

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Einfluss von Kakaoflavanolen auf die MRT-evaluierte linksatriale
diastolische Funktion im Altersherz**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Niklas Ophoff
2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Malte Kelm

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Michael Bernhard

Für meine Familie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Grone, M., et al., *Cocoa flavanols improve peakVO(2) and exercise capacity in a randomized double blinded clinical trial in healthy elderly people*. Food Funct, 2023. 14(16): p. 7562-7573. (1)

I. Zusammenfassung deutsch

Die präklinische diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels (LV) ist ein wesentliches Merkmal des Altersherzens. Die magnetresonanztomografisch (MRT) basierte Analyse der diastolischen Strain Rate des LV stellt eine neuartige Methode zur Beurteilung der diastolischen Funktion dar. Kakaoflavanole senken das Risiko für diverse kardiovaskuläre Erkrankungen. Ihr Einfluss auf die diastolische Funktion im Altersherz ist jedoch nicht bekannt.

In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelt verblindeten Studie erhielten 63 gesunde, ältere (>49 Jahre) Probanden über 30 Tage zweimal täglich Kapseln mit je 500 mg Flavanolen oder eine nährstoffäquivalente Placebokapsel. Primärer Endpunkt war die diastolische Funktion, evaluiert im MRT mittels linksatrialem Volumenindex (LAVI). Sekundäre Endpunkte waren der linksventrikuläre enddiastolische Volumenindex (LVEDVI), die früh- und spätdiastolischen Strain Rates (SRe, SRa), sowie der systolische und diastolische Blutdruck.

SRe korrelierte signifikant mit den klinischen Faktoren Alter ($r=-0,36$; $p<0,001$), Körpergewicht ($r=-0,30$; $p=0,003$) und aortaler Distensibilität ($r=0,25$; $p=0,01$) sowie mit den diastolischen Parametern global longitudinaler Strain (GLS) ($r=-0,52$; $p<0,001$) und linksventrikulärer Massenindex (LVMI) ($r=-0,32$; $p=0,001$). SRa korrelierte signifikant mit dem Alter ($r=0,29$; $p=0,004$) und der aortalen Distensibilität ($r=-0,33$; $p=0,001$) sowie mit GLS ($r=-0,43$; $p<0,001$), LVMI ($r=-0,37$; $p<0,001$) und LAVI ($r=-0,30$; $p=0,001$).

Nach Einnahme der Flavanole sank LAVI von $32,1 \text{ ml/m}^2$ auf $28,1 \text{ ml/m}^2$ ($p=0,002$) sowie LVEDVI von $77,9 \text{ ml/m}^2$ auf $74,2 \text{ ml/m}^2$ ($p=0,01$). Der systolische Blutdruck sank nach Flavanoleinnahme von $137,9 \text{ mmHg}$ auf $131,4 \text{ mmHg}$ ($p=0,04$) und der diastolische Blutdruck von $80,2 \text{ mmHg}$ auf $77,5 \text{ mmHg}$ ($p=0,04$). Keine signifikanten Veränderungen wurden in der Kontrollgruppe festgestellt.

Die diastolische Strain Rate ist eine vielversprechende Ergänzung für die Diagnostik der diastolischen Dysfunktion und wird von klinischen Faktoren wie Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Gefäßsteifigkeit beeinflusst. Die diätetische Einnahme von Kakaoflavanolen unterstützt die linksatriale und linksventrikuläre diastolische Funktion und kann somit zu einer Aufrechterhaltung der Leistungsfähigkeit des alternden Herzens beitragen.

II. Zusammenfassung englisch

Left ventricular (LV) diastolic dysfunction is a major hallmark of the aging heart. CMR-based (cardiac magnetic resonance) LV strain rate (SR) analysis is a novel method to evaluate LV diastolic function. As a preventive approach, cocoa flavanols (CF) have been shown to reduce cardiovascular morbidity, but not yet to improve diastolic function. In a randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel-group trial, 63 healthy elderly (>49y) received either 500 mg of CF or a nutrient-matched control capsule twice a day for 30 days. Primary endpoint was defined as left atrial volume index (LAVI). Secondary endpoints were LV end-diastolic volume index (LVEDVI), early and late diastolic strain rate (SRe, SRa) and systolic and diastolic blood pressure.

SRe correlated significantly with age ($r=-0.36$, $p<0.001$), body weight ($r=-0.30$, $p=0.003$) and aortic distensibility ($r=0.25$, $p=0.01$) as well as with the criteria of diastolic function global longitudinal strain (GLS) ($r=-0.52$, $p<0.001$) and LV mass index (LVMI) ($r=-0.32$, $p<0.001$). SRa correlated significantly with age ($r=0.29$, $p=0.004$) and aortic distensibility ($r=-0.33$, $p=0.001$) as well as with GLS ($r=-0.43$, $p<0.001$), LVMI ($r=-0.37$, $p<0.001$) and LAVI ($r=-0.30$, $p=0.001$).

After CF intake, LAVI decreased from 32.1ml/m² to 28.1ml/m² ($p=0.002$) and LVEDVI from 77.9ml/m² to 74.2ml/m² ($p=0.01$). CF intake reduced systolic blood pressure from 137.9mmHg to 131.4mmHg ($p=0.04$) and diastolic blood pressure from 80.2mmHg to 77.5mmHg ($p=0.04$). No significant changes were detected in control.

Diastolic strain rate analysis is a promising additional diagnostic tool for diastolic function. Dietary intake of CF maintains LA and LV diastolic function and supports cardiac performance in healthy aging.

III. Abkürzungsverzeichnis

A	Spätdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AIX	Augmentationsindex
AIX75	Augmentationsindex, normiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute
ASE	American Society of Echocardiography
ATP	Adenosintriphosphat
BL	Baseline
BMI	Körpermasseindex (kg/m ²)
BSA	Körperoberfläche
Ca²⁺	Ionisiertes Kalzium
DD	Diastolische Dysfunktion
E	Frühdiaastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit
e'	Frühdiaastolische Geschwindigkeit des Mitralanulus
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
ESC	European Society for Cardiology
EKG	Elektrokardiogramm
FU	Follow-Up
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLS	Global longitudinal Strain
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrfEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LA	Linkes Atrium, linksatrial

LAEF	Linksatriale Ejektionsfraktion
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LV	Linker Ventrikel, linksventrikulär
LV EDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LV EDVI	Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
LDL	Low-Density Lipoprotein
m	Meter
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomografie
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminales Vorläufer B-Typ natriuretisches Peptid
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDD	Präklinische diastolische Dysfunktion
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
s	Sekunde
SBP	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SGLT2	Natrium/Glukose-Cotransporter 2
SSFP	Steady State Free Precession
T	Tesla

IV. Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Diastolische Dysfunktion.....	2
1.1.1 Definition der Diastole	2
1.1.2 Definition und Einteilungen der diastolischen Dysfunktion	3
1.1.3 Pathophysiologie.....	5
1.1.4 Therapeutische Möglichkeiten der diastolischen Dysfunktion und Herzinsuffizienz.....	8
1.2 Gefäßsteifigkeit und diastolische Dysfunktion	9
1.3 Strain Rate-Analyse.....	10
1.4 Flavanole.....	14
1.5 Ziele der Arbeit	15
2 Methodik.....	16
2.1 Studienprotokoll.....	16
2.2 Kardiale Magnetresonanztomografie	18
2.2.1 Volumetrie.....	19
2.2.2 Strain Rate-Analyse	19
2.2.3 Messung der aortalen Distensibilität.....	20
2.3 Arterielle Pulswellenanalyse	21
2.4 Statistische Auswertung	23
3 Ergebnisse	24
3.1. Analyse der diastolischen Strain Rate im Altersherzen im MRT	24
3.1.1 Probandenkollektiv	24
3.1.2 Einfluss klinischer Parameter auf die diastolischen Strain Rates	25
3.1.3 Zusammenhang zwischen Kriterien diastolischer Dysfunktion und den diastolischen Strain Rates.....	32
3.2 Flavanolwirkung auf den linken Vorhof und Ventrikel	38
3.2.1 Gruppencharakteristika	38
3.2.2 Wirkungen der Flavanole auf den linken Vorhof und Ventrikel.....	39
3.2.3 Wirkungen der Flavanole auf den Blutdruck.....	42

4 Diskussion	43
4.1 Einordnung der Methodik	43
4.2 Diastolische Strain Rates – Einflüsse und diastolische Funktion.....	45
4.3 Wirkung der Flavanoole auf den linken Vorhof und Ventrikel im Altersherz	49
4.4 Limitationen	51
4.5 Schlussfolgerungen	52
5 Literatur- und Quellenverzeichnis	53
6 Danksagung	60

1 Einleitung

Zahlreiche Länder weltweit sehen einer demografischen Verschiebung hin zu einer alternden Bevölkerung entgegen, die bemerkenswerte ökonomische und medizinische Herausforderungen mit sich bringt. Auch wenn bereits vielfältige genetische, metabolische und umweltbedingte Einflüsse auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität beschrieben wurden, stellt das Lebensalter ein Hauptrisiko sowohl für klinisch manifeste als auch für präklinisch, unentdeckt entstehende kardiovaskuläre Krankheiten dar (2, 3).

Gesundes Altern nimmt eine zunehmend zentrale Bedeutung ein, insbesondere in den Industrieländern, die im globalen Durchschnitt eine höhere sowie steigende Lebenserwartung haben (4, 5). Diätetische Maßnahmen erwiesen sich neben körperlicher Betätigung als eine der wirkungsvollsten präventiven Maßnahmen zum Erhalt der Leistungsfähigkeit im Alter und zur Vorbeugung altersassoziierter, kardiovaskulärer Erkrankungen (5-8). Im sozialen Kontext stellen sie zudem eine sehr kostengünstige, leicht zugängliche und alternative Option jenseits weiterer Pharmakotherapien dar. Aktuell empfohlen wird eine ausgewogene, v.a. pflanzlich basierte Ernährung (9), in der neben der richtigen Balance an primären Pflanzenstoffen gerade sekundäre Pflanzenstoffe eine wesentliche Rolle spielen. Kakaoflavanole aus der Gruppe der Polyphenole bewirkten eine Verbesserung der vaskulären und kardialen Funktion im alternden Herzen und eine Reduktion altersbezogener kardiovaskulärer Erkrankungen (6, 7).

Der Begriff „Altersherz“ beschreibt in diesem Zusammenhang normale, nicht krankhafte Alterungsprozesse am Herzen, welche vorwiegend den linken Ventrikel (LV) betreffen (10). Wesentliche Merkmale des Altersherzens sind eine reduzierte Leistungsfähigkeit, mikrostrukturelle und metabolische Veränderungen des Myokards sowie ventrikuläre Hypertrophie und Steifigkeit (10). Letztgenannte bewirken eine verschlechterte Relaxation und können zu einer reduzierten diastolischen Funktion führen. In Hinblick auf kardiale Leistungsfähigkeit haben diastolische Funktionsstörungen eine höhere Prävalenz als systolische und steigen mit zunehmendem Alter an (3, 11, 12).

Ein vertieftes pathophysiologisches Verständnis sowie eine sensitivere Diagnostik einer altersbedingten abnehmenden diastolischen Funktion ermöglichen präventive Maßnahmen, um die Leistungsfähigkeit im Altersherz aufrecht zu erhalten.

1.1 Diastolische Dysfunktion

1.1.1 Definition der Diastole

Die Diastole bezeichnet die Entspannungs- und Füllungsphase im Herzzyklus komplementär zur Systole. Sie beginnt mit dem Schluss der Taschenklappen und endet mit dem Schluss der Segelklappen. Eine adäquate diastolische Funktion ist essenziell für einen geordneten Herzzyklus und einen suffizienten Herz-Kreislauf.

Die Diastole lässt sich in vier Phasen unterteilen:

1. Isovolumetrische Relaxation (vom Schluss der Aortenklappe bis zur Öffnung der Mitralklappe)
2. Frühe Füllungsphase (schnelle, durch atrioventrikulären Druckgradienten getriebene Füllung)
3. Diastase (Zwischenperiode langsamer Füllung)
4. Späte Füllungsphase (durch atriale Kontraktion)

Somit lassen sich zwei relevante Füllungsphasen abgrenzen: die frühdiastolische (auch E-Welle (*Early*)) sowie die spätdiastolische (auch A-Welle (*Atrial*)). Diese Unterscheidung hat unmittelbare Bedeutung für das Verständnis der diastolischen Funktion und Dysfunktion, da sie auf verschiedenen Mechanismen beruhen und sich sowohl alters- als auch krankheitsbedingt verändern.

1.1.2 Definition und Einteilungen der diastolischen Dysfunktion

Die diastolische Dysfunktion (DD) des LV benennt eine unzureichende diastolische Funktion des LV nach der 2016 aktualisierten Leitlinie der American Society of Echocardiography (ASE) und der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) (13). Diese umfasst folgende Kriterien:

- Quotient aus frühdiastolischer transmitraler Flussgeschwindigkeit und Geschwindigkeit des lateralen bzw. septalen Mitralanulus (E/e')
- Geschwindigkeit des lateralen bzw. septalen Mitralanulus (e')
- Trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit
- Linksatrialer Volumenindex (LAVI)
- Quotient aus frühdiastolischer und spätdiastolischer transmitraler Flussgeschwindigkeit (E/A)

Auf Grundlage dieser Kriterien wird die DD in drei Stadien unterteilt:

- Stadium I: milde DD
- Stadium II: moderate DD
- Stadium III: schwere DD

Auch wenn die Echokardiografie mit o.g. Parametern eine validierte, nicht-invasive Möglichkeit zur Diagnostik der DD darstellt, weist sie einige Limitationen auf. So ist die der Messung zugrundeliegende Doppler-Echokardiografie von einer präzisen Durchführung abhängig, es besteht die Gefahr falsch gemessener Werte. Ebenso sind die echokardiografischen Parameter wie E/e' nicht sehr sensitiv (z.B. in der Frühphase einer beginnenden Herzinsuffizienz), eingeschränkt akkurat bei regionaler Dysfunktion, Herzrhythmusstörungen oder mitralen Vitien (14). In Frühstadien einer DD können diese Einschränkungen eine frühzeitige Diagnosestellung und die Einleitung präventiver Maßnahmen limitieren.

Schließlich stellen der Stresstest mit Bestimmung der diastolischen Funktion sowie die invasive Messung der diastolischen Drücke und Volumina im LV mittels Herzkatheter weitere Schritte mit höherer Verlässlichkeit dar. Im klinischen Alltag

kommt der Herzkatheter zur ausschließlichen Diagnostik der DD jedoch nur selten zum Einsatz.

Die DD kann mit oder ohne reduzierter Ejektionsfraktion des LV (LVEF) und asymptomatisch oder symptomatisch auftreten. Hierbei ist die präklinische bzw. asymptomatische DD (PDD) als LV DD ohne Diagnose der symptomatischen Herzinsuffizienz und mit normaler systolischer Funktion definiert. Sie ist Bestandteil der Stufe B der AHA/ACC-Klassifikation für Herzinsuffizienz, die als strukturelle Herzerkrankung ohne Symptome lediglich ein erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz aufweist (15). Somit spielt sie eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF (HFpEF) und stellt häufig eine Vorstufe dieser dar (11).

Grundlage für die Diagnostik der HFpEF bilden die Symptome des Patienten mit den Leitsymptomen Atemnot und reduzierte Leistungsfähigkeit sowie grundlegende diagnostische Tests wie EKG, Röntgen-Thorax, und NT-proBNP-Bestimmung. Diese zeigen in ihrer Zusammenschau die Vortestwahrscheinlichkeit, die über das weitere Vorgehen entscheidet.

Zur Diagnostik der HFpEF wird häufig der HFA-PEFF-Algorithmus (16) verwendet, der andere bzw. ergänzende Kriterien im Vergleich zur ASE/EACVI-Leitlinie (13) für die Evaluation der DD verwendet.

Der HFA-PEFF-Algorithmus umfasst folgende Kriterien:

- Geschwindigkeit des lateralen/septalen Mitralanulus (e')
- Quotient aus frühdiastolischer transmitraler Flussgeschwindigkeit und Geschwindigkeit des lateralen/septalen Mitralanulus (E/e')
- Trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit
- Global longitudinal Strain (GLS)
- Linksatrialer Volumenindex (LAVI)
- Linksventrikulärer Massenindex (LVMI)
- (Relative) Wanddicke des LV
- Blutkonzentration von NT-proBNP / BNP

Einen etwas anderen, jedoch vergleichbaren Ansatz verfolgt der H₂FPEF-Algorithmus (17), der die folgenden Kriterien umfasst:

- Körpermasseindex (BMI)
- Einnahme von Antihypertensiva
- Vorhandensein von Vorhofflimmern

- Systolischer pulmonalarterieller Druck
- Alter
- Quotient aus frühdiastolischer transmitraler Flussgeschwindigkeit und Geschwindigkeit des lateralen bzw. septalen Mitralanulus (E/e')

Die Prävalenz der DD sowie der HFpEF ist im höheren Alter erhöht (18), Auftreten und Schwere einer HFpEF hängen jedoch nicht immer zuverlässig mit dem Grad der DD zusammen (12, 18, 19). Ein vertieftes pathophysiologisches Verständnis sowie eine sensitivere Diagnostik der DD in Frühstadien tragen zu einer zuverlässigen Erkennung altersbedingter kardiovaskulärer Veränderungen bei, bevor diese sich in symptomatischen Erkrankungen manifestieren, und erlauben eine frühzeitige Intervention in Form präventiver *Lifestyle*-Maßnahmen, die aktuell als erster Schritt gegen diese altersbedingten Veränderungen empfohlen wird (9).

1.1.3 Pathophysiologie

Trotz des vereinfachten diagnostischen Ansatzes über die Echokardiografie ist die Pathophysiologie der DD sehr komplex. Komponenten einer diastolischen Dysfunktion sind eine verschlechterte aktive Relaxation (Lusitropie) (Ca^{2+} - und ATP-abhängiger, myokardialer, intrazellulärer Prozess) und gestörte passive Rückstellkräfte (auch *Compliance* oder Distensibilität; elastischer, extrazellulärer Prozess) (20). In der klinischen Erscheinung und Diagnostik werden diese Prozesse jedoch i.d.R. als gesamtheitliche ventrikuläre Erschlaffung betrachtet – so auch in dieser Arbeit, in der dafür die Bezeichnung Relaxation verwendet wird. Für ein detailliertes pathophysiologisches Verständnis und mögliche Therapieansätze ist jedoch die getrennte Betrachtung erforderlich. Darüber hinaus gibt es noch eine konstriktive Komponente, in der z.B. das Perikard eine Obstruktion für den LV darstellt. Diese Komponente spielt jedoch in der chronischen Verlaufsform der DD eine eher untergeordnete Rolle. Eine gestörte Compliance geht häufig mit myokardialer Fibrose (durch verstärkte Kollagensynthese) und somit reduzierter Elastizität des Gewebes einher, welche

die Steifigkeit (als Reziprok der Compliance) des LV erhöhen. In der Folge sind höhere Füllungsdrücke notwendig, um gleiche Volumina zu erreichen. Veranschaulicht wird dieser Zusammenhang durch das Druck-Volumen-Diagramm des LV nach Frank-Starling (21). Bei diastolischer Dysfunktion ist aufgrund der Kammersteifigkeit die Druck-Volumen-Relation (Compliance) (s. Pfeil im rechten Diagramm der Abb. 1) nach links oben verschoben.

