatisch abgebaut, wobei die Metalloprotease Neprilysin (NEP), auch Neutrale Endopeptidase genannt, hierbei das Schlüsselenzym darstellt (23, 48, 50, 57): Neprilysin ist neben dem Angiotensin-II-Rezeptor (ATII-R) die wesentliche pharmakologische Zielstruktur für Sacubitril/Valsartan, einen kombinierten Neprilysin/ATII-R-Inhibitor, der über die Hemmung des BNP-Abbaus dessen biologische Wirkung verstärkt (s.o.). Hierdurch erklärt sich neben einer gegenüber der HI-Standardtherapie überlegenen Wirkung auch das Nebenwirkungsprofil, das sich insbesondere durch Hypotension auszeichnet. Durch die Neprilysin-vermittelte Spaltung an zwei Angriffsstellen resultieren insgesamt drei Metaboliten (57). BNP wird durch Neprilysin verglichen mit ANP und CNP ca. 10-fach langsamer degradiert. Dies erklärt zusammen mit der niedrigen NPRC-Affinität die deutlich längere Halbwertszeit von BNP (ca. 22 min) im Vergleich mit ANP. Weitere am Abbau von BNP beteiligte Enzyme sind die Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4) und das Insulin Degrading Enzyme (DIE), die BNP an unterschiedlichen Stellen spalten. Darüber hinaus wird eine Beteiligung der Metalloprotease Meprin diskutiert (57).

NT-proBNP wird nicht über die o.g. aktiven Clearing-Mechanismen aus der Zirkulation entfernt, sondern passiv eliminiert (23, 48, 63). Hier ist der Anteil der renalen Clearance mit ca. 55-65% am höchsten, gefolgt von extraglomerulärer Extrahierung in Gastrointestinaltrakt, Skelettmuskulatur sowie im Kopf-Hals-Bereich

(63). Trotz inverser Korrelation der NT-proBNP-Konzentrationen mit der eGFR zeigt sich dabei die relative renale Exkretion auch bei moderat eingeschränkter Nierenfunktion nicht beeinträchtigt, was Palmer et al. einer womöglich erhöhten NT-proBNP-Sekretion im niereninsuffizienten Patienten attribuieren, möglicherweise beeinflusst von kardiovaskulären Komorbiditäten (63). Schwerere Einschränkungen der Nierenfunktion (eGFR <30 ml/min/1.73m²) sind jedoch mit deutlich erhöhten NT-proBNP-Werten vergesellschaftet (64). Da eine höhergradige Niereninsuffizienz ein häufiges Ausschlusskriterium in klinischen Studien darstellt, ist dieser Zusammenhang unzureichend untersucht. Auch BNP scheint teilweise zusätzlich über passive renale Exkretion eliminiert zu werden (23, 63), wobei aber die aktive Elimination über NPRC und NEP eine deutlich größere Rolle spielt. Demzufolge ist ebenfalls ein reziprokes Verhältnis der BNP-Konzentration zur Nierenfunktion zu beobachten, jedoch weniger stark ausgeprägt als für NT-proBNP (48, 64).

2.2.6 Unterschiede zwischen BNP und NT-proBNP

Obwohl BNP und NT-proBNP in äquimolaren Konzentrationen (1:1-Verhältnis) ausgeschüttet werden, finden sich im menschlichen Plasma bei deutlich unterschiedliche Halbwertszeiten (ca. 22min für BNP und 60-120 min für NT-proBNP) ca. 5-10-fach höhere NT-proBNP-Konzentrationen (48, 63). Dies spiegelt sich auch in den klinischen Messbereichen wider, die für BNP bei 0-5.000 pg/ml und für NT-proBNP zwischen 0-35.000 pg/ml liegen (48).

2.2.7 Determinanten von Konzentrationen natriuretischer Peptide in der Bevölkerung

Steigendes Alter zählt zu den Hauptdeterminanten erhöhter Konzentrationen von BNP und NT-proBNP in der Allgemeinbevölkerung, wie Daten der *Framingham Heart Study* und *Olmsted County Study* belegen (65, 66, 67). Dies wird, neben der erhöhten Prävalenz diastolischer Dysfunktion, auch auf eine verminderte NP-Biosynthese und Exkretion sowie Affinität für NPR-C zurückgeführt (48). Weiterhin besteht eine gut dokumentierte Assoziation des weiblichen Geschlechts mit erhöhten NP-Werten (65, 66, 68), die wahrscheinlich durch die unterschiedlichen

Sexualhormon-Konzentrationen bedingt ist: So wird angenommen, dass Androgene die NP-Synthese inhibieren, während Östrogene stimulierend wirken (68).

Auch die Ethnizität ist als Einflussfaktor zu beachten, beispielsweise wurden in Afroamerikanern höhere NP-Konzentrationen als in Kaukasiern beobachtet (69). Verglichen mit Kaukasiern zeigten sich in asiatisch-stämmigen HI-Patienten sowohl höhere (69) als auch ähnliche (70) NP-Konzentrationen. Der prognostische Wert der NP bleibt davon jedoch unbeeinflusst (69, 70). NP-Konzentrationen unterliegen einer Reihe weiterer kardialer und extrakardialer Einflussfaktoren, die bei ihrer klinischen Beurteilung bedacht werden müssen (Tab 1).

Gründe erhöhter NP-Konzentrationen <i>Kardial</i>	Gründe erhöhter NP-Konzentrationen <i>Non-kardial</i>
Links- und Rechtsherzinsuffizienz, auch durch Lungenarterienembolie ausgelöst	Fortschreitendes Alter und weibliches Geschlecht
LV-Dysfunktion	Anämie
Akutes Koronarsyndrom	Niereninsuffizienz
Myokarditis	Leberinsuffizienz i.R. einer Leberzirrhose und hydroper Dekompensation
LVH und Kardiomyopathien	Paraneoplastisches Syndrom
Herzklappenerkrankungen	Schwere chronische Erkrankung
Atriale und ventrikuläre Tachyarrhythmien, insbesondere VHF	Schlaganfall, Subarachnoidalblutung
Kardioversion, ICD-Schock, Herzkontusion	Pulmonal: OSAS, schwere Pneumonie, pulmonale Hypertonie, COPD
Kardiale Chirurgie	Schwere Infektionen und Sepsis
Toxisch-metabolische kardiale Schäden, z.B. durch Chemotherapeutika	Schwere metabolische oder hormonelle Pathologien (z.B. Thyreotoxikose)
Kardial bedingte pulmonale Hypertonie	Schwere Verbrennungen

Tabelle 1: **Kardiale und extrakardiale Einflussfaktoren, die zur Erhöhung der Konzentrationen von BNP und NT-proBNP führen können.** Abkürzungen: COPD Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, LV linksventrikulär, LVH linksventrikuläre Hypertrophie, ICD Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator, OSAS Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, VHF Vorhofflimmern. Adaptiert von Daniels und Maisel (48), Ponikowski et al. (27) und Yancy et al. (26)

2.2.8 Determinanten erniedrigter NP-Konzentrationen in der Bevölkerung

Adipositas ist ein vielbeschriebener Grund für erniedrigte NP-Konzentrationen sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch in HI-Patienten, wobei sich eine starke inverse Assoziation des BMI mit den NP-Leveln gezeigt hat und der BMI als unabhängiger Prädiktor erniedrigter BNP- bzw. NT-proBNP-Konzentrationen identifiziert wurde (71, 72, 73). Auch hier bleibt die prognostische Aussagekraft erhalten (73). Zu weiteren Ursachen für erniedrigte bzw. ungewöhnlich niedrige NP-Konzentrationen zählen das akute Lungenödem, eine HI mit sogenannter „Upstream-Ätiologie“, beispielsweise bei akuter Mitralinsuffizienz oder Mitralstenose sowie der Perikarderguss oder eine Perikardkonstriktion (48).

Weiterhin wurden Zustände einer NP-Defizienz beschrieben, die sich durch eine teils drastische Reduktion von bioaktivem BNP₁₋₃₂ in manchen Individuen auszeichnet, was insbesondere im Falle einer HI von Bedeutung ist (57, 74). Eine gestörte proBNP-Prozessierung und erhöhte NPRC und NEP-Expression mit konsekutiv gesteigertem Abbau könnte so die Konzentration von bioaktivem BNP senken (74). Reduzierte Expression und Desensibilisierung des NPRA sowie die neurohormonale Gegenregulation durch das sympathische Nervensystem, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und Endothelin-1 tragen ebenfalls zu einer abgeschwächten Effektivität und kardioprotektiven Funktion des NP-Systems bei (75).

2.2.9 BNP und NT-proBNP als Prädiktoren des kardiovaskulären Risikos in der Bevölkerung

Daten aus der Framingham Heart Study demonstrierten bereits 2004 die starke prospektive Assoziation von NP und kardiovaskulären Outcomes in der Bevölkerung(76): Im mittleren FU-Zeitraum von ca. 5 Jahren zeigten sich NP in N=3.346 Individuen ohne HI bei Beobachtungsbeginn als starke Prädiktoren von Gesamtmortalität, kardiovaskulären Erstereignissen, Schlaganfall/transienter ischämischer Attacke, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz und waren in ihrem prognostischen Wert traditionellen CVRF überlegen. Diese Assoziation war für HI am stärksten ausgeprägt, wo jede Erhöhung um eine Standardabweichung $\log(\text{BNP})$ einen Anstieg des HI-Risikos um 77% ($p < 0.001$) nach sich zog. BNP-Werte >20

pg/ml in Männern und >23.3 pg/ml in Frauen waren mit einem ca. 3-fachen Risiko für die Diagnose einer HI innerhalb des Beobachtungszeitraums assoziiert (76).

Eine Analyse der Olmsted County Study, die sowohl Individuen ohne traditionelle CVRF und strukturelle Herzerkrankung als auch Patienten mit Herzinsuffizienz beinhaltete, konnte für Gesunde (N=703) im Gegensatz zur HI-Subgruppe dagegen keinen prädiktiven Nutzen von NT-proBNP hinsichtlich Mortalität und Morbidität feststellen (77). Im überwiegenden Teil der Literatur scheinen sich bis dato jedoch eher die Ergebnisse von Wang et al. (76) aus 2004 zu bestätigen. Die Rolle der NP als starke, unabhängige Prädiktoren von CV-Ereignissen und CV-Mortalität in der Allgemeinbevölkerung wird in einer umfangreichen Meta-Analyse auf Basis individueller Teilnehmerdaten durch die Natriuretic Peptides Studies Collaboration belegt (78). In der Cardiovascular Health Study trat in 6.1% der älteren TN, die sich initial ohne prävalente CV-Erkrankung und mit niedrigen Biomarker-Spiegeln präsentierten, ein kombinierter und signifikanter Anstieg von cTroponinT >50% und NT-proBNP >25% auf >190 pg/ml über 2-3 Jahre auf (79). Gegenüber der Subgruppe ohne relevante Biomarker-Anstiege waren die Betroffenen nach 10 Jahren einem ca. 3.6-fachen Risiko für HI und einem 3-fach erhöhten Mortalitätsrisiko ausgesetzt (79). York et al. identifizierten in einer aktuellen Registerstudie von N=30.487 Individuen mit und ohne Herzinsuffizienz BNP unabhängig von der Diagnose HI zusammen mit dem Alter als stärksten Prädiktor der Gesamtmortalität (80).

2.2.10 BNP und NT-proBNP als Korrelat der kardialen Struktur, LV-Funktion und Hämodynamik

Bereits 1995 wiesen Nakagawa et al. im in vitro-Rattenmodell eine gesteigerte transkriptionale Aktivität des BNP-Gens nach, die unmittelbar nach prohypertrophischer Stimulation von Kardiomyozyten einsetzte und im hypertrophierten Kardiomyozyten dauerhaft erhalten blieb, was in erhöhter BNP-mRNA-Expression und BNP-Sekretion resultierte (81); im Einklang mit der Hypothese, dass NP unter hämodynamischem Stress kardioprotektiv wirkt (81). Die direkte Verbindung von kardialer Hypertrophie und hämodynamischem Stress mit dem NP-System hat sich seitdem in zahlreichen Arbeiten bestätigt (67, 82, 83, 84, 85, 86).

Yamamoto et al. identifizierten 1996 BNP mittels echokardiographischer und invasiver Hämodynamik-Untersuchungen als starken Marker für LVH (LV-Masse $>120\text{g/m}^2$), diastolische (verlängerte LV-Relaxationszeit, erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck, LVEDP) und systolische (LVEF $<45\%$) Funktionsstörung, wobei BNP diese mit einer Area under the curve von 0.715-0.908 detektierte, signifikant besser als ANP (82). Luchner und Kollegen bestätigten und erweiterten diese Ergebnisse um die Erkenntnis, dass das gleichzeitige Vorliegen schwerer systolischer Dysfunktion (Fractional Shortening $<22\%$) und LVH mit einem additiven Effekt auf die BNP-Konzentration einherging (83).

In großen populationsbasierten Beobachtungsstudien etablierten sich sowohl BNP als auch NT-proBNP als robuste Korrelate linksventrikulärer Masse und systolischer Dysfunktion, so in der *Framingham Heart Study* (84, 86), der *Olmsted County Study* (67, 87) und der *Dallas Heart Study* (85). Hier zeigte sich als wichtige Limitation des Einsatzes von NP jedoch durchweg, dass NP als alleiniges Screening-Tool insbesondere für die LVH zu unpräzise sind und sich damit nicht oder nur limitiert als kostengünstiger Ersatz für klinische Variablen oder die Echokardiographie zum bevölkerungsbasierten Screening auf subklinische strukturelle und funktionelle kardiale Pathologien eignen. Interessanterweise war für NT-proBNP verglichen mit BNP zumindest in 2 Studien eine leicht verbesserte diagnostische Performance zu beobachten (67, 85). In Patienten mit optimal therapierten CVRF ohne strukturelle und funktionelle kardiale Auffälligkeiten hat sich eine einmalige BNP-Messung als sensitiver Indikator eines Anstiegs oder Abfalls der LVM im Laufe der nächsten 3 Jahre gezeigt (35). Dies zeigt, dass NP bereits frühzeitig hämodynamischen Stress bzw. erhöhte kardiale Füllungsdrücke detektieren können (s.u.), die einer messbaren myokardialen „Antwort“ in Form eines LV-Remodeling vorausgehen.

Auch der Zusammenhang von NP und diastolischer Dysfunktion (DD) wurde intensiv untersucht: Lubien et al. (2002) fanden höhere BNP-Konzentrationen in Individuen mit DD verglichen mit Patienten normaler diastolischer Funktion (88). Die höchsten BNP-Konzentrationen zeigten sich in Patienten mit restriktivem Füllungsmuster, was eine Korrelation der Aktivierung des NP-Systems mit dem Grad der diastolischen Dysfunktion suggeriert. Ein BNP-Wert von 62 pg/ml detektierte eine DD mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 83% (88). Dies wurde von Tschöpe et al. (2005) unterstrichen: NT-proBNP korrelierte signifikant mit dem Schweregrad der DD in HFpEF-Patienten ($r=0.67$) sowie dem invasiv gemessenen LV-Füllungsdruck

($r=0.45$) und demonstrierte eine mit Gewebedoppler-Messungen vergleichbare Genauigkeit für die Detektion einer DD. Bei einem negativen prädiktiven Wert von 97% erwies sich BNP als unabhängiger Prädiktor einer DD insbesondere als wertvoll für das Rule-Out einer HFpEF als Ursache limitierter funktionaler Kapazität (89). BNP in HI-Patienten korreliert mit dem LVEDP ($r=0.328$) und der enddiastolischen Wandspannung (EDWS, $r=0.89$), wie Iwanaga und Kollegen mittels invasiver Messungen zeigten (90). Im Vergleich zwischen Patienten mit HFpEF und HFrEF waren in der HFpEF-Gruppe leicht schwächere Korrelationen von BNP mit den genannten hämodynamischen Indizes zu beobachten (90).

Interessanterweise stellen sich die Korrelationen zwischen LVEDP und NP in Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz (ADHI) (und ggf. vorbestehender, fortgeschrittener HI) schwächer da als die in stabilen Patienten beschriebenen (91). Auch scheinen NP-Konzentrationen im bereits antherapierten ADHI-Syndrom schnellen Veränderungen in der Hämodynamik gewissermaßen „hinterherzuhinken“. Troughton konstatierte, dass die moderate Stärke der Korrelation LVEDP - NP auch durch die o.g. Einflussfaktoren auf die NP-Konzentrationen sowie den Grad der LV-Dilatation bedingt und weiterhin auf NP-Sekretion durch rechtsventrikuläres und linksatriales Myokard zurückzuführen sind (91).

Zusammengefasst findet sich für BNP und NT-proBNP als Korrelate der diastolischen und systolischen Funktion aus experimentellen und klinischen Studien über die vergangenen 2 Jahrzehnte eine breite Datenbasis. Die kardiale Geometrie, auch über die reine LVM hinaus, ist ebenfalls eine intensiv erforschte Einflussgröße auf die NP-Sekretion, die im Ergebnis- und Diskussionsteil aufgegriffen wird.

2.2.11 BNP und NT-proBNP in der Herzinsuffizienz-Diagnostik

In den 1990er-Jahren wiesen die Ergebnisse klinischer Pilotstudien auf den möglichen Nutzen natriuretischer Peptide in der diagnostischen Abklärung des Patienten mit Dyspnoe hin. So konnten Hunt et al. 1997 in einem kleinen Untersuchungskollektiv zeigen, dass NP-Werte mit steigender NYHA-Klasse ansteigen und somit den Grad kardialer Dysfunktion reflektieren, wobei NT-proBNP

und BNP trotz der beschriebenen Unterschiede der Plasmakonzentration unabhängig von der kardialen Funktion stark miteinander korrelierten (92).

Der diagnostische Nutzen der NP bestätigte sich in groß angelegten Studien Anfang der 2000er-Jahre: In der *Breathing Not Properly*-Studie demonstrierten Maisel und Kollegen in N=1.586 Patienten mit Dyspnoe hohe Diskriminationsraten von akuter Herzinsuffizienz und nicht-kardialen Ursachen durch die Kombination von BNP-Messung mit klinischer Standarddiagnostik (93); Werte <50 pg/ml hatten einen negativen prädiktiven Wert von 96% für die Diagnose akuter Herzinsuffizienz (AHI). BNP steigerte die prädiktive Aussagekraft etablierter klinischer Modelle zu HF-Diagnostik dabei signifikant (94). Für NT-proBNP zeigte die *PRIDE*-Studie (N=600 Patienten mit Dyspnoe) ähnliche Ergebnisse. NT-proBNP-Werte <300 pg/ml eigneten sich mit einem negativem prädiktiven Wert von 99% sehr gut zum „Rule-Out“ (Ausschluss) der Diagnose AHI (95). NT-proBNP war hier stärkster unabhängiger Prädiktor der finalen Diagnose akute HI (95). In *Breathing Not Properly* und *PRIDE* zeigte sich eine ähnliche Area under the receiver-operating-characteristic curve für BNP (0.91) (94) und NT-proBNP (0.94) (95), weshalb der Einsatz beider Peptide in der AHI-Diagnostik als gleichwertig zu betrachten ist. Mueller et al. demonstrierten weiterhin in der *BASEL*-Studie, dass eine zusätzliche BNP-Diagnostik verglichen mit der Standarddiagnostik ohne BNP-Bestimmung neben einer verbesserten Selektion hospitalisierungspflichtiger Patienten auch mit einer kürzeren Hospitalisierungsdauer und niedrigeren Behandlungskosten einhergeht (96). Die exzellente und gleichwertige Eignung beider Peptide zur diagnostischen Abklärung des Patienten mit akuter Dyspnoe wurde im Nachgang in vielen weiteren Untersuchungen bestätigt, wie Roberts et al. in einer Meta-Analyse zeigten (97). Im hausärztlichen Bereich präsentieren sich HI-Patienten häufig mit subakuter oder stabiler, chronischer Symptomatik. Auch in diesem Setting bietet die Kombination klinischer Parameter mit NP-Bestimmung einen inkrementellen diagnostischen Nutzen (98, 99).

2.2.12 Natriuretische Peptide zur Risikostratifizierung und Prognoseabschätzung in Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

In der *Val-HeFT*-Studie gingen BNP und NT-proBNP in einer großen Kohorte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (N=3.916) innerhalb einer mittleren Nachbeobachtungszeit von knapp 2 Jahren als stärkste Prädiktoren von Morbidität und Mortalität sowie HI-Hospitalisierungen hervor (64).

Der prognostische Nutzen von NP ist über das gesamte Spektrum der LVEF zu beobachten: Serielle NT-proBNP-Messungen im Rahmen der *PARADIGM-HF*-Studie in Patienten mit HFrEF zeigten, dass sich in Individuen mit initialen NP-Konzentrationen >1000pg/ml, die innerhalb eines Monats unter HI-Therapie auf Werte ≤1000 pg/ml abfielen, das Risiko für kardiovaskulären Tod oder HF-Hospitalisierung um 59% reduzierte (100). In der *I-PRESERVE*-Studie (N=3.480 Patienten mit HFpEF) war eine NT-proBNP-Konzentration >339pg/ml mit einem 1.8-fachen Risiko sowohl für den primären Endpunkt (Gesamtmortalität und CV-Hospitalisierungen) als auch für den HI-bedingten Tod, plötzlichen Herztod oder HF-Hospitalisierung assoziiert (101). Eine Meta-Analyse von 19 Studien belegte, dass therapiebedingte Reduktionen von NP-Konzentrationen mit einem niedrigeren Risiko der HI-Hospitalisierung einhergehen (102).

Aktuelle Empfehlungen der ESC und AHA zum Einsatz der NP als Biomarker im HI-Syndrom sind in Tab. 2 aufgeführt und unterstreichen insbesondere den diagnostischen Wert der NP (25, 26, 27).

Empfehlungen	ESC 2016	AHA 2013/2017
	(Empfehlungsgrad/LoE)	(Empfehlungsgrad/LoE)
NP-Messung bei Präsentation mit Dyspnoe und V.a. AHF	I A	I A (ambulant und akut/stationär)
NP-Messung zur initialen Beurteilung neu diagnostizierter HF	IIb C (Therapiefindung, HF-Ätiologie, Komorbiditäten)	I A (Prognoseabschätzung ambulant und akut/stationär)

Empfehlungen	ESC 2016 (Empfehlungsgrad/LoE)	AHA 2013/2017 (Empfehlungsgrad/LoE)
NP-gesteuerte Therapie in ausgewählten eurolämischen Patienten in DMP zur Dosisoptimierung	Keine Empfehlung	IIa B
NP-gesteuerte Therapie in AHF	Keine Empfehlung	IIb C
NP-Messung bei Entlassung zur Prognosebestimmung	Keine Empfehlung	IIa B-NR
NP-Messung zur Prävention (Frühdetektion LVSD und HI in Risikopatienten)	Keine Empfehlung	IIA B-R

Tabelle 2: Vergleich der Empfehlungen in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und American Heart Association (AHA) zum Einsatz natriuretischer Peptide als Biomarker in Patienten mit Herzinsuffizienz (HI). Abkürzungen: AHF Akute Herzinsuffizienz, DMP Disease Management Program, LoE Level of Evidence, LVSD linksventrikuläre systolische Dysfunktion, NP natriuretische Peptide weitere s. Abkürzungsverzeichnis. Adaptiert von Yancy et al.(25, 26) und Ponikowski et al.(27).

2.3 Linksventrikuläre Hypertrophie

2.3.1 Einführung

Kardiale Hypertrophie lässt sich im Grundsatz durch eine Zunahme an kardialer Masse, wesentlich bedingt durch eine Vergrößerung der Kardiomyozyten über das physiologische Maß hinaus, definieren. Dies geschieht als Antwort auf verschiedenste Stimuli, die in ihrer Endstrecke meist über eine hämodynamische Belastung in Form von Druck oder Volumenüberladung auf den LV einwirken.

Grundlegend für Größenveränderungen myokardialer Zellen ist die kardiale Plastizität (15) und das entwicklungsbiologische Dogma des menschlichen Herzens als postmitotisches Organ, in dem sich die Kardiomyozyten bereits kurz nach Geburt terminal differenzieren (103), sodass ein postnatales Organwachstum und das Ausreifen des kontraktiven Apparats nur über Hypertrophie, also Zellvergrößerung, und nicht über Hyperplasie (Zellvermehrung) möglich ist und eine myokardiale Schädigung mit irreversiblen Zellverlust einhergeht (103). Daten der letzten Jahre zeigen jedoch, dass Kardiomyozyten bis ins Erwachsenenalter in geringem Maße zu Replikation und Zellteilung fähig sind und eine relativ konstante Anzahl von Kardiomyozyten wahrscheinlich durch ein komplexes Gleichgewicht aus Zelltod und der Zell-Neuentstehung reguliert wird (103, 104). Diese endogene Regenerationsfähigkeit reicht jedoch im Falle schwerer myokardialer Schädigungen, zum Beispiel durch einen MI bedingt, nicht aus, um Struktur und Funktion zu erhalten: es kommt zur maladaptiven LVH und zum Funktionsverlust des kontraktiven Apparats als wichtiger pathophysiologischer Bestandteil des HI-Syndroms.

Eine strukturelle Anpassung des Myokards an hämodynamische Belastung und andere Faktoren wird auch als Remodeling bezeichnet. Die Konsensusdefinition des International Forum on Cardiac Remodeling (2000) beschreibt Remodeling als „Genom-Expression, molekulare, zelluläre und interstitielle Veränderungen, die sich klinisch durch Veränderungen in Größe, Form und Funktion des Herzens nach kardialer Schädigung manifestieren“ (übersetzt nach (105)). Je nach Stimulus ist das Herz dabei in einem dynamischen Rahmen von mindestens 100% sowohl zur Atrophie, als auch zur Hypertrophie fähig (15). Die LVH kann auf physiologischer und

pathologischer Grundlage ablaufen, wobei ebenfalls der Stimulus entscheidend ist (siehe Abb. 1)(15, 106).

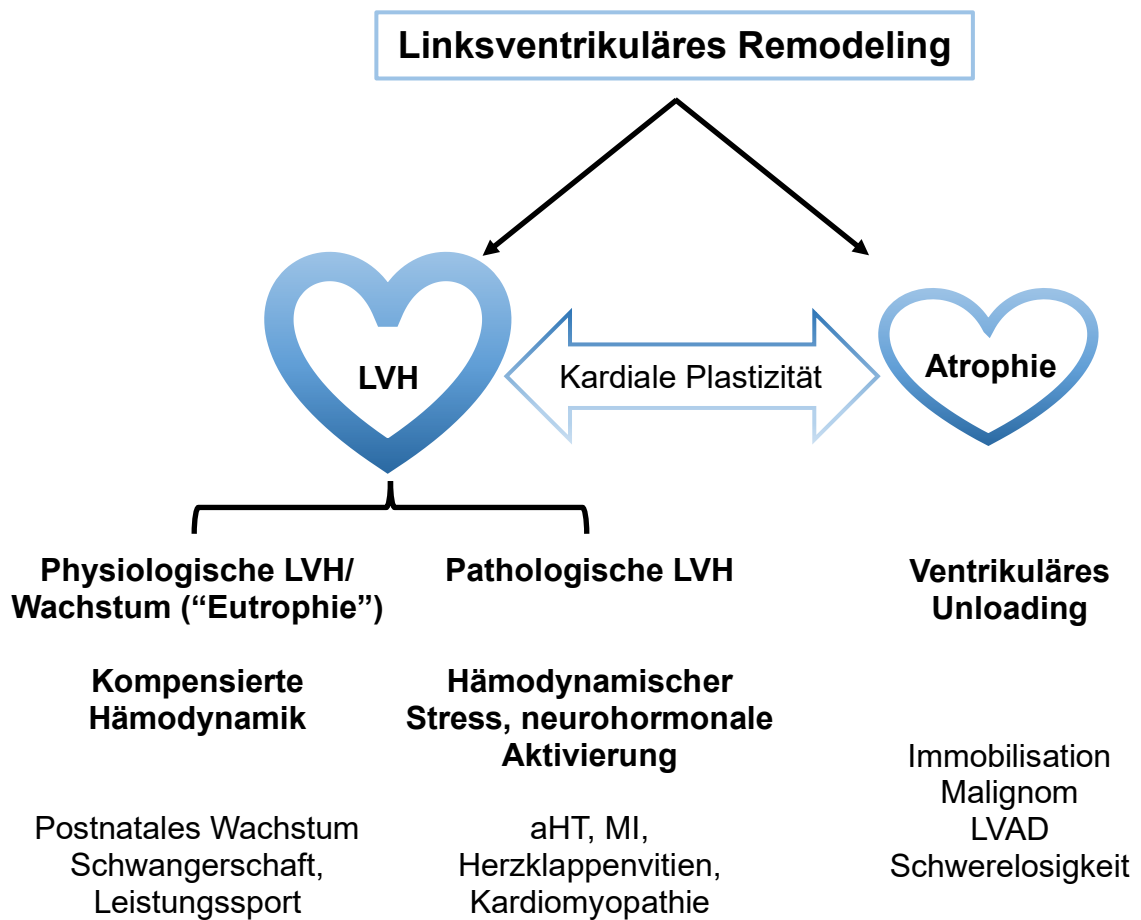


Abbildung 1: **Kardiale Plastizität als Grundlage des linksventrikulären Remodelings und ihre verschiedenen Expressionsformen auf Basis typischer Stimuli.** Adaptiert nach Hill (15) und Dorn et al. (106). Abkürzungen: aHT arterielle Hypertonie, LVAD left ventricular assist device/linksventrikuläres Ersatzsystem, LVH linksventrikuläre Hypertrophie, MI Myokardinfarkt.

2.3.2 Historische Einordnung

Erste wissenschaftlich publizierte Fallserien zu LVH lassen sich auf die Mitte des 19. Jahrhunderts zurückdatieren. Sedgwick berichtete 1854 von einem Fall massiver kardialer Hypertrophie, die in einer jungen Frau mit „rheumatic valvular disease“ post mortem auffiel (107). Gut ein Jahrhundert später identifizierte Peña in der bis dahin größten Fallserie massiver LVH (>1000g) post mortem arterielle Hypertonie und syphilitisch oder rheumatisch bedingte Herzklappendegeneration als hauptsächlich assoziierte Erkrankungen (108). Trotz dieser frühen, alarmierenden Evidenz, die LVH

zumindest als Korrelat einer schweren Herzerkrankung wahrscheinlich erscheinen ließ, hielt sich bis weit ins 20. Jahrhundert hinein die Lehrmeinung von der LVH als rein physiologische Konsequenz erhöhter Herzarbeit (109).

Diese Doktrin wurde zu Beginn der 1960er-Jahre von Linzbach herausgefordert, der mit der Definition eines „kritischen Herzgewichts“ von 500g erstmals eine Dualität der LVH beschrieb (110) und physiologische LVH als benignen Adaptionsvorgang ohne klinische Zeichen einer HI von maladaptiver LVH mit relativer Koronarinsuffizienz aufgrund des unproportional großen Myokardwachstums differenzierte. Weiterhin erfolgte durch ihn eine Beschreibung konzentrischer und exzentrischer geometrischer Phänotypen (110).

Diese Hypothese wurde von Grossman et al. 1975 (17) bestätigt, indem mittels invasiver Methodik erstmals LV-Drucküberladung als Stimulus für konzentrische (ConH) LVH identifiziert und exzentrische (Ecch) als Konsequenz von LV-Volumenüberladung beschrieben wurde, vermittelt von unterschiedlich hohen ventrikulären Wandspannungen („wall stress“) auf Basis des LaPlace'schen Gesetzes. Dieses drückt die ventrikuläre Wandspannung als Quotienten aus dem Produkt des transmuralen LV-Drucks und des Radius und dem doppelten LV-Durchmesser aus (17):

$$K = \frac{p \times r}{2 d}$$

Diese Arbeiten führten letztendlich zu der Erkenntnis, dass hoher Wandstress durch Zunahme der Wanddicke (ConH) abgemildert und unter Volumenbelastung das Schlagvolumen durch Dilatation (Ecch) aufrechterhalten werden kann, die LVH also primär einen adaptiven Mechanismus darstellt. Dieser bildet jedoch gleichzeitig auch den Schweregrad der hämodynamischen Belastung ab, die langfristig ein maladaptives Remodeling bedingt, das zur Entwicklung und Progression des HI-Syndroms beiträgt.

Einige Jahre später erwies sich LVH erstmals in Arbeiten der *Framingham Heart Study* als starker, unabhängiger Prädiktor eines schlechten kardiovaskulären Outcomes in der Bevölkerung (18, 111, 112, 113), hat sich in der Folge als wichtiger CVRF etabliert und ist als Hauptmerkmal einer strukturellen Herzerkrankung fester

Teil der diagnostischen Kriterien der HI (27). Zunehmend wird ein Anstieg der LVM als Risikokontinuum betrachtet (114) und das kardiale Remodeling ist seit Jahren wichtiges Ziel verschiedenster therapeutischer Ansätze geworden (115).

2.3.3 Diagnostische Methoden und Klassifizierung der LVH

Neben der Palpation des Herzspitzenstoßes (116) und der Autopsie existierten lange keine etablierten diagnostischen Methoden für die Quantifizierung der LVM bzw. einer LVH. 1919 stellte Danzer seine röntgenbasierte Methode vor, in der ein Verhältnis von Herz- zu Thoraxdurchmesser >0.5 als Kardiomegalie-suspekt eingestuft wird (117) und die bis heute insbesondere im akutmedizinischen Bereich einen gewissen Stellenwert beansprucht. Im Laufe der Evolution der Elektrokardiographie wurden verschiedene EKG-abgeleitete Hypertrophie-Indices entwickelt, unter denen der Sokolow-Lyon-Index (Addition der Amplituden der S-Zacke in V1 und R-Zacke in V5, positiv für LVH > 35 mm) neben dem Cornell-Index die größte Bedeutung hat (118). EKG-LVH gilt zwar auch unabhängig von traditionellen CVRF als Indikator einer schlechteren CV-Prognose, ist aufgrund mangelnder Sensitivität nicht zum Ausschluss einer LVH geeignet (111, 118). Hier haben sich in den letzten Jahrzehnten bildgebende Verfahren etabliert:

Zur Beurteilung der LV-Geometrie gilt die transthorakale Echokardiographie (TTE) als kostengünstiges und nahezu ubiquitär verfügbares diagnostisches Instrument, das sich auch mangels fehlender Exposition gegenüber ionisierender Strahlung und relevanter Kontraindikationen weltweit als Standardverfahren durchgesetzt hat (118, 119, 120). Anhand echokardiographisch quantifizierter LVM und der relativen linksventrikulären Wanddicke (RWT) teilten Ganau et al. in hypertensiven Patienten die LV-Geometrie in 4 unterschiedliche Phänotypen ein (121): Normale Geometrie (LVM normal, RWT normal), konzentrisches Remodeling (LVM normal, RWT erhöht), konzentrische Hypertrophie (LVM erhöht, RWT erhöht) und exzentrische Hypertrophie (LVM erhöht, RWT normal)(121). Auf Basis dieser Klassifikation wurden in diversen Populationen eine Vielzahl von echokardiographischen LVH-Kriterien mit unterschiedlichen Grenzwerten für LVM und RWT entwickelt (122), wobei nach aktuellen ASE/EAVCI-Empfehlungen Werte in Abb. 2 als am besten validiert angesehen werden (120). Diese sind primär 2D-echokardiographisch zu bestimmen, da trotz der genaueren, da direkten Volumenbestimmung im 3D-TTE

(bei guter Bildqualität) Referenzwerte für die letztere Modalität fehlen (120). Zu den Nachteilen der Echokardiographie zählt insbesondere eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit, die Implikationen für serielle Messungen der LV-Geometrie im gleichen Patienten hat (123).

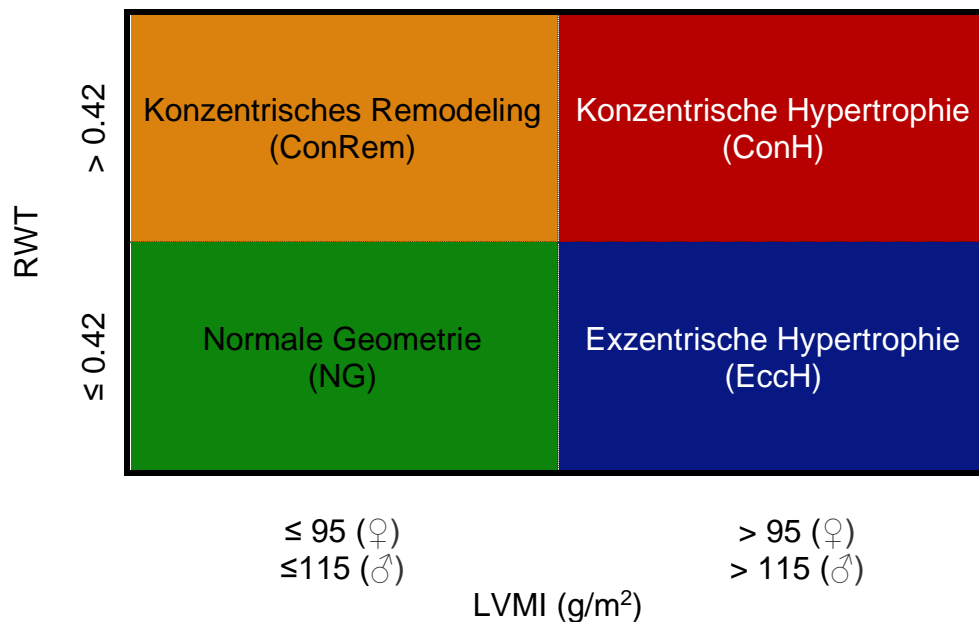


Abbildung 2: **Einteilung der linksventrikulären Geometrie nach Relative Wall Thickness (RWT) und Left Ventricular Mass Index (LVMI).** Für LVMI gelten geschlechts-spezifische Cutoffs. Adaptiert von Lang et al. (120)

Zur Quantifizierung kardialer Struktur und Funktion gilt die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) als Goldstandard (118, 120, 123), da sie aufgrund direkter Planimetrie der Myokard-Blut-Grenzen eine genauere Volumenbestimmung erlaubt als die 2-D-Echokardiographie, welche auf Basis geometrischer Formeln nur eine indirekte Quantifizierung ermöglicht und regionale anatomische Unterschiede nicht berücksichtigt (118, 120). Ein Alleinstellungsmerkmal der CMR ist ihr inkrementeller diagnostischer Wert, da über die Beurteilung von Geometrie und Funktion hinaus auch eine Einschätzung der Perfusion und Vitalität des Myokards möglich ist (124). Weiterhin können neben myokardialer Fibrose auch Ödeme als Korrelat inflammatorischer Prozesse identifiziert und quantifiziert werden (124). Nachteile der CMR sind u.a. höhere Kosten und eine längere Untersuchungsdauer, reduzierte Verfügbarkeit sowie

patientenspezifische Faktoren wie Klaustrophobie und weitere Kontraindikationen, beispielsweise MR-ungeeignete medizinische Implantate (123).

Sowohl Echokardiographie als auch CMR wurden in Autopsiestudien als Messmethoden für die kardiale Struktur validiert (125, 126). Im Vergleich mit CMR-Messungen scheint die 2D-TTE kardiale Volumina leicht zu überschätzen (126), wohingegen in der 3D-TTE ermittelte Volumina als genauer gelten, die im Vergleich zur CMR etwas niedriger ausfallen (120). Weitere nuklearkardiologische Verfahren wie die Myokard-Perfusions-Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (-SPECT) sind speziellen Fragestellungen vorbehalten und kein Teil der LVH-Standarddiagnostik (127).

2.3.4 Determinanten der LV-Geometrie in der Bevölkerung

Die longitudinale Entwicklung der LVM über die Lebensspanne ist durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Einflussfaktoren gekennzeichnet und unterliegt deutlichen interindividuellen Schwankungen.

So scheinen genetische Faktoren zu den Determinanten der LV-Dimensionen zu gehören, wie Lam et al. in einer 2 Generationen umfassenden Analyse der *Framingham Heart Study* demonstrierten (128): die LV-Geometrie ähnelte sich in Verwandten signifikant (beispielsweise zwischen Eltern und ihren Kindern oder Geschwistern), auch unabhängig von weiteren Einflussfaktoren der LVM, auf die im Folgenden eingegangen wird. Weiterhin zeigte sich eine erhöhte LVH-Prävalenz in der Folgegeneration von Individuen mit LVH: Das Risiko eines Wiederauftritts von ConRem und Ecch war um ca. 40% für ConH gar um das 4-fache erhöht, ebenfalls unter Adjustierung für bekannte Einflussgrößen der LVM. Elterliche HI prädisponierte für die Entwicklung von Ecch in der Folgegeneration (128).

Daten der *Framingham Heart Study* (129, 130) und *Gutenberg Gesundheitsstudie* (GHS)(131) belegen einen klaren Zusammenhang der LVM mit dem Alter: Sowohl LVM als auch RWT steigen mit zunehmendem Alter an (129, 131), während der LVED abnimmt (131), sodass von einem primär konzentrischen altersbedingten Remodeling-Prozess ausgegangen werden kann (129, 130, 131). Unklar bleibt, inwiefern trotz umfangreicher Adjustierung für bekannte LVM-Determinanten

altersassoziierte pathologische Vorgänge und bisher unbekannte Risikofaktoren dieses Verhältnis beeinflussen (131).

In der Allgemeinbevölkerung weisen männliche Individuen höhere LV-Massen, Volumina und Wanddicken auf als weibliche (129, 132). In Frauen zeigt sich jedoch ein steilerer Anstieg der LVM sowie insbesondere der RWT mit zunehmendem Alter und somit eine geschlechtsspezifisch höhere Tendenz zu konzentrischen Veränderungen der LV-Geometrie (129, 130, 131, 133). Als Ursache wird der Einfluss von CVRF diskutiert, wobei der geschlechtsspezifische Effekt auch unter Adjustierung für CVRF erhalten blieb, was weitere Faktoren wahrscheinlich erscheinen lässt (130). Kontrovers diskutiert wird die Interaktion von Geschlechtshormonen mit der LVM, wobei sich im Mausmodell nach MI für Estrogene eine myokardprotektive Funktion zeigte, wohingegen Testosteron maladaptives LV-Remodeling begünstigte (134). Der steilere Anstieg der LVM-Dimensionen im Alter könnte daher auch mit sinkenden Estrogen-Konzentrationen in der postmenopausalen Phase zusammenhängen: Aus longitudinalen Daten der *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)* geht hervor, dass ein androgenlastigeres Hormonprofil unabhängig von CVRF mit einem höheren Anstieg der LVM und des Masse-Volumen-Verhältnisses als Korrelat zunehmender Konzentrität assoziiert ist (133). Da sich andererseits aber eine postmenopausale Estrogensubstitution in gesunden Frauen hinsichtlich der Senkung des CV-Risikos als unwirksam herausgestellt hat (135), vermag die Hormonhypothese die geschlechtsabhängigen Veränderungen der LV-Geometrie nicht vollständig zu erklären; weitere Einflussfaktoren sind wahrscheinlich.

Die LVM und die kardialen Volumina sowie Wanddicken variieren je nach Körpergewicht, sodass ein höherer BMI in beiden Geschlechtern mit größerer LVM einhergeht (120, 129, 130). Auch die Regression der LVM im adipösen Patienten unter Gewichtsreduktion ist gut dokumentiert (136). Daneben werden die kardialen Dimensionen wesentlich von der Körpergröße beeinflusst (120, 131). Das Wissen um Körpergewicht- und Höhe als wesentliche Determinanten der LVM hat zu Diskussionen um die beste Methode geführt, die LVM für anthropometrisch erfassbare Einflussgrößen zu korrigieren (137, 138): So wurde etwa die LVM-Indexierung für die Körperoberfläche (BSA) zum LVMI (120) oder den allometrischen Einfluss der Körperhöhe (118, 123, 131) vorgeschlagen. Stärken und Limitationen dieser Methoden werden an anderer Stelle diskutiert.

Die kardiale Geometrie unterliegt ebenfalls den Einflüssen unterschiedlicher Ethnizität: Drazner et al. fanden im Rahmen der Dallas Heart Study in Afroamerikanern verglichen mit Kaukasieren eine erhöhte LVM sowie eine 2-3 fach höhere LVH-Prävalenz, die sich nicht durch CVRF oder eine unterschiedliche Körperzusammensetzung erklären ließ (139). Daten der *Atherosclerosis Risk in Communities Study* zeigen, dass sich dieser Unterschied durch eine erhöhte arterielle Elastizität als Korrelat gesteigerter Sensibilität afroamerikanischer Individuen gegenüber einer gegebenen ventrikulären Nachlast erklären lassen könnte (140).

Schließlich kommt der Rolle der CVRF eine herausragende Bedeutung zu, haben sich in der *Framingham Heart Study* doch arterielle Hypertonie, Adipositas, Rauchen und Diabetes mellitus als Hauptdeterminanten der LV-Geometrie in der Bevölkerung gezeigt, die mit pathologischem LV-Remodeling assoziiert sind (21, 129, 130). Kardiovaskuläre Risikofaktoren tragen direkt und über Folgeerkrankungen zur Pathogenese der LVH bei, ihre komplexen Effekte auf die kardiale Geometrie und Funktion sollen im Anschluss erläutert werden.

2.3.5 Epidemiologie der LVH

Die Angaben zur Prävalenz der LVH differieren abhängig von der untersuchten Population und ihrer Charakteristika, der verwendeten diagnostischen Methode sowie der zugrunde liegenden LVH-Definition.

In der *Framingham Heart Study* wurde die Dynamik der altersadjustierten Prävalenz von EKG-LVH im Zeitraum von 1950-1989 dokumentiert. Begleitet von sinkenden Blutdruckwerten sowie häufigerer Einnahme antihypertensiver Medikation sank die Prävalenz von 4.5% auf 2.5% in Männern und von 3.5% auf 1.6% in Frauen (141). In der gleichen Studie wurde die Prävalenz in TN >40 Jahren von echokardiographisch quantifizierter LVH auf 15.5% in Männern und 21% in Frauen beziffert (18).

In einer Meta-Analyse von 26 Studien mit 15 EKG-LVH-Kriterien detektierten Cuspidi et al. Schwankungen in der Prävalenz von EKG-LVH von fast 40% in hypertensiven Patienten. Die durchschnittliche Prävalenz für Männer betrug dabei 24%, für Frauen 16% (142). Eine Meta-Analyse von 30 Studien hypertensiver Patienten mit 23 echokardiographischen LVH-Kriterien ermittelte eine Prävalenz von 36% mit

„konservativen“ LVH-Kriterien und 41% mit „weniger konservativen“ LVH-Kriterien ohne einen relevanten Geschlechterunterschied, wobei Ecch häufiger auftrat als ConH (122).

Daten für die Bundesrepublik Deutschland liefern die bevölkerungsbasierten Kohortenstudien *Study of Health in Pomerania (SHIP)* und *Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA)* (143) im Jahr 2009 anhand echokardiographischer Messungen: Für Männer zeigte sich eine LVH-Prävalenz von 37.7% und 48.2% in West- bzw. Ostdeutschland, für Frauen 30.3% und 46.8% in West- bzw. Ostdeutschland. Hier wird ein deutliches Ost-West-Gefälle evident, was nur teilweise durch im Osten Deutschlands höher prävalente CVRF wie Adipositas, Rauchen oder Hypertonie erklärt werden kann, da für diese adjustiert wurde (143).

2.3.5.1 Verteilung der LV-Gruppen

Vergleicht man die Patienten- oder TN-Charakteristika einzelner Studien zu LVH, so zeigt sich eine hochvariable Prävalenz der geometrischen Gruppen (Normale Geometrie, ConRem, ConH und Ecch), wie in Tab. 3 ersichtlich. Dies ist häufig auf die unterschiedliche Verteilung der Determinanten der LVM in der Bevölkerung zu zurückzuführen (s.o.), weiterhin spielen die jeweilig verwendeten LVH-Kriterien eine Rolle. So wurden TN der *Framingham Heart Study* (N=4.768) nach LV-Geometrie aufgeteilt, in denen keine HI diagnostiziert und kein stattgehabter MI bekannt war: Neben einer hohen Prävalenz normaler LV-Dimensionen zeigte sich ein vergleichbarer Prozentsatz von ConH und Ecch, die zusammen so häufig auftraten wie ConRem(22).

Dagegen waren Individuen mit normaler LV-Geometrie in einer Analyse der *Jackson Cohort* aus der *Atherosclerosis Risk in Communities study* (afroamerikanische TN) in der Minderheit, wo sich neben einer insgesamt deutlich erhöhten LVH-Prävalenz eine deutliche Prädisposition afroamerikanischer Individuen zu ConRem und ConH zeigte (144), die in einer vornehmlich kaukasischen Kohorte wie die der *Framingham Heart Study* nicht zu beobachten ist.

	NG [%]	ConRem [%]	ConH [%]	Ecch [%]
Ganau et al. (121) N=165, aHT	52	13	8	27
Milani et al. (145) N=35.602, LVEF≥50%	54	35	6	5
Fox et al. (144) N=1.849, ARIC Jackson Cohort	24	36	29	11
Velagaleti et al. (22) N=4.768, FHS	71	14	8	7

Tabelle 3: **Verteilung der Phänotypen linksventrikulärer Geometrie in ausgewählten Studien.**
Abkürzungen: aHT arterielle Hypertonie, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ARIC Atherosclerosis Risk in Communities, ConH konzentrische Hypertrophie, ConRem konzentrisches Remodling, Ecch exzentrische Hypertrophie FHS Framingham Heart Study.

2.3.6 Hämodynamisches Grundkonzept der Pathogenese der linksventrikulären Hypertrophie

Auf Basis des Gesetzes nach Laplace und invasiver Messmethoden entwickelten Grossman et al. das eingangs erwähnte Paradigma von der Pathogenese konzentrischer und exzentrischer Hypertrophie, das bis heute Gültigkeit behält (17).

Typische Stimuli wie eine Aortenklappen-oder Mitralklappeninsuffizienz oder infarktbedingte Narbenbildung, die zu einer Volumenüberlastung des LV führen, erhöhen insbesondere den enddiastolischen Wandstress. Auf zellulärer Ebene vermittelt in der Folge eine Serienschaltung von Sarkomeren eine Vergrößerung der Herzkammer und letztendlich eine Ecch, was der Aufrechterhaltung des Schlagvolumens dient. Die Dilatation als Vergrößerung des LV-Durchmessers hat jedoch nach dem LaPlace'schen Gesetz einen erhöhten systolischen Wandstress zur Folge (17, 146). Hypertonie und Aortenklappenstenose sind häufige Trigger einer Drucküberlastung des LV, die sich vor allem in erhöhter systolischen Wandspannung äußert. Eine kompensatorische Paralleladdition von Sarkomeren bewirkt eine Steigerung der Wanddicke (ConH), die primär den Wandstress senkt (17).

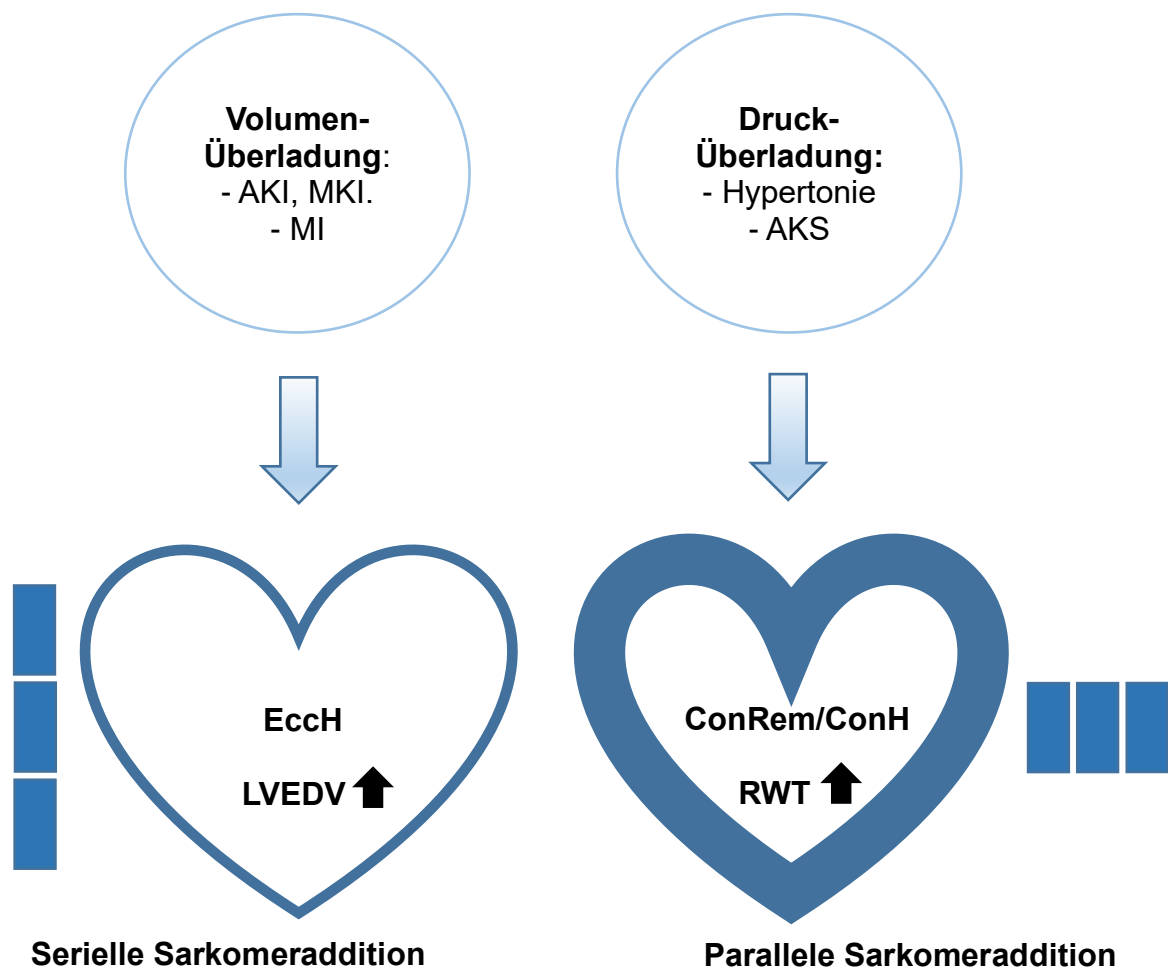


Abbildung 3: **Konzept der Pathogenese der linksventrikulären Hypertrophie.** Adaptiert von Grossman et al. (17). Abkürzungen: AKI Aortenklappeninsuffizienz, AKS Aortenklappenstenose, ConH konzentrische Hypertrophie, ConRem konzentrische Hypertrophie, EccH exzentrische Hypertrophie LVEDV linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, MKI Mitralklappeninsuffizienz, RWT relative wall thickness/Relative Wanddicke.

Experimentelle Daten aus den 1990er Jahren untermauerten diese Hypothese: Gerdes et al. belegten, dass es in Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie zu einer längsgeschalteten Anordnung einzelner Sarkomere kommt, die in non-ischämischen Kontrollen nicht nachzuweisen ist (147). Die Reaktion der Kardiomyozyten auf entsprechende Stimuli verläuft äußerst schnell: Im Hundemodell zeigten Imamura et al., dass die Synthese schwerer Myosinketten unter akuter Drucküberladung binnen Stunden um 30% hochreguliert wird, was sich unter Volumenüberladung nicht zeigte (148). Vielmehr scheint der LVM-Anstieg unter Volumenbelastung über eine herunterregulierte Protein-Degradation vermittelt zu werden (149).

2.3.7 Ätiologie der LVH

Die klassischen ätiologischen Faktoren der LVH lassen sich in 2 Gruppen aufteilen (150): Zum einen die primäre LVH, die durch erblich bedingte Kardiomyopathien hervorgerufen wird, zum anderen sekundäre LVH als Konsequenz chronischer Druckbelastung (arterielle Hypertonie, Aortenklappenstenose) oder Volumenbelastung (Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz) (151). Die komplexen Interaktionen der Adipositas mit kardialer Geometrie sind seit Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschung (152).

2.3.7.1 Primäre LVH

Die häufigsten Ursachen der primären LVH sind die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) und dilatative Kardiomyopathie (DCM) (150). Die HCM, definiert als LVH ohne Zeichen der LV-Dilatation und ohne Vorliegen anderer kardialer, systemischer, metabolischer oder syndromaler Erkrankungen (153), tritt mit einer Prävalenz von 1:500 – 1:200 auf und ist auf meist autosomal-dominante Mutationen von Genen, die für Sarkomer-Proteine kodieren, zurückzuführen. Die HCM-assoziierte kardiale Geometrie zeichnet sich durch eine Vielzahl von Mustern meist asymmetrischer LVH aus, wobei die LV-Wanddicke meist >15 mm beträgt (153), also eine Form der konzentrischen Hypertrophie darstellt. Die HCM muss von der physiologischen LVH des Leistungssportlers („Sportlerherz“) abgegrenzt werden, was differentialdiagnostisch herausfordernd sein kann. In ca. 70% der Fälle besteht eine Obstruktion des LV-Ausflustrakts (LVOT) variabler hämodynamischer Relevanz, die häufig zu sekundärer Mitralklappeninsuffizienz führt. Eine gefürchtete Komplikation ist der plötzliche Herztod, insbesondere im jungen Patienten. Die Manifestierung als HI-Syndrom ist häufig und abhängig vom Grad der LVOT-Obstruktion. Unter aktueller leitliniengerechter Therapie ist mit einer 5-Jahres-Mortalitätsrate von ca. 2.5% zu rechnen (153). Die dilatative Kardiomyopathie ist ein multiätiologisches hervorgerufenes Krankheitsbild (u.a. ischämisch, inflammatorisch, infektiös oder hereditär bedingt), das sich durch eine massive LV-Dilatation bei deutlich erniedrigter RWT und erhöhter LVM auszeichnet. Die sphärisch-exzentrische LV-Geometrie resultiert in globaler systolischer Dysfunktion, die sich ebenfalls als HI-Syndrom klinisch manifestiert (150) und zu den häufigsten Indikationen einer Herztransplantation (154) zählt.

2.3.7.2 Sekundäre linksventrikuläre Hypertrophie

Drucküberladung und konzentrische Hypertrophie

Die arterielle Hypertonie mit einer Prävalenz von 30-45% in der Bevölkerung ist der wichtigste Risikofaktor und die häufigste pathologische Ursache der Entwicklung einer LVH. Die LVH gilt als Korrelat des hypertensiven Endorganschadens und elementarer Bestandteil der hypertensiven Herzerkrankung, welche zu den häufigsten Ursachen des HI-Syndroms zählt (118, 123, 155). Die LVH-Prävalenz in hypertensiven Patienten schwankt zwischen ca. 18% und 41% (122, 142). Der SBP ist nach Messerli et al. zu der beste Prädiktor der LV-Wanddicke (156), sodass sich nach der traditionellen Sichtweise im hypertensiven Patienten typischerweise eine konzentrische LV-Geometrie und ConH entwickelt (157). Hierbei können jedoch zusätzlich Faktoren einwirken, die mit einer Volumenbelastung des LV einhergehen, was die teils hohe Prävalenz von EccH deutlich aufzeigt (122). Dies beruht am ehesten auf der Tatsache, dass im Risikopatienten häufig mehrere CVRF gleichzeitig vorliegen, was insbesondere für Hypertonie und Adipositas gilt, die eine interindividuell unterschiedlich gewichtete kombinierte Druck- und Volumenbelastung hervorrufen, die sich in Änderungen der LV-Geometrie reflektiert (158).

Im Rahmen der Aortenklappenstenose (AS), der häufigsten primären Klappenerkrankung in EU und USA, die zu einer Operation oder Intervention führt (159), ist eine durch chronische LV-Druckbelastung entstandene LVH im asymptomatischen Patienten einer der Hauptrisikofaktoren für die Symptomentwicklung, welche mit einer extrem schlechten Prognose und einer 5-Jahres-Mortalitätsrate von bis zu 88% assoziiert ist (157). Der Nachweis einer LVH erhärtet den Verdacht auf eine schwergradige AS (bei einer Klappenöffnungsfläche $<1\text{cm}^2$, einem mittleren Druckgradienten $<40\text{ mmHg}$ und erhaltener LVEF) und kann folglich bei asymptomatischen Patienten mit niedrigem OP-Risiko zusammen mit anderen Prädiktoren einen operativen Klappenersatz rechtfertigen (157). Cioffi et al. errechneten anhand von Schlagarbeit des Herzens, Geschlecht und Körperhöhe den LVM-Wert, der sich im Rahmen einer rein adaptiven Kompensation der Druckbelastung bilden wird und definierten diesen als „predicted LVM“ (160, 161). In 16.6% der Patienten mit milder-moderater asymptomatischer AS fand sich eine unverhältnismäßige LVH ($>95.$ Perzentile der predicted LVM), die als morphologisches Korrelat einer schwereren myokardialen Schädigung mit

beginnender kontraktile Dysfunktion aufgefasst werden kann (161). In Patienten mit schwergradiger asymptomatischer AS zeigte sich dieser Befund (hier definiert als Abweichung $>10\%$ von predicted LVM) gar bei knapp 60% der untersuchten Patienten und ging mit einem stark erhöhten Risiko für CV-Ereignisse einher (160). Auch hier gilt, dass im gleichen Patienten neben der AS als klassische arteriosklerotische Erkrankung häufig auch ein arterieller Hypertonus vorliegt. Bei leichter AS scheint dabei die arterielle Hypertonie, im Falle einer schwergradigen AS das Klappenvitium den größten Einfluss auf die Entwicklung der LVM zu haben (162).

Volumenüberladung und exzentrische Hypertrophie

Die Mitralklappeninsuffizienz ist nach der AS die zweithäufigste Indikation für herzklappenchirurgische Eingriffe und wird in eine primäre und sekundäre Form unterteilt (159). Die primäre Form ist meist degenerativ bedingt, während sekundäre Formen, z.B. im Rahmen einer ischämischen Kardiomyopathie oder AF-bedingten Dilatation des Mitralanulus, funktioneller Natur sind (159). Die Aortenklappeninsuffizienz wird in den westlichen Industrienationen in den meisten Fällen durch eine Degeneration des Klappenapparats bedingt, akute Fälle treten häufig im Rahmen einer Endokarditis auf (159).

Beide Vitien führen zu einer Volumenbelastung des LV und konsekutiv zur EcCH. Ist die Mitralklappe betroffen (insbesondere in primärer Form), wird überschüssiges Volumen vom LV in das linke Atrium ausgeworfen und nicht in den Körperkreislauf, was in relativ normalen oder erniedrigten Blutdrücken resultiert und nicht mit einer Steigerung der Nachlast einhergeht. Die Genese dieser „Reinform“ exzentrischen Remodelings lässt sich durch den Terminus „high volume, low pressure“ beschreiben (146). Ein vergrößertes LV-Volumen erleichtert primär die diastolische Füllung, durch eine konstante Erhöhung des Wandstresses aufgrund der Ausdünnung des Myokards leidet jedoch die systolische Funktion, sodass eine gegebene Nachlast immer schlechter kompensiert werden kann (146).

Im Falle einer AI muss überschüssiges Volumen vom LV in die Aorta ausgeworfen werden, wobei die nötige Steigerung des SV über die LV-Dilatation erreicht wird. Ein höheres SV bedingt in Kombination mit einer eingeschränkten aortalen Elastizität

jedoch auch eine Erhöhung der systolischen LV-Drücke, ergo erhöht sich die Nachlast (163). Somit resultiert eine AI häufig in einer kombinierten Volumen- und Drucküberladung, oder anders ausgedrückt: „high volume, high pressure“. Ein Mischbild aus konzentrischer und exzentrischer LVH in vielen AI-Patienten reflektiert diese hämodynamischen Verhältnisse (146). Durch die, anders als bei der Mitralklappeninsuffizienz, relativ erhaltene Wanddicke vermag der LV eine chronisch erhöhte Nachlast bei niedrigerem Wandstress deutlich länger zu tolerieren, bis es unter exzessiver relativer Erhöhung der Nachlast zur symptomatisch manifesten kontraktilen Dysfunktion kommt (146).

2.3.7.3 Kardiales Remodeling nach Myokardinfarkt

Die koronare Herzkrankheit (KHK) und der Myokardinfarkt als wesentliche Manifestationsform zählen zu den häufigsten ätiologischen Faktoren des HI-Syndroms (27, 164). Die erste Beschreibung eines strukturellen kardialen Remodelings in der Konsequenz eines MI erfolgte bereits 1935 durch Tennant (165).

Die in Folge eines MI eintretende kardiomyozytäre Nekrose in der entsprechenden Infarktregion wird begleitet von einem Infarktödem und einer Immigration inflammatorischer Zellen. Diese Veränderungen treten im Bereich der ersten Stunden bis Tage nach dem MI auf (166) und sind mitursächlich für eine Destruktion des Kollagengerüsts, die eine Ausdünnung und Dilatation des Myokards im Infarktgebiet bedingt. Hieraus können gefürchtete Frühkomplikationen wie die Ventrikelruptur oder längerfristig Aneurysmata entstehen (166). Die Aktivierung von Fibroblasten und Synthese einer neuen Kollagenmatrix bilden die Grundlage der Bildung einer myokardialen Narbe im Anschluss, die durch eine Akinesie oder Dyskinesie des betroffenen Areals nicht an der Generierung des ventrikulären SV beteiligt und sich im weiteren Verlauf auch weiter ausdehnen kann (Infarktexpansion), woraus eine LV-Volumenbelastung resultiert. Durch LV-Dilatation kann in diesem Falle über eine Erhöhung des EDV primär das SV aufrecht erhalten werden (166).

Der Grad des LV-Remodelings reflektiert das Ausmaß des initialen kardiomyozytären Schadens: Mit zunehmender Infarktgröße vergrößert sich das LV-Volumen und die LVEF sinkt (166) durch folgenden Mechanismus: Je ausgeprägter die Dilatation,

desto höher steigt wiederum der Wandstress und desto niedriger ist das Verhältnis aus LV-Masse und Volumen (167). Exzessiver Wandstress und progrediente LV-Dilatation führen zum Verlust kontraktiler Myokardfunktion und einem erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf in Abhängigkeit von der Vorlast, auf deren Änderungen das zunehmend dysfunktionale Myokard nicht mehr mit einer Augmentation des SV reagieren kann (154). Letztendlich resultieren diese Prozesse in der Erhöhung von EDV und ESV und konsekutiv in LVEF-Depression. Das Vollbild dieser ischämischen dilatativen Kardiomyopathie ist häufig durch eine begleitende ischämisch oder dilatativ bedingte sekundäre Mitralklappeninsuffizienz gekennzeichnet, welche die LV-Volumenbelastung noch weiter verschärft und zur hämodynamischen Verschlechterung beiträgt (154).

2.3.8 Molekulare Grundlagen der linksventrikulären Hypertrophie

Neben Kardiomyozyten ist eine Reihe weiterer Zellarten an der Aufrechterhaltung der myokardialen Homöostase beteiligt: Obwohl Kardiomyozyten 70-80% der LVM ausmachen, so haben sie nur einen Anteil von ca. 30% der gesamten Zellzahl des Myokards. Kardiale Fibroblasten sind die häufigste myokardiale Zellart und repräsentieren mit glatten Muskelzellen, Endothelzellen und Immunzellen den non-kardiomyozytären Anteil des Myokards (168, 169).

Pathologische Veränderungen im kardiomyozytären und non-kardiomyozytären Kompartiment sowie eine gestörte Interaktion zwischen den Zellarten sind essentielle Komponenten der Genese der LVH und beruhen auf hochkomplexen zellulären, biochemischen und molekularen Prozessen, die im Folgenden überblicksartig dargestellt werden. Immer mehr wird deutlich, dass die strenge dualistische Einteilung der LVH in physiologisch und pathologisch Schwächen aufweist, da Prozesse identifiziert wurden, die sowohl in der Genese benigner als auch pathologischer LVH-Phäotypen eine Schlüsselrolle einnehmen. Für viele LVH-Stimuli wird angenommen, dass nicht die Art des Stimulus an sich, sondern Dauer, Intensität und Kontext, die über die Ausprägung des kardialen Remodelings entscheiden, also ein Risikokontinuum darstellen (114).

Eine myokardiale Schädigung führt über 3 wesentliche Pathomechanismen zum Untergang von Kardiomyozyten: Nekrose, Apoptose und Autophagie (170). Die

Aktivierung eines bestimmten Mechanismus des Zelltods scheint dabei abhängig von der Art des Stressors sowie der Intensität und Expositionsdauer zu sein (170). Fortschreitender kardiomyozytärer Zelluntergang resultiert in kontraktile Dysfunktion und der Dekompensation der linksventrikulären Hypertrophie.

Die prohypertrophische Stimulation des Kardiomyozyten durch mechanisches Loading, Hormone wie Ang II, vasoaktive Peptide und Katecholamine sowie Wachstumsfaktoren und Cytokine führt zu transkriptionellen Veränderungen im Sinne der Reinduktion eines sogenannten fetalen Genprogramms (15, 169), das sich durch eine hochregulierte Expression des ANP-, BNP-, β -MHC (Myosin Heavy Chain) und α -Aktin auszeichnet und dem wachstumsoptimierten Genmuster im Embryonalstadium ähnelt (168). Dies hat Implikationen für Energiestoffwechsel, Kontraktilität, die Exzitations-Kontraktionskopplung und die Struktur des Zytoskeletts und führt letztendlich zur Hypertrophie des Kardiomyozyten (169).

Die zellulären Bestandteile des Myokards sind in die sogenannte extrazelluläre Matrix (ECM) eingebettet, die als strukturelles Stützgerüst dient und die elektrische Kopplung zwischen Kardiomyozyten vermittelt. (169). Eine myokardiale Schädigung hat die Aktivierung von Fibroblasten zur Folge, die sich daraufhin vermehrt zu Myofibroblasten differenzieren, welche durch Sekretion von Kollagen I/III, Fibronectin und Matrix-Metalloproteasen eine vermehrte ECM-Ablagerung verursachen (169). Durch den bindegewebigen Umbau erhöht sich die Steifigkeit des Myokards, was über die Erniedrigung der ventrikulären Compliance zu einer diastolischen Funktionseinschränkung führt (169). Durch die vergrößerte Diffusionsstrecke sinkt die O₂-Diffusionskapazität, was in Kombination mit der mechanischen Kompression des koronaren mikrovaskulären Systems zu einer relativen Ischämie führen kann (150). Weiterhin interferiert der fibrotische Umbau mit dem Erregungsleitungssystem und prädisponiert für Arrhythmien und das Auftreten des plötzlichen Herztods (169).