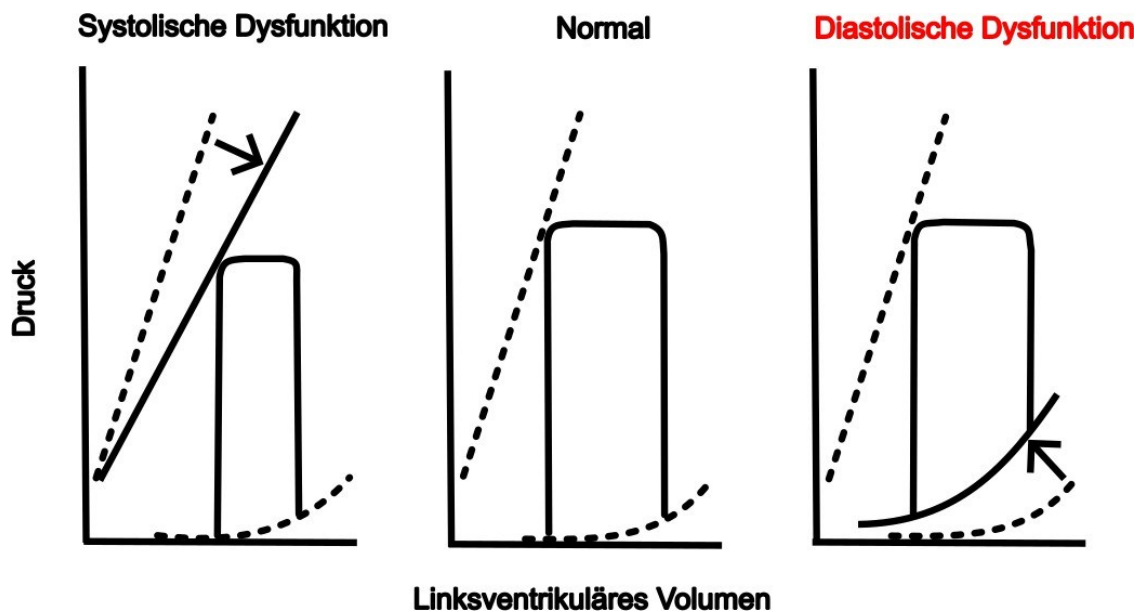


Abb. 1: Diagramm der linksventrikulären Druck-Volumen-Kurve im Gesunden sowie bei systolischer und diastolischer Dysfunktion. Bei der diastolischen Dysfunktion führt die erhöhte Kammersteifigkeit zu einer Verschiebung der Druck-Volumen-Kurve nach links oben, wodurch höhere Drücke zur ventrikulären Füllung notwendig sind. Eigene Abbildung adaptiert nach (20).

Dies führt zu einer Verschiebung der Verhältnisse der früh- und spätdiastolischen Füllungsanteile, i.d.R. mit einer Abnahme der frühdiaastolischen zugunsten der spätdiaastolischen Füllung. Da ventrikuläre Hypertrophie und Steifigkeit als Charakteristika des Altersherzens mit steigendem Alter zunehmen (10), erfolgt die Veränderung des ventrikulären Füllungsverhalten altersabhängig. Bei einer Doppler-echokardiografischen Messung der Gewebegeschwindigkeit von

Wandanteilen des LV sowie der transmitralen Flussgeschwindigkeit konnte mit zunehmendem Alter je eine Abnahme des frühdiastolischen sowie eine Zunahme des spätdiastolischen Anteils festgestellt werden (19).

Dies lässt sich dadurch erklären, dass aufgrund der reduzierten frühdiastolischen Füllung des LV durch dessen verschlechterte Relaxation der linke Vorhof (LA) durch verstärkte Kontraktion in der späteren Phase der Diastole eine suffiziente Füllung des LV gewährleistet (22, 23). Bei steigendem Volumen des LA kann diese Kompensation (durch die Kontraktion des LA) jedoch auch wieder eingeschränkt sein, die pathophysiologische Grundlage dieser eingeschränkten atrialen Kontraktionskraft ist jedoch weitgehend unerforscht (24, 25).

Ebenso ist das Auftreten der DD mit myokardialer Hypertrophie assoziiert (26). Diese ist aber nicht direkt durch eine erhöhte Kammersteifigkeit gekennzeichnet, so weist beispielsweise ein hypertrophes Sportlerherz üblicherweise eine sehr gute Compliance auf. Ausschlaggebend ist die relative Myokardmasse, die als Verhältnis aus Blutvolumen und Myokardmasse definiert ist. Ist diese erhöht, ist der Ventrikel steifer und somit mehr Druck zur Dehnung des Myokards nötig.

Häufig gehen myokardiale Fibrose und Hypertrophie zusammen einher (20). Ursächlich dafür sind erhöhte linksventrikuläre Drücke, die über eine erhöhte Wandspannung einen Stimulus sowohl für eine Hypertrophie der Herzmuskelzellen als auch für eine erhöhte Kollagenexpression darstellen. (27) (2). In der Folge dieser initial noch präklinischen, altersabhängigen Veränderungen manifestieren sich diese in einem allgemein erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (28).

Aufgrund der der DD zugrundeliegenden Steifigkeit des LV ergeben sich höhere Füllungsdrücke im LV während der Diastole (13, 29). Die atriale Funktion kompensiert eine abnehmende ventrikuläre Relaxation, das maximale atriale Volumen spiegelt den kumulativen Effekt erhöhter ventrikulärer Füllungsdrücke über die Zeit (13). Aus diesem Grund ist der LAVI ein wichtiger Parameter in der Diagnostik der DD (13). Ovchinnikov et al. sprechen der LA Dysfunktion sogar eine Schlüsselrolle in der Progression zur HFpEF zu (30). Auch wenn es eine Tendenz zu einem steigendem LAVI im höheren Lebensalter gibt, ist die Evidenz zur Altersabhängigkeit des LAVI nicht eindeutig (31-34). Ebenso hat der LAVI einen prognostischen Wert: So stellte sich der LAVI als signifikanter Prädiktor für

das kardiovaskuläre Morbiditätsrisiko und das allgemeine Mortalitätsrisiko heraus (28, 34).

Die PDD ist nicht nur mit der Entwicklung einer Herzinsuffizienz, sondern auch mit einer erhöhten allgemeinen Mortalität assoziiert (35). Sowohl das Auftreten von DD als auch das Auftreten von der HFpEF ist im höheren Alter erhöht (12, 18, 19). Der Zusammenhang zwischen Alter und DD ist aber nicht eindeutig belegt. So sind Alterungsprozesse nach Yamakado et al. nur unter Vorhandensein von weiteren Komorbiditäten mit einer Verschlechterung der Relaxation verbunden (36). Auch die Schwere der DD korreliert nicht zwangsläufig mit dem Alter (37).

1.1.4 Therapeutische Möglichkeiten der diastolischen Dysfunktion und Herzinsuffizienz

Aus der weltweit steigenden Prävalenz der HFpEF ergibt sich die Notwendigkeit einer effektiven, präemptiven Intervention zur Vorbeugung oder mindestens Verlangsamung des Progresses einer asymptomatischen (Stufe B bzw. PDD) in eine symptomatische (Stufe C oder D) Herzinsuffizienz (18).

Für die Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (HFrEF) haben sich bereits eine Vielzahl an pharmakotherapeutischen Möglichkeiten etabliert, wohingegen für die Therapie der HFpEF weniger medikamentöse Therapieansätze zur Verfügung stehen. In der aktuellen ESC-Leitlinie von 2021 werden allgemein Diuretika empfohlen, diese haben jedoch meist rein symptomatische und keine prognostischen Auswirkungen (38). Darüber hinaus werden bei Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren (z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) weitere, spezifische medikamentöse Therapien bzw. Veränderungen des Lebensstils empfohlen, um das Risiko eines Progresses zu reduzieren (38). Aufgrund der deutlichen höheren therapeutischen Angriffsfläche in früheren Stadien sind somit gerade eine frühzeitige Erkennung und Therapie von unmittelbarer Bedeutung für die Prognose. Zuletzt in den Fokus gerückt sind die SGLT2-Inhibitoren, die den Natrium-Glukose-Cotransporter 2 inhibieren. Diese senkten das kombinierte Risiko aus einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und dem

kardiovaskulären Mortalitätsrisiko in Patienten mit einer HFpEF oder einer Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) (39).

Der Einsatz von Medikamenten aus der Therapie der HFrEF, z.B. von Betablockern, ACE-Inhibitoren, Kalziumkanal-Blockern, Angiotensinrezeptor (/Neprolysin)- oder Aldosteronantagonisten zeigte in Studien insbesondere unter den Gesichtspunkten Mortalität und Lebensqualität keinen starken Effekt (40), auch wenn sie zentrale Parameter der aortalen Hämodynamik verbesserten (41).

1.2 Gefäßsteifigkeit und diastolische Dysfunktion

Arterielle Gefäßsteifigkeit ist mit einer Vielzahl an kardiovaskulären Krankheiten verbunden und somit epidemiologisch hoch relevant (42). Die wesentliche pathophysiologische Grundlage ist die Atherosklerose, deren Risikofaktoren u.a. Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Bewegungsmangel, Tabakkonsum, Diabetes mellitus und mangelhafte Ernährung sind (43).

Als validierte Parameter der Gefäßsteifigkeit dienen der systolische Blutdruck (SBP), die Pulswellengeschwindigkeit (PWV), der Augmentationsindex (AIX) als Indikator für die Stärke der Pulswellenreflexion sowie die aortale Distensibilität als Parameter für die Dehnbarkeit der Aorta descendens (44, 45).

Eine veränderte Elastizität v.a. der zentralen Blutgefäße betrifft direkt die kardiale Leistungsfähigkeit, zum einen durch eine veränderte koronare Perfusion als auch insbesondere durch einen veränderten totalen peripheren Gefäßwiderstand.

Erhöhte Gefäßsteifigkeit und verminderte Gefäßelastizität ziehen verstärkte Reflexionen der Pulswellen nach sich. Diese Pulswellenreflexionen an den arteriellen Gefäßwänden bewirken eine erhöhte Nachlast auf den LV, die sich in erhöhten Wandspannungen äußert (44). Diese können myokardiales *Remodeling*, Hypertrophie (27) und Fibrosierung verursachen (46), die wiederum mit der DD assoziiert sind. Auch auf epidemiologischer Ebene korrelierte die Stärke der arteriellen Pulswellenreflexionen mit der Inzidenz der Herzinsuffizienz (42).

Verstärkt wird der Effekt der Pulswellenreflexion auch dadurch, dass die frühe Pulswellenreflexion bei steiferen Gefäßen früher als bei elastischen stattfindet und sich somit auf die noch bestehende primäre Pulswelle sattelt und somit den Blutdruck erhöht. Dieser Mechanismus bildet die Grundlage für die Entstehung des Augmentationsdruckes, aus dem sich der Augmentationsindex (AIX) berechnet (44).

Auf welche Weise Pulswellenreflexionen und Gefäßsteifigkeit die Entwicklung einer DD begünstigen, ist umstritten. Es konnte gezeigt werden, dass Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit wie AIX, PWV und aortale Distensibilität mit Kriterien der DD wie E/A, E/e' und DT (Dezelerationszeit) sowie reduziertem Strain des LV assoziiert sind (47-50). Canepa et al. hingegen schlussfolgerten aus ihrer Querschnittsstudie mit normotensiven Patienten, dass die ventrikuläre Relaxation unabhängig von der Gefäßsteifigkeit von der Pulswellenreflexion beeinflusst wird (51).

Dieser übergeordnet als *Ventricular-arterial Coupling* bezeichnete Zusammenhang wurde häufig in Studien als Zielmechanismus für die Therapie der HFpEF verwendet. Obwohl sowohl Parameter der Gefäßsteifigkeit als auch der DD durch diverse Ansätze wie Natriumrestriktion, Nitrate, Sacubitril/Valsartan, u.a. positiv beeinflusst wurden (44), konnte der entscheidende Endpunkt allgemeine Mortalität bisher nicht verbessert werden (40).

1.3 Strain Rate-Analyse

Die kardiale MRT bietet eine präzise und umfassende nicht-invasive Analyse der myokardialen Struktur, Textur und Funktion. Die *Strain*-Analyse des LV mittels MRT wurde in den letzten Jahren zunehmend sowohl Gegenstand als auch Methode aktueller Forschung. Zum einen stellt sie eine sehr sensitive und absolute Methode zur Bestimmung der linksventrikulären Funktion zur Verfügung, zum anderen ist sie weniger anfällig für untersuchungsbedingte Störfaktoren (z.B. translationale Bewegungen bei Doppler-basierten

Geschwindigkeitsmessungen) oder fehlerhafte geometrische Annahmen über den LV.

Dabei steht der Strain, engl. Belastung (im physikalischen Sinn für die Antwort eines Systems auf eine einwirkende Kraft, z. B. durch Verformung oder Längenänderung) für die Deformation von Gewebe. Daraus lässt sich die Definition des myokardialen Strains ableiten:

$$Strain = \frac{l_t - l_0}{l_0} = \frac{\Delta l}{l_0}$$

mit

Strain in %	Strain zu beliebigem Zeitpunkt t im Herzzyklus
l_t	Länge zu einem beliebigen Zeitpunkt t im Herzzyklus; häufig endsystolische Länge
Δl	Längenänderung
l_0	Enddiastolische Länge

Es gibt zwei grundlegende Modelle, den Strain mathematisch zu beschreiben: Der Lagrange'sche Strain beschreibt die Längenänderung relativ zur Originallänge, während der Euler'sche Strain die Längenänderung relativ zur sich kontinuierlich ändernden, aktuellen Länge beschreibt (52). In der medizinischen Anwendung wird i. d. R. der Lagrange'sche Strain verwendet.

Strain-Werte sind dimensionslos und werden in Prozent angegeben. Die Bestimmung des Strains kann hierbei in longitudinaler, zirkumferentieller oder radiärer Ausdehnung (s. Abb. 2) sowie auf endokardialer, myokardialer oder epikardialer Ebene des Ventrikels erfolgen. Am häufigsten finden der longitudinale sowie der zirkumferentielle Strain auf endokardialer oder myokardialer Ebene Anwendung.

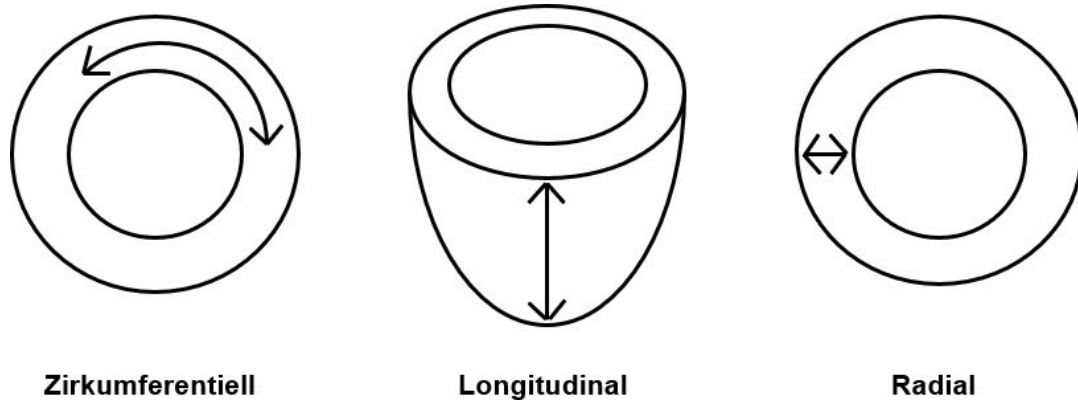


Abb. 2: Räumliche Ausrichtungen der Strain-Analyse. Die Strain-Analyse sowie die Strain Rate-Analyse des LV können in zirkumferentieller, longitudinaler sowie radialer Ausrichtung erfolgen.

Da in der zirkumferentiellen sowie longitudinalen Ausrichtung l_0 die größte Länge darstellt, ergeben sich hier naturgemäß negative Strain-Werte. So bedeuten niedrigere Strain-Werte eine stärkere Deformation, i. d. R. wird der minimale Strain eines Herzzyklus, d.h. üblicherweise endsystolisch, als Parameter angegeben.

Da es in der radialen Ausrichtung zur Verdickung des Muskels kommt, sind die Strain-Werte hier positiv.

Aufbauend auf der Strain-Analyse kann auch die Strain Rate zu jedem beliebigen Zeitpunkt im Herzzyklus bestimmt werden. Diese entspricht der Geschwindigkeit der myokardialen Deformation, d.h. in der Diastole der Geschwindigkeit der myokardialen Relaxation.

$$\text{Strain Rate} = \frac{\text{Strain}}{\Delta t} = \frac{\Delta l / l_0}{\Delta t}$$

mit

Strain Rate in 1/s Strain Rate über beliebigem Zeitintervall Δt im Herzzyklus,

i. d. R. mit Δt als möglichst kurzem Zeitintervall

Auch die Bestimmung der Strain Rate kann in longitudinaler, zirkumferentieller, oder radiärer Ausdehnung sowie auf endokardialer, myokardialer oder epikardialer Ebene des Ventrikels erfolgen.

Aus den Strain Rate-Kurven ergibt sich ein Minimum, das die maximale systolische Strain Rate abbildet, sowie typischerweise zwei weitere Maxima, die die maximale frühdiastolische bzw. spätdiastolische Strain Rate abbilden (s. Abb. 4). Diese diastolischen Strain Rates sind analog zu und als Antwort auf den frühdiastolischen (E) bzw. spätdiastolischen (A) transmitralen Einstrom zu verstehen.

Obwohl die Strain-Analyse in der Echokardiografie bereits etabliert ist, spielt sie im klinischen Einsatz der kardialen MRT noch eine weitgehend untergeordnete Rolle. Es gibt verschiedene MRT-basierte Techniken zur Strain-Analyse: Als akquisitionsbasierte Techniken stehen *Tagging*, *DENSE* (*Displacement encoding with stimulated echoes*), *SENC* (*Strain encoding*) und *PVM* (*Tissue phase mapping*) zur Verfügung. Als nachbearbeitendes Verfahren steht nur das *Feature tracking* zur Verfügung (53). Der Vergleich dieser Techniken mit Vor- und Nachteilen ist noch Gegenstand aktueller Forschung, letztgenanntes Verfahren wird jedoch standardmäßig verwendet.

Die Verwendung der Strain-Analyse wird häufig als komplementär zur LVEF angesehen (54). Bei der HFpEF ist die LVEF zwar normwertig, der Strain ist jedoch oft reduziert und somit als diagnostisches Kriterium aufgegriffen worden, in Form des global longitudinalen Strains (GLS) (16). Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie konnte der GLS sogar die allgemeine Mortalität vorhersagen (55).

Die Strain Rate wurde bis dato weit weniger intensiv untersucht als der Strain. Insbesondere die Fragen, inwiefern die diastolischen Strain Rates beeinflusst werden und diagnostisch wertvoll sein können, sind noch nicht hinreichend beantwortet (56). Erste Studien wiesen bei Patienten mit HFpEF bzw. hypertropher Kardiomyopathie einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten frühdiastolischen Strain Rate und schlechteren Outcomes wie einer

erhöhten Hospitalisierungsrate, einem erhöhten Mortalitätsrisiko bzw. mehr kardiovaskulären Ereignissen nach (57, 58). Auch eine reduzierte spätdiastolische Strain Rate kann mit einer DD zusammenhängen (25).

1.4 Flavanole

Flavanole (lat. *flavus* gelb) sind sekundäre Pflanzenstoffe aus der chemischen Gruppe der Polyphenole, Subgruppe Flavanoide. Diese befinden sich ubiquitär in den Früchten und weiteren Bestandteilen vieler oft von Menschen als Nahrung verwendeten Pflanzen wie Kakao, Wein und weiteren Obstsorten. Dabei erfüllen sie für die Pflanzen diverse Funktion, z.B. als Blütenfarbstoff, als Repellent gegen Herbivoren oder als UV-Schutz. Schon frühere Hochkulturen wie die Azteken und Mayas wussten die positiven Effekte des Verzehrs von Kakaobohnen zu nutzen und setzten diese als Heilmittel gegen diverse Erkrankungen ein (59).

Später wurde die Wirkstoffgruppe der Flavanoide als dafür verantwortlich identifiziert (60). Grundbaustein dieser ist das Flavan, das aus zwei aromatischen Ringen, verbunden durch einen sauerstoffhaltigen Tetrahydropyran-Ring, besteht (s. Abb. 3). Abhängig von den Substituenten dieser strukturellen Ringe ergeben sich verschiedene chemische Untergruppen, u.a. die Flavanole. Isoformen der Flavanole ergeben sich aus der Stellung der Benzolringe und Hydroxylgruppen an den Stereozentren des Moleküls. Hieraus ergeben sich u.a. die chiralen Moleküle (+)-Katechin, (-)-Katechin, (+)-Epikatechin und (-)-Epikatechin. Abhängig von der Anzahl der Flavanolmoleküle können diese als Monomere und Oligo- bis Polymere (sog. Procyanidine) (z.B. Dimere) vorliegen. Flavanole wurde wissenschaftlich bereits mehrfach gesundheitsförderndes, v.a. antioxidatives, entzündungshemmendes und kardioprotektives Potenzial nachgewiesen (61, 62). So senken sie den Blutdruck in gesunden Erwachsenen, indem sie die Synthese und Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) erhöhen (62-65). Auf zellulärer Ebene beeinflussen Flavanole verschiedene Signalwege, sie phosphorylieren die endotheliale NO-Synthase (66), modulieren Rezeptorfunktionen und Proteinaktivitäten und beeinflussen Genexpressionen (63). Die NO-Steigerung wurde im größten Ausmaß bei (-)-Epikatechin

beobachtet (63) und wurde durch Methylxanthine verbessert (67). NO wird durch NO-Synthasen aus der Aminosäure L-Arginin und Sauerstoff produziert (68). Es aktiviert die zytosolische Guanylatzyklase, welche die Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat katalysiert (69). Dieses bewirkt in der glatten Muskulatur der Gefäßwände wiederum eine Vasodilatation (70). Flavanole verbessern die endotheliale und vaskuläre Funktion (71-73), indem sie die flussvermittelte Vasodilatation (74) steigern, die Bildung endothelialer Mikropartikel reduzieren (75) und die immunologische Barrierefunktion des Endothels erhalten (76). Nach vaskulären Läsionen durch Katheter-gestützte Eingriffe konnte die Einnahme von Kakao-Flavanolen die endotheliale Funktion erhalten und arterielles Remodeling reduzieren (77). Altersassoziierte arterielle Gefäßsteifigkeit konnte durch Kakaoflavanole reduziert sowie die Gefäßintegrität bei älteren Menschen verbessert werden (6, 61, 71, 73). Unsere Arbeitsgruppe konnte eine Verbesserung der maximalen O₂-Aufnahme und der Belastungsfähigkeit bei gesunden, älteren Probanden zeigen (1). Als eine weitere Gruppe, die die NO-Freisetzung stimulieren, erhöhten Nitrate die Leistungsfähigkeit und reduzierten Pulswellenreflexionen bei Patienten mit einer HFpEF (78). Ein direkter Effekt von NO auf das Myokard in vivo bei intrakoronarer Infusion konnte demonstriert werden, so wurde die Distensibilität des LV erhöht (79).

1.5 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Studie war es, die MRT-basierte Strain Rate-Analyse als Ergänzung zu etablierten Parametern der diastolischen Funktion zu analysieren und die Einflüsse von Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Gefäßsteifigkeit zu evaluieren.

Desweiteren wurde der Effekt einer diätetischen Einnahme von Kakaoflavanolen auf die diastolische Funktion des LA und des LV im Rahmen einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelt verblindeten Studie untersucht.

2 Methodik

2.1 Studienprotokoll

In der vorliegenden randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten diätetischen Studie wurden im Zeitraum September 2017 bis Februar 2021 97 Probanden im Alter von 49 bis 85 Jahren (50% Frauen) ohne Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung und ohne Kontraindikation gegen eine MRT-Untersuchung gescreent. Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text die sprachlich generisch maskuline Form verwendet. Angesprochen sind jedoch alle Geschlechter.

Ausschlusskriterien beinhalteten ein Alter unter 49 Jahren, nicht-kardiale Einschränkungen der Leistungsfähigkeit wie orthopädische oder neuromuskuläre Erkrankungen, BMI > 40 kg/m², aktives Rauchen, nicht eingestellte arterielle Hypertonie, insulinpflichtigen Diabetes mellitus, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Vorhofflimmern, Kardiomyopathien, Koronare Herzkrankheit, Herzklappenerkrankungen, akute Atemwegserkrankungen, Herzschrittmacher oder eine fehlende Einwilligung zur Studienteilnahme.

Nach erfolgter Anamnese und einer körperlichen Untersuchung erfolgten eine Blutdruckmessung, eine arterielle Applanationstonometrie und ein kardiales MRT. Nach dem Screening erfüllten 64 Probanden die Einschlusskriterien und wurden in die diätetische Intervention eingeschlossen und mittels nummerierter, verschlossener Briefumschläge randomisiert (s. Abb. 3).

Die Probanden erhielten entweder Kapseln mit 500 mg Kakaoflavanolen, um die Effekte einer flavanolreichen Diät zu imitieren, oder nährstoff-angepasste Kontrollkapseln (s. Tabelle 1) zur zweimal täglichen Einnahme morgens und abends über 30 Tage. Nach 30 Tagen erfolgte das gleiche Untersuchungsprotokoll.

Die Probanden wurden über Ablauf und Risiken der Studienteilnahme sowie den Datenschutz aufgeklärt, die Einwilligung zur Teilnahme und eine Datenschutzerklärung wurden unterzeichnet. Die Studie ist mit den Grundsätzen

der Deklaration von Helsinki vereinbar und wurde von der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf freigegeben (Studiennummer 5761R).

Die Studie ist unter der Nummer NCT05782309 auf clinicaltrials.gov registriert.

Primärer Endpunkt war der linksatriale Volumenindex (LAVI), sekundäre Endpunkte waren der linksventrikuläre Volumenindex (LVEDVI), die diastolischen Strain Rates (SRe, SRa) sowie der systolische (SBP) und der diastolische (DBP) Blutdruck.

Tabelle 1:

Parameter	Placebo	Flavanol
Kakaoflavanele gesamt (mg)	n.n.	1000
davon Monomere (mg)	n.n.	220
(-)-Epikatechin (mg)	n.n.	160
(-)-Katechin (mg)	n.n.	50
(+)-Katechin (mg)	n.n.	6
Energie (kcal)	<5	<5
Fett (g)	<0.2	<0.2
Gesättigte Fettsäuren (g)	<0.15	<0.15
Kohlenhydrate (g)	<0.5	<0.5
Zucker (g)	0	0
Ballaststoffe (g)	<0.5	<0.5
Proteine (g)	<0.1	<0.1
Koffein (mg)	30	30
Theobromin (mg)	100	100

Tabelle 1: Nährstoffzusammensetzung der flavanolfreien und flavanolhaltigen Kapseln zur täglichen Einnahme. Die Probanden nahmen die Kapseln morgens sowie abends ein. n.n.: nicht nachweisbar

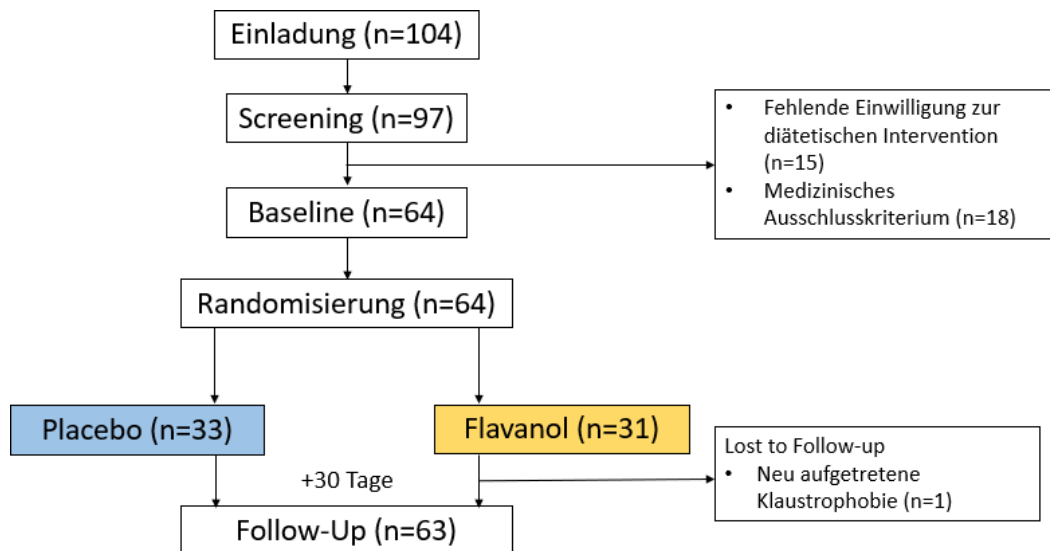


Abb. 3: CONSORT-Flussdiagramm

2.2 Kardiale Magnetresonanztomografie

Die kardiale MRT wurde mit einem 1,5 Tesla-Magnetresonanztomografen (Philips Achieva, Best, Niederlande) durchgeführt.

Folgende Aufnahmen wurden erhoben:

- EKG-getriggerte *steady state free precession (SSFP) cine*-Sequenzen der Langen Herzachse ("Lange Achse")
 - 2-Kammerblick
 - 3-Kammerblick
 - 4-Kammerblick
- EKG-getriggerte *SSFP cine*-Sequenzen der Kurzen Herzachse ("Kurze Achse"): 8 bis 15 parallele Sequenzen mit 8 mm Schichtdicke und 0 mm Schichtlücke
- EKG-getriggerte *SSFP cine*-Sequenzen der deszendierenden thorakalen Aorta im Transversalschnitt

Für die *SSFP cine*-Sequenzen wurden folgende Parameter vorgegeben:

- Repetitionszeit (TR): 2,95 ms
- Echozeit (TE): 1,50 ms

- Kippwinkel (Flip angle): 60°
- Räumliche Auflösung: 8×8×1,5 mm³

Sämtliche Sequenzen wurden unter angehaltener Luft aufgenommen und decken einen gesamten Herzzyklus ab.

Die Auswertung der MRT-Daten erfolgte mit der Software Circle (cvi42, Version 5.12, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada). Dabei wurden sämtliche Bilder auf Qualität und Artefakte geprüft. Die Auswertung der Bilder wurde immer von derselben Person ausgeführt, die zuvor ein supervidiertes Training absolviert hat.

Die Körperoberfläche wurde mithilfe der Mosteller-Formel berechnet.

2.2.1 Volumetrie

Für die volumetrischen Bestimmungen des LV und des LA wurden die Bilder aus der Langen Achse verwendet. Für die Bestimmung des LV Massenindex (LVMI) wurde das myokardiale Volumen zwischen Endokard und Epikard endsystolisch in der Kurzen Achse gemessen.

Für die Bestimmung des LAVI, des LV EDVI und des LVMI wurden die maximalen Volumina des LA bzw. des LV und die Masse des LV auf die Körperoberfläche indiziert.

2.2.2 Strain Rate-Analyse

Die endokardialen und epikardialen Konturen wurden semiautomatisch in der Kurzen Achse sowie in der Langen Achse verfolgt. Auf Höhe des atrioventrikulären Übergangs in der Kurzen Achse wurden Konturen gezeichnet, insofern das Bild Myokard enthielt. Enddiastolische und endsystolische Volumina des LV wurden als das größte bzw. kleinste Volumen in der Kurzen Achse definiert. Die myokardiale Strain-Analyse des LV wurde mithilfe des semiautomatischen Feature Trackings durchgeführt, die Kontur jedes Bildes wurde überprüft und manuell korrigiert, falls notwendig. Ermittelt wurden der

maximale LV Strain sowie Werte der diastolischen Strain Rate. Die Werte der Strain-Analyse des LV wurden in longitudinaler (Lo) sowie in zirkumferentieller (Ci) Richtung als früh- (SRe) und spätdiastolische (SRa) Strain Rate bestimmt. Abb. 4 illustriert abschließend die Bestimmung der Parameter der Volumetrie sowie der Strain-Analyse.

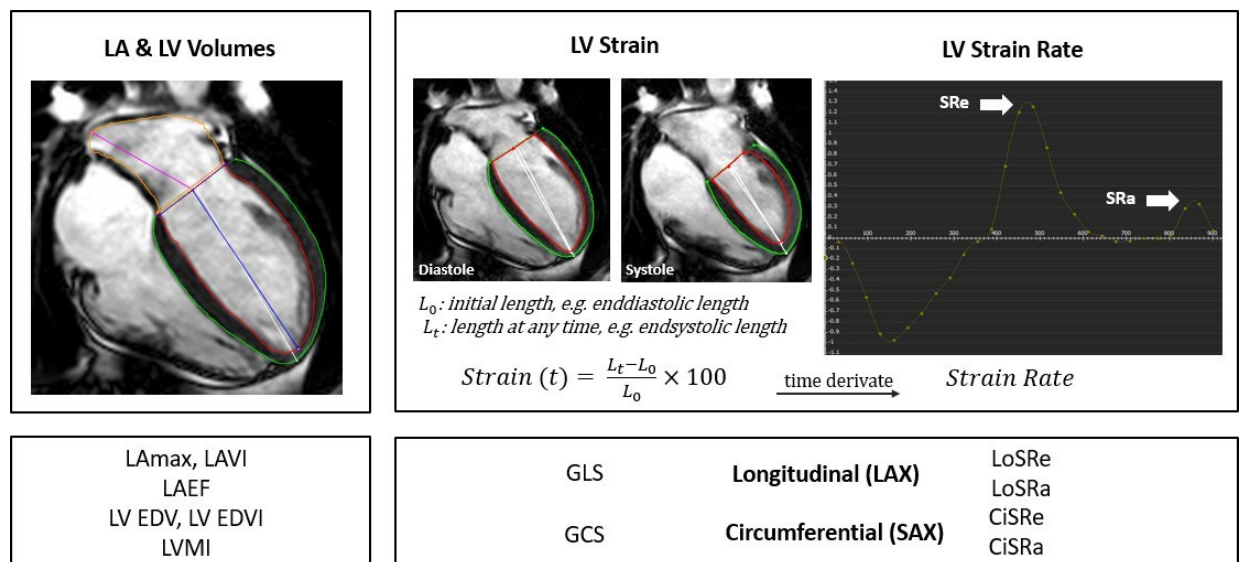


Abb. 4: Diastolische Parameter im MRT. Erhoben wurden linksatriales maximales Volumen (LAmx), linksatrialer Volumenindex (LAVI), linksatriale Ejektionsfraktion (LAEF), linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LV EDV), linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex (LV EDVI), linksventrikulärer Massenindex (LVMI), global longitudinaler Strain (GLS), global zirkumferentieller Strain (GCS), früh- bzw. spätdiastolische Strain Rate in longitudinaler (LoSRe bzw. LoSRa.) sowie in zirkumferentieller Ausrichtung (CiSRe bzw. CiSRa) bestimmt.

2.2.3 Messung der aortalen Distensibilität

Für die Messung der aortalen Distensibilität (Dehnbarkeit) wurden cine-Sequenzen der deszendierenden thorakalen Aorta im Transversalschnitt verwendet. Es wurden zunächst die Bilder mit der größten bzw. kleinsten Ausdehnung des aortalen Lumens detektiert. Anschließend wurden die Konturen des aortalen Lumens verfolgt und darüber die Fläche ermittelt. Unter Hinzunahme der gemessenen Blutdrücke der Probanden ergibt sich die aortale

Distensibilität der deszendierenden thorakalen Aorta (DistAoD) nach der folgenden Formel:

$$DistAoD = \frac{\Delta A}{\Delta P} = \frac{A_{max} - A_{min}}{SBP - DBP}$$

mit

DistAoD	Distensibilität der deszendierenden thorakalen Aorta
ΔA	Differenz des maximalen und minimalen aortalen Querschnittes
ΔP	Blutdruckamplitude
A_{max}	Maximale aortale luminale Querschnittsfläche
A_{min}	Minimale aortale luminale Querschnittsfläche
SBP	Systolischer Blutdruck
DBP	Diastolischer Blutdruck

2.3 Arterielle Pulswellenanalyse

Die arterielle Pulswellenanalyse erfolgte mittels arterieller Applanationstonometrie mit SphygmoCor® (AtCor, Medical Pty. Ltd., Sydney, Australien).

Nach Überprüfung des Pulses der linksseitigen Arteria radialis wurde der Augmentationsindex, normiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute (AIX75) ermittelt.

Die Bestimmung der PWV erfolgte durch EKG-synchronisierte, sequenzielle Applanationstonometrie der Pulse der linksseitigen A. carotis communis sowie der linksseitigen A. femoralis.

Zuvor wurden die Abstände zwischen Jugulum und dem Karotis-Puls sowie zwischen Jugulum und dem Femoralis-Puls entlang der Haut mit einem Maßband gemessen. Durch Anlage eines EKG wurde die Latenz zwischen R-Zacke und dem Druckminimum kurz vor Beginn der Pulswelle gemessen.

Die Definition der Pulswellengeschwindigkeit lautet

$$PWV = \frac{d_{fj} - d_{cj}}{tt_f - tt_c}$$

mit

PWV: Pulswellengeschwindigkeit

d_{fj} : Abstand zwischen Jugulum und Femoralis-Puls

d_{cj} : Abstand zwischen Jugulum und Karotis-Puls

tt_f : Transitzeit zwischen der R-Zacke im EKG und dem Beginn der Pulswelle des Femoralis-Pulses

tt_c : Transitzeit zwischen der R-Zacke im EKG und dem Beginn der Pulswelle des Karotis-Pulses

Alle Parameter zur Evaluation der vaskulären Funktion inkl. der Applanationstonometrie werden in Abb. 5 illustriert.

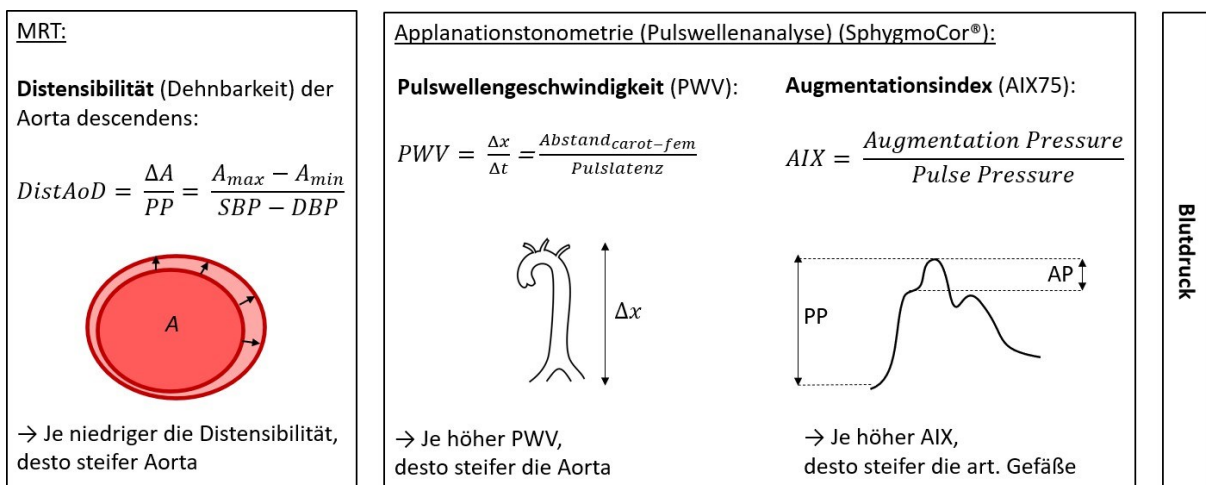


Abb. 5: Evaluation der vaskulären Funktion. Gemessen wurden die Distensibilität der deszendierenden thorakalen Aorta (DistAoD) im MRT, die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und der Augmentationsindex (AIX), normiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute (AIX75) in der Applanationstonometrie sowie der systolische (SBP) und diastolische (DBP) Blutdruck.