Pro-inflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 und -1 β , Transforming Growth Factor (TGF) β und Toll-like-Receptor (TLR) sind LVH-Stimuli (171) und Korrelat einer inflammatorischen Aktivierung im HI-Modell (170, 172). Geschädigte Kardiomyozyten sezernieren Cytokine, Chemokine und damage-associated molecular-pattern molecules (DAMP), was die Aktivierung von Immunzellen und Fibroblasten sowie die Rekrutierung von Leukozyten aus der Zirkulation triggert, die wiederum prohypertrophische/profibrotische Cytokine freisetzen (170). Grundsätzlich

stellt die Immunantwort als Sofortreaktion auf einen myokardialen Schaden einen primär adaptiven Mechanismus im Rahmen des Heilungsprozesses dar. Eine langfristig persistierende Immundysregulation begünstigt jedoch maladaptives Remodeling und eine Transition zur HI (170). Oxidativer Stress, definiert als Dysbalance zwischen reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und antioxidativen Kapazitäten (z.B. Superoxid-Dismutase, Katalase, Glutathion-Peroxidase), wirkt hierbei ebenfalls als prohypertrophischer Stimulus (170).

Ein veränderter kardialer Metabolismus ist ein weiteres Kerncharakteristikum des progredienten LV-Remodelings. Unter physiologischen, normoxischen Bedingungen erfolgen > 95% der kardialen Adenosintriphosphat (ATP)-Herstellung durch oxidative Phosphorylierung im Mitochondrium, ca. 5% durch Glykolyse und den Citratzyklus (173). Die dauerhafte mechanische Herzarbeit geht mit einem hohen ATP-Umsatz einher: 60-70% des ATP-Verbrauchs erfolgt während Kontraktion und Relaxation, 30-40% durch Ionenpumpen. Somit ist eine effektive ATP-Regeneration essentiell zur Aufrechterhaltung der kardiometabolischen Homöostase (173). Unter physiologischen Ruhebedingungen werden 70-90% des ATP über die Fettsäure(FS)-Oxidation (β -Oxidation) regeneriert, der Rest über die Oxidation von Glukose, Lactat, Ketonkörpern und Aminosäuren (173). Im Zuge einer progredienten LVH kommt es zum sogenannten Substrat-Switch, wobei die Glukoseaufnahme und die Glykolyse hoch- und die β -Oxidation herunterreguliert wird (170). Mit ansteigender kardialer Belastung im Zuge einer fortgeschrittenen LVH entsteht ein zunehmend hypoxisches Milieu und der myokardiale ATP-Bedarf steigt. Dem steht ein zunehmender Substratmangel für den Citratzyklus gegenüber, der letztendlich zur Depletion kardialer Energiereserven („Starving Heart-Hypothese“ n. Neubauer) (174) führt, Systole und Diastole als ATP-abhängige Vorgänge beeinträchtigt und als metabolische Grundlage der Entwicklung des HI-Syndroms verstanden werden kann (170, 174).

Neben kardiomyozytärem Remodeling sind auch vaskuläre Umbauprozesse an der Pathogenese der LVH beteiligt. Während in adaptiver LVH die myokardiale Angiogenese mit dem kardiomyozytären Wachstum Schritt hält, kommt es in der pathologischen LVH zu einer verminderten Kapillardichte, auch als vaskuläre Rarefizierung bezeichnet (175) und somit zu einer inadäquaten Angiogenese. Kapilläre Lumenobstruktion, Wandinfiltration, perivaskuläre Fibrose und extramurale Kompression durch die erhöhte myozytäre Masse reduzieren den Kapillarfluss und

letztlich die koronare Flussreserve und tragen durch Vergrößerung der O₂-Diffusionsstrecke zu einem verschlechterten Gasaustausch und einer relativen myokardialen Ischämie bei. Weitere Faktoren sind endotheliale und glattmuskuläre Dysfunktion sowie ein stark erhöhter Sympathikotonus, der u.a. die koronare Perfusionszeit durch eine tachykarde HR verkürzt (175, 176). Die beschriebenen Gefäßveränderungen lassen sich unter dem Begriff der koronaren mikrovaskulären Dysfunktion subsumieren (175).

Die schädigende Wirkung der dauerhaften (Über-)Aktivierung des SNS und RAAS im Rahmen der neurohormonalen Rekrutierung wurde eingangs dargestellt. Von zentraler Bedeutung ist hier der Angiotensin II-Rezeptor Typ I (AT_I), exprimiert u.a. durch Kardiomyozyten und kardiale Fibroblasten. Dieser vermittelt nach Bindung von Ang II die kardiomyozytäre Apoptose, myokardiale Fibrose und Hypertrophie (167, 169, 170, 171). Dagegen scheint der Ang II-Rezeptor Typ II (AT_{II}) eher kardioprotektive Effekte zu haben (170). Diese auf Grundlage experimenteller Studien erlangten Erkenntnisse werden durch epidemiologische Daten der *Framingham Heart Study* gestützt, welche die Aldosteron-Renin-Ratio als Abbild der RAAS-Aktivierung als starkes Korrelat von LVH zeigen (177).

Die zweite wichtige Gruppe der myokardialen Effektorhormone sind die Katecholamine des SNS, die über α - und β -Adrenorezeptoren wirken. Der β_1 -Rezeptor gilt als prädominante Isoform im physiologischen Herzen (170). Die unverhältnismäßige Aktivierung von β_1 - und β_2 -Rezeptoren ist direkt an der LVH-Pathogenese beteiligt. β_1 -Stimulation vermittelt eine gesteigerte Exzitations-Kontraktions-Kupplung, Apoptose, Fibrose sowie eine Aktivierung von ROS und des RAAS-Systems (167). β_2 -Überstimulation gilt als zentraler Faktor der Transition der LVH zum manifesten HI-Syndrom (170).

Stresssignale werden dem Myokard hauptsächlich via G-Protein-gekoppelter Rezeptoren und sogen. Strain-sensitiver Zellbestandteilen vermittelt (114). Diese Sensoren aktivieren komplexe Signalkaskaden (sogen. „Downstream Pathways“), die über Second Messenger wie Phospholipase C, cGMP oder cAMP die biologische Wirkung des Stimulus medieren (114). Die Ca²⁺-abhängige Phosphatase Calcineurin, co-reguliert durch die Calcium-Calmodulin-abhängige Kinase II (CaMKII), gilt als zentraler Regulator des LV-Remodelings, wie Molkentin et al. in einer wegweisenden Studie darlegten (178). Die Blockade von Calcineurin verhindert

umgekehrt die Entstehung einer LVH und HI. Weiterhin wurde die Protein-Kinase A (PK-A), welche die Signalkaskade nach Aktivierung des β -Adrenorezeptors durch Katecholamine orchestriert, mit der Genese einer LVH und deren Transition zur manifesten HI in Verbindung gebracht (114).

Eine gestörte kardiomyozytäre Kalzium-Homöostase ist ein zentraler Faktor der Transition fortgeschrittener LVH zur HI (2, 170). Ca^{2+} reguliert die elektromechanische Kopplung der Kardiomyozyten, seine Konzentration unterliegt während Kontraktion und Relaxation zyklischen Schwankungen im Zytosol und dem sarkoplasmatischen Retikulum. Eine Funktionsabschwächung der sarko-/endoplasmatisches-Retikulum- Ca^{2+} -ATPase (SERCA2a) wird über die Downregulation der β -Adrenorezeptoren bei chronischer Überaktivierung des sympathischen Nervensystems vermittelt (170). Dies führt zu einer Akkumulation von Ca^{2+} im Zytosol, was eine gestörte Relaxation zur Folge haben kann, sowie Ca^{2+} -Mangel im sarkoplasmatischen Retikulum, was während der Depolarisation zur Einschränkung der Kontraktilität führt (2, 170). Dysregulation der T-Tubuli sowie fehlerhafte Ryanodin (RyR2)-Rezeptoren tragen ihrerseits zu einer kardiomyozytären Ca^{2+} -Dyshomeostase bei (2).

2.3.9 Linksventrikuläre Hypertrophie und kardiale Dysfunktion

Die vielfältigen zellulären und subzellulären Pathomechanismen der maladaptiven LVH erklären, warum strukturelle Änderungen der LV-Geometrie auch funktionelle Konsequenzen haben. Eine breite epidemiologische Datenbasis stützt das Postulat, dass die LV-Funktion maßgeblich von der Geometrie beeinflusst wird.

Die Art der Einschränkung wird vom geometrischen Muster mitbestimmt: So fanden de Simone et al. ein abnormes LV-Relaxationsmuster in hypertensiven Patienten mit ConH im Rahmen der *HyperGEN*-Studie (179). Auch Daten der *Atherosclerosis Risk in Communities*-Studie belegen eine eindeutige Prädisposition von Patienten mit konzentrischer Geometrie für eine diastolische Funktionsstörung (144). Rodrigues et al. beschreiben eine erhöhte LV-Relaxationszeit, diastolische LV-Steifigkeit und erhöhte LVEDP als Konsequenz von ConH (180). Ergebnisse der *Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE)*-Studie legen eine Assoziation von LVH insbesondere mit systolischer Dysfunktion nahe, die sowohl für

ConH als auch EccH gegeben ist. In EccH fand sich jedoch der höchste Wandstress gleichzeitig mit der niedrigsten LVEF aller Subgruppen mit unangemessener LVH (definiert als LVM >128% des vorhergesagten Werts) (181). In der o.g. Analyse der *Atherosclerosis Risk in Communities*-Studie zeigte sich ebenfalls eine starke Assoziation exzentrischer Geometrie mit systolischer Dysfunktion (144). Auch Lin et al. brachten EccH mit LVSD in Verbindung, als Resultat einer mangelhaften Kompensation des endsystolischen Wandstress (182). Zusammenfassend lässt sich eine Prädisposition von ConH für das Auftreten einer diastolischen und von EccH für eine systolische Dysfunktion erkennen. Dieser Trend schließt jedoch das Vorliegen der jeweils anderen kardialen Funktionsstörung im LVH-Patienten keineswegs aus: Lin et al. demonstrierten diastolische Funktionseinschränkungen in ConH und EccH (182), ebenso wie Evidenz für eine systolische Funktionseinschränkung in beiden geometrischen Gruppen vorliegt (181).

Kardiale Funktionsstörungen können auch subklinisch prävalent sein und sich bereits vor symptomatischer Manifestierung in messbar pathologischen Parametern der kardialen Funktion äußern, wie sich beispielsweise in der echokardiographischen Strain-Bildgebung erkennen lässt: In hypertensiven Patienten korreliert ein via diastolischer Strain-Messungen bestimmtes abnormes segmentales Relaxationsmuster mit LVM, RWT und den LV-Füllungsdrücken und scheint ein besserer Prädiktor einer symptomatischen DD als herkömmliche Indices der diastolischen Funktion (z.B. E/A-, E/E'-Verhältnis) zu sein (183). In Patienten mit schwerer nicht-ischämisch bedingter Mitralklappeninsuffizienz und konsekutiver Volumenüberladung, die sich primär asymptomatisch präsentierten, zeigten sich signifikant niedrigere systolische Deformationsraten als in solchen mit dem höchsten Risiko für eine Symptommanifestation (184). Diese Erkenntnisse suggerieren, dass sich in LVH-Patienten primär subklinische funktionelle Einschränkungen mit steigender hämodynamischer Belastung in Form von HI-Symptomatik manifestieren.

2.3.10 Linksventrikuläre Masse und Prognose

Basierend auf den wegweisenden Daten der *Framingham Heart Study* hat sich die LVH über die letzten Jahrzehnte als einer der zentralen, unabhängigen Marker für das CV-Risiko etabliert: Bis in die Mitte der 1980er Jahre stand dabei die EKG-LVH im Vordergrund (111, 185), bevor zunehmend echokardiographische Studien mit der

Möglichkeit der Differenzierung der LV-Geometrie durchgeführt wurden (18, 186, 187, 188), wodurch die kontinuierliche Beziehung zwischen LVM und dem CV-Risiko nachgewiesen wurde.

In zu Baseline kardiovaskulär gesunden Teilnehmern der *Framingham Heart Study* (N=3.220, Alter >40 Jahre) demonstrierten Levy et al.(18) 1990 in einer wegweisenden Studie eine Zunahme des Risikos für CV-Ereignisse, definiert als KHK oder Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Transitorisch-ischämische Attacke oder Schlaganfall und Claudicatio intermittens, um den Faktor 1.5 pro 50g/m LVM-Steigerung. Für die gleiche Zunahme der LVM bestand für Frauen ein doppelt so hohes, für Männer ein 1.5-faches allgemeines Mortalitätsrisiko, wobei sich die LVM noch stärker auf die CV-Mortalität auswirkte (RR 1.73 für Männer und RR 2.12 für Frauen). Alle Ergebnisse wurden unter Adjustierung für traditionelle CVRF berechnet (18).

Weiterhin zeigte sich die LVM als unabhängiger Risikofaktor für neu auftretende arterielle Hypertonie (189), Schlaganfall (190) und allgemeine cerebrovaskuläre Erkrankungen (191), sowie für KHK: In Patienten ohne initiale koronare Pathologie bestand pro LVM-Anstieg um 50g/m ein 1.6-1.7-faches Risiko für ein koronares Ereignis im FU-Zeitraum von 4 Jahren (188). Aktuelle Studien zufolge ist die CMR-quantifizierte LVM unabhängiger Prädiktor von Gesamtmortalität und Notwendigkeit zur Revaskularisation in Patienten mit Indikation zur diagnostischen Koronarangiographie (192). In STEMI-Patienten, die mittels primärer Koronarintervention behandelt werden, ist CMR-LVH unabhängiger Prädiktor eines größeren Infarktareals, schlechterer Hämodynamik sowie höherer Gesamtmortalität und HI-Inzidenz verglichen mit Patienten ohne LVH (193).

Darüber hinaus prädisponiert LVH für supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien (187, 194) und ist ein stark prädiktiver Risikomarker für den plötzlichen Herztod (SCD) (HR 1.45, 95%-KI 1.1, 1.92 pro LVM-Anstieg um 50g/m (19). Aro et al. differenzierten geometrische Muster in Patienten mit LVEF>35% nach SCD-Risiko und zeigten, dass ConH mit dem höchsten Risiko einherging, wobei für EccH und ConRem gegenüber normaler Geometrie ebenfalls ein erhöhtes Risiko bestand (195).

LVH hat sich auf Basis einer großen Zahl von Studien als zentraler, unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung einer HI bewiesen und gilt als wichtiger Mediator der

Progression einer asymptomatischen kardialen Funktionsstörung zum manifesten HI-Syndrom. Zu den wichtigsten epidemiologischen Arbeiten aus populationsbezogenen Studien zählen diesbezüglich Analysen der *Framingham Heart Study* (22, 111, 196), *Cardiovascular Health Study* (20, 197) und *Dallas Heart Study* (198).

2.3.11 Dynamik der linksventrikulären Geometrie in der Bevölkerung und Transition der LVH zur manifesten Herzinsuffizienz

Lieb et al. beobachteten die longitudinale Entwicklung der LV-Geometrie in der Bevölkerung (N=2.604) im Rahmen der *Framingham Heart Study* über 4 Jahre (21). In 2 Echokardiographie-Terminen (Baseline und nach 4 Jahren) wurden LVM und RWT als normal beurteilt, sofern sie <80. Perzentile des gesamten Samples blieben. Über 4 Jahre erfolgte für 20 % der TN mit initial normaler Geometrie ein Progress zu ConRem, für 8% zu EccH und 4% zu ConH. TN mit initialem ConRem transitionierten ungefähr gleich häufig zu EccH (6%) und ConH (7%). In 19% der TN mit primärer ConH trat eine Transition zur EccH auf, gleichzeitig war der Übergang von EccH zu ConH nur für 8% der TN mit primärer EccH zu beobachten (21). Eine Transition von ConH zu EccH trat somit häufiger auf als umgekehrt. Die Plastizität des LV kommt hier eindrucksvoll zur Geltung, blieben doch nur ca. 1/3 der Patienten mit initial abnormer Geometrie in der gleichen Kategorie. Umgekehrt zeigt sich die bidirektionale Dynamik der LV-Geometrie in der Tatsache, dass für 53% der TN mit ConRem, 47% der TN mit EccH und 29% der TN mit ConH eine Regression zur normalen Geometrie erfolgte (21).

Als wichtigste Einflussfaktoren eines maladaptiven Remodelings (d.h. der Übergang von normaler zu abnormer Geometrie) wurden höherer Blutdruck und BMI sowie höheres Alter und männliches Geschlecht identifiziert. Dagegen prädisponierten niedrigeres Alter, weibliches Geschlecht sowie reduziertes Körpergewicht und niedrigerer Blutdruck für eine Entwicklung in entgegengesetzte Richtung (abnorme → normale Geometrie), was die große Bedeutung der Kontrolle und Prävention von CVRF verdeutlicht (21). TN mit LVH zum Baseline- und FU-Termin wiesen das höchste Risiko für neu auftretende CV-Erkrankungen auf, und diejenigen, die im Laufe der Studie aus normaler Geometrie heraus eine LVH entwickelten, waren ebenfalls von einem höheren Risiko betroffen als jene, die auch nach 4 Jahren eine normale Geometrie oder ConRem aufwiesen. Selbst für jene, deren Geometrie sich

normalisierte, ließ sich ein Trend zur Risikoerhöhung feststellen, wenn auch nicht signifikant ($p=0.16$), was eine langfristig verschlechterte Prognose auch durch zwischenzeitlich rückläufige LVH wahrscheinlich erscheinen lässt (21).

In der *Cardiovascular Health Study* erfolgte über 7 Jahre sogar in 25% der TN mit initialer ConH eine Transition zu EccH, wobei diese Entwicklung signifikant mit dem Auftreten eines Myokardinfarkts in der Zwischenzeit assoziiert war (199).

Die Ergebnisse dieser beiden longitudinalen Untersuchungen unterstützen die Hypothese einer sequentiellen Dynamik der LV-Geometrie im Rahmen der hypertensiven Herzerkrankung (155): Arterielle Hypertension als wichtigster CVRF für die Entwicklung einer HI resultiert in einem primär konzentrischen LV-Remodeling, das nach gewisser Zeit in eine ConH übergeht. Bei persistierender, progredienter Drucküberlastung kann der LV den resultierenden exzessiven Wandstress auch durch Augmentation der Wanddicke nicht mehr adäquat kompensieren, es resultiert die kontraktile Dysfunktion und Dilatation des LV, um über ein erhöhtes EDV das SV aufrecht zu erhalten – eine hämodynamische Abwärtsspirale, hervorgerufen durch noch weiter erhöhten Wandstress ähnlich dem post-MI-Remodeling ist die Folge, mit der HI als pathophysiologische Endstrecke.

Dieses sequentielle Modell der hypertensiven Herzerkrankung wurde primär 1962 durch Meerson (200) beschrieben, durch Inoko et al. im Rattenmodell experimentell bestätigt (201) und behält bis heute seine Gültigkeit (202). Die konzentrische Veränderung auf einen Druckreiz hin und das volumenbedingte exzentrische Remodeling sind von einem rein mechanistischen Standpunkt als direkte Adaptationsvorgänge des LV klar nachzuvollziehen (17), wobei dieses Paradigma nicht für alle Individuen Gültigkeit besitzt.

So wirken die ausführlich besprochenen Determinanten der LVM und die CVRF als interindividuell unterschiedliche Einflussfaktoren auf die LV-Geometrie. Drazner fasst diese Erkenntnisse in einem hypothetischen Modell für die Entwicklung der LV-Geometrie zusammen (203): So prädisponiert eine arterielle Hypertonie unbestritten zu konzentrischer LVH und insbesondere diastolischer Funktionseinschränkung, aber auch zur Entstehung einer KHK. Durch einen MI wiederum neigt das Herz zum exzentrischen Remodeling, auch unter vorbestehender ConH, und die primäre systolische Dysfunktion wird als Konsequenz wahrscheinlicher (203). Dies könnte

erklären, warum in manchen untersuchten Kollektiven mit arterieller Hypertonie für EccH ähnlich hohe oder gar höhere Prävalenzen als für ConH zu finden sind (121).

Gleichzeitig fand sich in Patienten nach MI auch eine nennenswerte Prävalenz von ConH (204) und Verma et al. tragen weiterhin mit der Erkenntnis, dass das CV-Risiko in Patienten mit Z.n. MI mit höherer RWT und Konzentrität steigt, zur Diskussion um die äußerst komplexe Dynamik der LV-Geometrie und ihrer funktionellen Konsequenzen bei (204). Sicher ist, dass sich der negative Einfluss von CVRF und Komorbiditäten in der LV-Geometrie widerspiegelt, wobei dieser Anpassungsvorgang noch unzureichend verstanden ist.

2.3.12 Prognostische Relevanz verschiedener Phänotypen kardialer Geometrie

Konzentrisches Remodeling

Individuen mit (hoch)normaler LVM und erhöhter RWT gelten häufig als „intermediärer“ Phänotyp, der sich meist auf dem Boden einer arteriellen Hypertonie als adaptiver Anpassungsvorgang entwickelt hat (121). Trotz häufig fehlender Assoziation mit einer echokardiographisch messbaren systolischen oder diastolischen Funktionseinschränkung (144, 182) wird diese Annahme von Milani et al. kontrastiert, die in einer großen, wenn auch retrospektiv analysierten Zahl von Patienten mit LVEF \geq 50% für ConRem in einem mittleren FU-Zeitraum von 3.2 Jahren ein ähnlich erhöhtes Gesamtmortalitätsrisiko wie für beide LVH-Gruppen aufzeigten (145). Für eine Progression von ConRem zur LVH zeigte sich ein borderline-signifikanter Trend zu einer schlechteren Prognose, wohingegen die Regression zu normaler Geometrie mit einer günstigen Prognose assoziiert war (145). Die Prädisposition für den plötzlichen Herztod, wenn auch weniger ausgeprägt als in den LVH-Gruppen (195), zeigt ebenfalls, dass ConRem keinesfalls als rein benigner Phänotyp aufgefasst werden sollte, sondern im Sinne eines Risikokontinuums erhöhter Aufmerksamkeit und ggf. sekundärpräventiver Maßnahmen bedarf.

Konzentrische und exzentrische linksventrikuläre Hypertrophie

Sowohl ConH als auch EccH sind etablierte Prognosefaktoren für das Auftreten von CV-Erkrankungen (113). Die Frage, ob das Wissen um eine konzentrische oder exzentrische Geometrie im Falle einer erhöhten LVM wirklich einen relevanten klinisch-prognostischen Zusatznutzen hat, bleibt jedoch umstritten, weil beispielsweise in der *Framingham Heart Study* beide LVH-Gruppen mit ähnlichem Risiko für CV-Erkrankungen assoziiert sind (145). Eine breite Datenbasis (18, 19, 188) stützt die prognostische Aussage von LVM auch unabhängig von Konzentrität oder Exzentrität des LV, sodass LVM als kontinuierliche Dimension hinsichtlich der Prognose eine größere Bedeutung als RWT zukommen könnte.

Einerseits zeigte sich in einigen Kohorten mit unterschiedlich verteilten CVRF und differierender Prävalenz von KHK und HI, dass ConH tendenziell zu einer schlechteren Prognose prädisponiert (145, 204, 205) und die relative Wanddicke ein dem LVMI überlegener Risikoprädiktor sein könnte (145).

Andererseits demonstrierten Vasan et al. schon 1997, dass die LV-Dilatation als Merkmal der EccH ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung des HI-Syndroms ist (196). Die Dilatation in Form eines erhöhten EDV spielt jedoch in den aktuellen LVH-Kriterien der ASE/EACI keine direkte Rolle (120). Eine neue, alternative LVH-Klassifikation unter Einbezug der LV-Dilatation wurde 2014 von Zile et al. (206) vorgestellt, wobei sich sowohl in TN der *Cardiovascular Health Study* (206) als auch der *Dallas Heart Study* (207) abgezeichnet hat, dass die zusätzliche Beurteilung der LV-Dilatation einen inkrementellen prognostischen Wert hinsichtlich des HI- und Mortalitätsrisikos haben könnte (206, 207). In der *Cardiovascular Health Study* war die Beurteilung von RWT nur mit einem Nutzen für die LVH-Risikostratifizierung verbunden, wenn keine LV-Dilatation vorlag (206).

Aus neueren Daten der *Framingham Heart Study* (2014) geht darüber hinaus hervor, dass EccH mit einem höheren 20-Jahres-Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist als ConH (22) - bei einer HI-Inzidenz von 9.6% über einen mittleren FU-Zeitraum von 21 Jahren in TN ohne HF und manifeste KHK zu Beobachtungsbeginn. Es zeigte sich weiterhin ein klarer Trend für die Entwicklung diastolischer HI in ConH-Patienten (HR 1.66, 95%-KI 1.48-3.37) sowie eine Prädisposition von EccH für eine systolische HI (HR 2.23, 95%-KI 1.09-2.51). Diese Assoziationen begründen die Autoren mit einem generell höheren Wandstress-

Niveau in Ecch, sowie der zunehmenden Sphärizität (Kugelform) des LV in Ecch, welche die systolische Funktion beeinträchtigt. Die bereits dargestellten primär diastolischen Limitationen tragen zur Genese einer HFpEF auf dem Boden einer konzentrischen LVH bei (22).

Die Hypothese, dass sich der LV mit zunehmender Dilatation von einer elliptischen hin zu einer Kugelform (Sphäre) entwickelt, ist sowohl tierexperimentell (208) als auch im Menschen (209) bewiesen worden. Dabei geht eine Erhöhung der Sphärizität im Hundemodell einer neurohormonalen Aktivierung und LVSD voraus (208) und korreliert im Menschen mit steigendem Wandstress (209). In Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie war eine erhöhte Sphärizität mit schlechterem Überleben assoziiert (210) und zeigte in Patienten mit milder systolischer HI ein schlechteres Ansprechen auf eine kardiale Resynchronisations-Therapie sowie ebenfalls ein erhöhtes Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko an (211). Aufgrund heterogener Berechnungs- und Quantifizierungsmethoden sowie fehlender Validierung in größeren Studien ist die Beurteilung der LV-Sphärizität jedoch kein Gegenstand aktueller Empfehlungen zur LVH-Diagnostik.

In Zusammenschau dieser teils divergenten Datenlage steht fest, dass eine erhöhte LVM mit einer nachteiligen CV-Prognose assoziiert ist. Die Frage nach dem LVH-Phänotypen mit dem höchsten Risiko, insbesondere unter Einbezug „neuer“ Parameter wie der LV-Dilatation oder Sphärizität ist Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion und bedarf weiterer Evidenz.

2.3.13 Natriuretische Peptide und linksventrikuläre Hypertrophie

BNP bewirkt als kardioprotektives Hormon zum einen über seine vorteilhaften hämodynamischen Effekte eine Linderung von Druck- und Volumenüberlastung und übt zum anderen direkte antihypertrophische Effekte auf das Myokard aus. Gut dokumentiert sind direkte antifibrotische Effekte: So inhibiert BNP die Angiotensin II-induzierte Proliferation von Fibroblasten via Inhibition der Endothelin (ET)-1-Gen-Expression. Einer Überaktivität von Fibroblasten wirkt BNP weiterhin durch die Hemmung vasoaktiver Peptide, des Growth Factors sowie des TGF β 1-induzierten Signalwegs entgegen (49).

Umgekehrt ist die eine NPRA-Defizienz, induziert durch Deletion des Npr1-Gens, mit einer Vergrößerung von Kardiomyozyten sowie exazerbierter Fibrose, Hypertrophie und LV-Dysfunktion unter Drucküberladung assoziiert (49). Weiterhin bewirkt ein NPRA-Mangel eine Blutdrucksteigerung, eine beeinträchtigte Neoangiogenese sowie eine Hochregulation prohypertrophischer Downstream-Kaskaden via Calcineurin- und CaMKII-Aktivierung (49). Auch durch Normalisierung des Blutdrucks unter Npr1-Deletion konnten die prohypertrophischen Effekte eines NPRA-Mangels nicht ausgeglichen werden, was einen direkten Zusammenhang zwischen der Genese einer LVH und mangelhafter NP-Wirkung suggeriert (49). Eine tierexperimentell gesteigerte Stimulation des NPRA, beispielsweise über die subkutane Verabreichung von BNP oder die Applikation über kardiotope Viren, hatte eine verbesserte kontraktile Funktion, reduzierte kardiale Füllungsdrücke sowie antifibrotische und Angiogenese-fördernde Effekte (49).

Trotz ihrer eingeschränkten Eignung als LVH-Screeningparameter zeigten sich NP in den letzten Jahren als Marker einer maladaptiven Hypertrophie: So differenzierte NT-proBNP im Rattenmodell maladaptive LVH von benigner, durch Schwimmtraining induzierter LVH(212). Neeland (197) und Seliger (198) erweiterten die LVH-Phänotypisierung über die CMR und Echokardiographie als bildgebende Verfahren hinaus mittels eines Biomarkerprofils (NT-proBNP und cTnT(197) bzw. hochsensitives cTnT(198)) und identifizierten in Individuen der *Dallas Heart Study* und *Cardiovascular Health Study* einen „malignen LVH-Phänotypen“, der sich durch erhöhte Biomarker und ein deutlich erhöhtes Risiko kardialer Ereignisse auszeichnete (197, 198). Dies lässt den Einsatz eines kombinierten LVH-Phenotypings zur Risikostratifizierung sinnvoll erscheinen.

2.4 Herzinsuffizienz

2.4.1 Definition

Die Herzinsuffizienz kann definiert werden als „pathophysiologischer Zustand, in dem eine abnorme kardiale Funktion das Unvermögen des Herzens verursacht, eine dem metabolischen Bedarf der Organe und Peripherie des Körpers entsprechende Blutzirkulation zu gewährleisten“ (übersetzt nach Braunwald, 1967) (58).

Nach den aktuellen Leitlinien (2016) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wird HI definiert als „klinisches Syndrom, das durch typische Symptome (Dyspnoe, Müdigkeit) und von klinischen Zeichen (Jugularvenenstauung, periphere Ödeme, Rasselgeräusche über der Lunge) begleitet und durch eine strukturell und/oder funktionelle kardiale Pathologie hervorgerufen wird und in reduzierter kardialer Auswurfleistung und/oder erhöhten intrakardialen Füllungsdrücken in Ruhe oder Belastung resultiert“ (übersetzt nach (27)). Die American Heart Association (AHA) (2013) definiert HI grundsätzlich ähnlich, jedoch findet hier die erniedrigte körperliche Belastungstoleranz als Kardinalsymptom besondere Erwähnung(25). Als Ausdruck der komplexen und polyätiologischen Natur der HI verwenden beide Gesellschaften die Bezeichnung „HI-Syndrom“, das von der systolischen oder diastolischen „LV-Dysfunktion“ abzugrenzen ist. LV-Dysfunktion kann der Entwicklung einer manifesten HI vorangehen oder diese begleiten, häufig in Form kombinierter systolisch-diastolischer Dysfunktion, ist jedoch kein Synonym (25, 27).

2.4.2 Einteilung und Klassifikation

Die Herzinsuffizienz lässt sich im Wesentlichen nach Hämodynamik, Symptomlast, Akuität und Zeitdauer einteilen. Die weitaus häufigste und wichtigste Einteilungsform ist die hämodynamische Klassifizierung nach der LVEF und hat sich aufgrund der Erkenntnis durchgesetzt, dass bestimmte LVEF-Spektren klinische Charakteristika wie Komorbiditäten, Prognose und Therapieansprechen teilen, was sich in zahlreichen klinischen Studien etabliert hat (25, 27).

Nach aktuellen Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) wird das Herzinsuffizienz-Syndrom unterteilt in (27):

- **HFrEF** (HF with reduced ejection fraction, LVEF <40%)
- **HFmrEF** (HF with midrange ejection fraction, LVEF 40-49%)
- **HFpEF** (HF with preserved ejection fraction, LVEF \geq 50%)

Zu den essentiellen diagnostischen Kriterien des HI-Syndroms zählen nach ESC-Empfehlungen das Vorliegen von klinischen Symptomen und Zeichen, die echokardiographisch oder durch sonstige adäquate Bildgebung quantifizierte LVEF, die in o.g. Bereiche eingeteilt wird und Zusatzkriterien, die nur für die Diagnose HFrEF nicht zwangsläufig benötigt werden. Zu diesen zählen eine Erhöhung von BNP >35 pg/ml oder NT-proBNP >125 pg/ml und insbesondere für HFmrEF und HFpEF das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion (definiert als E/E'-Verhältnis \geq 13). Ein letztes Zusatzkriterium ist die Diagnose einer strukturellen Herzerkrankung in Form einer LVH oder Vergrößerung des linken Atriums (27). Die zentrale Bedeutung der NP und der kardialen Struktur in der Beurteilung kardialer Funktion wird durch diese Klassifikation deutlich.

Während die AHA HFrEF und HFpEF anhand der gleichen LVEF-Kriterien einteilt, wird hier die „Grauzone“ der LVEF zwischen 41-49% als „HFpEF borderline“ bezeichnet, die vom Sonderfall der HFpEF mit erholter LVEF (>40%) nach Transition von HFrEF zu HFpEF abgegrenzt wird (25).

Die Symptomlast wird bevorzugt mittels der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA-Stadien I-IV), einer international gebräuchlichen Einteilung kardial bedingter Dyspnoe, ermittelt (25, 27). Im amerikanischen Raum findet zudem die AHA-Stadieneinteilung (A-D) Verwendung, die gleichzeitig den HI-Schweregrad wiedergibt (25). Weiterhin wird die akute HI vom chronischen HI-Syndrom unterschieden. Eine akute HI kann als Erstmanifestation einer kardialen Dysfunktion oder im Rahmen eines progredienten chronischen HI-Syndroms als akut dekompensierte HI (ADHI) auftreten. Eine HI mit unverändert stabiler Symptomatik >1 Monat wird als stabile HI beschrieben (25, 27).

2.4.3 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz zählt insbesondere in den westlichen Industrienationen zu den größten medizinischen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts und ist als Endstrecke der meisten CV-Erkrankungen zu verstehen, die weltweit als häufigste Todesursache fast doppelt so häufig zum Tode führen wie Malignome (3). Braunwald prägte 1997 den Begriff der „HI-Epidemie“, als schon damals HI als häufigste Ursache einer Hospitalisierung in den USA identifiziert wurde (1). Die bis zu diesem Zeitpunkt stark ansteigende HI-Inzidenz führte er auf ein durch moderne Therapiemöglichkeiten verbessertes Überleben der hypertensiven Herzerkrankung mit pathologischer LVH sowie von Patienten nach Myokardinfarkt zurück – Patienten wurden auch mit manifesten CV-Erkrankungen immer älter, was sie unweigerlich für die Entwicklung einer HI prädisponierte (1).

Aktuell beläuft sich die HI-Prävalenz in Industrienationen auf ca. 1-2%, wobei diese mit zunehmendem Alter ansteigt und in >70-Jährigen bereits $\geq 10\%$ beträgt (27). Das Management von HI-Patienten verursacht global jährliche Kosten von ca. 108 Milliarden US-Dollar (213) und stellt damit einen enormen gesundheitswirtschaftlichen Belastungsfaktor dar. Die alters-, geschlechts- und ortsadjustierte HI-Prävalenz in Deutschland beträgt nach Störk et al. ca. 3.9%, dabei beträgt das mittlere Alter 76.2 Jahre und 55% der Patienten sind weiblich (214). In 2013 stand HI in der Bundesrepublik Deutschland an erster Stelle der Ursachen von Hospitalisierung und Mortalität im Laufe eines stationären Aufenthalts und verursachte Kosten von rund 7,38 Mrd. US-Dollar (7): 2.1% aller Hospitalisierungen und 8.8% aller Todesfälle im Krankenhaus waren auf HI zurückzuführen, wobei im Zeitraum 2000-2013 die HI-bedingten Hospitalisierungen um 28.4% anstiegen (7).

Auf die Einteilung nach LVEF bezogen sind je nach untersuchter Kohorte Unterschiede in den Prävalenzen beschrieben worden (27), generell kann jedoch von einer ausgeglichenen Prävalenz für HF_rEF und HF_pEF gesprochen werden (beide ca. 50%) (25, 215). In aktuellen Untersuchungen offenbart sich ein substantieller Anstieg der Inzidenz von HF_pEF über die letzten Jahre, während die HF_rEF-Inzidenz einen rückläufigen Trend zeigt, wie Daten der *Framingham Heart Study* (216, 217) sowie einer Meta-Analyse von 28 Studien zur HI-Prävalenz zeigen (218). Die Gesamtinzidenz der HI scheint dabei relativ stabil zu bleiben (217), wobei zukünftig im Zuge des demographischen Wandels ein weiterer, deutlicher Anstieg erwartet

wird (25). Schon präsentieren sich Patienten bei HI-Erstmanifestation zunehmend älter und multimorbide (8).

2.4.4 Prognose der Herzinsuffizienz

Trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten und Prognose im Falle der HFrEF bleibt die Herzinsuffizienz eine häufig tödliche Erkrankung. In einer Auswertung des ESC HF Long Term Registry hatten HFpEF-Patienten eine 1-Jahres-Mortalitätsrate von 6.3%, während 8.5% der HFrEF-Patienten innerhalb dieses Zeitraums verstarben. Für HFmrEF ergab sich ein intermediäres Risiko von 7.6% (219). Die 5-Jahres-Mortalitätsrate wird auf 50-62% beziffert (4, 25) und ist, ebenso wie die 10-Jahres-Mortalität, vergleichbar mit in Industrienationen häufigen Malignomen(4, 5). In der *Framingham Heart Study* zeigten sich keine signifikanten Differenzen des Mortalitätsrisikos zwischen den einzelnen LVEF-Gruppen im Langzeit-Follow-Up (217).

2.4.5 Komorbiditäten des herzinsuffizienten Patienten

Neben den traditionellen CVRF, von denen insbesondere die arterielle Hypertonie, Atherosklerose, Diabetes mellitus sowie das metabolische Syndrom als Kombination von Adipositas, Dyslipidämie, Hypertonie, Insulinresistenz eine große Bedeutung für die Pathogenese des HI-Syndroms haben (25), zeichnen sich HI-Patienten häufig durch Komorbiditäten aus. Dazu zählen die hypertensive Herzerkrankung, koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmern und chronische Niereninsuffizienz. Weiterhin sind Anämie, obstruktive Lungenerkrankungen wie Asthma oder COPD sowie Kachexie und Sarkopenie häufige Begleiterscheinungen (27). Diese Komorbiditäten interferieren mit der HI-Diagnostik, verstärken die Symptomatik und tragen zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie zu den hohen HI-bedingten Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten bei (27). Die Verteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten über das Spektrum der LVEF lässt Rückschlüsse auf verschiedene klinische Phänotypen der Herzinsuffizienz zu, die im Folgenden charakterisiert werden sollen.

2.4.6 Unterschiede zwischen den Herzinsuffizienz-Phänotypen

Patienten mit HFrEF sind eher männlich und jünger als jene mit diastolischer HI. Die wichtigste Komorbidität ist die koronare Herzkrankheit bzw. der Myokardinfarkt, sodass häufig ein exzentrisches LV-Remodeling vorliegt, das zur systolischen Dysfunktion führt (2, 25, 219). HFpEF-Patienten sind dagegen eher weiblich und älter als Patienten mit primär systolischer HI. Die diastolische HI ist maßgeblich durch eine hohe Belastung mit klassischen Komorbiditäten gekennzeichnet, zu denen Adipositas, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern und COPD gehören. Hier besteht die klare Tendenz zur konzentrischen LVH (2, 25, 27, 220, 221). Zusammengefasst lässt sich also die HFrEF als meist primär ischämisch bedingte, „myokardiale“ Erkrankung von der HFpEF als HF-Syndrom abgrenzen, das von extrakardialen Komorbiditäten gesteuert und exazerbiert wird.

Die HFpEF hat aufgrund steigender Inzidenzen, schlechter Prognose und mangels therapeutischer Erfolge zunehmendes wissenschaftliches Interesse auf sich gezogen. Paulus und Tschöpe fassten 2013 neue Erkenntnisse über die Rolle der Komorbiditäten als Induktoren einer systemischen Inflammation als neues „Paradigma der HFpEF“ zusammen (222), das weitreichende wissenschaftliche Anerkennung erfahren hat: Komorbiditäten induzieren nach diesem Theorem ein systemisches pro-inflammatorisches Milieu, das wiederum koronare mikrovaskuläre Dysfunktion bzw. endotheliale Inflammation hervorruft. Konsekutiv erhöhter oxidativer Stress trägt zu einem pro-hypertrophischen Milieu bei, das über Titin-Hypophosphorylierung im Kardiomyozyten und interstitielle Fibrose zu einer gesteigerten kardiomyozytären diastolischen Steifigkeit führt, was letztendlich in diastolischer Dysfunktion und HI-Symptomatik resultiert (222). Trotz vieler Indizien steht ein endgültiger Beweis dieses Paradigmas jedoch noch aus (221). Wesentliche hämodynamische Korrelate dieser Symptomatik sind nach Lam et al. eine LV-Stauung und LA-Hypertension bedingt durch die diastolische Dysfunktion, ein erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand und rechtsventrikuläre Dysfunktion, sowie eine Plasmaexpansion mit konsekutiver Volumenüberladung (221).

HFmrEF, von Lam und Solomon als das „mittlere Kind“ der HI bezeichnet (223), weist als bisher am wenigsten erforschter Phänotyp Charakteristika „zwischen“ HFpEF und HFrEF auf. Zum einen ist in HFmrEF-Patienten neben einer ausgeglichenen Geschlechterverteilung eine hohe Prävalenz von Komorbiditäten zu

beobachten, deren Muster starke Ähnlichkeiten zur HFpEF aufzeigt (224). Andererseits wurde eine deutlich höhere Prävalenz von koronarer Herzkrankheit als zentraler Komorbidität verglichen mit HFpEF berichtet, die mit einer hohen Myokardinfarkt-Rate einhergeht (225) und den Rückschluss auf eine primär ischämische Genese ähnlich der HFrEF nahelegt. Daten der *Olmsted County Study* suggerieren, dass es sich bei der HFmrEF um einen transitorischen Phänotyp handeln könnte: Im zeitlichen Verlauf kam es in 39% der HFpEF-Patienten zum Übergang in eine HFrEF, während der gleiche Prozentsatz der HFrEF-Individuen umgekehrt transitionierte (226). In beide Richtungen muss somit der „mid-range“ LVEF-Bereich durchschritten werden. Serielle LVEF-Messungen über 15 Jahre in Patienten mit HFrEF und HFmrEF demonstrierten weiterhin, dass sich die Ejektionsfraktionen von HFrEF und HFmrEF im Verlauf annähern bzw. überlappen und letztendlich absinken (227). Weitere Forschung scheint zum Verständnis der HFmrEF unverzichtbar (27).

Differenzen der Biomarker-Profile zwischen Patienten mit AHI in der *PROTECT*-Studie unterstützen dieses Konzept der Phänotypisierung: HFrEF war eher assoziiert mit BNP und TnI als Biomarkern der kardiomyozytären Dehnung und Schädigung, wohingegen in HFpEF vorwiegend erhöhte Konzentrationen inflammatorischer Biomarker vorlagen. In HFmrEF-Patienten fand sich ein intermediäres Profil (228). Im Rahmen der *BIOSTAT*-Studie wurde mittels eines Proteomics-Ansatzes in N=1.544 HI-Patienten die Proteinsignatur (92 kardiovaskuläre Biomarker) der klinischen Phänotypen HFrEF, HFmrEF und HFpEF miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich in Netzwerkanalysen, dass HFrEF spezifisch mit Proteinen des zellulären Proteinmetabolismus und der Zellproliferation, HFpEF dagegen spezifisch mit inflammatorischen und profibrotischen Pathways assoziiert war. Auch in *BIOSTAT* bestätigte sich für HFmrEF eine intermediäre Proteinsignatur (229).

2.4.6 Pathogenese der Herzinsuffizienz im Überblick

Brauwald teilte die grundlegende Pathogenese des HI-Syndroms in 6 Modelle auf (2): Hämodynamische Überlastung führt über LVH zur systolischen und diastolischen Dysfunktion. Die neurohumorale Rekrutierung führt (wie eingangs erwähnt) bei Persistenz zu maladaptivem kardialem Remodeling und Funktionsverlust und hat auch renale Implikationen: Durch exzessive Volumenretention kommt es zur

Stauungssymptomatik, und eine dauerhafte renale Schädigung durch Neurohormone und Minderperfusion resultiert im kardiorenalen Syndrom. Eine zunehmend gestörte kardiomyozytäre Ca^{2+} -Homöostase sowie ein fortschreitender Untergang von Kardiomyozyten sind im Rahmen der LVH-Transition zur HI ebenfalls essentielle Schritte (2). Die Identifizierung genetischer CV-Risikoloci in genomweiten Assoziationsstudien lässt eine hereditäre Komponente wahrscheinlich erscheinen (2), die von Lindgren et al. in einer Adoptionsstudie als substantieller Faktor der HI-Pathogenese identifiziert wurde (230).

2.4.7 Therapie der Herzinsuffizienz

Während zur Behandlung der HFrEF ein breites Arsenal an morbiditäts- und mortalitäts-reduzierender Pharmako- und Devicetherapie etabliert ist, zeigt sich für HFpEF das gegensätzliche Bild (25, 27): Bisher endeten sämtliche relevante Medikamentenstudien mit einem neutralen Ergebnis hinsichtlich einer möglichen Mortalitätssenkung, so auch die aktuelle *PARAGON-HF*-Studie, die den prognostischen Nutzen des kombinierten Nephilysin-Inhibitors/AT₁-Rezeptorantagonisten Sacubitril/Valsartan in der HFpEF-Therapie prüfte (231). Auch im Bereich der HI-Hospitalisierungen liegt keine breite Evidenz für eine bestimmte Therapie vor. Lediglich der Einsatz von Diuretika zur symptomatischen Behandlung (IB-Empfehlung) ist Gegenstand aktueller Guidelines. Zunehmend zeigt sich, dass HFmrEF-Patienten von für HFrEF etablierten Therapeutika profitieren können. So haben AT₁-Antagonisten in der CHARM-Studie, (232), der MRA Spironolacton in der TOPCAT-Studie (233) sowie β -Blocker (234) die Mortalität in HFmrEF-Patienten reduzieren können.

2.4.8 Körperliche Belastungsintoleranz in der Herzinsuffizienz

Die körperliche Belastungsintoleranz ist ein Kardinalsymptom des HI-Syndroms und zeichnet sich durch belastungsabhängige Dyspnoe und schnelle muskuläre Ermüdbarkeit aus (235). Die American Thoracic Society (ATS) definiert Dyspnoe als „subjektive Erfahrung von Atmungsbeschwerden, die auf qualitativ unterschiedlichen Sinnesempfindungen beruhen, welche in ihrer Intensität schwanken“ (übersetzt nach (236)). Diese abstrakte Definition beschreibt ein hochkomplexes Syndrom, das sich

individuell verschieden äußert und dessen Pathogenese im HI-Patienten noch immer unzureichend verstanden ist: Die Frage, ob Dyspnoe eine Begleiterscheinung der Belastungsintoleranz darstellt oder diese gar selbst bedingt, bleibt bis heute ungeklärt (237). Ein tiefgreifendes Verständnis der Dyspnoe ist von immenser Wichtigkeit, da sich das HI-Syndrom meist durch dieses Symptom akut erstmanifestiert und als Leitsymptom zur ärztlichen Vorstellung führt (25, 27), wo dann kardiale von nichtkardialen Ursachen differenziert werden müssen.

2.5 Grundlagen der Spiroergometrie

2.5.1 Definition und grundlegende Methodik

Grundlegend für die körperliche Belastungsintoleranz sind in ihrem Anteil interindividuell variierende Einschränkungen dreier Organsysteme: pulmonale, kardiovaskuläre und periphere/skelettmuskuläre Limitationen tragen zu einer reduzierten physischen Belastbarkeit bei. Die Objektivierung der körperlichen Belastungsintoleranz ermöglicht die Spiroergometrie (CPET), die aufgrund integrativer Beurteilung der o.g. Organsysteme den Goldstandard zur Erfassung der kardiorespiratorischen Fitness (CRF) darstellt. CPET kombiniert die kontinuierliche Aufzeichnung von Vitalparametern, EKG und Kinetik der Ventilationsgase sowie ggf. invasiver Hämodynamik-Messungen unter Belastung als objektive Parameter mit der Erfassung subjektiver Symptome (Zum Aufbau des Messplatzes s. Material und Methoden). Durch die Kombination dieser Parameter erlaubt die CPET eine Graduierung körperlicher Limitationen, sodass z.B. primär kardiale von pulmonalen Limitationen differenziert und entsprechend therapiert werden können.

Die CPET-quantifizierte körperliche Belastungstoleranz ist ein starker, unabhängiger Prädiktor der Gesamtmortalität auch über traditionelle CVRF hinaus (13) und hat insbesondere im HI-Patienten bedeutende prognostische Implikationen. Hauptindikationen zur Durchführung einer spiroergometrischen Untersuchung im HI-Bereich sind die Differentialdiagnose unklarer Dyspnoe, die Quantifizierung der CRF,

die Identifizierung pathophysiologischer Mechanismen, die zur Belastungsintoleranz beitragen, sowie die Evaluierung von HI-Progression und dem Effekt von Therapeutika. Weiterhin kommt ihr eine besondere Rolle in der Risikostratifizierung und Prognoseabschätzung von HI-Patienten zu (10, 11, 14, 238, 239).

2.5.2 Durchführung und Sicherheit

Für die meisten klinischen Fragestellungen eignet sich die Fahrradergometrie unter Verwendung eines inkrementellen Rampenprotokolls (stetig zunehmende Belastung in W) am besten (238). Statt der Fahrradergometrie wird teilweise auch ein Laufband eingesetzt, wobei die Ergebnisse zwischen beiden Testmodalitäten nicht direkt vergleichbar sind, was im Diskussionsteil näher beleuchtet wird (240). Die Breath-by-Breath-Atemgasanalyse (s. Material und Methoden) ermöglicht eine genaue Aufzeichnung von Veränderungen der Konzentrationen und Volumina der Atemgase (238). Zunehmend wird die CPET mit bildgebenden Verfahren, insbesondere der Belastungsechokardiographie, kombiniert und auch die invasive Häodynamik-Messung via Rechtsherzkatheter und arterieller Blutdruckmessung rückt insbesondere im Bereich der HFpEF immer stärker in den wissenschaftlichen Fokus (241).

Die Spiroergometrie hat sich auch in CV-Risikopopulationen als sicheres Verfahren erwiesen (242), pro 100.000 Tests treten in der Allgemeinbevölkerung 2-5 Todesfälle auf (238). Darüber hinaus ist generell eine gute Reproduzierbarkeit gegeben (243), die sich für einzelne Parameter jedoch unterscheidet, was an anderer Stelle diskutiert werden soll.

2.5.3 Zentrale Parameter der Spiroergometrie

Auf Basis der Ventilation (V_E oder AMV in l/min), der inspiratorischen und expiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_iO_2 und F_eO_2) sowie der expiratorischen Kohlenstoffdioxidkonzentration (F_eCO_2) als direkt gemessene Größen, lassen sich die Sauerstoff-Aufnahme (VO_2) und Kohlenstoffdioxid-Abgabe (VCO_2) berechnen (s. Methodenteil).

Zentrale Variable in der CPET-Diagnostik ist peak VO_2 , definiert als die maximale O_2 -Aufnahme unter Belastung. Peak VO_2 gilt als Goldstandard zur Objektivierung der CRF und Einschränkungen der körperlichen Belastungstoleranz von Patienten mit CV-Erkrankungen und hat sich als universeller prognostischer Marker etabliert (11, 239). Zur Erfassung wird die VO_2 zum Zeitpunkt maximaler Ausbelastung über 20-30 sec gemittelt. Die peak VO_2 ist stark abhängig von Alter, Geschlecht und Körpergewicht und wird nach allgemeinem Konsens nach $\text{ml O}_2 \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ (Körpergewicht) $\times \text{min}^{-1}$ (im Folgenden als ml/kg/min bezeichnet) berichtet (11). Zur Vergleichbarkeit kann entweder in statistischen Analysen für die genannten Einflussfaktoren adjustiert werden, oder peak VO_2 wird als Prozentsatz eines vorab berechneten, nach Alter und Geschlecht stratifizierten Referenzwerts angegeben werden (% predicted peak VO_2) (11). Die Normwerte sind weit verteilt und rangieren von 15 ml/kg/min in der gesunden 80-Jährigen bis hin zu 80 ml/kg/min im jungen Elitesportler (11).

Eine alternative Möglichkeit zur Angabe der O_2 -Aufnahme bieten die sogenannten metabolischen Äquivalente (MET, engl. für metabolic equivalent) (238). 1 MET ist dabei definiert als eine Aufnahme von 3.5 ml $\text{O}_2/\text{min}/\text{kg}$ Körpergewicht und bildet den metabolischen O_2 -Grundbedarf in Ruhe ab. Ansteigende VO_2 -Werte unter Belastung werden als Vielfache eines MET angegeben. Analog zu den Normwerten von peak VO_2 kann der MET-Normbereich unter maximaler Ausbelastung von ca. 4 MET in der gesunden 80-Jährigen bis zu ca. 23 MET im trainierten jungen Athleten eingeordnet werden, die jedoch nur als grobe Richtwerte zu verstehen sind. METs finden als Einheit vor allem im angloamerikanischen Sprachraum und in der Laufband-Ergometrie Anwendung (238).

2.5.4 Grundlagen der Belastungsphysiologie

Die VO_2 setzt sich aus einem hochkomplexen Gefüge, der Sauerstoff-Transportkette zusammen, die mit der O_2 -Aufnahme in den Organismus über die Alveolardiffusion beginnt (241). Anschließend müssen die O_2 -Moleküle über die Zirkulation, die von adäquater kardialer Pumpfunktion abhängig ist, gebunden an Hämoglobin (Hb) als Trägermolekül zur Skelettmuskulatur transportiert werden, deren O_2 -Bedarf mit der Belastung ansteigt, was u.a. durch erhöhten muskulären Blutfluss (Redistribution) kompensiert werden kann. Der von der Herzleistung und Hb-Konzentration

abhängige O₂-Transport ins Kapillarbett wird auch als Konvektion bezeichnet. Nach der O₂-Abgabe durch Hb folgt die Diffusion aus dem muskulären Kapillarbett in die Zelle sowie die mitochondriale O₂-Utilisation in den Muskelzellen (241).

Zusammengefasst beruht die O₂-Transportkette also auf Interaktionen der pulmonalen, kardiovaskulären, hämatologischen und peripher-skelettmuskulären Organsysteme, wobei die unterschiedlich ausgeprägte Beeinträchtigung dieser Komponenten im HI-Patienten eine niedrigere peak VO₂ bedingt.

Neben der direkten Atemgasmessung kann die VO₂ auf Grundlage des Fick'schen Prinzips aus dem Produkt des HVM mit der arteriovenösen O₂-Differenz (avDO₂) berechnet werden. Das HVM repräsentiert in dieser Gleichung die kardiale Funktion, während die avDO₂ die Funktion der Peripherie widerspiegelt, was letztendlich die Rolle der Konvektion und des O₂-Transports als potentielle VO₂-Limitatoren unterstreicht (244, pp 149-50).

2.5.5 Zellulär-metabolische Veränderungen in Abhängigkeit von der Belastung

In Ruhe ist die β -Oxidation von Fettsäuren sowie zu einem kleineren Anteil die aerobe Glykolyse für den hauptsächlichsten Anteil der Energiebereitstellung in der Skelettmuskulatur verantwortlich, wobei das Verhältnis von Fett- zu Glukose-Metabolisierung ungefähr 2/3 zu 1/3 beträgt (244, pp 133-41). Unter aeroben Bedingungen (niedriger Belastung) erfolgt in primär „oxidativ“ arbeitenden Muskelfasern eine ATP-Produktion in erster Linie über oxidativen Metabolismus, wobei sich mit steigender Muskelarbeit das metabolische Gleichgewicht zugunsten des Glucose-SW verschiebt (244, pp 133-41). Gleichzeitig fällt mit dem gesteigerten Metabolismus auch mehr CO₂ an, was durch eine gesteigerte V_E kompensatorisch abgeatmet wird. Unter hoher Belastungsintensität steigt der Anteil anaerober glykolytischer ATP-Bereitstellung durch die laktazide anaerobe Glykolyse an. Dies generiert steigende Laktatkonzentrationen, die gepuffert werden müssen und konsekutiv einen exzessiven CO₂-Anstieg verursachen, der nur noch eingeschränkt und unter maximaler Belastung nicht mehr durch eine V_E-Steigerung kompensiert werden kann: Es kommt zu einem exzessiven Laktatanstieg und zur metabolischen Azidose (244, pp 133-41).

Wasserman definierte 1964 über die direkte Atemgas-Messung erstmals die sogenannte Anaerobe Schwelle (Anaerobic Threshold, AT) als „Level von Belastungs- VO_2 , über dem die aerobe Energieproduktion von anaeroben Mechanismen unterstützt wird“ (übersetzt nach (245)). Die Arbeitsgruppe Spiroergometrie einigte sich in einem Konsensus-Dokument (246) auf folgende ventilatorische Schwellen (VT): VT 1 (entspricht der AT n. Wasserman) markiert den Beginn des aerob-anaeroben Übergangs und der ventilatorischen Antwort auf den Beginn des Laktatanstiegs, gekennzeichnet durch ansteigende V_E und $V\text{CO}_2$. VT 2 (auch respiratorischer Kompensationspunkt) markiert das Überschreiten des Laktat-Steady States, also das Unvermögen zur suffizienten ventilatorischen Kompensation der Laktatazidose durch eine exzessive Steigerung der Ventilation (246). Die VO_2 an VT1/AT hat sich als zentraler Parameter zur Beurteilung der aeroben Kapazität herausgestellt, der auch unter submaximaler Belastung valide bestimmbar ist. Normwertig beträgt VO_2 an VT1/AT ca. 50-65% von peak VO_2 (11). Zu den Einflussfaktoren zählen neben genetischen Faktoren insbesondere regelmäßiges aerobes Ausdauertraining, das die aerobe Kapazität deutlich vergrößert (11). Die AT und VT als ventilatorische Parameter müssen von Laktatschwellen (LT) abgegrenzt werden, die meistens aus hyperämisiertem Kapillarblut bestimmt werden. LT 1 markiert den ersten Anstieg der Laktatkonzentration, LT 2 den zweiten Anstieg bei Überschreiten des Laktat-Steady-States (246).

Der Quotient aus $V\text{CO}_2$ und VO_2 , die sogen. Respiratory Exchange Ratio (RER), spiegelt diese Dynamik wider: $V\text{CO}_2$ steigt mit zunehmender Belastung immer weiter an und übertrifft schließlich VO_2 (11). Die RER gilt als bestvalidiertes objektives Maß der körperlichen Ausbelastung während der Spiroergometrie. Je nach Länge des Belastungsprotokolls über 10-60 s gemittelt, signalisiert ein maximaler RER >1 dabei folglich eine deutlich anaerobe Belastungsintensität bei exzessivem CO_2 -Anfall durch die Laktatpufferung und eine körperliche Ausbelastung, wobei einige Autoren einen RER >1.1 als Cutoff für suffiziente Ausbelastung favorisieren (11, 239). Im Steady State korreliert die RER mit dem respiratorischen Quotienten, sodass RER ≤ 1 auf eine gemischte Energiebereitstellung (s.o.) und RER >1 auf einen glykolytischen Stoffwechsel hinweist. Abhängig von pH-Wert, Hypo-oder Hyperventilation und Ernährungszustand unterliegt der RER jedoch teils signifikanten Variationen (238).

2.5.6 Belastungsabhängige Adaptation der O₂-Transportkette

In Gesunden ist die VO₂ unter Belastung bis auf das 6-fache des Ruhewerts steigerbar (241), wobei die relative Kontribution der einzelnen Determinanten des O₂-Transports unterschiedlich ausfällt: Eine Erhöhung des SV trägt mit dem Faktor 1.2, die Augmentation der HR und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz (avDO₂) jeweils mit dem Faktor 2.5 zur Steigerung der VO₂ bei (235, 247).

Bezogen auf das Fick'sche Prinzip kann dabei das HMV um das 4-6-fache gesteigert werden, was zu 20-50% durch eine Erhöhung des SV bedingt ist. Diese erfolgt über den Frank-Starling-Mechanismus, über eine katecholaminvermittelte Steigerung der Inotropie sowie über eine periphere Vasodilatation. Als zweite Komponente des HMV trägt ein 2-4-facher Anstieg der HR zur Augmentation der Herzleistung bei. Die avDO₂ beträgt in Ruhe ca. 4-5 ml O₂/100ml Blutvolumen und kann durch eine erhöhte O₂-Extraktion während der arteriellen Passage im Skelettmuskel unter maximaler Belastung bis auf 15-16 ml O₂/100ml gesteigert werden (239). Auch die Distribution des HMV ändert sich belastungsadaptiert: Während in Ruhe ca. 20% des HMV Haut und Skelettmuskulatur durchbluten, erhöht sich dieser Anteil mit steigender Beanspruchung der Skelettmuskulatur, im Sinne einer HMV-Redistribution aus sogen. „Low-Demand“-Arealen, auf bis zu 80%. Trigger für eine gesteigerte Hautdurchblutung ist dabei die steigende Körpertemperatur, die ausgeglichen werden muss (239).

Ein Belastungsreiz stimuliert das Atemzentrum im Hirnstamm, sodass vermittelt durch den Motokortex und das Feedback von Propriozeptoren der Skelettmuskulatur und Gelenke die Ventilation (V_E) mit zunehmender Belastungsdauer und -intensität gesteigert wird (239). Ein sinkender pH-Wert als Kennzeichen einer azidotischen SW-Lage bei gleichzeitiger Erhöhung von Laktat und CO₂ sowie der Körpertemperatur wirkt ebenfalls V_E-stimulierend (239). Unter moderater Belastung erfolgt die Augmentation von V_E primär über eine Steigerung des Tidalvolumens, unter intensiver Belastung vornehmlich über eine Hochregulation der Atemfrequenz (244, p 85)

2.5.7 Spiroergometrische Parameter der kardialen Funktion

Ein wichtiger Indikator der kardialen Funktion unter anaerober Belastung ist der Quotient aus VO_2 und der pedalierten Leistung in W (engl: workload). Unabhängig von der Belastungsintensität und nur moderat beeinflusst von der Belastungsdauer bleibt dieser Quotient während der Belastungsphase konstant bei ca. 10 ml O_2 /kg/min, graphisch zeigt sich ein quasilinearer Kurvenanstieg (241). Ein flacher, aber weiterhin linearer Anstieg suggeriert eine Dekonditionierung oder kardiale Limitation. Eine deutliche Abflachung der Kurve ab einer bestimmten Belastungsintensität zeigt ab diesem Punkt bestehende Limitationen in der adaptiven Steigerung der Konvektion auf, die primär auf einer kardialen Funktionsstörung beruhen. Ein selteneres Phänomen im schwer herzinsuffizienten Patienten ist das sogenannte „Downsloping“, bei dem sich ein VO_2 -Einbruch zu einer gegebenen Belastung im Abfall der Kurve äußert und häufig mit einem akuten Abfall des Blutdrucks einhergeht – dies stellt ein Abbruchkriterium der CPET dar und verdeutlicht eine gravierende konvektive Limitation der Belastungstoleranz (238, 241).

Eine ähnliche Aussage lässt sich mittels Analyse des O_2 -Pulses (O_2P) treffen, der sich aus dem Quotienten von VO_2 und HR ergibt und das O_2 -Volumen beschreibt, dass pro Herzschlag aufgenommen werden kann (241). Der O_2P ist als Surrogatparameter des SV zu verstehen, graphisch aufgetragen zeigt sich physiologischer Weise eine hyperbole Kurvenform mit einem steilen Anstieg zu Belastungsbeginn, der sich gegen Ende etwas abflacht. Eine frühe Abflachung des O_2P , oft in Kombination mit einem erniedrigten VO_2 /Workload-Quotienten, symbolisiert die mangelhafte Augmentationsmöglichkeit des SV unter Belastung als Korrelat des HI-Syndroms (241).

2.5.8 Spiroergometrie als diagnostisches Werkzeug zur Prognoseabschätzung in der Allgemeinbevölkerung

Die kardiorespiratorische Fitness hat sich in einer großen Anzahl von Individuen der Allgemeinbevölkerung als starker und von traditionellen CVRF unabhängiger Prädiktor der Gesamtmortalität und von CV-Erkrankungen etabliert (13, 248, 249, 250, 251). So belegten Myers et al. in einer wegweisenden Studie in männlichen

Individuen mit verschiedenen Indikationen zur CPET, dass jeder Anstieg der Belastungskapazität um 1 MET mit einem um 12% verbesserten Gesamtüberleben im FU-Zeitraum von 6.2 ± 3.7 Jahren einherging (13). In einer Meta-Analyse von 33 Studien mit $N=102.980$ Individuen demonstrierten Kodama et al., dass jene mit einer maximalen Belastungskapazität von >7.9 MET eine deutlich reduzierte Rate an CV-Ereignissen sowie Todesfällen aufwiesen, verglichen mit denen, die einen niedrigeren Maximalwert erreichten (251).

2.5.9 Spiroergometrie als diagnostisches Werkzeug zur Prognoseabschätzung in der Herzinsuffizienz

Weber et al. klassifizierten ein kleines Kollektiv von Patienten mit stabiler chronischer HI ($N=62$) 1982 nach ihrer peak VO_2 in 4 Ventilationsklassen (10): Klasse A beinhaltete Patienten mit peak $VO_2 >20$, Klasse B <20 bis >15 , Klasse C $<15-10$ und Klasse D <10 ml/kg/min. Dabei nahmen Belastungsdauer, HMV, SV unter Belastung von A nach D ab, sodass sich hier erstmals die herausragende Rolle der CPET in der Graduierung funktionaler Kapazität offenbarte (10). Aufbauend auf dieser Arbeit gingen Marcini und Kollegen 1991 der Hypothese nach, dass mittels CPET unter ambulanten Patienten mit schwerer chronischer HI (LVEF $19 \pm 7\%$, 70% NYHA III) jene identifiziert werden können, deren Herztransplantation (Htx) sicher aufgeschoben werden kann, bzw. umgekehrt diejenigen mit dem größten Mortalitätsrisiko (14). In einer Baseline-CPET wurde ein Cut-Off von peak VO_2 14 ml/kg/min definiert. In Patienten mit peak $VO_2 >14$ ml/kg/min wurde keine Htx durchgeführt. Patienten, die diesen Wert nicht erreichten, wurden einer Htx zugeführt, falls keine Kontraindikationen bestanden. Im 1- und 2-Jahres-Follow up zeigten sich sehr gute Überlebensraten der Patienten >14 ml/kg/min (94% und 84%), in Patienten <14 ml/kg/min und Htx waren die Ergebnisse vergleichbar (83% und 76%, Differenz zur Gruppe oberhalb des Cutoffs nicht signifikant). Dagegen überlebte weniger als die Hälfte der Patienten <14 ml/kg/min, in denen aufgrund bestehender Kontraindikationen keine Htx durchgeführt werden konnte (Überlebensraten: 47% und 32%). Peak VO_2 erwies sich damit neben dem PCWP als bester Prädiktor des Überlebens noch vor der LVEF und das obwohl zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied der NYHA-Klassen als etablierte funktionale Klassifikation bestand (14).

Peak VO_2 behält seine prognostische Aussagekraft auch unter β -Blocker-Therapie, worunter aufgrund der eingeschränkten HR-Augmentation unter Belastung eine niedrigere peak VO_2 unabhängig von der tatsächlichen CRF erreicht wird. Hier sollten peak VO_2 -Werte um 15% reduziert werden (239), alternativ hat sich ein Cut-Off um 10 ml/kg/min durchgesetzt, um eine Missklassifikation zu vermeiden (252). In der Folge hat sich peak VO_2 bei einer hohen Test-Retest-Variabilität als gut reproduzierbarer Parameter erwiesen (243), dessen prognostischer Wert geschlechts- und alters-unabhängig Gültigkeit besitzt (253, 254) und in einer Vielzahl von Studien validiert wurde, was eine Meta-Analyse von Cahalin et al. zeigt (255). Arena et al. wiesen auf eine womöglich schwankende prädiktive Aussagekraft zwischen verschiedenen Ethnien hin (256), wobei es diesbezüglich weiterer Daten benötigt.

Auch die O_2 -Aufnahme an der VT1 als Marker der aeroben Belastungstoleranz kann als prognostischer Marker in HI-Patienten herangezogen werden: Gitt et al. demonstrierten in Patienten mit chronischer HI, dass eine VO_2 an VT1 <11 ml/kg/min mit einem ca. 5-fach erhöhten Risiko für die 6-Monats-Mortalität assoziiert ist (OR 5.3, 95%-KI 1.5-19) (257). Bei relativ kleiner Fallzahl (N=233) und großem Konfidenzintervall sind diese Daten jedoch vorsichtig zu interpretieren. Eine Schwäche der VT-Bestimmung ist ihre eingeschränkte Reproduzierbarkeit gegenüber peak VO_2 (258, 259).

Peak VO_2 ist neben weiteren CPET-Variablen Teil mehrerer multiparametrischer CPET-Scores. Hier sind insbesondere der CPX-Score (260) und der MECKI (Metabolic Exercise data Combined with Cardiac and Kidney Indexes)-Score (261) zu nennen, die zwar beide mittlerweile validiert sind (262, 263) und eine robuste HI-Risikostratifizierung teilweise besser als etablierte Prognosemodelle wie das Seattle Heart Failure Model (264) ermöglichen, sich jedoch im klinischen Alltag noch nicht durchgesetzt haben.

2.5.10 Empfehlungen zur Spiroergometrie in internationalen Leitlinien

Die Bedeutung der CPET schlägt sich in Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften nieder: So ist die Durchführung einer CPET laut aktueller HI-Leitlinien der ESC für die Evaluation zur Herztransplantation bzw. Implantation

mechanischer kardialer Unterstützungssysteme empfohlen (I/C-Empfehlung) und soll für folgende Indikationen erwogen werden: Optimierung/Verschreibung von körperlichem Training und Differentialdiagnose unklarer Dyspnoe (IIa/C-Empfehlung) sowie zur Diagnose reversibler myokardialer Ischämie (IIb/C-Empfehlung) (27). Weiterhin ist eine peak $VO_2 < 12-14$ ml/kg/min Teil der ESC-Definition der fortgeschrittenen HI(265). Die HI-Guidelines der American Heart Association (AHA) empfehlen CPET ebenfalls als Teil der Htx-Evaluation (25). Zusätzlich finden sich Positionspapiere zur Durchführung und Interpretation der CPET von der American Thoracic Society (238), der AHA und EACPR (11, 266) sowie des Committee on exercise physiology and training der Heart Failure Association der ESC (239). Letztendlich zeigt sich die nach wie vor zentrale Bedeutung von peak VO_2 in den Listing-Kriterien der International Society for Heart Lung Transplantation zur Herztransplantation (267), wo die Spiroergometrie eine essentielle Diagnostik bleibt.

2.6 Rationale und Fragestellung der Promotionsarbeit

Angesichts der Datenlage kann zusammengefasst werden, dass der Phänotyp der linksventrikulären Hypertrophie das Abbild des kumulativen Einflusses verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren darstellt. Darüber hinaus nimmt die LVH eine Schlüsselrolle in der Entwicklung und Progression des Herzinsuffizienz-Syndroms ein. Dies wirft die Frage auf, inwieweit linksventrikuläres Remodeling nicht nur als Korrelat einer myokardialen Schädigung im Rahmen des Herzinsuffizienz-Syndroms gesehen werden kann, sondern auch an der Genese der körperlichen Belastungsintoleranz als Kardinalsymptom der Herzinsuffizienz beteiligt ist.

Der Einfluss der kardialen Geometrie auf die kardiorespiratorische Fitness in Individuen mit HI ist bis dato unzureichend verstanden und soll in dieser Arbeit in einem großen Kollektiv von Personen mit asymptomatischer und symptomatischer Herzinsuffizienz untersucht werden. Ziele dieser Arbeit sind somit insbesondere (i) die Assoziation von etablierten Phänotypen sowie der kontinuierlichen Maße linksventrikulärer Geometrie mit der spiroergometrisch erhobenen kardiorespiratorischen Fitness aufzuklären, sowie die Hypothese aufzuklären (ii), dass NT-proBNP als zentraler humoraler Biomarker des HI-Syndroms als Prädiktor dieser Assoziation fungiert und weiterhin (iii) die Eignung von NT-proBNP in seiner Interaktion mit der kardialen Struktur als Prognoseparameter hinsichtlich der Mortalität zu prüfen.

3 Material und Methoden

3.1 Charakterisierung der MyoVasc-Studie

Material und Methodik der vorliegenden Dissertation begründen sich aus dem Design der MyoVasc-Studie, einer monozentrischen, prospektiven Kohortenstudie mit integrierter Biobank zur Untersuchung der Herzinsuffizienz und ihrer Interaktion mit dem vaskulären System. Die Studie wurde im September 2012 von der Präventiven Kardiologie und Medizinische Prävention aus dem Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz mit Mitteln des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislaufforschung (DZHK) sowie eigenen Mitteln initiiert. Ein wissenschaftliches Leitungskomitee ist für Design und Durchführung der Studie verantwortlich. Sämtliche der im Ergebnisteil analysierten Daten wurden innerhalb der MyoVasc-Studie erhoben. Das Studienzentrum befindet sich auf dem Gelände der Universitätsmedizin Mainz. Alle Untersuchungen und Analysen wurden nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki sowie nach den Leitlinien der Guten Klinischen und Epidemiologischen Praxis der Internationalen Harmonisierungskonferenz durchgeführt. Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt und ist online bei clinicaltrials.gov registriert (unique identifier: NCT04064450).

3.1.1 Studiendesign

Der Studienstart ist definiert als Datum der Unterzeichnung der Teilnahmeerklärung des ersten TN. Der vierjährige Rekrutierungszeitraum wurde 2017 abgeschlossen. Nach einem individuellen Follow Up (FU) über 6 Jahre ist das Studienende durch den Abschluss der finalen FU-Untersuchung des letzten TN definiert. Die Gesamtdauer der Studie beträgt 10 Jahre (2012-2022). Im Zeitraum von 2012 bis 2017 wurden N=3.289 Individuen rekrutiert, die im Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden und sich in 3 Subkohorten gliedern lassen. Zum Kollektiv der Herzinsuffizienz-Fälle zählten N=2.772 Teilnehmer.

- Subkohorte 1: Individuen mit symptomatischer Herzinsuffizienz (N=1.339)
- Subkohorte 2: Individuen mit asymptomatischer Herzinsuffizienz (N=1.433)
- Kontrollgruppe: Individuen ohne Nachweis einer Herzinsuffizienz (N=517)

3.1.2 Definitionen der Subkohorten und des primären Endpunkts

Subkohorte 1: Symptomatische Herzinsuffizienz (48.3% des Herzinsuffizienz-Kollektivs)

Symptomatische Herzinsuffizienz wurde definiert als stattgehabte HI-bedingte Hospitalisierung sowie NYHA-Klasse > I. Dabei wurden auch TN als symptomatisch kategorisiert, die in der Vorgeschichte eine symptomatische Episode aufwiesen, zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses aber asymptomatisch waren.

Diastolische (symptomatische) Herzinsuffizienz

Definition 1:

- $E/E' > 15$ oder
- $E/E' 8 - 15$ und NT pro BNP > 220 pg/mL (oder BNP > 200 pg/mL) oder
- $E/E' 8 - 15$ und linksatrialer Volumen-Index > 95. Perzentile

Definition 2:

Symptomatische Herzinsuffizienz und

- Mild = $(E/A < 0.75)$ und $(E/E' < 10)$
- Moderat = $(E/A \geq 0.75)$ und $(DT_E \geq 0.140 \text{ Sek.})$ und $(E/E' \geq 10)$
- Schwer = $(E/A > 2)$ und $(DT_E < 0.140 \text{ Sek.})$ und $(E/E' \geq 10)$

Systolische (symptomatische) Herzinsuffizienz

Systolische Herzinsuffizienz ist definiert als symptomatische HI und

- Mild = $45 \% \leq \text{LVEF (Simpson)} < 55 \%$
- Moderat = $30 \% \leq \text{LVEF (Simpson)} < 45 \%$
- Schwer = $\text{LVEF (Simpson)} < 30 \%$

Subkohorte 2: Asymptomatische Herzinsuffizienz (51.7% des Herzinsuffizienz-Kollektivs)

Im Falle folgender Kriterien wurde ein TN ohne jemalisches Vorliegen HI-bedingter Symptomatik den Kategorien asymptomatische diastolische oder systolische HI zugeordnet:

Diastolische (asymptomatische) Herzinsuffizienz

Definition 1

Fehlen von HI-Symptomatik und

- $E/E' > 15$ oder
- $E/E' 8 - 15$ und NT pro BNP > 220 pg/mL (oder BNP > 200 pg/mL) oder
- $E/E' 8 - 15$ und linksatrialer Volumen-Index $> 95.$ Perzentile

Definition 2

Fehlen von HI-Symptomatik und

- Mild = $(E/A < 0.75)$ und $(E/E' < 10)$
- Moderat = $(E/A \geq 0.75)$ und $(DT_E \geq 0.140$ Sek.) und $(E/E' \geq 10)$
- Schwer = $(E/A > 2)$ und $(DT_E < 0.140$ Sek.) und $(E/E' \geq 10)$

Systolische (asymptomatische) Herzinsuffizienz

Fehlen von HI-Symptomatik und

- Milde systolische Dysfunktion = $45 \% \leq$ LVEF (Simpson) $< 55 \%$
- Moderate systolische Dysfunktion = $30 \% \leq$ LVEF (Simpson) $< 45 \%$
- Schwere systolische Dysfunktion = LVEF (Simpson) $< 30 \%$

3.1.3 Definition der Studienendpunkte

Primärer Studienendpunkt

Der primäre Studienendpunkt Verschlechterung der Herzinsuffizienz war je nach Subkohorte unterschiedlich definiert: Für TN mit asymptomatischer HI als zusammengesetzter Endpunkt aus kardialem Tod und der Transition von asymptomatischer zu symptomatischer HI, für TN mit symptomatischer HI als zusammengesetzter Endpunkt aus kardialem Tod und der HI-bedingten Hospitalisierung. Verschlechterung der HI war für die Kontrollgruppe definiert als zusammengesetzter Endpunkt aus kardialem Tod und inzidenter asymptomatischer oder symptomatischer HI. Für die vorliegende Analyse sind ausschließlich die beiden HI-Subkohorten von Relevanz.

Sekundäre Studienendpunkte

Die **sekundären Studienendpunkte** sind für beide Subkohorten gleich definiert (siehe Tabelle 4).

Nicht-kardial bedingter Tod

Kardialer Tod

Transition der asymptomatischen zur symptomatischen Herzinsuffizienz

Erstdiagnose Arterielle Hypertonie

Hypertensive Krise

Schlaganfall

Vorhofflimmern

Angina Pectoris

Akuter Myokardinfarkt

Koronare Herzkrankheit (Erstdiagnose)

Koronarangiographie

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Lungenarterienembolie

Tiefe Beinvenenthrombose
Intensivierung der medikamentösen HI-Therapie
Reduzierte körperliche Belastungstoleranz
Arrhythmie-bedingte Hospitalisierung
Dyspnoe
Venöse oder arterielle Thrombose
Diabetes mellitus (Erstdiagnose)
Interventionelle Herzinsuffizienz-Therapie
Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Erkrankung
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung
Hospitalisierung (ICD-kodiert)
Kardiovaskuläre Chirurgie

Tabelle 4: **Sekundäre klinische Endpunkte der MyoVasc-Studie**

3.1.4 Studienziele

Primäre Studienziele

Die primären Ziele der Studie sind die (i) Identifizierung von pathomechanistischen Faktoren, die zur Entwicklung und Progression des HI-Syndroms führen, die (ii) Untersuchung aktueller klinischer Klassifikationsmodelle der HI und die (iii) Identifizierung und Charakterisierung von Endotypen der HI auf Basis eines systemmedizinischen Ansatzes.

Sekundäre Ziele

- Identifizierung und Untersuchung von Schlüsselproteinen, die an der Pathogenese der HI beteiligt sind;
- Einordnung des Einflusses umweltbedingter, sozioökonomischer und Lifestyle-Faktoren auf Pathogenese und Progression kardialer Erkrankungen;

- Erhebung der Rate und Determinanten der Gesamtmortalität unter Patienten mit asymptomatischer oder symptomatischer HI;
- Bestimmung weiterer CVRF, die mit der Entwicklung einer HI assoziiert sind;
- Untersuchung der psychologischen Auswirkungen einer HI in betroffenen Patienten;
- Bestimmung der Prävalenz wesentlicher Komorbiditäten in Patienten mit kardialen Erkrankungen;
- Bestimmung der Prävalenz von Vorhofflimmern in HI-Patienten;
- Bestimmung der Prävalenz der Lungenarterienembolie und anderer thrombembolischer Ereignisse (z.B. Schlaganfall, Tiefe Beinvenenthrombose, Myokardinfarkt) in der Studienstichprobe;
- Einrichtung einer umfassenden Biobank, die bis maximal 60 Jahre nach Ende der Follow-Up-Phase Analysen von Plasma- und Serumbestandteilen sowie molekularbiologische und zytologische Untersuchungen ermöglicht.

3.1.5 Einschlusskriterien

Weibliche und männliche Individuen im Alter von 35-84 Jahren mit kardialer Dysfunktion oder Herzinsuffizienz, welche ärztlich diagnostiziert oder anhand Kriterien internationaler HI-Leitlinien festgestellt oder über eine echokardiographisch bestimmte kardiale Dysfunktion definiert wurde, erfüllten die Einschlusskriterien. Weitere Einschlusskriterien waren ein zum Studienablauf notwendiges Verständnis der deutschen Sprache. Individuen mit normaler kardialer Struktur und Funktion wurden eingeschlossen, sofern die Einnahme von Medikamenten erfolgte, die von HI-Leitlinien empfohlen wird (z.B. ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Blocker, β -Rezeptoren-Blocker, Mineralcorticoidrezeptor-Antagonisten, Diuretika) und sofern in der Vorgeschichte eine echokardiographisch dokumentierte kardiale Dysfunktion vorlag.

3.1.6 Ausschlusskriterien

- Akute Endokarditis, Myokarditis oder Perikarditis innerhalb der letzten 6 Monate vor Einschluss
- Akute infektiöse Erkrankung

- Stattgehabter Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) innerhalb der letzten 3 Monate oder ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) innerhalb der letzten 4 Monate vor Einschluss
- Akut dekompensierte Herzinsuffizienz
- Keine Möglichkeit der Anreise an das Studienzentrum oder psychische bzw. physische Einschränkungen, die eine Studienteilnahme unmöglich machten.

3.1.7 Ethik, Datenschutz und Datenmanagement

Die Initiierung der Studie erfolgte nach Prüfung des Studienprotokolls und sämtlicher relevanter Dokumente durch die verantwortliche Ethikkommission (Referenznummer 837.319.12 (8420-F)) und den lokalen Datenschutzbeauftragten, wobei eine regelmäßige Re-Evaluation stattfand und eine Ethik- und Datenschutzkommission zur Beurteilung des studieninternen Umgangs mit genetischen Daten eingerichtet wurde. Voraussetzung zur Studienteilnahme war die Erteilung des schriftlichen Einverständnisses durch den TN (siehe 5.2.2). Alle Untersuchungen und Analysen wurden nach den Prinzipien der aktuellen Revision der Deklaration von Helsinki sowie nach den Leitlinien der Guten Klinischen (GCP) und Epidemiologischen Praxis (GEP) durchgeführt. Der studieninterne Umgang mit Daten erfolgte im Einklang mit der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) der Europäischen Union.

Sämtlichen Patientendaten waren Patientenidentifikationsnummern zugeordnet und die Datenspeicherung erfolgte pseudonymisiert in den studieninternen Datenbanken auf PostgreSQL-Basis (The PostgreSQL Global Development Group, USA). Persönliche Daten wurden in der personenbezogenen Datenbank (PDB), im Rahmen der Studie erhobene Daten in der Studiendatenbank (SDB) und Labordaten in der Labordatenbank (LDB auf SwissLab-Basis; Roche Diagnostics IT Solutions GmbH, Berlin, Deutschland) gespeichert. Nach GCP wurden sämtliche erhobenen Parameter als Originaldaten behandelt und dokumentiert. Neben der Dokumentation der Antworten im CAPI erfolgte die Speicherung sämtlicher Untersuchungsergebnisse in Form von electronic case report files (eCRF) und im Falle von Bild- bzw. Videodateien mittels spezieller Software.

3.1.8 Studienablauf und Untersuchungsgang

Initial fand eine 5-stündige Baseline-Untersuchung statt, an die sich nach 2, 4 und 6 Jahren eine identische Follow-Up (FU-) Untersuchung angeschlossen hat (FU2, FU4 und FU 6). Hierbei erfolgte im Rahmen jedes Termins die Durchführung eines standardisierten, computer-assistierte Interviews (CAPI = Computer assisted personal Interview), einer körperlichen Untersuchung und apparativer kardiovaskulärer Diagnostik. Abschließend erfolgte die Beantwortung verschiedener Fragebögen über den Umgang mit Krankheitsbeschwerden, körperliche Aktivität und die psychosoziale Situation. Nach dem Baseline-Termin erfolgte jährlich ein ca. 20-minütiges Computer-assistiertes telefonisches Interview (CATI) zur Erfassung von Endpunkten, aktueller Medikation, soziodemographischer Daten, Lebensstil-Faktoren und des psychologischen Status.

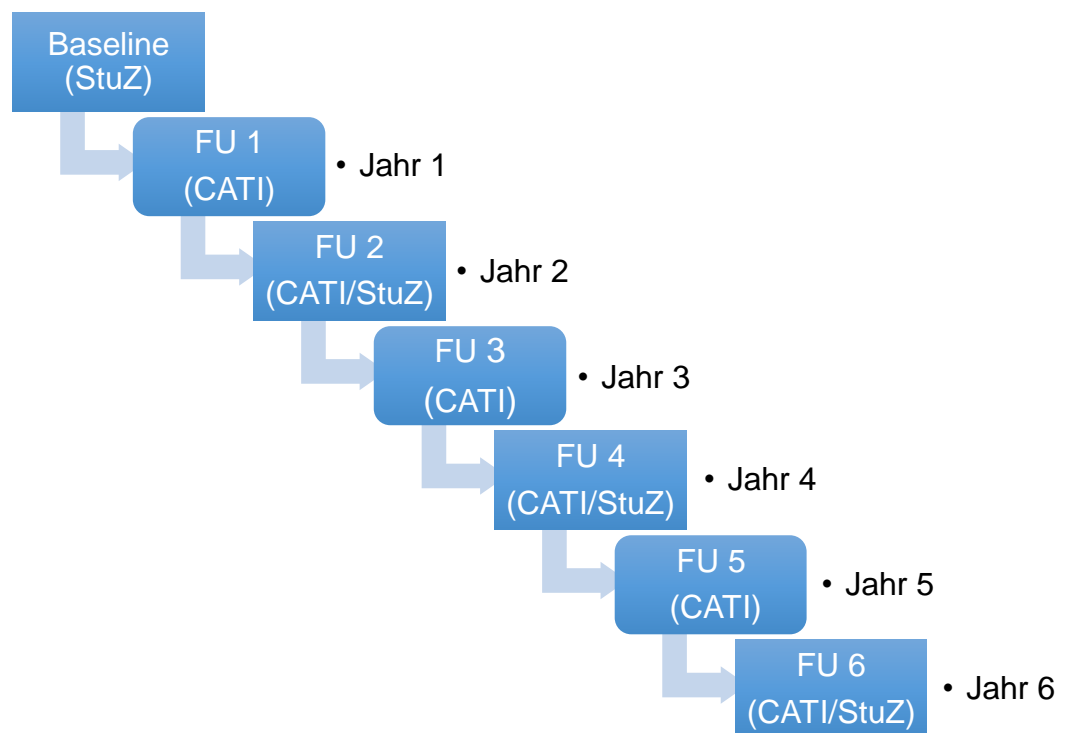


Abbildung 4: **Flussdiagramm Studienablauf.** Abkürzungen: CATI Computer-assistiertes Telefon-Interview; FU Follow up, StuZ, Studienzentrum

3.2.1 Komponenten des Untersuchungstermins im Studienzentrum

Die Untersuchungstermine der MyoVasc-Studie fanden Montag bis Freitag statt, wobei der Untersuchungsgang von 6-12 Baseline-TN pro Tag durchlaufen wurde, die von 07:30 Uhr bis 13:55 Uhr terminiert waren. Bei Untersuchungsbeginn vor 12 Uhr galt vorab ein Nüchternheitsgebot von 12 h. Bei später beginnenden Terminen war ein Nüchtern-Zeitraum von mindestens 5 h vorab vorgesehen, wobei das Trinken von Mineralwasser erlaubt war. Dauermedikation wurde bis auf Vitaminpräparate regulär auch am Untersuchungstag eingenommen. In den 8 Stunden vor Untersuchungsbeginn sollte auf Alkoholkonsum und anstrengende körperliche Betätigung verzichtet werden. Die Standardisierung des Untersuchungsganges wurde durch Standard Operating Procedures (SOPs), für das Studienpersonal verbindliche Handlungsanweisungen, sichergestellt. Im Folgenden soll bezüglich der genauen Charakterisierung von Material und Methodik nur auf die Untersuchungen von Bedeutung für die vorliegende Dissertation eingegangen werden (siehe Tab. 5).

Station	Untersuchungsgang Studienzentrum	Ø Dauer (min)
1	Aufklärung, Einwilligungserklärung, CAPI Teil 1, Medikamentenanamnese	35
2	Carotis-Sonographie mit IMT-Bestimmung und Plaque-Analyse, FMC/FMD-Messung, Pulskurvenanalyse, Messung des ABI	55
3	Bodyplethysmographie (Lungenfunktion)	15
4	Körperliche Untersuchung, Echokardiographie	35
5	Vitalparameter, Anthropometrie, Ruhe-EKG, venöse Blutentnahme, Urinprobe, Photoplethysmographie	35
6	Spiroergometrie, Anlage Langzeit-RR/-EKG	35
	Pause	30
7	CAPI Teil 2, Fragebögen, Entlassungsgespräch	40
		$\Sigma = 280$

Tabelle 5: **Untersuchungsablauf im Studienzentrum.** Für die Dissertation relevante Stationen und Untersuchungen sind rot markiert. Abkürzungen: CAPI Computer-assistierte Telefon-Interview IMT Intima-Media-Thickness, LZ Langzeit (RR Blutdruck), weitere siehe Abkürzungsverzeichnis.

3.2.2 Aufklärung, Einverständniserklärungen, Interview und Medikamentenanamnese

Aufklärung und Einverständniserklärungen

Zu Beginn des Untersuchungsganges am Baseline-Termin erfolgte die ärztliche Aufklärung der TN über die Studienteilnahme. Bei Einverständnis wurden folgende Erklärungen durch den TN unterzeichnet: (i) generelle Studienteilnahme (obligat erforderlich), (ii) Einlagerung von Biomaterial in die Biobank und wissenschaftliche Aufarbeitung des Materials (optional), (iii) genetische Untersuchungen (optional).

Computer-assistiertes persönliches Interview (CAPI)

Im Anschluss wurde das CAPI Teil 1 über ca. 15 min durch das ärztliche Personal durchgeführt. Inhalt des Interviews war die standardisierte Erhebung von Themenkomplexen, die mit Ätiologie, Pathogenese, Progression und Krankheitslast der Herzinsuffizienz in Verbindung stehen: Angaben zu Soziodemographie, Symptomlast, Krankheitsgeschichte, kardiovaskulären Risikofaktoren, Komorbiditäten mit kardiovaskulärem Schwerpunkt sowie deren Behandlung und die psychosoziale Situation (s. Tab. 19 im Anhang). Zusätzlich wurden in einem zweiten Teil eine ausführlichen kardiovaskuläre Familienanamnese und soziodemographische Parameter erhoben. Weiterin wurde über eine detaillierte Anamnese zum Konsum von Nikotin, Alkohol und anderen Noxen sowie zur körperlichen Aktivität das individuelle Risikoverhalten abgebildet.

Das CAPI wurde mittels DAIMON-Software (DATeneingabe IM Onlinebetrieb, KORA, Neuherberg, Deutschland) auf Microsoft Access-Basis abgewickelt, wobei allen TN die gleichen Fragen in identischer Reihenfolge gestellt wurden, mit Ausnahme der geschlechtsspezifischen gynäkologischen Übersichtsanamnese.

Medikamentenanamnese

Mittels Scanner (Modell: USB/KBW/RS232) wurden die Barcodes auf den Verpackungen sämtlicher Medikamente, die innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Termin eingenommen wurden, erfasst und über die IDOM-Software (Instrument zur

datenbankgestützten Online-Erfassung von Medikamentendaten, Version 10/2000, KORA, Neuherberg, Deutschland) zentral gespeichert. Die Identifikation der gescannten Arzneimittel erfolgte via Pharmazentralnummer (PZN). Weiterhin wurden Einnahmeform, Dosierungen, Einnahmedauer und die Art der Medikation (Ärztliche Verordnung oder Selbstmedikation) dokumentiert. Fehlende oder unzureichende Angaben zur Medikation wurden mit Hilfe eines Fragebogens telefonisch nacherhoben.

Im Hinblick auf Herzinsuffizienz-spezifische Medikation sowie medikamentöse Einflussfaktoren der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde in der Analyse für folgende Medikamenten-Klassen adjustiert:

Pharmakologische Gruppe	ATC-Code
Adrenerge Inhalativa	R03A
Beta-Rezeptoren-Blocker	C07
Calcium-Kanal-Blocker	C08
Digitalis-Glykoside	C01AA
Diuretika (inkl. Mineralcorticoidrezeptor-Antagonisten)	C03
Ivabradin	C01EB17
RAAS - modulierende Substanzen	C09
Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren	C09A-B
Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten	C09C-D
Levothyroxin, Liothyronin und Kombinationen	H03AA01-03
Vasodilativa	C01D

Tabelle 6: **Medikamentenklassen mit korrespondierendem ATC-Code**. Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-chemische Klassifikation. Quelle: WHO (268)

3.2.3 Körperliche Untersuchung und Echokardiographie

Die Durchführung des Untersuchungsgangs in Station 4 oblag dem studienärztlichen Personal.

Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung in der MyoVasc-Studie lehnt sich an die Major- und Minor-Kriterien zur Diagnose der chronischen Herzinsuffizienz der *Framingham Heart Study* an (164). Im Anhang (Tab. 19) sind die in der Studie erhobenen Untersuchungsparameter den Framingham-Kriterien gegenübergestellt.

Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Die TTE wurde durch echokardiographisch erfahrenes studienärztliches Personal durchgeführt. Für die Untersuchung wird ein iE33-Gerät von Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, Niederlande verwendet (im Folgenden kurz: Philips genannt) Für 2D-Messungen stand ein S 5-1 – Schallkopf (Philips) zur Verfügung, der nach dem Phased – Array – Prinzip mit 80 Transducern bei Frequenzen von 5 – 1 MHz sendet und empfängt. Die Untersuchung erfolgte in Linksseitenlage unter kontinuierlicher EKG-Ableitung. Alle Messungen richteten sich nach den aktuellen Echokardiographie - Guidelines der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften (120, 269), auf Ausnahmen wird gesondert hingewiesen. Sämtliche für die vorliegende Dissertation relevanten Parameter wurden 2D-echokardiographisch bestimmt. Zu erhobenen Parametern der kardialen Struktur zählten u.a. die LVM und LV-Wanddicke, anhand derer im Analysekollektiv die Phänotypen der LV-Geometrie definiert wurden. Die LVEF diente zur Einteilung der systolischen und das E/E'-Verhältnis zur Einteilung der diastolischen Funktion.

Quantifizierung der linksventrikulären Masse (LVM)

Die LVM wurde nach der linearen Methode basierend auf Messungen des LV-Innendurchmessers sowie LV-Wanddicken mittels 2D-gesteuertem M-Mode in der parasternalen langen Achse auf Höhe der Spitzen der Mitralsegel bestimmt.

War im M-Mode nur eine suboptimale Anlotung möglich, d.h., ließen sich die linearen Maße nicht im rechten Winkel zu posterioren Wand und Septum bestimmen, erfolgte

die direkte Messung der Parameter aus dem 2D-Bild in der parasternal langen Achse. Folgende geometrische Parameter wurden direkt gemessen und gingen in die von ASE und EACVI empfohlene Berechnungsmethode der LVM ein (120):

- *IVSd* = interventricular septum = Dicke des intraventrikulären Septums (diastolisch)
- *LVIDd* = left ventricle inner diameter = Linksventrikulärer Innendurchmesser (diastolisch)
- *PWTd* = posterior wall thickness = Dicke der posterioren Wand (diastolisch)

$$LVM[g] = 0.8 \times 1.04 \times [(IVSd + LVIDd + PWTd)^3 - LVIDd^3] + 0.6 g$$

Um dem allometrischen Zusammenhang von Körpergröße und linksventrikulärer Masse Rechnung zu tragen, wurde die LVM für in Analysen der kontinuierlichen Parameter der LV-Geometrie nach de Simone et al. (1992) (137) mit der Körpergröße (potenziert mit 2.7) indexiert: $LVMH [g/m^{2.7}]$.

Für die kategoriale Einteilung der LV Geometrie in normale Geometrie, konzentrisches Remodeling (ConRem), konzentrische LVH (ConH) und exzentrische LVH (Ecch) erfolgte nach Empfehlungen der ASE und EACVI (120) die Indexierung der LVM mit BSA: $LVM/BSA [g/m^2]$.

Bestimmung der relativen Wanddicke (RWT)

Die RWT beschreibt die Relation der Dicke der LV-Hinterwand und des LV-Innendurchmessers. Als dimensionslose Größe wurde sie für die vorliegende Promotionsarbeit nach Lang et al. (120) folgendermaßen berechnet:

$$RWT = \frac{2 \times PWTd}{LVIDd}$$

Phänotypisierung der linksventrikulären Geometrie

Nach Lang et al. (120) wird zwischen vier Konfigurationen linksventrikulärer Geometrie unterschieden. Zur Bestimmung des jeweiligen Subtyps wurden die Parameter LVMI und RWT in Relation gesetzt:

- Normale Geometrie: LVMI $\leq 95 \text{ g/m}^2$ (♀) / $\leq 115 \text{ g/m}^2$ (♂), RWT ≤ 0.42
- ConRem: LVMI $\leq 95 \text{ g/m}^2$ (♀) / $\leq 115 \text{ g/m}^2$ (♂), RWT > 0.42
- ConH: LVMI $> 95 \text{ g/m}^2$ (♀) / $> 115 \text{ g/m}^2$ (♂), RWT > 0.42
- EccH: LVMI $> 95 \text{ g/m}^2$ (♀) / $> 115 \text{ g/m}^2$ (♂), RWT ≤ 0.42

Funktionelle Parameter

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

Die Messung der LVEF erfolgte im Rahmen der MyoVasc-Studie sowohl nach der von Teichholz et al. entwickelten, M-Mode basierten Methode (270) als auch der aktuell empfohlenen Methode auf Basis der Scheibchensummation modifiziert nach Simpson (120), die 1979 von Schiller et al. in abgewandelter Form eingeführt wurde (271). Die LVEF-Bestimmung nach Simpson stellte die Methode der Wahl für die vorliegende Arbeit dar.

Die Messungen erfolgten monoplan im apikalen 4-Kammer-Blick (4-Chamber-View = 4CV), bei schlechter Bildqualität im 4-CV und akzeptabler Bildqualität im apikalen 2-Kammer-Blick (2-CV) wick der Untersucher auf letzteren aus. Grundlage war die Quantifizierung des enddiastolischen (EDV) und endsystolischen (ESV) LV-Volumens, indem zur Enddiastole und Endsystole die Blut – Gewebegrenze im mittels von der Untersucherin frei setzbarer Punkte als Kontur markiert wurde. Die beiden gegenüberliegenden Abschnitte des Mitralklappenanulus werden mittels einer Linie verbunden, deren Mittelpunkt das basale Ende der langen Achse des Ventrikels bildete (120). Anhand dieser Begrenzungen erfolgte die softwaregestützte Berechnung des jeweiligen Volumens über ein Scheibchenraster als Ausgangspunkt für die LVEF-Quantifizierung. Die Messung erfolgte offline über die XCelera®-Software (Philips, R4.1L1-SP1).

$$LVEF [\%] = \frac{EDV - ESV}{EDV}$$

E / e' – Verhältnis

Als Surrogatparameter für die diastolische Funktion wurde nach Nagueh et al. (1997) (272) das Verhältnis aus maximaler frühdiastolischer Flussgeschwindigkeit (MV = maximal velocity durch die Mitralklappe (E-Welle) und maximaler frühdiastolischer Relaxationsgeschwindigkeit des Myokards auf Höhe des lateralen Mitralanulus (e') verwendet:

$$\frac{E}{e'} [\textit{dimensionslos}] = \frac{MV(E) \left[\frac{cm}{s} \right]}{MV(e') \left[\frac{cm}{s} \right]}$$

Die E-Welle korreliert dabei mit dem atrioventrikulären Druckgradienten in der Frühdiastole, e' korrigiert diesen Druckgradienten für den Effekt der LV-Relaxation. Als E / e' zu einem Quotienten zusammengefasst wird somit eine Aussage über den enddiastolischen LV-Füllungsdruck möglich, dessen Höhe den Grad der diastolischen Dysfunktion widerspiegelt. (269, 272)

Messung

Die MV-E wurde im apikalen 4-CV mittels Pulsed-Wave (PW) Doppler gemessen, wobei das Sample Volume zwischen den geöffneten Mitralsegelspitzen platziert wurde. Die MV-e' wurde ebenfalls im apikalen 4-CV unter Verwendung des Gewebedopplers (Tissue Doppler Imaging = TDI) bestimmt, hierbei wurde das Sample Volume am lateralen Mitralanulus angelegt, was sich als genaueste Messmethode etabliert hat (273). E / e' – Werte ≥ 10 wurden im Rahmen der MyoVasc-Studie als pathologisch im Sinne eines erhöhten LV-Füllungsdruckes definiert.

Dokumentation und Datenarchivierung

Neben der manuellen Dokumentation via eCRF wurden sämtliche echokardiographischen Video-und Bilddateien über die XCelera®- Software (Philips) auf einem studieninternen Server gespeichert und verwaltet. Die Daten wurden durch einen Echokardiographie-erfahrenen Arzt qualitätskontrolliert.

3.2.4 Erfassung von Vitalparametern, Anthropometrie, venöser Blutentnahme und Biomarkern

Durchführung

Die praktische Durchführung der Erfassung von Vitalparametern und Körpermaßen sowie der Blutentnahme erfolgte durch qualifizierte medizinische Fachangestellte. Die Messungen sowie die Blutentnahme fanden im gleichen Raum statt, der mittels Klimaanlage auf eine saisonal unabhängige Standardtemperatur von 23-25 ° C reguliert war.

Messung von Ruheblutdruck und Ruheherzfrequenz

Die Ermittlung des Blutdrucks (RR) in Ruhe erfolgte standardisiert und nichtinvasiv mit einem automatischen oszillometrischen Blutdruckmessgerät (Modell: Omron 705CP-II, Omron Japan), welches auch die Ruheherzfrequenz ermittelte.

Insgesamt wurde zu drei Zeitpunkten (Minute 5, 8 und 11) gemessen, wobei zur ersten Messung die Werte beider Arme berücksichtigt wurden, um eventuelle Blutdruckdifferenzen zu detektieren. Nach Auswahl der passenden Manschette durch Vermessen der Oberarme erfolgte die Anlage der Manschetten an beiden Armen auf Herzhöhe. Über eine Gesamtdauer der Untersuchung von 11 Minuten wurde die sitzende Position nicht verlassen und nicht gesprochen, der TN war gegenüber den Messergebnissen verblindet. Nach einer fünfminütigen Ruhephase erfolgte die erste Messung an beiden Oberarmen. Manuelle Nachmessungen werden in folgenden Fällen getätigt: Bei einem systolischen Blutdruck >299 mmHg, Herzfrequenz <40/min oder >180/min oder der Fehlermeldung eines Gerätes. Der analyserelevante Wert des systolischen und diastolischen Blutdrucks wurde als Mittelwert der zweiten (Minute 8) und dritten (Minute 11) Messung definiert.

Sollte die Blutdruckmessung aufgrund von Kontraindikationen wie einer Shunt-Anlage, dem Bestehen einer relevanten Wundfläche oder Z.n. Ablatio mammae auf der betroffenen Seite an einem Arm nicht möglich sein, so werden auch auf nur einer Seite beruhende Messergebnisse berücksichtigt.

Anthropometrie

Zur Untersuchung war der TN bis auf leichte Unterwäsche vollständig entkleidet. Körperhöhe, Körpergewicht, Taillen-, Hüft- und Beinumfang wurden standardisiert erhoben. Die Körperhöhe wurde mittels eines Messstabes und einer Messlatte (Modell: Seca 220, Seca Germany) gemessen. Vor Beginn jedes Untersuchungstages erfolgte die Kontrolle der senkrechten Befestigung der Messlatte mit Hilfe einer Wasserwaage und die Höhenkontrolle der Messlatte mittels Maßband.

Das Körpergewicht wurde mittels einer digitalen Waage (Modell Seca 709, Seca Germany) ermittelt. Vor Beginn jedes Untersuchungstages wurde die Waage austariert und mittels Wasserwaage auf waagerechten Stand überprüft. Die standardisierte Eichkontrolle erfolgte in dreimonatigem Intervall. Die Wartung unterlag der Eichpflicht, die Eichung erfolgte über das Eichamt und hatte zwei Jahre Gültigkeit. Die Umfangsmessungen zur Ermittlung der Körperfett分布 und eventueller Umfangsdifferenzen in den Extremitäten wurden mittels Maßband vorgenommen. Der Taillenumfang wurde an der schmalsten Stelle zwischen unterster Rippe und dem obersten Rand des Beckenkamms nach Expiration in Atemruhelage gemessen. Der Hüftumfang wurde an der weitesten Stelle um das Gesäß ermittelt. Der Beinumfang wurde an beiden Beinen sowohl am Oberschenkel (Mittelpunkt zwischen Tastpunkt des Trochanter major femoris und der Patella) als auch am Unterschenkel (weiteste Stelle der Wade in horizontaler Lage) gemessen.

Sollte sich eine vollständige Anthropometrie aufgrund spezieller anatomischer Gegebenheiten (beispielsweise bei rollstuhlabhängigen TN) nicht durchführen lassen, so wurden Eigenangaben der TN akzeptiert.

Berechnung des Body-Mass-Index (BMI)

Berechnung und Einteilung des BMI erfolgte nach aktuellen Maßgaben der WHO (274) (s. **Tab. 20** mit Gewichtsklassen im Anhang).

$$\mathbf{BMI} = \frac{\mathbf{Körpergewicht [kg]}}{(\mathbf{Körpergröße [m]})^2}$$

Adipositas wurde definiert als BMI ≥ 30 kg/m²

Berechnung der Körperoberfläche (BSA)

Die BSA wurde anhand der Formel nach Mosteller (275) bestimmt:

$$\text{BSA [m}^2\text{]} = \sqrt{\frac{\text{Körperlänge [cm]} \times \text{Körpergewicht [kg]}}{3600}}$$

Biomaterial und venöse Blutentnahme

Folgendes Biomaterial wurde von den TN der MyoVasc-Studie mittels venöser Blutentnahme gewonnen: Serum, Plasma (Zusätze: EDTA, Citrat, Heparin), DNA, RNA, gewaschene Erythrozyten. Weiterhin wurde von jedem TN auch eine Urinprobe (Mittelstrahl) abgegeben und partitioniert in die Biobank eingelagert. Bevorzugte Punktionsstellen waren die oberflächlichen Venen der Fossae cubiti beider Arme, wobei sich der TN in liegender Position befand. Bei suboptimalem Venenstatus oder frustranem Punktionsversuch waren die Wahl einer alternativen Lokalisation sowie mehrere Punktionsversuche zulässig.

Neben der Biomarker-Bestimmung erfolgte eine laborchemische Routine-Analyse sowie ein langfristiges Einlagern in der studieneigenen Biobank, wobei die Proben aliquotiert und in Kryoboxen bei – 80 °C eingelagert wurden. Insgesamt belief sich die Abnahmemenge auf 115 ml Vollblut pro Untersuchungstermin, wovon ein Teil noch am Untersuchungstag als Routinelabordiagnostik im Zentrallabor der Universitätsklinik durch das Institut für klinische Chemie und Labormedizin der Universitätsmedizin Mainz analysiert wurde. Der übrige Anteil wurde zur Einlagerung in die Biobank prozessiert. Bei ausgewählten Teilnehmern mit manifester HI wurde ein Anteil des gewonnenen Bluts darüber hinaus zur Plättchenfunktionsanalyse verwendet.

Der stündliche Transport der Proben in Labor und die Biobank sowie die Vollständigkeitskontrolle der Blutproben und Präanalytik oblag dem labortechnischen Personal.

Labormessungen

Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Die Nierenfunktion wurde über die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate bestimmt. Der Kreatininspiegel im Serum als Variable dieser Berechnung wurde im Rahmen des Routinelabors unter Benutzung des Abbott Architect c8000-Systems (Abbott Diagnostics, Chicago, USA) zu jeder Untersuchung im Studienzentrum bestimmt. Als Berechnungsgrundlage diente die Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (276).

NT-proBNP

Die Quantifizierung von NT-proBNP erfolgte aus dem Serum mittels eines frei erwerblichen Elecsys® proBNP II Assays (ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay) über das Immunoassay-System ELECSYS ® 2010 (beide Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Bei einem unteren Detektionslimit (LoD = Limit of Detection) von 5 pg/ml belief sich der Messbereich auf 5-35.000 pg/ml. Die Impräzision betrug nach Herstellerangaben 1.2-4.2%, die funktionale Sensitivität 50 pg/ml. Der Intraassay-Variationskoeffizient betrug 1.49%, der Interassay-Variationskoeffizient belief sich auf 6,31%.

Definition der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren

Arterielle Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus, Adipositas, Dyslipidämie und eine positive kardiovaskuläre Familienanamnese wurden als traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben und in die Analyse integriert. Eine detaillierte Definition ist dem Anhang zu entnehmen, ebenso wie die Definition der Anämie.

3.3 Spiroergometrie

3.3.1 Durchführung

Die Beurteilung der körperlichen Belastungstoleranz wurde für die Promotionsarbeit durch die Spiroergometrie auf dem Fahrradergometer geleistet. Der Einsatz der Spiroergometrie erfolgte nach Vorgaben aktueller angloamerikanischer und europäischer Leitlinien (11, 27, 239).

Die Station wurde unter ständiger ärztlicher Rufbereitschaft von qualifizierten MFAs betreut. Die Belastung erfolgt auf dem Fahrradergometer ergoselect 200 (ergoline, Bitz, Deutschland), das über ein elektrisches Wirbelstromsystem gebremst und drehzahlunabhängig belastet wurde. Das verwendete MasterScreen CPX Ergospirometrie-System wurde von CareFusion Germany (BD, New Jersey, USA) hergestellt, eine detaillierte Zusammenfassung der Bestandteile des Messplatzes ist der Materialliste zu entnehmen. Der Belastungstest erfolgte unter temperaturkontrollierten Bedingungen bei 23° bis 25° C, wobei kontinuierlich Blutdruck (über noninvasive Manschetten-Messung), EKG, periphere Sauerstoffsättigung (via noninvasiver Pulsoxymetrie) und Symptomatik unter Belastung überwacht wurden. Vorab entschieden die Studienärzte anhand der individuellen Prüfung relativer und absoluter Kontraindikationen über die Durchführung der Spiroergometrie (modifiziert nach ATS/ACCP 2003(238), s. Anhang).

3.3.2 Belastungsprotokolle

Im Rahmen der MyoVasc-Studie kommen mit dem WHO 50 und MyoVasc 25 zwei differierende Belastungsprotokolle zum Einsatz. Nach der Einschätzung der kardiopulmonalen Fitness erfolgte die Wahl des Belastungsprogrammes durch das studienärztliche Personal unter Berücksichtigung der subjektiven Eigeneinschätzung der Leistungsfähigkeit der TN. Beide Belastungsprotokolle waren als Wattstufentests definiert, wobei die Dauer einer einzelnen Wattstufe 2 Minuten betrug. Angelehnt an die Empfehlung der ATS wurde eine Belastungsdauer von 10 min (\pm 2min) angestrebt(238). Das WHO 50-Protokoll leitete sich von einem Jones-Protokoll ab, wobei der Start der Belastungsphase bei 50 W festgelegt war. Mit jeder neuen

Belastungsstufe steigerte sich die zu erbringende Leistung um 25 W. Das MyoVasc 25-Protokoll diente speziell der adäquaten Ausbelastung von TN, deren kardiopulmonale Fitness von der Studienärztin aufgrund kardiopulmonaler oder sonstiger physischer Limitationen als gering eingeschätzt wurde. Hierbei lag die erste Belastungsstufe bei 25 W und steigerte sich um 10 W je Stufe.

3.3.3 Vorbereitung und Procedere der Untersuchung

Neben der EKG – Anlage und Wahl der passenden Blutdruckmanschette sowie Gesichtsmaske wurde zunächst die Sitzhöhe des Fahrradergometers individuell angepasst, sodass dem TN bei fast durchgestrecktem Bein ein effektives Pedalieren möglich war. Zusätzlich erfolgten die Anlage des Sättigungsclips am Ohrläppchen sowie das Konnektieren des Atemgas-Sensors an die Maske. Der TN wurde instruiert, ab diesem Zeitpunkt nur noch im Notfall zu sprechen sowie über Vorbelastungs- und Belastungsphase eine Trittfrequenz von ca. 55/min zu halten.

In Ruhe erfolgte die Ruhe-/Referenzphase mit Ermittlung von EKG, Blutdruck und Atemgasen (VO_2 und VCO_2). Weiterhin wurden EKG-Ableitung, Atemgasmessung und damit Undichtigkeiten der Maske sowie der RER auf Plausibilität überprüft. An die Ruhephase schloss sich eine 2-minütige Vorbelastungsphase an, die bei erwarteter eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit durch Pedalieren im Leerlauf, bei TN mit subjektiv adäquater Leistungsfähigkeit durch Treten bei 25 W absolviert wurde.

Nach erfolgter Vorbelastung wurde das entsprechend gewählte Belastungsprotokoll initiiert, das entweder aufgrund symptomatischer Limitation oder aufgrund vorzeitiger Indikationen, entsprechend der Empfehlungen der ATS(238) abgebrochen wurde (Kriterien zum vorzeitigen Untersuchungsabbruch: s. Anhang). In jeder Belastungsstufe erfolgte eine automatische Blutdruckmessung. Die Untersuchung wurde nach Ausbelastung oder Abbruch durch eine 2-minütige Ruhephase im Leerlauf beendet (Trittfrequenz 30/min). Im Anschluss wurden eventuell vorliegende klinische Beschwerden sowie der Abbruchgrund erhoben.

Kalibration und Wartung

Zu Beginn des Arbeitstages wurde der Messplatz nach der 15-minütigen Geräteaufwärmphase einmalig mittels einer integrierten Pumpe volumenkali­briert, was nach eventuellem Tausch des Flow-Sensors oder geänderten Umgebungsbedingungen wiederholt wurde. Vor jeder Untersuchung erfolgte außerdem die Gaskalibration (O₂, CO₂) als 2-Punkt-Kalibration mit Raumluft und Kalibrationsgas nach Herstellerangaben. Die Wartung des Ergometers und des Messplatzes erfolgte jährlich.

3.3.4 Analy­sierte Parameter und Messmethodik

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten spiroergometrischen Parameter leiten sich aus den Volumenwerten der Sauerstoffaufnahme (VO₂), Kohlenstoffdioxidabgabe (VCO₂) und dem Atemminutenvolumen (VE) in Ruhe und unter Belastung ab. VO₂ und VCO₂ stellen berechnete Größen dar und werden unter der Bedingung STPD (Standard Temperature, Pressure Dry = Temperatur 0°C, Luftdruck 760 mmHg) angegeben. VE wurde endexpiratorisch gemessen und unter BTPS (Body Temperature, Pressure, Saturated = Temperatur 37°C, Umgebungsdruck, gesättigter Wasserdampf)-Bedingungen registriert. Die Messung von Atemvolumina erfolgte per Breath-by-Breath-Technik über einen digitalen Triple V-Sensor auf Turbinenbasis (CareFusion), Gaskonzentrationen wurden mittels O₂- und CO₂-Sensoren direkt am Triple V erfasst. VO₂ und VCO₂ wurden softwaregestützt wie folgt berechnet:

$$\dot{V}O_2 [l] = \dot{V}E \times (FIO_2 - FEO_2)$$

$$\dot{V}CO_2 [l] = \dot{V}E \times FECO_2$$

Die Auswertung der CPET-Datensätze erfolgte nach abgeschlossener Untersuchung offline über die Software JLab LABManager (Version 5.32.0.5, CareFusion Germany) gemäß Empfehlungen der EACPR und AHA (11). Peak RER und die Ventilatorischen Schwellen VT 1/2 wurden manuell in der 9-Felder-Grafik nach Wasserman bestimmt. Die Quantifizierung von peak VO₂ erfolgte automatisiert über die Software. Die ermittelten Werte werden in einem digitalen Fragebogen

dokumentiert sowie über JLab LabManager in Tabellenform exportiert und gespeichert. In der graphischen Darstellung der 9-Felder-Tafel erfolgte eine Mittelung der Messwerte über 8 Atemzüge, im exportierten Datensatz (Tabellenreport) wurden alle Werte nach ATS-Empfehlungen über 30 Sekunden gemittelt (238).

Gasaustauschrate (Respiratory Exchange Rate = RER)

Der RER beschreibt den Quotienten aus CO₂-Abgabe und O₂-Aufnahme, wobei für diese Promotionsarbeit TN mit RER >0.8 in die Analyse inkludiert wurden. Die Bestimmung erfolgte aus Feld 8 der 9-Felder-Grafik. Peak RER, die Gasaustauschrate zum Belastungsmaximum, wurde definiert als höchster Wert über die letzten 30 Sekunden der Belastungsphase.

$$RER = \frac{\dot{V}CO_2 \left[\frac{ml}{min} \right]}{\dot{V}O_2 \left[\frac{ml}{min} \right]}$$

Ventilatorische Schwellen (Ventilatory Threshold, VT)

Die Bestimmung und Terminologie der VT 1 und 2 richtet sich nach aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgruppe Spiroergometrie nach Westhoff et al. (246), basierend auf dem Konzept der anaeroben (ventilatorischen) Schwelle nach Wasserman (277). Für beide Schwellen wird die Sauerstoffaufnahme an der Schwelle in Abhängigkeit vom Körpergewicht angegeben:

Ventilatorische Schwelle (VT) 1 [ml O₂ kg⁻¹ min⁻¹]

Die VT 1 stellt den Beginn der ventilatorischen Antwort auf den Beginn des Laktatanstiegs dar. Die Ventilation wird im Übergang zwischen aerobem und anaerobem Muskelstoffwechsel gesteigert und das Gleichgewicht zwischen VO₂ und VCO₂ verschiebt sich zugunsten der Kohlendioxidabgabe. Die Bestimmung der Sauerstoffaufnahme an VT 1 erfolgte über die V-Slope-Methode nach Beaver et al. (278) in Panel 5 der 9-Felder-Grafik.

Ventilatorische Schwelle (VT) 2 [ml O₂ kg⁻¹ min⁻¹]

Die VT 2 ist durch den sogenannten respiratorischen Kompensationspunkt nach Whipp et al. (279) definiert: Hier steigt das Atemminutenvolumen zur Kompensation der zunehmenden metabolischen Azidose überproportional an (246). Definiert wurde die Sauerstoffaufnahme an VT 2 nach der Atemäquivalent-Methode über das veränderte Verhältnis von VE zu VCO₂, d.h. einen sprunghaften Anstieg des CO₂-Atemäquivalents, in Panel 6 der 9-Felder- Grafik (246).

Peak VO₂ [ml O₂ kg⁻¹ min⁻¹]

Peak VO₂ beschreibt die Sauerstoffaufnahme abhängig vom Körpergewicht zum Zeitpunkt der maximalen Belastung am Belastungsende und wurde definiert als höchster Wert innerhalb der letzten 30 Sekunden der Belastungsphase.

5.3.5 Plausibilitätskriterien der Spiroergometrie

Aus dem Panel 1 der 9-Felder-Grafik wurde der Zusammenhang zwischen Ventilation (ml/min) und Leistung (W) abgelesen. Ein Test wurde als plausibel beurteilt, wenn die Ventilation analog zur Last anstieg (ca. 9l VE pro 25W) und für die Untersuchung keine Kommentare eines technischen Defekts oder einer Maskenundichtigkeit vorlagen. Weiterhin galt eine RER <1.0 in Ruhe als Plausibilitätskriterium. Bei artefaktbedingten Oszillationen der Atemgas- und Atemäquivalentkurven und nicht klar definierbarem Punkt der definitiven Steigungsänderung wurde von einer Bestimmung der VO₂ an VT₁ und VT₂ abgesehen.

3.5 Definition der Ausschlusskriterien

Die ersten N=2.000 Teilnehmer der MyoVasc-Studie wurden auf ihre Eignung für die vorliegende Analyse überprüft, wobei insgesamt N=938 Individuen ausgeschlossen wurden, die folgende Exklusionskriterien erfüllten: (i) Kontraindikationen (s. im Anhang befindliche Liste ausgewählter relativer und absoluter Kontraindikationen) und physische Limitationen, welche die Durchführung der Spiroergometrie unmöglich machten (N=284, davon N=194 orthopädische oder angiologische Limitationen und

N=90 orthopädische bzw. neurologische Limitationen); (ii) keine Spiroergometrie aufgrund technischer Probleme, Personalmangel oder Überschreitung des Zeitlimits (N=148); (iii) Spiroergometrie-Qualitätskriterien nicht erfüllt, d.h. implausible oder nicht bestimmbare Kinetik der Ventilationsgase, verfrühter Untersuchungsabbruch oder Respiratory exchange ratio ≤ 0.8 (N=382); (iv) Ablehnung der Durchführung der Spiroergometrie durch den Teilnehmer (N=28). Weiterhin erfolgte der (v) Ausschluss von Teilnehmern mit stattgehabter Lungenarterienembolie (N=73), um eine symptomatisch führende Rechtsherzinsuffizienz als Einflussfaktor zu minimieren, da primär die kardiale Geometrie im Rahmen einer Linksherzinsuffizienz untersucht werden sollte. Zusätzlich wurden (vi) Teilnehmer mit fehlenden Daten zu den humoralen Biomarkern aufgrund unvollständiger oder abgelehnter Blutentnahme ausgeschlossen (N=14) sowie (vii) Teilnehmer mit mangelhafter echokardiographischer Bildqualität ohne Möglichkeit der validen Erfassung der linksventrikulären Geometrie (N=9).

3.6 Statistische Methodik

Nach LV-Geometrie wurde das Analysekollektiv in die 4 Gruppen „Normale Geometrie“, „ConRem“, „ConH“ und „EccH“ aufgeteilt, entsprechend wurden demographische und klinische Variablen nach LV-Gruppe differenziert. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung (\pm SD) oder als Median und der zugehörigen 25. (Quartil 1) und 75. Perzentile (Quartil 3) aufgeführt. Diskrete Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten (%) angegeben. NT-proBNP-Konzentrationen wurden aufgrund ihrer Verteilungsschiefe in statistischen Analysen logarithmiert, LVMH und RWT wurden pro Standardabweichung [SD] analysiert. Zum Vergleich der Charakteristika zwischen den unterschiedlichen Belastungsprotokollen wurde für Mittelwert (\pm SD) der T-Test, für Median (Q1, Q3) der U-Test und für dichotome Variablen der χ^2 -Test durchgeführt. Bivariate Assoziationen ordinalskalierter Merkmale wurden mittels Spearman-Rangkorrelation überprüft, wobei die Effektstärke durch den Korrelationskoeffizienten r ausgedrückt wurde.

In multivariablen Regressionsanalysen wurde der Zusammenhang zwischen NT-proBNP, LV-Geometrie und peak VO_2 untersucht, wobei stets peak VO_2 als abhängige, annähernd normal verteilte Variable verwendet wurde. Der

Zusammenhang kategorialer (LV-Gruppen) und kontinuierlicher (LVMH, RWT) Parameter der LV-Geometrie auf peak VO₂ wurde in einem Basismodell untersucht, ebenso die Assoziation von NT-proBNP mit peak VO₂ in einem separaten Basismodell. Die Assoziation von NT-proBNP mit peak VO₂ in den verschiedenen LV-Gruppen wurde mittels eines kategorialen Modells untersucht, indem unter Einführung von Dummy-Variablen die entsprechende LV-Gruppe mit der Gruppe „Normale Geometrie“ verglichen wurde. In einem kontinuierlichen Modell fungierten LVMH und RWT als unabhängige Variablen, wobei Interaktionen mit NT-proBNP durch Einführen der korrespondierenden Interaktionsterme überprüft wurden. Der Zusammenhang zwischen peak VO₂ und den unabhängigen bzw. adjustierten Variablen wurde mittels des β -Schätzers, korrespondierendem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert ausgedrückt.

Prognostische Assoziationen von LV-geometrischen Parametern und NT-proBNP mit primären klinischen Endpunkten der MyoVasc-Studie wurden für die Gesamtmortalität mittels Cox-Regressionsanalyse, für die restlichen Outcomes mittels Survival-Competing-Risk-Analysen untersucht und durch Hazard-Ratios mit korrespondierendem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert ausgedrückt.

Die Adjustierung für potentielle Confounder und Effektmediatoren aller Regressionsmodelle erfolgte schrittweise über standardisierte Modelle, die im Ergebnisteil aufgeführt sind. Klinische Parameter, beta-Schätzer, Konfidenzintervalle und Hazard-Ratios wurden auf 2 Dezimalstellen, p-Werte auf 3 Dezimalstellen gerundet. In dieser explorativen Analyse wurde bei einem p-Wert <0.05 ein relevanter klinischer Zusammenhang angenommen.

Sämtliche statistischen Analysen wurden mit der Software R (Version 3.3.1 (2016), R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Analysekollektivs

Im Zuge des Screenings auf Eignung zum Einschluss in die vorliegende Untersuchung wurden die ersten N=2.000 Teilnehmer der Baseline-Untersuchung der MyoVasc-Studie für die Analyse der vorliegenden Promotionsarbeit überprüft. Bei Vorliegen eines oder mehrerer Exklusionskriterien (s. Flussdiagramm, Abb. 6) wurden N=938 Individuen von der Analyse ausgeschlossen. Das endgültige Analysekollektiv umfasste somit N=1.062 Teilnehmer mit RER >0.8 in der Spiroergometrie, von denen 42.7% eine symptomatische HI aufwiesen. Das mittlere Alter betrug 65.9 ± 9.6 Jahre, männliche Individuen waren im Kollektiv überrepräsentiert (24.9% weiblich). Zur detaillierten Charakterisierung wurde das Sample nach LV-Geometrie in 4 Gruppen eingeteilt: Normale Geometrie (NG, 38.8%), konzentrisches Remodeling (ConRem, 19.9%), konzentrische Hypertrophie (ConH, 17.6%) und exzentrische Hypertrophie (EccH, 23.7%) (s. **Abb 6**). In den Subgruppen zeigten sich die demographischen Parameter vergleichbar verteilt, wobei in ConH der weibliche Anteil am höchsten, in EccH am niedrigsten war (s. **Tab. 7**). Die relative Frequenz symptomatischer HI betrug in den LV-Gruppen 67.9% in EccH, 47.3% in ConH, 33% in normaler Geometrie und 26.2% in ConRem.

Parameter	Norm. LVG (N=412)	ConRem (N=211)	EccH (N=252)	ConH (N=187)
Alter [Jahre]	65.5 ± 9.9	66.5 ± 9.5	65.7 ± 9.6	66.7 ± 9.3
BMI [kg/m^2]	28 ± 4.2	28 ± 4	28.2 ± 4.6	28.9 ± 5.1
Geschlecht (weiblich)	24.3% (100)	26.1% (55)	21.8% (55)	28.9% (54)
WHtR	0.58 ± 0.07	0.58 ± 0.07	0.59 ± 0.07	0.59 ± 0.08

Tabelle 7: **Demographische Charakteristika des Analysekollektivs stratifiziert nach linksventrikulärer Geometrie.** Darstellung nach relativer (absoluter) Frequenz oder Mittelwert \pm Standardabweichung. Abkürzungen: BMI Body-Mass Index, ConH konzentrischer Hypertrophie, ConRem konzentrisches Remodeling, EccH exzentrische Hypertrophie, Norm. LVG normale linksventrikuläre Geometrie, WHtR Waist-to-Height Ratio.

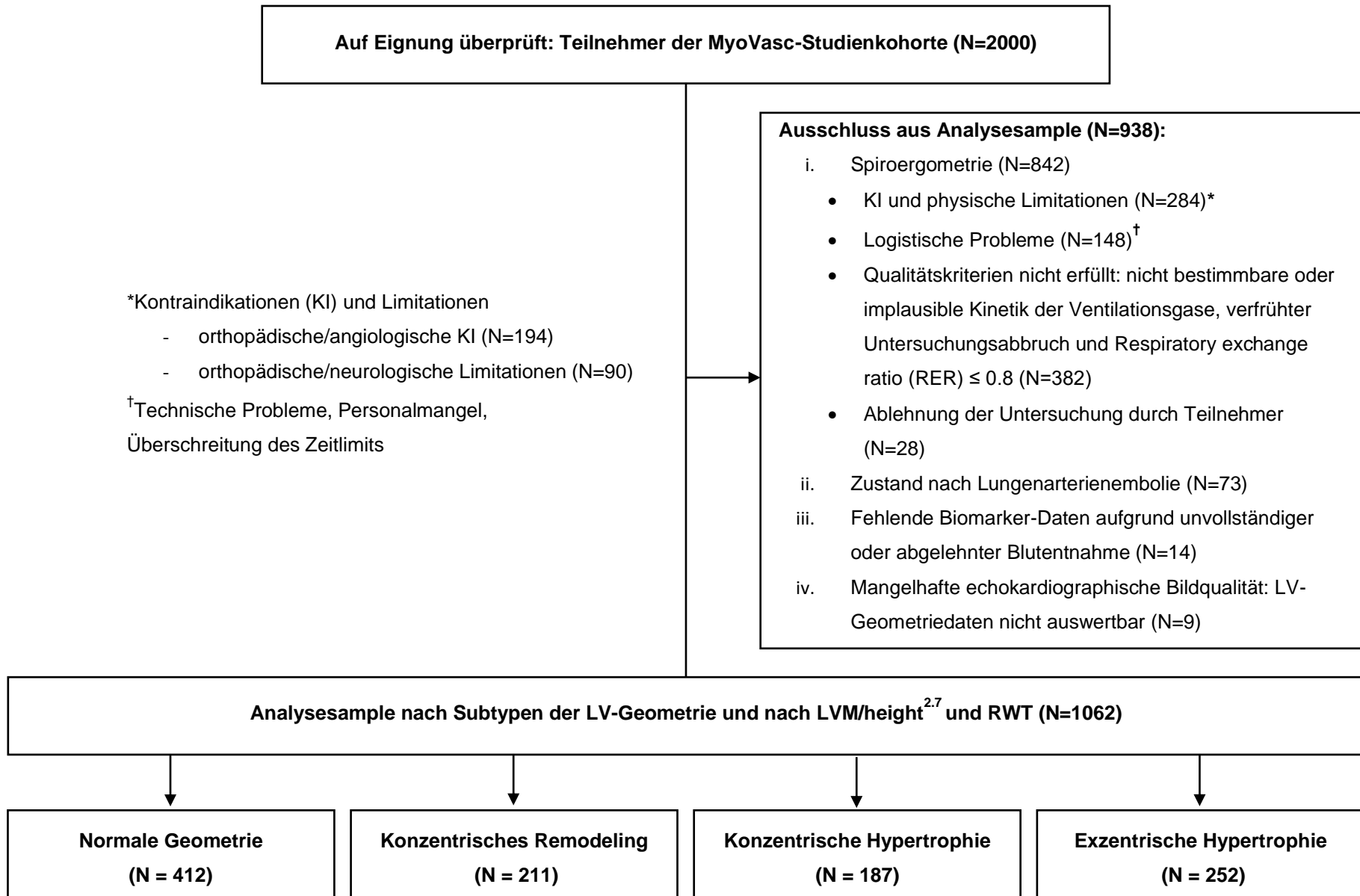


Abbildung 5: **Screening des Analysekollektivs.** Abkürzungen: LV linksventrikulär, LVM linksventrikuläre Masse, RWT relative wall thickness.

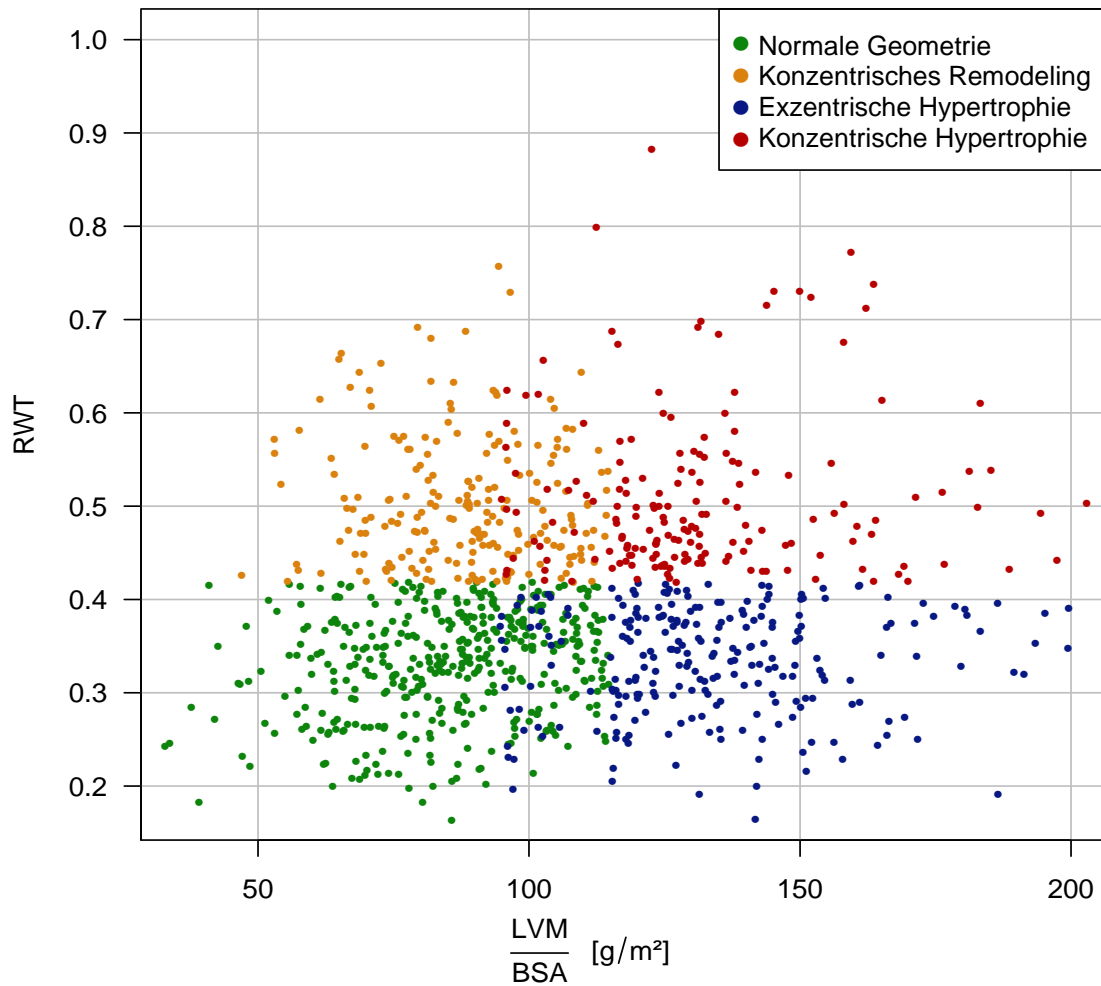


Abbildung 6: Verteilung der LV-Phänotypen im Analysekollektiv.

Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren im Analysekollektiv

Verglichen mit Individuen mit physiologischer LV-Geometrie zeichneten sich Teilnehmer mit abnormer LV-Geometrie durch ein ausgeprägteres kardiovaskuläres Risikoprofil aus, insbesondere hinsichtlich der Prävalenz von Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Adipositas (s. **Tab. 8**).

Im direkten Vergleich der beiden LVH-Gruppen zeigte sich für Individuen mit konzentrischer LVH ein Trend zu einer verstärkten metabolischen Risikokonstellation, wohingegen Nikotinabusus in Teilnehmern mit exzentrischer LVH etwa doppelt so häufig war (s. **Tab. 8**).

Parameter	Norm. LVG (N=412)	ConRem (N=211)	EccH (N=252)	ConH (N=187)
Adipositas	28.9% (119)	28.4% (60)	32.9% (83)	37.4% (70)
Arterielle Hypertonie	75.2% (310)	83.4% (176)	77.0% (194)	85.6% (160)
Diabetes mellitus	20.7% (85)	26.7% (56)	24.6% (62)	26.2% (49)
Dyslipidämie	80.6% (332)	80.1% (169)	81.7% (206)	81.3% (152)
FA MI/Schlaganfall	23.4% (96)	24.6% (52)	25.0% (63)	21.9% (41)
Nikotinabusus	10.5% (43)	13.8% (29)	17.1% (43)	8.6% (16)

Tabelle 8: **Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Analysekollektiv stratifiziert nach linksventrikulärer Geometrie.** Darstellung nach relativer (absoluter) Frequenz. Abkürzungen: ConH konzentrischer Hypertrophie, ConRem konzentrisches Remodeling, EccH exzentrische Hypertrophie, FA Familienanamnese, MI Myokardinfarkt, Norm. LVG normale linksventrikuläre Geometrie.

Prävalenz von Komorbiditäten

In beiden LVH-Gruppen war, verglichen mit NG-Teilnehmern, eine ca. doppelt so hohe Prävalenz von Anämie und chronischer Nierenerkrankung zu beobachten (s. **Tab. 9**)

Dieser Trend zeigte sich auch für kardiovaskuläre Komorbiditäten wie stattgehabten Schlaganfall, Vorhofflimmern und insbesondere für eine diagnostizierte (symptomatische) Herzinsuffizienz, wo bei einer Prävalenz von 42.7% im Gesamtkollektiv Individuen mit EccH den höchsten Anteil symptomatischer HI aufwiesen (67,9% vs. 47.5% für ConH und 33% für NG).

Parameter	Norm. LVG (N=412)	ConRem (N=211)	EccH (N=252)	ConH (N=187)
Anämie	6.8% (28)	4.8% (10)	12.3% (31)	12.8% (24)
Chronische Nierenerkrankung	10.3% (42)	19.4% (41)	21.5% (54)	19.4 % (36)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	11.9% (49)	11.1% (23)	11.6% (29)	13.4% (25)
Herzinsuffizienz (symptomatisch)	33% (126)	26.2% (49)	67.9% (161)	47.3% (79)
Koronare Herzerkrankung	55.5% (228)	50.5% (106)	54.8% (137)	51.9% (97)
Periphere arterielle Verschlusskrankung	7.5% (31)	6.3% (13)	5.2% (13)	9.2% (17)
Vorhofflimmern	23.2% (94)	23.3% (48)	33.5% (83)	34.8% (64)
Z.n Myokardinfarkt	36.3% (149)	30.8% (64)	36.9% (93)	31.9% (59)
Z.n. Schlaganfall	6.6% (27)	11.9% (25)	9.2% (23)	11.4% (21)

Tabelle 9: **Verteilung von Komorbiditäten im Analysekollektiv stratifiziert nach linksventrikulärer Geometrie.** Darstellung nach relativer (absoluter) Frequenz. Abkürzungen: ConH konzentrischer Hypertrophie, ConRem konzentrisches Remodeling, EccH exzentrische Hypertrophie, FA Familienanamnese, Norm. LVG normale linksventrikuläre Geometrie, Z.n. Zustand nach.

Medikation

Entsprechend ihrem Komorbiditätsprofil wurden Teilnehmer mit LVH, insbesondere die EccH-Gruppe, häufiger mit antihypertensiven und antikongestiven Pharmaka behandelt, wie in **Tab. 10** dargestellt.