2.4 Statistische Auswertung

Die Datenanalyse für diese Studie wurde mit der Software SPSS (Version 27, IBM, Armonk, USA) durchgeführt., die Graphen und Diagramme mit der Software GraphPad Prism (Version 9, Graphpad Software Inc., San Diego, USA) erstellt. Korrelationen zwischen stetigen, normalverteilten Variablen wurden mittels Pearson-Korrelation analysiert. Unterschiede zwischen Gruppen wurden mittels unabhängigem Students T-Test geprüft. Unterschiede mit Messwiederholungen wurden mittels 2-Wege-ANOVA (Zeit x Gruppe) berechnet. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1. Analyse der diastolischen Strain Rate im Altersherzen im MRT

3.1.1 Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv umfasste 97 Probanden im Alter von 49-85 Jahren (50% Frauen). Das Durchschnittsalter betrug 65 Jahre, der durchschnittliche BMI betrug 25,9 kg/m². Die demografischen und klinischen Probandencharakteristika sowie die Parameter aus der MRT sowie aus der Applanationstonometrie werden in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2:

Klinisch	Mittelwert $\pm$ SD
Geschlecht	49.5 % weiblich (48/97)
Alter (Jahre)	64.7 $\pm$ 6.9
Größe (cm)	173.8 $\pm$ 8.8
Gewicht (kg)	78.4 $\pm$ 12.3
BMI (kg/m ²)	25.9 $\pm$ 3.2
BSA (m ²)	1.94 $\pm$ 0.19
Systolischer Blutdruck (mmHg)	139.0 $\pm$ 16.2
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	79.4 $\pm$ 8.3
MRT	
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	66.1 $\pm$ 11.0
LVEF (%)	64.7 $\pm$ 6.5
LAmx (ml)	64.8 $\pm$ 20.2
LAVI (ml/m ²)	33.3 $\pm$ 9.5
LAEF (%)	65.3 $\pm$ 11.1
LVMI (g/m ²)	50.4 $\pm$ 8.8
GLS (%)	-15.5 $\pm$ 2.0
GCS (%)	-19.0 $\pm$ 2.3

Longitudinale SRe (1/s)	0.70 ± 0.19
Longitudinale SRa (1/s)	0.72 ± 0.21
Zirkumferentielle SRe (1/s)	0.85 ± 0.22
Zirkumferentielle SRa (1/s)	0.76 ± 0.20
Aortale Distensibilität (1/mmHg)	0.0022 ± 0.0010
Applanationstonometrie	
AIX75 (%)	23.4 ± 10.5
PWV (m/s)	9.0 ± 2.2

Tabelle 2: Probandencharakteristika und Parameter (Mittelwert ± SD) aus der Magnetresonanztomografie sowie der Applanationstonometrie. AIX75: Augmentationsindex, normiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute, BMI: Körpermasseindex, BSA: Körperoberfläche, GCS: global zirkumferentieller Strain, GLS: global longitudinaler Strain, LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion, LAVI: linksatrialer Volumenindex, LAmx: maximales linksatriales Volumen, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVMI: linksventrikulärer Massenindex, PWV: Pulswellengeschwindigkeit, SRa: spätdiastolische Strain Rate, SRe: frühdiaastolische Strain Rate

3.1.2 Einfluss klinischer Parameter auf die diastolischen Strain Rates

Untersucht wurden die Korrelationen zwischen den diastolischen Strain Rates und den klinischen Parametern Geschlecht, Alter, Gewicht, SBP, DBP, AIX75, PWV sowie der aortalen Distensibilität.

Berechnet wurden univariable Korrelationen (bzw. ein Students T-Test für das Geschlecht) sowie multivariable Regressionsmodelle. Dabei wurden insgesamt vier Regressionsmodelle für die Parameter LoSRe, LoSRa, CiSRe und CiSRa erstellt. In die multivariablen Regressionsmodelle wurden aufgrund ausreichender Korrelationen die Prädiktoren Alter, Gewicht und aortale Distensibilität sowie das Geschlecht als dichotome Variable eingeschlossen.

Die Strain Rates zeigten bei den untersuchten Probanden allgemein höhere frühdiaastolische Werte in der Gruppe der Frauen verglichen mit der Gruppe der Männer. Die frühdiaastolischen Strain Rates LoSRe (0,78 vs. 0,63; $p < 0,001$) und

CiSRe (0,93 vs. 0,77; $p < 0,001$) waren bei den Frauen signifikant größer als bei den Männern (s. Abb. 6). Auch in der multivariablen Analyse bestanden diese Unterschiede.

Signifikante Altersunterschiede zwischen beiden Geschlechtern lagen nicht vor, das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 64,8 Jahren, das der Männer lag bei 64,6 Jahren.

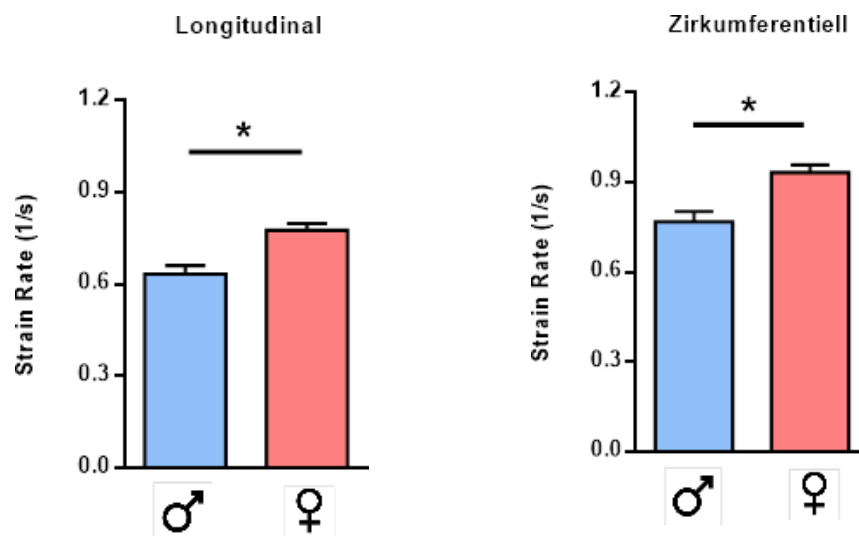


Abb. 6: Vergleich der frühdiastolischen Strain Rate (Mittelwert $\pm$ SEM) zwischen Männern und Frauen >49 Jahre. Frauen zeigten höhere frühdiastolische Strain Rate sowohl in longitudinaler ($p < 0,001$) als auch in zirkumferentieller Ausrichtung ($p < 0,001$).

Frauen über 49 Jahre wiesen im Vergleich zu den Männern derselben Altersgruppe eine höhere frühdiastolische Strain Rate des LV auf und zeigten somit ein besseres ventrikeleigenes Relaxationsverhalten.

Mit zunehmendem Alter nahmen die frühdiastolischen Strain Rates LoSRe ($r=-0,25$; $p=0,013$) und CiSRe ($r=-0,36$; $p<0,001$) signifikant ab, wohingegen die spätdiastolischen Strain Rates CiSRa ($r=0,29$; $p=0,004$) signifikant und LoSRa nicht signifikant ($r=0,14$; $p=0,17$) zunahmen. In der multivariablen Regressionsanalyse bestanden diese Zusammenhänge nur für die frühdiastolischen Strain Rates.

Mit zunehmendem Alter nahmen SBP ($r=0,25$; $p=0,015$) sowie die Parameter der Gefäßsteifigkeit PWV ($r=0,33$; $p=0,002$) und AIX75 ($r=0,27$; $p=0,007$) zu, während die DistAoD ($r=-0,49$; $p<0,001$) dementsprechend abnahm.

Es gab keine signifikante Korrelation zwischen Alter und den Parametern LAVI, LAEF, LV EDVI, LVMI sowie GLS.

Abb. 7 veranschaulicht die Altersabhängigkeit der früh- und spätdiastolischen Strain Rates.

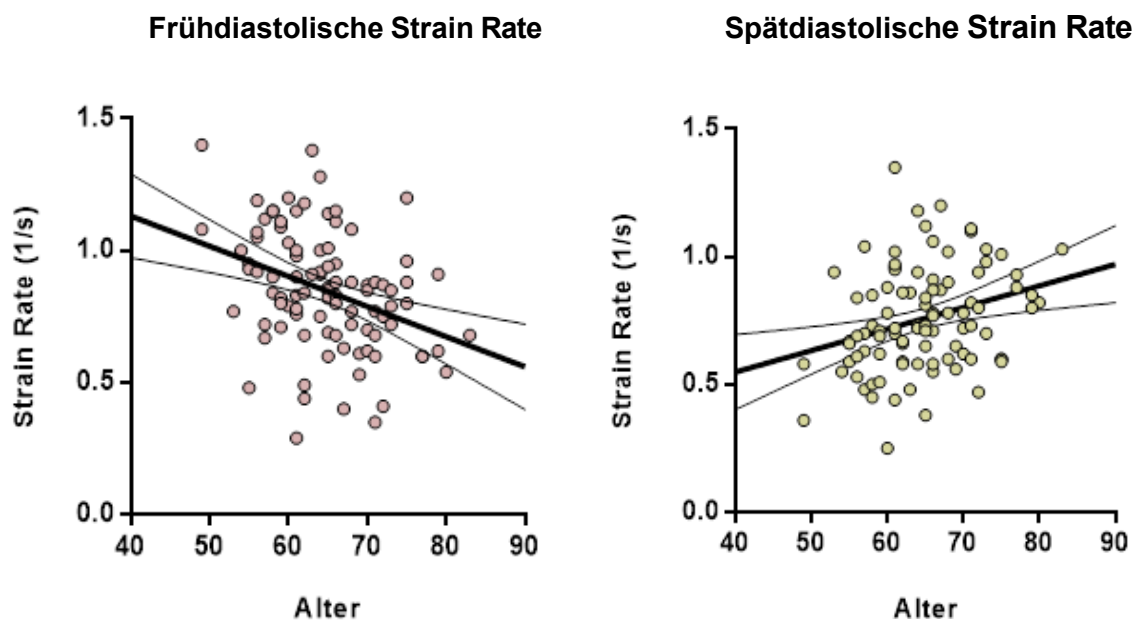


Abb. 7: Altersabhängigkeit der früh- und spätdiastolischen Strain Rate. Korrelationen zwischen Alter und der zirkumferentiellen früh- (CiSRe) ($r=-0,36$; $p<0,001$) bzw. spätdiastolischen (CiSRa) ($r=0,29$; $p=0,004$) Strain Rate.

Zur besseren Veranschaulichung ist die Altersstruktur der Strain Rates, aufgeteilt nach Geschlecht, in Abb. 8 abgebildet.

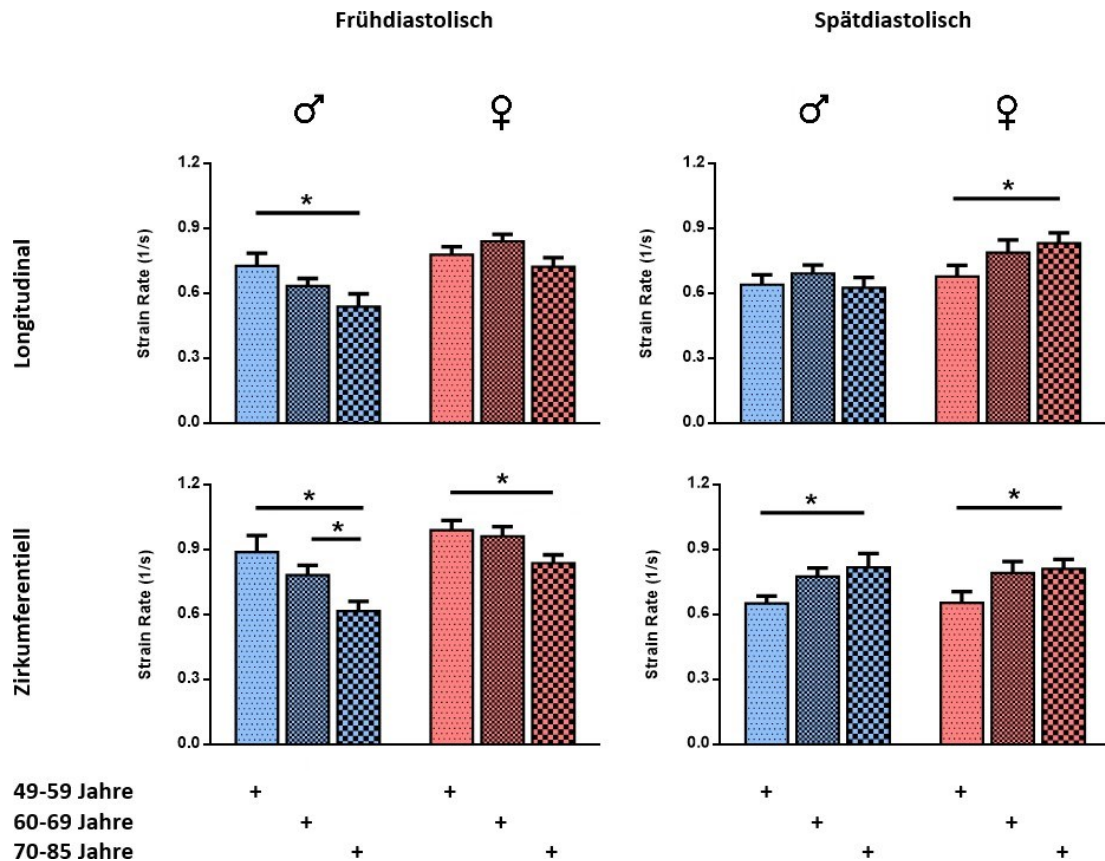


Abb. 8: Diastolische Strain Rates (Mittelwert $\pm$ SEM) nach Alter und Geschlecht. In beiden Geschlechtern weist die älteste Altersgruppe (70-85 Jahre) im Vergleich zu der jüngsten Altersgruppe (49-59 Jahre) signifikant ($p < 0,05$) niedrigere frühdiastolische und signifikant höhere spätdiastolische Strain Rates auf.

Unsere Daten zeigen mit zunehmendem Alter eine Verschlechterung der frühdiastolischen Relaxation des LV sowie eine Zunahme der spätdiastolischen Dehnungsgeschwindigkeit des LV durch die atriale Kontraktion. Obwohl Männer und Frauen gleichermaßen von altersbedingten Alterationen betroffen sind, weisen Frauen insgesamt ein besseres frühdiastolisches Relaxationsverhalten auf.

Körpergewicht korrelierte negativ mit CiSRe ($r=-0,30$; $p=0,003$) und LoSRe ($r=-0,38$; $p<0,001$), jedoch nicht mit CiSRa und LoSRa.

Als Parameter für Gefäßsteifigkeit korrelierten DistAoD signifikant mit CiSRe ($r=0,25$; $p=0,014$), CiSRa ($r=-0,33$; $p=0,001$) und LoSRa ($r=-0,26$; $p=0,010$). PWV korrelierte signifikant mit CiSRa ($r=0,37$; $p<0,001$) und knapp nicht signifikant mit LoSRa ($p=0,058$). AIX75 korrelierte mit LoSRa ($r=0,27$; $p=0,007$). SBP korrelierte knapp nicht signifikant mit CiSRa ($p=0,064$) und LoSRa ($p=0,059$).

In die multivariablen Regressionsmodelle wurde aufgrund der meisten unvariablen Korrelationen nur DistAoD aufgenommen, dieses war im multivariablen Modell ein signifikanter Prädiktor für die spätdiastolischen, nicht jedoch für die frühdiaastolischen Strain Rates.

Zusammengefasst lässt sich aus diesen Korrelationen rückschließen, dass eine reduzierte frühdiaastolische Strain Rate mit erhöhtem Körpergewicht und eine erhöhte spätdiaastolische Strain Rate mit erhöhter Gefäßsteifigkeit einherging. Zur besseren Veranschaulichung dieser Zusammenhänge dienen Abb. 9 sowie Tabelle 3.

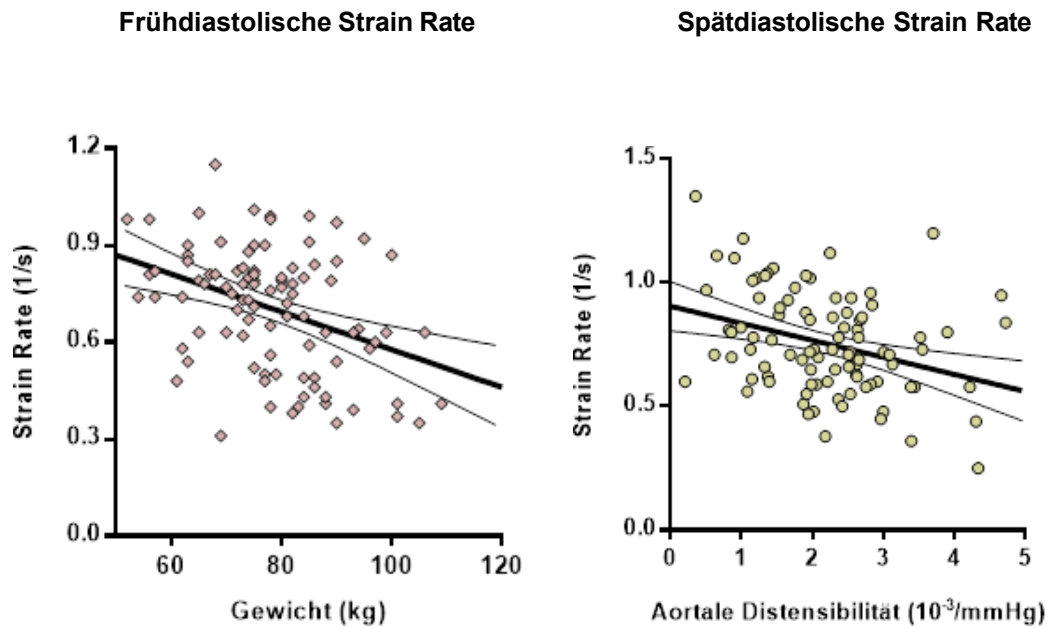


Abb. 9: Korrelation zwischen diastolischen Strain Rates und Gewicht sowie aortaler Distensibilität. Unter den 97 Probanden nahm die (longitudinale) frühdiastolische Strain Rate (LoSRe) mit zunehmendem Gewicht ab ($r=-0,382$; $p<0,001$), während die (zirkumferentielle) spätdiastolische Strain Rate (CiSRa) mit zunehmender Distensibilität der descendierenden, thorakalen Aorta (DistAoD) abnahm ($r=-0,327$; $p=0,001$).