Parameter	Norm. LVG (N=412)	ConRem (N=211)	EccH (N=252)	ConH (N=187)
Adrenerge Inhalativa	8.0% (33)	5.7% (12)	6.7% (17)	10.7% (20)
β-Rezeptorenblocker	69.2% (285)	66.8% (141)	79.0% (199)	78.1% (146)
Ca ²⁺ -Kanalblocker	17.7% (73)	25.6% (54)	21.4% (54)	33.7% (63)
Digitalis-Glykoside	1.9% (8)	2.8% (6)	4.8% (12)	3.7% (7)
Diuretika inkl. MRA	25.2% (104)	28.0% (59)	61.1% (154)	41.7% (78)
Ivabradin	7.8% (32)	5.7% (12)	11.9% (30)	8.0% (15)
RAAS-Inhibitoren	75.5% (311)	77.7% (164)	85.7% (216)	80.2% (150)
Schilddrüsenhormone	14.3% (59)	14.7% (31)	13.5% (34)	16.0% (30)
Vasodilatativa	5.6% (23)	5.2% (11)	6.3% (16)	5.9% (11)

Tabelle 10: **Kardiovaskuläre Medikation im Analysekollektiv stratifiziert nach linksventrikulärer Geometrie.** Darstellung nach relativer (absoluter) Frequenz. RAAS-Inhibitoren inklusive Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker und Kombinationspräparate mit anderen Wirkstoffen. Schilddrüsenhormone inklusive Levothyroxin (T4), Liothyronin (T3) und Kombinationen. Abkürzungen: ConH konzentrischer Hypertrophie, ConRem konzentrisches Remodeling, EccH exzentrische Hypertrophie, MRA Mineralcorticoidrezeptor-Antagonisten, Norm. LVG normale linksventrikuläre Geometrie, RAAS Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Kardiale Struktur und Funktion

Die LVH-Subgruppen unterschieden sich per definitionem in RWT, wobei LVMH annähernd gleich verteilt war ($59.4 \text{ g/m}^{2.7}$ für EccH und $59.7 \text{ g/m}^{2.7}$ für ConH vs. $39.1 \text{ g/m}^{2.7}$ für Individuen mit NG).

Im gesamten Analysekollektiv zeigte sich ein Median von $46.4 \text{ g/m}^{2.7}$ ($38.1/56.7$) für LVMH, für RWT ein Median von 0.38 ($0.32/0.46$) (s. **Abb 7**). Die EccH-Gruppe hatte den größten LV-Innendurchmesser (LVIDd $5.97 \pm 0.71 \text{ cm}$).

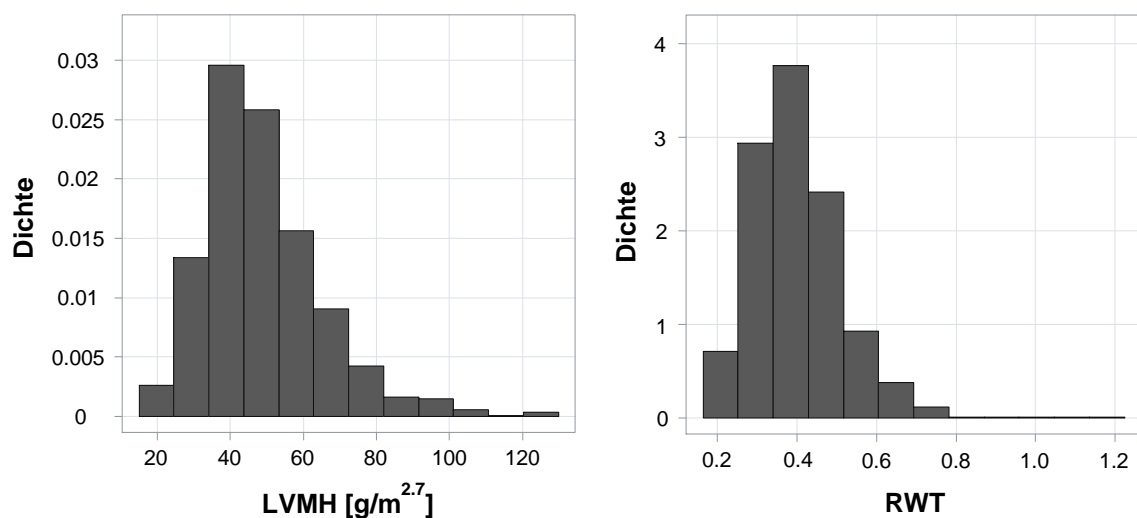


Abbildung 7: **Histogramm für Verteilung der kontinuierlichen Parameter der LV Geometrie für das gesamte Analysekollektiv.** LVMH und RWT sind hier annähernd normalverteilt.

Verglichen mit der NG-Gruppe ($\text{LVEF} = 54.7 \pm 8.3\%$) fand sich in beiden LVH Gruppen eine niedrigere systolische Pumpfunktion mit einer um ca. 10% niedrigeren LVEF in EccH ($44.1 \pm 12.6\%$) sowie einer geringfügig niedrigeren mittleren LVEF in ConH.

Die LVH-Gruppen wiesen weiterhin die stärksten Einschränkungen in der diastolischen Funktion auf (E/E' -Verhältnis: 10.46 ($7.66/13.98$) in EccH vs. 9.89 ($7.14/13.56$) in ConH).

Individuen mit EccH demonstrierten erwartungsgemäß den größten mittleren LV-Innendurchmesser unter allen LV-Gruppen, wie in **Tab. 11** ersichtlich.

Parameter	Norm. LVG (N=412)	ConRem (N=211)	EccH (N=252)	ConH (N=187)
LVEF [%]	54.7±8.3	56.2±8.1	44.1±12.6	51.1±10.0
E/E'-Ratio	7.87 (6.26/10.52)	8.34 (6.57/10.10)	10.46 (7.66/13.98)	9.89 (7.14/13.56)
LVM [g]	169.4 (138.6/197.)	175.4 (147.4/199.3)	268.9 (232.9/301.7)	259.4 (226.3/294.4)
LVMH [g/m ^{2.7}]	39.1 (32.7/44.3)	40.7 (35.4/45.3)	59.4 (53.0/69.5)	59.7 (53.1/68.0)
RWT	0.34 (0.29/0.38)	0.49 (0.45/0.55)	0.34 (0.30/0.38)	0.49 (0.45/0.55)
LVIDd [cm]	5.02±0.51	4.39±0.47	5.97±0.71	5.01±0.59

Tabelle 11: **Echokardiographische Charakteristika des Analysekollektivs stratifiziert nach linksventrikulärer Geometrie.** Darstellung nach Mittelwert±Standardabweichung oder Median (Interquartilabstand, Quartil 1/Quartil 3). Abkürzungen: ConH konzentrische Hypertrophie, ConRem konzentrisches Remodeling, EccH exzentrische Hypertrophie, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVIDd linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVM linksventrikuläre Masse, LVMH LVM indexiert nach Körperhöhe^{2,7}, Norm. LVG normale linksventrikuläre Geometrie, RWT relative wall thickness/relative Wanddicke.

NT-proBNP

Gegenüber TN mit NG waren die NT-proBNP-Serumkonzentrationen in beiden LVH-Gruppen deutlich erhöht, wobei sich ein Gefälle zwischen EccH und ConH zeigte (NT-proBNP-Median 449.3 pg/ml in EccH und 385 pg/ml in ConH), wie in **Tab. 12** dargestellt.

Der NT-proBNP-Median im Gesamtkollektiv betrug 218.5 pg/ml (101/563.12), die Nierenfunktion zeigte sich über das Spektrum der LV-Geometrie vergleichbar (s. **Tab. 12**)

Parameter	Norm. LVG (N=412)	ConRem (N=211)	EccH (N=252)	ConH (N=187)
eGFR [ml/min/1.73m ²]	79.53±17.8	77.3±17.6	74.7±20.1	75.7±18.9
NT-proBNP [pg/ml]	161 (79.3/338)	119 (63/259)	449.3 (205/1170)	385 (147/1025)

Tabelle 12: **NT-proBNP-Konzentrationen und Nierenfunktion im Analysekollektiv stratifiziert nach linksventrikulärer Geometrie.** Darstellung nach Mittelwert±Standardabweichung oder Median (Interquartilabstand, Quartil 1/Quartil 3). Abkürzungen: ConH konzentrische Hypertrophie, ConRem konzentrisches Remodeling, EccH exzentrische Hypertrophie, eGFR estimated glomerular filtration rate, Norm. LVG normale linksventrikuläre Geometrie.

Wie im folgenden Histogramm (**Abb. 8**) ersichtlich wird, waren die NT-proBNP-Konzentrationen im Analysekollektiv deutlich rechtsschief verteilt.

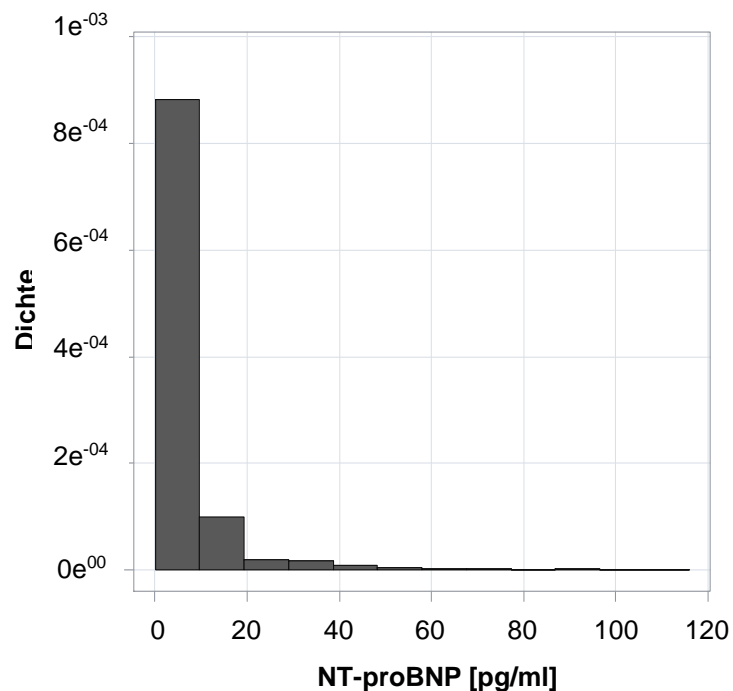


Abbildung 8: **Verteilung der NT-proBNP-Serumkonzentrationen im Analysekollektiv**

Spiroergometrie

Peak VO₂ zeigte sich im Gesamtkollektiv bei einem Mittelwert von 17.85±5.52 ml/kg/min annähernd normalverteilt (s. **Abb. 9**) Im Vergleich zu Individuen mit normaler kardialer Struktur (peak VO₂ 18.36±5.12 ml/kg/min) erreichten TN mit abnormer LV-Geometrie eine niedrigere peak VO₂ (s. **Abb. 10**). Besonders deutlich zeigte sich die Differenz hierbei für die LVH-Gruppen ($\Delta_{\text{peak VO}_2}$: -1.85 ml/kg/min für EccH und -2.12 ml/kg/min für ConH vs. NG, $p_{\text{Trend}} < 0.001$).

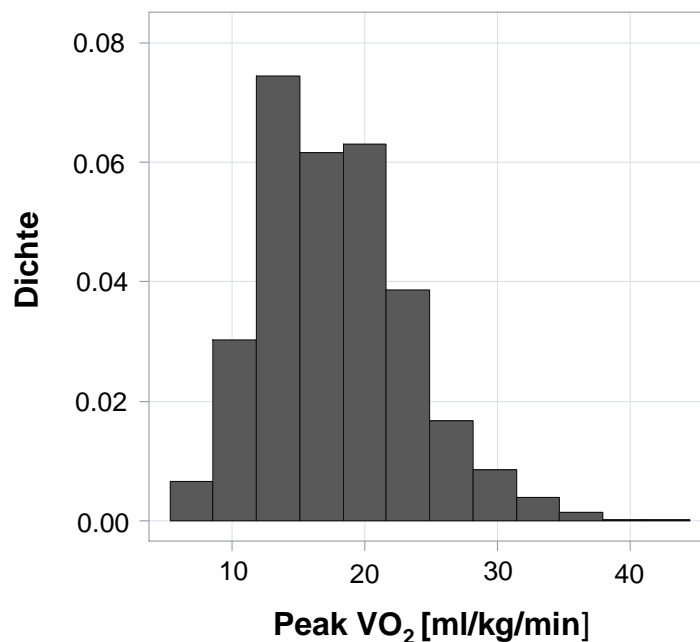


Abbildung 9: Verteilung von peak VO₂ im Analysekollektiv

Ein ähnlicher Trend, wenn auch weniger deutlich, war für die Sauerstoffaufnahme an den ventilatorischen Schwellen (VO₂ an VT1/2) zu beobachten (s. **Tab. 13**).

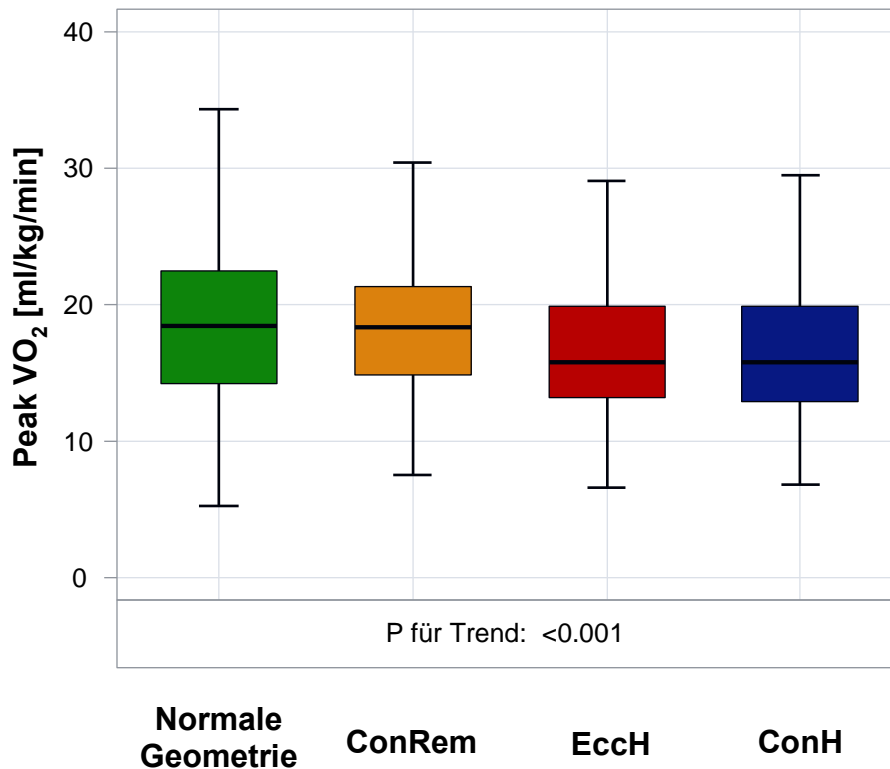


Abbildung 10: Peak VO₂ stratifiziert nach Phänotypen der linksventrikulären Geometrie

Beiden LVH-Gruppen waren weiterhin eine niedrigere maximal erreichte Leistung (108.1 ± 41.4 W für Ecch und 103.4 ± 41.3 W für ConH) sowie niedrigere systolische Spitzenblutdruck-Werte und eine kürzere Belastungszeit gemein.

Alle LV-Gruppen wiesen einen vergleichbaren Grad der körperlichen Ausbelastung auf, wobei die Respiratory exchange ratio als objektives Maß der Ausbelastung einen Bereich von 1.03 ± 0.13 in ConH bis 1.08 ± 0.13 in ConRem umfasste (siehe **Tab. 13**)

Parameter	Norm. LVG (N=412)	ConRem (N=211)	EccH (N=252)	ConH (N=187)
Belastungsdauer [s]	575±193	576±212	558±225	539±209
Metabolische Äquivalente (METs)	5.25±1.61	5.13±1.47	4.72±1.54	4.61±1.45
Peak VO ₂ [ml/kg/min]	18.73±5.76	18.36±5.12	16.88±5.45	16.61±5.13
RER	1.07±0.13	1.08±0.13	1.06±0.14	1.03±0.13
VO ₂ an VT 1 [ml/kg/min]	10.11 (8.53/11.87)	9.86 (8.38/11.80)	9.42 (8.08/11.44)	9.91 (8.23/11.06)
VO ₂ an VT 2 [ml/kg/min]	11.22 (9.4/13.63)	10.61 (9.02/13.27)	10.1 (8.65/12.87)	10.57 (8.81/12.57)
Leistung [W]	122.1±41.5	117.4±40.7	108.1±41.4	103.4±41.3

Tabelle 13: **Spiroergometrische Charakteristika des Analysekollektivs stratifiziert nach linksventrikulärer Geometrie.** Darstellung nach Mittelwert±Standardabweichung oder Median (Interquartilabstand, Quartil 1/Quartil 3). Abkürzungen: ConH konzentrische Hypertrophie, ConRem konzentrisches Remodeling, EccH exzentrische Hpertrophie, Norm. LVG normale linksventrikuläre Geometrie, RER Respiratory exchange ratio/Gasaustauschrate, VO₂ Sauerstoffaufnahme, VO₂ at VT1 Sauerstoffaufnahme an der 1. Ventilatorischen Schwelle, VO₂ at VT2 Sauerstoffaufnahme an der 2. Ventilatorischen Schwelle.

Einfluss des Belastungsprotokolls

Wie im Methodenteil bereits beschrieben, wurden die TN nach dem individuellen klinischen Bild einem von zwei möglichen CPET-Protokollen zugeordnet. Dabei wurde WHO₅₀ von N=874 TN absolviert, MyoVasc₂₅ von N=188 (≈17,7%). Die Gliederung des Analysekollektivs nach CPET-Protokoll zeigte signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen (s.u.); zusätzlich hatte das CPET-Protokoll in den multivariablen Regressionsanalysen einen relevanten Einfluss auf peak VO₂, weshalb im Folgenden auf die unterschiedlichen Charakteristika beider Gruppen eingegangen werden soll.

Verglichen mit der WHO₅₀-Gruppe waren Individuen, die MyoVasc₂₅ absolvierten, deutlich öfter weiblich (38.8%), adipös ($p < 0.001$ für beide) und an Diabetes mellitus erkrankt ($p = 0.003$). Auffällig waren weiterhin eine höhere Prävalenz symptomatischer Herzinsuffizienz (62% in MyoVasc₂₅ vs. 38.5% in WHO₅₀, $p < 0.001$) sowie ein größerer Anteil von Vorhofflimmern ($p = 0.005$), pAVK ($p = 0.004$), TVT ($p = 0.039$) und Depression ($p = 0.002$). Neben einer schlechteren Nierenfunktion (eGFR im Mittel um ca. 10 ml/min/1.73m² niedriger) zeigte sich eine mehr als doppelt so hohe NT-proBNP-Serumkonzentration (421 pg/ml [178/1171 pg/ml]) in MyoVasc₂₅-Absolventen, zusätzlich zu einer deutlich häufigeren diuretischen Therapie ($p < 0.001$ für alle). Bei einer um 17% höheren LVH-Prävalenz (55.3%) hatten TN in MyoVasc₂₅ im Vergleich eine niedrigere LVEF sowie ein höheres E/E'-Verhältnis ($p < 0.001$ für beide).

In der Spiroergometrie war die MyoVasc₂₅-Gruppe insgesamt weniger stark ausbelastet (RER 0.96 ± 0.11 vs. 1.08 ± 0.13 , $p < 0.001$) und erreichte eine deutlich niedrigere O₂-Aufnahme bei Maximalbelastung und an den ventilatorischen Schwellen ($\Delta_{\text{peak VO}_2}$: -4.94 ml/kg/min vgl. mit WHO₅₀, $p < 0.001$ für alle). Bei deutlich längerer Belastungszeit wurde eine im Mittel um die Hälfte reduzierte Maximalleistung in Watt erreicht ($p < 0.001$ für beide).

4.2 Assoziation von NT-proBNP und kardialer Geometrie mit der körperlichen Belastungstoleranz

4.2.1 Bivariate Analyse

In der Spearman-Rangkorrelation (r =Spearman-Korrelationskoeffizient) zeigte sich ein reziproker, hochsignifikanter Zusammenhang von LVMH und peak VO₂ ($r = -0.2$, $p < 0.001$), nicht jedoch für RWT und peak VO₂ ($r = 0.016$, $p = 0.6$).

NT-proBNP demonstrierte eine robuste, hochsignifikante Korrelation mittlerer Effektstärke mit peak VO₂ ($r = -0.34$, $p < 0.001$) und LVMH ($r = 0.39$, $p < 0.001$), was für RWT in diesem Maße nicht nachgewiesen werden konnte ($r = 0.086$, $p = 0.005$). Die genannten bivariaten Assoziationen sind in **Abb. 11** graphisch dargestellt. Für die O₂-Aufnahme an den ventilatorischen Schwellen zeigten sich schwächere Korrelationen ($r = -0.18$ für VO₂ an VT1 und $r = -0.19$ an VT2).

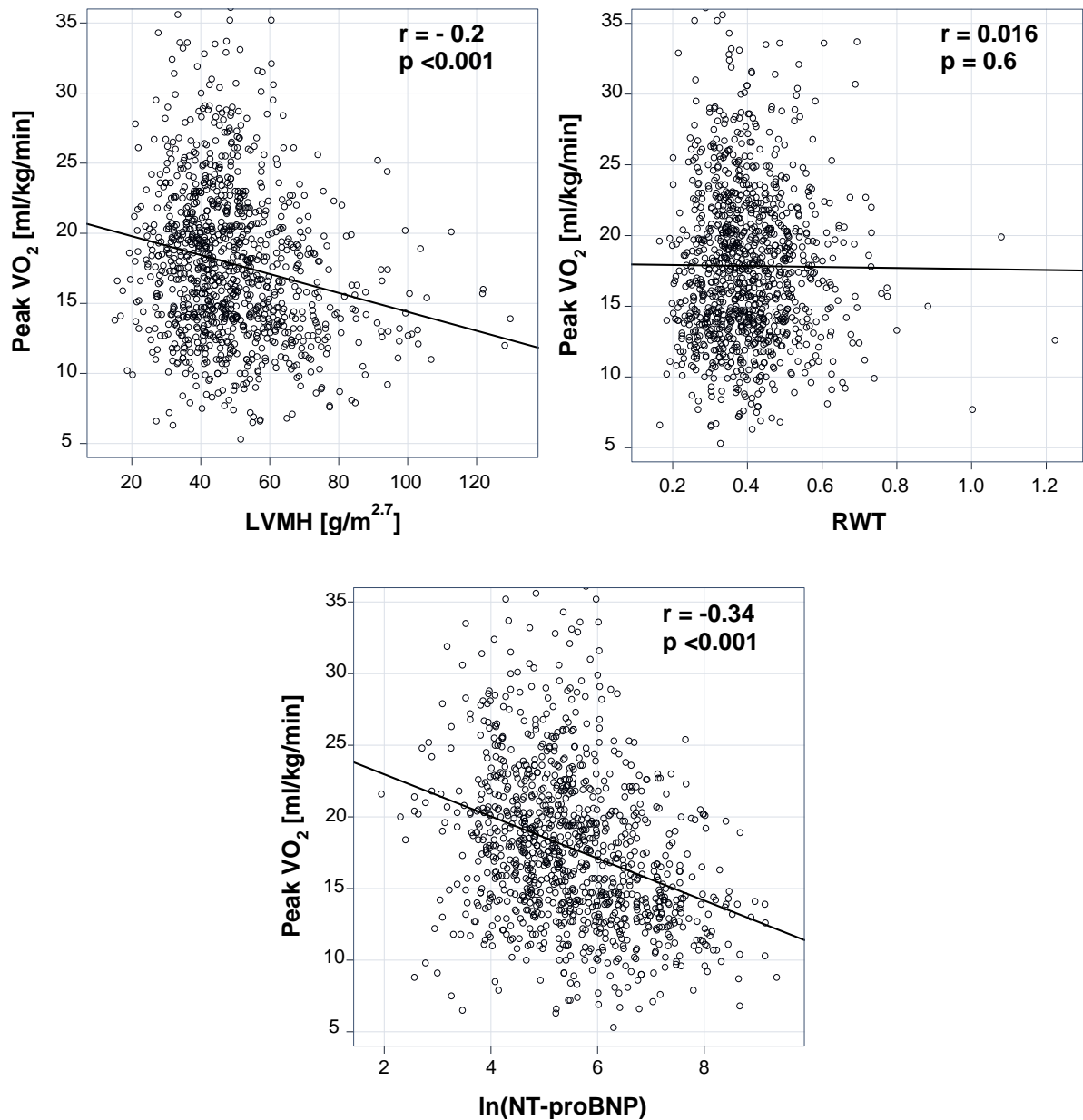


Abbildung 11: **Bivariate Assoziationen von LVMH, RWT und ln(NT-proBNP) mit peak VO₂.** Darstellung der Korrelationen mittels Scatter-Plots und korrespondierenden Spearman-Korrelationskoeffizienten (im Panel jeweils rechts oben).

4.2.2 Multivariable Regressionsanalysen zur Untersuchung des Zusammenhangs von NT-proBNP und kardialer Geometrie mit peak VO₂

In multivariablen Regressionsmodellen wurde der Zusammenhang zwischen NT-proBNP, kardialer Struktur und körperlicher Belastungstoleranz analysiert. Abhängige Variable war dabei stets peak VO₂, folgende Modelle wurden für die Analyse definiert:

- Modell 1 (M1): **Alter, Geschlecht, CPET-Belastungsprotokoll**
- Modell 2 (M2): Modell 1
+ **LVEF, E/E'**
- Modell 3 (M3): Modell 2
+ **traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren:** Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, positive Familienanamnese für Myokardinfarkt und/oder Schlaganfall, florider Nikotinabusus
+ **Komorbiditäten:** Anämie, Vorhofflimmern, Koronare Herzkrankheit, stattgehabter Myokardinfarkt, stattgehabter Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit
+ **Medikation:** Adrenerge Inhalativa, Betarezeptoren-Blocker, Calciumantagonisten, Digitalis-Glykoside, Diuretika (inklusive Mineralcorticoidrezeptorantagonisten), Ivabradin, RAAS-Inhibitoren, Schilddrüsenhormone, Vasodilatativa

Verhältnis von NT-proBNP und LV-Geometrie zu peak VO₂ in getrennten Basismodellen

In einem Einzelmodell für NT-proBNP als unabhängige Variable demonstrierte ln(NT-proBNP) unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und CPET-Protokoll eine starke negative Assoziation mit peak VO₂ ($\beta = -1.32$ ml/kg/min pro SD, 95%-KI -1.63, -1.02; $p < 0.001$). Auch nach weiterer, vollständiger Adjustierung für kardiale Funktion, Nierenfunktion, CVRF, Komorbiditäten und Medikation blieb ln(NT-proBNP) ein robuster, unabhängiger Prädiktor von peak VO₂ ($\beta = -0.58$ ml/kg/min pro SD, 95%-KI -0.97, -0.18; $p = 0.004$).

Der Einfluss der LV-Geometrie auf peak VO₂ wurde in einem separaten linearen Regressionsmodell für die einzelnen geometrischen Gruppen (Normale Geometrie,

ConRem, ConH und EccH, jeweils gegen normale Geometrie verglichen) und einem Modell für LVMH und RWT als kontinuierliche Maße der LV-Geometrie in o.g. Modellen überprüft.

ConRem war dabei unabhängig vom untersuchten Modell nicht relevant mit peak VO₂ assoziiert, wohingegen beide LVH-Gruppen unter der Adjustierung für Alter, Geschlecht und Belastungsprotokoll eine Assoziation mit verminderter körperlicher Belastungstoleranz zeigten (s. **Abb. 12**). Nach Adjustierung für die kardiale Funktion sagte nur ConH unabhängig eine verminderte peak VO₂ voraus, im voll adjustierten Modell zeigte sich keine geometrische Gruppe als unabhängiger Prädiktor einer eingeschränkten Belastungstoleranz ($\beta = 0.25$ ml/kg/min, 95%-KI -0.54, 1.03; $p = 0.54$ für EccH vs. NG und $\beta = -0.12$ ml/kg/min, 95%-KI -0.93, -0.7; $p = 0.78$ für ConH vs. NG).

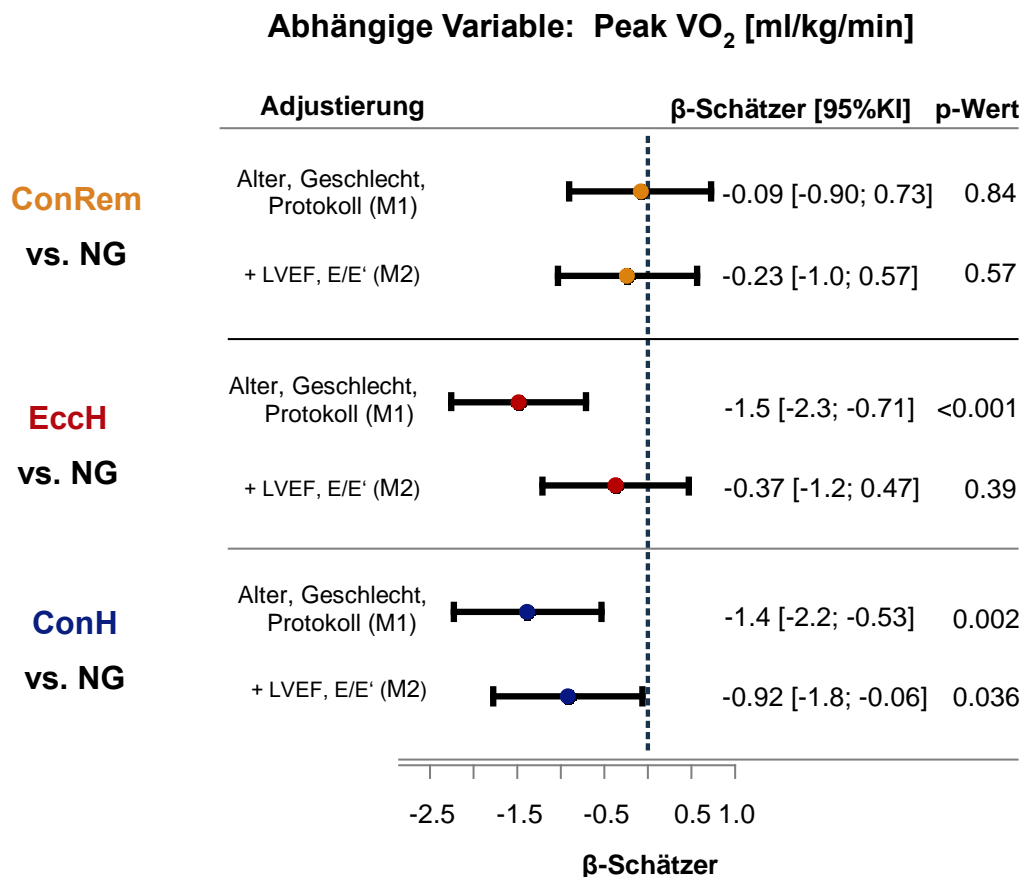


Abbildung 12: **Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für peak VO₂ als abhängige und linksventrikuläre Phänotypen als unabhängige Variablen.** Darstellung der beta-Schätzer und korrespondierenden 95%-Konfidenzintervalle (KI). Abkürzungen: ConH konzentrische Hypertrophie, ConRem konzentrisches Remodeling, EccH exzentrisches Remodeling, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NG normale Geometrie.

Im Modell für LVMH und RWT als kontinuierliche Indices der LV-Geometrie bestätigten sich die Ergebnisse der bivariaten Analyse: Zeigten unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und Belastungsprotokoll zwar LVMH und RWT eine signifikante Assoziation, so fiel diese für RWT deutlich schwächer aus (s. **Abb. 13**).

Nur LVMH blieb auch unabhängig von der kardialen Funktion Prädiktor einer eingeschränkten Belastungstoleranz. Unter voller Adjustierung, insbesondere für CVRF, verlor sich die Assoziation jedoch (M3: $\beta = -0.04$ ml/kg/min pro Standardabweichung, 95%-KI -0.38, 0.3; $p=0.83$ für LVMH vs. $\beta = 0.23$ ml/kg/min pro Standardabweichung, 95%-KI -0.08, 0.54; $p=0.14$ für RWT).

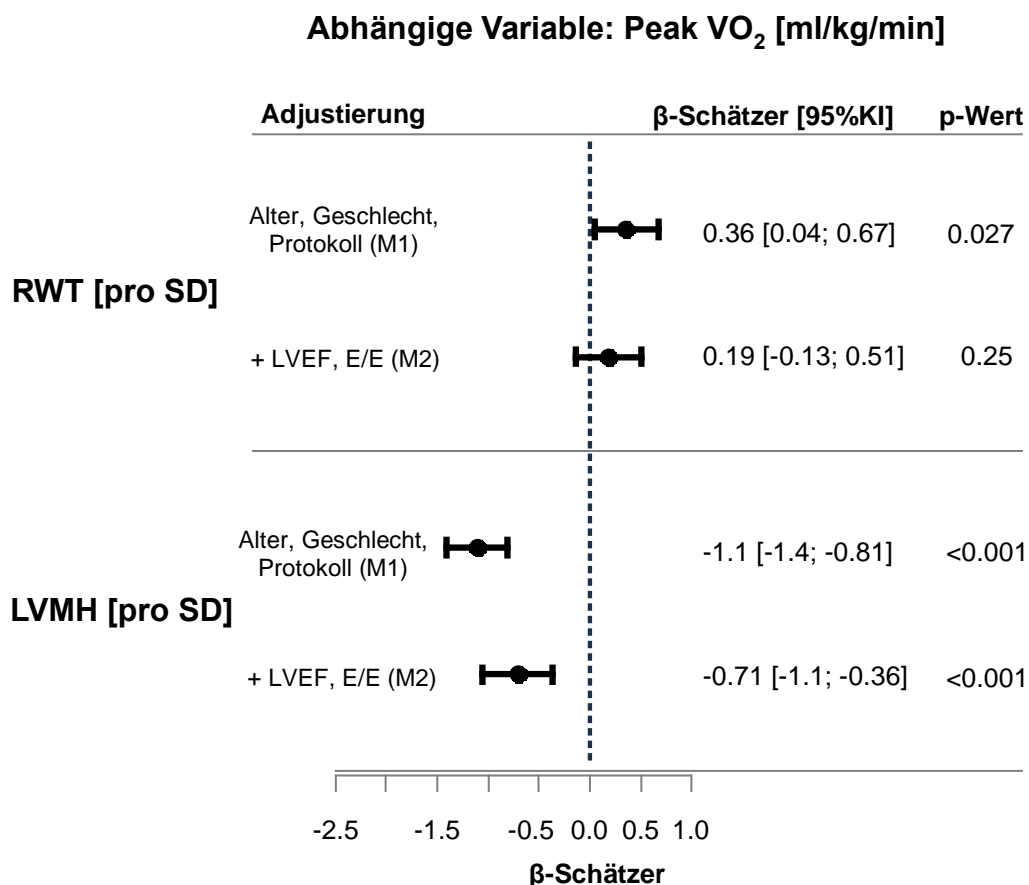


Abbildung 13: **Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für peak VO₂ als abhängige und LVMH sowie RWT als unabhängige Variablen.** Darstellung der beta-Schätzer pro Standardabweichung und korrespondierender 95%-Konfidenzintervalle (KI). Abkürzungen: LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVMH linksventrikuläre Masse indexiert nach Körperhöhe^{2,7}, RWT relative wall thickness/Relative Wanddicke, SD Standardabweichung.

NT-proBNP als Prädiktor von peak VO₂ - Unterschiede zwischen den LV-Gruppen

In einem separaten multivariablen Regressionsmodell wurden mögliche Unterschiede im Zusammenhang von NT-proBNP und peak VO₂ zwischen den einzelnen LV-Gruppen untersucht, sodass insgesamt 4 Gruppen als unabhängige Variablen fungierten: ln(NT-proBNP) in NG, ConRem, ConH und EccH. Daneben wurden in jedes Modell die einzelnen LV-Gruppen ohne Interaktion mit dem Biomarker als zusätzliche unabhängige Variablen eingeführt (s. **Tab. 14**).

Unabhängige Variablen [pro SD]	Adjustierung: Alter, Geschlecht, CPET-Protokoll (M1)		Zusätzliche Adjustierung: + LVEF, E/E' (M2)	
	β (95%-KI) für peak VO ₂ [ml/kg/min] als abh. Variable	P-Wert	β (95%-KI) für peak VO ₂ [ml/kg/min] als abh. Variable	P-Wert
ln(NT-proBNP) in NG	-0.95 (-1.48/-0.41)	<0.001	-0.69 (-1.24/-0.14)	0.015
ln(NT-proBNP) in ConRem	-0.97 (-1.72/-0.23)	0.011	-0.73 (-1.49/0.02)	0.058
ln(NT-proBNP) in EccH	-1.67 (-2.23/-1.01)	< 0.001	-1.2 (-1.93/-0.48)	0.001
ln(NT-proBNP) in ConH	-1.48 (-2.15/-0.82)	< 0.001	-1.17 (-1.86/-0.47)	0.001

Tabelle 14: **Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für die Assoziation von NT-proBNP in einzelnen linksventrikulären Phänotypen (unabhängige Variablen) mit peak VO₂ (abhängige Variable).** Darstellung der beta-Schätzer pro Standardabweichung NT-proBNP und korrespondierender 95%-Konfidenzintervalle (KI). Abkürzungen: ConH konzentrische Hypertrophie, ConRem konzentrisches Remodeling, EccH exzentrisches Remodeling, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, , NG normale Geometrie, SD Standardabweichung.

Unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und Protokoll zeigte sich für $\ln(\text{NT-proBNP})$ in allen LV-Gruppen eine signifikante Assoziation mit peak VO_2 , wobei NT-proBNP in beiden LVH-Gruppen ein deutlich stärkere β -Schätzer für peak VO_2 demonstrierte, was auch unter Adjustierung für die kardiale Funktion erhalten blieb (s. Tab. 2) und in EccH am stärksten ausgeprägt war (s. **Tab. 14**). Im voll adjustierten Modell blieb der p-Wert für diese Assoziation in EccH auf demselben Niveau ($p=0.002$), nicht jedoch in den anderen LV-Gruppen ($p>0.05$ für alle). Auffällig war hierbei auch eine substantielle Differenz zwischen den β -Schätzern für NT-proBNP in den beiden LVH-Gruppen ($\beta= -1.09$ in EccH vs. $\beta= -0.6$ in ConH, s. **Tab. 21** im Anhang).

NT-proBNP als Prädiktor von peak VO_2

Der Einfluss kontinuierlicher LV-Dimensionen auf peak VO_2 und dessen Zusammenhang mit NT-proBNP wurde in einem separaten Modell untersucht, wo neben LVMH, RWT und $\ln(\text{NT-proBNP})$ auch die korrespondierenden Interaktionsterme $\ln(\text{NT-proBNP}) \cdot \text{LVMH}$ und $\ln(\text{NT-proBNP}) \cdot \text{RWT}$ als unabhängige Variablen eingingen (s. **Tab. 15**):

NT-proBNP erwies sich hierbei auch im voll adjustierten Modell als starker Prädiktor einer eingeschränkten körperlichen Belastungstoleranz (s. **Tab. 15**). Die robuste, reziproke Assoziation von LVMH mit peak VO_2 unabhängig von Alter, Geschlecht, CPET-Protokoll und kardialer Funktion ($\beta=-0.43$ ml/kg/min per SD, 95%-KI -0.8, -0.06, $p=0.022$, s. **Tab. 22** im Anhang) verlor sich bei schrittweiser Implementation des M3, sobald dem Modell traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren hinzugefügt wurden. Diese Beobachtung veranlasste zu weiteren Analysen, die nachfolgend ausführlich beschrieben werden.

Unabhängige Variablen [pro SD]	Adjustierung: Alter, Geschlecht, LVEF, E/E', traditionelle CVRF, Komorbiditäten, Medikation	
	β (95%-KI) für peak VO ₂ [ml/kg/min] als abh. Variable	P-Wert
ln(NT-proBNP)	-0.57 (-0.99/-0.16)	0.006
LVMH	0.22 (-0.15/0.59)	0.24
RWT	0.18 (-0.13/0.48)	0.26
ln(NT-proBNP)*LVMH	-0.33 (-0.61/-0.05)	0.02
ln(NT-proBNP)*RWT	0.08 (-0.22/0.38)	0.6

Tabelle 15: **Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für peak VO₂ als abhängige und LVMH, RWT sowie korrespondierende Interaktionsterme mit NT-proBNP als unabhängige Variablen.** Darstellung der beta-Schätzer pro Standardabweichung und korrespondierender 95%-Konfidenzintervalle (KI). Abkürzungen: CVRF kardiovaskuläre Risikofaktoren, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVMH linksventrikuläre Masse indexiert nach Körperhöhe^{2,7}, RWT relative wall thickness/Relative Wanddicke, SD Standardabweichung

Weiterhin wurde eine signifikante Interaktion zwischen ln(NT-proBNP) und LVMH detektiert, die unter Adjustierung für Alter, Geschlecht, CPET-Protokoll, kardialer und renaler Funktion, CVRF, Komorbiditäten und Medikation negativ mit peak VO₂ assoziiert war (s. **Tab. 15**).

Demzufolge wurde die LV-Masse als unabhängiger Einflussfaktor der prädiktiven Aussagekraft von NT-proBNP hinsichtlich peak VO₂ identifiziert. Zur besseren Interpretierbarkeit wurde für die graphische Darstellung auf die Logarithmierung der NT-proBNP-Konzentrationen sowie die Indexierung von LVM für Körperhöhe^{2,7} verzichtet, jedoch für Körperhöhe adjustiert.

Mit steigender linksventrikulärer Masse wurde der Effekt einer Zunahme der NT-proBNP-Serumkonzentration pro Standardabweichung auf die Abnahme von peak VO₂ immer größer (s. **Abb 14**).

Adjustierung: Geschlecht, Alter, CPET-Protokoll, Körperhöhe, RWT, Adipositas

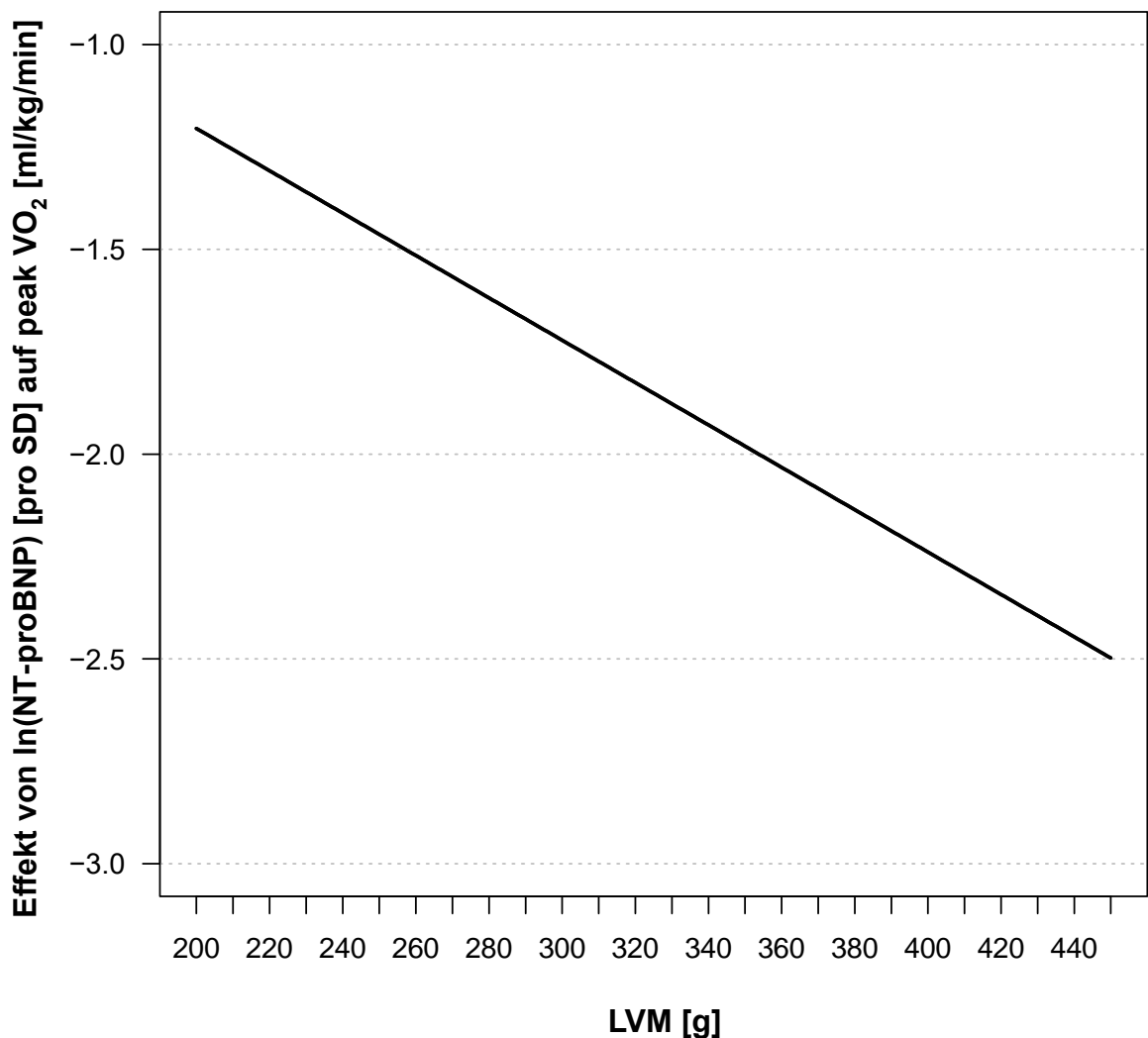


Abbildung 14: **Graphische Darstellung der Interaktion von NT-proBNP mit LVM. Effekt einer Zunahme der NT-proBNP-Konzentration auf peak VO₂ in Abhängigkeit von LVM.** Abkürzungen: CPET Spiroergometrie, LVM linksventrikuläre Masse, RWT relative Wanddicke, SD Standardabweichung.

Umgekehrt war der Einfluss der LVM auf peak VO₂ von der NT-proBNP-Konzentration als Surrogat der kardialen Funktion abhängig: Höhere LVM war in Individuen mit NT-proBNP ≤124 pg/ml mit einer höheren, in Individuen mit NT-proBNP >124 pg/ml dagegen mit einer erniedrigten peak VO₂ assoziiert (s. **Abb. 15**).

Adjustierung: Geschlecht, Alter, CPET-Protokoll, Körperhöhe, RWT, Adipositas

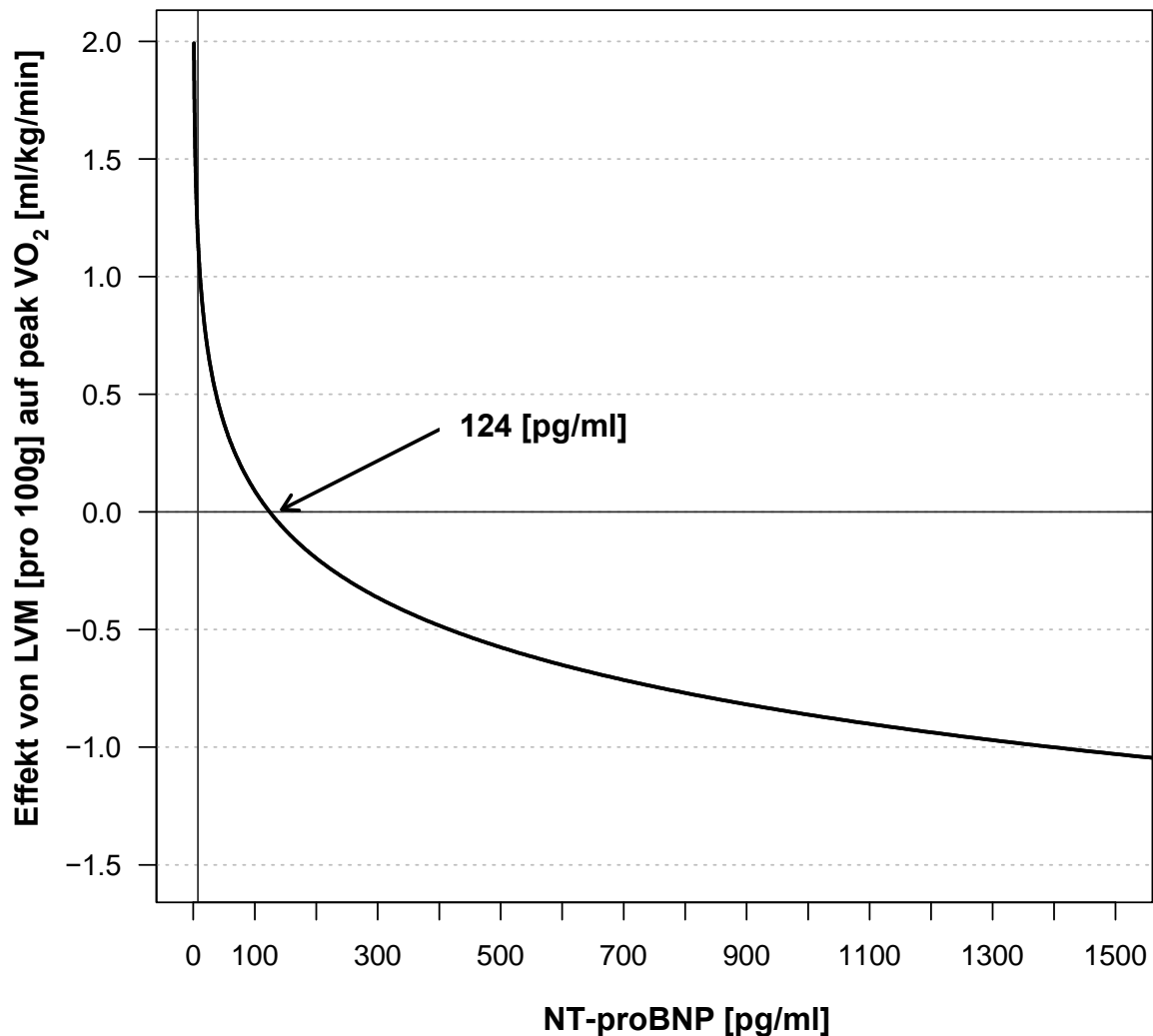


Abbildung 15: **Graphische Darstellung der Interaktion von NT-proBNP mit LVM. Effekt einer Veränderung der LVM auf peak VO₂ in Abhängigkeit von NT-proBNP.** Abkürzungen: CPET Spiroergometrie, LVM linksventrikuläre Masse, RWT relative Wanddicke.

Der beschriebene Zusammenhang für $\ln(\text{NT-proBNP}) \cdot \text{LVMH}$ mit peak VO₂ zeigte sich nicht in den Modellen M1 und M2. Für RWT und $\ln(\text{NT-proBNP})$ bestand keine signifikante Interaktion, ebenso wenig für LVMH und RWT.

4.3 Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf Belastungstoleranz

Neben Alter ($\beta = -0.46$ ml/kg/min pro 5 Jahre Altersanstieg, 95%-KI -0.64, -0.28; $p < 0.001$), Geschlecht ($\beta = -3.73$ ml/kg/min für weibliches Geschlecht, 95%-KI -4.45, -3.01; $p < 0.001$) und Belastungsprotokoll ($\beta = -1.89$ ml/kg/min für MyoVasc₂₅, 95%-KI -2.67, -1.1; $p < 0.001$; alle Angaben für kontinuierliches Modell) übten in den multivariablen Regressionsanalysen kardiovaskuläre Risikofaktoren einen starken Einfluss auf peak VO₂ aus. Um die Stärke der Assoziation einzelner CVRF mit peak VO₂ sowie potentielle Interdependenzen mit den kontinuierlichen Parametern der LV-Geometrie und deren Interaktionen mit NT-proBNP zu erfassen, wurde mit diesen Variablen für jeden traditionellen Risikofaktor ein separates multivariablen Regressionsmodell erstellt (s. **Tab. 16**) und für Alter, Geschlecht und CPET-Protokoll adjustiert. Hierbei zeigten Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus (DM) und Adipositas signifikante Assoziationen, wobei die Effektstärken in dieser Reihenfolge für den einzelnen Risikofaktor zunahmen und Adipositas die stärkste negative Assoziation mit peak VO₂ aufwies ($\beta = -2.89$ ml/kg/min, 95%-KI -3.52, -2.26; $p < 0.001$). Auffällig war daneben, dass steigende LVMH neben CVRF außer DM und Adipositas mit einer vergleichbaren Effektstärke unabhängiger Prädiktor einer niedrigeren peak VO₂ blieb, wobei sich der p-Wert für LVMH im Adipositas-Modell gravierend veränderte (p für LVMH: 0.006 im DM-Modell vs. 0.62 im Adipositas-Modell).

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die linksventrikuläre Masse als Intermediate zumindest Teile des Effekts der Adipositas auf die körperliche Belastungstoleranz vermittelt.

Eine signifikante Interaktion zwischen NT-proBNP und Adipositas konnte in einem daraufhin aufgestellten Modell in M1 nicht detektiert werden (β für $\ln(\text{NT-proBNP}) \cdot \text{Adipositas} = 0.08$ ml/kg/min per SD, 95%-KI -0.26, 0.41; $p = 0.65$). Nachfolgend wurde die Rolle der Fettdistribution untersucht, indem Adipositas im Modell für die kontinuierlichen Parameter der LV-Geometrie als unabhängige Variablen durch die Waist-to-height-Ratio (WHtR) ersetzt wurde, die sich unter voller Adjustierung als robuster, unabhängiger Prädiktor von peak VO₂ ($\beta = -1.64$ ml/kg/min per SD-Anstieg von WHtR, 95%-KI -1.96, -1.32, $p < 0.001$) erwies. Dieses Ergebnis suggeriert, dass eine eher abdominelle Fettdistribution mit einer Einschränkung der kardiorespiratorischen Fitness assoziiert ist.

Unabhängige Variablen	Adjustierung:	
	Alter, Geschlecht, Belastungsprotokoll, RWT, ln(NT-proBNP), ln(NT-proBNP)*LVMH, ln(NT-proBNP)*RWT	
	β (95%-KI) für peak VO ₂ [ml/kg/min] als abhängige Variable	P-Wert
LVMH [pro SD]	-0.55 (-0.9/-0.19)	0.003
FA MI/Schlaganfall	-0.16 (-0.84/0.52)	0.64
LVMH [pro SD]	-0.53 (-0.89/-0.18)	0.003
Dyslipidämie	-0.47 (-1.21/0.28)	0.22
LVMH [pro SD]	-0.56 (-0.92/-0.21)	0.002
Rauchen	-1.06 (-1.95/-0.18)	0.019
LVMH [pro SD]	-0.48 (-0.84/-0.13)	0.008
Arterielle Hypertonie	-1.23 (-1.95/-0.51)	0.001
LVMH [pro SD]	-0.5 (-0.84/-0.15)	0.006
Diabetes mellitus	-2.03 (-2.7/-1.36)	<0.001
LVMH [pro SD]	-0.09 (-0.45/0.27)	0.62
Adipositas	-2.89 (-3.52/-2.26)	<0.001

Tabelle 16: **Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalysen für einzelne Risikofaktoren als unabhängige Variablen und peak VO₂ als abhängige Variable.** Linien trennen Einzelmodelle. Darstellung der beta-Schätzer und korrespondierender 95%-Konfidenzintervalle (KI). Abkürzungen: LVMH linksventrikuläre Masse indexiert nach Körperhöhe^{2,7}, RWT relative wall thickness/Relative Wanddicke, SD Standardabweichung.

4.4 Prognostische Relevanz der Interaktion von NT-proBNP und LVMH

Der prädiktive Wert der neu identifizierten Interaktion $\ln(\text{NT-proBNP}) \cdot \text{LVMH}$ wurde im Anschluss in Bezug auf die Endpunkte der MyoVasc-Studie (s. **Tab. 17**) untersucht. Bis auf das Outcome „Transition asymptomatischer zu symptomatischer Herzinsuffizienz“ (Follow-Up-Daten für 762/1062 [71.8%] der Individuen) lagen hinsichtlich aller anderen Endpunkte prospektive Daten für das gesamte Analysekollektiv vor. Das Outcome „Hospitalisierung“ umfasste alle Hospitalisierungen, da zum Analysezeitpunkt noch keine Daten zu HI-spezifischen Hospitalisierungen vorlagen.

Endpunkte (mediane Nachbeobachtungszeit (IQR)[Jahre])	Events (no.)
Klinische Verschlechterung der HI (3.43 (2.68/4.21))	12.3% (131)
Transition: asympt. → sympt. HI (3.51 (2.68/4.26))	9.7% (74)
Kardial bedingte Mortalität (3.62 (2.87/4.45))	2.7% (29)
Hospitalisierung (1.89 (0.687/3.09))	65.3% (694)
Gesamtmortalität (3.62 (2.87/4.45))	8.1% (86)

Tabelle 17: **Endpunkte der MyoVasc-Studie für das Analysekollektiv.** Dargestellt sind mediane Nachbeobachtungszeit in Jahren und die relative (absolute) Frequenz der Events. Abkürzungen: IQR Interquartilrange, no number/Anzahl

Aufgrund der konkurrierenden Endpunkte wurde neben einer Cox-Regressionsanalyse für Gesamtmortalität eine Cox-Regression mit Competing-Risk-Analyse für den primären Endpunkt Verschlechterung der Herzinsuffizienz und seine

Subendpunkte gerechnet (s. **Tab. 18**). Hierbei dienten ln(NT-proBNP), LVMH, RWT und ln(NT-proBNP)*LVMH als unabhängige Variablen. Beide Analysen wurden schrittweise adjustiert:

- Modell 1: **Alter, Geschlecht**
- Modell 2: Modell 1
+ **traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren**: Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, positive Familienanamnese für Myokardinfarkt und/oder Schlaganfall, florider Nikotinabusus
- Modell 3: Modell 2 + **LVEF, E/E'**

Für die Interaktion zwischen NT-proBNP und LVMH zeigte sich in Zusammenschau unabhängig von der Adjustierungsstufe für keinen Endpunkt ein statistisch relevanter Zusammenhang (s. **Tab. 18**).

Endpunkte	Adjustierung für: Alter, Geschlecht, ln(NT-proBNP), LVMH, RWT, traditionelle CVRF, LVEF, E/E' (M3)	
	Hazard Ratio (95%-KI) für ln(NT-proBNP)*LVMH	P-Wert
Klinische Verschlechterung der HI	1.00 (0.99/1.01)	0.23
Transition: asympt. → sympt. HI	0.99 (0.98/1.00)	0.09
Kardial bedingte Mortalität	1.01 (0.996/1.03)	0.14
Hospitalisierung	1.00 (0.997/1.01)	0.62
Gesamtmortalität	1.01 (0.999/1.02)	0.054

Tabelle 18: **Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse (Gesamtmortalität) und Cox-Regression mit Competing-Risk-Regressionsanalyse (weitere Endpunkte) für ln(NT-proBNP)*LVMH im Gesamtkollektiv.** Dargestellt sind Hazard Ratio (HR) und korrespondierendes 95%-Konfidenzintervall (KI). Abkürzungen: CVRF kardiovaskuläre Risikofaktoren, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion LVMH linksventrikuläre Masse indexiert nach Körperhöhe^{2,7}, RWT relative wall thickness/Relative Wanddicke.

Nachdem vorab Adipositas als starker Einflussfaktor auf peak VO₂ identifiziert werden konnte, wurden beide Regressionsanalysen für ein Kollektiv ohne Adipositas-belastete Individuen gerechnet (N=730), um den Einfluss des Risikofaktors auszuschalten.

Hierbei zeigte sich ln(NT-proBNP)*LVMH als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität (N=56 Events) auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, CVRF (ohne Adipositas) und kardiale Funktion (HR 1.3, 95%-KI 1.03, 1.64; p= 0.027), wie in **Tab. 24** im Anhang dargestellt. Bei mit dem vollständigen Analysekollektiv vergleichbaren Eventraten (s. **Tab. 23** im Anhang) konnte für die restlichen Endpunkte kein signifikanter Zusammenhang demonstriert werden (s. **Tab. 24** im Anhang), wobei auch hier nur für 454/730 (62.2%) Teilnehmer Daten zum Endpunkt: „Transition asymptomatischer zu symptomatischer HI“ vorlagen.

4.5 Analyse für die Sauerstoffaufnahme an VT1/2 als abhängige Variablen

Ein separates multivariablen Regressionsmodell wurde für für ln(NT-proBNP) in den LV-Gruppen als unabhängige Variable und VO₂ an VT1 und VT2 gerechnet. Neben der schon für peak VO₂ beobachteten - starken inversen Assoziation einer steigenden NT-proBNP-Serumkonzentration innerhalb ConH und Ecch - unter Adjustierung für Alter, Geschlecht, CPET-Protokoll und kardiale Funktion - zeigte sich auch für die O₂-Aufnahme an VT1 unter voller Adjustierung einzig für ln(NT-proBNP) in Ecch ein signifikanter negativer Zusammenhang ($\beta = -0.73$ ml/kg/min, 95%-KI -1.26, -0.2; p=0.007). Dagegen lagen in einem Modell für die kontinuierlichen Parameter der LV-Geometrie hinsichtlich VO₂ an VT1 als abhängige Variable unabhängig vom untersuchten Modell keine relevanten Interaktionen von NT-proBNP mit LVMH und RWT vor (β für ln(NT-proBNP)*LVMH= -0.17 ml/kg/min pro SD, 95%-KI -0.39, 0.04; p=0.12 unter voller Adjustierung).

Für VO₂ an VT2 als abhängige Variable zeigte sich unabhängig von Alter, Geschlecht und CPET-Protokoll eine reziproke Assoziation mit ln(NT-proBNP) in NG, Ecch und ConH, die sich in den LVH-Gruppen und speziell in Ecch am ausgeprägtesten darstellte ($\beta = -0.74$ ml/kg/min, 95%-KI -1.31, -0.17; p=0.011), jedoch in M2 und M3 nicht mehr vorhanden war. Auch für VO₂ an VT2 lagen im

kontinuierlichen Modell keine relevanten Interaktionen zwischen NT-proBNP und LVMH bzw. RWT vor.

4.6 Sensitivitätsanalyse für Respiratory exchange ratio >1.0

Nach Ausschluss von N=401 TN mit RER <1.0 in der Spiroergometrie resultierte ein Kollektiv (N=661) mit vergleichbarer Verteilung der demographischen Parameter (Alter 64.7 ± 9.8 Jahre, 22.7% weiblich). Es bestand eine niedrigere Prävalenz von LVH (38.1% in RER>1.0 vs 41.3% in RER>0.8) und eine leicht inhomogenere Verteilung der LVH-Gruppen (23.9% EccH, 14.2% ConH) bei einer mittleren LVMH von 47.5 ± 14.5 g/m^{2.7}. Der NT-proBNP-Median im RER >1.0-Gesamtkollektiv betrug 200.9 pg/ml (95/466.67) und war damit etwas niedriger als in RER>0.8 (s. Tab. 1). TN in RER>1.0 zeichneten sich bei einem RER-Mittelwert von 1.14 ± 0.1 erwartungsgemäß durch eine höhere peak VO₂ aus, wobei auch hier eine im Vergleich zu NG und ConRem reduzierte peak VO₂ in den LVH-Gruppen ersichtlich wurde. Ergänzende Charakteristika des RER>1.0-Kollektivs sind dem Anhang zu entnehmen.

NT-proBNP bestätigte seine Rolle als robuster Prädiktor für peak VO₂ sowohl im Biomarker-spezifischen Basismodell als auch in den folgenden Regressionsanalysen für NT-proBNP in LV-Gruppen und im Zusammenhang mit LVMH bzw. RWT in jedem Modell mit unterschiedlicher Anzahl an Confoundern im Modell.

Auch das kategoriale multivariable Regressionsmodell mit ln(NT-proBNP) in den einzelnen LV-Gruppen als unabhängigen Variablen lieferte grundsätzlich ähnliche Resultate: So war auch hier eine stärkere inverse Assoziation von ln(NT-proBNP) mit peak VO₂ in beiden LVH-Gruppen im Vergleich zu NG und ConRem zu beobachten ($\beta = -1.25$ ml/kg/min, 95%-KI -2.06, -0.447; p=0.002 für ln(NT-proBNP) in EccH vs $\beta = -0.76$, 95%-KI -1.38, -0.13; p=0.018 für ln(NT-proBNP) in NG). Unter voller Adjustierung war ebenfalls ein NT-proBNP-Anstieg in EccH am negativsten mit peak VO₂ assoziiert ($\beta = -0.78$ ml/kg/min, 95%-KI -1.67, 0.112; p=0.087). Statistische Signifikanz war hierbei jedoch nur unter der Adjustierung für M1 gegeben und ging mit Adjustierung für die kardiale Funktion verloren (s. **Tab 26** und **27** im Anhang)

Im Modell mit NT-proBNP, LVMH, RWT und den korrespondierenden Interaktionstermen als unabhängigen Variablen fand sich in M1-M3 weder für ln(NT-

proBNP)*LVMH noch für ln(NT-proBNP)*RWT ein relevanter Zusammenhang mit peak VO₂ als abhängiger Variable (s. **Tab. 28** und **29** im Anhang). Abweichend von den standardisierten Adjustierungsmodellen konnte jedoch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, CPET-Protokoll, CVRF, Komorbiditäten, Medikation sowie E/E' ein signifikantes Verhältnis der Interaktion von NT-proBNP und LVMH demonstriert werden (β für ln(NT-proBNP)*LVMH= -0.35 ml/kg/min per SD, 95%-KI -0.66, -0.03; p=0.03). Zusätzliche Adjustierung für die LVEF resultierte in einer Abschwächung der Assoziation und einem p-Wert >0.05 (β für ln(NT-proBNP)*LVMH= -0.28 ml/kg/min per SD, 95%-KI -0.6, -0.03; p=0.08), wie in **Tab. 28** im Anhang dargestellt. Dabei ist zu betonen, dass der Einfluss der CVRF, insbesondere Adipositas, ähnlich stark wie im RER>0.8-Kollektiv ausgeprägt war: β für Adipositas im CVRF-Einzelmodell (detaillierter Aufbau s. **Tab. 16**) betrug -3.04 ml/kg/min (95%-KI -3.83, -2.24; p<0.001).

In der Cox-Regressionsanalyse mit Competing-Risk-Analyse für das gesamte RER>1.0-Kollektiv sagte ln(NT-proBNP)*LVMH per SD-Anstieg unabhängig von Alter, Geschlecht, CPET-Protokoll, CVRF und kardialer Funktion ein ca. 1.9-faches Risiko für kardial bedingte Mortalität voraus (HR 1.86, 95%-KI 1.25, 2.76; p=0.002), wobei hinsichtlich anderer Endpunkte kein prädiktiver Wert bestand (s. **Tab. 29** und **30** im Anhang)

Die Exklusion aller TN mit Adipositas resultierte in einem N=473 starken Sample, für das sich für ln(NT-proBNP)*LVMH unter Adjustierung für Alter, Geschlecht, CPET-Protokoll und CVRF eine unabhängige Assoziation mit der Gesamtmortalität fand (HR 1.35, 95%-KI 1.02, 1.8; p=0.034), die nach Adjustierung für kardiale Funktion nicht mehr relevant war. Hinsichtlich anderer Endpunkte zeigte die Interaktion im Adipositas-unbelasteten Kollektiv keinen prädiktiven Wert (s. **Tab. 31** und **32** im Anhang).

5 Diskussion

Zusammengefasst zeigte sich im Vergleich der etablierten Phänotypen linksventrikulärer Geometrie, dass beide Formen der LVH verglichen mit normaler LV-Geometrie eine niedrigere maximale Sauerstoffaufnahme als spiroergometrisches Maß der körperlichen Belastungstoleranz aufwiesen. Diese Ergebnisse bestätigten sich in den multivariablen Regressionsanalysen, aus denen in Modellen für die kategoriale Einteilung nach LV-Gruppen ConH und Ecch als von Alter, Geschlecht und Belastungsprotokoll unabhängige Prädiktoren von peak VO_2 hervorgingen. In separaten Modellen für die kontinuierlichen Maße der LV-Geometrie demonstrierte LVMH eine von Alter, Geschlecht, Belastungsprotokoll und kardialer Funktion unabhängige inverse Assoziation mit peak VO_2 , nicht jedoch die relative Wanddicke (RWT). Diese Ergebnisse suggerieren, dass die LV-Masse als zentrales kontinuierliches Maß der LV-Geometrie für die Belastungstoleranz von Patienten mit asymptomatischem und symptomatischem HI-Syndrom zu verstehen ist. Mit zusätzlicher Adjustierung für Adipositas als in dieser Analyse zentralem kardiovaskulärem Risikofaktor, der unabhängig mit einer niedrigeren Belastungstoleranz assoziiert war, verlor sich die Assoziation zwischen LVMH und peak VO_2 . Somit bleibt zu konstatieren, dass der negative Effekt der Adipositas auf peak VO_2 zumindest teilweise über die LV-Masse vermittelt zu werden scheint.

NT-proBNP demonstrierte einen starken, von Alter, Geschlecht, Belastungsprotokoll, kardialer Funktion, Medikation und Komorbiditäten unabhängigen reziproken Zusammenhang mit peak VO_2 . NT-proBNP in beiden LVH-Gruppen war unabhängig von Alter, Geschlecht, Belastungsprotokoll und kardialer Funktion Prädiktor einer eingeschränkten Belastungstoleranz. Für NT-proBNP wurde weiterhin eine signifikante Interaktion identifiziert, die auch unter voller Adjustierung relevant mit peak VO_2 assoziiert war, wodurch interdependente Einflüsse der LVM und des NP-Systems hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit der körperlichen Belastungstoleranz im HI-Syndrom zum Ausdruck kommen. Während die Interaktion NT-proBNP*LVMH im vollständigen Analysekollektiv keine relevanten Outcome-Assoziationen demonstrierte, so zeigte ein Anstieg von NT-proBNP-Konzentrationen bzw. LVMH um eine Standardabweichung im Subkollektiv der Individuen ohne Adipositas über ein Follow-Up von ca. 3.6 Jahren ein 1.3-faches Risiko für die Gesamtmortalität auf.

5.1 Herzinsuffizienz-Phänotypen in Gruppen der linksventrikulären Geometrie

Bei einer Prävalenz symptomatischer HI von 42.7%, die in den LVH-Gruppen noch höher war, und einer medianen NT-proBNP-Serumkonzentration von 218.5 pg/ml (101/563.1) im Analysekollektiv weist ein großer Teil der untersuchten Teilnehmer hämodynamische Limitationen auf, die zu einer eingeschränkten körperlichen Belastungstoleranz in Form erniedrigter peak VO_2 beitragen. Neben NT-proBNP als Surrogatparameter der kardialen Funktion und des Grades der hämodynamischen Einschränkung war auch die LVEF als echokardiographischer Parameter der systolischen Funktion in multivariablen Regressionsanalysen signifikant mit peak VO_2 assoziiert, wenn auch mit deutlich kleinerer Effektstärke als NT-proBNP. Für E/E' als Surrogat der diastolischen Funktion zeigte sich dagegen keine Assoziation mit peak VO_2 .

Im Analysekollektiv wiesen deutlich mehr Individuen eine EccH als eine ConH auf, wobei in EccH verglichen mit den anderen geometrischen Gruppen die höchste HI-Prävalenz bestand, gleichzeitig auch der größte Anteil von TN mit diagnostizierter KHK und Z.n MI. In Zusammenschau zeigten TN mit EccH somit typische HFpEF-Charakteristika, was insbesondere die unter allen Gruppen niedrigste mittlere LVEF (44.1 ± 12.6) unterstreicht und den größeren Einfluss der LVEF auf peak VO_2 erklären könnte.