Die folgende Tabelle (Tabelle 3) fasst die wesentlichen Zusammenhänge als univariable Korrelationen sowie in multivariablen linearen Regressionsmodellen zusammen.

Tabelle 3:

Frühdiastolische Strain Rate (1/s)		Spätdiastolische Strain Rate (1/s)	
Longitudinal	Zirkumferentiell	Longitudinal	Zirkumferentiell

Univariable Korrelation	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Geschlecht	-	<0.001	-	<0.001	-	0.013	-	0.972
Alter (Jahre)	-0.252	0.013	-0.355	<0.001	0.141	0.170	0.291	0.004
Körpergewicht (kg)	-0.382	<0.001	-0.298	0.003	-0.159	0.124	0.094	0.368
AIX75 (%)	0.123	0.235	-0.036	0.727	0.274	0.007	0.126	0.226
PWV (m/s)	-0.003	0.982	-0.149	0.167	0.204	0.058	0.370	<0.001
Aortale Distensibilität (1/mmHg)	0.151	0.143	0.252	0.014	-0.264	0.010	-0.327	0.001

Multivariable Regression	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>
Geschlecht	0.247	0.031	0.277	0.015	0.306	0.013	0.125	0.311
Alter (Jahre)	-0.260	0.010	-0.322	0.002	-0.016	0.879	0.156	0.157
Körpergewicht (kg)	-0.245	0.032	-0.149	0.185	0.029	0.812	0.167	0.176
Aortale Distensibilität (1/mmHg)	0.027	0.788	0.088	0.377	-0.269	0.014	-0.250	0.025

Tabelle 3: Korrelationen zwischen diastolischen Strain Rates und Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Gefäßsteifigkeit. In die multivariablen Regressionsmodelle wurden Geschlecht, Alter, Körpergewicht und aortale Distensibilität aufgenommen. AIX75: Augmentationsindex, normiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute, PWV: Pulswellengeschwindigkeit. *r*: Korrelationskoeffizient, β : standardisierter Regressionskoeffizient

3.1.3 Zusammenhang zwischen Kriterien diastolischer Dysfunktion und den diastolischen Strain Rates

Die Parameter LAVI, GLS und LVMI sind Kriterien des HFA-PEFF-Algorithmus (16) zur Diagnostik der HFpEF, die auch in der MRT zu erheben sind.

Der LVMI korrelierte negativ mit den frühdiastolischen Strain Rates CiSRe ($r=-0,40$; $p<0,001$) und LoSRe ($r=-0,32$; $p=0,001$) sowie den spätdiastolischen Strain Rates LoSRa ($r=-0,37$; $p<0,001$) sowie knapp nicht signifikant mit CiSRa ($r=-0,16$; $p=0,060$).

Der LV global longitudinale Strain GLS korrelierte negativ mit CiSRe ($r=-0,40$; $p<0,001$) und LoSRe ($r=-0,53$; $p<0,001$) sowie LoSRa ($r=-0,40$; $p<0,001$) und lediglich trendweise mit CiSRa ($r=-0,13$; $p=0,11$).

Als Parameter, der den LA repräsentiert, korrelierte LAVI negativ mit den spätdiastolischen Strain Rates CiSRa ($r=-0,35$; $p<0,001$) und LoSRa ($r=-0,30$; $p=0,003$). Auch im multivariablen Regressionsmodell stellte LAVI einen signifikanten Prädiktor für die spätdiastolischen Strain Rates dar. Lediglich der Zusammenhang zwischen LAVI und der frühdiastolischen Strain Rate war nicht signifikant. Im multivariablen Regressionsmodell war LAVI signifikanter Prädiktor für die spätdiastolische Strain Rate, LVMI für die frühdiastolische Strain Rate und GLS für die früh- und spätdiastolische Strain Rates (s. Tabelle 4).

Die folgenden Abbildungen 10 und 11 illustrieren die Zusammenhänge.

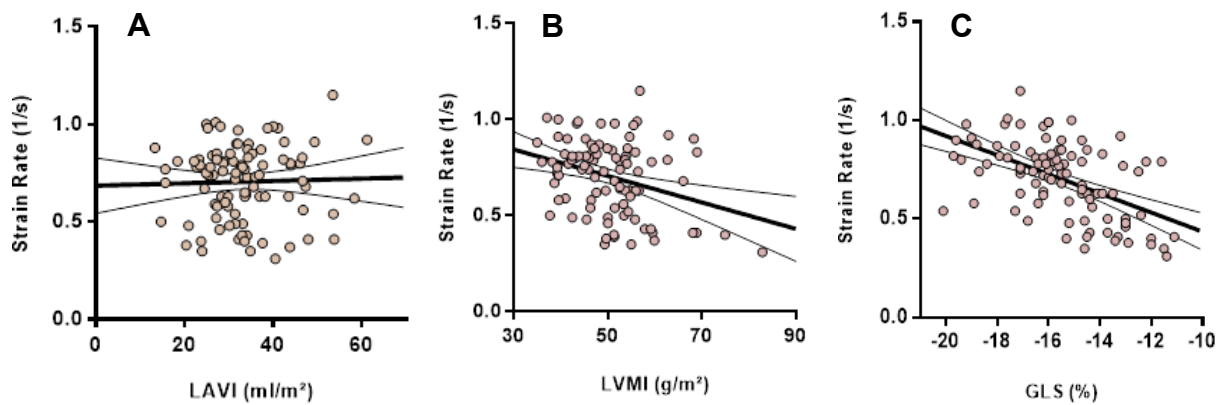


Abb. 10: Korrelationen zwischen der frühdiastolischen Strain Rate und den HFA-PEFF Kriterien LAVI, LVMI und GLS **A.** Korrelation zwischen dem linksatrialen Volumenindex (LAVI) in ml/m² und der longitudinalen frühdiastolischen Strain Rate (LoSRe) ($r=0,03$; $p=0,386$). **B.** Korrelation zwischen dem linksventrikulären Massenindex (LVMI) und LoSRe ($r=-0,32$; $p=0,001$). **C.** Korrelation zwischen dem global longitudinalen Strain (GLS) und LoSRe ($r=-0,52$; $p<0,001$).

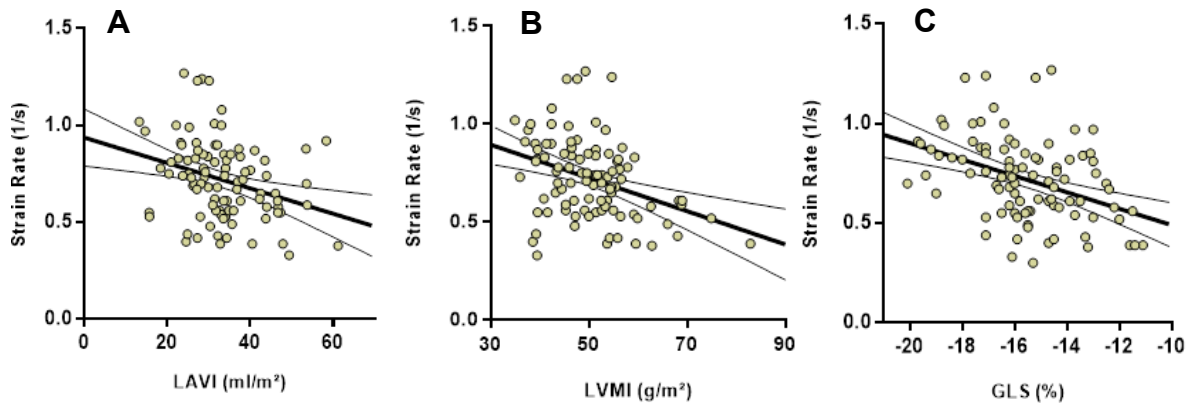


Abb. 11: Korrelationen zwischen der spätdiastolischen Strain Rate und den HFA-PEFF Kriterien LAVI, LVMI und GLS **A.** Korrelation zwischen dem linksatrialen Volumenindex (LAVI) in ml/m² und der longitudinalen spätdiastolischen Strain Rate (LoSRa) in 1/s ($r=-0,30$; $p=0,001$). **B.** Korrelation zwischen dem linksventrikulären Massenindex (LVMI) und LoSRa ($r=-0,37$; $p<0,001$). **C.** Korrelation zwischen dem global longitudinalen Strain (GLS) und LoSRa ($r=-0,43$; $p<0,001$).

Für alle drei HFA-PEFF-Kriterien LAVI, LVMI als auch GLS zur Beurteilung der diastolischen Funktion nahm mit einer Zunahme der Kriterien sowohl die früh- als auch die spätdiastolische Strain Rate ab.

Die linksatriale Ejektionsfraktion LAEF korrelierte mit den spätdiastolischen Strain Rates CiSRa ($r=0,40$; $p<0,001$) und LoSRa ($r=0,40$; $p<0,001$). Ebenso korrelierte LAEF mit den HFA-PEFF-Kriterien LAVI ($r=-0,55$; $p<0,001$), GLS ($r=-0,33$; $p=0,001$) und LVMI ($r=-0,21$; $p=0,048$).

Je höher die Ejektionsfraktion des LA war, desto schneller dehnte sich der LV spätdiastolisch ($r=0,40$; $p<0,001$) (s. Abb. 12).

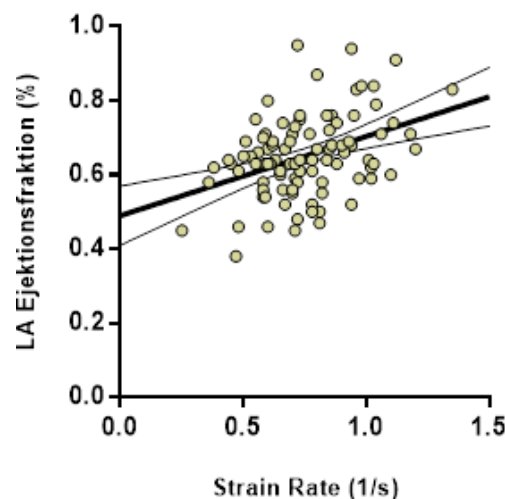


Abb. 12: Korrelation zwischen der linksatrialen Ejektionsfraktion (LAEF) und der zirkumferentiellen spätdiastolischen Strain Rate (CiSRa) ($r=0,40$; $p<0,001$).

Die atriale Entleerung beeinflusst das spätdiastolische Dehnungsverhalten des LV. Bei stärkerer gesamter Ejektion des LA, die maßgeblich von der atrialen Kontraktion mitbestimmt wird, ist die spätdiastolische Relaxation des LV schneller.

Tabelle 4 fasst die wesentlichen Zusammenhänge in einem univariablen sowie einem multivariablen Regressionsmodell zusammen.

Tabelle 4:

Frühdiaastolische Strain Rate (1/s)		Spätdiaastolische Strain Rate (1/s)		LAEF (%)
Longitudinal	Zirkumferentiell	Longitudinal	Zirkumferentiell	

<i>Univariable Korrelation</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
LAVI (ml/m ²)	0.030	0.386	0,036	0,368	-0,304	0,001	-0.346	<0.001	-0.545	<0.001
GLS (%)	-0.522	<0.001	-0,393	<0,001	-0,432	<0,001	-0.131	0.107	-0.327	0.001
LVMI (g/m ²)	-0.321	0.001	-0,403	<0,001	-0,373	<0,001	-0.163	0.060	-0.205	0.024

<i>Multivariable Regression</i>	<i>β</i>	<i>p</i>	<i>β</i>	<i>p</i>	<i>β</i>	<i>p</i>	<i>β</i>	<i>p</i>	<i>β</i>	<i>p</i>
LAVI (ml/m ²)	0.124	0.198	0,185	0,066	-0,229	0,021	-0.341	0.002	-0.581	<0.001
GLS (%)	-0.463	<0.001	-0,238	0,027	-0,356	<0,001	-0.107	0.352	-0.364	<0.001
LVMI (g/m ²)	-0.147	0.181	-0,355	0,002	-0,119	0,286	0.013	0.913	0.184	0.070

Tabelle 4: Korrelationen zwischen diastolischen Strain Rates bzw. der linksatrialen Ejektionsfraktion und HFA-PEFF-Kriterien LAVI, GLS und LVMI. In die multivariablen Regressionsmodelle wurden alle drei HFA-PEFF-Kriterien aufgenommen. GLS: global longitudinaler Strain, LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion, LAVI: Linksatrialer Volumenindex, LVMI: linksventrikulärer Massenindex, r: Korrelationskoeffizient, β: standardisierter Regressionskoeffizient

Die Kriterien LAVI, LVMI und GLS wurden zusammenfassend auf einen Zusammenhang mit den diastolischen Strain Rates untersucht und dafür den MRT-Parametern entsprechend angepasst an den HFA-PEFF-Algorithmus wie folgt mit Punkten versehen:

- LAVI > 34 ml/m² und/oder LVMI > 149/122 g/m² (m/w): 2 Punkte
- LAVI 29-34 ml/m² und/oder LVMI > 115/95 g/m² (m/w): 1 Punkt
- GLS < 16 %: 1 Punkt

Die weiteren Kriterien des Algorithmus wurden nicht berücksichtigt, da sie nicht in der MRT zu erheben waren. Statt der optionalen Bestimmung der lokalen (relativen) Wanddicke wurde ausschließlich der globale LVMI bestimmt.

Durch Addition der Punkte ergaben sich in diesem Datensatz Scores zwischen 0 und 3 Punkten. In der Auswertung zeigt sich im Trend ein Abfall sowohl der früh- als auch der spätdiastolischen Strain Rate mit zunehmendem HFA-PEFF-Score (s. Abb. 13)

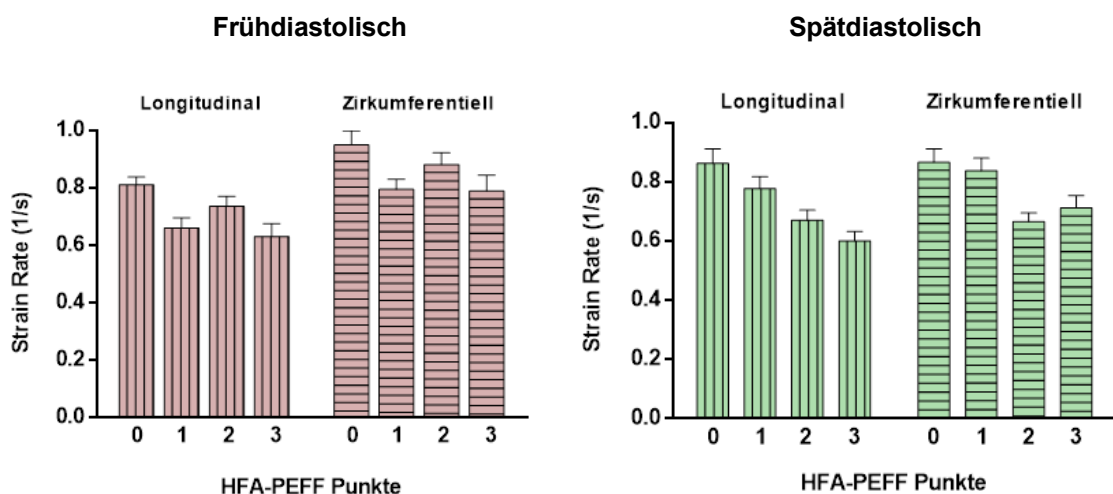


Abb. 13: Diastolische Strain Rates (Mittelwert $\pm$ SEM) nach HFA-PEFF-Score zur Beurteilung der diastolischen Funktion. Als Kriterien berücksichtigt wurden linksatrialer Volumenindex (LAVI), linksventrikulärer Massenindex (LVMI) und global longitudinaler Strain (GLS) aus der MRT. Sowohl früh- als auch spätdiastolische Strain Rates zeigen einen abnehmenden Trend mit steigendem HFA-PEFF-Score.

Ein erhöhter linksatrialer Volumenindex (LAVI) als Korrelat einer atrialen Volumenüberladung ist mit einer reduzierten spätdiastolischen Strain Rate des LV als Antwort auf die atriale Kontraktion assoziiert. Ein erhöhter linksventrikulärer Massenindex (LVMI) sowie ein reduzierter global longitudinaler Strain (GLS) als Ausdruck für ventrikuläre Steifigkeit hängen mit einer reduzierten frühdiastolischen Strain Rate sowie schwach mit einer reduzierten spätdiastolischen Strain Rate zusammen.

Abb. 14 illustriert zusammenfassend die Einflüsse des Geschlechts, Alters, Körpergewichts und der Gefäßsteifigkeit sowie der diastolischen Parameter des HFA-PEFF-Algorithmus auf die frühdiastolische und spätdiastolische Strain Rate.

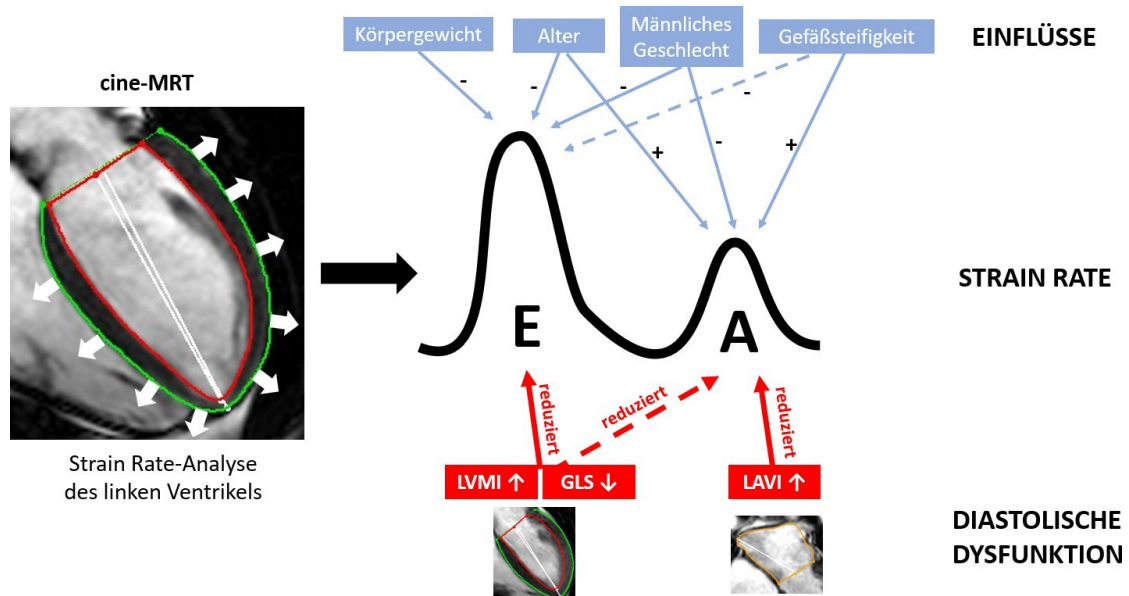


Abb. 14: Illustration der Assoziation klinischer Faktoren des alternden Menschen sowie der HFA-PEFF-Kriterien LAVI, GLS und LVMI auf die früh- (E) und spätdiastolische (A) Strain Rate des linken Ventrikels. Höheres Alter, Körpergewicht, Gefäßsteifigkeit sowie männliches Geschlecht zeigen eine negative Assoziation mit der frühdiastolischen Strain Rate, wohingegen höheres Alter und Gefäßsteifigkeit positiv mit der spätdiastolischen Strain Rate assoziiert sind. GLS: global longitudinaler Strain, LAVI: Linksatrialer Volumenindex, LVMI: linksventrikulärer Massenindex.

3.2 Flavanolwirkung auf den linken Vorhof und Ventrikel

3.2.1 Gruppencharakteristika

In der Placebogruppe durchliefen alle Probanden die Studie, in der Flavanolgruppe schied ein Proband wegen neu aufgetretener Klaustrophobie während der MRT im Follow-Up aus (s. Abb. 3).

Die Gruppencharakteristika beider Gruppen sind im Folgenden aufgeführt, sie unterschieden sich in allen Parametern nicht signifikant voneinander.

Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe betrug 62,9 Jahre, das der Flavanolgruppe 63,0 Jahre.

Tabelle 5:

	Placebo (n=33)	Flavanol (n=30)	<i>p</i>
Klinisch			
Geschlecht (weiblich)	45.4 % (15/33)	36.7 % (11/30)	0.49
Alter (Jahre)	62.9 ± 6.5	63.0 ± 4.4	0.95
Größe (cm)	173.9 ± 8.3	177.6 ± 9.4	0.11
Gewicht (kg)	81.1 ± 12.6	80.6 ± 13.4	0.87
BMI (kg/m ²)	26.7 ± 3.1	25.5 ± 3.6	0.15
BSA (m ²)	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.2	0.79
Systolischer Blutdruck (mmHg)	137.2 ± 17.4	137.9 ± 15.3	0.85
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	80.7 ± 9.7	80.2 ± 8.1	0.85
MRT			
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	67.7 ± 11.7	62.9 ± 9.6	0.08
Ejektionsfraktion (%)	65.0 ± 6.6	65.2 ± 7.1	0.91
LAmx (ml)	69.0 ± 23.7	64.3 ± 17.9	0.38
LAVI (ml/m ²)	34.8 ± 11.3	32.1 ± 7.2	0.25
LAEF (%)	66.1 ± 11.3	65.5 ± 11.6	0.82
LVMI (g/m ²)	51.1 ± 8.5	52.3 ± 8.6	0.59
GLS (%)	-15.7 ± 2.1	-15.0 ± 1.9	0.16
GCS (%)	-19.0 ± 2.6	-19.0 ± 2.3	0.98
Longitudinale SRe (1/s)	0.71 ± 0.19	0.67 ± 0.19	0.44
Longitudinale SRa (1/s)	0.72 ± 0.21	0.70 ± 0.19	0.79

Zirkumferentielle SRe (1/s)	0.84 ± 0.23	0.82 ± 0.21	0.81
Zirkumferentielle SRa (1/s)	0.78 ± 0.21	0.74 ± 0.19	0.52
Aortale Distensibilität (1/mmHg)	0.0021 ± 0.0011	0.0023 ± 0.0008	0.26
Applanationstonometrie			
AIX75 (%)	22.0 ± 8.8	21.0 ± 8.7	0.64
PWV (m/s)	9.0 ± 2.2	9.0 ± 2.2	0.94

Tabelle 5: Allgemeine Charakteristika der Gruppen Flavanol (n=30) und Placebo (n=33). Die Baseline-Werte (Mittelwert ± SD) unterschieden sich nicht signifikant voneinander. AIX75: Augmentationsindex, normiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute, BMI: Körpermassenindex, BSA: Körperoberfläche, GCS: global zirkumferentieller Strain, GLS: global longitudinaler Strain, LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion, LAmax: maximales linksatriales Volumen, LAVI: linksatrialer Volumenindex, LV EDV(I): linksventrikulärer enddiastolischer Volumen(-index), LVMI: linksventrikulärer Massenindex, PWV: Pulswellengeschwindigkeit, SRa: spätdiastolische Strain Rate, SRe: frühdiaastolische Strain Rate

3.2.2 Wirkungen der Flavanole auf den linken Vorhof und Ventrikel

In Tabelle 6 sind die Parameter aus den Untersuchungen Baseline (BL) und Follow-Up (FU) beider Gruppen aufgeführt:

Tabelle 6:

	Placebo (n=33)			Flavanol (n=30)		
	BL	FU	p	BL	FU	p
Applanationstonom.						
SBP, mmHg	137.2 ± 17.4	133.7 ± 16.8	0.17	137.9 ± 15.3	131.4 ± 13.5	*0.04
DBP, mmHg	80.7 ± 9.7	78.5 ± 7.2	0.15	80.2 ± 8.1	77.5 ± 8.1	*0.04
AIX75, %	22.03 ± 8.82	21.58 ± 8.94	0.63	20.87 ± 8.59	21.52 ± 7.62	0.59
PWV, m/s	9.01 ± 2.20	9.26 ± 3.09	0.43	8.90 ± 2.26	8.81 ± 1.97	0.83
MRT						
DistAoD (10 ⁻³ /mmHg)	2.05 ± 1.09	2.30 ± 1.20	0.10	2.30 ± 0.79	2.60 ± 0.98	0.08
LAmx, ml	69.0 ± 23.7	69.3 ± 25.5	0.90	64.3 ± 17.9	56.2 ± 19.5	*0.003
LAVI, ml	34.8 ± 11.3	35.1 ± 12.5	0.85	32.1 ± 7.2	28.1 ± 8.9	*0.002
LV EDV, ml	150.3 ± 36.7	149.8 ± 35.3	0.84	155.0 ± 34.9	147.4 ± 32.1	*0.01
LV EDVI, ml/ m ² BSA	75.8 ± 15.1	75.6 ± 15.0	0.90	77.9 ± 13.9	74.2 ± 13.2	*0.008
Longitudinale SRe, 1/s	0.71 ± 0.20	0.65 ± 0.23	0.15	0.67 ± 0.19	0.67 ± 0.22	0.86
Longitudinale SRa, 1/s	0.72 ± 0.21	0.66 ± 0.23	0.16	0.70 ± 0.19	0.66 ± 0.16	0.24
Zirkumferentielle SRe, 1/s	0.84 ± 0.23	0.84 ± 0.23	0.94	0.82 ± 0.21	0.84 ± 0.20	0.35
Zirkumferentielle SRa, 1/s	0.78 ± 0.21	0.74 ± 0.19	0.25	0.74 ± 0.19	0.76 ± 0.20	0.28

Tabelle 6: Parameter der MRT und der Applanationstonometrie (Mittelwert ± SD) vor (BL) und nach (FU) Einnahme der Kakaoflavanoide bzw. Kontrollkapseln. AIX75: Augmentationsindex, normiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute, BSA: Körperoberfläche, DistAoD: Distensibilität der deszendierenden thorakalen Aorta, DBP: diastolischer Blutdruck, GLS: global longitudinal Strain, KI: Konfidenzintervall, LAmx: maximales linksatriales Volumen, LAVI: linksatrialer Volumenindex, LV EDV(I): linksventrikulärer enddiastolischer Volumen(-index), LVMI: linksventrikulärer Massenindex, PWV: Pulswellengeschwindigkeit, SBP: diastolischer Blutdruck, SRa: spätdiastolische Strain Rate, SRe: frühdiaastolische Strain Rate

In der Flavanolgruppe fiel der LAVI signifikant von 32,1 ml/m² auf 28,1 ml/m² (p=0,002), sowie LAm_{ax} von 64,3 ml auf 56,2 ml (p=0,003), während sich beide Parameter in der Kontrollgruppe nicht signifikant veränderten. In der Flavanolgruppe sank der LV EDVI signifikant von 77,9 ml/m² auf 74,2 ml/m² (p=0,008), sowie LV EDV von 155,0 ml auf 147,4 ml (p=0,01), während sich beide Parameter in der Kontrollgruppe nicht signifikant veränderten.

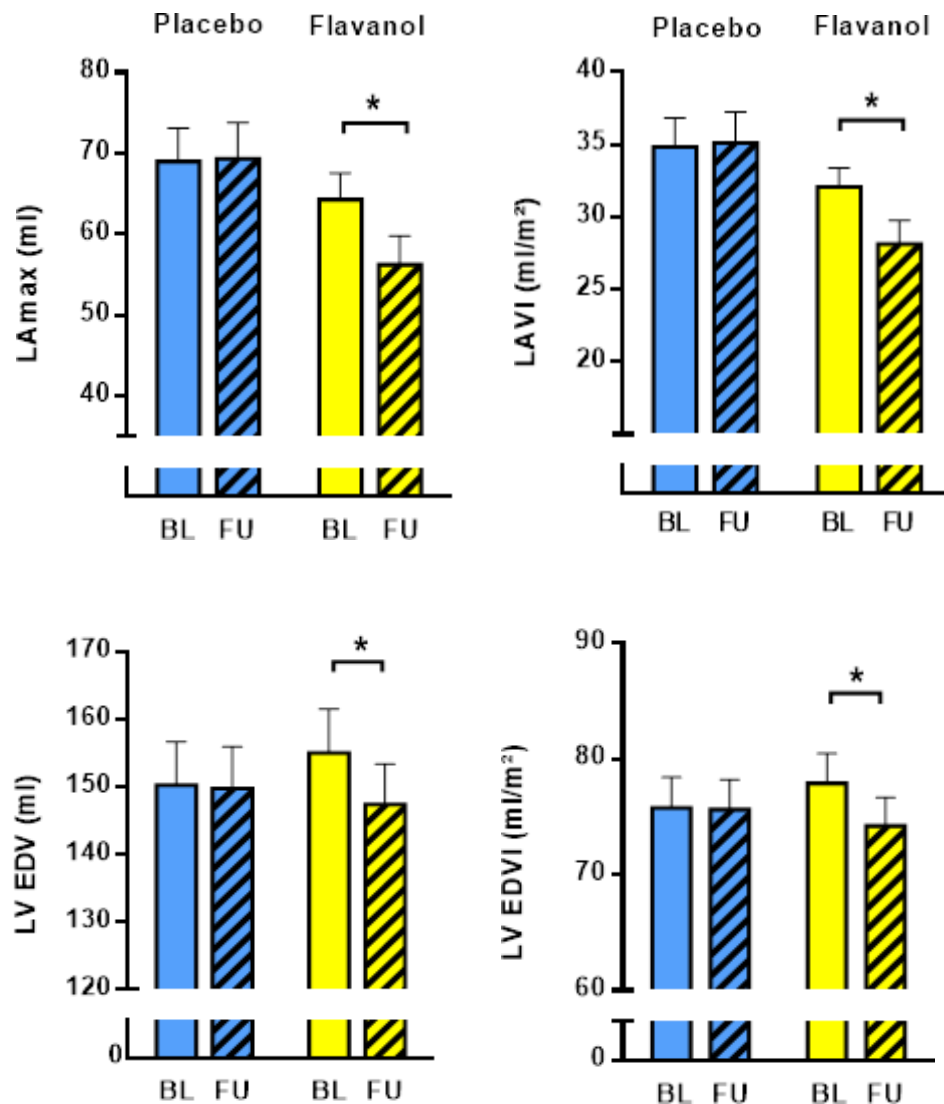


Abb. 15: Wirkung der Kakaoflavanole auf die diastolische Funktion des linken Vorhofs (LA) und Ventrikels (LV) in gesunden, älteren Menschen. Nach Einnahme von Kakaoflavanolen über 30 Tage sanken das maximale Volumen des LA (LAm_{ax}) und des LV (LV EDV) sowie die auf die Körperoberfläche indizierten maximalen Volumina (LAVI bzw. LV EDVI) signifikant (Mittelwerte ± SEM). BL: Baseline, FU: Follow-Up

In der Flavanolgruppe korrelierte die Prä-Post-Veränderungen des LAVI (Δ LAVI) mit den Prä-Post-Veränderungen des LV EDVI (Δ LV EDVI) ($r=0,64$, $p<0,001$). Ebenso unterschieden diese sich signifikant von den Prä-Post-Veränderungen der Placebogruppe. Ebenso waren in der Flavanolgruppe der Mittelwert von Δ LV EDV mit -7,6 ml und der von Δ LAVI mit -8,1 ml eng beieinander.

3.2.3 Wirkungen der Flavanole auf den Blutdruck

In der Flavanolgruppe sank der SBP signifikant von 137,9 mmHg auf 131,4 mmHg ($p=0,04$) und der DBP signifikant von 80,2 mmHg auf 70,5 mmHg ($p=0,04$). In der Kontrollgruppe sank der SBP nicht signifikant von 137,2 mmHg auf 133,7 mmHg ($p=0,17$) und der DBP von 80,7 mmHg auf 78,5 mmHg ($p=0,15$) (s. Abb. 16).

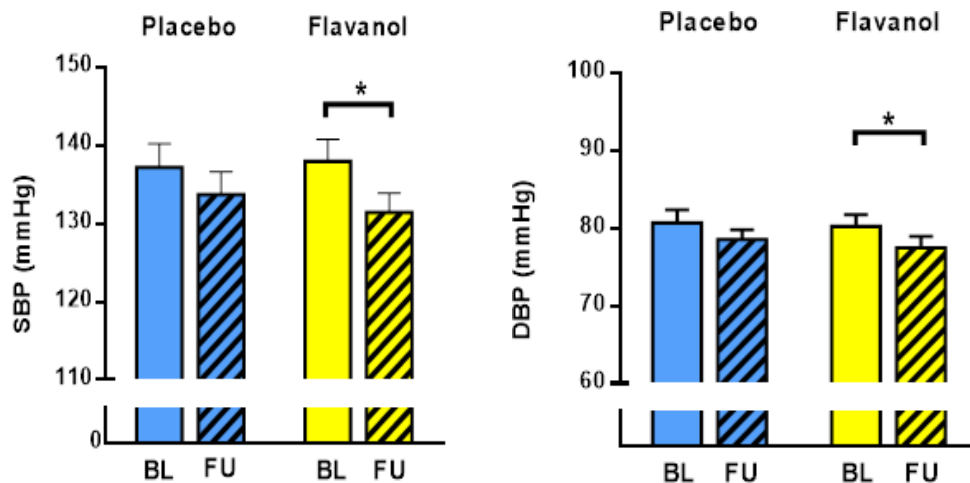


Abb. 16: Wirkung der Kakaoflavanole auf den Blutdruck. Systolischer (SBP) und diastolischer (DBP) Blutdruck $\pm$ SEM vor (BL) und nach (FU) Einnahme der flavanolhaltigen (Flavanol) und flavanolfreien (Placebo) Kapseln über 30 Tage. In der Flavanolgruppe sank der SBP von 137,9 mmHg auf 131,4 mmHg ($p=0,04$) und der DBP von 80,2 mmHg auf 70,5 mmHg ($p=0,04$), während sich beide Parameter in der Kontrollgruppe nicht signifikant veränderten.

4 Diskussion

Die wesentlichen Schlussfolgerungen dieser Arbeit sind: Die MRT-basierte Analyse der diastolischen Funktion ist präzise und zuverlässig durchführbar, dabei erweitert die Strain Rate-Analyse die Evaluation der linksventrikulären diastolischen Funktion.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass eine diätetische Einnahme von Kakaoflavanolen im gesunden, älteren Menschen die linksatriale und linksventrikuläre diastolische Funktion unterstützt und die maximalen Volumina des LA und des LV reduziert.

Vaskulär erzielen Kakaoflavanoide eine Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdruckes.

Kakaoflavanoide tragen dazu bei, die diastolische Funktion im Altersherzen und somit die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität des alternden Menschen zu erhalten.

4.1 Einordnung der Methodik

Die MRT stellt den Goldstandard zur Quantifizierung der kardialen Volumina und ventrikulären Wandbewegungen dar (80). Sie stellte sich in der Beurteilung der linksventrikulären Volumina, Masse und Funktion als überlegen gegenüber der Echokardiografie heraus und überzeugt durch eine hohe Reproduzierbarkeit (81). Ebenso wird die MRT zunehmend zur Abbildung des LA verwendet, der in der transthorakalen Echokardiografie deutlich schwieriger gänzlich abzubilden ist (82). Bisherige Übersichtsarbeiten betonen die Möglichkeit einer präzisen Darstellung selbst komplexer anatomischer Strukturen, zur Planung und Vorbereitung invasiver Interventionen wird daher häufig eine Schnittbildgebung bevorzugt (81, 82). Auch in der Beurteilung des myokardialen Gewebes hat die kardiale MRT das Potenzial, früher notwendige invasive Eingriffe zu ersetzen (83). In der Akquisition ist die MRT vergleichsweise aufwendig, stellt aber eine strahlungsfreie, untersucherunabhängige, geometrisch unverzerrte und zeitlich und räumlich hoch aufgelöste Bildgebung zur Verfügung. In den letzten Jahren

ist daher die Bedeutung der MRT in der Diagnostik und Pathophysiologie von diastolischen Funktionsstörungen gewachsen (80). Dabei sind die Parameter LAVI, GLS und LVMI etablierte Messgrößen aus der bildgebenden Diagnostik der DD (16). Während sie praktisch meist echokardiografisch erhoben werden, können sie in der MRT präziser gemessen werden (80, 81).

Während die MRT-basierte Strain-Analyse eine bereits etablierte Messmethode ist, ist die Analyse der Strain Rate in der MRT noch wenig erforscht und in diagnostischen Empfehlungen berücksichtigt. Die Bestimmung der früh- und spätdiastolischen Maxima der Strain Rate ist ein neues, vielversprechendes Verfahren zur Analyse des Relaxationsverhaltens des LV. Das Konzept der früh- und spätdiastolischen Maxima der Strain Rates ist analog zu den echokardiografischen transmitralen Flüssen der E-Welle und A-Welle zu verstehen (84, 85). Insbesondere der Rückschluss der spätdiastolischen Strain Rate des LV auf die Funktion des LA in Form der spätdiastolischen, atrialen Kontraktion ist ein experimenteller Ansatz, der das Relaxationsverhalten des LV als Antwort auf die atriale Kontraktion beleuchtet.

Erste Studien haben die spätdiastolische Strain Rate des LV im Zusammenhang mit höherem Lebensalter und DD untersucht. So standen höhere spätdiastolische Strain Rates im Zusammenhang mit höherem Alter (85), niedrigere spätdiastolische Strain Rates jedoch mit einem höherem Grad an diastolischer Dysfunktion (25).

Auch wenn bisherige Analysen der diastolischen Strain Rate vorwiegend in der Echokardiografie erfolgten, steht die MRT-basierte Strain Rate-Analyse der Echokardiografie-basierten in keiner Weise nach, im Gegenteil ermöglicht sie durch die höhere räumliche Auflösung und die höhere Anzahl an Schichten eine präzisere Messung. Bisher untersuchten nur wenige Studien den direkten Vergleich beider Modalitäten in der Strain-Analyse, diese zeigten Übereinstimmungen, jedoch unterschiedlicher Stärke (86, 87). Die Strain Rate stellt im Gegensatz zu LAVI, LVMI und GLS einen dynamischen Parameter dar. Dynamische Verhältnisse werden bisher über Blutflüsse und Gewebegeschwindigkeiten mittels Doppler-basierter Echokardiografie gemessen. Die Doppler-Technik ist in höherem Maße von einer präzisen Durchführung, insbesondere der Winkeleinstellung, abhängig. Die Strain Rate-

Messung als nicht-akquisitionsbasierte, sondern nachträgliche Analyse ist hierbei nicht von dieser Einschränkung betroffen. Gleichwohl erfordert das Feature Tracking eine gewissenhafte Kontrolle zum Ausschluss etwaiger Fehler. Die Detektion der ventrikulären Kontur funktioniert bereits mit einem hohen Grad an Zuverlässigkeit automatisch (88, 89), die Bestimmung der lokalen (früh- bzw. spätdiastolischen) Maxima in der Kurve der Strain Rate ließe sich ebenfalls automatisieren. Als Ausblick könnte die Messung der früh- und spätdiastolischen Strain Rates somit aus den erhobenen Bildern aus Echokardiografie oder MRT unter Zuhilfenahme künstlicher Intelligenz komplett automatisiert ablaufen.