TN mit ConH wiederum zeigten im Spektrum ihrer Komorbiditäten für HFpEF-typische Charakteristika. Der Anteil weiblicher TN lag hier mit 28.9% 4% über dem des Gesamtkollektivs. Hohe Prävalenzen von arterieller Hypertonie, DM, Adipositas und von Komorbiditäten wie AF verstärken den Eindruck eines HFpEF-ähnlichen Phänotypen: Bei einer mittleren LVEF von $51.1 \pm 10\%$ wies annähernd die Hälfte der ConH-Gruppe eine HI-Diagnose auf – hier wäre primär also von einer diastolischen Funktionsstörung auszugehen. Die höhergradige Einschränkung der echokardiographisch diagnostizierten diastolischen Funktion war jedoch trotzdem in EccH zu beobachten, auch wenn die E/E' -Mediane zwischen EccH und ConH nur marginal differierten.

Der auffällig höhere NT-proBNP-Wert in der EccH-Gruppe suggeriert neben geometriespezifischen Unterschieden, die an anderer Stelle diskutiert werden, dass in dieser Gruppe der Patienten eine stärkere hämodynamische Limitation vorlag als

in ConH, was sich jedoch nicht in der körperlichen Leistungsfähigkeit niederschlug: TN mit Ecch oder ConH demonstrierten hier eine vergleichbare maximale O₂-Aufnahme, die in Ecch sogar minimal (und nicht klinisch relevant) erhöht war und gegenüber Individuen mit normaler LV-Geometrie gleichermaßen erniedrigt.

ConRem scheint nicht nur LV-geometrisch, sondern auch bezogen auf die körperliche Belastungskapazität einen intermediären Phänotyp darzustellen, da peak VO₂ in dieser Gruppe zwischen TN mit normaler Geometrie und den LVH-Gruppen lag, dabei jedoch mit 18.36±5.12 ml/kg/min deutlich näher an den TN mit unauffälliger kardialer Geometrie. Interessanterweise fand sich in ConRem die niedrigste HI-Prävalenz und die höchste mittlere LVEF (56.2±8.1%) und der niedrigsten NT-proBNP-Serumkonzentration aller LV-Gruppen (119 (63/258,7 pg/ml)), zusätzlich zeigten ConRem und ConH kongruente RWT-Werte (0.49 (0.45/0.55)). Bezogen auf die kontinuierlichen Dimensionen der LV-Geometrie differierten ConRem und ConH bei gleich stark augmentierter Wanddicke also nur in der LVM wesentlich – die LVM-Erhöhung scheint folglich die schlechtere Belastungstoleranz in ConH zu erklären. Dies stützt, neben der robusten inversen Korrelation von LVM mit peak VO₂ sowie der Ergebnisse der Regressionsanalysen, die Erkenntnis von LVM als wesentlicher geometrischer Determinante der Belastungstoleranz im untersuchten Kollektiv. ConRem zeigte sich mit den niedrigsten Prävalenzen von KHK und MI unter allen LV-Gruppen als am wenigsten von myokardialer Ischämie betroffen, zeichnete sich jedoch durch die zweithöchste Prävalenz arterieller Hypertonie (83.4%) aus, die als zentraler etiologischer Faktor dieses Phänotyps wahrscheinlich erscheint. Aus funktioneller Sicht bildet ConRem in der untersuchten MyoVasc-Kohorte einen adaptiver LV-Phänotypen ab, der sich zwar über eine hohe Belastung mit Komorbiditäten auszeichnet, jedoch eine erhaltene systolische und diastolische Funktion aufweist. Dies bestätigt Ergebnisse früherer Studien (144, 182).

Im Lichte der im Literaturteil eingeführten Erkenntnisse hinsichtlich der Prognose von ConRem sowie einer möglichen Transition von ConRem in LVH muss ConRem jedoch trotz primär erhaltener kardialer Funktion als CV-Risikofaktor betrachtet werden. Weiterhin werfen experimentelle Daten von Hill et al. (280) und Esposito et al. (281), nach denen die LV-Funktion auch unter Inkaufnahme eines erhöhten Wandstress ohne Augmentation von RWT oder LVM erhalten werden kann, die

Frage auf, ob eine LVH im Rahmen einer pathologischen Druck- oder Volumenüberladung überhaupt „positiv-adaptiven“ Charakter haben kann (280, 281).

5.2 Natriuretische Peptide und kardiale Geometrie

Während sich in ConRem sogar eine niedrigere mediane NP-Konzentration als in Individuen mit normaler LV-Geometrie fand, wies die Ecch-Gruppe mit 449 pg/ml den höchsten medianen NT-proBNP-Wert auf, während in ConH ein Median von 385 pg/ml bestimmt wurde. Somit zeigte sich in TN mit LVH erwartungsgemäß eine stärkere Aktivierung des NP-Systems, beeinflusst von der höheren HI-Prävalenz in diesen geometrischen Gruppen. Diese war in Ecch am höchsten (67.9%) und kann als hauptsächliche Ursache der NP-Differenz zu den anderen LV-Gruppen angesehen werden. Die niedrige HI-Prävalenz in ConRem verglichen mit TN normaler Geometrie kann darüber hinaus die niedrigere NP-Konzentration in ConRem erklären.

Die deutliche Differenz der NP-Konzentrationen zwischen Ecch und ConH kann jedoch nicht alleine durch die um ca. 20% höhere HI-Prävalenz in Ecch erklärt werden. Aufgrund der ähnlichen Altersverteilung in beiden Gruppen und des Fehlens klinisch relevanter Unterschiede in der Nierenfunktion sind diese Faktoren ebenfalls nicht ursächlich. Weiterhin zeigt sich in ConH ein ca. 7% höherer Anteil weiblicher Individuen, wobei das weibliche Geschlecht, wie unter Kap. 4.2 beschrieben, zu höheren NP-Werten prädisponiert. Die bessere hämodynamische Situation sowie eine 4.5% höhere Adipositas-Prävalenz in ConH scheinen einen geschlechtsspezifischen Einfluss jedoch auszugleichen. Bei fast identischen LVMH-Medianen können unterschiedliche LV-Massen das Phänomen stark differierender NP-Level ebenfalls nicht erklären. Somit scheint hierfür die LV-Wanddicke eine maßgebliche Rolle zu spielen. Die Assoziationen zwischen NT-proBNP und BNP und der kardialen Geometrie sind in der Literatur intensiv untersucht worden. Erste Daten aus kleinen Kohorten hypertensiver Patienten (N<100) zeichnen ein widersprüchliches Bild. Während Kohno et al. eine starke Korrelation von LVMI und BNP ($r=0.85$) und höhere BNP-Konzentrationen in nicht-hypertensiv bedingter LVH beschrieben (282), korrelierte BNP in einer anderen Untersuchung sowohl mit LVMI als auch RWT, jedoch stärker mit RWT ($r=0.66$) (32). Yasumoto et al. fanden wiederum weder für LVMI noch für RWT eine Korrelation mit BNP, wobei die BNP-

Konzentration in ConH höher war als in EccH(33). In weitere Studien waren LVMI und RWT in wechselnder Einflussstärke Prädiktoren von NP-Leveln (283, 284, 285, 286). Aus anderen Untersuchungen geht LVMI als BNP-Prädiktor hervor (34, 287, 288), und einige Studien wiesen für LVMI eine Korrelation mit NP nach, für RWT jedoch nicht (289, 290). Für den Zusammenhang mit NP rangieren Korrelationskoeffizienten für LVM zwischen 0.21-0.85 (32, 282, 283, 284, 285, 286, 290), für LV-Wanddicke/RWT zwischen 0.15-0.66 (32, 283, 284, 286). Zusammenfassend zeigt sich im Vergleich zwischen den LVH-Gruppen eine ähnliche Evidenzstärke für höhere NP-Konzentrationen in ConH (32, 33, 177, 288) wie für EccH (283, 290), wohlgermerkt unter Patienten ohne manifeste HI. In Teilnehmern der *Framingham Heart Study* ohne prävalente HI oder renale Dysfunktion wiesen jene mit ConH höhere BNP-Level auf, weiterhin war ein BNP-Anstieg in der multinominalen Regressionsanalyse etwas stärker mit ConH als mit EccH assoziiert (177). Umgekehrt beobachteten Harada et al. in Patienten mit HFrEF oder HFpEF höhere BNP-Konzentrationen in HFrEF-Patienten, die mit exzentrischem Remodeling assoziiert waren, wohingegen niedrigere BNP-Level in HFpEF eher mit konzentrischem Remodeling assoziiert waren (291).

Aus dieser divergenten Datenlage lässt sich die Hypothese ableiten, dass BNP im Individuum ohne manifeste CV-Erkrankung das Ausmaß einer arteriellen Hypertonie reflektiert – die zunehmende LV-Wanddicke ist ebenso ein Korrelat einer fortschreitenden hypertensiven Herzerkrankung, was die Korrelation von BNP mit RWT im hypertensiven Patienten ohne manifeste HI erklären könnte. Anders stellt sich die Beziehung von NP mit der LV-Geometrie im Falle einer manifesten HI dar: Hier scheint EccH mit höheren NP-Werten einherzugehen, die nach dem LaPlace'schen Gesetz durch einen exzessiven Wandstress bedingt sein könnten. So identifizierten Maeder et al. anhand invasiv gemessener transkardialer NP-Gradienten in Patienten mit reduzierter und normaler LVEF den systolischen LV-Wandstress (WS), eine niedrigere LVEF sowie ein höhere systolische Geschwindigkeit des lateralen Mitralanulus als Hauptdeterminanten der NP-Sekretion. Anhand der starken Beziehung des systolischen WS mit der LVEF schlossen die Autoren auf eine Rolle der LVEF als Surrogat für LV-Dilatation (EccH), welche für die WS-Erhöhung verantwortlich ist und die NP-Ausschüttung forciert (292). Da sich in EccH im untersuchten MyoVasc-Kollektiv die größten hämodynamischen Einschränkungen in Verbindung mit dem größten LVIDd

(5.97 ± 0.71 cm) unter den LV-Subgruppen zeigten, erscheint diese Hypothese plausibel. Auch in einer Analyse aus der *Dallas Heart Study* war BNP mit höherem EDV und ESV und damit dilatativem LV-Remodeling assoziiert (197).

Eine weitere Erklärung für höhere NT-proBNP-Konzentrationen in EcCH stellt die - wenn auch nur marginal- höhere Prävalenz einer KHK bzw. eines stattgehabten MI in EcCH dar: Auch in Patienten mit stabiler KHK fanden sich erhöhte NT-proBNP-Werte, die mit dem Schweregrad der KHK korrelierten (293). Hypoxie wurde darüber hinaus als eigenständiger, nicht-mechanischer Stimulus der NP-Sekretion beschrieben (294), was NP-Erhöhungen in den Patienten der EcCH-Gruppe wahrscheinlich macht. Aufgrund des vergleichbaren koronarsklerotischen Burdens in ConH und EcCH kann jedoch davon ausgegangen werden, dass nur ein Teil der deutlichen NP-Differenz zwischen den beiden LVH-Gruppen durch einen ischämischen Pathomechanismus hervorgerufen wird.

5.3 Natriuretische Peptide und kardiorespiratorische Fitness

NT-proBNP erwies sich in der vorliegenden Analyse als hochsignifikantes Korrelat von peak VO_2 ($r = -0.34$, $p < 0.001$) und als robuster, auch von der LV-Geometrie und vom BMI unabhängiger Prädiktor von peak VO_2 im voll adjustierten multivariablen Regressionsmodell. Im kategorialen Modell zeigte sich unter voller Adjustierung in TN mit EcCH eine signifikante, negative Assoziation mit der körperlichen Belastungstoleranz, die nach Adjustierung für CVRF jedoch in anderen geometrischen Gruppen nicht bestand. Bei Betrachtung des p-Werts unter voller Adjustierung für $\ln(\text{NT-proBNP})$ in TN mit ConH ($p = 0.082$) fällt auf, dass dieser nur knapp über dem Signifikanzniveau liegt, wobei Assoziation mit peak VO_2 für $\ln(\text{NT-proBNP})$ in ConRem wesentlich deutlicher im nicht-signifikanten Bereich ist ($p = 0.5$). Dies könnte zum einen durch die unterschiedlichen NT-proBNP-Konzentrationen in den LV-Gruppen bedingt sein (s.o.), zum anderen ist insbesondere die ConH-Gruppe im Vergleich zu EcCH weniger stark gepowert, sodass bei einer höheren Fallzahl ggf. ein signifikanter Zusammenhang ersichtlich würde. Außerdem ist zwischen den Adjustierungsstufen M2 und M3 eine deutliche Änderung der β -Schätzer für peak VO_2 zu erkennen: Während diese für $\ln(\text{NT-proBNP})$ in beiden LVH-Gruppen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht, CPET-Protokoll und kardiale Funktion annähernd deckungsgleich sind, bleibt die Effektstärke eines NT-proBNP-Anstiegs nach voller

Adjustierung für TN mit EcchH stabil, halbiert sich jedoch annähernd für die ConH-Gruppe. Dies könnte zum einen ebenfalls durch die o.g. Problematik der mangelnden statistischen Power in ConH, zum anderen durch die Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren, darunter insbesondere Adipositas, bedingt sein: Adipositas hatte unter allen analysierten CVRF den größten Effekt auf peak VO₂. Bei einer höheren Adipositas-Prävalenz in ConH ist der Einfluss dieses Risikofaktors in ConH als größer einzuschätzen, was wiederum die Stärke der Assoziation eines NT-proBNP-Anstiegs mit peak VO₂ abschwächte

Brunner-La Rocca et al. beschrieben bereits 1999 eine moderate inverse Korrelation von BNP mit Laufband-ergometrisch bestimmter peak VO₂ ($r=-0.31$, $p<0.05$) in einem kleinen Kollektiv (N=48) von Patienten mit chronischer HI, wobei diese Vordaten hiermit im deutlich größeren MyoVasc-Kollektiv bei ähnlichem Korrelationskoeffizienten ($r=-0.34$, $p<0.001$) repliziert werden konnten. In hypertensiven Patienten (N=49, davon N=24 mit und N=25 ohne echokardiographisch diagnostizierte LVH) zeigte sich der BNP-Wert nach Belastung negativ mit peak VO₂ korreliert ($r=-0.35$, $p<0.05$), wobei sich in der multiplen Regressionsanalyse ein borderline-signifikanter Zusammenhang zeigte ($p=0.049$) (295). Zwischen Individuen mit LVH und normaler kardialer Geometrie wurden im Gegensatz zum analysierten MyoVasc-Kollektiv keine signifikanten Unterschiede offenbar, wobei hier auch die niedrige Fallzahl berücksichtigt werden muss (295). Krüger et al. bestätigten diese Ergebnisse ebenfalls in N=70 Patienten mit stabiler HI (Alter 60.3 ± 10.4 Jahre, 51 männlich, LVEF $26.4\pm 6\%$) (296). BNP korrelierte hier noch etwas stärker mit peak VO₂ ($r=-0.56$, $p<0.001$), ermittelt via Fahrradergometrie, als mit der LVEF ($r=-0.5$) und wies eine starke Korrelation mit peak VO₂ auf als die LVEF. Mit einer AUC von 0.93 (95%-KI: 0.85, 1.0) waren mittels BNP-Messung Patienten mit peak VO₂<10 ml/kg/min zu detektieren, wobei BNP-Konzentrationen >316 pg/ml mit einem 6.8-fach (95%-KI: 2.3, 19.8) erhöhten Risiko einer peak VO₂ <14 ml/kg/min einhergingen (296). De Groote et al. demonstrierten in N=407 (Alter 57 ± 11 Jahre, BNP 110[7-957] pg/ml) Patienten mit stabiler HI über ein medianes FU von ca. 2,2 Jahren, dass sowohl BNP als auch der erreichte Anteil der individuell vorhergesagten maximalen VO₂ (%VO₂) starke Prädiktoren des kardialen Überlebens waren und sich in diesem Kollektiv aus der Kombination von BNP und %VO₂ ein inkrementeller Wert zur Risikostratifizierung ableiten ließ (29). Eine Vielzahl weiterer Arbeiten zeigte im Nachgang die Rolle der NP als Prädiktor der

körperlichen Belastungstoleranz auf: Williams et al. bestätigten auch für NT-proBNP die prädiktive Aussagekraft hinsichtlich peak VO₂ im HI-Patienten (297, 298), wo NT-proBNP deutlich besser mit der CRF korrelierte als die LVEF als etablierter funktionaler Parameter.

Im direkten Vergleich zwischen BNP und NT-proBNP in HI-Patienten (N=154, 82.5% männlich, 62±1 Jahre) stellten Passino et al. keinen Unterschied in der Stärke der Korrelation mit peak VO₂ (beide r=-0.53, p<0.001) und der VE/VCO₂-Slope (r=0.56 für BNP und r=0.58 für NT-proBNP, p<0.001) fest, beide NP identifizierten Patienten mit peak VO₂ <14ml/kg/min mit vergleichbarer AUC (30). Diese Ergebnisse zeigen, dass NP nicht nur primär kardiale Limitationen reflektieren, sondern auch als Indikatoren einer ventilatorischen Ineffizienz zu verstehen sind.

Darüber hinaus haben sich NP auch in Individuen mit hypertropher Kardiomyopathie (299) als robuste Korrelate und unabhängige Prädiktoren der CRF gezeigt und erleichterten in einer Studie von Kallistratos et al. bei linearer Korrelation mit peak VO₂ (r=-0.77, p<0.001) die Selektion geeigneter Transplantationskandidaten unter HFrEF-Patienten (300).

Der Zusammenhang zwischen primär diastolischer HI, NT-proBNP und peak VO₂ wurde von Hwang et al. in Patienten mit valvulärer Herzerkrankung und erhaltener systolischer Funktion (LVEF>50%) untersucht (301): Alters- und geschlechtsadjustiert korrelierte NT-proBNP vor der Belastung ähnlich stark mit peak VO₂ wie in vorherigen Arbeiten zur stabilen HFrEF (r=-0.352, p<0.001), wobei NT-proBNP vor Belastung direkt mit dem LA-Volumen-Index, E/E' und dem RV-systolischen Druck als Parameter der diastolischen Dysfunktion assoziiert war (301).

In einem kleinen HFrEF-Kollektiv (72±8 Jahre, LVEF 32±7%) zeigten sich in einer multivariaten Regressionsanalyse für peak VO₂ als abhängige Variable, LVEF, NYHA-Klasse, BNP in Ruhe und zum Belastungsmaximum als unabhängige Variablen und Alter, BMI und GFR als adjustierte Variablen, BNP in Ruhe und die NYHA-Klasse als unabhängige Prädiktoren von peak VO₂ sowohl für die Laufband- als auch Fahrradergometrie (302). Anhand – ähnlich zu vorherigen Arbeiten - nur moderater Korrelationskoeffizienten (r=-0.42, p=0.044 für Fahrradergometrie bis -0.5, p=0.009 für Laufbandergometrie) von BNP mit peak VO₂ sowie der BNP-Determinationskoeffizienten (R²) ≤0.55 im damit nicht optimal angepassten uni- und multivariaten Regressionsmodell folgerten die Autoren, dass zwar eine Assoziation

zwischen dem NP-System und peak VO_2 bestehe, deren mangelnde Stärke jedoch BNP zu einem suboptimalen Surrogatmarker für CRF mache (302). Interessanterweise waren in dieser Untersuchung BNP-Werte zum Belastungsmaximum den Ruhe-Konzentrationen vor Belastung nicht überlegen und sämtliche oben beschriebenen Zusammenhänge von BNP mit peak VO_2 zeigten sich in ähnlicher Ausprägung auch für die VE/VCO_2 -Slope (302).

Felker et al. identifizierten NT-proBNP in der *HF-ACTION*-Studie (N=1.383 HI-Patienten, s. Kapitel: Determinanten der körperlichen Belastungstoleranz) unter 35 potentiellen Einflussfaktoren (u.a. Alter, Geschlecht, BMI, LVEF, NYHA-Klasse, traditionelle CVRF, Komorbiditäten, Art der Ergometrie) peak VO_2 als stärksten Prädiktor der CRF ($R^2=0.13$, $p<0.001$) (31). Auch hier blieb letztendlich ein großer Teil der Variabilität von peak VO_2 unerklärt und NT-proBNP zeigte sich als alleiniger CRF-Surrogatmarker in HI-Patienten von begrenztem klinischen Nutzen (AUC 0.69) in der Vorhersage einer deutlich eingeschränkten Belastungstoleranz: Der in *HF-ACTION* identifizierte optimale NT-proBNP-Cutoff mit der maximalen diagnostischen Performance zur Vorhersage von Werten <12 ml/kg/ml ist mit 867 pg/ml nicht nur als durchaus hohe Konzentration zu werten, sondern demonstrierte darüber hinaus nur eine suboptimale Sensitivität (0.67) und Spezifität (0.61) (31).

Ähnlich wie auch die prognostische Aussagekraft von NT-proBNP als HI-Marker über das BMI-Spektrum auch in adipösen Individuen größtenteils erhalten bleibt (s. „Natriuretische Peptide Adipositas“), so scheint auch die Funktion von NP als Prädiktoren der CRF bzw. peak VO_2 vom BMI unbeeinflusst: Ferreira et al. verglichen in einem Kollektiv chronisch herzinsuffizienter Patienten (N=100) adipöse (BMI ≥ 30 kg/m², N=24) mit nichtadipösen Individuen (mittlerer BMI 25.1 ± 3.3 kg/m²) und konnten zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied der Korrelation von NT-proBNP mit peak VO_2 feststellen ($p=0.934$) (303).

In Zusammenschau bestätigt die vorliegende Analyse des MyoVasc Kollektivs die Rolle von NP als starke Prädiktoren der CRF auch unabhängig von bekannten Einflussfaktoren der peak VO_2 und über die unadjustierte Korrelation hinaus. Auch hier wies NT-proBNP übereinstimmend mit den vorab diskutierten Arbeiten eine wesentlich stärkere Assoziation mit peak VO_2 auf als etablierte Parameter der funktionalen Kapazität (NYHA) und systolischen Herzfunktion (LVEF). Die in der Literatur häufig berichteten moderaten Korrelationen müssen mit Vorsicht

interpretiert werden, da ein Confounding durch weitere Einflussfaktoren zu erwarten ist, für die im Rahmen einer einfachen Korrelationsanalyse nicht adjustiert wurde.

Ein Großteil der vorherigen Literatur ist außerdem durch geringe Fallzahlen limitiert, was die Generalisierbarkeit einschränkt. Dennoch wurden auch im vorliegenden Kollektiv mit vergleichbarer Fallzahl wie die *HF-ACTION*-Studie (31) eine ähnlich moderate Korrelation zwischen NT-proBNP und der peak VO_2 detektiert, was erneut eindrücklich die multidimensionalen Einflüsse der spiroergometrisch ermittelten VO_2 aufzeigt. Diesen kann ein einzelner Parameter wie NT-proBNP, der primär eine hämodynamische Belastung reflektiert, nicht vollständig gerecht werden – somit sind NP nicht geeignet, als Surrogatparameter die Spiroergometrie im HI-Patienten komplett zu ersetzen.

Eine weitere Limitation vieler Arbeiten ist die fehlende Korrektur der Ergebnisse für ein objektives Maß der körperlichen Ausbelastung wie die RER. Ein Teil der peak VO_2 -Varianz ließe sich so womöglich durch eine interindividuell unterschiedliche Belastungsintensität erklären oder durch das Inkludieren submaximaler und maximaler Belastungstests. Unter diesem Kontext müssen jedoch auch die Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit beurteilt werden, wobei die RER-Mittelwerte über das gesamte Spektrum der LV-Geometrie vergleichbar sind und mit >1.0 eine im Mittel suffiziente Ausbelastung der Probanden suggerieren.

5.4 Kardiale Geometrie und kardiorespiratorische Fitness

Der Einfluss kardialer Geometrie auf die CRF ist komplex, wie die Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit darlegen. Zum einen konnte in einem großen HI-Kollektiv ein Einfluss der LV-Geometrie gezeigt werden, zum anderen kommt in der neu identifizierten Interaktion der LVM mit NT-proBNP die Abhängigkeit der Assoziation LVM-peak VO_2 von der Herzfunktion zum Ausdruck: NT-proBNP als Marker für kardiale Funktion und Struktur erlaubt eine Differenzierung des Analysekollektivs in „Herzgesunde“ (NT-proBNP <124 pg/ml) und „Herzkranke“ (NT-proBNP >124 pg/ml). Während in Herzgesunden eine steigende LVM mit höherer CRF assoziiert ist, zeigt sich in Herzkranken (Patienten mit manifester hämodynamischer Einschränkung) die LVM negativ mit peak VO_2 assoziiert. Dieses

Ergebnis fügt sich gut in den Kontext vorheriger Literatur ein, die im Folgenden diskutiert werden soll.

Während auf molekularer und metabolischer Ebene pathologische LVH-Stimuli die Reinduktion eines fetalen Genprogramms mit konsekutivem maladaptem strukturellen und funktionellen myokardialen Remodeling verursachen, bleibt eine Reinduktion eines fetalen Genmusters bei physiologischen LVH Stimuli (dynamisches und statisches Training) aus und Masse sowie metabolische Kapazität des Myokards werden bedarfsadaptiert gesteigert, ohne dabei einen Funktionsverlust zu erleiden (304).

Eine Vielzahl an Studien untersuchte den Einfluss kardialer Geometrie auf die CRF in Kollektiven, die sich meist aus Ausdauer-Athleten und einer gesunden, aber untrainierten oder deutlich weniger trainierten Kontrollgruppe zusammensetzten: La Gerche et al. untersuchten N=55 Individuen (ca. 11% weiblich) mittels Fahrradergometrie, CMR-basierter Quantifikation von kardialer Geometrie in Ruhe sowie echokardiographisch bestimmten Parametern kardialer Funktion (LVEF, Strain, Strain Rate) in Ruhe und unter maximaler Belastung (305). Neben einer robusten positiven Korrelation von rechtsventrikulären (RV-) und LV-Masse mit VO_2_{max} ($r=0.79$ bzw. $r=0.65$; für beide: $p<0.001$) zeigten sich in der multivariaten Regressionsanalyse nur das RV-EDV, die LVM und die Herzfrequenzreserve als unabhängige Prädiktoren von VO_2_{max} (β -Schätzer in dieser Reihenfolge 0.28, 0.45, 0.27, $p<0.001$) und erklärten zusammen 73% der Varianz von VO_2_{max} . Interessanterweise stellte sich die LVM somit im Gesunden als stärkster geometrischer Prädiktor der VO_2 unter Belastung dar, wobei etablierte Parameter der kardialen Funktion ihren signifikanten Einfluss verloren, sobald für die kardiale Geometrie adjustiert wurde (305). Auffällig war jedoch, dass bei M-Mode-echokardiographischer Quantifizierung der myokardialen Dimensionen diese Assoziationen abgeschwächt wurden, was wiederum für die CMR als Goldstandard der Erfassung kardialer Geometrie spricht (305), da insbesondere die LV-Volumina in der 2D-Echokardiographie häufig überschätzt werden (126). Steding et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen: In 131 Individuen (71 Athleten, 60 Kontrollen, ca. 38% weiblich) wurde das totale Herzvolumen als globaler Parameter der kardialen Geometrie als starker Prädiktor von peak VO_2 identifiziert ($R^2=0.74$, $p<0.001$), wobei sich im physiologisch hypertrophierten „Sportlerherz“ zwischen LV und RV ein ausgeglichener Volumenzuwachs zeigte (306). Auch hier war LVM in der

multivariablen Regressionsanalyse unabhängig mit der CRF assoziiert ($\beta=0.398$, $p<0.001$) und es lagen keine signifikanten Geschlechterdifferenzen vor (306).

Beide Studien untermauern die Ergebnisse von Scharhag et al., die schon 2002 in einem Kollektiv von 42 gesunden Individuen (21 Ausdauer-Athleten, 21 Untrainierte, alle männlich) eine enge Korrelation von CMR-quantifizierter LV- und RV-Masse mit peak VO_2 berichteten ($r= 0.89$ und $r=0.85$, $p<0.001$) und ebenfalls im Vergleich zwischen Athleten und gesunden Untrainierten ein identisches LV-RV-Masseverhältnis von 2.6 als Indikator einer balancierten LVH berichteten (16).

Das strukturierte „Auftrainieren“ zuvor unsportlicher, aber gesunder Probanden (N=12, 5 weiblich, Alter 29 ± 6 Jahre) resultierte in einer longitudinalen, nicht kontrollierten Studie von Arbab-Zadeh et al. in einem signifikanten Zuwachs der LVM über den Zeitraum eines Jahres (im Mittel ca. 35 g, $p<0.001$). Gleichzeitig zeigte sich erwartungsgemäß ein deutlicher Anstieg des mittleren $VO_{2\ max}$ in seriellen Messungen (um ca. 8 ml/kg/min, $p<0.001$)(307). Initial konnte dabei innerhalb der ersten 6-9 Monate ein konzentrisches Remodeling beobachtet werden, wobei sich die LV-Dimensionen erst danach vergrößerten, um schlussendlich nach einem Jahr Training über die LV-Dilatation ein ausgeglichenes Masse-Volumen-Verhältnis zu erreichen. Zusätzlich zum geometrischen Remodeling erhöhten sich über den Beobachtungszeitraum HMV und SV als invasiv gemessene Marker gesteigerter myokardialer Funktion signifikant, was die Autoren primär einer erhöhten myokardialen Compliance als einer verbesserten systolischen Funktion attribuierten (307). Dennoch erreichten die Probanden nicht das Level an CRF, das von austrainierten Elite-Athleten bekannt ist, was sich in einer im Mittel niedrigeren $VO_{2\ max}$ und einem weniger stark ausgeprägten kardialen Remodeling reflektierte (307). Somit scheint die physiologische geometrische und funktionelle Adaptation des Myokards an Intensität und Dauer der Ausdauerbelastung gebunden. Die Studie sollte angesichts der fehlenden Kontrollgruppe jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Es fehlen kontrollierte, randomisierte Studien zur Validierung, um Störfaktoren zu minimieren.

Angesichts dieser Daten festigt sich der Eindruck, dass adaptives, sportinduziertes kardiales Remodeling auch mit vorteilhaften funktionellen Veränderungen einhergeht. Der Frage, warum ein Zuwachs myokardialer Masse bei physiologischer LVH mit einer erhöhten VO_2 einhergeht, gingen ebenfalls McDiarmid et al. nach (37): Die

auch in dieser Studie (N=45, davon 30 Athleten und 15 untrainierte Gesunde) demonstrierte positive Korrelation zwischen LVM/BSA und VO_{2max} ($r=0.55$, $p=0.002$) wurde hier durch die besondere Verteilung myozytärer und extrazellulärer Bestandteile des Herzmuskels erklärt (37): Abhängig vom Ausprägungsgrad der athletischen LVH stieg der Anteil an myozytärer Masse am gesamten Herzgewicht, wohingegen der Anteil des extrazellulären Kompartiments sank. Gleichzeitig korrelierte das via T1-Wichtung quantifizierte extrazelluläre Volumen (ECV) negativ mit peak VO_2 ($r=-0.53$, $p=0.003$) (37).

Dies könnte, zumindest teilweise, die gesteigerte myokardiale Funktion erklären, die mit dem strukturellen Remodeling in der adaptiven LVH einhergeht. Da die unproportionale Zunahme des extrazellulären Kompartiments ein wesentliches Charakteristikum der pathologischen LVH ist (308), könnte sich eine eingeschränkte Belastungstoleranz in diesen Patienten auch durch den Grad der myokardialen Fibrose erklären lassen, der sowohl durch das Verhältnis zum kontraktilem Gewebe die systolische Funktion als auch die diastolische Steifigkeit beeinflusst. Weiterhin wurde für das ECV als Prädiktor für HI-bedingte Hospitalisierung und Tod unabhängig von der LVEF identifiziert, was eine Rolle der myokardialen Fibrose in der Transition asymptomatischer zu symptomatischer HI wahrscheinlich erscheinen lässt (309). Interessanterweise hat sich abdominelle Adipositas mit einem gesteigerten Kollagen-Typ-III-Stoffwechsel assoziiert gezeigt, welcher als Marker des Remodelings der ECV gilt und mit diastolischer Dysfunktion assoziiert ist (310). Dies könnte in Teilen den starken negativen Einfluss von Adipositas und einer höheren WtHR auf peak VO_2 in LVH-Individuen erklären.

Im Folgenden soll daher der Einfluss kardialer Struktur auf die CRF in Individuen mit pathologischer LVH unterschiedlicher Genese diskutiert werden.

Lauer et al. untersuchten N=3.026 TN der *Framingham Heart Study* (Alter 53.5% weiblich, mittleres Alter 43 Jahre) ohne kardiale Grunderkrankung mittels Echokardiographie und Laufbandergometrie ohne direkte Atemgasmessung (311). LVH, definiert als $LVM \geq 143$ g/m Körperlänge in Männern oder ≥ 102 g/m in Frauen, war dabei geschlechtsunabhängig mit einer eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit assoziiert sowie mit einer ca. 0.5-fachen Wahrscheinlichkeit, die alterskorrigierte Ziel-HR zu erreichen (311). Darüber hinaus zeigte sich für Individuen mit LVH ein höheres Risiko für pathologische ST-Strecken-Veränderungen unter

Belastung, sofern diese mittels des Index aus maximaler zusätzlicher ST-Depression im Vergleich zum Ruhe-EKG und dem belastungsassoziierten HR-Anstieg beurteilt wurden (pathologisch: $\geq 1.6 \mu\text{V}/\text{Schlag}/\text{min}$). Interessanterweise war LVH ebenfalls signifikant mit dem „peak double product“ aus maximaler HR und höchstem SBP unter Belastung assoziiert, das als indirektes Maß des myokardialen O_2 -Bedarfs gilt (311). Die Ergebnisse attribuierten die Autoren einer belastungsinduzierten relativen Koronarischemie aufgrund des erhöhten myokardialen O_2 -Bedarfs im hypertrophierten Ventrikel bzw. einer höheren KHK-Prävalenz in LVH-Patienten (311). Dieses Konzept wird gestützt von einer breiten experimentellen Evidenzbasis, die ein strukturelles und funktionelles Remodeling der Koronargefäße als wesentlichen Faktor der LVH-Pathogenese beschreibt: So wurde ein im Vergleich zur normalen Geometrie verringerter Lumendurchmesser kleiner Koronararterien demonstriert, der insbesondere mit Herzmasse, myozytärer Größe und septaler Fibrose zusammenhing (312). Rakusan et al. demonstrierten in einer Autopsiestudie eine erniedrigte koronare Kapillardichte in Erwachsenen mit erworbener Aortklappenstenose im Vergleich zu Kontrollen, die für eine insuffiziente koronare Angiogenese spricht, welche in der Progression der LVH nicht mit dem myozytären Wachstum Schritt halten kann (313). Auf Grundlage dieser Daten zeigten Hamasaki et al., dass in hypertensiven LVH-Patienten sowohl die endotheliale als auch non-endotheliale koronare Flussreserve beeinträchtigt ist (314). Letztlich wiesen Patienten mit hypertensiver LVH (N=11) ohne manifeste KHK in der Laufbandergometrie eine niedrigere peak VO_2 als normotensive Kontrollen auf, wobei peak VO_2 positiv mit der myokardialen Flussreserve (quantifiziert mittels Positronenemissionstomographie, $r=0.6$, $p=0.007$) und dem E/A-Verhältnis ($r=0.7$, $p=0.001$) als Surrogat der diastolischen Funktion assoziiert war (315). Auch die perivaskuläre myokardiale Fibrose beeinträchtigt die Koronarzirkulation und ist assoziiert mit der Rarefizierung koronarer Kapillaren (316) und pathologischer koronarer Vasomotorik (317).

Diese Daten legen den Schluss nahe, dass die koronare mikrovaskuläre Dysfunktion in LVH ein wichtiger Mediator belastungsinduzierter Einschränkungen der diastolischen (und systolischen) Funktion ist und damit in diesen Patienten zur Genese der körperlichen Belastungsintoleranz beiträgt.

Vor allem in kleineren Kohorten hypertensiver Patienten finden sich Untersuchungen zum Zusammenhang pathologischer LVH und CRF. Nachdem Amery bereits 1967

wie eingangs aufgeführt einen inversen Zusammenhang zwischen VO_2 unter Belastung und dem Schweregrad der arteriellen Hypertonie in Hypertensiven beschrieb(36), untersuchten Cuocolo et al. 1990 die belastungsadaptierte Steigerung der systolischen und diastolischen LV-Funktion im Hypertensiven (318). Hierbei ließ sich in Individuen mit höherem LVMI eine unzureichende LVEF-Augmentation unter Belastung (<5%) sowie eine eingeschränkte diastolische Funktion nachweisen. Die Autoren postulierten, dass eine ausbleibende Steigerung der systolischen Funktion also primär auf einer eingeschränkten LV-Füllung und einem in der Folge weniger gesteigerten EDV beruhe (318).

Missault et. al untersuchten 20 hypertensive Individuen (6 weiblich, Alter 43 ± 12 Jahre) mit normaler systolischer Funktion in Ruhe mittels Echokardiographie und Fahrradergometrie, wobei sich eine starke inverse Korrelation des LVMI mit VO_{2max} ($r=-0.76$, $p=0.01$) zeigte, in der Regressionsanalyse ein signifikanter Zusammenhang der CRF mit der kardialen Geometrie jedoch nicht bestätigt werden konnte (38). Auch in dieser Studie war höherer Blutdruck mit einer verlängerten LV-Füllungszeit als Surrogat einer diastolischen Dysfunktion assoziiert(38). Tomiyama et al. untersuchten $N=192$ nicht antihypertensiv behandelte Patienten mit milder Hypertonie (Alter 30-49 Jahre, DBP 90-105 mmHg, alle männlich) mittels anhand einer Kontrollgruppe definierter echokardiographischer Quantifizierung der LV-Geometrie und Laufbandergometrie ohne direkte Atemgasmessung (319). Hierunter wiesen 26 Individuen zur Baseline-Untersuchung eine LVH auf ($LVMI \geq 125 \text{ g/m}^2$), wobei die altersadjustierte Belastungszeit als Surrogat der CRF in Probanden mit ConH ($N=18$) signifikant niedriger war als in anderen geometrischen Gruppen. In der schrittweisen Regressionsanalyse war RWT signifikant mit der Belastungszeit assoziiert ($\beta=-0.19$, $p<0.01$), LVMI jedoch nicht. Im Follow Up >3 Jahre von Patienten mit einem initialen $LVMI < 125 \text{ g/m}^2$ ging eine Transition zu ConH ebenfalls mit einer erniedrigten Belastungszeit zur Follow-Up-Untersuchung einher (319). Patienten mit EccH zur Einschlussuntersuchung ($N=8$) zeigten dem gegenüber keine signifikant eingeschränkte CRF (319). In untrainierten und nicht medikamentös behandelten hypertensiven Individuen ($N=57$, 40% weiblich, mittleres Alter 49 Jahre) demonstrierten Gharavi et al. geschlechterspezifische Unterschiede im Zusammenhang von Echo-quantifiziertem LVMI und diastolischer Funktion mit peak VO_2 (quantifiziert via Fahrradergometrie) (41): In Männern korrelierte die LVM invers mit peak VO_2 ($r= -0.34$, $p<0.01$) und war in der multivariaten Regression unabhängig

mit der maximalen ergometrischen Leistung assoziiert. Männliche Patienten mit LVH wiesen verglichen mit denjenigen ohne LVH eine Leistungsreduktion um 21% auf (114 ± 11 W vs. 144 ± 14 W, $p=0.02$). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für das Ausmaß einer diastolischen Dysfunktion, sodass Männer mit einer maximalen A-Wellen-Geschwindigkeit >66 cm/s verglichen mit denen <66 cm/s eine VO_{2max} -Reduktion um 19% aufwiesen ($p<0.05$). Sämtliche dieser Ergebnisse, insbesondere die signifikanten Unterschiede zwischen Individuen mit und ohne LVH, konnten für weibliche Patientinnen nicht beobachtet werden (41). Sowohl Tomiyama als auch Gharavi verwendeten in ihren Analysen LVM als kontinuierliche und LVH als kategoriale Variable, wobei nicht nach geometrischen Subgruppen differenziert wurde.

Olsen et al. untersuchten im Rahmen einer *LIFE*-Substudie 43 unbehandelte Patienten (8 weiblich, 65 ± 6 Jahre) mit arterieller Hypertonie und EKG-LVH mittels Echokardiographie, CMR und Fahrradergometrie (42). Die anhand von Alter, Geschlecht und Körperzusammensetzung vorhergesagte Maximalleistung wurde von den Probanden nicht erreicht, was in den Regressionsanalysen unter anderem mit einer erniedrigten Sauerstoff-Reserve assoziiert war, definiert als Quotient aus VO_2 zur Maximalbelastung und in Ruhe ($\beta=0.68$, $p<0.001$). Eine erniedrigte O_2 -Reserve war darüber hinaus unabhängig von Alter, Geschlecht und Körperzusammensetzung mit einem höheren CMR-quantifizierten LVMI assoziiert ($\beta=-0.44$, $p<0.001$), wobei sich dieser Zusammenhang für den echokardiographisch bestimmten LVMI nicht zeigte, was die Autoren mit der höheren Streubreite dieser Modalität der kardialen Bildgebung begründen. Interessanterweise fanden sich analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Promotionsarbeit keine signifikanten Assoziationen von RWT mit O_2 -Reserve und maximal erreichter Leistung (42).

Ähnlich Ergebnisse demonstrierten auch Pierson et al. in $N=89$ übergewichtigen, hypertensiven Individuen mit einem mittleren Blutdruck von 130-180/85-110 mmHg und einem BMI von 25-37 kg/m^2 ohne manifeste Herzerkrankung und kardiovaskuläre Medikation (43). Nach echokardiographischer Quantifizierung der kardialen Geometrie wiesen Patienten mit LVH (31), d.h. $LVMH >53.9 g/m^{2.7}$, eine niedrigere peak VO_2 in der Laufbandergometrie auf. Hierbei wiesen Patienten mit ConH ($N=11$) verglichen mit denjenigen mit EccH ($N=20$) eine nicht signifikant reduzierte CRF auf, weiterhin erreichte die ConH-Gruppe die kürzeste mittlere Belastungsdauer (im Mittel 620-640 s für NG, ConRem und EccH vs. 540-560s für

ConH). Im linearen Regressionsmodell zeigte sich eine von Alter und Geschlecht unabhängige Assoziation von LVMH mit peak VO₂ ($\beta=-0.1$, $p<0.021$) und für RWT ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang mit peak VO₂. Für die Interaktion von LV-Masse und -Wanddicke konnte nach Einführen des entsprechenden Interaktionsterms kein signifikanter Effekt auf peak VO₂ detektiert werden. Bei einer mittleren RER von 1.12-1.17 über das Spektrum der LV-Geometrie kann hierbei von einer suffizienten körperlichen Ausbelastung ausgegangen werden (43).

In der bis dahin umfangreichsten Analyse untersuchten auch Lam et al. den Einfluss der LV-Geometrie auf die CRF in Individuen mit Indikation zur Belastungséchokardiographie, die eine erhaltene systolische Funktion (LVEF \geq 50%) ohne klinisch relevante Herzklappenerkrankung, Anzeichen einer Belastungsischämie und AF (N=366, 60 \pm 14 Jahre, 57% männlich) aufwiesen (44). Die Klassifikation der LV-Geometrie entspricht dabei aktuellen Guidelines (120). Mittels einer symptomlimitierten Laufbandergometrie ohne direkte Atemgasmessung wurde die körperliche Belastungstoleranz erhoben, wobei anhand eines standardisierten Belastungsprotokolls die maximal erreichten METs anhand von Geschwindigkeit und Steigungswinkel des Laufbands indirekt geschätzt wurden (44). METs werden im Folgenden zur besseren Vergleichbarkeit in peak VO₂-Angaben umgerechnet. Die CRF differierte zwischen den LV-Gruppen signifikant, wobei Probanden mit ConH (N=54) die schlechteste Belastungstoleranz aufwiesen (28 \pm 9.5 ml/kg/min, $p<0.001$ vs. NG). EccH (N=40) und ConRem (N=106) zeigten eine intermediär eingeschränkte Belastungstoleranz (30.1 \pm 10.9 vs. 31.2 \pm 9.1 ml/kg/min) im Vergleich zur Referenzgruppe der Individuen mit normaler LV-Geometrie (34.7 \pm 9.8 ml/kg/min, $p_{Trend}<0.001$). In einem kategorialen multivariablen Regressionsmodell blieb die unabhängige Assoziation der LV-Gruppen auch unter Adjustierung für Alter, Geschlecht, CVRF und etablierte antihypertensive Medikation erhalten ($p=0.037$) (44). Für LVMI und RWT als kontinuierliche Parameter der LV-Geometrie konnte eine negative Korrelation mit den METs ($r=-0.14$ für LVMH, $r=-0.21$ für RWT, $p<0.01$) beobachtet werden. In geschlechtsstratifizierten Analysen blieb dieser Zusammenhang für Männer erhalten, während in Frauen nur RWT signifikant mit der CRF korrelierte. Durch Adjustierung für Alter (und Geschlecht im Gesamtsample) ging für diese Zusammenhänge die statistische Signifikanz jedoch verloren. Interessanterweise zeigte sich unter Belastung für Probanden mit ConH ein abgeschwächter Anstieg des SBP, der LVEF und der Herzfrequenz, auch unter

Adjustierung für antihypertensive Medikation (u.a. β -Blocker), sodass ein negativer hämodynamischer Effekt insbesondere durch konzentrische LVH wahrscheinlich scheint (44). Trotz eines Anstiegs des LA-Volumenindex über das geometrische Spektrum – ConH hierbei mit dem größten LA-Volumen – zeigte sich in den LVH-Gruppen keine signifikant schlechtere diastolische Funktion unter Belastung, was jedoch auch den hohen Streubreiten der E/E'-Messungen zu attribuieren sein könnte. Eine wichtige Limitation der Studie sind weiterhin die indirekte Quantifizierung der METs, die im Vergleich zur direkten Atemgasmessung weniger objektiv ist. Weiterhin kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass in der analysierten Low-Risk-Kohorte auch vereinzelt Fälle mit adaptiver LVH vorlagen, welche die Ergebnisse verzerren könnten (44).

Die Arbeiten von Lam (44) und Gharavi (41) leisten einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Rolle systolischer und diastolischer Dysfunktion in der Genese der Belastungsintoleranz im LVH-Patienten. In einem Kollektiv junger Individuen mit neu diagnostizierter arterieller Hypertonie waren LVMI und mittlerer Blutdruck unabhängige Prädiktoren einer eingeschränkten Global Area Strain und Global Regional Strain als Parameter der systolischen Deformation (320). Bei relativ erhaltener globaler systolischer Funktion (keine bzw. abgeschwächte Assoziation mit Global circumferential Strain) (320) suggerieren diese Daten, dass auch ohne das Vorliegen einer langjährigen hypertensiven Herzerkrankung Drucküberladung und steigende LVM zu einer anfänglich subklinischen Störung der systolischen Funktion beitragen, die sich unter Belastung ggf. verschärfen kann. Patienten mit schwerer, asymptomatischer Aortenstenose wiesen in einer Studie von Lafitte et al. erwartungsgemäß einen signifikant höheren LVMI auf als Kontrollen (117 ± 28 vs. 91 ± 15 g/m²) und demonstrierten bei erhaltener LVEF eine reduzierte Global Longitudinal Strain (GLS), die mit einem abnormen Belastungstest assoziiert war (321). Letztlich hat sich die GLS in HI-Patienten über das gesamte Spektrum der LVEF als unabhängiger Prädiktor von peak VO₂ erwiesen (322), wobei eine ähnliche Assoziation in LVH-Patienten wahrscheinlich ist, jedoch noch unerforscht. Im untersuchten MyoVasc-Kollektiv wiesen die beiden LVH-Gruppen im Mittel eine schlechtere systolische und diastolische Funktion auf als ConRem oder Individuen mit normaler Geometrie. Da nur eine schwache Assoziation von LVEF und E/E' mit peak VO₂ detektiert werden konnte, ist eine multifaktorielle Genese LVH-bedingter Belastungsintoleranz wahrscheinlich.

Auch in der *Cooper Center Longitudinal Study* war die echokardiographisch quantifizierte kardiale Struktur mit der CRF assoziiert, die über eine Laufbandergometrie bestimmt wurde (323). Wenn auch das niedrigste MET-Quartil mit kleinerer Herzgröße und reduzierter LVM (zumindest in Männern) assoziiert war, zeigte sich hier eine erhöhte RWT und damit eine Tendenz zum ConRem. Umgekehrt war in Regressionsanalysen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI und CVRF negativ mit der CRF assoziiert, wenn auch nur mit sehr kleiner Effektstärke ($\beta=-0.002$, $p=0.04$ in Männern und $\beta=-0.005$, $p<0.001$ in Frauen) (323). Bei insgesamt niedriger LVH-Gesamtprävalenz wiesen Individuen mit niedrigerer CRF (MET-Quartil 1) analog häufiger ConH als EcchH auf, daneben zeigte sich hier eine Assoziation mit diastolischer Dysfunktion, die für die LVEF nicht beobachtet wurde (323). Während bei Lam et al. alle Individuen eine erhaltene systolische Funktion aufwiesen, war die Prävalenz systolischer Dysfunktion auch hier sehr gering und die LVEF größtenteils im Normbereich (mittlere LVEF 62%), was den mangelnden Zusammenhang ebenfalls erklären könnte. Auch die positive Assoziation des LVMI mit der CRF im Sinne eines adaptiven, trainingsinduzierten kardialen Remodelings lässt den Schluss zu, dass diese Kohorte verglichen mit dem MyoVasc-Kollektiv als gesund beurteilt werden muss.

Während in der Mehrheit der veröffentlichten Arbeiten eine relevante Assoziation der LV-Geometrie mit der CRF zum Ausdruck kommt, beobachteten einige Autoren gegensätzliche Ergebnisse: Modesti et al. untersuchten 30 Patienten mit milder arterieller Hypertonie und 36 normotensive Kontrollen mittels Laufbandergometrie und Echokardiographie, wobei eine LVH ab $LVMI >130 \text{ g/m}^2$ definiert wurde (324). Weder für LVH als kategoriale noch LVMI als kontinuierliche Variable zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit peak VO_2 (324).

In einer randomisiert-kontrollierten Studie testeten Fagard et al. in $N=27$ hypertensiven Patienten die Hypothese, dass eine antihypertensive Therapie mittels Diuretikum oder ACEI über 6 Monate über eine Regression der LVM zu einer Verbesserung der peak VO_2 führen könnte (40). Während Blutdruck und LVM über die Behandlungsdauer zwar um ein relevantes Maß reduziert werden konnten (16% bzw. 13%), war für beide Behandlungsarme nach 6 Monaten kein signifikanter Effekt auf peak VO_2 , per Fahrradergometrie quantifiziert, zu beobachten. Dabei war die individuelle peak VO_2 -Dynamik über den Beobachtungszeitraum nicht mit relevanten Änderungen der LVM oder LV-Wanddicke assoziiert. Auch die diastolische Funktion

in Ruhe, beurteilt anhand der E/A-Ratio, verbesserte sich nicht signifikant. Bei vergleichbaren mittleren RER-Werten >1.1 zur Run-In-Periode und nach 6 Monaten ist ein unterschiedlicher Grad an körperlicher Ausbelastung als Ursache für einen ausbleibenden Effekt der Therapie auf die CRF auszuschließen (40). Da keine Korrektur der LVM (weder für BSA noch für Körperhöhe) erfolgte, müssen die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden. Weiterhin wird die grobe Stratifizierung nach Alter (≤ 40 und >40 Jahre) dem annähernd linearen Abfall der peak VO_2 mit zunehmendem (höheren) Alter nicht gerecht. Klare Kriterien zur Definition einer LVH zum Studieneinschluss wurden von den Autoren nicht definiert, sodass nur LVM und LV-Wanddicke als kontinuierliche Parameter untersucht wurden.

Lim et al. fanden in einem Kollektiv untrainierter, leicht hypertensiver Individuen (N=99, 55.6% weiblich, Alter 55-75 Jahre), die nicht medikamentös behandelt wurden, keinen Zusammenhang zwischen echokardiographisch bestimmten LVMI und via Laufbandergometrie bestimmten Parametern des Gasaustauschs (peak VO_2 , O_2 -Puls) (325).

Patienten nach operativer Korrektur einer Aortenklappenstenose (N=78, mittleres Alter 70, 51% weiblich) wurden durch Cramariuc et al. sequentiell über 18 Monate durch Echokardiographie und Laufbandergometrie untersucht (326). Während postoperativ hypertensive Patienten eine ähnlich ausgeprägte Reduktion der LVM aufwiesen wie normotensive (um 46 bzw. 43 g/m^2 nach 18 Monaten, $p>0.05$), erholte sich die CRF nur in normotensiven Individuen (Anstieg von ca. 3 $ml/kg/min$ über 18 Monate). Trotz LHV-Regression verbesserte sich peak VO_2 in Hypertensiven im Beobachtungszeitraum nicht, was weitere Einflussfaktoren wahrscheinlich macht, die unabhängig von einem positiven Reverse Remodeling als Limitatoren der O_2 -Transportkette wirken. Männliches Geschlecht, jüngeres Alter und Normotension zählten zu den signifikanten Prädiktoren einer peak VO_2 -Verbesserung (326).

Im Rahmen der großangelegten *HF-ACTION*-Studie (N=2.331 mit medianer LVEF =25%, medianes Alter 59 Jahre, 29% weiblich) in Patienten mit HFrEF konnte darüber hinaus nur ein schwacher Zusammenhang der echokardiographisch bestimmten LV-Masse auf peak VO_2 beobachtet werden ($r=-0.08$, $p<0.05$), für die VE/ VCO_2 -Slope fand sich keine Korrelation ($r=-0.01$, nicht signifikant) (327). Weder die systolische und diastolische Funktion noch die LV-Geometrie zeigte sich in einem Prädiktionsmodell für peak VO_2 als ähnlich relevant wie die demographischen

Variablen Alter, Geschlecht und Körperlänge. Auch hier muss beachtet werden, dass LVM nicht für BSA oder Körperhöhe korrigiert wurde, was gegebenenfalls zu anderen Ergebnissen geführt hätte (327).

Die diskutierten Studien müssen im Kontext ihrer Limitationen betrachtet werden: So sind statistische Analysen durch kleine Fallzahlen limitiert und aufgrund der im Vergleich zur vorliegenden Promotionsarbeit deutlich eingeschränkten statistischen Power waren in Regressionsmodellen oftmals Adjustierungen über demographische Variablen und wenige CVRF hinaus nicht möglich, was Confounding wahrscheinlicher macht.

Angesichts dieser teils divergenten Datenlage unterstreicht die vorliegende Analyse die Bedeutung der LV-Geometrie als Einflussfaktor der körperlichen Belastungstoleranz. In Studien, die den Einfluss von LV-Gruppen auf die CRF differenziert betrachteten, wurde meist ein relativ gesundes, moderat hypertensives Kollektiv ohne begleitende HI untersucht – hier scheinen ConH als wesentlicher geometrischer Phänotyp und RWT als bestimmende kontinuierliche Variable das Ausmaß einer hypertensiven Herzerkrankung zu reflektieren, die sich in Form einer im Vergleich zu anderen geometrischen Gruppen eingeschränkten Belastungstoleranz manifestiert (43, 44, 319). Im MyoVasc-Kollektiv spiegeln ConH und EcchH verschiedene HI-Phänotypen wieder. Hier findet sich zwar auch eine hohe Prävalenz arterieller Hypertonie, jedoch scheint unter dem Einfluss multipler zusätzlicher CVRF und Komorbiditäten nicht die LV-Wanddicke, sondern die kardiale Masse der überlegene Surrogatmarker für den Schweregrad einer LVH im HI-Patienten zu sein. Dieser Effekt war in Basismodellen für die LV-Geometrie sowohl für die LVH-Gruppen als auch für LVMH und RWT unabhängig von Alter und Geschlecht zu beobachten, die auch in *HF-ACTION* zu den stärksten Determinanten der peak VO_2 zählten (327). Unabhängig von der kardialen Funktion ging der signifikante inverse Zusammenhang zwischen LVMH und peak VO_2 erst mit Adjustierung für Adipositas verloren, was die komplexen Interaktionen von Übergewicht und kardialer Geometrie unterstreicht.

5.5 Wissenschaftliche Kontroversen in der Quantifizierung der linksventrikulären Geometrie

Weiterhin wurden teilweise unterschiedliche LVH-Definitionen verwendet, ebenso unterschiedliche Modalitäten kardialer Bildgebung: Wie im Methodenteil erläutert, gilt die kardiale Magnetresonanztomographie aufgrund der direkten dreidimensionalen Messung als Goldstandard der LVH-Quantifizierung, während mittels 2-D-Echokardiographie oder M-Mode häufig regionale Unterschiede in der Wanddicke nicht berücksichtigt werden können und somit ungenauere Messungen liefern.

Mittels der RWT können ConH und Ecch als verschiedene geometrische Phänotypen differenziert werden. Die aktuell von der ASE und EACVI empfohlene und meistgenutzte Formel $2 \times \text{PWTd} / \text{LVIDd}$ (120) berücksichtigt nur die Dicke der LV-Hinterwand, wobei der Einfluss der septalen Hypertrophie vollständig außer Acht gelassen wird. Da nach dem Gesetz von La Place der Wandstress im septalen Bereich am höchsten ist, hypertrophiert das intraventrikuläre Septum häufig als erster LV-Wandbereich und teilweise auch als einziger (123). Insbesondere das basale Septum, das im Rahmen der elektrischen Erregungsleitung als letzter anatomischer Teil des LV depolarisiert wird, ist dabei einem Exzess-Wandstress durch die bereits kurz zuvor kontrahierenden restlichen LV-Wandanteile ausgesetzt (123). Somit erscheint es sinnvoll, sowohl PWTd als auch IVSd in die Berechnung von RWT einfließen zu lassen ($\text{PWTd} \times \text{IVSd} / \text{LVIDd}$), wie beispielsweise von Wild et al. zur geometrischen Quantifizierung der GHS-Kohorte verwendet (131). Die letztgenannte Berechnungsmethode hat sich bisher jedoch nicht durchgesetzt, obwohl sie Missklassifikationen von LVH-Phänotypen vermeiden könnte.

Weiterhin finden in den diskutierten Arbeiten zur LVH unterschiedliche Berechnungsmethoden der LVM Verwendung, die bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden müssen. In der vorliegenden Promotionsarbeit wurden LVIDd, IVSd und PWTd zur LVM-Berechnung mittels 2D-gesteuertem M-Mode oder direkt aus dem 2D-Bild (B-Mode) der parasternalen langen Achse auf Höhe der Mitralsegelspitzen bestimmt. Dieses Vorgehen der LVM-Berechnung anhand linearer Messungen entspricht aktuellen Guidelines (120, 123), bringt jedoch wichtige Limitationen mit sich (328): Die LVM-Formel nach Devereux (s. Methodenteil) basiert auf einer Würfelmethode und ist abhängig von der individuellen Form des LV. Geometrische Abnormalitäten wie eine Abweichung des Achsenverhältnisses

(längs:quer) von 2:1 oder ein Aneurysma führen zu ungenauen LVM-Messungen, ebenso wie Fehler in den Messungen der linearen Dimensionen, da diese in der 3. Potenz in die Formel einfließen. Weiterhin besteht unzureichende Sensitivität für kleine Änderungen der LVM, was insbesondere für serielle Messungen relevant ist. Letztlich sind sämtliche echokardiographische Messungen abhängig von Bildqualität und Erfahrung des Untersuchers, die von Studie zu Studie variiert und als wichtiger Einflussfaktor berücksichtigt werden muss (328). CMR und 3D-Echokardiographie scheinen die LVM insbesondere im Falle einer abnormen LV-Geometrie aufgrund direkter 3D-Messung zwar genauer zu quantifizieren, sind jedoch aufgrund mangelnder Referenzwerte noch nicht universell klinisch etabliert und weisen ebenfalls technische Limitationen auf: So vermag die CMR als aufwändige und teure Untersuchungstechnik die vergleichsweise günstige und universell durchführbare Echokardiographie nicht zu ersetzen, während die 3D-Echokardiographie zur Unterschätzung des LVM neigt, verglichen mit CMR als Goldstandard. (120, 328).

Aufbauend auf der Tatsache, dass sich die „klassische“ Kategorisierung der LV-Geometrie bei dilatierten Ventrikeln als suboptimal erwiesen hat, postulierten Gaasch und Zile eine verfeinerte geometrische Klassifikation(328, 329): Anhand von LVM, LV-Volumen und RWT oder des Masse/Volumen-Verhältnisses kann hiermit die Geometrie nicht dilatierter Ventrikel als normal, ConRem (RWT >0.42) oder ConH (LVH, RWT >0.42) beschrieben werden. Dilatierte Ventrikel ohne LVH wurden als exzentrisches Remodeling (RWT <0.32) klassifiziert, dilatierte Ventrikel mit LVH als EccH (RWT <0.32), gemischte LVH (RWT >0.42) oder physiologische LVH (RWT 0.32-0.42). Die neu definierten Phänotypen unterschieden sich dabei in ihrer Prognose (328, 329). Insofern müssen mögliche LVH-Missklassifikationen in den diskutierten Studien und dieser Promotionsarbeit im Falle dilatierter Ventrikel bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Auch die Methode der korrigierten Angabe der LVM für verschiedene Einflussgrößen ist seit einigen Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Kontroversen: So sind die aktuell empfohlenen Grenzwerte aufgrund der systematisch niedrigeren LVM in Frauen geschlechterspezifisch (120). Weiterhin empfohlen ist eine Indexierung der LVM nach Körperoberfläche (BSA, in g/m^2) (120), die jedoch nur in normalgewichtigen Individuen eine genaue Aussagekraft besitzt und insbesondere bei Adipositas eine Unterschätzung der LVH-Prävalenz demonstriert hat (330). Die Körperhöhe stellt als von Körpergewicht und Krankheit relativ unabhängiges Maß

und Surrogat der fettfreien Körpermasse ebenfalls eine Möglichkeit zur LVM-Indexierung dar (123, 131, 137). De Simone et al. demonstrierten bereits 1992, dass eine möglichst Körpergewichts-unabhängige LVM-Bestimmung aufgrund der verschiedenen Dimensionen der kardialen Struktur und Körperhöhe am ehesten mit der allometrischen Formel $LVM/Körperlänge^{2.7}$ erreicht wird (137). Diesen Ergebnissen widersprachen Chirinos et al. in ihrer Arbeit, die $LVM/Körperlänge^{1.7}$ als sensitivere Methode beschrieben, welche weniger residualen Zusammenhang mit der Körperlänge aufwies, weniger häufig eine Missklassifikation der LV-Geometrie zur Folge hatte und am besten mit CV-Ereignissen bzw. der Gesamtmortalität assoziiert war (331). Aufgrund der breiteren Evidenzbasis für LVM/BSA wird die Indexierung nach BSA trotz der dargestellten Limitationen nach wie vor durch ASE und EACVI empfohlen (120).

Insofern müssen Studien mit verschiedenen Indexierungsmethoden mit Vorsicht verglichen werden, da sich je nach Methode die LVH-Prävalenz deutlich unterscheiden kann. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde LVM zur kategorialen Klassifizierung der LV-Geometrie daher für BSA, in kontinuierlichen Analysen für Körperhöhe^{2.7} korrigiert. Für letztere Methode liegt unter allen allometrischen Korrekturen für die Körperlänge die breiteste Evidenzbasis vor (123). Weitere Daten sind hier notwendig, um eine bessere Standardisierung zu erreichen. Zuletzt stellt die technische Weiterentwicklung der Echokardiographie einen wichtigen Einflussfaktor dar: Daten aus den 1990er Jahren sind aufgrund eines enormen Sprungs in der Bildqualität nur bedingt mit aktuellen Studien vergleichbar.

5.6 Art der Ergometrie und Belastungsprotokoll als Einflussfaktoren der kardiorespiratorischen Fitness

Fahrrad- und Laufbandergometrie als am häufigsten verwendete Ergometrieformen haben verschiedene Vor- und Nachteile, weshalb die Art des Messplatzes beim Vergleich von CPET-Studien relevant ist und für deren Interpretation berücksichtigt werden muss (238). Für untrainierte Individuen stellt das Laufen auf dem Laufband die gewohntere Bewegungsform da, obgleich unterschiedliche Distanzen zwischen dem Laufband und einem frei durchgeführten 6MWT im gleichen Patienten suggerieren, dass die Laufbandergometrie Probanden vor größere koordinative Herausforderungen stellt. Durch den größeren Anteil an Muskelmasse, der gegen die

Schwerkraft bewegt wird, ist in der Laufbandergometrie mit einer 5-10% höheren peak VO_2 zu rechnen als in der fahrradgestützten (238). Ein bedeutender Nachteil der Laufbandergometrie ist die fehlende Möglichkeit der direkten Quantifizierung der geleisteten Arbeit, die auf Fahrradsystemen (Widerstand in W) ubiquitär vorliegt. Für das Laufband kann nur indirekt anhand von Geschwindigkeit und Steigung ein Näherungswert der erreichten Leistung errechnet werden (44, 238). Weiterhin hat das Körpergewicht in der Fahrradergometrie einen deutlich geringeren Effekt auf den Belastungstest als auf dem Laufband, was insbesondere in Untersuchungen mit einer hohen Prävalenz von Übergewicht und Adipositas, wie dem MyoVasc-Kollektiv und weiteren HI-Kohorten, von Relevanz ist (238). Eine geringere Anfälligkeit für Messartefakte des EKGs und der Atemgase ist ein weiterer Vorteil der Fahrradergometrie. Letztendlich wird auch aufgrund der vermutlich höheren Sicherheit insbesondere für gangunsichere Patienten im klinischen Setting zur Fahrradergometrie als primäre CPET-Modalität geraten (238).

5.7 Kardiale Geometrie, natriuretische Peptide und Prognose

Ogleich die Interaktion von NT-proBNP mit LVMH im Gesamtkollektiv keine relevante Assoziation aufwies, zeigte sich für den Interaktionsterm nach Ausschaltung des Einflusses der Adipositas durch Exklusion aller TN mit $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ein relevanter Zusammenhang mit der Gesamtmortalität. Separat betrachtet zeigte sich NT-proBNP als robuster Prädiktor sämtlicher wesentlicher Endpunkte der MyoVasc-Studie, wobei durch die Sensitivitätsanalyse für TN ohne Adipositas die prädiktive Aussagekraft nicht relevant anstieg (HR für Endpunkte mit kleinen Schwankungen auf gleichem Niveau). In diesem Kollektiv mit einer hohen Adipositas-Prävalenz unterliegt die prognostische Aussagekraft von NT-proBNP also keinen relevanten gewichtsbedingten Schwankungen. LVMH war im Gesamtkollektiv dagegen nur für die Verschlechterung der HI und die Transition einer asymptomatischen kardialen Dysfunktion zur HI ein signifikanter Prädiktor einer schlechteren Prognose; mit kleineren HR als NT-proBNP. Auch hatte der Ausschluss von TN mit Adipositas keine wesentlichen Änderungen der Stärke dieser Assoziationen zur Folge.

Letztendlich zeigt sich somit für die Interaktion von NT-proBNP und LVMH, zumindest in Individuen ohne Adipositas, ein inkrementeller prognostischer Wert für

die Gesamtmortalität. Die Kombination aus LVM und NP zur Risikostratifizierung des LVH-Patienten war in den letzten Jahren Gegenstand zweier Studien: Neeland et al. untersuchten im Rahmen der *Dallas Heart Study* N=2.413 Patienten ohne HI, LV-Dysfunktion oder Einschränkungen der renalen Funktion (197). Unter den TN mit CMR-quantifizierter LVH (9% des Gesamtkollektivs) wiesen 24% NT-proBNP-Konzentrationen über der 75. alters- und geschlechtsassoziierten Perzentile auf, gleichzeitig zeigten 25% der LVH-Patienten Troponin T (TnT)-Konzentrationen im detektierbaren Bereich. Erhöhte Biomarker waren mit einer schwereren Ausprägung der LVH assoziiert, wobei ein exzentrisches Remodeling eher mit einem NT-proBNP-Anstieg einherging (197). Beide Biomarker wiesen hochsignifikante Interaktionen mit LVH auf. Der LVH-Phänotyp, der mit einer Erhöhung einer der beiden Biomarker einherging, war mit einem 4-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer HI oder CV-Tod assoziiert, auch unter Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren und LVM (197). Seliger et al. phänotypisierten N=2.347 TN der *Cardiovascular Health Study* echokardiographisch und mittels hochsensitivem TnT / NT-proBNP (198), wobei zur Baseline-Untersuchung keine HI und kein stattgehabter MI vorlag. Bei einer LVH-Prävalenz von 12.5% zeigten sich konträr zu den Daten von Neeland et al. keine signifikanten Assoziationen der Biomarker mit den kontinuierlichen LV-Dimensionen. Die Kombination einer LVH mit Biomarkern im höchsten Tertil ging verglichen mit TN ohne LVH und Marker-Konzentrationen im 1. Tertil als Vergleichsgruppe mit einem 3.8-fachen Risiko für die Transition zur HI einher. LVH-Patienten mit NT-proBNP im 1. Tertil wiesen ein 1.71-fach höheres HI-Risiko als die Vergleichsgruppe auf. In TN mit LVH war ein Anstieg der Biomarker-Konzentrationen verglichen mit jenen ohne steigende Dynamik mit einem 3-fachen HI-Risiko assoziiert (v.a. HFrEF) (198).

Letztendlich identifizierten diese Arbeiten die Kombination aus erhöhter LVM und abnormen NP-Konzentrationen als „malignen LVH-Phänotypen“ (197, 198), der ein stark erhöhtes Risiko für die Transition einer asymptomatischen kardialen Funktionsstörung zur HI anzeigt und das Mortalitätsrisiko massiv erhöht. Die vorliegende Arbeit bestätigt diese Ergebnisse und zeigt, dass die Kombination von kardialer Bildgebung und NP-Messung als Abbild der kardialen Geometrie für eine Prädiktion der körperlichen Belastungstoleranz ebenso wie zur Prognoseabschätzung sinnvoll ist. Angesichts einer relativ kurzen Nachbeobachtungszeit mit vergleichsweise wenigen Ereignissen für manche

Endpunkte ist über einen längeren Follow up-Zeitraum und mit einem größeren Untersuchungskollektiv eine stärkere Assoziation der Interaktion mit kardialen Endpunkten zu erwarten. Klinisch könnte sich durch diese Phänotypisierung eine frühe und aggressive Therapie dieser Hochrisiko-Patienten mit Lifestyle-Interventionen und Antihypertensiva (Abmildern der LV-Druckbelastung) sowie eine Reduktion von LV-Volumenüberlastung mittels klappenchirurgischer/-interventioneller Verfahren im Falle von prävalenten Herzklappenvitien von Vorteil erweisen. Auch gezielte, gegen ein pathologisches LV-Remodeling gerichtete Therapien, die sich derzeit meist noch in der Experimentalphase befinden (169, 221, 332), könnten hier eine wichtige Rolle zur Risikoreduktion spielen. Im Folgenden sollen etablierte Therapiestrategien diskutiert werden, die über eine Regression der LVH zu einer Prognoseverbesserung von Risikopatienten führen könnten:

Der LV ist im hypertrophierten Zustand zum Reverse-Remodeling (RR) fähig, was ein weiteres Mal die kardiale Plastizität unterstreicht (15, 21). So fand sich in ehemaligen Eliteathleten mit physiologischer LVH nach mehrjähriger Dekonditionierung eine Tendenz zur Normalisierung der kardialen Dimensionen, wobei der Rückgang von RWT und LVM nicht mit einer evidenten kardialen Symptomatik, eingeschränkter Belastungstoleranz oder einer LVSD einherging (333). Eine eindrucksvolle Datenbasis zeigt die - zumindest teilweise vorhandene - Reversibilität einer pathologischen LVH verschiedener Ätiologie. So bewirkt die operative Korrektur einer Aortenklappeninsuffizienz einen postoperativen Rückgang der LV-Dilatation (334, 335). Dabei scheint eine Erholung der LVEF vor allem von einer frühen postoperativen Reduktion der LV-Dilatation abhängig zu sein – bleibt diese aus, ist eine Erhöhung der LVEF unwahrscheinlich und kann somit nicht in allen Patienten erwartet werden (335). Auch nach Korrektur einer Aortenklappenstenose wurde ein Rückgang von LVM beobachtet (334), wobei im Vergleich zu einer Reduktion der LV-Dilatation ein relevanter Rückgang einer LVH deutlich seltener verzeichnet wurde (334).

5.8 Medikamentöse Therapie und die Regression der linksventrikulären Hypertrophie

Die medikamentöse Behandlung der arteriellen Hypertonie führt zu einer Reduktion der LVM im hypertensiven Patienten, was mit einem niedrigeren Risiko für CV-

Mortalität und Gesamtmortalität sowie atherothrombotische Ereignisse assoziiert ist, auch unabhängig von weiteren CVRF und des Blutdrucks (336). Dies hat auch funktionelle Konsequenzen, wie Daten der *LIFE*-Studie anhand einer verbesserten aktiven LV-Relaxation sowie einer niedrigeren passiven Wandsteifigkeit verglichen mit Patienten ohne Regression der LVH demonstrierten (337). Somit scheint RR für einen Teil der prognoseverbessernden Wirkung antihypertensiver Therapie verantwortlich zu sein. Alle aktuellen Erstrangmedikamente tragen mit unterschiedlicher Potenz zum RR-Prozess bei (118), wobei die Effekte sowohl über die direkte Blutdruck-Senkung, also via Abmilderung der Drucküberladung als auslösendem LVH-Stimulus, als auch über die Blockade der Angiotensin-II- und β -Adrenorezeptoren und deren nachgeschalteten Signalkaskaden vermittelt werden (169). Dabei ist das Ausmaß der LVH-Regression im antihypertensiv therapierten Patienten maßgeblich abhängig von „basaler“ LVM zu Therapiebeginn, Therapiedauer, dem Ausmaß der Blutdruckreduktion und den verwendeten Medikamentenklassen (118). Als effektivste Medikamentenklassen zur LVH-Regression wurden ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Rezeptorblocker und Calciumantagonisten identifiziert, die alle eine deutliche RWT-Reduktion bedingten, wobei der Rückgang der Konzentrität mit einer verminderten LVM und einem niedrigeren SBP assoziiert war (338). Mehrere Meta-Analysen etablierten die Effektivität von Antihypertensiva zur Induktion eines reverse Remodeling (339) (338, 340). Warum die LVH-Regression in hypertensiven Frauen, Adipösen und Diabetikern unter der genannten Therapie weniger stark ausgeprägt ist, ist jedoch noch ungeklärt und bedarf weiterer Forschung (338).

Auch in Patienten mit HFrEF rufen medikamentöse oder Device-Therapie eine LVH-Regression hervor, die mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert ist, wie eine Meta-Analyse von Kramer et al. zeigt (341). Die Applikation von Captopril nach Myokardinfarkt reduzierte effektiv das Ausmaß der LV-Dilatation sowie die LV-Füllungsdrücke und steigerte die Belastungstoleranz (342). In einer *SOLVD*-Substudie zeigte sich für HI-Patienten, die mit Enalapril behandelt wurden, eine Erholung der LVEF und eine stabile LV-Relaxationszeit im Vergleich zur Placebogruppe (343). Ähnliche Ergebnisse berichteten Wong et al. auch von der Therapie mit dem ARB Valsartan aus der *Val-Heft*-Studie, und beobachteten weiterhin unter Patienten in den höheren LVID-Quartilen das ausgeprägteste RR und den größten klinischen Nutzen in Form der Senkung von Morbidität und Mortalität

(344). Auch Ivabradin beeinflusst die kardiale Geometrie signifikant, wie Daten der *SHIFT*-Studie zeigen: In Patienten mit LVEF <35%, Sinusrhythmus und einer Ruhe-HR ≥ 70 /min reduzierte Ivabradin den LV-ESV-Index, wobei diejenigen mit der größten relativen Reduktion die niedrigsten CV-Ereignisraten aufwiesen (345). Die *REVERSE*-Studie untersuchte den Einfluss der CRT in Patienten mit milder HFrEF und zeigte, dass in >2/3 der Patienten mit implantiertem CRT-System über ein 5-Jahres-Follow-Up eine Reduktion des LV-ESV >15% erfolgte (211). Für Sacubitril-Valsartan findet sich bisher eine schmale, wenn auch vielversprechende Datenbasis hinsichtlich der Reduktion maladaptiven Remodelings: Während im Rattenmodell eine deutliche Abmilderung des pathologischen LV-Remodelings post-MI und eine LVEF-Verbesserung unter Sacubitril-Valsartan nachgewiesen wurde (346), fand sich in Patienten mit essentieller Hypertonie im Vergleich mit Olmesartan eine größere Reduktion des LVMI auch unabhängig des SBP (347). Der Einfluss von Sacubitril/Valsartan auf die kardiale Geometrie wurde kürzlich in *PROVE-HF* untersucht, einer multizentrischen, open-label und single-arm-Studie mit 794 HFrEF-Patienten, die bei Einschluss meist bereits leitlinengerechte Standardtherapie erhielten. Nach 12 Monaten Therapie mit Sacubitril/Valsartan zeigte sich eine mittlere Reduktion des LVMI um -16.0 g/m^2 (95%-KI -17.4 ; -14.6 g/m^2 , $p < 0.001$), weiterhin klinisch relevante Reduktionen der linksventrikulären enddiastolischen und – systolischen Volumina und des linksatrialen Volumens sowie eine mittlere Erholung der LVEF um 9.4% bei gleichzeitig verbesserter diastolischer Funktion(348). Die überlegene klinische Wirksamkeit von Sacubitril/Valsartan im Vergleich mit anderen Erstrangmedikamenten der HFrEF-Therapie, wie beispielsweise in *PARADIGM-HF* demonstriert (349), könnte somit auch mit einer effektiveren LVH-Reduktion assoziiert sein, welche die Prognose bessert.

5.9 Herzinsuffizienz-bedingte Einschränkungen der körperlichen Belastungstoleranz

Systolische und diastolische Limitationen als grundlegende Pathologien eines reduzierten HMV tragen bei HI-Patienten neben weiteren Einschränkungen der O₂-Transportkette wesentlich zu einer eingeschränkten Belastungstoleranz bei (235, 239, 241). Die hohe Prävalenz einer symptomatischen HI im untersuchten Kollektiv, insbesondere in den LVH-Gruppen, macht eine Diskussion über die

pathophysiologischen Mechanismen der Belastungsintoleranz im HI-Patienten unabdingbar, weil diese auch unabhängig von der LV-Geometrie peak VO_2 entscheidend beeinflussen.

Bewertung von LVEF und E/E' als Korrelate der kardialen Funktion

Durch Adjustierung für LVEF und E/E' wurde versucht, für den Effekt der kardialen Funktion zu korrigieren, um den unabhängigen Einfluss der LV-Geometrie auf die funktionale Kapazität beurteilen zu können – dieser ist im Analysekollektiv für LVM auch nach Adjustierung für die genannten Parameter gegeben. Jedoch ist die Korrelation von LVEF und E/E' mit der tatsächlichen systolischen und diastolischen Funktion umstritten:

Trotzdem die Bestimmung von E/E' in aktuellen ESC-Leitlinien zur Quantifizierung der diastolischen Funktion empfohlen wird (27, 269), bestehen Zweifel an der diagnostischen Präzision dieser Methode. In einer Meta-Analyse von 24 Studien mit E/E'-Bestimmung und invasiver Messung der LVFP, die als Goldstandard zur Quantifizierung der diastolischen Funktion gilt, war ein am lateralen Mitralanulus (wie in der vorliegenden Analyse) gemessenes E/E'-Verhältnis mit 64% Sensitivität und 73% Spezifität für den Ausschluss erhöhter LVFP kein verlässlicher Parameter zur Diagnose einer diastolischen Funktionsstörung. Eine weitere, aktuelle Meta-Analyse von 9 Studien in HFpEF-Patienten demonstrierte ebenfalls eine nur moderate Korrelation von E/E' mit invasiv gemessenen LV-Füllungsdrücken (pooled $r=0.56$). Die mangelnde Assoziation von E/E' mit peak VO_2 in dieser Analyse schließt also nicht aus, dass auch diastolische Limitationen die Belastungstoleranz einschränken.

Die echokardiographische Bestimmung der LVEF hat sich als meistgenutzte Quantifizierungsmethode der systolischen LV-Funktion etabliert und entscheidet als Grundlage der wichtigsten HI-Klassifikation über die Einordnung und Therapie des HI-Patienten (25, 27, 120). Dennoch müssen auch hier teils substantielle Unterschiede in der LVEF-Bestimmung, insbesondere zwischen verschiedenen bildgebenden Verfahren (z.B. Echokardiographie vs. CMR) beachtet werden (350). Weiterhin scheint die LVEF kein idealer Parameter zur Beurteilung der kardialen Kontraktilität zu sein (351): Bedingt durch ihre Berechnungsgrundlage als Quotient aus SV und EDV ist sie abhängig von Vor- und Nachlast sowie insbesondere vom

LVEDV. Da exzentrisches Remodeling eine Vergrößerung, konzentrisches wiederum eine Verkleinerung des EDV bedingt, resultieren niedrigere LVEF-Werte in Ecch und höhere in ConH, ohne dass dies ausschließlich mit einer geänderten kontraktilen Funktion zusammenhängen muss (351) – die LV-Geometrie muss also als Determinante der LVEF bedacht werden. Während die LVEF in HFpEF-Patienten per definitionem erhalten ist, zeigen echokardiographische Strain-Messungen auch hier Einschränkungen der systolischen Funktion, die mittels LVEF-Messung nicht detektiert werden können (352) - diese Messmethode könnte hinsichtlich der Erfassung „realer“ LV-Kontraktilität also sensitiver sein.

Aufgrund der Limitationen von LVEF und E/E' lässt sich auch nach deren Adjustierung der Einfluss kardialer Funktion auf peak VO_2 nicht vollständig ausschalten. Kontraktilität und diastolischer Funktion kommt in einem HI-Kollektiv wie dem hier untersuchten eine zentrale Rolle zu. Weiterhin weist Ecch wie oben ausgeführt HFrEF-ähnliche Charakteristika auf, während die ConH-Gruppe eher dem HFpEF-Phänotypen zuzuordnen ist. Die Pathomechanismen in HFrEF und HFpEF, die zur Limitation der funktionalen Kapazität beitragen, überlappen sich teilweise, jedoch lassen sich auch hier Unterschiede zwischen systolischer und diastolischer HI erkennen. Diese sollen im Folgenden erläutert werden.

Zentrale Ausgangspunkte der Argumentation stellen das Fick'sche Prinzip und die Fick'sche Diffusionsgleichung dar, deren Komponenten im Literaturteil ausführlich eingeführt wurden.

Pathophysiologische Mechanismen eingeschränkter Belastungstoleranz in HFrEF

Im Vordergrund steht hier eine Reduktion bzw. eine verschlechterte Fähigkeit zur belastungsadaptierten Augmentation des HMV, das je nach Ausmaß der kardialen Funktionseinschränkung bis weniger als die Hälfte des maximalen HMV eines Gesunden betragen kann (239). Hierfür zeigt sich häufig eine mangelhafte Steigerungsfähigkeit des SV verantwortlich, da weder Vorlast noch LVEF wirkungsvoll gesteigert werden können oder schon in Ruhe eingeschränkt sind. Ursächlich ist die verminderte Inotropie, maßgeblich vermittelt durch eine Downregulation β -adrenerger Rezeptoren (239). Als zweiter Faktor des HMV ist eine

mangelnde Steigerungsfähigkeit der HR unter Belastung von Relevanz, die in einer niedrigeren maximalen HR, häufig begleitet von einem niedrigeren maximalen SBP, resultiert – hier sind jedoch auch Alter, Geschlecht und Trainingszustand wichtige Determinanten, die an anderer Stelle diskutiert werden (239). Im untersuchten Analysekollektiv findet sich passend zu diesen Erkenntnissen der niedrigste SBP unter Belastung (148.6 ± 31.9 mmHg) aller LV-Gruppen in TN mit EcCH.

Eine LV-Dilatation in der fortgeschrittenen HI mit deutlichem Verlust der kontraktilen Funktion führt ggf. schon in Ruhe zu einer Volumenüberladung, woraufhin zunehmender venöser Rückstrom unter Belastung, also eine Vorlaststeigerung, nicht adäquat kompensiert werden kann (239). Eine durch Dilatation des Klappenapparats begünstigte funktionelle Mitralinsuffizienz trägt zusätzlich zur Verschärfung dieser Volumenüberladung bei (241).

Durch eine endotheliale Dysfunktion, vermittelt u.a. durch eine neurohormonale Überstimulation, steigt der systemische periphere Widerstand und unter Belastung kann keine adäquate Vasodilatation erfolgen, was das HMV ebenfalls einschränkt (239): Hundley et al. führten in Patienten mit HFpEF und HFrEF sowie Gesunden eine MRT-basierte Messung der Flow-mediated arterial dialation (FMAD) der A. femoralis superficialis durch, die in HFrEF signifikant reduziert war (353).

Zusammengefasst sind also kardiale und vaskuläre Limitationen für die Einschränkungen des konvektiven O₂-Transports verantwortlich, wobei weitere wichtige Einflussfaktoren zu beachten sind: Die Einnahme von β -Blockern führt über eine verminderte Fähigkeit der HR-Augmentation unter Belastung zu erniedrigter Belastungstoleranz (239), Eisenmangel oder Anämie als häufige Komorbiditäten in HFrEF (27) machen sich über den Mangel an Hb als O₂-Trägermolekül bemerkbar (241). Auch pulmonale Komorbiditäten wie COPD oder Asthma bronchiale (27) bzw. stauungsbedingte Schäden des Lungenparenchyms tragen durch eine Verschlechterung der alveolarkapillären Diffusionskapazität bei, die wiederum die Oxygenierung beeinträchtigt und einen niedrigeren arteriellen O₂-Partialdruck zur Folge hat (354). Der konvektive O₂-Transport wird somit sowohl durch einen Hb-Mangel als auch durch pulmonale Einschränkungen limitiert.

In ihrer Gesamtheit führen kardiovaskuläre Dysfunktion und die genannten HI-Komorbiditäten somit zu einer reduzierten Perfusion der Skelettmuskulatur unter

Belastung, deren steigende metabolische Bedürfnisse nicht adäquat kompensiert werden können, woraus eine Belastungslimitation resultiert (355).

Neben Pathologien, die den konvektiven Teil der O₂-Transportkette betreffen, wurden in HFrEF-Patienten auch Veränderungen der Diffusionskapazität unter Belastung entdeckt: Esposito et al. (356) demonstrierten 2010 in HFrEF-Patienten eine -verglichen mit Kontrollen- um ca. 30% eingeschränkte O₂-Diffusionskapazität zwischen Erythrozyten im Kapillargebiet und muskulären Mitochondrien unter steigender Belastung. Erstaunlicherweise blieb jedoch die avDO₂ als Maß der O₂-Extraktion belastungsunabhängig konstant (kein Unterschied zwischen HFrEF und Kontrollen) (356). Dies suggeriert, dass in HFrEF Konvektion und Diffusion die wesentlichen limitierenden Faktoren von peak VO₂ sind, wobei die Skelettmuskulatur bei Minderperfusion durch eine erhaltene O₂-Extraktion metabolische Reserven mobilisiert.

Zusätzlich häufen sich seit den frühen 1990er-Jahren Hinweise auf eine HI-assoziierte, strukturelle Myopathie als limitierender Faktor der peak VO₂: Mittels ultrastruktureller Muskelmorphometrie nach Muskelbiopsie des M. vastus lateralis in CHF-Patienten zeigten Draxler et al., dass HI-Patienten eine signifikant niedrigere mitochondriale Volumendichte und Volumendichte der Cristae aufwiesen als gesunde Kontrollen, wobei die mitochondriale Volumendichte hochsignifikant positiv mit peak VO₂ assoziiert war ($r=0.57$) (357). Weiterhin zeigte sich auch die Kapillardichte vermindert. Zusätzlich zu diesen strukturellen Pathologien war in HI-Patienten auch die Aktivität der mitochondrialen Cytochromoxidase eingeschränkt und es war ein Shift in der Faserdistribution hin zu primär glykolytisch arbeitenden Typ-II-Muskelfasern zu beobachten (357), was auf eine eingeschränkte oxidative Kapazität der Skelettmuskulatur hinweist. Eine skelettmuskuläre Funktionseinschränkung betrifft nicht nur die Muskulatur des Oberschenkels, sondern wurde in HI-Patienten auch in inspiratorischen Muskeln identifiziert – Strukturelle und funktionelle Pathologie wirken sich hier denkbar nachteilig auf eine Augmentation der Ventilation unter Belastung aus (358, 359).

Auch unabhängig von körperlicher Dekonditionierung, einem ebenfalls häufigen Phänomen in HI-Patienten, sind solcherlei Abnormalitäten des Skelettmuskels in Männern nachzuweisen, wohingegen myopathische Komponenten dieser Form in Frauen von Duscha et al. in einer geschlechtsstratifizierten Analyse nicht

nachgewiesen werden konnten (360). Zu welchem Grad die skelettmuskuläre Dysfunktion im HI-Patienten von Dekonditionierung oder einer „intrinsic“ HI-vermittelten Myopathie vermittelt wird, ist umstritten und bedarf weiterer Forschung (360).

Zusätzlich werden diese peripheren Limitationen von der in HI hochprävalenten Sarkopenie verstärkt. Definiert als progredienter Abbau (engl. wasting)-Prozess sämtlicher Körperkompartimente, also fettfreier Masse (Muskelgewebe), Fett- und Knochengewebe (27) ist die Sarkopenie Korrelat einer katabolen Stoffwechsellage im HI-Patienten und limitiert die funktionale Kapazität.

Pathophysiologische Mechanismen eingeschränkter Belastungstoleranz in HFpEF

Da insbesondere die ConH-Gruppe als Teil des Analysekollektivs HFpEF-Charakteristika aufweist, soll im Folgenden auf Pathomechanismen der Belastungsintoleranz eingegangen werden, die für Individuen mit einer diastolischen HI demonstriert wurden. In den letzten Jahren befasste sich eine immer größere Anzahl von Studien mit diesem Thema, sodass mittlerweile eine relativ breite Evidenzbasis existiert.

Kardiovaskuläre Limitationen bedingen in HFpEF ebenfalls ein reduziertes HMV unter Belastung. Borlaug et al. belegten, dass in HFpEF-Patienten verglichen mit HI-freien Kontrollen ein um 40% erniedrigter Anstieg des HMV unter Belastung erfolgte, der wesentlich durch eine chronotrope Inkompetenz bei einem HR-Anstieg, der ebenfalls 40% niedriger war als im Gesunden, vermittelt wurde. Diese Ergebnisse kamen dabei unter Adjustierung für die Einnahme von β -Blockern zustande und gingen trotz niedrigerer Maximalwerte mit einer langsameren Erholung der Herzfrequenz einher, was für eine eingeschränkte aerobe Kapazität spricht (361). Dieselbe Arbeitsgruppe demonstrierte 2010, dass HFpEF-Patienten unter Belastung eine um ca. 65% eingeschränkte Kontraktilitätsreserve haben als Individuen ohne HI (362). Weiterhin ergaben sich Hinweise auf ein gestörtes ventrikulär-vaskuläres Coupling als Ausdruck einer ineffektiven kardialen Funktion unter Belastung: Während sich in Gesunden unter steigender Belastung E/E' reduzierte und LVEF sowie der Cardiac Index (CI) anstiegen, waren diese Anpassungsvorgänge in HFpEF

deutlich schwächer ausgeprägt (362). Somit bedingen Einschränkungen der systolischen und diastolischen kardialen Funktionsreserve eine erniedrigte konvektive O₂-Transportfähigkeit.

Auch vaskuläre Pathologien spielen eine Rolle: Die eingeschränkte periphere Vasodilatation unter Belastung reflektiert eine verschlechterte arterielle Compliance in HFpEF (361, 362). Darüber hinaus führen arterielles und ventrikuläres Stiffening zu einer Exazerbation der Nachlast und einer zunehmenden diastolischen Dysfunktion unter Belastung (363, 364). Obwohl sich in HFpEF-Patienten keine signifikante makrovaskuläre Einschränkung der FMAD im Vergleich mit Gesunden und insbesondere HFrEF-Individuen zeigte (353), konnten Borlaug et al. mittels peripherer arterieller Tonometrie (PAT) und Quantifizierung einer reaktiven Hyperämie (RH), die im RH-PAT-Index im jeweiligen Kontext beurteilt wurden, eine belastungsindizierte endotheliale Dysfunktion von HFpEF-Patienten nachweisen (362).

Dhakai et al. beleuchteten 2015 die essentielle Rolle der peripheren O₂-Extraktion in der Genese der Belastungsintoleranz des HFpEF-Patienten, indem sie die avDO₂ am Belastungsmaximum zusammen mit der maximalen HR als Hauptdeterminante von peak VO₂ identifizierten. Peak avDO₂ war dabei im Vergleich zu HFrEF und Kontrollen in HFpEF signifikant reduziert. In einem anderen HFpEF-Kollektiv kam der avDO₂-Reserve (Differenz zwischen maximaler Belastung und Ruhe) die Funktion als stärkster unabhängiger Prädiktor der Belastungstoleranz zu, noch vor dem invasiv bestimmten HMV(365).

Neben der kardiovaskulären Funktionseinschränkung scheinen also in HFpEF auch periphere Faktoren von essentieller Wichtigkeit für die physische Belastbarkeit zu sein: Die Rolle der peripheren O₂-Extraktion impliziert Pathologien im Skelettmuskel bzw. eine mikrovaskuläre Dysfunktion.

Haykowsky et al. beschrieben eine mittels MRT quantifizierte abnorme Fettinfiltration der peripheren Skelettmuskulatur von HFpEF-Patienten verglichen mit altersgematchten Gesunden (366). In HFpEF zeigte sich ein signifikant höherer intermuskulärer Fettanteil neben einem reduzierten Anteil des Muskelgewebes an der totalen Querschnittsfläche des Oberschenkels. In der weiterhin durchgeführten CPET erwies sich die Fläche des intermuskulären Fetts als unabhängiger Prädiktor von peak VO₂, der Skelettmuskelanteil hingegen nicht (366). Auch ultrastrukturell

sind in HFpEF im Rattenmodell pathologische skelettmuskuläre Veränderungen wie eine Faseratrophie nachzuweisen (367). Biopsien des menschlichen M.vastus lateralis zeigten darüber hinaus eine erniedrigte oxidative Kapazität sowie einen reduzierten Mitochondrien-Gehalt (368). Die Porin- und Mitofusin-2-Expression als Surrogatmarker für mitochondriale Dichte und Funktion betrug dabei in HFpEF nur ca. 50% der Expression in gesunden Kontrollen und korrelierte mit peak VO_2 (368).

Es bleibt zu konstatieren, dass sich durch CPET-Studien mit aufwändigem Studiendesign Indizien ergeben haben, dass die endotheliale Dysfunktion und wahrscheinlich auch die koronare MVD zu wichtigen Limitatoren körperlicher Belastungstoleranz in HFpEF zählen könnten. Dies würde das Paulus'sche Paradigma der HFpEF(222) stützen, wobei weitere Validationsstudien notwendig sind.

In einer zunehmenden Zahl an Studien wird invasives hämodynamisches Monitoring via Rechtsherzkatheter während der CPET eingesetzt. Diese Methode erlaubt eine genaue Quantifizierung des HMV und der kardialen Füllungsdrücke, stellt den Goldstandard der Beurteilung der Hämodynamik dar (369) und erlaubt eine tiefgreifende Phänotypisierung kardiovaskulärer Funktion in HFpEF-Patienten, die im Folgenden diskutiert wird.

Van Empel und Kollegen wiesen mittels invasiver CPET eine beeinträchtigte myokardiale O_2 -Versorgung in Form eines weniger stark ansteigenden und zur Belastungsspitze niedrigeren transkardialen O_2 -Gradienten nach, was die Autoren einer koronaren mikrovaskulären Dysfunktion zuschuldeten (370). Dieser Hypothese gingen auch Obokata et al. nach, die eine unter Belastung doppelt so hohe hs-TnT-Konzentration in HFpEF-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen demonstrierten, die mit erniedrigter systolischer und diastolischer Reserve und eingeschränkter Augmentation des HMV assoziiert war (371). Höhere hs-TnT-Level sind Korrelat einer kardiomyozytären Schädigung, die gegebenenfalls durch eine belastungsinduzierte Ischämie auf der Grundlage einer koronaren mikrovaskulären Dysfunktion verursacht wird.

Eine wichtige Rolle kommt auch invasiv bestimmten LV-Füllungsdrücken zu: Während die Arbeitsgruppe um Borlaug mittels non-invasiver CPET im Bereich von peak VO_2 <14 ml/kg/min und >20 ml/kg/min mit ca. 90% Sensitivität und 50% Spezifität in der Lage war, in Patienten mit unklarer Dyspnoe und LVEF \geq 50% HFpEF

von non-kardialen Ursachen zu differenzieren, war dies im Bereich von peak VO_2 14-20 ml/kg/min nicht mit dieser Präzision möglich (372). Patienten dieses Graubereichs absolvierten eine invasive CPET, die mittels PCWP-Messung als Surrogat für die LV-Füllungsdrücke HFpEF-Patienten identifizierte (PCWP ≥ 15 mmHg in Ruhe und ≥ 25 mmHg unter Belastung). Hohe PCWP waren dabei robust und unabhängig mit eingeschränkter peak VO_2 assoziiert (372), sodass LV-Füllungsdrücke (LVFP) zu den zentralen Parametern der körperlichen Belastungstoleranz im HFpEF-Patienten gezählt werden können. Die Autoren postulierten daraufhin, dass erhöhte LVFP den pathophysiologischen Mechanismus der Dyspnoe unter Belastung erklären könnten: Über die Erhöhung des hydrostatischen Drucks in den Lungenkapillaren kann ein Lungenödem variabler Ausprägung induziert werden, das letztendlich zu einer Atemnot unter Belastung oder ggf. in Ruhe als Kernkomponente der eingeschränkten Belastungstoleranz führt (372). Dieses Postulat wird von Ergebnissen einer weiteren invasiven Studie von HFpEF-Patienten durch Obokata et al. (373) unterstützt, die erstmals eine direkte Korrelation erhöhter PCWP mit subjektiv stärker wahrgenommener Dyspnoe (quantifiziert anhand der Borg-Skala) nachwies. PCWP war auch hier invers mit peak VO_2 assoziiert (373). Angesichts relativ moderater Korrelationsstärken ($r=0.44$, $p=0.002$ für PCWP und Borg-Level) müssen diese Ergebnisse jedoch vorsichtig interpretiert werden (237, 373). Obgleich in der vorliegenden Analyse keine invasive CPET erfolgte, ist es insbesondere für TN der ConH-Gruppe wahrscheinlich, dass erhöhte LV-Füllungsdrücke zur reduzierten körperlichen Belastungstoleranz beigetragen haben.

Pulmonale Determinanten der körperlichen Belastungstoleranz in Patienten mit Herzinsuffizienz

Eine ineffiziente Ventilation und pathologische Atemmuster sind häufige Komponenten limitierter funktionaler Kapazität im herzinsuffizienten Patienten. Als wichtiger und gut reproduzierbarer Parameter zur Beurteilung der ventilatorischen Effizienz hat sich das Verhältnis von V_E zu VCO_2 , die sogenannte V_E/VCO_2 -Slope, etabliert (239, 374). Dieser Quotient definiert das Luftvolumen, das ventiliert werden muss, um 1l CO_2 abzuatmen. Physiologisch erfolgt ein linearer Zuwachs bis zum disproportionalen Anstieg von V_E über VCO_2 (an VT 2, s. Kapitel 4.5). Die Steigung der V_E/VCO_2 -Slope graduiert die ventilatorische Effizienz – je steiler, desto mehr

Volumen wird benötigt, um 1l CO₂ abzuatmen. Steile Kurvenverläufe sind dabei in HI-Patienten auch prognostisch relevant, da sie ein fortgeschrittenes HI-Stadium signalisieren und werden auch von den Empfehlungen der AHA/EAPCR für CPET-Diagnostik zur Prognosebestimmung berücksichtigt (11, 239, 257, 260, 261). Arena et al. stratifizierten HI-Patienten nach V_E/VCO₂-Slope in Ventilationsklassen, wobei die Mortalität mit steigender Slope bzw. ventilatorischer Ineffizienz anstieg (375).

Die zugrundeliegenden Pathomechanismen lassen sich unter anderem auf erhöhte LV-Füllungsdrücke zurückführen, die zu einer pulmonalen Stauung und reduzierten pulmonalen Perfusion führen (235), in einem Teil der HI-Patienten trägt auch eine funktionelle Mitralinsuffizienz mit konsekutiver dynamischer Volumenüberladung zu dieser Problematik bei (376). Die pulmonale Kongestion stimuliert juxtakapilläre Rezeptoren bzw. vagale Afferenzen, die den Atemantrieb steigern, was in einer Erhöhung von Atemfrequenz und -tiefe resultiert – die Ventilation wird zunehmend ineffektiv, was sich in einer steileren V_E/VCO₂-Slope widerspiegelt (235). Die pulmonale Perfusionsverminderung führt über ein Mismatch von Perfusion und Ventilation zu einem erhöhten fraktionellen Totraumvolumen und zu einer relativen Reduktion der Alveolarventilation, was in Kombination ebenfalls eine steilere V_E/VCO₂ bedingt (235). Zu belastungsinduziert eingeschränkten pulmonalen Perfusionsverhältnissen kann weiterhin eine verschlechterte Kopplung des RV und der Lungengefäßstrombahn beitragen (377). Auch die Überaktivierung skelettmuskulärer Ergoreflexe unter Belastung steigert die Atemfrequenz und fördert ventilatorische Ineffizienz (235).

Letztlich kann davon ausgegangen werden, dass diese Mechanismen in einer verstärkten subjektiven Wahrnehmung von Dyspnoe als Symptom der ventilatorischen Ineffizienz resultieren und auch im hier untersuchten Kollektiv, insbesondere in LVH-Patienten, die eine hohe Prävalenz symptomatischer Herzinsuffizienz aufwiesen, zu einer Belastungslimitation beigetragen haben. Die V_E/VCO₂-Slope wurde jedoch für diese Promotionsarbeit nicht explizit untersucht.

Als weitere pulmonale Manifestation einer HF unter Belastung wurde ein oszillierendes Atemmuster, die Exercise Oscillatory Ventilation (EOV), beschrieben, dass in HFrEF und HFpEF in ca. 1/3 der Patienten gleich häufig zu beobachten ist (239, 378). Das Auftreten einer EOv ist assoziiert mit einem fortgeschrittenen HI-Syndrom sowie mit LV-Remodeling, das sich durch eine erhöhte LVM und ein

erhöhtes Masse/Volumen-Verhältnis, also eher durch Konzentrität ausgezeichnet (378). EOv gilt als starker Prädiktor kardialer Ereignisse in HFrEF und HFpEF (239, 378) und ist ebenfalls Teil der Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften zur HI-Risikostratifizierung via CPET (11, 239).

Nach dem pathophysiologischen Theorem von Francis et al. führt ein reduziertes HMV zu einer „zirkulatorischen Verzögerung“, die eine gesteigerte Chemosensitivität bedingt (379). Die folglich gesteigerte Aktivierung von zentralen (Hirnstamm, Medulla oblongata) und peripheren (Karotiden, Aorta) Chemorezeptoren führt zu einer Hochregulation des Atemantriebs, woraus eine vermehrte CO₂-Abatmung resultiert. Dies senkt den p_aCO₂ als wichtigsten Stimulus des Atemantriebs, woraufhin eine Hypo- bis Apnoe-Phase folgt. Ein steigender p_aCO₂ und sinkender p_aO₂ triggern nach kurzer Zeit wiederum eine vermehrte Atemtätigkeit (235). Dieser Zyklus bildet sich in den oszillatorischen Schwankungen der Ventilation unter Belastung ab, die mit dem Atemmuster der Cheyne-Stokes-Atmung verglichen werden können (379). Ein bedeutender Nachteil der EOv-Bestimmung ist das Fehlen einer einheitlichen Definition und einer unzureichend untersuchten Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchungsmethoden (239), weshalb in der vorliegenden Promotionsarbeit auf eine Analyse verzichtet wurde.

Die großen interindividuellen Schwankungen der einzelnen Einflussfaktoren auf peak VO₂ im HI-Patienten zeigten Houstis et al. in einer eleganten Analyse sämtlicher wesentlicher Bausteine der O₂-Transportkette in HFpEF-Patienten (380): Via invasiver CPET wurden 6 Schritte untersucht: Alveoläre Ventilation, pulmonale O₂-Diffusionskapazität, HMV, Hb, sowie die Diffusionskapazität und oxidative Kapazität der Skelettmuskulatur. Über das Fick'sche Prinzip und Diffusionsgesetz wurden für jeden dieser Parameter Algorithmen zur Bestimmung unter Belastung hergeleitet. Letztlich zeigte sich, dass in höchst variabler Ausprägung alle untersuchten Größen zu einer Limitation der Belastungsfähigkeit beitragen, darunter insbesondere ein reduziertes HMV sowie eine verschlechtere muskuläre Diffusionskapazität (380). Weiterhin fielen einzelne Pathways auch abhängig von der Prävalenz einiger Komorbiditäten unterschiedlich ins Gewicht. Prädiktionsmodelle zeigten, dass die Korrektur eines einzelnen Pathways meist mit einem unbefriedigenden Zugewinn an Belastungstoleranz verknüpft ist (380). Diese Daten suggerieren, dass HI-Patienten also vor allem von therapeutischen Ansätzen profitieren, die an möglichst vielen Stellen der O₂-Transportkette angreifen, was den Einsatz des körperlichen

(Ausdauer-)Trainings sinnvoll erscheinen lässt, der beispielsweise in der *HF-ACTION*-Studie untersucht wurde (381).

Kritische Evaluation des aktuellen Forschungsstands

Zusammengefasst wurden sowohl in HFrEF als auch in HFpEF mittels der Spiroergometrie kardiozirkulatorische, pulmonale und periphere Einschränkungen identifiziert, die in variabler Ausprägung zu einer Belastungslimitation beitragen und die einer großen interindividuellen Variabilität unterliegen. Wichtig sind darüber hinaus folgende Limitationen der überwiegenden Anzahl der CPET-Studien zu diesem Thema, insbesondere derer mit invasiven Messmethoden: Hier wurde häufig monozentrisch nur eine kleine Anzahl von Patienten untersucht, sodass sich abgeleitete Ergebnisse nicht generalisieren lassen. Weiterhin ist auch ein „Zuweisungs-Bias“ und Selektionsbias zu beachten, weil gerade invasive Studien häufig in hochspezialisierten Zentren durchgeführt wurden, was gegebenenfalls den Einschluss besonders komplexer Patienten zur Folge hatte, die kein typisches Abbild des HI-Syndroms darstellen (382). Zudem fehlen für aktuelle Arbeiten Validationsstudien.

Obwohl auch die Rolle der Peripherie zunehmend anerkannt und von manchen Autoren insbesondere in HFpEF-Patienten als Hauptdeterminante der körperlichen Leistungsfähigkeit angesehen wird (247, 365, 383) - wobei in HFrEF kardiale Limitationen im Vordergrund zu stehen scheinen (247, 383) - so ist die Genese der Dyspnoe als Kernsymptom der Belastungsintoleranz noch unzureichend verstanden (237). Packer resümiert, dass für 4 Kernthesen zur Pathogenese der Dyspnoe in HI, nämlich pulmonale Stauung und verschlechterte Oxygenierung, HMV-Reduktion und pulmonales Ventilations-/Perfusions-Mismatching, erhöhter Lungengefäßwiderstand und RV-Funktionseinschränkung sowie Ergorezeptor-Überaktivierung widersprüchliche Evidenz vorläge, die zudem nicht für das weite Spektrum der HI-Phänotypen generalisierbar sei (237). Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass belastungsinduzierte Dyspnoe und peripher-muskuläre Erschöpfung zwar häufig gemeinsam auftreten, jedoch unabhängige Phänomene sind (237).

Es existieren verschiedene Ansichten, ob Dyspnoe als Hauptgrund des Belastungsabbruchs mit einer schlechteren Prognose einhergeht: Zum einen zeigen

groß angelegte Studien von in Ruhe asymptomatischen Individuen ohne HI mit Indikation zum Belastungstest (384) sowie von Patienten mit chronischer HI (385), dass Dyspnoe als führender Grund des Abbruchs eines Belastungstests mit einem erhöhten Risiko für kardial bedingte Mortalität und Hospitalisierung einhergeht (384, 385). Andererseits kamen Witte et al. zum Ergebnis, dass Dyspnoe als Abbruchgrund keine prognostische Relevanz für Patienten mit chronischer HI hat (386). Die prognostische Rolle stellt sich also unklar dar. Morosin et al. verglichen die CPET-Performance von chronisch herzinsuffizienten Patienten, die entweder Dyspnoe oder muskuläre Fatigue als Hauptsymptom zum Belastungsabbruch angaben: Keiner der beiden Abbruchgründe identifizierte einen spezifischen ventilatorischen oder hämodynamischen Phänotypen (387), was wiederum die höchst subjektive Natur und schwierige Objektivierbarkeit der beiden Komponenten der Belastungsintoleranz unterstreicht.

Aktuell bleibt insbesondere in HFpEF-Patienten nur die Möglichkeit, durch die Applikation von Diuretika die pulmonale Stauungssymptomatik zu lindern (27) – eine medikamentöse Senkung des pulmonalarteriellen Drucks führt jedoch nicht regelhaft zu einer verbesserten ventilatorischen Antwort auf einen Belastungsreiz (388). Weitere Forschung scheint hier nötig, um Atemnot im Alltag des HI-Patienten, die ein quälendes Symptom darstellen kann, das die Lebensqualität empfindlich einschränkt, besser verstehen und therapieren zu können.

5.10 Determinanten der körperlichen Belastungstoleranz

Unabhängig von kardialer Funktion und Geometrie haben sich Alter und Geschlecht als entscheidende Einflussfaktoren auf peak VO_2 etabliert, ebenso wie CVRF und verschiedene Komorbiditäten. Viele dieser bekannten Einflussfaktoren lassen sich auch im vorliegenden Analysekollektiv beobachten und waren mit peak VO_2 assoziiert. Die Rolle demographischer Variablen, CVRF und Komorbiditäten sollen im Folgenden in Relation zu den Ergebnissen dieser Arbeit exploriert werden. Hierzu dient als Vergleich die *HF-ACTION*-Studie, die als multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie in N=2.331 HFrEF-Patienten mit LVEF \leq 35% den Effekt eines Ausdauertrainings-Programms verglichen mit der medikamentösen Standardtherapie auf den zusammengesetzten primären Endpunkt Gesamtmortalität oder Hospitalisierung sowie sekundäre CV-Endpunkte untersucht hat (389). Dabei wurde

in allen Patienten eine CPET auf Basis einer Laufband-oder Fahrradergometrie durchgeführt.

Der Anteil weiblicher TN fällt für *HF-ACTION* und MyoVasc ähnlich aus (28% vs. 25%), wobei in *HF-ACTION* nur Patienten mit manifester HI eingeschlossen wurden, was sich in einer gegenüber MyoVasc deutlich niedrigeren systolischen Funktion äußert(390). Im gesamten Kollektiv von *HF-ACTION* betrug die mediane LVEF 24.74% (20,30.07%), in der vorliegenden Untersuchung lag die mittlere LVEF bei $51.9 \pm 10.8\%$, wobei der Anteil mutmaßlich ischämischer HI-Ätiologie in *HF-ACTION* bei ca. 51% lag (390). Dieser wurde in MyoVasc nicht genau charakterisiert, eine KHK-Prävalenz von ca. 54% legt aber ein in beiden Studien vergleichbares atherosklerotisches Burden nahe. Neben den Differenzen in der LVEF offenbart der Vergleich der peak VO_2 -Werte der Kollektive (14.40 (11.50/17.70) in *HF-ACTION* und 17.85 ± 5.52 ml/kg/min in MyoVasc), dass in *HF-ACTION* Patienten mit einer höheren HI-bedingten Krankheitslast untersucht wurden (390).

Alter und körperliche Belastungstoleranz

Bei einem mittleren Alter von 65.9 ± 9.6 Jahren stellt das Alter der CPET-Absolventen im Untersuchungskollektiv einen wichtigen Einflussfaktor der körperlichen Belastungstoleranz dar, der in sämtlichen multivariablen Regressionsmodellen mit unabhängig und invers mit peak VO_2 assoziiert war. Dies steht im Einklang mit Ergebnissen der *HF-ACTION*-Studie, die das Alter in einem Modell aus 35 möglichen Determinanten der Belastungstoleranz als stärksten Prädiktor der peak VO_2 identifizierte, auch unabhängig von Komorbiditäten (391).

In gesunden Erwachsenen fällt peak VO_2 pro Jahrzehnt um ca. 8-10% ab, was hauptsächlich durch eine verminderte Fähigkeit zur belastungsadaptierten Augmentation der Herzfrequenz durch ein reduziertes β -adrenerges Signaling sowie eine zunehmend niedrigere $avDO_2$ vermittelt wird. Der Abfall der $avDO_2$ ist dabei Korrelat einer ineffizienten Blutdistribution zur Skelettmuskulatur und verschlechterter mitochondrialer Funktion (392). Eine reduzierte oxidative Kapazität reduziert die kardiometabolischen Reserven aufgrund eingeschränkter ATP-Produktion, erhöht den oxidativen Stress und prädisponiert zum Untergang von Kardiomyozyten (392). Häufig tragen eine zunehmende Dekonditionierung durch Bewegungsmangel und

Komorbiditäten zu diesem Phänomen bei. Ein wesentlicher Faktor ist dabei die sinkende Muskelmasse und nachlassende Muskelkraft: Während der muskuläre Anteil am Körpergewicht im jungen Erwachsenen ca. 30% beträgt, ist dieser im 75-Jährigen nur noch halb so hoch (392). Diese sinkende „lean body mass“ trägt gleichzeitig mit einem höheren Anteil von metabolisch aktivem viszeralem und muskulärem Fettgewebe zur Entwicklung einer Sarkopenie bei, sodass für alltägliche Belastungen ein größerer relativer Energieaufwand erforderlich ist (392). Ein bedeutender Faktor ist weiterhin die Polypharmazie des Patienten im Senium, die hämodynamische Beeinträchtigungen sowie Medikamenteninteraktionen hervorrufen kann, welche sich negativ auf peak VO_2 auswirken (392), wobei in der vorliegenden Analyse für möglicherweise auf die VO_2 einflussnehmende Medikamente adjustiert wurde.

Geschlecht und körperliche Belastungstoleranz

Das Geschlecht zeigte sich im MyoVasc-Analysekollektiv als größter unabhängiger Prädiktor von peak VO_2 (β für weibliches Geschlecht ca. -3.7 ml/kg/min im kontinuierlichen und kategorialen Modell). Dies ist kongruent mit den Ergebnissen der *HF-ACTION*-Studie: Auch hier wurde demonstriert, dass peak VO_2 in Frauen signifikant niedriger ist als in Männern mit vergleichbarer kardialer Funktion und ähnlicher Belastung durch Komorbiditäten. Dies bestätigen Daten aus weiteren, kleineren HI-Kollektiven (393, 394). Eine mögliche physiologische Erklärung der geschlechtsabhängigen Differenz der VO_2 wäre, dass in Frauen häufig das maximale Ausmaß der HVM-Augmentation unter Belastung etwas geringer ausfällt (11). Weiterhin zeigt sich für Frauen im Vergleich mit männlichen Individuen ein Trend zu weniger sportlicher Betätigung, einer niedrigeren fettfreien Masse und einer kleineren Skelettmuskelfläche, wodurch neben einer Reduktion des konvektiven O_2 -Transports durch eine niedrigere Hb-Konzentration und ein kleineres Blutvolumen eine verminderte O_2 -Aufnahme unter maximaler Belastung erreicht wird (12).

Pulmonale Komorbiditäten und körperliche Belastungstoleranz

Herzinsuffizienz-bedingte pulmonale Hypertonie

Eine zunehmende Anzahl von Arbeiten der letzten Jahre belegt die Existenz einer sekundären, HI-bedingten pulmonalen Hypertonie (PH), die nach der Dana Point-Klassifikation als Gruppe 2-PH (395) eingeteilt und nach aktueller ESC/ERS-Definition (2015) als post-kapilläre PH bezeichnet werden, die wiederum in isoliert postkapilläre PH (IpcPH) und kombiniert prä-und postkapilläre PH (CpcPH) unterteilt wird (396). Ihr Auftreten wurde in HI-Patienten über das gesamte LVEF-Spektrum beobachtet, wobei sie in HFrEF-Patienten eher in fortgeschrittenen Stadien auftritt und in HFpEF generell eine hohe Prävalenz zu haben scheint (395). PH in HI-Patienten ist mit hoher Morbidität und Mortalität (395) sowie einer eingeschränkten Belastungstoleranz assoziiert (397). Grundlage der PH ist ein anatomisches und funktionelles Remodeling der pulmonalen Gefäßstrombahn (398). Persistierende PH führt zu einer starken Druckbelastung des RV, die nicht im selben Maße durch Hypertrophie kompensiert werden kann wie linkskardial (395). Dies bedingt eine deutlich eingeschränkte systolische Reserve des RV und niedrigere RVEF unter Belastung, was in einer rechtskardialen Stauungssymptomatik resultiert (397). Die RV-Insuffizienz führt konsekutiv zur einer ausgeprägten RV-Dilatation bereits bei geringen Vorlastspitzen. Da rein mechanistisch der RV mit dem LV in Serie geschaltet ist, führen die niedrigere RVEF sowie die sogenannte ventrikuläre Interdependenz, eine Kompression des LV durch den dilatierten RV, zur Unterfüllung des LV (395). Unter steigender Belastung bedingt diese LV-Unterfüllung einen inadäquaten Anstieg der Vorlast: Die Reserven zur Augmentation des SV und HMV sind erniedrigt und eine deutliche Belastungsintoleranz resultiert, wie Gorter et al. in Patienten mit HFpEF mittels invasiver CPET nachwies (397). Da für das untersuchte MyoVasc-Kollektiv keine invasiven Messungen vorliegen, kann der Einfluss einer PH nicht direkt nachgewiesen werden. Um primär eine rechtskardial betonte HI auszuschließen, wurden Teilnehmer mit der zurückliegenden Diagnose einer Lungenarterienembolie zwar aus der Analyse exkludiert, jedoch konnte dadurch der Einfluss einer HI-bedingten pulmonalen Hypertonie nicht eliminiert werden. Dieser sollte insbesondere in den LVH-Gruppen mit hoher HI-Prävalenz als möglicher Einflussfaktor auf peak VO₂ bedacht werden.

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine häufige Komorbidität in HI-Patienten (27), welche zur pulmonalen Limitation der Belastungstoleranz beiträgt. Mit einer Gesamtprävalenz von ca. 12% ist die COPD auch im vorliegenden Analysekollektiv von Relevanz, sodass in der Analyse für ihren Einfluss adjustiert wurde. Die COPD war dabei ein starker, von der Geometrie, CVRF und anderen Komorbiditäten unabhängiger Prädiktor von peak VO_2 , wobei sich nach Einführung von LVEF und E/E' die Assoziation verlor. Somit scheint im MyoVasc-Kollektiv eine kardiale Funktionseinschränkung erwartungsgemäß den deutlich größeren Einfluss auf peak VO_2 zu haben. Guazzi et al. vergleichen HI-Patienten mit und ohne COPD, wobei letztere eine im Mittel um 4.2 ml/kg/min höhere peak VO_2 erreichten (399). Die pulmonale Limitation der COPD-Patienten manifestierte sich in einer deutlich steileren V_E/VCO_2 -Slope sowie definitionsgemäß schlechteren Ergebnissen in der Spirometrie und eingeschränkter pulmonaler Diffusionskapazität (399).

Vorhofflimmern und Belastungskapazität

Vorhofflimmern (VHF) zählt zu den häufigsten Komorbiditäten des HI-Syndroms (27, 400, 401) und verschärft sowohl in HFrEF (402) als auch insbesondere in HFpEF (400, 401) die Limitation der körperlichen Belastungstoleranz. Angesichts der hohen VHF-Gesamtprävalenz im Analysekollektiv von ca. 28%, die in den LVH-Subgruppen noch ca. 10% höher liegt, erfolgte die Adjustierung für VHF in den multivariablen Regressionsanalysen. VHF war dabei auch in den volladjustierten Modellen signifikant invers mit peak VO_2 assoziiert, was vorherige Studien bestätigt. HFpEF-Patienten mit AF wurden von Lam et al. und Zakari et al. als eigener Phänotyp beschrieben, der sich durch eine schlechtere kardiale Funktion, höhere LVFP, verstärktes Remodeling des LA und insbesondere durch höhere NT-proBNP-Level auszeichnete (400, 401), was für diese Arbeit von besonderer Bedeutung ist. AF zeigte sich als unabhängiger Prädiktor einer erniedrigten peak VO_2 und erhöhter NT-proBNP-Konzentrationen auch unter Adjustierung für klinische Variablen und PCWP (401). Aktuelle Daten der *BIOSTAT-CHF*-Studie stützen diesen Zusammenhang von AF und NP und demonstrieren, dass HI-Patienten mit VHF unabhängig von ihrer LV-Funktion deutlich höhere NT-proBNP-Werte aufweisen als solche ohne VHF (403).

Diese Differenzen scheinen auf der zusätzlichen VHF-bedingten hämodynamischen Kompromittierung durch den Verlust der Booster-Pump-Funktion des linken Atriums zu beruhen.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit und Belastungskapazität

Die pAVK lag im untersuchten MyoVasc-Kollektiv in 7% der Individuen vor, der Anteil an pAVK-Patienten in ConH war dabei am größten (9.2%). Hiatt et al. zeigten, dass die via Laufband-Ergometrie ermittelte maximale Gehzeit in pAVK-Patienten stark mit peak VO_2 korreliert (404). Peak VO_2 sowie HR und RER zum Belastungsmaximum blieben dabei unterhalb der Normwerte für eine altersgematchte Normalpopulation (404). Die Ischämie der Skelettmuskulatur bedingt eine massive periphere Limitation, die je nach Ausprägungsgrad Hauptdeterminante der Belastungsintoleranz sein kann und häufig eine Ausbelastung (RER >1.0) unmöglich macht (405), obwohl diese ggf. aus kardiopulmonaler Sicht möglich wäre. Im MyoVasc-Kollektiv zeigt sich die niedrigste peak RER aller geometrischen Subgruppen in TN mit ConH (1.03 ± 0.13), die, wie vorab beschrieben, die höchste pAVK-Prävalenz aufweisen – hier muss also insbesondere die Limitation durch skelettmuskuläre Ischämie bedacht werden.

Diabetes mellitus und Belastungstoleranz

DM wies mit einer Prävalenz von knapp 24% im untersuchten MyoVasc-Sample eine robuste, negative Assoziation mit peak VO_2 auf (β für DM ca. -1.4 ml/kg/min im kontinuierlichen und kategorialen Modell). Dies könnte insbesondere auf einer gestörten diastolischen Funktion beruhen, einer wesentlichen Manifestationsform der diabetischen Kardiomyopathie (406). Auch in anderen Untersuchungen fand sich eine negative Assoziation zwischen DM und der körperlichen Belastungstoleranz: Fang et al. identifizierten in Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) ohne bekannte KHK und mit LVEF $\geq 50\%$ (N=170) den Grad der glykämischen Kontrolle, die Erholung der HR nach Belastung und die diastolische LV-Funktion als unabhängige Prädiktoren der Belastungstoleranz – unter Adjustierung für den BMI, einem wichtigen Confounder in T2DM (407). Höhere Hb_{A1C} -Spiegel, eine protrahierte HR-Erholung als mögliches Korrelat einer autonomen Polyneuropathie und die diastolische Dysfunktion, möglicherweise im Rahmen einer diabetischen

Kardiomyopathie, waren somit mit niedrigerer Belastungskapazität assoziiert (407). Roberts et al. untersuchten Patienten (LVEF $\geq 40\%$) mit T1DM (N=20) und T2DM (N=20) mittels CPET und Belastungs-Echokardiographie im Vergleich mit Gesunden (408). Verglichen mit Kontrollen hatten T2DM-Patienten einen höheren BMI und eine niedrigere peak VO_2 , wobei keine relevante kardiale Funktionsstörung unter Belastung vorlag. Auffallend war ebenfalls ein niedrigeres Level an sportlicher Aktivität (408). Zwischen Patienten mit T1DM und Kontrollen zeigten sich dagegen keine signifikanten Differenzen. Unabhängige Prädiktoren von peak VO_2 waren letztendlich T2DM, die CRF und das LVEDV, wobei die kardiale Funktion keine Rolle spielte (408). Dies unterstreicht den Wert der CRF und kardialen Struktur für die körperliche Belastungstoleranz auch in Patienten mit T2DM.

Aus beiden Arbeiten geht die Dauer der T2DM-Erkrankung vor Studieneinschluss nicht hervor, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass Patienten in der erstgenannten Studie von Feng et al. eine deutlich schwerere diabetesbedingte diastolische Funktionsstörung aufwiesen, weil sich ihre diabetische Kardiomyopathie bereits über einen längeren Zeitraum entwickelt hat. Aus dem gleichen Grund könnte sich auch die normwertige Belastungskapazität in T1DM erklären (Roberts et al.) – Patienten dieser Subgruppe wiesen zwar eine schlechtere glykämische Kontrolle auf, waren im Schnitt aber 17 Jahre jünger als die T2DM-Patienten (408). Auch die kleinen Fallzahlen der Studie von Roberts et al. limitieren die Generalisierbarkeit der Arbeit (408). Letztendlich kann in Patienten mit T2DM sowohl von diastolischen Einschränkungen als auch von körperlicher Dekonditionierung als Limitatoren der Belastungskapazität ausgegangen werden, die sich im selben Individuum potenzieren.

Adipositas und Herzinsuffizienz

Adipositas lag in ca. 1/3 der analysierten MyoVasc-Kohorte vor, wobei der Anteil adipöser TN in den LVH-Gruppen am größten war (32.9% in EcCH und 37.4% in ConH). Adipositas wurde in den Regressionsanalysen sowohl in Einzelanalysen für alle CVRF als auch im voll adjustierten kontinuierlichen und kategorialen Modell unter allen CVRF als stärkster Prädiktor von peak VO_2 identifiziert (β für Adipositas in CVRF-Einzelmodell= -2.9 ml/kg/min), zusätzlich verlor sich die Assoziation von

LVM mit peak VO₂ mit Adjustierung für Adipositas. Aus diesen Ergebnissen geht die bedeutende Rolle der Adipositas im analysierten HI-Kollektiv hervor.

Adipositas ist ein globales Gesundheitsproblem, das als Pandemie bezeichnet werden kann: nach einem dramatischen Anstieg der Prävalenz über die letzten Jahrzehnte erfüllten 2013 gut 1/3 der Weltbevölkerung die Kriterien für Übergewicht (BMI >25 kg/m²) (409). Neben einem signifikanten Einfluss auf die körperliche Belastungstoleranz gilt Adipositas als wichtige Komorbidität des HI-Syndroms, die mit kardialen Remodeling und erniedrigten NP-Konzentrationen einhergeht, was im Folgenden diskutiert werden soll. Insbesondere Patienten mit HFpEF sind zu ca. 80% übergewichtig oder adipös und stellen nach einer Hypothese von Shah et al. einen eigenen HFpEF-Phänotypen dar, der sich durch das metabolische Syndrom auszeichnet (410). Die Erhöhung der Fett- und fettfreien Masse als wesentliches Charakteristikum der Adipositas bedingt ein höheres Blutvolumen und SV sowie einen erhöhten (pulmonal-)arteriellen Druck und LV-Wandstress (411). Diese hämodynamischen Veränderungen haben ein interindividuell variables Muster kardialen Remodelings sowie funktionelle Konsequenzen zur Folge: Bei primär erhaltener systolischer Funktion finden sich in allen Adipositas-Klassen Hinweise auf eine diastolische Dysfunktion, deren Ausprägung mit dem BMI korreliert (412, 413, 414). Aktuelle Daten von Savji et al. belegen weiterhin, dass Adipositas und assoziierte kardiometabolische Veränderungen wie Insulinresistenz stärker für die Entwicklung einer HFpEF als einer HFrfEF prädisponieren (415).

Adipositas-Paradox

Zahlreiche epidemiologische Studien weisen darüber hinaus auf die Existenz eines „Adipositas-Paradox“ hin: Übergewicht und Adipositas sind wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines HI-Syndroms, scheinen sich bei manifester HI jedoch prognostisch günstig auszuwirken. Daten der *Framingham Heart Study* demonstrierten, dass pro Anstieg des BMI um 1 kg/m² auch nach Adjustierung für weitere etablierte CVRF das HI-Risiko um 5% für Männer und 7% für Frauen stieg (416). Für Adipöse bestand ein doppelt so hohes HI-Risiko als für Normalgewichtige, weiterhin wurde ein kontinuierlicher Zusammenhang von BMI mit dem HI-Risiko beobachtet (416). Diese Ergebnisse konnten nachfolgend in weiteren Kollektiven bestätigt werden, wobei eine abdominell betonte Fettverteilung als besonderes

Risikomerkmal identifiziert wurde(417). Im Falle einer bereits diagnostizierten HI zeichnet sich dagegen eine umgekehrte Rolle als protektiver Faktor ab: Horwich et al. zeigten 2001 in Patienten mit fortgeschrittener HI, dass ein höherer BMI mit einem Trend zu verbesserten Überlebensraten assoziiert war und Übergewichtige (BMI 27.8-31) die besten Überlebensraten im 5 Jahres-FU aufwiesen, gefolgt von Adipösen (>31), Normalgewichtigen (20.7-27.7) und Untergewichtigen (<20.7) (418). Aufbauend auf diesen Daten sowie Studien von Lavie et al. (419) und weiteren (420) beschrieben Zhang et al. das Verhältnis von BMI und HI-Mortalität als U-förmig, wobei der Risiko-Nadir unabhängig von erhaltener oder reduzierter LVEF bei einem BMI von 32-33 kg/m² lag, was per definitionem Adipositas Klasse I entspricht (421). Das Phänomen wurde in geschlechts-spezifischen Analysen für beide Geschlechter in ähnlicher Ausprägung nachgewiesen (422). Auch in ADHI-Patienten kann ein Adipositas-Paradox beobachtet werden, wobei in einer Analyse von Hirayama et al. für Adipöse trotz schlechterem klinischem Status bei Aufnahme und längerer Hospitalisierungszeit eine niedrigere Mortalität während der Hospitalisierungsphase bestand (423).

Die Mechanismen hinter dem Adipositas-Paradox sind nicht abschließend geklärt und werden kontrovers diskutiert. So wurde angeführt, dass Übergewicht größere metabolische Reserven schaffe, sogar mit höherer Muskelmasse und -Kraft assoziiert sein kann (424), die im Verlauf des HI-Syndroms, das als kataboler Prozess verstanden wird, vor der Entwicklung einer Kachexie schützen (411). Weiterhin wird eine anti-inflammatorische Wirkung diskutiert, die über TNF- α -Rezeptoren auf Adipozyten und höherer Level zirkulierender Lipoproteine vermittelt wird und das kardiale Remodeling inhibiert (411). Höhere Blutdrücke in adipösen HI-Patienten führen außerdem dazu, dass höhere Dosierungen mortalitätssenkender HI-Medikation ohne UAW wie Hypotension toleriert werden können (zumindest in HFrEF-Patienten) (411). Eine Adipositas-bedingte verminderte RAAS-Sensitivität könnte darüber hinaus das Ausmaß der neurohormonalen Rekrutierung lindern. Weiterhin wird postuliert, dass adipöse Patienten schneller ärztlich vorstellig werden, da sie durch eine höhere Belastung mit Komorbiditäten und eine Prädisposition zu einer restriktiven Ventilationsstörung schneller symptomatisch werden (411). Von besonderer Wichtigkeit für diese Arbeit ist die mittlerweile vielfach validierte Erkenntnis, dass in adipösen Patienten NP-Konzentrationen reduziert sind, sodass

eine abgeschwächte kardioprotektive Wirkung des NP-Systems ebenfalls zu einer früheren Symptommanifestation beitragen könnte (411).

Die Kritik am Adipositas-Paradox umfasst unter anderem den BMI als hauptsächliche Maßeinheit zur Quantifizierung der Adipositas, welche die Rolle der Fettdistribution nicht berücksichtigt, ebenso wenig wie das Verhältnis fettfreier Masse zu Fettmasse (425). Weiterhin wurde in zahlreichen Untersuchungen nicht für Rauchen und COPD als wesentliche Confounder unter Normal- und Untergewichtigen adjustiert, was den Trend zu einer verschlechterten Prognose in diesen Gewichtsklassen erklären könnte(425). Häufig zeigten adipöse Individuen bei Studieneinschluss bessere klinische Charakteristika als nicht-adipöse, was die Beziehung zwischen BMI und Prognose ebenfalls erklären könnte (426). Außerdem stellt sich für morbide Adipositas (BMI-Klasse III: $>40 \text{ kg/m}^2$) die Datenlage anders dar: Bei möglicherweise verbessertem Kurzzeit-Überleben ist langfristig das CV-Risiko massiv erhöht, wie Wang et al. in KHK-Patienten nachwies (427), sodass für diese BMI-Gruppe anstatt der oben beschriebenen U-förmigen eher eine J-förmige Mortalitäts-Assoziation besteht. Letztendlich wird das statistische Phänomen der „Reverse Causality“, also der Umkehrung des Expositions-Outcome-Verhältnisses beispielsweise durch einen vor Studieneinschluss einsetzenden, krankheitsbedingten Gewichtsverlust, als mögliche Erklärungsursache erwogen, wenngleich die Evidenzbasis für dieses Postulat schmal ist (428).

Kardiorespiratorische Fitness und das Adipositas-Paradox

Daten der letzten Jahre lassen den Schluss zu, dass das Adipositas-Paradox zumindest teilweise durch die körperliche Belastungstoleranz erklärbar sein könnte. So scheint sich laut Studien von Lavie et al. und Clark et al. Adipositas nur in HFrEF-Patienten mit niedriger CRF ($\text{peak VO}_2 \leq 14 \text{ ml/kg/min}$) günstig hinsichtlich Htx, Implantation eines LVAD und der Mortalität auszuwirken – in Patienten mit erhaltener CRF ($>14 \text{ ml/kg/min}$) erwies sich der BMI nicht als Prädiktor einer besseren Prognose (429, 430). In einem weiteren, großen HFrEF-Kollektiv war zwar ein BMI 30-35 mit der besten Prognose hinsichtlich Gesamt- und CV-Mortalität assoziiert, unter Adjustierung für peak VO_2 verlor jedoch auch hier der BMI seine prognostische Signifikanz (426). Peak VO_2 und die CRF scheinen somit bessere Prädiktoren der kardial bedingten und allgemeinen Mortalität im HI-Patienten zu sein. Auch aktuelle

Daten der Cooper Center Longitudinal Study (N=19.485) demonstrierten eindrucksvoll, dass der Zusammenhang erhöhter BMI-Werte und der HI-Inzidenz maßgeblich eine Funktion der körperlichen Belastungstoleranz darstellt (431).

Natriuretische Peptide und Adipositas

Der Zusammenhang zwischen BMI und NP-Konzentration wurde erstmals durch Wang et al. in Teilnehmern der *Framingham Heart Study* ohne HI beschrieben (71): So wiesen übergewichtige und adipöse Individuen unabhängig von CVRF und der kardialen Struktur einen signifikant niedrigeren BNP-Wert auf als solche mit BMI <25 kg/m². Lag zusätzlich Diabetes mellitus vor, war ein additiver Effekt von Adipositas und Diabetes mellitus auf die BNP-Reduktion zu beobachten (71). Eine kontinuierliche, inverse Beziehung zwischen NP und BMI wurde nachfolgend in der *Dallas Heart Study* bestätigt, wo sich ein ähnlicher Effekt für NT-proBNP zeigte. Interessanterweise waren NP hier stärker mit fettfreier Masse als mit der Fettmasse assoziiert (72). In einer Analyse von Frankenstein et al. zeigte sich der BMI unabhängig von NYHA-Klasse, Alter, Geschlecht und renaler Funktion als Prädiktor von NT-proBNP (73). Weiterhin wurde eine Einflussnahme durch Adipositas auf die prognostische Aussagekraft der NP in Patienten mit chronischer HI untersucht, wobei NT-proBNP über das gesamte BMI-Spektrum ein robuster Prädiktor eines adversen Outcomes blieb (73). Aktuellere Daten der *PARADIGM-HF*-Studie zeigen für ein deutlich größeres HFref-Kollektiv ähnliche Ergebnisse, für jene mit BMI ≥35 kg/m² jedoch eine zwar erhaltene, aber reduzierte Assoziation von NP mit der Prognose (432) – somit kann eine Einflussnahme des BMI auf die prädiktive Kraft in höhergradig adipösen Individuen nicht ausgeschlossen werden und muss auch im untersuchten MyoVasc-Kollektiv bedacht werden. Dies könnte auch erklären, warum die Interaktion von LVMH mit NT-proBNP im gesamten Analysekollektiv nicht klinisch relevant mit der Gesamtmortalität assoziiert war, während sich in der Sensitivitätsanalyse für TN mit BMI <30 kg/m² ein robuster, signifikanter Zusammenhang der Interaktion mit der Gesamtmortalität ergab.

Die Mechanismen hinter den erniedrigten NP-Konzentrationen in Adipösen sind unzureichend geklärt und Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion. Neben einer Adipositas-bedingten erhöhten GFR, die in einem vermehrten NP-Clearing resultiert, könnte auch die erhöhte NPRC-Dichte auf Adipozyten über eine vermehrte BNP-

Degradation eine Rolle spielen (62). Diese Hypothese wird jedoch dadurch konterkariert, dass für NT-proBNP die gleiche Assoziation mit Adipositas besteht, ohne an NPRC binden zu können (72, 73). Da außerdem die fettfreie Masse stärker mit NP assoziiert zu sein scheint als die Fettmasse (72), ist eine erhöhte adipozytäre NPRC-Expression eher als sekundärer Einflussfaktor auf die NP-Konzentrationen zu werten. Im Laufe der letzten Jahre mehrte sich zudem Evidenz für eine bidirektionale Beziehung von NP und Adipositas (62), sodass NP nach einer Hypothese von Moro und Smith möglicherweise als zentrale Regulatoren des Fettstoffwechsels fungieren (433): Über den NPRA vermittelt BNP eine Erhöhung der mitochondrialen Biogenese und der Fettoxidation im Muskel. Daneben wirkt eine NPRA-Aktivierung direkt lipolytisch und hat eine Erhöhung des Adiponectin-Spiegels sowie eine Verkleinerung von Adipozyten zur Folge (433). Die lipolytische Funktion von BNP wurde bereits in vitro in menschlichen Adipozyten nachgewiesen (434). Im Rattenmodell wurde darüber hinaus demonstriert, dass die kardiale BNP-Expression in Adipositas-bedingt vermindert ist, was sich durch niedrigere BNP-mRNA-Spiegel in adipösen verglichen mit normalgewichtigen Ratten zeigte (435). Die biologische Wirkung von BNP ist dabei maßgeblich abhängig vom Verhältnis der Expression von NPRA als wirkungsvermittelndem und NPRC als degradierendem Rezeptor. Im Normalgewichtigen, körperlich Aktiven und unter normaler Diät liegt die funktionelle Balance auf Seiten von NPRA, was gegen Übergewicht und T2DM schützt (433). Eine hochgradig fetthaltige Diät, körperliche Inaktivität und Adipositas verschieben jedoch das Gleichgewicht zugunsten des BNP-Abbaus, was für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms prädisponiert (433). Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, dass es nach intentionellem Gewichtsverlust (436) oder bariatrischer Chirurgie (437) zu deutlichen NP-Anstiegen kommt.

Auch eine Insulinresistenz bzw. Hyperinsulinämie scheint mit der NP-Defizienz in Adipositas zusammenzuhängen (438, 439) und auch Testosteron ist als möglicher androgener Mediator der Assoziation von BMI und BNP beschrieben worden (440).