Um die aktuelle Diagnostik der DD zukünftig um eine neuartige Methodik zu erweitern, bieten die bisherigen Erkenntnisse aus der Strain-Analyse eine optimale Grundlage, um die MRT für die Strain Rate-Analyse zu nutzen und die diastolische Strain Rate gegenüber etablierten diastolischen Parametern zu validieren.

Aufgrund der hohen Sensitivität und Reproduzierbarkeit ist die MRT das diagnostische Verfahren der Wahl, um strukturelle und funktionale Veränderungen des alternden Herzens im Frühstadium zu erkennen und Auswirkungen einer diätetischen Einnahme von Kakaoflavanolen im Altersherzen präzise und sensitiv zu detektieren.

4.2 Diastolische Strain Rates – Einflüsse und diastolische Funktion

Die vorliegende Arbeit validiert als MRT-basierte Studie die diastolischen Strain Rate des LV mit etablierten diastolischen Parametern aus dem HFA-PEFF-Algorithmus. Die klinischen Faktoren Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Gefäßsteifigkeit beeinflussen die früh- und spätdiastolische Strain Rate und müssen berücksichtigt werden.

Das weibliche Geschlecht wies in unserer Studie eine bessere frühdiaastolische Relaxation auf als das männliche. Bisherige Studien legten ähnliche Ergebnisse dar (90, 91). Dies steht im Gegensatz zu einer relativen höheren Prävalenz der

DD bzw. HFpEF bei Frauen im Vergleich zu Männern. Eine mögliche Erklärung besteht darin, dass Frauen erst im höheren Alter daran erkranken (92). Demgegenüber steht ein absolut größerer Abfall der diastolischen Funktion (93, 94). Das Durchschnittsalter war in dieser Studie in der Gruppe der Männer und der der Frauen jedoch nahezu gleich. Es ist anzunehmen, dass altersbedingte Veränderungen der diastolischen Funktion bei Frauen erst später einsetzen.

Die Altersabhängigkeit der Strain Rate zeigt eine Verschiebung der diastolischen Füllungsanteile. Diese Verschiebung ist ebenso mit einer altersbedingten Zunahme der Gefäßsteifigkeit assoziiert.

Der Effekt einer abnehmenden frühdiastolischen Relaxation sowie einer zunehmenden spätdiastolischen Relaxation mit zunehmendem Alter ist bereits länger bekannt, auch in der Strain Rate-Analyse (19, 90). Erhöhte Gefäßsteifigkeit wurde bisher eher im Zusammenhang mit einer reduzierten frühdiastolischen Strain Rate festgestellt (95), teilweise wurden keine Zusammenhänge festgestellt (96), im Zusammenhang mit der spätdiastolischen Strain Rate liegen keine Daten vor. Unsere Ergebnisse zeigen eine Zunahme der spätdiastolischen Strain Rate bei erhöhter Gefäßsteifigkeit. Assoziationen zwischen Gefäßsteifigkeit und anderen Parametern der DD aus der Echokardiografie wurden bereits mehrfach ausgemacht (47-50). Da mit höherem Alter auch durchschnittlich steifere arterielle Blutgefäße einhergehen (3), stimmen auch die Zusammenhänge dieser beiden klinischen Faktoren mit einer zunehmenden spätdiastolischen Strain Rate überein. Doch auch altersunabhängig steigt die spätdiastolische Strain Rate mit erhöhter Gefäßsteifigkeit. Hier ist lediglich eine Assoziation festzustellen, ein kausaler Zusammenhang ist auf Grundlage der Strain Rate-Analyse nicht nachzuweisen.

Der Zusammenhang eines erhöhten Körpergewichts bzw. einer Fettleibigkeit mit einer reduzierten frühdiastolischen Strain Rate wurde bereits in mehreren Studien festgestellt und bestätigt sich auch in dieser Studie. Dem liegt ein erhöhtes Auftreten von Kammersteifigkeit und myokardialer Hypertrophie bei Übergewicht zurück (57, 97, 98). Ursächlich für erhöhtes Körpergewicht ist in den meisten Fällen ein erhöhter Körperfettanteil. Im Blut zirkulierende Lipide, v.a. oxidiertes LDL-Cholesterin, lagern sich in die arteriellen Gefäßwände ein und

erhöhen die Gefäßsteifigkeit (99). Ein kontinuierlicher Progress resultiert über erhöhte und verfrühte Pulswellenreflexionen in einer Hypertrophie des LV (27, 44, 46), welche ohnehin durch Übergewicht bedingte Minderungen der Leistungsfähigkeit weiter aggraviert.

Die diastolischen Strain Rates des LV erwiesen sich aufgrund der Korrelationen mit den Kriterien des HFA-PEFF-Algorithmus (GLS, LVMI, LAVI) als gute Parameter zur Beurteilung der Relaxation des LV. Insgesamt ließ sich eine Abnahme sowohl der früh- als auch der spätdiastolischen Strain Rates bei einem zunehmenden Score für DD (auf Basis der HFA-PEFF-Parameter) nachweisen. Bei zunehmender DD zeigten ventrikuläre Komponenten (LVMI erhöht, GLS reduziert) eine Abnahme sowohl früh- als auch spätdiastolischer Strain Rates, während atriale Komponenten (LAVI erhöht) eine nachlassende Kompensation durch die Vorhofkontraktion zeigte und sich somit nur auf die spätdiastolische Strain Rate auswirkte.

Bisherige Studien zeigten eine Korrelation zwischen der frühdiastolischen Strain Rate und der ventrikulären Relaxation durch kathetergestützte Messungen (84) sowie einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten frühdiastolischen Strain Rate und einer höheren Rate an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung, einem höheren NYHA-Stadium und schwererer Symptomatik (57, 100).

Zur spätdiastolischen Strain Rate gibt es in diesem Kontext wenige Daten, es konnte bisher gezeigt werden, dass niedrigere spätdiastolische Strain Rates mit einem zunehmendem Grad der DD korrelierten (25).

Dabei quantifiziert diese die Antwort des LV auf die aktive atriale Kontraktion. Da mit einer Zunahme der aktiven Ejektionsfraktion des LA, die durch die aktive atriale Kontraktion bedingt ist, auch die gesamte LAEF steigt (29), steigt mit einer Zunahme des LAEF auch die spätdiastolische Strain Rate. Die Dallas Heart Study zeigte, dass eine reduzierte LAEF mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (101). Andere Daten demonstrierten, dass LAEF bei Zunahme des Grades der DD sinkt (24, 29).

Die spätdiastolische Strain Rate gibt folglich wertvolle Hinweise auf die Funktion und relative Größe (LAVI) des Atriums. In künftigen Analysen des LV kann somit aus der spätdiastolischen Strain Rate des LV auf die atriale Kontraktion und Vorhofvergrößerung geschlossen werden.

Unter Berücksichtigung sowohl des klinischen Faktors Alter als auch der diastolischen Kriterien zeigt sich auf Basis unserer Daten, dass einerseits mit zunehmendem Alter die frühdiastolische zugunsten der spätdiastolischen Relaxation abnimmt. Diese Ergebnisse stimmen mit bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen überein, zunächst aus der Doppler-Analyse aus der Echokardiografie (19), später auch aus der Strain Rate-Analyse aus der MRT (90).

Andererseits nimmt diese spätdiastolische Relaxation mit zunehmender DD ab. Weitere Studien belegten diesen Zusammenhang (24, 25). Die Stadieneinteilung der DD (13) geht mit dieser Argumentation einher. LAVI ist im Stadium I noch nicht zwingend erhöht, jedoch ab Stadium II. Während bei einer normalen diastolischen Funktion der Quotient $E/A > 0,8$ ist, ist im Stadium I $E/A < 0,8$, und ab Stadium II wieder $E/A > 0,8$. Die Geschwindigkeit der A-Welle, also die durch die atriale Kontraktion bedingte Einstromgeschwindigkeit, nimmt dabei in Relation zur frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit wieder ab. Eine Volumenüberladung führt über eine erhöhte Wandspannung des LA zu einer übermäßigen Dehnung der Fasern des Myokards des LA und bewirkt somit eine unzureichende Kontraktion. Das wiederum verstärkt den Rückstau an Blutvolumen in den LA (24, 102). Dass die DD mit abgeschwächter Vorhoffunktion einhergeht, konnte bereits mehrfach gezeigt werden (24, 25, 103). Die Tatsache, dass mit höherem Alter zwar tendenziell das Auftreten, nicht jedoch die Schwere einer DD einhergeht (37), unterstützt diese Argumentation.

Zusammenfassend generiert die Analyse der Strain Rate weitere, wertvolle Parameter für die Quantifizierung der diastolischen Funktion und Dysfunktion. Perspektivisch ist eine Aufnahme der früh- und spätdiastolischen Strain Rate in einen diagnostischen Algorithmus der DD zu empfehlen. Klinische Faktoren, die in Alterungsprozessen eine wesentliche Rolle einnehmen, müssen dabei berücksichtigt werden.

4.3 Wirkung der Flavanole auf den linken Vorhof und Ventrikel im Altersherz

Die vorliegende randomisierte, kontrollierte Studie zeigt als erste Studie dieser Art einen Einfluss von Kakaoflavanolen auf die diastolische Funktion des LA und des LV in gesunden, älteren Probanden. Die Reduktion des maximalen linksatrialen und linksventrikulären Volumens durch Kakaoflavanole wurde erstmalig demonstriert. Die Probanden wiesen hierbei über eine gesunde und altersgemäße kardiale Funktion auf, im Rahmen des Screenings wurden keine manifesten Erkrankungen des Herzens gefunden.

Bisherige Studien konnten bereits zeigen, dass Nitrate als vergleichbare, NO-freisetzende Stoffgruppe neben den Flavanolen den LV EDVI sowie den Druck im LA senken (104, 105). Eine Reduktion des LAVI durch Nitrate konnte jedoch nicht gezeigt werden. Auch wenn Nitrate als NO-Donatoren wesentliche Parameter der kardialen Hämodynamik beeinflussen, haben sie Endpunkte wie Morbidität und Mortalität nicht entscheidend verbessern können. (38, 40).

In der kürzlich erschienenen COSMOS-Studie wurde die kardiovaskuläre Mortalität durch die Einnahme von Kakaoflavanolen um 27 % reduziert, kardiovaskuläre Ereignisse konnten jedoch nicht reduziert werden (106).

Ebenso gab es einen signifikanten Abfall sowohl des SBP als auch des DBP in der Flavanolgruppe. Ein blutdrucksenkender Effekt durch Flavanole ist bereits breiter Konsens (61, 62, 64), was im Einklang mit der Blutdruckreduktion in der Flavanolgruppe dieser Studie ist. In bisherigen Metaanalysen zeigten sich Spannbreiten in der blutdrucksenkenden Wirkung der Flavanole von +2 mmHg bis -8mmHg (62), in diesem Bereich liegen auch unsere Ergebnisse, wobei diese einen vergleichsweise starken blutdrucksenkenden Effekt (-6,5 mmHg) zeigten. Die initialen systolischen Blutdruckwerte beider Gruppen lagen im hochnormalen Bereich. In der Kontrollgruppe fielen der SBP und der DBP nicht signifikant ab. Möglicherweise waren die Probanden während der Follow-Up-Untersuchung bereits an die Untersuchungsgegebenheiten gewöhnt und somit weniger aufgeregt, was in einer geringgradigen Blutdruckreduktion von der

Baseline- zur Follow Up-Untersuchung resultierte. Ähnliche Phänomene wurden bereits beschrieben (107-109).

Allgemein ist die Wirkweise von Flavanolen mit einer Verbesserung der peripheren vaskulären Funktion, ausgedrückt durch eine Reduktion des Blutdruckes und eine Steigerung der flussvermittelten Vasodilatation, bereits in seinem Signalweg gut verstanden und sehr häufig gezeigt worden (6, 7, 63, 67, 71, 73-76). Die Auswirkungen auf die Gefäßsteifigkeit der zentralen arteriellen Gefäße ist hingegen weniger gut untersucht. Erste Studien zeigten, dass Flavanole die PWV und den AIX reduzieren (6, 71, 110). Da der Blutdruck, nicht jedoch Parameter der zentralen Gefäße durch Einnahme von Flavanolen reduziert wurden, liegt es nahe, dass die Wirkung der Flavanole in den peripheren Arterien überwog. So konnte unsere Arbeitsgruppe den Erhalt der endothelialen Funktion und die Reduktion des arteriellen Remodelings nach Katheter-gestützten Interventionen an der A. radialis durch Kakaoflavanole demonstrieren (77).

Als möglicher Wirkmechanismus für die Reduktion des maximalen atrialen und ventrikulären Volumens zeigte sich, dass Flavanole über den bekannten vaskulären Wirkmechanismus der NO-Freisetzung und Vasodilatation eine Blutdrucksenkung erzielen. Die kardiale Nachlast ist insbesondere durch den arteriellen Blutdruck und die endotheliale Funktion gekennzeichnet, beide sind mit vaskulärer Alterung assoziiert (6). Durch ihre günstigen Effekte auf den Blutdruck sowie die endotheliale Funktion erzielen Kakaoflavanole somit eine Senkung der Nachlast. Ebenso wird auch eine Senkung der Vorlast des LV bewirkt.

Die Frage, ob es zusätzlich zum diesen vaskulär-ventrikulär-atrial vermitteltem Effekt eine direkte Wirkung der Flavanole am LA oder LV gibt, lässt sich auf Grundlage der Daten nicht beantworten. Der verantwortliche zelluläre Mechanismus wurde bisher in Gefäßendothelzellen untersucht (7, 73, 76). Ein molekularer Mechanismus von Kakaoflavanolen in Herzmuskelzellen ist nicht bekannt.

Die Wirkung von Nitraten als weitere NO-freisetzende Wirkstoffgruppe auf den arteriellen Blutdruck, Nachlast und Vorlast ist bereits früh untersucht worden, es zeigte sich eine Reduktion dieser Parameter (111, 112). Die Wirkung von

Kakaoflavanolen auf den linken Ventrikel und den linken Vorhof lässt sich somit hiermit assoziieren.

Da die atriale Dilatation nicht nur ein Merkmal der diastolischen Dysfunktion ist, sondern auch in weiteren Krankheitsbildern (z.B. Vorhofflimmern (113)) eine Rolle spielt, ist die Frage nach weiteren protektiven Effekten durch Kakaoflavanole von Relevanz. Aufgrund des allgemein prognostischen Wertes des LAVI für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (28, 34) beinhalten Kakaoflavanole ein großes Potenzial, diese positiv zu beeinflussen.

Für ein gesundes Altern und den Erhalt der kardialen Leistungsfähigkeit ist die Integrität der diastolischen Funktion von zentraler Bedeutung. Inwiefern die kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit gesunder, älterer Probanden durch Flavanole gefördert wird, demonstrierte unsere Arbeitsgruppe kürzlich anhand einer Zunahme des maximalen Sauerstoffverbrauchs und der erbrachten Trittleistung auf einem Fahrradergometer nach 30-tägiger Einnahme von Kakaoflavanolen (1). Diätetische und bewegungsfördernde Maßnahmen können sich hierbei ergänzen. Da Lebensstilinterventionen für bestimmte Gruppen empfohlen, jedoch nicht immer umsetzbar oder wirksam sind, Lebensstil auch immer eine Frage nicht nur des medizinischen, sondern auch des soziokulturellen Kontextes ist, ist hier die Supplementation von Kakaoflavanolen vorteilhaft (114).

4.4 Limitationen

Individuelle Ernährungstagebücher, anhand derer eine Abschätzung der gewöhnlichen Flavanoleinnahme über die reguläre Ernährung möglich wäre, wurden nicht erhoben. Zudem wurden keine Blut- und Urinkonzentrationen der aufgenommenen Kakaoflavanole gemessen, um eine regelmäßige Einnahme sowie suffiziente Absorption zu überprüfen.

Die in dieser Studie verwendeten Parameter des HFA-PEFF-Algorithmus schließen nicht alle Parameter aus der Diagnostik der DD ein.

4.5 Schlussfolgerungen

Für den Erhalt der kardialen Leistungsfähigkeit mit zunehmendem Alter ist die diastolische Funktion essenziell.

Die diastolische Strain Rate ist eine vielversprechende Ergänzung für die Diagnostik der diastolischen Dysfunktion und wird von den klinischen Faktoren Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Gefäßsteifigkeit beeinflusst.

Die diätetische Einnahme von Kakaoflavanolen unterstützt die atriale und ventrikuläre diastolische Funktion und kann somit zu einer Reduktion struktureller und funktioneller Veränderungen des alternden Herzens beitragen. Kakaoflavane bewirken eine Reduktion der maximalen Volumina des LA und des LV im gesunden, älteren Menschen. Als potenzieller arterio-ventrikulär gekoppelter Wirkmechanismus vermittelt eine Abnahme von SBP und DBP durch Flavane.

Mit dem Erhalt der diastolischen Funktion durch Kakaoflavane wird die Leistungsfähigkeit des Altersherzens unterstützt und somit die kardiovaskuläre Gesundheit und Lebensqualität des alternden Menschen gefördert.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Grone, M., et al., *Cocoa flavanols improve peakVO(2) and exercise capacity in a randomized double blinded clinical trial in healthy elderly people*. Food Funct, 2023. **14**(16): p. 7562-7573.
2. Paneni, F., et al., *The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(15): p. 1952-1967.
3. Lakatta, E.G. and D. Levy, *Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease*. Circulation, 2003. **107**(1): p. 139-46.
4. Liou, L., et al., *Inequalities in life expectancy: An analysis of 201 countries, 1950–2015*. Social Science & Medicine, 2020. **253**: p. 112964.
5. Giacomello, E. and L. Toniolo *Nutrition, Diet and Healthy Aging*. Nutrients, 2022. **14**, DOI: 10.3390/nu14010190.
6. Heiss, C., et al., *Impact of cocoa flavanol intake on age-dependent vascular stiffness in healthy men: a randomized, controlled, double-masked trial*. Age (Dordr), 2015. **37**(3): p. 9794.
7. Holt, R.R., et al., *The Potential of Flavanol and Procyanidin Intake to Influence Age-Related Vascular Disease*. Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics, 2012. **31**(3): p. 290-323.
8. Kim, H., L.E. Caulfield, and C.M. Rebholz, *Healthy Plant-Based Diets Are Associated with Lower Risk of All-Cause Mortality in US Adults*. J Nutr, 2018. **148**(4): p. 624-631.
9. Arnett, D.K., et al., *2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2019. **140**(11): p. e563-e595.
10. Pugh, K.G. and J.Y. Wei, *Clinical implications of physiological changes in the aging heart*. Drugs Aging, 2001. **18**(4): p. 263-76.
11. Vogel, M.W., et al., *The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study*. Circ Heart Fail, 2012. **5**(2): p. 144-51.
12. Miller, T.R., et al., *Left ventricular diastolic filling and its association with age*. Am J Cardiol, 1986. **58**(6): p. 531-5.
13. Nagueh, S.F., et al., *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*. J Am Soc Echocardiogr, 2016. **29**(4): p. 277-314.
14. Obokata, M. and B.A. Borlaug, *The strengths and limitations of E/e' in heart failure with preserved ejection fraction*. Eur J Heart Fail, 2018. **20**(9): p. 1312-1314.
15. Hunt, S.A., et al., *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult—Summary Article*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **46**(6): p. 1116-1143.
16. Pieske, B., et al., *How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2019. **40**(40): p. 3297-3317.
17. Reddy, Y.N.V., et al., *A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*. Circulation, 2018. **138**(9): p. 861-870.
18. Lund, L.H. and G. Savarese, *Global Public Health Burden of Heart Failure*. Cardiac Failure Review, 2017. **03**(01).