Adipositas und spiroergometrische Pathophysiologie

Neben komplexen Interaktionen mit dem NP-System beeinflusst Adipositas wie eingangs geschildert auch die körperliche Belastungstoleranz signifikant. Aufgrund des je nach Ausprägung der Adipositas relativ hohen Anteils des HZV (bis zu 1/3

nach Kroidl et al. (244, p 308), der für die Durchblutung des Fettgewebes aufgewendet werden muss, zeigen adipösen Individuen im Vergleich zu Normalgewichtigen bereits in Ruhe eine höhere VO_2 . Unter Belastung manifestiert sich ein exzessiver metabolischer Bedarf, sodass hier die absolute VO_2 ebenfalls höher als im Normalgewichtigen ausfällt. Ursächlich hierfür ist die massive Mehrarbeit, die durch die Bewegung der wesentlich schwereren unteren Extremität notwendig ist (238). Wird jedoch die VO_2 auf kg Körpergewicht bezogen, liegt peak VO_2 auch bei „metabolisch gesunder“ Adipositas ohne kardiopulmonale Komorbiditäten niedriger als im Normalgewichtigen (Kroidl et al (244, p 308)), was insbesondere bei exzessiver Adipositas peak VO_2 nach unten verzerrt. Umgekehrt wird peak VO_2 durch diese Angabe im Untergewichtigen überschätzt (244, p 349). Dieser Umstand hat zu Diskussionen um die optimale Methode des Berichtens von peak VO_2 in adipösen Individuen geführt, die nachfolgend erörtert werden sollen. Eine Verminderung von peak VO_2 im Adipösen ist jedoch nicht nur durch die Indexierungsmethode bedingt, sondern unterliegt Pathomechanismen mehrerer Organsysteme: Durch eine häufig vorliegende diastolische Dysfunktion bei erhöhter diastolischer LV-Steifigkeit (441, 442) in Kombination mit einer Adipositas-typischen erhöhten arteriellen Steifigkeit (443) ist die SV-Augmentation unter Belastung beeinträchtigt, was die wesentliche kardiale Limitation der peak VO_2 in adipösen Patienten darstellt. Durch die erhöhte thorakale Fettmasse steigt die notwendige Atemarbeit der inspiratorischen Muskulatur bei gleichzeitig reduzierter thorakaler Compliance bis hin zur manifesten restriktiven Ventilationsstörung. Weiterhin schränkt das ausgedehnte Abdomen die diaphragmale Beweglichkeit bei Inspiration ein. Da sowohl Tidalvolumen als auch Atemfrequenz in der Folge nur über eine deutliche Mehrarbeit gesteigert werden können, resultiert eine frühere respiratorische Erschöpfung und eine Hypoventilation bei exzessiver Adipositas (244, pp 305-7). Eine eingeschränkte Augmentation der muskulären Perfusion unter Belastung aufgrund von endothelialer Dysfunktion sowie eine verminderte oxidative Kapazität der Skelettmuskulatur reduzieren $avDO_2$ und wurden als periphere Limitatoren der Belastungskapazität in adipösen Patienten identifiziert (441). In HFpEF-Patienten wurde Adipositas in aktuellen CPET-Studien als nachteiliger Phänotyp identifiziert: Obokata et al. verglichen HFpEF Patienten mit $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$, normalgewichtige HFpEF-Patienten und gesunde Kontrollen mittels invasiver CPET (382). Adipöse HFpEF-Patienten ($BMI \geq 35$) wiesen verglichen mit den anderen Gruppen eine

Volumenüberladung, ein ausgeprägteres konzentrisches LV-Remodeling, einen erhöhten epikardialen Fettanteil sowie erniedrigte NT-proBNP-Konzentrationen auf. Weiterhin zeigte sich in dieser Gruppe eine stärkere RV-Dysfunktion mit erhöhter ventrikulärer Interdependenz sowie erhöhten kardialen Füllungsdrücken (382). Letztlich zeigten adipöse HFpEF-Patienten die gravierendsten Einschränkungen der körperlichen Belastungstoleranz (7.7 ± 2.3 ml/min/kg) und mit höheren biventrikulären Füllungsdrücken und einer verminderten pulmonarteriellen Vasodilatation massive hämodynamische Einschränkungen unter Belastung (382). Ergebnisse von Haykowsky et al. unterstreichen eindrucksvoll die Bedeutung der Fettdistribution für die Belastungskapazität (444): Auch in dieser Studie erreichten adipöse HFpEF-Patienten (BMI 39.3 ± 6.1) die deutlich niedrigeren peak VO_2 -Werte verglichen mit Gesunden, auch unter Angabe der peak VO_2 für die fettfreie Körpermasse (s.u.). Eine abdominell betonte Fettverteilung war stärkster Prädiktor von peak VO_2 (444). Konträr zu den Daten von Obokata et al. (382) war in adipösen HFpEF-Patienten ein um ca. 1/3 kleineres epikardiales Fettdepot als in Gesunden zu beobachten, wobei das epikardiale Fettgewebe als einziges Depot körperweit positiv mit peak VO_2 assoziiert war (444). Haykowsky et al. verwenden dabei die genauere Quantifizierungsmethode des epikardialen Fettgewebes (CMR vs. Echokardiographie bei Obokata et al.). Auf der Grundlage, dass die β -Oxidation als myokardiale Energiequelle in adipösen Patienten hochreguliert ist (445), postulieren die Autoren, dass durch vermehrte Fettstoffwechselung die epikardialen Fettreserven „schrumpfen“, was letztendlich in einem Schwinden kardialer Energiereserven und einer verschlechterten funktionalen Kapazität resultiert (444). Dabei adjustierten weder Haykowsky noch Obokata für die kardiale Struktur, obwohl sich der adipöse HFpEF-Phänotyp in beiden Studien durch eine ausgeprägte ConH auszeichnete. Die kardiale Geometrie ist hier also als möglicher Einflussfaktor zu betrachten. Auch wurden in beiden Analysen überwiegend schwer adipöse Patienten untersucht, sodass Daten für moderat Übergewichtige fehlen. Auch hier ist erneut der bereits erwähnte potentielle Selektions- bzw. Referral-Bias zu beachten.

Da die beschriebenen Mechanismen auch maßgeblich von der Fettdistribution abhängen, können auch Patienten mit BMI >30 kg/m² eine normale CRF aufweisen, da der BMI die Fettverteilung nicht abbildet. In solchen Patienten wird durch das Berichten von peak VO_2 in ml/kg/min die tatsächliche Leistungsfähigkeit nach unten verzerrt. Dies gilt insbesondere für Individuen mit milder bis moderater Adipositas,

die in ihre Alters- und Geschlechtsgruppe eine normale Belastungstoleranz zeigen(446). Zur Lösung dieses Problems wurden mehrere Alternativen vorgeschlagen: Nach ATS-Empfehlungen kann peak VO₂ für das reale Gewicht und das Sollgewicht berichtet werden (238). Osman et al. postulierten eine weitere Methode, nach der peak VO₂ in ml/min pro kg fettfreier Körpermasse („peak VO₂ lean“) angegeben werden kann und mit der in weiblichen und adipösen HI-Patienten eine bessere Korrelation mit dem Outcome als mit unadjustierten peak VO₂-Werten bestand (447). Außerdem besteht die Möglichkeit, peak VO₂-Referenzwerte allometrisch zu konvertieren (Körpergewicht^{-0.75}) (244, pp 348-9). Gemeinsames Problem aller genannten Verfahren sind jedoch fehlende Referenzwerte und eine unzureichende externe Validation (244, p 309) P 309. Auch in Empfehlungen der ESC und AHA wird weiterhin das Berichten von peak VO₂ in ml/kg/min empfohlen (11, 239). Hansen et al. führten diesbezüglich eine Meta-Analyse von 9 Studien durch, die adipöse mit normalgewichtigen Individuen im Alter von 12-18 Jahren als Vergleichsgruppen beinhalteten, wobei keine kardiopulmonalen Erkrankungen vorlagen (448). Auch in diesem jungen, gesunden Kollektiv und unter Angabe von peak VO₂ lean zeigte sich ein Trend zu einer niedrigen peak VO₂ in adipösen Individuen (448).

Insofern wurde im untersuchten MyoVasc-Kollektiv, das sich durch eine hohe Adipositas-Prävalenz auszeichnet, angesichts dieser divergenten Datenlage auf eine weniger etablierte Angabemethode der peak VO₂ zugunsten der aktuell meistgenutzten Methode verzichtet und stattdessen durch Adjustierung für Adipositas für den maßgeblichen Einfluss dieser Variable korrigiert. Modelle, in denen nicht für Adipositas korrigiert wurde, müssen daher kritisch interpretiert werden, weil sie einem Verzerrungseffekt unterliegen.

5.11 Limitationen der Analyse

Die vorliegende Analyse weist einige Limitationen auf. Die Myo-Vasc-Kohorte setzt sich zum Großteil aus mitteleuropäischen Individuen kaukasischer Ethnizität zusammen, wobei das männliche Geschlecht überrepräsentiert ist. Dies ist sowohl für NT-proBNP-Konzentrationen (70) als auch für die kardiale Geometrie (139) relevant, deren interindividuellen Schwankungen auch ethnische Unterschiede zugrunde liegen können. Die Tendenz weiblicher Individuen zu höheren NT-proBNP-

Konzentrationen (67) als Quelle potentiellen Confoundings wurde jedoch durch Adjustierung für das Geschlecht bereits in Basismodellen eliminiert.

Weiterhin wurden zwei verschiedene Belastungsprotokolle verwendet, die gegebenenfalls die Vergleichbarkeit von peak VO_2 einschränken könnten, da protokollabhängige Schwankungen der peak VO_2 beschrieben wurden (449). Jedoch absolvierten die meisten TN das WHO₅₀-Protokoll, wobei die unterschiedlichen klinischen Charakteristika beider Gruppen die deutlich höhere Krankheitslast der MyoVasc25-Absolventen reflektieren. Dies spricht für eine gute patientenindividuelle Selektion des Belastungsprotokolls, die Über- und Unterbelastung von Probanden vermeiden soll und entsprechend empfohlen wird (238). Dennoch sind beide Protokolle Stufenprotokolle, die gegenüber Rampenprotokollen mit kontinuierlichem Anstieg der Belastungsintensität den Nachteil haben, dass zentrale Parameter des Gasaustauschs auf eine Veränderung der Wattstufe erst mit Verzögerung reagieren (238). Kleine Wattinkremente, wie die 25W-Stufen, die in beiden Protokollen zum Einsatz kommen, scheinen jedoch ähnlich wie Rampenprotokolle peak VO_2 näher am vorhergesagten Wert zu quantifizieren (449). Eine weitere Limitation stellt der Grad der körperlichen Ausbelastung im Analysekollektiv dar, das Individuen mit RER >0.8 einschließt: Zwar suggeriert ein mittlerer peak RER >1.0 in allen LV-Gruppen eine suffiziente körperliche Ausbelastung, dennoch könnten vereinzelte submaximale Tests die Ergebnisse beeinflussen. Nachdem über die letzten Jahre ein peak RER >1.0 (12), nach manchen Autoren gar ein peak RER >1.1 - >1.15 (11, 12, 239) als objektives Kriterium für maximale Ausbelastung postuliert wurde, herrscht nach wie vor Uneinigkeit über die zwingende RER-Abhängigkeit der prognostischen Bedeutung von peak VO_2 (450, 451). Letztendlich scheint es HI-Patienten teilweise aufgrund HI-spezifischer und durch Komorbiditäten bedingte Limitationen (s. Diskussionsteil) nicht möglich, die ventilatorischen Kriterien einer Ausbelastung zu erreichen (12). Peak RER <1.0 in Kombination mit einer erniedrigten peak VO_2 könnten somit ebenfalls Indikatoren schlechter Prognose sein, die weiterer Forschung bedürfen. Darüber hinaus demonstrierten Individuen RER >1.0 in einer Sensitivitätsanalyse ähnliche Ergebnisse wie das Kollektiv mit RER >0.8 bei deutlich niedrigerer statistischer Power. Da noch keine Daten zur körperlichen Aktivität im Alltag vorlagen, konnte für diese nicht adjustiert werden. Im MyoVasc-Kollektiv scheint es jedoch wahrscheinlich, dass Geometrie- und HI-bedingte Einschränkungen die wichtigeren Modifikatoren der CRF sind. Schlussendlich

müssen die Ergebnisse im Kontext vieler Ausschlüsse von Individuen beim Screening für das Analysekollektiv aufgrund von Kontraindikationen und orthopädischen oder neurologischen Individuen, betrachtet werden, deren Daten folglich nicht einfließen konnten. Zuletzt kann über potentiell unterschiedliche Einwirkungen differenter klinischer Phänotypen der Herzinsuffizienz (HFpEF und HFrEF) auf die körperliche Belastungstoleranz in dieser Analyse keine konkrete Aussage getroffen werden, da das Analysekollektiv nach Phänotypen der linksventrikulären Geometrie stratifiziert wurde, um der Fragestellung dieser Promotionsarbeit gerecht zu werden. Daher erscheinen nachfolgende Analysen im MyoVasc-Kollektiv sinnvoll, um HFrEF- und HFpEF-spezifische Einflussfaktoren zu charakterisieren.

5.12 Klinische Implikationen

Die vorliegenden Ergebnisse der tiefgreifende Charakterisierung von HI-Patienten mit LVH anhand zirkulierender Biomarker, kardialer Struktur und kardiorespiratorischer Fitness stützen das Konzept einer multiparametrischen Phänotypisierung zum besseren Verständnis des HI-Syndroms, das sich durch eine große klinische Heterogenität auszeichnet (452). Insbesondere die Spiroergometrie kann hier angesichts einer alternden Gesellschaft einen wichtigen Beitrag zum Erfassen des funktionellen Status liefern, der als Surrogatparameter „harte“ klinische Endpunkte ersetzen kann und die Lebensqualität reflektiert (392). Dabei müssen jedoch auch die Limitationen einer komplexen Phänotypisierung von HI-Patienten bedacht werden: Hohem Kosten- und Personalaufwand steht ein womöglich nur geringer Zusatznutzen über die Standarddiagnostik hinaus gegenüber (453). Die vorliegende Promotionsarbeit wirft auch therapeutische Implikationen auf: Eine aggressive medikamentöse Anti-Remodeling-Therapie (339, 340, 341) könnte über eine LVH-Reduktion, körperliches Ausdauertraining über eine Verbesserung der hämodynamischen Situation (454) zu einer Minderung des kardiovaskulären Risikos der betroffenen Patienten führen und eine Entwicklung oder Progression des HI-Syndroms verhindern. Zuletzt könnte eine NT-proBNP gesteuerte Therapie von HI-Patienten mit LVH ebenfalls prognostisch wirksam sein, auch wenn der Nutzen einer derartigen Therapiesteuerung kontrovers diskutiert wird (455, 456, 457, 458, 459). Weitere Forschungsarbeit ist hier notwendig, um diese Fragen zu klären.

6 Zusammenfassung

Der linksventrikulären Hypertrophie als Abbild des kumulativen Einflusses unterschiedlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren kommt entscheidende Bedeutung in der Entwicklung und Progression des Herzinsuffizienz-Syndroms zu. Ziel dieser Arbeit war es, im Rahmen der MyoVasc-Studie in Individuen mit asymptomatischer und symptomatischer HI (N=1.062) den bisher unzureichend untersuchten Zusammenhang der LV-Geometrie mit der spiroergometrisch quantifizierten körperlichen Belastungstoleranz als Kardinalsyndrom der HI zu explorieren. Weiterhin sollte in Querschnitts-Analysen die Assoziation von NT-proBNP als zentralem humoralen Biomarker des HI-Syndroms mit der kardiorespiratorischen Fitness in verschiedenen Phänotypen der LV-Geometrie überprüft werden, um schlussendlich potentielle Interaktionen der LV-Geometrie und NT-proBNP in Cox-Regressionsmodellen hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz zu untersuchen.

NT-proBNP geht aus der vorliegenden Analyse als starker, unabhängiger Prädiktor der körperlichen Belastungstoleranz in Patienten mit Herzinsuffizienz und LVH hervor. Die Assoziation von NT-proBNP mit peak VO_2 war dabei in multivariablen Regressionsanalysen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht, Belastungsprotokoll und kardiale Funktion in beiden LVH-Gruppen ungefähr doppelt so stark wie in TN mit normaler Geometrie. NT-proBNP demonstrierte eine wesentlich stärkere inverse Beziehung zu peak VO_2 als LVEF und E/E' , den wesentlichen echokardiographischen Parametern kardialer Funktion, was mit Daten vorheriger Studien übereinstimmt (28, 29, 30, 31). Der Einfluss kardialer Geometrie auf die Belastungskapazität zeigte sich deutlich für die LV-Masse, die auch unabhängig von der kardialen Funktion ein robuster, unabhängiger Prädiktor von peak VO_2 blieb. Diese Ergebnisse sind kohärent mit früheren Daten (42, 43, 44). Für RWT als den geometrischen Phänotyp determinierende Variable konnte dies nicht demonstriert werden. In Zusammenschau zeigte sich die LVM als geometrische Determinante der Belastungstoleranz in Individuen mit HI, deren Erhöhung unabhängig von exzentrischer oder konzentrischer Geometrie für eine reduzierte körperliche Belastungstoleranz prädisponierte. In kleineren Analysen vornehmlich hypertensiver Patienten ohne HI stellte sich dagegen eine erhöhte LV-Wanddicke als wesentliche Determinante der CRF heraus (39, 44). Letztlich reflektiert das Ausmaß der

Konzentrität in der hypertensiv bedingten LVH den kardialen Endorganschaden, was in einem solchen Kollektiv den negativen Einfluss der RWT auf die kardiorespiratorische Fitness erklärt. Patienten mit HI-Syndrom scheinen jedoch durch häufig im selben Individuum prävalente multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten deutlich komplexeren Einflüssen auf die kardiale Geometrie ausgesetzt. So scheint die Transition zur symptomatischen HI im Wesentlichen durch die weiter steigende LVM als strukturelles Korrelat der Herzschädigung zum Ausdruck zu kommen. Im Kontext der variablen Wanddicke im Laufe eines dynamischen LV-Remodelings konnte daher LVM als besserer Prädiktor der kardiorespiratorischen Fitness in HI-Patienten identifiziert werden, der daneben - zumindest teilweise - den negativen Effekt der Adipositas auf die körperliche Belastungstoleranz zu mediieren scheint.

Die neu identifizierte Interaktion zwischen NT-proBNP und LVM zeigte sich als unabhängiger Prädiktor von peak VO_2 , was sich für RWT und NT-proBNP nicht bestätigte. Mit steigender LVM wurde der Effekt einer Zunahme der NT-proBNP-Serumkonzentration auf die Abnahme von peak VO_2 immer größer. Umgekehrt zeigte sich bei steigenden NT-proBNP-Serumkonzentrationen ein zunehmend negativer Effekt der LVM auf peak VO_2 . LVM als geometrische Dimension und NT-proBNP als Surrogat der kardialen Hämodynamik und Funktion sind damit in wechselseitiger Abhängigkeit mit der körperlichen Belastungstoleranz im HI-Syndrom assoziiert. Dies unterstreicht das Konzept der „kardialen Plastizität“ (15), nach dem die Erhöhung kardialer Masse in Gestalt adaptiver und maladaptiver LVH erfolgen kann. Interessanterweise bestätigt der identifizierte NT-proBNP-Grenzwert von 124 pg/ml, an dem der Effekt höherer LVM auf peak VO_2 ins Gegenteilige umschlägt, die aktuellen Herzinsuffizienz-Leitlinien der ESC: Hier gilt zur Diagnose des symptomatischen HI-Syndroms ein NT-proBNP-Cutoff von 125 pg/ml (27). Für die Interaktion von NT-proBNP und LVM zeigte sich im Subkollektiv ohne Adipositas auch unabhängig von CVRF und kardialer Funktion eine signifikante Assoziation mit der Gesamtmortalität. Damit stützen die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit die These des „malignen LVH-Phänotypen“, der sich durch ein erhöhte LVM und NT-proBNP-Konzentration auszeichnet (197, 198) und mit einer nachteiligen Prognose assoziiert ist. Daraus lässt sich die klinische Implikation ableiten, dass in Patienten mit LVH eine intensive anti-Remodeling-Therapie die Entwicklung und Progression einer HI verhindern oder zumindest verlangsamen könnte.

7 Literaturverzeichnis

1. Braunwald E. Shattuck lecture: cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med.* 1997;337(19):1360-9.
2. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(1):1-20.
3. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, Aboyans V, Adetokunboh O, Afshin A, Agrawal A, Ahmadi A, Ahmed MB, Aichour AN, Aichour MTE, Aichour I, Aiyar S, Alahdab F, Al-Aly Z, Alam K, Alam N, Alam T, Alene KA, Al-Eyadhy A, Ali SD, Alizadeh-Navaei R, Alkaabi JM, Alkerwi Aa, Alla F, Allebeck P, Allen C, Al-Raddadi R, Alsharif U, Altirkawi KA, Alvis-Guzman N, Amare AT, Amini E, Ammar W, Amoako YA, Anber N, Andersen HH, Andrei CL, Androudi S, Ansari H, Antonio CAT, Anwari P, Ärnlöv J, Arora M, Artaman A, Aryal KK, Asayesh H, Asgedom SW, Atey TM, Avila-Burgos L, Avokpaho EFG, Awasthi A, Babalola TK, Bacha U, Balakrishnan K, Barac A, Barboza MA, Barker-Collo SL, Barquera S, Barregard L, Barrero LH, Baune BT, Bedi N, Beghi E, Béjot Y, Bekele BB, Bell ML, Bennett JR, Bensenor IM, Berhane A, Bernabé E, Betsu BD, Beuran M, Bhatt S, Biadgilign S, Bienhoff K, Bikbov B, Bisanzio D, Bourne RRA, Breitborde NJK, Bullo LNB, Bumgarner BR, Butt ZA, Cahuana-Hurtado L, Cameron E, Campuzano JC, Car J, Cárdenas R, Carrero JJ, Carter A, Casey DC, Castañeda-Orjuela CA, Catalá-López F, Charlson FJ, Chibueze CE, Chimed-Ochir O, Chisumpa VH, Chittheer AA, Christopher DJ, Ciobanu LG, Cirillo M, Cohen AJ, Colombara D, Cooper C, Cowie BC, Criqui MH, Dandona L, Dandona R, Dargan PI, das Neves J, Davitoiu DV, Davletov K, de Courten B, Defo BK, Degenhardt L, Deiparine S, Deribe K, Deribew A, Dey S, Dicker D, Ding EL, Djalalinia S, Do HP, Doku DT, Douwes-Schultz D, Driscoll TR, Dubey M, Duncan BB, Echko M, El-Khatib ZZ, Ellingsen CL, Enayati A, Ermakov SP, Erskine HE, Eskandarieh S, Esteghamati A, Estep K, Farinha CSeS, Faro A, Farzadfar F, Feigin VL, Fereshtehnejad S-M, Fernandes JC, Ferrari AJ, Feyissa TR, Filip I, Finegold S, Fischer F, Fitzmaurice C, Flaxman AD, Foigt N, Frank T, Fraser M, Fullman N, Fürst T, Furtado JM, Gakidou E, Garcia-Basteiro AL, Gebre T, Gebregergs GB, Gebrehiwot TT, Gebremichael DY, Geleijnse JM, Genova-Maleras R, Gesesew HA, Gething PW, Gillum RF, Giref AZ, Giroud M, Giussani G, Godwin WW, Gold AL, Goldberg EM, Gona PN, Gopalani SV, Gouda HN, Goulart

AC, Griswold M, Gupta R, Gupta T, Gupta V, Gupta PC, Haagsma JA, Hafezi-Nejad N, Hailu AD, Hailu GB, Hamadeh RR, Hambisa MT, Hamidi S, Hammami M, Hancock J, Handal AJ, Hankey GJ, Hao Y, Harb HL, Hareri HA, Hassanvand MS, Havmoeller R, Hay SI, He F, Hedayati MT, Henry NJ, Heredia-Pi IB, Herteliu C, Hoek HW, Horino M, Horita N, Hosgood HD, Hostiuc S, Hotez PJ, Hoy DG, Huynh C, Iburg KM, Ikeda C, Ileanu BV, Ireaso AA, Irvine CMS, Islam SMS, Jacobsen KH, Jahanmehr N, Jakovljevic MB, Javanbakht M, Jayaraman SP, Jeemon P, Jha V, John D, Johnson CO, Johnson SC, Jonas JB, Jürisson M, Kabir Z, Kadel R, Kahsay A, Kamal R, Karch A, Karimi SM, Karimkhani C, Kasaeian A, Kassaw NA, Kassebaum NJ, Katikireddi SV, Kawakami N, Keiyoro PN, Kemmer L, Kesavachandran CN, Khader YS, Khan EA, Khang Y-H, Khoja ATA, Khosravi MH, Khosravi A, Khubchandani J, Kiadaliri AA, Kieling C, Kievlan D, Kim YJ, Kim D, Kimokoti RW, Kinfu Y, Kisson N, Kivimaki M, Knudsen AK, Kopec JA, Kosen S, Koul PA, Koyanagi A, Kulikoff XR, Kumar GA, Kumar P, Kutz M, Kyu HH, Lal DK, Lalloo R, Lambert TLN, Lan Q, Lansingh VC, Larsson A, Lee PH, Leigh J, Leung J, Levi M, Li Y, Li Kappe D, Liang X, Liben ML, Lim SS, Liu PY, Liu A, Liu Y, Lodha R, Logroscino G, Lorkowski S, Lotufo PA, Lozano R, Lucas TCD, Ma S, Macarayan ERK, Maddison ER, Magdy Abd El Razek M, Majdan M, Majdzadeh R, Majeed A, Malekzadeh R, Malhotra R, Malta DC, Manguerra H, Manyazewal T, Mapoma CC, Marczak LB, Markos D, Martinez-Raga J, Martins-Melo FR, Martopullo I, McAlinden C, McGaughey M, McGrath JJ, Mehata S, Meier T, Meles KG, Memiah P, Memish ZA, Mengesha MM, Mengistu DT, Menota BG, Mensah GA, Meretoja TJ, Meretoja A, Millea A, Miller TR, Minnig S, Mirarefin M, Mirrahimov EM, Misganaw A, Mishra SR, Mohamed IA, Mohammad KA, Mohammadi A, Mohammed S, Mokdad AH, Mola GLD, Mollenkopf SK, Molokhia M, Monasta L, Montañez JC, Montico M, Mooney MD, Moradi-Lakeh M, Moraga P, Morawska L, Morozoff C, Morrison SD, Mountjoy-Venning C, Mruts KB, Muller K, Murthy GVS, Musa KI, Nachega JB, Naheed A, Naldi L, Nangia V, Nascimento BR, Nasher JT, Natarajan G, Negoi I, Ngunjiri JW, Nguyen CT, Nguyen QL, Nguyen TH, Nguyen G, Nguyen M, Nichols E, Ningrum DNA, Nong VM, Noubiap JJN, Ogbo FA, Oh I-H, Okoro A, Olagunju AT, Olsen HE, Olusanya BO, Olusanya JO, Ong K, Opio JN, Oren E, Ortiz A, Osman M, Ota E, Pa M, Pacella RE, Pakhale S, Pana A, Panda BK, Panda-Jonas S, Papachristou C, Park E-K, Patten SB, Patton GC, Paudel D, Paulson K, Pereira DM, Perez-Ruiz F, Perico N, Pervaiz A, Petzold M, Phillips MR, Pigott DM, Pinho C, Plass D, Pletcher MA,

Polinder S, Postma MJ, Pourmalek F, Purcell C, Qorbani M, Quintanilla BPA, Radfar A, Rafay A, Rahimi-Movaghar V, Rahman MHU, Rahman M, Rai RK, Ranabhat CL, Rankin Z, Rao PC, Rath GK, Rawaf S, Ray SE, Rehm J, Reiner RC, Reitsma MB, Remuzzi G, Rezaei S, Rezai MS, Rokni MB, Ronfani L, Roshandel G, Roth GA, Rothenbacher D, Ruhago GM, Sa R, Saadat S, Sachdev PS, Sadat N, Safdarian M, Safi S, Safiri S, Sagar R, Sahathevan R, Salama J, Salamati P, Salomon JA, Samy AM, Sanabria JR, Sanchez-Niño MD, Santomauro D, Santos IS, Santric Milicevic MM, Sartorius B, Satpathy M, Schmidt MI, Schneider IJC, Schulhofer-Wohl S, Schutte AE, Schwebel DC, Schwendicke F, Sepanlou SG, Servan-Mori EE, Shackelford KA, Shahrzad S, Shaikh MA, Shamsipour M, Shamsizadeh M, Sharma J, Sharma R, She J, Sheikhabaehi S, Shey M, Shi P, Shields C, Shigematsu M, Shiri R, Shirude S, Shiue I, Shoman H, Shrimel MG, Sigfusdottir ID, Silpakit N, Silva JP, Singh JA, Singh A, Skiadaresi E, Sligar A, Smith DL, Smith A, Smith M, Sobaih BHA, Soneji S, Sorensen RJD, Soriano JB, Sreeramareddy CT, Srinivasan V, Stanaway JD, Stathopoulou V, Steel N, Stein DJ, Steiner C, Steinke S, Stokes MA, Strong M, Strub B, Subart M, Sufiyan MB, Sunguya BF, Sur PJ, Swaminathan S, Sykes BL, Tabarés-Seisdedos R, Tadakamadla SK, Takahashi K, Takala JS, Talongwa RT, Tarawneh MR, Tavakkoli M, Taveira N, Tegegne TK, Tehrani-Banihashemi A, Temsah M-H, Terkawi AS, Thakur JS, Thamsuwan O, Thankappan KR, Thomas KE, Thompson AH, Thomson AJ, Thrift AG, Tobe-Gai R, Topor-Madry R, Torre A, Tortajada M, Towbin JA, Tran BX, Troeger C, Truelsen T, Tsoi D, Tuzcu EM, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Undurraga EA, Updike R, Uthman OA, Uzochukwu BSC, van Boven JFM, Vasankari T, Venketasubramanian N, Violante FS, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wakayo T, Wallin MT, Wang Y-P, Weiderpass E, Weintraub RG, Weiss DJ, Werdecker A, Westerman R, Whetter B, Whiteford HA, Wijeratne T, Wiysonge CS, Woldeyes BG, Wolfe CDA, Woodbrook R, Workicho A, Xavier D, Xiao Q, Xu G, Yaghoubi M, Yakob B, Yano Y, Yaseri M, Yimam HH, Yonemoto N, Yoon S-J, Yotebieng M, Younis MZ, Zaidi Z, Zaki MES, Zegeye EA, Zenebe ZM, Zerfu TA, Zhang AL, Zhang X, Zipkin B, Zodpey S, Lopez AD, Murray CJL. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1151-210.

4. Askoxylakis V, Thieke C, Pleger ST, Most P, Tanner J, Lindel K, Katus HA, Debus J, Bischof M. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. *BMC Cancer*. 2010;10:105.
5. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, Kadam UT, Kwok CS, Clark AB, Murchie P, Buchan I, Hannaford PC, Myint PK. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1095-104.
6. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
7. Christ M, Stork S, Dorr M, Heppner HJ, Muller C, Wachter R, Riemer U, Trend HFGP. Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):1009-18.
8. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespiello AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet*. 2018;391(10120):572-80.
9. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jimenez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P, American Heart Association Council on E, Prevention Statistics C, Stroke Statistics S. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
10. Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*. 1982;65(6):1213-23.
11. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, Arena R, Fletcher GF, Forman DE, Kitzman DW, Lavie CJ, Myers J, European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, American Heart A. EACPR/AHA Scientific

Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012;126(18):2261-74.

12. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, Harjola V-P, Hill L, Lainscak M, Lund LH, Metra M, Ponikowski P, Riley J, Seferović PM, Piepoli MF. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):3-15.

13. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002;346(11):793-801.

14. Mancini D, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of Peak Exercise Oxygen Consumption for Optimal Timing of Cardiac Transplantation in Ambulatory Patients With Heart Failure. *Circulation*. 1991;83:778-86.

15. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1370-80.

16. Scharhag J, Schneider G, Urhausen A, Rochette V, Kramann B, Kindermann W. Athlete's heart: right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(10):1856-63.

17. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*. 1975;56(1):56-64.

18. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322(22):1561-6.

19. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1454-9.

20. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, Manolio TA, Dries DL, Siscovick DS. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2207-15.

21. Lieb W, Gona P, Larson MG, Aragam J, Zile MR, Cheng S, Benjamin EJ, Vasan RS. The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical

correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):870-8.

22. Velagaleti RS, Gona P, Pencina MJ, Aragam J, Wang TJ, Levy D, D'Agostino RB, Lee DS, Kannel WB, Benjamin EJ, Vasan RS. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2014;113(1):117-22.

23. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL, Jr. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol*. 2008;101(3A):3-8.

24. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2148-59.

25. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL, American College of Cardiology F, American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.

26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803.

27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force M. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.

28. Brunner-La Rocca HP, Weilenmann D, Follath F, Schlumpf M, Rickli H, Schalcher C, Maly FE, Candinas R, Kiowski W. Oxygen uptake kinetics during low level exercise in patients with heart failure: relation to neurohormones, peak oxygen consumption, and clinical findings. *Heart*. 1999;81(2):121-7.
29. de Groote P, Dagorn J, Soudan B, Lamblin N, McFadden E, Bauters C. B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1584-9.
30. Passino C, Poletti R, Bramanti F, Prontera C, Clerico A, Emdin M. Neurohormonal activation predicts ventilatory response to exercise and functional capacity in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(1):46-53.
31. Felker GM, Whellan D, Kraus WE, Clare R, Zannad F, Donahue M, Adams K, McKelvie R, Pina IL, O'Connor CM, Investigators H-A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and exercise capacity in chronic heart failure: data from the Heart Failure and a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) study. *Am Heart J*. 2009;158(4 Suppl):S37-44.
32. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension*. 1996;28(1):22-30.
33. Yasumoto K, Takata M, Ueno H, Tomita S, Tomoda F, Inoue H. Relation of plasma brain and atrial natriuretic peptides to left ventricular geometric patterns in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1999;12(9 Pt 1):921-4.
34. Lukowicz TV, Fischer M, Hense HW, Doring A, Stritzke J, Riegger G, Schunkert H, Luchner A, Investigators M. BNP as a marker of diastolic dysfunction in the general population: Importance of left ventricular hypertrophy. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):525-31.
35. Nadir MA, Gandy S, Ireland S, MacDonald T, Dow E, Houston G, Lang C, Struthers A. An increased B-type natriuretic peptide in the absence of a cardiac abnormality identifies those whose left ventricular mass will increase over time. *JACC Heart Fail*. 2015;3(1):87-93.
36. Amery A, Julius S, Whitlock LS, Conway J. Influence of hypertension on the hemodynamic response to exercise. *Circulation*. 1967;36(2):231-7.

37. McDiarmid AK, Swoboda PP, Erhayiem B, Lancaster RE, Lyall GK, Broadbent DA, Dobson LE, Musa TA, Ripley DP, Garg P, Greenwood JP, Ferguson C, Plein S. Athletic Cardiac Adaptation in Males Is a Consequence of Elevated Myocyte Mass. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):e003579.
38. Missault LH, Duprez DA, Brandt AA, de Buyzere ML, Adang LT, Clement DL. Exercise performance and diastolic filling in essential hypertension. *Blood Press*. 1993;2(4):284-8.
39. Tomiyama H, Doba N, Kushiro T, Yamashita M, Kanmatsuse K, Kajiwara N, Yoshida H, Hinohara S. Prospective studies on left ventricular geometric patterns and exercise tolerance in unmedicated men with borderline and mild hypertension. *J Hypertens*. 1996;14(10):1223-8.
40. Fagard RH, Lijnen PJ. Reduction of left ventricular mass by antihypertensive treatment does not improve exercise performance in essential hypertension. *J Hypertens*. 1997;15:309-17.
41. Gharavi AG, Diamond JA, Goldman AY, Coplan NL, Jhang JS, Steinmetz M, Goldsmith R, Phillips RA. Resting diastolic function and left ventricular mass are related to exercise capacity in hypertensive men but not in women. *Am J Hypertens*. 1998;11(10):1252-7.
42. Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL, Bella JN, Andersen UB, Dige-Petersen H, Rokkedal J, Ibsen H. Maximal exercise capacity is related to cardiovascular structure in patients with longstanding hypertension. A LIFE substudy. Losartan Intervention For Endpoint-Reduction in Hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(12):1205-10.
43. Pierson LM, Bacon SL, Sherwood A, Hinderliter AL, Babyak M, Gullette EC, Waugh R, Blumenthal JA. Association between exercise capacity and left ventricular geometry in overweight patients with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2004;94(10):1322-5.
44. Lam CS, Grewal J, Borlaug BA, Ommen SR, Kane GC, McCully RB, Pellikka PA. Size, shape, and stamina: the impact of left ventricular geometry on exercise capacity. *Hypertension*. 2010;55(5):1143-9.
45. IPCS, IOMC (2001) Biomarkers In Risk Assessment: Validity And Validation <http://www.inchem.org> [cited Sep 13 2018] Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>.

46. Group BDW. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
47. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation.* 2007;115(8):949-52.
48. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;50(25):2357-68.
49. Kerkela R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiovascular Physiology and Metabolic Events. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(10):e002423.
50. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng.* 2018;12:2.
51. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart failure clinics.* 2018;14(1):13-25.
52. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 1981;28(1):89-94.
53. Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F, Hock D, Pipkorn R, Forssmann WG. Isolation and structural analysis of "urodilatin", a new peptide of the cardiodilatin-(ANP)-family, extracted from human urine. *Klin Wochenschr.* 1988;66(17):752-9.
54. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988;332(6159):78-81.
55. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;168(2):863-70.
56. Best PJ, Burnett JC, Wilson SH, Holmes DR, Jr., Lerman A. Dendroaspis natriuretic peptide relaxes isolated human arteries and veins. *Cardiovasc Res.* 2002;55(2):375-84.
57. Yandle TG, Richards AM. B-type Natriuretic Peptide circulating forms: Analytical and bioactivity issues. *Clin Chim Acta.* 2015;448:195-205.
58. Braunwald E, Ross J, Jr., Sonnenblick EH. Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. *N Engl J Med.* 1967;277(19):794-800, 53-63, 910-20, 62-71, 1012-22.

59. Packer M. The neurohormonal hypothesis: A theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(1):248-54.
60. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;214(3):1175-83.
61. HUGO Gene Nomenclature Committee - Symbol Report for NPPB [Internet]. 2018 [cited Sep 16 2018]. Available from: https://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=HGNC:7940.
62. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):611-7.
63. Palmer SC, Yandle TG, Nicholls MG, Frampton CM, Richards AM. Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(9):832-9.
64. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, Missov ED, Clerico A, Tognoni G, Cohn JN, Val-He FTI. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem*. 2006;52(8):1528-38.
65. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, Sutherland P, Omland T, Vasan RS. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol*. 2002;90(3):254-8.
66. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(5):976-82.
67. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Heublein DM, Burnett JC, Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):345-53.
68. Lam CS, Cheng S, Choong K, Larson MG, Murabito JM, Newton-Cheh C, Bhasin S, McCabe EL, Miller KK, Redfield MM, Vasan RS, Coviello AD, Wang TJ.

Influence of sex and hormone status on circulating natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(6):618-26.

69. Krim SR, Vivo RP, Krim NR, Qian F, Cox M, Ventura H, Hernandez AF, Bhatt DL, Fonarow GC. Racial/Ethnic differences in B-type natriuretic peptide levels and their association with care and outcomes among patients hospitalized with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(4):345-52.

70. Tromp J, Richards AM, Tay WT, Teng TK, Yeo PSD, Sim D, Jaufeerally F, Leong G, Ong HY, Ling LH, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T, Voors AA, van der Meer P, de Boer RA, Lam CSP. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and prognosis in Caucasian vs. Asian patients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):279-87.

71. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.* 2004;109(5):594-600.

72. Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, Canham RM, Chung AK, Leonard D, Wians FH, Jr., de Lemos JA. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation.* 2005;112(14):2163-8.

73. Frankenstein L, Remppis A, Nelles M, Schaelling B, Schellberg D, Katus H, Zugck C. Relation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and their prognostic power in chronic stable heart failure to obesity status. *Eur Heart J.* 2008;29(21):2634-40.

74. Lam CS, Burnett JC, Jr., Costello-Boerrigter L, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(11):1193-202.

75. Diez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):167-76.

76. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2004;350(7):655-63.

77. McKie PM, Cataliotti A, Lahr BD, Martin FL, Redfield MM, Bailey KR, Rodeheffer RJ, Burnett JC, Jr. The prognostic value of N-terminal pro-B-type

natriuretic peptide for death and cardiovascular events in healthy normal and stage A/B heart failure subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(19):2140-7.

78. Collaboration NPS. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(10):840-9.

79. Glick D, DeFilippi CR, Christenson R, Gottdiener JS, Seliger SL. Long-term trajectory of two unique cardiac biomarkers and subsequent left ventricular structural pathology and risk of incident heart failure in community-dwelling older adults at low baseline risk. *JACC Heart Fail.* 2013;1(4):353-60.

80. York MK, Gupta DK, Reynolds CF, Farber-Eger E, Wells QS, Bachmann KN, Xu M, Harrell FE, Jr., Wang TJ. B-Type Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients With and Without Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2079-88.

81. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest.* 1995;96(3):1280-7.

82. Yamamoto K, Burnett JC, Jr., Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension.* 1996;28(6):988-94.

83. Luchner A, Burnett JC, Jr., Jougasaki M, Hense HW, Heid IM, Muders F, Riegger GA, Schunkert H. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens.* 2000;18(8):1121-8.

84. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA.* 2002;288(10):1252-9.

85. de Lemos JA, McGuire DK, Khera A, Das SR, Murphy SA, Omland T, Drazner MH. Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Am Heart J.* 2009;157(4):746-53 e2.

86. Xanthakis V, Larson MG, Wollert KC, Aragam J, Cheng S, Ho J, Coglianese E, Levy D, Colucci WS, Michael Felker G, Benjamin EJ, Januzzi JL, Wang TJ, Vasan

RS. Association of novel biomarkers of cardiovascular stress with left ventricular hypertrophy and dysfunction: implications for screening. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):e000399.

87. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation.* 2004;109(25):3176-81.

88. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation.* 2002;105(5):595-601.

89. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J.* 2005;26(21):2277-84.

90. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, Goto Y, Nonogi H. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):742-8.

91. Troughton RW, Richards AM. B-type natriuretic peptides and echocardiographic measures of cardiac structure and function. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(2):216-25.

92. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(3):287-96.

93. Maisel AS, et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med.* 2002;347(3):161-7.

94. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Breathing Not Properly Multinational Study I. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(3):161-7.

95. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. The N-

terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005;95(8):948-54.

96. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med.* 2004;350(7):647-54.

97. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, Mant J, Failure NGDGfAH. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015;350:h910.

98. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, Hoes AW. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart.* 2011;97(12):959-63.

99. Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Oremus M, McKelvie R, Balion C, Brown JA, Ali U, Bustamam A, Soheli N, Raina P. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2014;19(4):439-51.

100. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, Swedberg K, Desai AS, Gong J, Shi VC, Solomon SD. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2425-36.

101. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, Persson H, McMurray JJ, Zile MR, Komajda M, Massie BM, Carson PE. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial. *Circ Heart Fail.* 2011;4(5):569-77.

102. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, Cecere M, Petraglia L, Pagano G, Fimiani L, Rengo G, Leosco D, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):148-58.

103. van Amerongen MJ, Engel FB. Features of cardiomyocyte proliferation and its potential for cardiac regeneration. *J Cell Mol Med.* 2008;12(6A):2233-44.

104. Lázár E, Sadek HA, Bergmann O. Cardiomyocyte renewal in the human heart: insights from the fall-out. *European Heart Journal.* 2017;38(30):2333-42.

105. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569-82.
106. Dorn GW, 2nd, Robbins J, Sugden PH. Phenotyping hypertrophy: eschew obfuscation. *Circ Res.* 2003;92(11):1171-5.
107. Sedgwick W. A case of great hypertrophy of the heart. *The Lancet.* 1854;64(1625):332-4.
108. Peña C. Massive cardiac hypertrophy: Report of 15 hearts weighing 1,000 Gm. or more. *Am J Cardiol.* 1963;11(1):18-23.
109. Grant RP. Aspects of cardiac hypertrophy. *Am Heart J.* 1953;46(1):154-8.
110. Linzbach AJ. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. *Am J Cardiol.* 1960;5:370-82.
111. Kannel WB, Dannenberg AL, Levy D. Population implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 1987;60(17):85I-93I.
112. Kannel WB, Levy D, Cupples LA. Left ventricular hypertrophy and risk of cardiac failure: insights from the Framingham Study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987;10 Suppl 6:S135-40.
113. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(4):879-84.
114. Spaich S, Katus HA, Backs J. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white-or rather fifty shades of gray? *Front Physiol.* 2015;6:202.
115. Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation.* 2004;109(13):1580-9.
116. O'Neill TW, Barry M, Smith M, Graham IM. Diagnostic value of the apex beat. *Lancet.* 1989;1(8635):410-1.
117. Danzer C. The cardiothoracic ratio: an index of cardiac enlargement. *Am J Med Sci.* 1919;157(4):513-21.
118. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, De Backer G, Heagerty AM, Agewall S, Bochud M, Borghi

C, Boutouyrie P, Brguljan J, Bueno H, Caiani EG, Carlberg B, Chapman N, Cífková R, Cleland JGF, Collet J-P, Coman IM, de Leeuw PW, Delgado V, Dendale P, Diener H-C, Dorobantu M, Fagard R, Farsang C, Ferrini M, Graham IM, Grassi G, Haller H, Hobbs FDR, Jelakovic B, Jennings C, Katus HA, Kroon AA, Leclercq C, Lovic D, Lurbe E, Manolis AJ, McDonagh TA, Messerli F, Muiesan ML, Nixdorff U, Olsen MH, Parati G, Perk J, Piepoli MF, Polonia J, Ponikowski P, Richter DJ, Rimoldi SF, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Simpson IA, Sousa-Uva M, Stanton AV, van de Borne P, Vardas P, Volpe M, Wassmann S, Windecker S, Zamorano JL, Windecker S, Aboyans V, Agewall S, Barbato E, Bueno H, Coca A, Collet J-P, Coman IM, Dean V, Delgado V, Fitzsimons D, Gaemperli O, Hindricks G, Jung B, Jüni P, Katus HA, Knuuti J, Lancellotti P, Leclercq C, McDonagh TA, Piepoli MF, Ponikowski P, Richter DJ, Roffi M, Shlyakhto E, Simpson IA, Sousa-Uva M, Zamorano JL, Tsioufis C, Lurbe E, Kreuz R, Bochud M, Rosei EA, Jelakovic B, Azizi M, Januszewics A, Kahan T, Polonia J, van de Borne P, Williams B, Borghi C, Mancia G, Parati G, Clement DL, Coca A, Manolis A, Lovic D, Benkhedda S, Zelveian P, Siostrzonek P, Najafov R, Pavlova O, De Pauw M, Dizdarevic-Hudic L, Raev D, Karpettas N, Linhart A, Olsen MH, Shaker AF, Viigimaa M, Metsärinne K, Vavlukis M, Halimi J-M, Pagava Z, Schunkert H, Thomopoulos C, Páll D, Andersen K, Shechter M, Mercurio G, Bajraktari G, Romanova T, Trušinskis K, Saade GA, Sakalyte G, Noppe S, DeMarco DC, Caraus A, Wittekoek J, Aksnes TA, Jankowski P, Polonia J, Vinereanu D, Baranova EI, Foscoli M, Dikic AD, Filipova S, Fras Z, Bertomeu-Martínez V, Carlberg B, Burkard T, Sdiri W, Aydogdu S, Sirenko Y, Brady A, Weber T, Lazareva I, Backer TD, Sokolovic S, Jelakovic B, Widimsky J, Viigimaa M, Pörsti I, Denolle T, Krämer BK, Stergiou GS, Parati G, Trušinskis K, Miglinas M, Gerdtts E, Tykarski A, de Carvalho Rodrigues M, Dorobantu M, Chazova I, Lovic D, Filipova S, Brguljan J, Segura J, Gottsäter A, Pechère-Bertschi A, Erdine S, Sirenko Y, Brady A. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018.

119. Alkema M, Spitzer E, Soliman OI, Loewe C. Multimodality Imaging for Left Ventricular Hypertrophy Severity Grading: A Methodological Review. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2016;24(4):257-67.

120. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU.

Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.

121. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550-8.

122. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A, Italian Society of H. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*. 2012;26(6):343-9.

123. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, Donal E, Kahan T, Mancia G, Redon J, Schmieder R, Williams B, Agabiti-Rosei E. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(9):945-60.

124. Hombach V, Kelle S, Gebker R, Nagel E, Thiele H, Schulz-Menger J, Bruder O, Fleck E, Katus HA, Kelm M. Durchführung und Befundung der kardialen Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT). *Der Kardiologe*. 2015;9(5):337-47.

125. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57(6):450-8.

126. Codella NC, Lee HY, Fieno DS, Chen DW, Hurtado-Rua S, Kochar M, Finn JP, Judd R, Goyal P, Schenendorf J, Cham MD, Devereux RB, Prince M, Wang Y, Weinsaft JW. Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(1):137-46.

127. Lindner O, Bauersachs J, Bengel F, Burchert W, vom Dahl J, Dörr R, Hacker M, Kelm M, Rassaf T, Rischpler C, Schäfer W, Schäfers M, Silber S, Zimmermann R. Positionspapier Nuklearkardiologie – Update 2018. *Der Kardiologe*. 2018.

128. Lam CS, Liu X, Yang Q, Larson MG, Pencina MJ, Aragam J, Redfield MM, Benjamin EJ, Vasan RS. Familial aggregation of left ventricular geometry and

association with parental heart failure: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3(6):492-8.

129. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Massaro J, Aragam J, Benjamin EJ, Vasani RS. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;122(6):570-8.

130. Lieb W, Xanthakis V, Sullivan LM, Aragam J, Pencina MJ, Larson MG, Benjamin EJ, Vasani RS. Longitudinal tracking of left ventricular mass over the adult life course: clinical correlates of short- and long-term change in the Framingham offspring study. *Circulation.* 2009;119(24):3085-92.

131. Wild PS, Sinning CR, Roth A, Wilde S, Schnabel RB, Lubos E, Zeller T, Keller T, Lackner KJ, Blettner M, Vasani RS, Munzel T, Blankenberg S. Distribution and categorization of left ventricular measurements in the general population: results from the population-based Gutenberg Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(5):604-13.

132. Salton CJ, Chuang ML, O'Donnell CJ, Kupka MJ, Larson MG, Kissinger KV, Edelman RR, Levy D, Manning WJ. Gender differences and normal left ventricular anatomy in an adult population free of hypertension. A cardiovascular magnetic resonance study of the Framingham Heart Study Offspring cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(6):1055-60.

133. Subramanya V, Zhao D, Ouyang P, Lima JA, Vaidya D, Ndumele CE, Bluemke DA, Shah SJ, Guallar E, Nwabuo CC, Allison MA, Heckbert SR, Post WS, Michos ED. Sex hormone levels and change in left ventricular structure among men and post-menopausal women: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Maturitas.* 2018;108:37-44.

134. Cavasin MA, Sankey SS, Yu AL, Menon S, Yang XP. Estrogen and testosterone have opposing effects on chronic cardiac remodeling and function in mice with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(5):H1560-9.

135. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group for the Women's Health Initiative I. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-33.

136. MacMahon SW, Wilcken DE, Macdonald GJ. The effect of weight reduction on left ventricular mass. A randomized controlled trial in young, overweight hypertensive patients. *N Engl J Med*. 1986;314(6):334-9.
137. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(5):1251-60.
138. Givvimani S, Munjal C, Gargoum R, Sen U, Tyagi N, Vacek JC, Tyagi SC. Hydrogen sulfide mitigates transition from compensatory hypertrophy to heart failure. *J Appl Physiol (1985)*. 2011;110(4):1093-100.
139. Drazner MH, Dries DL, Peshock RM, Cooper RS, Klassen C, Kazi F, Willett D, Victor RG. Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population: the Dallas Heart Study. *Hypertension*. 2005;46(1):124-9.
140. Fernandes-Silva MM, Shah AM, Hegde S, Goncalves A, Claggett B, Cheng S, Nadruz W, Kitzman DW, Konety SH, Matsushita K, Mosley T, Lam CS, Borlaug BA, Solomon SD. Race-Related Differences in Left Ventricular Structural and Functional Remodeling in Response to Increased Afterload: The ARIC Study. *JACC Heart Fail*. 2017;5(3):157-65.
141. Mosterd A, D'Agostino RB, Silbershatz H, Sytkowski PA, Kannel WB, Grobbee DE, Levy D. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med*. 1999;340(16):1221-7.
142. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Negri F, Grassi G, Mancia G. Prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in human hypertension: an updated review. *J Hypertens*. 2012;30(11):2066-73.
143. Volzke H, Stritzke J, Kuch B, Schmidt CO, Ludemann J, Doring A, Schunkert H, Hense HW. Regional differences in the prevalence of left ventricular hypertrophy within Germany. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(3):392-400.
144. Fox ER, Taylor J, Taylor H, Han H, Samdarshi T, Arnett D, Myerson M. Left ventricular geometric patterns in the Jackson cohort of the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) Study: clinical correlates and influences on systolic and diastolic dysfunction. *Am Heart J*. 2007;153(2):238-44.
145. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH. Left Ventricular Geometry and Survival in Patients With Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2006;97(7):959-63.

146. Carabello BA. Volume overload. *Heart failure clinics*. 2012;8(1):33-42.
147. Gerdes AM, Kellerman SE, Moore JA, Muffly KE, Clark LC, Reaves PY, Malec KB, McKeown PP, Schocken DD. Structural remodeling of cardiac myocytes in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 1992;86(2):426-30.
148. Imamura T, McDermott PJ, Kent RL, Nagatsu M, Cooper Gt, Carabello BA. Acute changes in myosin heavy chain synthesis rate in pressure versus volume overload. *Circ Res*. 1994;75(3):418-25.
149. Matsuo T, Carabello BA, Nagatomo Y, Koide M, Hamawaki M, Zile MR, McDermott PJ. Mechanisms of cardiac hypertrophy in canine volume overload. *Am J Physiol*. 1998;275(1 Pt 2):H65-74.
150. Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From Left Ventricular Hypertrophy to Dysfunction and Failure. *Circ J*. 2016;80(3):555-64.
151. Lorell Bea. Left Ventricular Hypertrophy: Pathogenesis, Detection, and Prognosis. *Circulation*. 2000;102(4):470-9.
152. Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Separate and joint influences of obesity and mild hypertension on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(1):130-4.
153. Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(7):655-68.
154. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels VV, Abelmann WH, Harlan WR. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *Am J Cardiol*. 1992;69(17):1458-66.
155. Iriarte M, Murga N, Sagastagoitia D, Morillas M, Boveda J, Molinero E, Etxebeste J, Salcedo A, Rodriguez E, Ormaetxe JM, et al. Classification of hypertensive cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1993;14 Suppl J:95-101.
156. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Ventura HO, Dunn FG, Oigman W, Frohlich ED. Clinical and hemodynamic determinants of left ventricular dimensions. *Arch Intern Med*. 1984;144(3):477-81.
157. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisin ED, Dreslinski GR, Ventura HO, Oigman W, Frohlich ED, Dunn FG. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med*. 1983;99(6):757-61.
158. Woodiwiss AJ, Norton GR. Obesity and left ventricular hypertrophy: the hypertension connection. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(4):539.

159. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Group ESCSD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
160. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerds E, de Simone G. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart*. 2011;97(4):301-7.
161. Cioffi G, de Simone G, Cramariuc D, Mureddu GF, Gerds E. Inappropriately high left-ventricular mass in asymptomatic mild-moderate aortic stenosis. *J Hypertens*. 2012;30(2):421-8.
162. Garcia D, Pibarot P, Kadem L, Durand LG. Respective impacts of aortic stenosis and systemic hypertension on left ventricular hypertrophy. *J Biomech*. 2007;40(5):972-80.
163. Wisenbaugh T, Spann JF, Carabello BA. Differences in myocardial performance and load between patients with similar amounts of chronic aortic versus chronic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3(4):916-23.
164. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Engl J Med*. 1971;285(26).
165. Tennant R, Wiggers C. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol*. 1935;112(2):351-61.
166. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81(4):1161-72.
167. Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. *Current cardiology reports*. 2017;19(8):71.
168. Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther*. 2010;128(1):191-227.
169. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation*. 2013;128(4):388-400.
170. Tham YK, Bernardo BC, Ooi JY, Weeks KL, McMullen JR. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. *Arch Toxicol*. 2015;89(9):1401-38.

171. Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;97:245-62.
172. Frieler RA, Mortensen RM. Immune cell and other noncardiomyocyte regulation of cardiac hypertrophy and remodeling. *Circulation.* 2015;131(11):1019-30.
173. Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res.* 2013;113(6):709-24.
174. Neubauer S. The Failing Heart - An Engine Out of Fuel. *N Engl J Med.* 2007;356(11):1140-51.
175. Camici PG, Olivetto I, Rimoldi OE. The coronary circulation and blood flow in left ventricular hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(4):857-64.
176. González A, Ravassa S, López B, Moreno M, Beaumont J, San José G, Querejeta R, Bayés-Genis A, Díez J. Myocardial Remodeling in Hypertension: Toward a New View of Hypertensive Heart Disease. *Hypertension.* 2018;72(3):549-58.
177. Velagaleti RS, Gona P, Levy D, Aragam J, Larson MG, Tofler GH, Lieb W, Wang TJ, Benjamin EJ, Vasan RS. Relations of biomarkers representing distinct biological pathways to left ventricular geometry. *Circulation.* 2008;118(22):2252-8, 5p following 8.
178. Molkenkin JD, Lu JR, Antos CL, Markham B, Richardson J, Robbins J, Grant SR, Olson EN. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell.* 1998;93(2):215-28.
179. de Simone G, Kitzman DW, Chinali M, Oberman A, Hopkins PN, Rao DC, Arnett DK, Devereux RB. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study. *Eur Heart J.* 2005;26(10):1039-45.
180. Rodrigues PG, Leite-Moreira AF, Falcao-Pires I. Myocardial reverse remodeling: how far can we rewind? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(11):H1402-22.
181. Palmieri V, Wachtell K, Gerds E, Bella JN, Papademetriou V, Tuxen C, Nieminen MS, Dahlof B, de Simone G, Devereux RB. Left ventricular function and hemodynamic features of inappropriate left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension: the LIFE study. *Am Heart J.* 2001;141(5):784-91.
182. Lin M, Sumimoto T, Hiwada K. Left ventricular geometry and cardiac function in mild to moderate essential hypertension. *Hypertens Res.* 1995;18(2):151-7.

183. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Abnormal segmental relaxation patterns in hypertensive disease and symptomatic diastolic dysfunction detected by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(8):899-906.
184. Marciniak A, Claus P, Sutherland GR, Marciniak M, Karu T, Baltabaeva A, Merli E, Bijmens B, Jahangiri M. Changes in systolic left ventricular function in isolated mitral regurgitation. A strain rate imaging study. *Eur Heart J.* 2007;28(21):2627-36.
185. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1970;72(6):813-22.
186. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J, 3rd, Feinleib M, Castelli WP. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation.* 1987;75(1 Pt 2):126-33.
187. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol.* 1987;60(7):560-5.
188. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1989;110(2):101-7.
189. Post WS, Larson MG, Levy D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1994;90(1):179-85.
190. Bikkina M, Levy D, Evans JC, Larson MG, Benjamin EJ, Wolf PA, Castelli WP. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994;272(1):33-6.
191. Fox ER, Taylor HA, Jr., Benjamin EJ, Ding J, Liebson PR, Arnett D, Quin EM, Skelton TN. Left ventricular mass indexed to height and prevalent MRI cerebrovascular disease in an African American cohort: the Atherosclerotic Risk in Communities study. *Stroke.* 2005;36(3):546-50.
192. Abdi-Ali A, Miller RJH, Southern D, Zhang M, Mikami Y, Knudtson M, Heydari B, Howarth AG, Lydell CP, James MT, Wilton SB, White JA. LV Mass Independently Predicts Mortality and Need for Future Revascularization in Patients Undergoing Diagnostic Coronary Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017.

193. Nepper-Christensen L, Lonborg J, Ahtarovski KA, Hofsten DE, Kyhl K, Ghotbi AA, Schoos MM, Goransson C, Bertelsen L, Kober L, Helqvist S, Pedersen F, Saunamaki K, Jorgensen E, Kelbaek H, Holmvang L, Vejlstrup N, Engstrom T. Left Ventricular Hypertrophy Is Associated With Increased Infarct Size and Decreased Myocardial Salvage in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(1).
194. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, Agarwal V, Krishnamoorthy P, Grodzicki T, Messerli FH. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol.* 2014;114(7):1049-52.
195. Aro AL, Reinier K, Phan D, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Nichols GA, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Left-ventricular geometry and risk of sudden cardiac arrest in patients with preserved or moderately reduced left-ventricular ejection fraction. *Europace.* 2017;19(7):1146-52.
196. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Levy D. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997;336(19):1350-5.
197. Neeland IJ, Drazner MH, Berry JD, Ayers CR, deFilippi C, Seliger SL, Nambi V, McGuire DK, Omland T, de Lemos JA. Biomarkers of chronic cardiac injury and hemodynamic stress identify a malignant phenotype of left ventricular hypertrophy in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(2):187-95.
198. Seliger SL, de Lemos J, Neeland IJ, Christenson R, Gottdiener J, Drazner MH, Berry J, Sorkin J, deFilippi C. Older Adults, "Malignant" Left Ventricular Hypertrophy, and Associated Cardiac-Specific Biomarker Phenotypes to Identify the Differential Risk of New-Onset Reduced Versus Preserved Ejection Fraction Heart Failure: CHS (Cardiovascular Health Study). *JACC Heart Fail.* 2015;3(6):445-55.
199. Desai RV, Ahmed MI, Mujib M, Aban IB, Zile MR, Ahmed A. Natural history of concentric left ventricular geometry in community-dwelling older adults without heart failure during seven years of follow-up. *Am J Cardiol.* 2011;107(2):321-4.
200. Meerson FZ. Compensatory hyperfunction of the heart and cardiac insufficiency. *Circ Res.* 1962;10:250-8.
201. Inoko M, Kihara Y, Morii I, Fujiwara H, Sasayama S. Transition from compensatory hypertrophy to dilated, failing left ventricles in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol.* 1994;267(6 Pt 2):H2471-82.

202. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail.* 2017.
203. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation.* 2011;123(3):327-34.
204. Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JM, Bourgoun M, Velazquez EJ, McMurray JJ, Kober L, Pfeffer MA, Califf RM, Solomon SD. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(5):582-91.
205. Ghali JK, Liao Y, Cooper RS. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(7):1635-40.
206. Zile MR, Gaasch WH, Patel K, Aban IB, Ahmed A. Adverse left ventricular remodeling in community-dwelling older adults predicts incident heart failure and mortality. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):512-22.
207. Garg S, de Lemos JA, Ayers C, Khouri MG, Pandey A, Berry JD, Peshock RM, Drazner MH. Association of a 4-Tiered Classification of LV Hypertrophy With Adverse CV Outcomes in the General Population. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(9):1034-41.
208. Sabbah HN, Kono T, Stein PD, Mancini GB, Goldstein S. Left ventricular shape changes during the course of evolving heart failure. *Am J Physiol.* 1992;263(1 Pt 2):H266-70.
209. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW, Kennedy JW. Relation of left ventricular shape, function and wall stress in man. *Am J Cardiol.* 1974;34(6):627-34.
210. Douglas PS, Morrow R, Ioli A, Reichek N. Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13(2):311-5.
211. St John Sutton M, Linde C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Cerkevnik J, Daubert JC, Group RS. Left Ventricular Architecture, Long-Term Reverse Remodeling, and Clinical Outcome in Mild Heart Failure With Cardiac Resynchronization: Results From the REVERSE Trial. *JACC Heart Fail.* 2017;5(3):169-78.
212. Dunn ME, Manfredi TG, Agostinucci K, Engle SK, Powe J, King NM, Rodriguez LA, Gropp KE, Gallacher M, Vetter FJ, More V, Shimpi P, Serra D, Colton HM, Cardiac Hypertrophy Working Group of the Predictive Safety Testing C. Serum

Natriuretic Peptides as Differential Biomarkers Allowing for the Distinction between Physiologic and Pathologic Left Ventricular Hypertrophy. *Toxicol Pathol.* 2017;45(2):344-52.

213. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):368-76.

214. Stork S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(11):913-22.

215. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355(3):251-9.

216. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S, Aragam J, Benjamin EJ, Larson MG. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study: An Echocardiographic Study Over 3 Decades. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(1):1-11.

217. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, Gottdiener JS, Psaty BM, Vasan RS. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2018.

218. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242-52.

219. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017.

220. Caselli C, D'Amico A, Ragusa R, Caruso R, Prescimone T, Cabiati M, Nonini S, Marraccini P, Del Ry S, Trivella MG, Parodi O, Giannessi D. IL-33/ST2 pathway and classical cytokines in end-stage heart failure patients submitted to left ventricular assist device support: a paradoxical role for inflammatory mediators? *Mediators Inflamm.* 2013;2013:498703.

221. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J*. 2018.
222. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71.
223. Lam CS, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). *Eur J Heart Fail*. 2014;16(10):1049-55.
224. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(6):464-72.
225. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, Braun OO, Savarese G, Dahlstrom U, Lund LH. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail*. 2017;10(6).
226. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2012;5(6):720-6.
227. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, López-Ayerbe J, Domingo M, Núñez J, Zamora E, Moliner P, Díaz-Ruata P, Santesmases J, Bayés-Genís A. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(6):591-601.
228. Tromp J, Khan MAF, Mentz RJ, O'Connor CM, Metra M, Dittrich HC, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison B, Cleland JGF, Givertz MM, Bloomfield DM, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Voors AA, van der Meer P. Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients With a Mid-Range Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2017;5(7):507-17.
229. Tromp J, Westenbrink BD, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Ponikowski P, Metra M, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, van der Harst P, Lang CC, Ng LL, Zannad F, Zwinderman AH, Hillege HL, van der Meer P,

- Voors AA. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1081-90.
230. Lindgren MP, PirouziFard M, Smith JG, Sundquist J, Sundquist K, Zöller B. A Swedish Nationwide Adoption Study of the Heritability of Heart Failure. *JAMA Cardiology*. 2018;3(8):703-10.
231. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dungen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP, Investigators P-H, Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019.
232. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Pfeffer MA, McMurray JJV, Solomon SD. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(8):1230-9.
233. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, O'Meara E, Shah SJ, McKinlay S, Fleg JL, Sopko G, Pitt B, Pfeffer MA, Investigators T. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(5):455-62.
234. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, Manzano L, McMurray JJV, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, von Lueder TG, Bohm M, Andersson B, Kjekshus J, Packer M, Rigby AS, Rosano G, Wedel H, Hjalmarsen A, Wikstrand J, Kotecha D, Beta-blockers in Heart Failure Collaborative G. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(1):26-35.
235. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(8):607-16.
236. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, Calverley PM, Gift AG, Harver A, Lareau SC, Mahler DA, Meek PM, O'Donnell DE, American Thoracic Society Committee on D. An official American

- Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):435-52.
237. Packer M. Questioning the obvious: does dyspnoea really matter in heart failure? *Eur Heart J.* 2018.
238. American Thoracic Society/American College of Chest Physicians: ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211-77.
239. Corra U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJ, Conraads V, Lambrinou E, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, Seferovic PM, Anker SD, Filippatos G, Ponikowski PP. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(9):929-41.
240. Spann JF, Jr., Buccino RA, Sonnenblick EH, Braunwald E. Contractile state of cardiac muscle obtained from cats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure. *Circ Res.* 1967;21(3):341-54.
241. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(13):1618-36.
242. Skalski J, Allison TG, Miller TD. The safety of cardiopulmonary exercise testing in a population with high-risk cardiovascular diseases. *Circulation.* 2012;126(21):2465-72.
243. Barron A, Dhutia N, Mayet J, Hughes AD, Francis DP, Wensel R. Test-retest repeatability of cardiopulmonary exercise test variables in patients with cardiac or respiratory disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(4):445-53.
244. Kroidl RF, Hrsg., Schwarz S, Hrsg., Lehnigk B, Hrsg., Fritsch J, Hrsg., Dumitrascu D, Greiwing A, Hager A, Hollmann W, Meyer K, Schomaker R, Trötschler HN, Wasserman K. *Kursbuch Spiroergometrie: Technik und Befundung verständlich gemacht.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
245. Wasserman K, McIlroy MB. Detecting the Threshold of Anaerobic Metabolism in Cardiac Patients during Exercise. *Am J Cardiol.* 1964;14:844-52.
246. Westhoff M, Ruhle KH, Greiwing A, Schomaker R, Eschenbacher H, Siepmann M, Lehnigk B. [Positional paper of the German working group "cardiopulmonary exercise testing" to ventilatory and metabolic (lactate) thresholds]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138(6):275-80.

247. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, Houstis NE, Eisman AS, Hough SS, Lewis GD. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):286-94.
248. Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL, Whaley FS, Criqui MH, Sheps DS. Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *N Engl J Med*. 1988;319(21):1379-84.
249. Blair SN, Kohl HW, 3rd, Paffenbarger RS, Jr., Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA*. 1989;262(17):2395-401.
250. Blair SN, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS, Jr., Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA*. 1995;273(14):1093-8.
251. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(19):2024-35.
252. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation*. 2005;111(18):2313-8.
253. Hsich E, Chadalavada S, Krishnaswamy G, Starling RC, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Long-term prognostic value of peak oxygen consumption in women versus men with heart failure and severely impaired left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*. 2007;100(2):291-5.
254. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Kitzman DW, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is equally prognostic in young, middle-aged and older individuals diagnosed with heart failure. *Int J Cardiol*. 2011;151(3):278-83.
255. Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, Ashley E, West E, Forman DE, Pinkstaff S, Lavie CJ, Guazzi M. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013;18(1):79-94.

256. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Guazzi M. Prognostic characteristics of cardiopulmonary exercise testing in caucasian and African American patients with heart failure. *Congest Heart Fail.* 2008;14(6):310-5.
257. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, Schneider S, Schwarz A, Senges J. Exercise Anaerobic Threshold and Ventilatory Efficiency Identify Heart Failure Patients for High Risk of Early Death. *Circulation.* 2002;106(24):3079-84.
258. Cohen-Solal A, Benessiano J, Himbert D, Paillole C, Gourgon R. Ventilatory threshold during exercise in patients with mild to moderate chronic heart failure: determination, relation with lactate threshold and reproducibility. *Int J Cardiol.* 1991;30(3):321-7.
259. Myers J, Goldsmith RL, Keteyian SJ, Brawner CA, Brazil DA, Aldred H, Ehrman JK, Burkhoff D. The ventilatory anaerobic threshold in heart failure: a multicenter evaluation of reliability. *J Card Fail.* 2010;16(1):76-83.
260. Myers J, Arena R, Dewey F, Bensimhon D, Abella J, Hsu L, Chase P, Guazzi M, Peberdy MA. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2008;156(6):1177-83.
261. Agostoni P, Corra U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi AB, Emdin M, Metra M, Sinagra G, Limongelli G, Raimondo R, Re F, Guazzi M, Belardinelli R, Parati G, Magri D, Fiorentini C, Mezzani A, Salvioni E, Scrutinio D, Ricci R, Bettari L, Di Lenarda A, Pastormerlo LE, Pacileo G, Vaninetti R, Apostolo A, Iorio A, Paolillo S, Palermo P, Contini M, Confalonieri M, Giannuzzi P, Passantino A, Cas LD, Piepoli MF, Passino C, Group MSR. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):2710-8.
262. Myers J, Oliveira R, Dewey F, Arena R, Guazzi M, Chase P, Bensimhon D, Peberdy MA, Ashley E, West E, Cahalin LP, Forman DE. Validation of a cardiopulmonary exercise test score in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(2):211-8.
263. Corra U, Agostoni P, Giordano A, Cattadori G, Battaia E, La Gioia R, Scardovi AB, Emdin M, Metra M, Sinagra G, Limongelli G, Raimondo R, Re F, Guazzi M, Belardinelli R, Parati G, Magri D, Fiorentini C, Cicoira M, Salvioni E, Giovannardi M, Veglia F, Mezzani A, Scrutinio D, Di Lenarda A, Ricci R, Apostolo A, Iorio AM, Paolillo S, Palermo P, Contini M, Vassanelli C, Passino C, Giannuzzi P, Piepoli MF, Group MSR, Other Members of the MSrG, Antonioli L, Segurini C, Bertella E, Farina

- S, Bovis F, Pietrucci F, Malfatto G, Roselli T, Buono A, Calabro R, De Maria R, Santoro D, Campanale S, Caputo D, Bertipaglia D, Berton E. The metabolic exercise test data combined with Cardiac And Kidney Indexes (MECKI) score and prognosis in heart failure. A validation study. *Int J Cardiol.* 2016;203:1067-72.
264. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL, Packer M. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006;113(11):1424-33.
265. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, Bergh CH, Fraser AG, Jaarsma T, Pitsis A, Mohacsi P, Bohm M, Anker S, Dargie H, Brutsaert D, Komajda M, Heart Failure Association of the European Society of C. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(6-7):684-94.
266. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation.* 2016;133(24):e694-711.
267. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EA, Zuckermann A, International Society for Heart Lung Transplantation Infectious Diseases C, International Society for Heart Lung Transplantation Pediatric Transplantation C, International Society for Heart Lung Transplantation Heart F, Transplantation C. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(1):1-23.
268. WHO. ATC/DDD Index 2019 [Internet]. 2019 [cited Sep 1 2019]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
269. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD, Houston T, Oslo N, Phoenix A, Nashville T, Hamilton OC, Uppsala S, Ghent, Liege B, Cleveland O, Novara I, Rochester M, Bucharest R, St. Louis M. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography

and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016.

270. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol*. 1976;37(1):7-11.

271. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, Drew D, Goerke J, Ringertz H, Silverman NH, Brundage B, Botvinick EH, Boswell R, Carlsson E, Parmley WW. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1979;60(3):547-55.

272. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1527-33.

273. Galderisi M, Rapacciuolo A, Esposito R, Versiero M, Schiano-Lomoriello V, Santoro C, Piscione F, de Simone G. Site-dependency of the E/e' ratio in predicting invasive left ventricular filling pressure in patients with suspected or ascertained coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(6):555-61.

274. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization; 2000.

275. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317(17):1098.

276. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, Ckd EPI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.

277. Wasserman K, Whipp BJ, Koyl SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *Journal of applied physiology*. 1973;35(2):236-43.

278. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol (1985)*. 1986;60(6):2020-7.

279. Whipp BJ, Ward SA, Lamarra N, Davis JA, Wasserman K. Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982;52(6):1506-13.

280. Hill JA, Karimi M, Kutschke W, Davisson RL, Zimmerman K, Wang Z, Kerber RE, Weiss RM. Cardiac hypertrophy is not a required compensatory response to short-term pressure overload. *Circulation*. 2000;101(24):2863-9.

281. Esposito G, Rapacciuolo A, Naga Prasad SV, Takaoka H, Thomas SA, Koch WJ, Rockman HA. Genetic alterations that inhibit in vivo pressure-overload hypertrophy prevent cardiac dysfunction despite increased wall stress. *Circulation*. 2002;105(1):85-92.
282. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K, Yasunari K, Akioka K, Tahara A, Toda I, Takeuchi K, Kurihara N, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med*. 1992;92(1):29-34.
283. Sayama H, Nakamura Y, Saito N, Kinoshita M, Suda M. Relationship between Left Ventricular Geometry and Brain Natriuretic Peptide Levels in Elderly Subjects. *Gerontology*. 2000;46(2):71-7.
284. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Fukukda T, Okino K, Yamamoto N, Nakamura N, Yoshikawa T, Takahashi H, Ono T. Different remodelling against left ventricular overload between diabetic and non-diabetic haemodialysis patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2003;30(10):786-92.
285. Shimamoto K, Koike N, Mizuochi K, Honma M, Kasai Y, Sakai A, Fujita E, Kawana M. Characteristics of acute congestive heart failure with normal ejection fraction and less elevated B-type natriuretic peptide. *BMC Cardiovasc Disord*. 2009;9:2.
286. Park JR, Choi JO, Han HJ, Chang SA, Park SJ, Lee SC, Choe YH, Park SW, Oh JK. Degree and distribution of left ventricular hypertrophy as a determining factor for elevated natriuretic peptide levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy: insights from cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(4):763-72.
287. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giaccone G, Bellanuova I, Cottini E, Malatino LS, Creed I. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(7):1508-15.
288. Coutinho T, Al-Omari M, Mosley TH, Jr., Kullo IJ. Biomarkers of left ventricular hypertrophy and remodeling in blacks. *Hypertension*. 2011;58(5):920-5.
289. Salustri A, Cerquetani E, Piccoli M, Pastena G, Posteraro A, Amici E, La Carrubba S, Bakir S, Al Mahmeed WA. Relationship between B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic indices of left ventricular filling pressures in post-cardiac surgery patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:49.

290. Goda A, Nakao S, Tsujino T, Yuba M, Otsuka M, Matsumoto M, Yoshida C, Naito Y, Lee-Kawabata M, Ohyanagi M, Masuyama T. Determinants of plasma brain natriuretic peptide levels in untreated hypertensive patients. *J Echocardiogr.* 2011;9(3):103-8.
291. Harada E, Mizuno Y, Kugimiya F, Shono M, Maeda H, Yano N, Kuwahara K, Yasue H. B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction- Relevance to Age-Related Left Ventricular Modeling in Japanese. *Circ J.* 2017;81(7):1006-13.
292. Maeder MT, Mariani JA, Kaye DM. Hemodynamic determinants of myocardial B-type natriuretic peptide release: relative contributions of systolic and diastolic wall stress. *Hypertension.* 2010;56(4):682-9.
293. Weber M, Dill T, Arnold R, Rau M, Ekinci O, Muller KD, Berkovitsch A, Mitrovic V, Hamm C. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am Heart J.* 2004;148(4):612-20.
294. Mollmann H, Nef HM, Kostin S, Dragu A, Maack C, Weber M, Troidl C, Rolf A, Elsasser A, Bohm M, Brantner R, Hamm CW, Holubarsch CJ. Ischemia triggers BNP expression in the human myocardium independent from mechanical stress. *Int J Cardiol.* 2010;143(3):289-97.
295. Lim PO, Donnan PT, Struthers AD, MacDonald TM. Exercise Capacity and Brain Natriuretic Peptide in Hypertension *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;40(4):519-27.
296. Kruger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(4):718-22.
297. Williams SG, Ng LL, O'Brien RJ, Taylor S, Wright DJ, Tan LB. Is plasma N-BNP a good indicator of the functional reserve of failing hearts? The FRESH-BNP study. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(7):891-900.
298. Williams SG, Ng LL, O'Brien RJ, Taylor S, Li YF, Tan LB. Comparison of plasma N-brain natriuretic peptide, peak oxygen consumption, and left ventricular ejection fraction for severity of chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93(12):1560-1.
299. Thaman R, Esteban MT, Barnes S, Gimeno JR, Mist B, Murphy R, Collinson PO, McKenna WJ, Elliott PM. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

levels to predict exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(4):515-9.

300. Kallistratos MS, Dritsas A, Laoutaris ID, Cokkinos DV. N-terminal prohormone brain natriuretic peptide as a marker for detecting low functional class patients and candidates for cardiac transplantation: linear correlation with exercise tolerance. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(5):516-21.

301. Hwang JW, Park SJ, Cho EJ, Kim EK, Lee GY, Chang SA, Choi JO, Lee SC, Park SW. Relation of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Left Ventricular Diastolic Function to Exercise Tolerance in Patients With Significant Valvular Heart Disease and Normal Left Ventricular Systolic Function. *Am J Cardiol.* 2017.

302. Maeder M, Wolber T, Rickli H, Myers J, Hack D, Riesen W, Weilenmann D, Ammann P. B-type natriuretic peptide kinetics and cardiopulmonary exercise testing in heart failure. *Int J Cardiol.* 2007;120(3):391-8.

303. Ferreira AM, Mendes M, Ventosa A, Aguiar CT, Ferreira J, Figueira JM, Silva JA. Obesity does not influence the correlation between exercise capacity and serum NT-proBNP levels in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2008;130(1):103-5.

304. Vega RB, Konhilas JP, Kelly DP, Leinwand LA. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. *Cell Metab.* 2017;25(5):1012-26.

305. La Gerche A, Burns AT, Taylor AJ, Macisaac AI, Heidbuchel H, Prior DL. Maximal oxygen consumption is best predicted by measures of cardiac size rather than function in healthy adults. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(6):2139-47.

306. Steding K, Engblom H, Buhre T, Carlsson M, Mosen H, Wohlfart B, Arheden H. Relation between cardiac dimensions and peak oxygen uptake. *J Cardiovasc Magn R.* 2010;12.

307. Arbab-Zadeh A, Perhonen M, Howden E, Peshock RM, Zhang R, Adams-Huet B, Haykowsky MJ, Levine BD. Cardiac remodeling in response to 1 year of intensive endurance training. *Circulation.* 2014;130(24):2152-61.

308. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation.* 1989;79(4):744-55.

309. Schelbert EB, Piehler KM, Zareba KM, Moon JC, Ugander M, Messroghli DR, Valeti US, Chang CC, Shroff SG, Diez J, Miller CA, Schmitt M, Kellman P, Butler J, Gheorghiade M, Wong TC. Myocardial Fibrosis Quantified by Extracellular Volume Is Associated With Subsequent Hospitalization for Heart Failure, Death, or Both Across

the Spectrum of Ejection Fraction and Heart Failure Stage. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(12).

310. Eschalier R, Rossignol P, Kearney-Schwartz A, Adamopoulos C, Karatzidou K, Fay R, Mandry D, Marie PY, Zannad F. Features of cardiac remodeling, associated with blood pressure and fibrosis biomarkers, are frequent in subjects with abdominal obesity. *Hypertension.* 2014;63(4):740-6.

311. Lauer MS, Okin PM, Anderson KM, Levy D. Impact of echocardiographic left ventricular mass on mechanistic implications of exercise testing parameters. *Am J Cardiol.* 1995;76(12):952-6.

312. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Matsuda M, Hamashima Y, Kawai C. Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1987;75(6):1130-9.

313. Rakusan K, Flanagan MF, Geva T, Southern J, Van Praagh R. Morphometry of human coronary capillaries during normal growth and the effect of age in left ventricular pressure-overload hypertrophy. *Circulation.* 1992;86(1):38-46.

314. Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, Miyauchi K, Holmes DR, Jr., Lerman A. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1654-60.

315. Akinboboye OO, Idris O, Goldsmith R, Berekashvili K, Chou RL, Bergman SR. Positron emission tomography, echo-doppler, and exercise studies of functional capacity in hypertensive heart disease. *Am J Hypertens.* 2002;15(10 Pt 1):907-10.

316. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131(6):550-9.

317. Uemura T, Yamamuro M, Kaikita K, Takashio S, Utsunomiya D, Hirakawa K, Nakayama M, Sakamoto K, Yamamoto E, Tsujita K, Kojima S, Hokimoto S, Yamashita Y, Ogawa H. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts coronary vasomotor abnormality and myocardial lactate production in patients with chronic heart failure. *Heart Vessels.* 2016;31(12):1969-79.

318. Cuocolo A, Sax FL, Brush JE, Maron BJ, Bacharach SL, Bonow RO. Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension. Diastolic mechanisms for systolic dysfunction during exercise. *Circulation.* 1990;81(3):978-86.

319. Tomiyama H, Doba N, Kushiro T, Yamashita M, Kanmatsuse K, Kajiwara N, Yoshida H, Hinohara S. Prospective studies on left ventricular geometric patterns and exercise tolerance in unmedicated men with borderline and mild hypertension. *J Hypertens*. 1996;14:1223-8.
320. Galderisi M, Esposito R, Schiano-Lomoriello V, Santoro A, Ippolito R, Schiattarella P, Strazzullo P, de Simone G. Correlates of global area strain in native hypertensive patients: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(9):730-8.
321. Lafitte S, Perlant M, Reant P, Serri K, Douard H, DeMaria A, Roudaut R. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(3):414-9.
322. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, Gullestad L, Andreassen AK, Smiseth OA, Edvardsen T. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(2):217-24.
323. Brinker SK, Pandey A, Ayers CR, Barlow CE, DeFina LF, Willis BL, Radford NB, Farzaneh-Far R, de Lemos JA, Drazner MH, Berry JD. Association of cardiorespiratory fitness with left ventricular remodeling and diastolic function: the Cooper Center Longitudinal Study. *JACC Heart Fail*. 2014;2(3):238-46.
324. Modesti PA, Olivo G, Carrabba N, Guarnaccia V, Pestelli F, Malfanti PL, Gensini GF. Early impairment of the cardiopulmonary exercise capacity of hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 1994;44(2):163-9.
325. Lim JG, McAveney TJ, Fleg JL, Shapiro EP, Turner KL, Bacher AC, Ouyang P, Stewart KJ. Oxygen pulse during exercise is related to resting systolic and diastolic left ventricular function in older persons with mild hypertension. *Am Heart J*. 2005;150(5):941-6.
326. Cramariuc D, Gerds E, Segadal L. Impact of hypertension on left ventricular hypertrophy regression and exercise capacity in patients operated for aortic valve stenosis. *Scand Cardiovasc J*. 2006;40(3):167-74.
327. Gardin JM, Leifer ES, Fleg JL, Whellan D, Kokkinos P, Leblanc MH, Wolfel E, Kitzman DW, Investigators H-A. Relationship of Doppler-Echocardiographic left ventricular diastolic function to exercise performance in systolic heart failure: the HF-ACTION study. *Am Heart J*. 2009;158(4 Suppl):S45-52.

328. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, Gottdiener J, Haluska B, Ofili E, Segers P, Senior R, Tapp RJ, Zamorano JL. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) dagger. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):577-605.
329. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1733-40.
330. de Simone G, Kizer JR, Chinali M, Roman MJ, Bella JN, Best LG, Lee ET, Devereux RB, Strong Heart Study I. Normalization for body size and population-attributable risk of left ventricular hypertrophy: the Strong Heart Study. *Am J Hypertens*. 2005;18(2 Pt 1):191-6.
331. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, Kronmal RA, Raja MW, De Bacquer D, Claessens T, Gillebert TC, St John-Sutton M, Rietzschel ER. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity, and prognostic performance. *Hypertension*. 2010;56(1):91-8.
332. Xie M, Burchfield JS, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: therapies: part 2 of 2. *Circulation*. 2013;128(9):1021-30.
333. Pelliccia A. Remodeling of Left Ventricular Hypertrophy in Elite Athletes After Long-Term Deconditioning. *Circulation*. 2002;105(8):944-9.
334. Waszyrowski T, Kasprzak JD, Krzeminska-Pakula M, Drozd J, Dziatkowiak A, Zaslonka J. Regression of left ventricular dilatation and hypertrophy after aortic valve replacement. *Int J Cardiol*. 1996;57(3):217-25.
335. Bonow RO, Dodd JT, Maron BJ, O'Gara PT, White GG, McIntosh CL, Clark RE, Epstein SE. Long-term serial changes in left ventricular function and reversal of ventricular dilatation after valve replacement for chronic aortic regurgitation. *Circulation*. 1988;78(5 Pt 1):1108-20.
336. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlöf B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*. 2004;292(19):2350-6.
337. Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, Palmieri V, Papademetriou V, Dahlöf B, Aalto T, Gerds E, Devereux RB. Change in diastolic left ventricular filling after one

- year of antihypertensive treatment: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2002;105(9):1071-6.
338. Salvetti M, Painsi A, Bertacchini F, Stassaldi D, Aggiusti C, Agabiti Rosei C, Bassetti D, Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Changes in left ventricular geometry during antihypertensive treatment. *Pharmacol Res*. 2018;134:193-9.
339. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA*. 1996;275(19):1507-13.
340. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009;54(5):1084-91.
341. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(5):392-406.
342. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1988;319(2):80-6.
343. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, Dolan N, Edens TR, Ahn S, Kinan D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation*. 1992;86(2):431-8.
344. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Glazer R, Aknay N, Hester A, Anand I, Cohn JN. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2022-7.
345. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Swedberg K, Investigators S. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J*. 2011;32(20):2507-15.
346. von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, Huang L, Webb R, Jordaan P, Atar D, Krum H. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):71-8.

347. Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, Delles C, Ott C, Keicher C, Hrabak-Paar M, Heye T, Aichner S, Khder Y, Yates D, Albrecht D, Langenickel T, Freyhardt P, Janka R, Bremerich J. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study. *Eur Heart J*. 2017;38(44):3308-17.
348. Januzzi JL, Jr., Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, Camacho A, Pina IL, Rocha RA, Shah AM, Williamson KM, Solomon SD, Investigators P-H. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019:1-11.
349. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Investigators P-H, Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
350. Pellikka PA, She L, Holly TA, Lin G, Varadarajan P, Pai RG, Bonow RO, Pohost GM, Panza JA, Berman DS, Prior DL, Asch FM, Borges-Neto S, Grayburn P, Al-Khalidi HR, Miszalski-Jamka K, Desvigne-Nickens P, Lee KL, Velazquez EJ, Oh JK. Variability in Ejection Fraction Measured By Echocardiography, Gated Single-Photon Emission Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *JAMA Network Open*. 2018;1(4).
351. Konstam MA, Abboud FM. Ejection Fraction: Misunderstood and Overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure). *Circulation*. 2017;135(8):717-9.
352. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, Zile MR, Voors AA, Lefkowitz MP, Packer M, McMurray JJ, Solomon SD, Investigators P. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(5):447-56.
353. Hundley WG, Bayram E, Hamilton CA, Hamilton EA, Morgan TM, Darty SN, Stewart KP, Link KM, Herrington DM, Kitzman DW. Leg flow-mediated arterial dilation in elderly patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(3):H1427-34.

354. Apostolo A, Giusti G, Gargiulo P, Bussotti M, Agostoni P. Lungs in heart failure. *Pulm Med.* 2012;2012:952741.
355. Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation.* 1989;80(4):769-81.
356. Esposito F, Mathieu-Costello O, Shabetai R, Wagner PD, Richardson RS. Limited maximal exercise capacity in patients with chronic heart failure: partitioning the contributors. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(18):1945-54.
357. Drexler H, Riede U, Munzel T, Konig H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation.* 1992;85(5):1751-9.
358. Walsh JT, Andrews R, Johnson P, Phillips L, Cowley AJ, Kinnear WJ. Inspiratory muscle endurance in patients with chronic heart failure. *Heart.* 1996;76(4):332-6.
359. Mangner N, Weikert B, Bowen TS, Sandri M, Holtriegel R, Erbs S, Hambrecht R, Schuler G, Linke A, Gielen S, Adams V. Skeletal muscle alterations in chronic heart failure: differential effects on quadriceps and diaphragm. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015;6(4):381-90.
360. Duscha BD, Annex BH, Green HJ, Phippen AM, Kraus WE. Deconditioning fails to explain peripheral skeletal muscle alterations in men with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(7):1170-4.
361. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, Kass DA. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation.* 2006;114(20):2138-47.
362. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, Redfield MM. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(11):845-54.
363. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation.* 2003;107(5):714-20.

364. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, Koepp KE, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP, Borlaug BA. Arterial Stiffening With Exercise in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):136-48.
365. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(3):265-74.
366. Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, Nicklas BJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2014;113(7):1211-6.
367. Bowen TS, Rolim NP, Fischer T, Baekkerud FH, Medeiros A, Werner S, Bronstad E, Rognmo O, Mangner N, Linke A, Schuler G, Silva GJ, Wisloff U, Adams V, Optimex Study G. Heart failure with preserved ejection fraction induces molecular, mitochondrial, histological, and functional alterations in rat respiratory and limb skeletal muscle. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(3):263-72.
368. Molina AJ, Bharadwaj MS, Van Horn C, Nicklas BJ, Lyles MF, Eggebeen J, Haykowsky MJ, Brubaker PH, Kitzman DW. Skeletal Muscle Mitochondrial Content, Oxidative Capacity, and Mfn2 Expression Are Reduced in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction and Are Related to Exercise Intolerance. *JACC Heart Fail.* 2016;4(8):636-45.
369. Sorajja P, Borlaug BA, Dimas VV, Fang JC, Forfia PR, Givertz MM, Kapur NK, Kern MJ, Naidu SS. SCAI/HFSA clinical expert consensus document on the use of invasive hemodynamics for the diagnosis and management of cardiovascular disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89(7):E233-E47.
370. van Empel VP, Mariani J, Borlaug BA, Kaye DM. Impaired myocardial oxygen availability contributes to abnormal exercise hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001293.
371. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Kane GC, Olson TP, Jarolim P, Borlaug BA. Myocardial Injury and Cardiac Reserve in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(1):29-40.
372. Reddy YNV, Olson TP, Obokata M, Melenovsky V, Borlaug BA. Hemodynamic Correlates and Diagnostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2018.

373. Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2810-21.
374. Amann M, Subudhi AW, Walker J, Eisenman P, Shultz B, Foster C. An evaluation of the predictive validity and reliability of ventilatory threshold. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(10):1716-22.
375. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Guazzi M. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007;115(18):2410-7.
376. Bandera F, Generati G, Pellegrino M, Garatti A, Labate V, Alfonzetti E, Gaeta M, Castelvechchio S, Menicanti L, Guazzi M. Mitral regurgitation in heart failure: insights from CPET combined with exercise echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(3):296-303.
377. Guazzi M, Villani S, Generati G, Ferraro OE, Pellegrino M, Alfonzetti E, Labate V, Gaeta M, Sugimoto T, Bandera F. Right Ventricular Contractile Reserve and Pulmonary Circulation Uncoupling During Exercise Challenge in Heart Failure: Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *JACC Heart Fail*. 2016;4(8):625-35.
378. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Exercise oscillatory breathing in diastolic heart failure: prevalence and prognostic insights. *Eur Heart J*. 2008;29(22):2751-9.
379. Francis DP, Willson K, Davies LC, Coats AJ, Piepoli M. Quantitative general theory for periodic breathing in chronic heart failure and its clinical implications. *Circulation*. 2000;102(18):2214-21.
380. Houstis NE, Eisman AS, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey CS, Wagner PD, Lewis GD. Exercise Intolerance in HFpEF: Diagnosing and Ranking its Causes Using Personalized O2 Pathway Analysis. *Circulation*. 2017.
381. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL, Investigators H-A. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-50.
382. Obokata M, Reddy YN, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017.

383. Haykowsky MJ, Tomczak CR, Scott JM, Paterson DI, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* (1985). 2015;119(6):739-44.
384. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med*. 2005;353(18):1889-98.
385. Chase P, Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Guazzi M, Kenjale A, Bensimhon D. Prognostic usefulness of dyspnea versus fatigue as reason for exercise test termination in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;102(7):879-82.
386. Witte KK, Clark AL. Dyspnoea versus fatigue: additional prognostic information from symptoms in chronic heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2008;10(12):1224-8.
387. Morosin M, Farina S, Vignati C, Spadafora E, Sciomer S, Salvioni E, Sinagra G, Agostoni P. Exercise performance, haemodynamics, and respiratory pattern do not identify heart failure patients who end exercise with dyspnoea from those with fatigue. *ESC Heart Fail*. 2018;5(1):115-9.
388. Fink LI, Wilson JR, Ferraro N. Exercise ventilation and pulmonary artery wedge pressure in chronic stable congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1986;57(4):249-53.
389. Whellan DJ, O'Connor CM, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Houston-Miller N, Fleg JL, Schulman KA, Pina IL, Investigators H-AT. Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION): design and rationale. *Am Heart J*. 2007;153(2):201-11.
390. Pina IL, Kokkinos P, Kao A, Bittner V, Saval M, Clare B, Goldberg L, Johnson M, Swank A, Ventura H, Moe G, Fitz-Gerald M, Ellis SJ, Vest M, Cooper L, Whellan D, Investigators H-A. Baseline differences in the HF-ACTION trial by sex. *Am Heart J*. 2009;158(4 Suppl):S16-23.
391. Forman DE, Clare R, Kitzman DW, Ellis SJ, Fleg JL, Chiara T, Fletcher G, Kraus WE, Investigators H-A. Relationship of age and exercise performance in patients with heart failure: the HF-ACTION study. *Am Heart J*. 2009;158(4 Suppl):S6-S15.
392. Forman DE, Arena R, Boxer R, Dolansky MA, Eng JJ, Fleg JL, Haykowsky M, Jahangir A, Kaminsky LA, Kitzman DW, Lewis EF, Myers J, Reeves GR, Shen WK,

American Heart Association Council on Clinical C, Council on C, Stroke N, Council on Quality of C, Outcomes R, Stroke C. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(16):e894-e918.

393. Pardaens K, Vanhaecke J, Fagard RH. Impact of age and gender on peak oxygen uptake in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(6):733-7.

394. Daida H, Allison TG, Johnson BD, Squires RW, Gau GT. Comparison of peak exercise oxygen uptake in men versus women in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1997;80:85-8.

395. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation*. 2012;126(8):975-90.

396. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Group ESCSD. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.

397. Gorter TM, Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Borlaug BA. Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease. *Eur Heart J*. 2018.

398. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, Konik EA, DuBrock HM, Borlaug BA, Frantz RP, Jenkins SM, Redfield MM. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;137(17):1796-810.

399. Guazzi M, Myers J, Vicenzi M, Bensimhon D, Chase P, Pinkstaff S, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing characteristics in heart failure patients with and without concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Am Heart J*. 2010;160(5):900-5.

400. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, Mohammed SF, Lewis GD, Semigran MJ, Deswal A, LeWinter M, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM. Impact of atrial

fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circ Heart Fail.* 2014;7(1):123-30.

401. Lam CSP, Rienstra M, Tay WT, Liu LCY, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Hoendermis ES. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure.* 2017;5(2):92-8.

402. Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH. Atrial fibrillation is associated with a lower exercise capacity in male chronic heart failure patients. *Heart.* 1997;78:564-8.

403. Santema BT, Kloosterman M, Van Gelder IC, Mordi I, Lang CC, Lam CSP, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Van der Harst P, Hillege HL, Ter Maaten JM, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, Van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Zannad F, Damman K, Van der Meer P, Rienstra M, Voors AA. Comparing biomarker profiles of patients with heart failure: atrial fibrillation vs. sinus rhythm and reduced vs. preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018.

404. Hiatt WR, Nawaz D, Regensteiner JG, Hossack KF. The Evaluation of Exercise Performance in Patients with Peripheral Vascular Disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 1988;8(12):525-32.

405. Eldridge JE, Hossack KF. Patterns of oxygen consumption during exercise testing in peripheral vascular disease. *Cardiology.* 1987;74(3):236-40.

406. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, Ijsselmuiden AJ, Schalkwijk CG, Bronzwaer JG, Diamant M, Borbely A, van der Velden J, Stienen GJ, Laarman GJ, Niessen HW, Paulus WJ. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation.* 2008;117(1):43-51.

407. Y. FZ, Sharman J, Prins BP, Marwick TH. Determinants of Exercise Capacity in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1643-8.

408. Roberts TJ, Burns AT, Maclsaac RJ, Maclsaac AI, Prior DL, La Gerche A. Exercise capacity in diabetes mellitus is predicted by activity status and cardiac size rather than cardiac function: a case control study. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):44.

409. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NME, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari

P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang J-C, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DFJ, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Husseini A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SEAH, Kengne AP, Khader YS, Khang Y-H, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KMV, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJC, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon S-J, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJL, Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384(9945):766-81.

410. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, Paulus WJ. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90.

411. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(2):93-102.

412. Pascual M, Pascual DA, Soria F, Vicente T, Hernandez AM, Tebar FJ, Valdes M. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart*. 2003;89(10):1152-6.

413. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1368-74.

414. Libhaber CD, Norton GR, Majane OH, Libhaber E, Essop MR, Brooksbank R, Maseko M, Woodiwiss AJ. Contribution of central and general adiposity to abnormal

left ventricular diastolic function in a community sample with a high prevalence of obesity. *Am J Cardiol.* 2009;104(11):1527-33.

415. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Naylor M, Kizer JR, Sarma A, Blaha MJ, Gansevoort RT, Gardin JM, Hillege HL, Ji F, Kop WJ, Lau ES, Lee DS, Sadreyev R, van Gilst WH, Wang TJ, Zanni MV, Vasan RS, Allen NB, Psaty BM, van der Harst P, Levy D, Larson M, Shah SJ, de Boer RA, Gottdiener JS, Ho JE. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):701-9.

416. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(5):305-13.

417. Aune D, Sen A, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, Vatten LJ. Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation.* 2016;133(7):639-49.

418. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(3):789-95.

419. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol.* 2003;91(7):891-4.

420. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, Arbab-Zadeh A, Mukherjee D, Lazar JM. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115(10):1428-34.

421. Zhang J, Begley A, Jackson R, Harrison M, Pellicori P, Clark AL, Cleland JGF. Body mass index and all-cause mortality in heart failure patients with normal and reduced ventricular ejection fraction: a dose-response meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2018.

422. Clark AL, Chyu J, Horwich TB. The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2012;110(1):77-82.

423. Hirayama A, Goto T, Shimada YJ, Faridi MK, Camargo CA, Jr., Hasegawa K. Association of Obesity With Severity of Heart Failure Exacerbation: A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(6).

424. Zavin A, Daniels K, Arena R, Allsup K, Lazzari A, Joseph J, Schulze PC, Lecker SH, Forman DE. Adiposity facilitates increased strength capacity in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):2468-71.
425. Badimon L, Bugiardini R, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, Duncker DJ, Estruch R, Milicic D, Tousoulis D, Vasiljevic Z, Vilahur G, de Wit C, Koller A. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(25):1951-8.
426. Piepoli MF, Corra U, Veglia F, Bonomi A, Salvioni E, Cattadori G, Metra M, Lombardi C, Sinagra G, Limongelli G, Raimondo R, Re F, Magri D, Belardinelli R, Parati G, Mina C, Scardovi AB, Guazzi M, Cicoira M, Scrutinio D, Di Lenarda A, Bussotti M, Frigerio M, Correale M, Villani GQ, Paolillo S, Passino C, Agostoni P, Group MSR. Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(5):545-53.
427. Wang ZJ, Zhou YJ, Galper BZ, Gao F, Yeh RW, Mauri L. Association of body mass index with mortality and cardiovascular events for patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2015;101(20):1631-8.
428. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Cooper RS. Reverse causation and illness-related weight loss in observational studies of body weight and mortality. *Am J Epidemiol.* 2011;173(1):1-9.
429. Lavie CJ, Cahalin LP, Chase P, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, Ashley E, West E, Forman DE, Guazzi M, Arena R. Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(3):251-8.
430. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115(2):209-13.
431. Pandey A, Cornwell WK, 3rd, Willis B, Neeland IJ, Gao A, Leonard D, DeFina L, Berry JD. Body Mass Index and Cardiorespiratory Fitness in Mid-Life and Risk of Heart Failure Hospitalization in Older Age: Findings From the Cooper Center Longitudinal Study. *BMI JACC Heart Fail.* 2017;5(5):367-74.
432. Nadruz W, Jr., Claggett BL, McMurray JJ, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Desai AS, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi VC, Prescott MF, Solomon SD. Impact of Body Mass Index on the Accuracy of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and

Brain Natriuretic Peptide for Predicting Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Insights From the PARADIGM-HF Study (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial). *Circulation*. 2016;134(22):1785-7.

433. Moro C, Smith SR. Natriuretic peptides: new players in energy homeostasis. *Diabetes*. 2009;58(12):2726-8.

434. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J*. 2000;14(10):1345-51.

435. Cabiati M, Raucci S, Liistro T, Belcastro E, Prescimone T, Caselli C, Matteucci M, Iozzo P, Mattii L, Giannessi D, Del Ry S. Impact of obesity on the expression profile of natriuretic peptide system in a rat experimental model. *PLoS One*. 2013;8(8):e72959.

436. Kistorp C, Bliddal H, Goetze JP, Christensen R, Faber J. Cardiac natriuretic peptides in plasma increase after dietary induced weight loss in obesity. *BMC Obes*. 2014;1(24).

437. Chen-Tournoux A, Khan AM, Baggish AL, Castro VM, Semigran MJ, McCabe EL, Moukarbel G, Reingold J, Durrani S, Lewis GD, Newton-Cheh C, Scherrer-Crosbie M, Kaplan LM, Wang TJ. Effect of Weight Loss After Weight Loss Surgery on Plasma N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106(10):1450-5.

438. Cheng S, Fox CS, Larson MG, Massaro JM, McCabe EL, Khan AM, Levy D, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Miller KK, Newton-Cheh C, Coviello AD, Bhasin S, Vasani RS, Wang TJ. Relation of visceral adiposity to circulating natriuretic peptides in ambulatory individuals. *Am J Cardiol*. 2011;108(7):979-84.

439. Khan AM, Cheng S, Magnusson M, Larson MG, Newton-Cheh C, McCabe EL, Coviello AD, Florez JC, Fox CS, Levy D, Robins SJ, Arora P, Bhasin S, Lam CS, Vasani RS, Melander O, Wang TJ. Cardiac natriuretic peptides, obesity, and insulin resistance: evidence from two community-based studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3242-9.

440. Chang AY, Abdullah SM, Jain T, Stanek HG, Das SR, McGuire DK, Auchus RJ, de Lemos JA. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(1):109-16.

441. Arena R, Cahalin LP. Evaluation of cardiorespiratory fitness and respiratory muscle function in the obese population. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):457-64.
442. Wohlfahrt P, Redfield MM, Lopez-Jimenez F, Melenovsky V, Kane GC, Rodeheffer RJ, Borlaug BA. Impact of general and central adiposity on ventricular-arterial aging in women and men. *JACC Heart Fail*. 2014;2(5):489-99.
443. Fernandes-Silva MM, Shah AM, Claggett B, Cheng S, Tanaka H, Silvestre OM, Nadruz W, Borlaug BA, Solomon SD. Adiposity, body composition and ventricular-arterial stiffness in the elderly: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(8):1191-201.
444. Haykowsky MJ, Nicklas BJ, Brubaker PH, Hundley WG, Brinkley TE, Upadhyaya B, Becton JT, Nelson MD, Chen H, Kitzman DW. Regional Adipose Distribution and its Relationship to Exercise Intolerance in Older Obese Patients Who Have Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018.
445. Fukushima A, Lopaschuk GD. Cardiac fatty acid oxidation in heart failure associated with obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1861(10):1525-34.
446. O'Donnell DE, O'Donnell CD, Webb KA, Guenette JA. Respiratory Consequences of Mild-to-Moderate Obesity: Impact on Exercise Performance in Health and in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulm Med*. 2012;2012:818925.
447. Osman AF, Mehra MR, Lavie CJ, Nunez E, Milani RV. The incremental prognostic importance of body fat adjusted peak oxygen consumption in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2126-31.
448. Hansen D, Marinus N, Remans M, Courtois I, Cools F, Calsius J, Massa G, Takken T. Exercise tolerance in obese vs. lean adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2014;15(11):894-904.
449. Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, Hamilton-Wessler M, Froelicher VF. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(6):1334-42.
450. Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH. Peak oxygen uptake better predicts outcome than submaximal respiratory data in heart transplant candidates. *Circulation*. 2000;101(10):1152-7.
451. Chase PJ, Kenjale A, Cahalin LP, Arena R, Davis PG, Myers J, Guazzi M, Forman DE, Ashley E, Peberdy MA, West E, Kelly CT, Bensimhon DR. Effects of

respiratory exchange ratio on the prognostic value of peak oxygen consumption and ventilatory efficiency in patients with systolic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(5):427-32.

452. Ahmad T, Pencina MJ, Schulte PJ, O'Brien E, Whellan DJ, Pina IL, Kitzman DW, Lee KL, O'Connor CM, Felker GM. Clinical implications of chronic heart failure phenotypes defined by cluster analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(17):1765-74.

453. Ahmad T, O'Brien EC, Schulte PJ, Stevens SR, Fiuzat M, Kitzman DW, Adams KF, Kraus WE, Pina IL, Donahue MP, Zannad F, Whellan DJ, O'Connor CM, Felker GM. Evaluation of the Incremental Prognostic Utility of Increasingly Complex Testing in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2015;8(4):709-16.

454. Smart NA, Meyer T, Butterfield JA, Faddy SC, Passino C, Malfatto G, Jonsdottir S, Sarullo F, Wisloff U, Vigorito C, Giallauria F. Individual patient meta-analysis of exercise training effects on systemic brain natriuretic peptide expression in heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(3):428-35.

455. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet.* 2000;355(9210):1126-30.

456. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, Vuillomenet A, Jeker U, Dubach P, Beer H, Yoon SI, Suter T, Osterhues HH, Schieber MM, Hilti P, Schindler R, Brunner-La Rocca HP, Investigators T-C. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA.* 2009;301(4):383-92.

457. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2010;170(6):507-14.

458. Sanders-van Wijk S, Maeder MT, Nietlispach F, Rickli H, Estlinbaum W, Erne P, Rickenbacher P, Peter M, Pfisterer MP, Brunner-La Rocca HP, Investigators T-C. Long-term results of intensified, N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided treatment in elderly patients with heart failure: five-year follow-up from TIME-CHF. *Circ Heart Fail.* 2014;7(1):131-9.

459. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL, Jr., Mark DB, Pina IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O'Connor CM. Effect of Natriuretic Peptide-Guided

Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(8):713-20.

8 Anhang

8.1 Methodenteil

Definition der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren

„Adipositas“ wurde anhand des BMI ≥ 30 kg/m² definiert. „Arterielle Hypertonie“ war definiert als systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg (Mittelwert der 2. und 3. Messung nach 8 und 11 Minuten) oder die ärztlich gestellte Vordiagnose. „Diabetes mellitus“ war definiert als HbA_{1c} $\geq 6.5\%$ oder die Einnahme oraler Antidiabetika bzw. Applikation von Insulinpräparaten oder eine ärztlich gestellte Vordiagnose. „Dyslipidämie“ beinhaltete ein LDL/HDL-Verhältnis >3.5 oder die ärztliche Vordiagnose oder Triacylglycerid-Konzentrationen >150 mg/dl (nüchtern) oder die Einnahme lipidmodifizierender Medikation (ATC-Code: C10). Eine positive kardiovaskuläre Familienanamnese galt als stattgehabter Myokardinfarkt oder Schlaganfall in einer weiblichen Verwandten 1. Grades ≤ 65 Jahre oder einem männlichen Verwandten 1. Grades ≤ 60 Jahre. „Rauchen“ umfasste regelmäßigen (≥ 1 Zigarette pro Tag) und unregelmäßigen (<1 Zigarette pro Tag, mindestens 1 Zigarette in den letzten 6 Monaten) Nikotinabusus, ehemaliges Rauchen wurde als Nichtraucher gewertet.

Definition Anämie

Anämie wurde definiert als eine Hämoglobin-Konzentration <12 g/dl in weiblichen und <13 g/dl in männlichen Individuen.

Major-Kriterien	5/9
Paroxysmale nocturnale Dyspnoe / Orthopnoe	✓
Jugularvenenstau	✓
Pulmonale Rasselgeräusche	✓
Kardiomegalie	✓
Akutes Lungenödem	
3. Herzton ("Gallop Rhythm")	✓
Erhöhter zentralvenöser Druck > 16 cm H ₂ O	
Kreislaufzeit ≥25 Sekunden	
Hepatojugulärer Reflux	
Minor-Kriterien	6/7
Knöchelödem	✓
Nächtlicher Husten	✓
Belastungsdyspnoe	✓
Hepatomegalie	
Pleuraerguss	✓
Vitalkapazität < 1/3 des Sollwertes	✓
Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 120/min)	✓
Major- oder Minor-Kriterium	1/1
Gewichtsverlust ≥4.5 kg innerhalb der letzten 5 Tage unter Herzinsuffizienz-Therapie	✓

Tabelle 19: Gegenüberstellung der Diagnosekriterien der Framingham Heart Study für chronische Herzinsuffizienz und der klinischen Diagnostik in der MyoVasc-Studie. Adaptiert nach (164).

Klassifizierung	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	< 18.50
Normalgewicht	18.50 - 24.99
Übergewicht	≥ 25.00
Prä-Adipositas	25.00 - 29.99
Adipositas	≥ 30.00
Klasse 1	30.00 - 34.99
Klasse 2	35.00 - 39.99
Klasse 3	≥ 40.00

Tabelle 20: Klassifizierung des Körpergewichts anhand BMI nach WHO-Richtlinien

Absolute Kontraindikationen der Spiroergometrie

- Akuter Myokardinfarkt (Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) innerhalb der vergangenen drei Monate; ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) innerhalb der vergangenen vier Monate)
- Instabile Angina pectoris
- Symptomatische Aortenklappenstenose
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Akute Lungenarterienembolie
- Akute Myokarditis
- Akute Perikarditis
- Akute Aortendissektion

Relative Kontraindikationen der Spiroergometrie

- Hauptstammstenose
- Arterielle Hypertonie ($RR_{\text{systolisch}} > 200 \text{ mmHg}$; $RR_{\text{diastolisch}} > 110 \text{ mmHg}$)
- Hypertrophe Kardiomyopathie, bzw. andere Formen der Ausflussbahnobstruktion
- Höhergradige atrioventrikuläre Blockierungen (II° und III°)

Kriterien zum Abbruch der Spiroergometrie

Absolute Abbruchkriterien

- Blutdruck-Abfall um > 10 mmHg zum Ruhewert trotz Anstiegs der Arbeitsbelastung und zusätzlich anderer Ischämienachweis
- Pectanginöse Beschwerden / Dyspnoe des Patienten
- Auftreten neurologischer Symptomatik (Ataxie, Schwindel, Präsynkope)
- Zeichen einer Minderperfusion (Zyanose, Blässe)
- Persistierende ventrikuläre Tachykardie
- ST-Strecken-Elevationen über 1 mm ohne Q-Wellen

Relative Abbruchkriterien

- Blutdruck-Abfall um > 10 mmHg zum Ruhewert trotz Anstiegs der Arbeitsbelastung ohne zusätzlich anderen Ischämienachweis
- ST-Strecken-Veränderungen > 2 mm (horizontal oder deszendierend)
- Periphere Ermüdung
- Schenkelblock, nicht als ventrikuläre Tachykardie klassifiziert
- Blutdruck > 250 mmHg systolisch und > 115 mmHg diastolisch

Materiallisten

Medizinisch-technische Ausstattung zur Durchführung der Medikamentenerfassung

- PC mit Monitor, Tastatur und Maus
- USB-Barcode-Scanner, Modell: USB/KBW/RS232 (Manhattan®, Tampa, USA)
- Interview-Software DAIMON (KORA, Neuherberg, Deutschland)
- IDOM-Software zur Medikamentenanamnese, Version 10/2000 (KORA, Neuherberg, Deutschland)

Medizinisch-technische Ausstattung zur Durchführung der Echokardiographie

- Ultraschallgerät iE33, Philips, Amsterdam, Niederlande
- Schallkopf, S 5-1, Philips
- PC mit Monitor, Maus und Tastatur
- Xcelera®-Software, Philips, Version: R4.1L1-SP1
- Untersuchungsliege, höhenverstellbar
- Ultraschall-Gel, TMP Tüschaus 500ml

Medizinisch-technische Ausstattung zur Erfassung der Vitalparameter

- Automatisches Blutdruckmessgerät, Omron 705CP-II, Omron Japan, mit folgendem Zubehör:
 - Netzteil, Netzteil Q, Art.-Nr.: 905 999 910, Omron Japan
 - kleine Manschette bei Oberarmumfang 17 – 22cm
 - Erwachsenenmanschette bei Oberarmumfang 22 – 32cm, Typ M (CR17)
 - große Manschette bei Oberarmumfang 32 – 42cm
 - Batterien Größe AA, 4 Stück
- Timer, Oregon Scientific, USA; Maßband

Medizinisch-technische Ausstattung zur Durchführung der Anthropometrie

- Digitalwaage „Seca 709“, Seca, Hamburg, Deutschland
- Messstab „Seca 220“, Seca, Hamburg, Deutschland

- Maßband
- Infrarot-Thermometer „Thermoscan Pro4000“, Braun, Kronberg im Taunus, Deutschland

Medizinisch-technische Ausstattung zur Durchführung der Elektrokardiographie

- EKG Software, CardioSoft® V 6.01, REF Nr. 2006301-018, GE Healthcare, Frankfurt am Main, Deutschland
- Elektroden-Applikationssystem, KISS (Kabel-Integriertes-Saug-System), Cat. Nr. 216 121 01, GE Healthcare
- Patientenmodul CORINA, Cat. Nr. 101 118 32, GE Healthcare
- Elektrodenspray, 250ml, Gello GmbH Geltechnik, Ahaus, Deutschland
- Thoraxwinkel in unterschiedlichen Längen
- Untersuchungsfläche, mindestens 80 cm breit

Medizinisch-technische Ausstattung des Spiroergometrie-Messplatzes

- Ergospirometriemessplatz MasterScreen CPX (CareFusion, Höchberg, Deutschland/BD, New Jersey, USA):
 - Fahrradergometer ergoselect 200 (ergoline, Bitz, Deutschland)
 - Blutdruckmanschette Gr. M
 - Ohrclip zur Messung der Sauerstoffsättigung
 - EKG (GE Healthcare, Frankfurt am Main, Deutschland)
 - Software, CardioSoft V 6.01
 - Elektroden-Applikationssystem KISS
 - Patientenmodul CORINA
 - Atemgasanalyse (Jaeger/BD Respiratory Diagnostics, Würzburg, Deutschland)
 - Galvanischer O₂-Analysator
 - Infrarotgestützter CO₂-Analysator
 - Volumensensor: Triple V, bidirektional auf Turbinenbasis (Jaeger)
 - Maske: Modell CombiTox, verschiedene Größen
 - Volumen-/Eichgaseinheit, Auswertungssoftware: JLab LABManager (Version 5.32.0.5, CareFusion)

8.2 Ergebnisteil

8.2.1 Gesamtkollektiv

Verteilung der Respiratory Exchange Ratio im Gesamtkollektiv

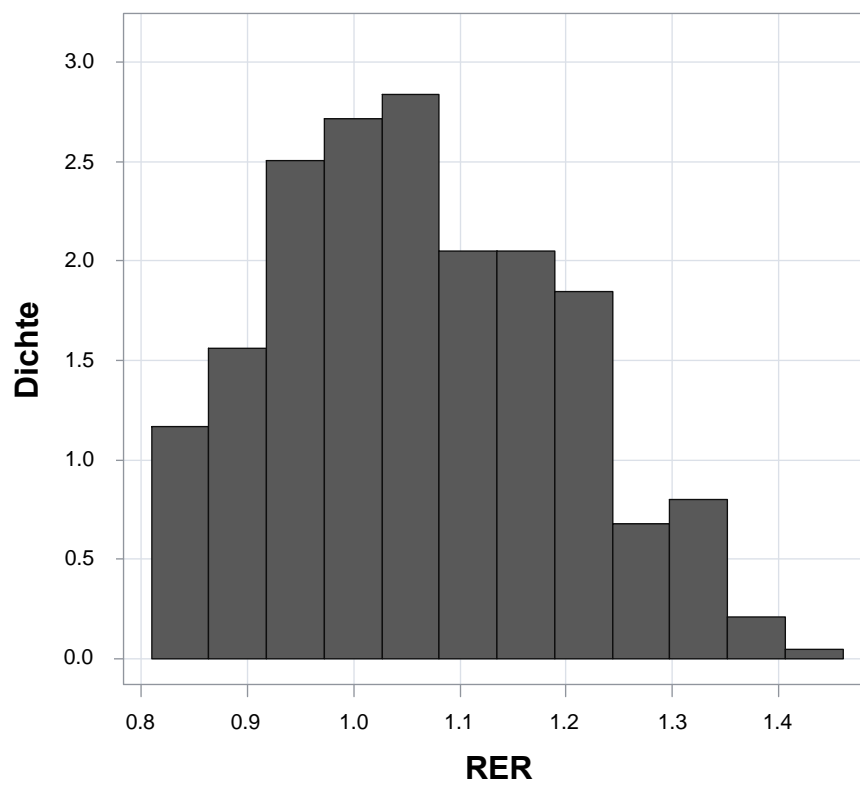


Abbildung 16: Verteilung der Respiratory Exchange Ratio (RER) im Analysekollektiv.

Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für die Assoziation von NT-proBNP in einzelnen linksventrikulären Phänotypen (unabhängige Variablen) mit Peak VO₂ (abhängige variable) im Gesamtkollektiv – M3

Unabhängige Variablen [pro SD]	Volle Adjustierung: Alter, Geschlecht, CPET-Protokoll, LVEF, E/E', CVRF, eGFR, Komorbiditäten, Medikation (M3)	
	β-Schätzer (95%-KI) für peak VO ₂ [ml/kg/min] als abhängige Variable	P-Wert
ln(NT-proBNP) in NG	-0.54 (-1.1/0.03)	0.061
ln(NT-proBNP) in ConRem	-0.26 (-1.02/0.5)	0.5
ln(NT-proBNP) in EccH	-1.09 (-1.79/-0.39)	0.002
ln(NT-proBNP) in ConH	-0.6 (-1.27/0.08)	0.082

Tabelle 21: **Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für die Assoziation von NT-proBNP in einzelnen linksventrikulären Phänotypen (unabhängige Variablen) mit peak VO₂ (abhängige Variable). M3:** Darstellung der beta-Schätzer pro Standardabweichung NT-proBNP und korrespondierender 95%-Konfidenzintervalle (KI). Abkürzungen: ConH konzentrische Hypertrophie, ConRem konzentrisches Remodeling, EccH exzentrisches Remodeling, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, , NG normale Geometrie, SD Standardabweichung.

Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für Peak VO₂ als abhängige und LVMH, RWT sowie korrespondierende Interaktionsterme mit NT-proBNP als unabhängige Variablen - Gesamtkollektiv – M1 und M2

Unabhängige Variablen [pro SD]	Adjustierung: Alter, Geschlecht, CPET- Protokoll (M1)		Zusätzliche Adjustierung: LVEF, E/E' (M2)	
	β (95%-KI) für peak VO ₂ [ml/kg/min] als abh. Variable	P-Wert	β (95%-KI) für peak VO ₂ [ml/kg/min] als abh. Variable	P-Wert
ln(NT-proBNP)	-0.99 (-1.33/-0.65)	<0.001	-0.76 (-1.14/0.38)	<0.001
LVMH	-0.55 (-0.91/-0.2)	0.002	-0.43 (-0.8/-0.06)	0.022
RWT	0.17 (-0.14/0.49)	0.28	0.12 (-0.2/0.44)	0.46
ln(NT-proBNP) *LVMH	-0.28 (-0.56/0.00)	0.051	-0.26 (-0.55/0.03)	0.082
ln(NT-proBNP)*RWT	0.02 (-0.29/0.33)	0.9	-0.01 (-0.32/0.31)	0.96

Tabelle 22: **Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für peak VO₂ als abhängige und LVMH, RWT sowie korrespondierende Interaktionsterme mit NT-proBNP als unabhängige Variablen. M1+M2:** Darstellung der beta-Schätzer pro Standardabweichung und korrespondierender 95%-Konfidenzintervalle (KI). Abkürzungen: LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVMH linksventrikuläre Masse indexiert nach Körperhöhe^{2,7}, RWT relative wall thickness/Relative Wanddicke, SD Standardabweichung

8.2.2 Subkollektiv ohne Adipositas

Endpunkte der MyoVasc-Studie für das Subsample ohne Adipositas (N=730 Individuen)

Endpunkte (mediane Nachbeobachtungszeit (IQR) [Jahre])	Häufigkeit (no.)
Klinische Verschlechterung der HI (3.21 (2.68/4.05))	11.8% (86)
Transition: asympt. HI → sympt. HI (3.47 (2.68/4.25))	9.9% (55)
Kardial bedingter Tod (3.57 (2.86/4.29))	2.5% (18)
Hospitalisierung (1.93 (0.71/3.1))	65.1% (475)
Gesamtmortalität (3.57 (2.86/4.29))	7.9% (58)

Tabelle 23: **Endpunkte der MyoVasc-Studie für das Subsample ohne Adipositas.** Dargestellt sind mediane Nachbeobachtungszeit in Jahren und die relative (absolute) Frequenz der Events. Abkürzungen: IQR Interquartilrange, no number/Anzahl

Ergebnisse der Outcome-Analysen im Subsample ohne Adipositas (N=730 Individuen)

Adjustierung für:

Alter, Geschlecht, ln(NT-proBNP), LVMH, RWT, traditionelle CVRF (exklusive Adipositas), LVEF, E/E'

Endpunkte für Subsample ohne Adipositas	Hazard Ratio (95%-KI) für LVMH*ln(NT-proBNP)	P-Wert
Klinische Verschlechterung der HI	0.85 (0.7/1.03)	0.087
Transition: asympt. HI → sympt.	1.1 (0.95/1.31)	0.2
Kardial bedingter Tod	1.34 (0.83/2.14)	0.23
Hospitalisierung	1.05 (0.94/1.16)	0.4
Gesamtmortalität	1.3 (1.03/1.64)	0.027

Tabelle 24: **Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse (Gesamtmortalität) und Cox-Regression mit Competing-Risk-Regressionsanalyse (weitere Endpunkte) für ln(NT-proBNP)*LVMH für das Subsample ohne Adipositas.** Dargestellt sind Hazard Ratio und korrespondierendes 95%-Konfidenzintervall (KI). Abkürzungen: CVRF kardiovaskuläre Risikofaktoren, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVMH linksventrikuläre Masse indexiert nach Körperhöhe^{2,7}, RWT relative wall thickness.

8.2.3 Sensitivitätsanalyse für Subkollektiv RER >1.0

Ergänzende Charakteristika des Subkollektivs RER >1.0

Es zeigten sich ähnliche bivariate Assoziationen von NT-proBNP mit LVMH und RWT als kontinuierlichen Parametern der LV-Geometrie sowie mit peak VO_2 verglichen mit dem ursprünglichen Analysekollektiv (RER>0.8). Das WHO₅₀-Protokoll wurde von N=602 TN, MyoVasc₂₅ von N=59 TN (≈8.9%) absolviert. Auch hier wurden gravierende Unterschiede gleicher Art wie in RER>0.8 beobachtet: Bei erhöhter Prävalenz von Adipositas, LVH und symptomatischer HI ($p < 0.01$ für alle) bot die MyoVasc₂₅-Gruppe ein deutlich verschlechtertes hämodynamisches Profil (NT-proBNP 441 pg/ml [187.65/1163.17] bei schlechterer systolischer und diastolischer Funktion in MyoVasc₂₅ vs. 187.9 pg/ml [90/419.83] in WHO₅₀; $p < 0.001$) und zeigte gegenüber WHO₅₀-Absolventen neben einer erniedrigten maximalen (peak VO_2) auch deutlich niedrige submaximale (VO_2 an VT 1/2) Belastungstoleranz.

Im Basismodell für die LV-Gruppen als unabhängige Variablen bestätigte sich unabhängig von Alter, Geschlecht und Belastungsprotokoll auch in Individuen mit RER>1.0 der inverse Zusammenhang von LVH und peak VO_2 , für EcCH vs. NG am deutlichsten ($\beta = -1.85$ ml/kg/min, 95%-KI -2.78, -0.93; $p < 0.001$), der sich nach Adjustierung für kardiale Funktion und im voll adjustierten Modell verlor. Im kontinuierlichen Basismodell war LVMH unabhängig von Alter, Geschlecht, Protokoll und kardialer Funktion Prädiktor von peak VO_2 ($\beta = -0.6$ ml/kg/min pro SD, 95%-KI -1.01, -0.19; $p = 0.005$), jedoch nicht unter voller Adjustierung.

Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für die Assoziation von NT-proBNP in einzelnen linksventrikulären Phänotypen (unabhängige Variablen) mit Peak VO₂ (abhängige Variable). - Subkollektiv RER >1.0 M2, M2 (N=661 Individuen)

Unabhängige Variablen [pro SD]	Adjustierung: Alter, Geschlecht, CPET- Protokoll (M1)		Zusätzliche Adjustierung: + LVEF, E/E' (M2)	
	β (95%-KI) für peak VO ₂ [ml/kg/min] als abh. Variable	P-Wert	β (95%-KI) für peak VO ₂ [ml/kg/min] als abh. Variable	P-Wert
ln(NT-proBNP) in NG	-0.76 (-1.38/-0.13)	0.018	-0.49 (-1.13/-0.15)	0.13
ln(NT-proBNP) in ConRem	-0.99 (-1.89/-0.1)	0.031	-0.75 (-1.65/0.15)	0.1
ln(NT-proBNP) in EccH	-1.25 (-2.06/-0.45)	0.002	-0.64 (-1.54/0.25)	0.16
ln(NT-proBNP) in ConH	-1.24 (-2.12/-0.37)	0.006	-0.75 (-1.67/0.17)	0.11

Tabelle 25: **Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für die Assoziation von NT-proBNP in einzelnen linksventrikulären Phänotypen (unabhängige Variablen) mit peak VO₂ (abhängige Variable). M1, M2, Subkollektiv RER>1.0.** Darstellung der beta-Schätzer pro Standardabweichung NT-proBNP und korrespondierender 95%-Konfidenzintervalle (KI). Abkürzungen: ConH konzentrische Hypertrophie, ConRem konzentrisches Remodeling, EccH exzentrisches Remodeling, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, , NG normale Geometrie, SD Standardabweichung.

Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für die Assoziation von NT-proBNP in einzelnen linksventrikulären Phänotypen (unabhängige Variablen) mit Peak VO₂ (abhängige Variable). – Subkollektiv RER >1.0 M3 (N=661 Individuen)

Unabhängige Variablen [pro SD]	Volle Adjustierung: Alter, Geschlecht, CPET-Protokoll, LVEF, E/E', CVRF, eGFR, Komorbiditäten, Medikation (M3)	
	β-Schätzer (95%-KI) für peak VO ₂ [ml/kg/min] als abhängige Variable	P-Wert
ln(NT-proBNP) in NG	-0.48 (-1.15/0.2)	0.16
ln(NT-proBNP) in ConRem	-0.711 (-1.64/0.22)	0.13
ln(NT-proBNP) in EccH	-0.78 (-1.67/-0.11)	0.087
ln(NT-proBNP) in ConH	-0.46 (-1.37/0.46)	0.33

Tabelle 26: **Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für die Assoziation von NT-proBNP in einzelnen linksventrikulären Phänotypen (unabhängige Variablen) mit peak VO₂ (abhängige Variable). M3, Subkollektiv RER>1.0.** Darstellung der beta-Schätzer pro Standardabweichung NT-proBNP und korrespondierender 95%-Konfidenzintervalle (KI). Abkürzungen: ConH konzentrische Hypertrophie, ConRem konzentrisches Remodeling, EccH exzentrisches Remodeling, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, , NG normale Geometrie, SD Standardabweichung.

Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für Peak VO₂ als abhängige und LVMH, RWT sowie korrespondierende Interaktionsterme mit NT-proBNP als unabhängige Variablen - Subkollektiv RER >1.0 M1, M2 (N=661 Individuen)

Unabhängige Variablen [pro SD]	Adjustierung: Alter, Geschlecht, CPET- Protokoll (M1)		Zusätzliche Adjustierung: LVEF, E/E' (M2)	
	β (95%-KI) für peak VO ₂ [ml/kg/min] als abh. Variable	P-Wert	β (95%-KI) für peak VO ₂ [ml/kg/min] als abh. Variable	P-Wert
ln(NT-proBNP)	-0.82 (-1.24/-0.4)	<0.001	-0.53 (-0.99/0.07)	0.024
LVMH	-0.6 (-1.02/-0.19)	0.005	-0.45(-0.88/-0.01)	0.047
RWT	0.08 (-0.29/0.44)	0.69	0.06 (-0.31/0.44)	0.75
ln(NT-proBNP)*LVMH	-0.21 (-0.52/0.11)	0.2	-0.14 (-0.46/0.18)	0.39
ln(NT-proBNP)*RWT	0.08 (-0.27/0.44)	0.64	-0.06 (-0.3/0.43)	0.73

Tabelle 27: Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für peak VO₂ als abhängige und LVMH, RWT sowie korrespondierende Interaktionsterme mit NT-proBNP als unabhängige Variablen. M1, M2, Subkollektiv RER>1.0. Darstellung der beta-Schätzer pro Standardabweichung und korrespondierender 95%-Konfidenzintervalle (KI). Abkürzungen: LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVMH linksventrikuläre Masse indexiert nach Körperhöhe^{2,7}, RWT relative wall thickness/Relative Wanddicke, SD Standardabweichung.

Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für Peak VO₂ als abhängige und LVMH, RWT sowie korrespondierende Interaktionsterme mit NT-proBNP als unabhängige Variablen - Subkollektiv RER >1.0 M3 (N=661 Individuen)

Unabhängige Variablen [pro SD]	Volle Adjustierung: Alter, Geschlecht, CPET-Protokoll, LVEF, E/E', CVRF, eGFR, Komorbiditäten, Medikation (M3)	
	β (95%-KI) für peak VO ₂ [ml/kg/min] als abh. Variable	P-Wert
ln(NT-proBNP)	-0.6 (-1.12/-0.08)	0.025
LVMH	0.26 (-0.2/0.71)	0.27
RWT	0.13 (-0.23/0.49)	0.48
ln(NT-proBNP)*LVMH	-0.28 (-0.6/-0.03)	0.08
ln(NT-proBNP)*RWT	0.12 (-0.23/0.47)	0.49

Tabelle 28: **Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für Peak VO₂ als abhängige und LVMH, RWT sowie korrespondierende Interaktionsterme mit NT-proBNP als unabhängige Variablen. Subkollektiv RER >1.0 M3.** Darstellung der Beta-schätzer pro Standardabweichung und korrespondierender 95%-Konfidenzintervalle (KI). Abkürzungen: LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVMH linksventrikuläre Masse indexiert nach Körperhöhe^{2,7}, RWT relative wall thickness/relative Wanddicke, SD Standardabweichung.

Endpunkte der MyoVasc-Studie in der Sensitivitätsanalyse für RER >1.0 (N=661 Individuen)

Endpunkte (mediane Nachbeobachtungszeit (IQR) [Jahre])	Häufigkeit (no.)
Klinische Verschlechterung der HI (3.66 (2.64/4.53))	12.1% (80)
Transition: asympt. HI → sympt. HI (3.74 (2.65/4.53))	10.9% (56)
Kardial bedingter Tod (4.01 (2.78/4.60))	2.1% (14)
Hospitalisierung (1.94 (0.71/3.1))	65.5% (433)
Gesamtmortalität 4.01 (2.78/4.60))	6.2% (41)

Tabelle 29: **Endpunkte der MyoVasc-Studie in der Sensitivitätsanalyse für RER >1.0.** Dargestellt sind mediane Nachbeobachtungszeit in Jahren und die relative (absolute) Frequenz der Events. Abkürzungen: IQR Interquartilrange, no number/Anzahl

Ergebnisse der Outcome-Analysen in der Sensitivitätsanalyse für RER >1.0 (N=661 Individuen)

Adjustierung für:

Alter, Geschlecht, ln(NT-proBNP), LVMH, RWT, traditionelle CVRF, LVEF, E/E'

Endpunkte für Sensitivitätsanalyse RER >1.0	Hazard Ratio (95%-KI) für LVMH*ln(NT-proBNP)	P-Wert
Klinische Verschlechterung der HI	1.05 (0.91/1.21)	0.53
Transition: asympt. HI → sympt.	0.93 (0.71/1.22)	0.60
Kardial bedingter Tod	1.86 (1.25/2.76)	0.002
Hospitalisierung	1.03 (0.94/1.13)	0.56
Gesamtmortalität	1.09 (0.85/1.40)	0.49

Tabelle 30: **Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse (Gesamtmortalität) und Cox-Regression mit Competing-Risk-Regressionsanalyse (weitere Endpunkte) für ln(NT-proBNP)*LVMH in der Sensitivitätsanalyse für RER >1.0.** Dargestellt sind Hazard Ratio und korrespondierendes 95%-Konfidenzintervall (KI). Abkürzungen: CVRF kardiovaskuläre Risikofaktoren, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVMH linksventrikuläre Masse indexiert nach Körperhöhe^{2,7}, RWT relative wall thickness.

Endpunkte der MyoVasc-Studie in der Sensitivitätsanalyse für RER >1.0 unter Ausschluss von Individuen mit Adipositas (N=473 Individuen)

Endpunkte (mediane Nachbeobachtungszeit (IQR) [Jahre])	Häufigkeit (no.)
Klinische Verschlechterung der HI (3.56 (2.61/4.50))	11.4% (54)
Transition: asympt. HI → sympt. HI (3.63 (2.65/4.50))	10.6% (41)
Kardial bedingter Tod (3.87 (2.74/4.55))	1.7% (8)
Hospitalisierung (1.97 (0.73/3.19))	65.3% (309)
Gesamtmortalität 3.87 (2.74/4.55))	5.9% (28)

Tabelle 31: **Endpunkte der MyoVasc-Studie in der Sensitivitätsanalyse für RER >1.0 unter Ausschluss von Individuen mit Adipositas.** Dargestellt sind mediane Nachbeobachtungszeit in Jahren und die relative (absolute) Frequenz der Events. Abkürzungen: IQR Interquartilrange, no number/Anzahl

Ergebnisse der Outcome-Analysen in der Sensitivitätsanalyse für RER >1.0 unter Ausschluss von Individuen mit Adipositas (N=473 Individuen)

Um Überadjustierung der Modelle bei kleinen Eventzahlen zu vermeiden, wurde die Outcome-Assoziation der Interaktion LVMH*ln(NT-proBNP) in diesem Subsample nur für den primären Studienendpunkt sowie Hospitalisierung und Gesamtmortalität überprüft.

Adjustierung für:

Alter, Geschlecht, ln(NT-proBNP), LVMH, RWT, traditionelle CVRF, LVEF, E/E'

Endpunkte für Sensitivitätsanalyse RER >1.0 unter Ausschluss Adipositas	Hazard Ratio (95%-KI) für LVMH*ln(NT-proBNP)	P-Wert
Klinische Verschlechterung der HI	1.10 (0.91/1.34)	0.31
Hospitalisierung	1.04 (0.93/1.17)	0.50
Gesamtmortalität	1.29 (0.97/1.72)	0.076

Tabelle 32: **Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse (Gesamtmortalität) und Cox-Regression mit Competing-Risk-Regressionsanalyse (weitere Endpunkte) für ln(NT-proBNP)*LVMH in der Sensitivitätsanalyse für RER >1.0 unter Ausschluss von Individuen mit Adipositas.** Dargestellt sind Hazard Ratio und korrespondierendes 95%-Konfidenzintervall (KI). Abkürzungen: CVRF kardiovaskuläre Risikofaktoren, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVMH linksventrikuläre Masse indexiert nach Körperhöhe^{2,7}, RWT relative wall thickness.

8.3 Präsentation der Daten durch den Verfasser

Teile dieser Arbeit wurden im November 2017 im Rahmen eines Postervortrags durch den Verfasser auf der Jahrestagung der American Heart Association (AHA Scientific Sessions 2017) in Anaheim, Kalifornien, USA, vorgestellt:

NT-proBNP for predicting exercise capacity in phenotypes of left ventricular hypertrophy – Results from the MyoVasc study. *F. Müller, J.H. Prochaska, S. Göbel, A. Stöhr, S.-O. Tröbs, S. Schwuchow, M. Dib, A. Schulz, S. Diestelmeier, T. Herholz, J.L. Monteverde, S. Kurz, K.J. Lackner, T. Gori, T. Münzel, P.S. Wild.* *Circulation* 136, Issue Suppl 1, November 2017 [A18310]

Danksagung

An erster Stelle bin ich den Teilnehmerinnen und Teilnehmern der MyoVasc-Studie zu großem Dank verpflichtet, die durch ihre Bereitschaft zur Partizipation an der Studie und dem Willen, einen Beitrag zur Herz-Kreislauf-Forschung zu leisten, diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben.

Mein Dank gilt weiterhin dem gesamten Studienteam der MyoVasc-Studie und insbesondere den medizinischen Fachangestellten, die mich hilfsbereit und äußerst geduldsam aufgenommen und die vielen Stunden der Auswertung am Spiroergometrie-Messplatz im Studienzentrum damit zu einer schönen Zeit gemacht haben. Unser Datenmanagerin danke ich dabei ausdrücklich für ihre Hilfe hinsichtlich aller Vorgänge, die das Datenmanagement betrafen, unserem Statistiker für die professionelle Unterstützung bei der Umsetzung des statistischen Analyseplans. Weiterhin danke ich meinem Mitdoktoranden, der mit der spiroergometrischen Auswertung eines Teilkollektivs dieser Arbeit und meiner Einarbeitung einen wichtigen Beitrag zum Gelingen des Projekts geleistet hat.

Weiterhin möchte ich meinem Doktorvater danken, der es mir ermöglicht hat, meinen Interessen innerhalb des Dissertationsthemas nachzugehen, mir stets mit gutem Rat zur Seite stand und es verstanden hat, mich auch in stressigen Phasen zu motivieren, das Projekt weiter voranzutreiben und schlussendlich auf einem renommierten internationalen Kongress vorzustellen. Nicht zuletzt dieser Umstand vermochte es, ein nachhaltiges Interesse an klinisch-epidemiologischer Forschung in mir zu wecken. Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer, der seit dem Übernehmen der Betreuung dieser Arbeit stets ein offenes Ohr hatte, mich dort unterstützte, wo es notwendig war und durch sein engagiertes Mentoring meine Motivation hochhielt, sodass ich mich entschloss, auch im ärztlichen Berufsleben Teil der Arbeitsgruppe zu werden.

Zuletzt danke ich meiner Familie und meinen engsten Freundinnen und Freunden für ihren unermüdlichen Beistand und Zuspruch, der wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat und mich den Blick aufs Wesentliche nicht verlieren ließ.