19. Henein, M., et al., *Tissue Doppler analysis of age-dependency in diastolic ventricular behaviour and filling: a cross-sectional study of healthy hearts (the Umea General Population Heart Study)*. Eur Heart J, 2002. **23**(2): p. 162-71.
20. Gaasch, W.H. and M.R. Zile, *Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure*. Annu Rev Med, 2004. **55**: p. 373-94.
21. Katz, A.M., *Ernest Henry Starling, His Predecessors, and the "Law of the Heart"*. Circulation, 2002. **106**(23): p. 2986-2992.
22. Phan, T.T., et al., *Increased Atrial Contribution to Left Ventricular Filling Compensates for Impaired Early Filling During Exercise in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*. Journal of Cardiac Failure, 2009. **15**(10): p. 890-897.
23. Miyatake, K., et al., *Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry*. Am J Cardiol, 1984. **53**(4): p. 586-9.
24. Teo, S.G., et al., *Impact of left ventricular diastolic dysfunction on left atrial volume and function: a volumetric analysis*. Eur J Echocardiogr, 2010. **11**(1): p. 38-43.
25. Ebrahimi, F., et al., *Left Ventricular Strain Rate for Intraoperative Evaluation of Cardiac Diastolic Function by Transesophageal Echocardiography: The Correlation Between Late Diastolic Peak Longitudinal Strain Rate and the Severity of Diastolic Dysfunction*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2022. **36**(1): p. 178-183.
26. Bluemke, D.A., et al., *The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(25): p. 2148-55.
27. Urbina, E.M., et al., *Relationship between elevated arterial stiffness and increased left ventricular mass in adolescents and young adults*. J Pediatr, 2011. **158**(5): p. 715-21.
28. Gidding, S.S., et al., *Low Cardiovascular Risk Is Associated with Favorable Left Ventricular Mass, Left Ventricular Relative Wall Thickness, and Left Atrial Size: The CARDIA Study*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2010. **23**(8): p. 816-822.
29. Worley, E., et al., *Left ventricular diastolic dysfunction: identifying presence by left atrial function*. Echo Res Pract, 2018. **5**(3): p. 97-104.
30. Ovchinnikov, A.G., et al., *Left atrial dysfunction as the major driver of heart failure with preserved ejection fraction syndrome*. J Clin Ultrasound, 2022. **50**(8): p. 1073-1083.
31. Thomas, L., et al., *Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable?* J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(9): p. 1630-5.
32. Kulka, C., et al. *Quantification of Left Atrial Size and Function in Cardiac MR in Correlation to Non-Gated MR and Cardiovascular Risk Factors in Subjects without Cardiovascular Disease: A Population-Based Cohort Study*. Tomography, 2022. **8**, 2202-2217 DOI: 10.3390/tomography8050185.
33. Aurigemma, G.P., et al., *Left atrial volume and geometry in healthy aging: the Cardiovascular Health Study*. Circ Cardiovasc Imaging, 2009. **2**(4): p. 282-9.
34. Khan, M.A., et al., *Association of left atrial volume index and all-cause mortality in patients referred for routine cardiovascular magnetic resonance: a multicenter study*. J Cardiovasc Magn Reson, 2019. **21**(1): p. 4.
35. Redfield, M.M., et al., *Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic*. JAMA, 2003. **289**(2): p. 194-202.
36. Yamakado, T., et al., *Effects of aging on left ventricular relaxation in humans. Analysis of left ventricular isovolumic pressure decay*. Circulation, 1997. **95**(4): p. 917-23.
37. Mendoza, D.D., et al., *Impact of diastolic dysfunction severity on global left ventricular volumetric filling - assessment by automated segmentation of routine cine cardiovascular magnetic resonance*. Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, 2010. **12**(1): p. 46-46.

38. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. European Heart Journal, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
39. Solomon, S.D., et al., *Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction*. N Engl J Med, 2022. **387**(12): p. 1089-1098.
40. Martin, N., et al., *Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction*. Cochrane Database Syst Rev, 2021. **5**(5): p. CD012721.
41. Boutouyrie, P., et al., *Pharmacological modulation of arterial stiffness*. Drugs, 2011. **71**(13): p. 1689-701.
42. Chirinos, J.A., et al., *Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis)*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(21): p. 2170-7.
43. Herrington, W., et al., *Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease*. Circ Res, 2016. **118**(4): p. 535-46.
44. --Ikonomidis, I., et al., *The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association*. Eur J Heart Fail, 2019. **21**(4): p. 402-424.
45. Cameron, J.D., B.P. McGrath, and A.M. Dart, *Use of radial artery applanation tonometry and a generalized transfer function to determine aortic pressure augmentation in subjects with treated hypertension*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(5): p. 1214-20.
46. Chirinos, J.A. and P. Segers, *Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 2: arterial pressure-flow and pressure-volume relations in humans*. Hypertension, 2010. **56**(4): p. 563-70.
47. Ikonomidis, I., et al., *Incremental value of arterial wave reflections in the determination of left ventricular diastolic dysfunction in untreated patients with essential hypertension*. J Hum Hypertens, 2008. **22**(10): p. 687-98.
48. Ikonomidis, I., et al., *Incremental value of pulse wave velocity in the determination of coronary microcirculatory dysfunction in never-treated patients with essential hypertension*. Am J Hypertens, 2008. **21**(7): p. 806-13.
49. Eren, M., et al., *Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both*. Heart, 2004. **90**(1): p. 37-43.
50. Ikonomidis, I., et al., *Association of impaired left ventricular twisting-untwisting with vascular dysfunction, neurohumoral activation and impaired exercise capacity in hypertensive heart disease*. Eur J Heart Fail, 2015. **17**(12): p. 1240-51.
51. Canepa, M., et al., *Early contribution of arterial wave reflection to left ventricular relaxation abnormalities in a community-dwelling population of normotensive and untreated hypertensive men and women*. J Hum Hypertens, 2014. **28**(2): p. 85-91.
52. Amzulescu, M.S., et al., *Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2019. **20**(6): p. 605-619.
53. Scatteia, A., A. Baritussio, and C. Bucciarelli-Ducci, *Strain imaging using cardiac magnetic resonance*. Heart Fail Rev, 2017. **22**(4): p. 465-476.
54. Onishi, T., et al., *Global Longitudinal Strain and Global Circumferential Strain by Speckle-Tracking Echocardiography and Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Comparison with Left Ventricular Ejection Fraction*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2015. **28**(5): p. 587-596.

55. Romano, S., et al., *Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Death in a Multicenter Population of Patients With Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Incremental to Ejection Fraction and Late Gadolinium Enhancement*. JACC Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(10): p. 1419-1429.
56. Gong, I.Y., et al., *Early diastolic strain rate measurements by cardiac MRI in breast cancer patients treated with trastuzumab: a longitudinal study*. The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2019. **35**(4): p. 653-662.
57. He, J., et al., *Early Diastolic Longitudinal Strain Rate at MRI and Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. Radiology, 2021. **301**(3): p. 582-592.
58. Li, Z.L., et al., *Global longitudinal diastolic strain rate as a novel marker for predicting adverse outcomes in hypertrophic cardiomyopathy by cardiac magnetic resonance tissue tracking*. Clin Radiol, 2021. **76**(1): p. 78 e19-78 e25.
59. Dillinger, T.L., et al., *Food of the Gods: Cure for Humanity? A Cultural History of the Medicinal and Ritual Use of Chocolate*. The Journal of Nutrition, 2000. **130**(8): p. 2057S-2072S.
60. Rusznyák, S.T. and A. Szent-Györgyi, *Vitamin P: Flavonols as Vitamins*. Nature, 1936. **138**(3479): p. 27-27.
61. Ding, E.L., et al., *Chocolate and Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review*. Nutrition & Metabolism, 2006. **3**(1): p. 2.
62. Ried, K., P. Fakler, and N.P. Stocks *Effect of cocoa on blood pressure*. The Cochrane database of systematic reviews, 2017. **4**, CD008893 DOI: 10.1002/14651858.cd008893.pub3.
63. Schroeter, H., et al., *(-)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(4): p. 1024-9.
64. Fisher, N.D., et al., *Flavanol-rich cocoa induces nitric-oxide-dependent vasodilation in healthy humans*. J Hypertens, 2003. **21**(12): p. 2281-6.
65. Rodriguez-Mateos, A., et al., *Assessing the respective contributions of dietary flavanol monomers and procyanidins in mediating cardiovascular effects in humans: randomized, controlled, double-masked intervention trial*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2018. **108**(6): p. 1229-1237.
66. Álvarez-Cilleros, D., et al., *Colonic metabolites from flavanols stimulate nitric oxide production in human endothelial cells and protect against oxidative stress-induced toxicity and endothelial dysfunction*. Food and Chemical Toxicology, 2018. **115**: p. 88-97.
67. Sansone, R., et al., *Methylxanthines enhance the effects of cocoa flavanols on cardiovascular function: randomized, double-masked controlled studies1*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2017. **105**(2): p. 352-360.
68. Palmer, R.M.J., D.S. Ashton, and S. Moncada, *Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine*. Nature, 1988. **333**(6174): p. 664-666.
69. Arnold, W.P., et al., *Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1977. **74**(8): p. 3203-3207.
70. Furchgott, R.F. and J.V. Zawadzki, *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. Nature, 1980. **288**(5789): p. 373-376.
71. Sansone, R., et al., *Cocoa flavanol intake improves endothelial function and Framingham Risk Score in healthy men and women: a randomised, controlled, double-masked trial: the Flaviola Health Study*. Br J Nutr, 2015. **114**(8): p. 1246-55.
72. pFlammer Andreas, J., et al., *Dark Chocolate Improves Coronary Vasomotion and Reduces Platelet Reactivity*. Circulation, 2007. **116**(21): p. 2376-2382.
73. Grone, M., et al., *Cocoa Flavanols Improve Endothelial Functional Integrity in Healthy Young and Elderly Subjects*. J Agric Food Chem, 2020. **68**(7): p. 1871-1876.
74. Heiss, C., et al., *Sustained Increase in Flow-Mediated Dilation After Daily Intake of High-Flavanol Cocoa Drink Over 1 Week*. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2007. **49**(2).

75. Horn, P., et al., *Dietary flavanol intervention lowers the levels of endothelial microparticles in coronary artery disease patients*. British Journal of Nutrition, 2014. **111**(7): p. 1245-1252.
76. Milenkovic, D., et al., *Flavanol Consumption in Healthy Men Preserves Integrity of Immunological-Endothelial Barrier Cell Functions: Nutri(epi)genomic Analysis*. Molecular Nutrition & Food Research, 2022. **n/a**(n/a): p. 2100991.
77. Grone, M., et al., *Cocoa flavanol supplementation preserves early and late radial artery function after transradial catheterization*. Food Funct, 2023.
78. Zamani, P., et al., *Effect of inorganic nitrate on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction*. Circulation, 2015. **131**(4): p. 371-80; discussion 380.
79. Paulus, W.J., P.J. Vantrimpont, and A.M. Shah, *Acute effects of nitric oxide on left ventricular relaxation and diastolic distensibility in humans. Assessment by bicoronary sodium nitroprusside infusion*. Circulation, 1994. **89**(5): p. 2070-2078.
80. Chamsi-Pasha, M.A., et al., *CMR in the Evaluation of Diastolic Dysfunction and Phenotyping of HFpEF: Current Role and Future Perspectives*. JACC Cardiovasc Imaging, 2020. **13**(1 Pt 2): p. 283-296.
81. Webb, J., et al., *The Emerging Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Patients with HFpEF*. Curr Heart Fail Rep, 2018. **15**(1): p. 1-9.
82. Guglielmo, M., et al., *Multimodality imaging of left atrium in patients with atrial fibrillation*. Journal of Cardiovascular Computed Tomography, 2019. **13**(6): p. 340-346.
83. Child, N.M. and R. Das, *Is cardiac magnetic resonance imaging assessment of myocardial viability useful for predicting which patients with impaired ventricles might benefit from revascularization?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2012. **14**(4): p. 395-8.
84. Kasner, M., et al., *Global strain rate imaging for the estimation of diastolic function in HFNEF compared with pressure-volume loop analysis*. Eur J Echocardiogr, 2010. **11**(9): p. 743-51.
85. Wang, J., et al., *Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures*. Circulation, 2007. **115**(11): p. 1376-83.
86. Ghelani, S.J., et al., *Echocardiography and magnetic resonance imaging based strain analysis of functional single ventricles: a study of intra- and inter-modality reproducibility*. Int J Cardiovasc Imaging, 2016. **32**(7): p. 1113-20.
87. Mirza, J., et al. *Echocardiographic and Cardiac MRI Comparison of Longitudinal Strain and Strain Rate in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors*. Journal of Personalized Medicine, 2022. **12**, DOI: 10.3390/jpm12081332.
88. Obokata, M., et al., *Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain*. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2016. **17**(5): p. 525-532.
89. Kitano, T., et al., *Accuracy and reliability of novel semi-automated two-dimensional layer specific speckle tracking software for quantifying left ventricular volumes and function*. PLOS ONE, 2019. **14**(8): p. e0221204.
90. van Grootel, R.W.J., et al., *Influence of age and sex on left ventricular diastolic strain analysis*. Int J Cardiovasc Imaging, 2019. **35**(3): p. 491-498.
91. Andre, F., et al., *Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking*. J Cardiovasc Magn Reson, 2015. **17**(1): p. 25.
92. Bueno, H., et al., *The year in cardiovascular medicine 2020: heart failure and cardiomyopathies*. Eur Heart J, 2021. **42**(6): p. 657-670.
93. Hagström, L., et al., *Impact of age and sex on normal left heart structure and function*. Clinical Physiology and Functional Imaging, 2017. **37**(6): p. 759-766.
94. van Ommen, A., et al., *Diastolic dysfunction and sex-specific progression to HFpEF: current gaps in knowledge and future directions*. BMC Med, 2022. **20**(1): p. 496.

95. Fernandes, V.R., et al., *Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic dysfunction: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008. **28**(1): p. 194-201.
96. Mizuguchi, Y., et al., *Arterial Stiffness Is Associated With Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Cardiovascular Risk Factors: Early Detection With the Use of Cardio-Ankle Vascular Index and Ultrasonic Strain Imaging*. *Journal of Cardiac Failure*, 2007. **13**(9): p. 744-751.
97. Wierzbowska-Drabik, K., et al., *Severe obesity impairs systolic and diastolic heart function - the significance of pulsed tissue Doppler, strain, and strain rate parameters*. *Echocardiography*, 2013. **30**(8): p. 904-11.
98. Gong, H.-p., et al., *Impaired left ventricular systolic and diastolic function in patients with metabolic syndrome as assessed by strain and strain rate imaging*. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2009. **83**(3): p. 300-307.
99. Fan, J. and T. Watanabe, *Atherosclerosis: Known and unknown*. *Pathology International*, 2022. **72**(3): p. 151-160.
100. Morris, D.A., et al., *Lower limit of normality and clinical relevance of left ventricular early diastolic strain rate for the detection of left ventricular diastolic dysfunction*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018. **19**(8): p. 905-915.
101. Gupta, S., et al., *Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(4): p. 278-85.
102. Mandoli, G.E., et al., *Left atrial strain in left ventricular diastolic dysfunction: have we finally found the missing piece of the puzzle?* *Heart Fail Rev*, 2020. **25**(3): p. 409-417.
103. Bytyci, I., et al., *Compromised left atrial function and increased size predict raised cavity pressure: a systematic review and meta-analysis*. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2019. **39**(5): p. 297-307.
104. Jugdutt, B.I. and M.I. Khan, *Effect of prolonged nitrate therapy on left ventricular remodeling after canine acute myocardial infarction*. *Circulation*, 1994. **89**(5): p. 2297-2307.
105. Faconti, L., et al., *Cardiac effects of 6 months' dietary nitrate and spironolactone in patients with hypertension and with/at risk of type 2 diabetes, in the factorial design, double-blind, randomized controlled VaSera trial*. *Br J Clin Pharmacol*, 2019. **85**(1): p. 169-180.
106. Sesso, H.D., et al., *Effect of cocoa flavanol supplementation for the prevention of cardiovascular disease events: the COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS) randomized clinical trial*. *Am J Clin Nutr*, 2022. **115**(6): p. 1490-1500.
107. Watson, R.D.S., et al., *Variation in Cuff Blood Pressure in Untreated Outpatients with Mild Hypertension - Implications for Initiating Antihypertensive Treatment*. *Journal of Hypertension*, 1987. **5**(2).
108. Larkin, K.T., et al., *Detecting white coat and reverse white coat effects in clinic settings using measures of blood pressure habituation in the clinic and patient self-monitoring of blood pressure*. *J Hum Hypertens*, 2007. **21**(7): p. 516-24.
109. Lavie, C.J., R.E. Schmieder, and F.H. Messerli, *Ambulatory blood pressure monitoring: Practical considerations*. *American Heart Journal*, 1988. **116**(4): p. 1146-1151.
110. Okamoto, T., et al., *Habitual cocoa intake reduces arterial stiffness in postmenopausal women regardless of intake frequency: a randomized parallel-group study*. *Clin Interv Aging*, 2016. **11**: p. 1645-1652.
111. Kuhn, M., *Nitrates*. *AACN Advanced Critical Care*, 1992. **3**(2): p. 409-422.
112. Zhao, N., et al., *Nitrates for the prevention of cardiac morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac surgery*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **2016**(8): p. CD010726.
113. Henry, W.L., et al., *Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation*. *Circulation*, 1976. **53**(2): p. 273-279.

114. Katz, D.L., *Lifestyle Is the Medicine, Culture Is the Spoon: The Covariance of Proposition and Preposition**. American Journal of Lifestyle Medicine, 2014. **8**(5): p. 301-305.

6 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Malte Kelm für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit zum Einstieg in das wissenschaftliche Arbeiten in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie unter seiner Leitung sowie die Förderung des eigenen wissenschaftlichen und klinischen Werdegangs.

Herrn Dr. Ralf Erkens danke ich für die kontinuierliche Unterstützung in der Organisation und Durchführung der Studie, für die Hilfestellung bei inhaltlichen Fragen und Rückhalt bei Problemen aller Art.

Herrn Dr. Michael Gröne danke ich für die Einarbeitung in das wissenschaftliche Arbeiten und das Thema, die meine Begeisterung für die klinische Forschung bestärkt hat, sowie für die Begleitung und den inhaltlichen Austausch während der Erstellung der Arbeit.

Weiterer Dank gilt Herrn Dr. Nicolas Kramser sowie Herrn Hendrik Schweers für die kollegiale und motivierende Zusammenarbeit während der Durchführung der Studie.

Ein herzlicher Dank gilt dem Team der Kardio-MRT, insbesondere Herrn PD Dr. Florian Bönner sowie Frau Juliane Geisler, für die Ermöglichung und Durchführung der MRT und die zuverlässige Unterstützung bei der Koordination und den Abläufen der Untersuchungstermine.

Herrn PD Dr. Roberto Sansone danke ich für die initiale Einführung in das Projekt und das darüber hinaus fortwährend bestehende Interesse für meine Arbeit.

Herrn Dr. Hagen Schroeter danke ich für die Bereitstellung der in der randomisierten, kontrollierten klinischen Studie verwendeten Kakaoflavanole.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für die bedingungslose Unterstützung und Motivation, die mir immer Rückenwind gegeben haben und mich über die ganze Zeit der Doktorarbeit begleitet haben.