

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Prof. Dr. med. Christian Gerloff

**Assoziation von links-ventrikulärer Auswurffraktion und Zeichen
der zerebralen Mikroangiopathie in einer bevölkerungsbasierten
Studie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Tizian Keiser aus Duisburg, Deutschland

Hamburg 2022

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 09.08.2022

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Ulrich Grzyska

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Götz Thomalla

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. <i>Hintergrund</i>	4
1.2. <i>Linksventrikuläre Auswurfraction und Herzfunktion</i>	4
1.3. <i>Herzinsuffizienz</i>	5
1.4. <i>Links-ventrikuläre Auswurfraction und zerebrale Mikroangiopathie.....</i>	6
1.5. <i>Linskventrikuläre systolische Dysfunktion und Kognition</i>	9
2. Ziele der Studie	13
3. Stichprobe und Methoden.....	14
3.1. <i>Studiendesign und Evaluation der Stichprobe.....</i>	14
3.2. <i>Klinische Daten</i>	16
3.3. <i>Transthorakale Echokardiographie</i>	17
3.4. <i>Magnetresonanztomographie</i>	17
3.5. <i>Berechnung der Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity.....</i>	18
3.6. <i>Statistische Analyse</i>	19
4. Ergebnisse.....	20
4.1. <i>Demografie</i>	21
4.2. <i>Gruppenvergleich</i>	21
4.3. <i>Quintilanalyse.....</i>	24
4.4. <i>Regressionsanalysen.....</i>	27
4.4.1. <i>Univariate Regressionsanalyse</i>	27
4.4.2. <i>Multivariate Regressionsanalyse</i>	28
4.5. <i>Kognition, PSMD und LVEF</i>	31
5. Diskussion.....	34
5.1. <i>Zusammenfassung der Ergebnisse.....</i>	34
5.2. <i>SVD und LVEF</i>	34

5.3.	<i>SVD und Co-Faktoren</i>	38
5.4.	<i>Kognitive Funktion in Abhängigkeit von LVEF und PSMD</i>	39
5.5.	<i>Limitationen</i>	40
5.6.	<i>Fazit</i>	41
6.	Zusammenfassung	42
7.	Abkürzungsverzeichnis	44
8.	Abbildungsverzeichnis	46
9.	Tabellenverzeichnis	47
10.	Literaturverzeichnis	48
11.	Danksagung	56
12.	Lebenslauf	57
13.	Eidesstattliche Versicherung	58

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

An Herzinsuffizienz erkrankte Menschen leiden überdurchschnittlich oft an Defiziten der kognitiven Funktion (Cannon et al., 2017). Ebenso treten gehäuft bei Herzinsuffizienzpatient:innen strukturelle Veränderungen des Gehirns auf (Alosco and Hayes, 2015, Mueller et al., 2020, Watanabe et al., 2020). Diese strukturellen Veränderungen gehören vorwiegend zum Krankheitsbild der zerebralen Mikroangiopathie („Cerebral Small Vessel Disease“, SVD), die ihrerseits mit abnehmender kognitiver Funktion bis hin zur Entwicklung einer vaskulären Demenz einhergeht (Wardlaw et al., 2019). Wie Herzinsuffizienz und SVD pathophysiologisch zusammenhängen, ist nicht abschließend geklärt und Gegenstand aktueller Untersuchungen (Toledo et al., 2019). Es gibt jedoch Belege für die Assoziation von niedriger links-ventrikulärer Auswurffraktion („Left Ventricular Ejection Fraction“, LVEF) mit größerem Ausmaß der SVD (Vogels et al., 2007, Watanabe et al., 2020).

1.2. Linksventrikuläre Auswurffraktion und Herzfunktion

Die linksventrikuläre Auswurffraktion beschreibt den Anteil des Blutvolumens in der linken Herzkammer, der pro Kontraktion in den Kreislauf gepumpt wird (Lupón and Bayes-Genis, 2018). Die gängigste Messmethode für die LVEF ist die transthorakale Echokardiografie (TTE) neben kardialer Magnetresonanztomographie. Zur Bestimmung der LVEF wird ermittelt um wie viel Prozent das endsystolische Volumen des linken Herzventrikels kleiner ist als das enddiastolische Volumen (Shimada and Shiota, 2011, McGowan and Cleland, 2003).

Im zweidimensionalen Verfahren nach der Methode von Simpson wird anhand zwei orthogonaler Schnittebenen in der Echokardiographie die Ausdehnung des linken Ventrikels endsystolisch und enddiastolisch bestimmt (Hayley and Burwash, 2012). Die LVEF findet vor allem auf dem Gebiet der chronischen Herzinsuffizienz klinische Verwendung (Hayley and Burwash, 2012), aber auch im Bereich des Vorhofflimmerns (Aoyama et al., 2020) und in der Kardiotoxizität von systemischen Krebstherapien (Wu et al., 2018).

1.3. Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist eine häufige Erkrankung mit einer globalen Prävalenz von 1-2% (Ziaeiian and Fonarow, 2016), die mit abnehmender körperlicher Belastbarkeit (Fuentes-Abolafio et al., 2020) und beeinträchtigter kognitiver Funktion einhergeht (Cannon et al., 2017). Mit einer Prävalenz von über 50% in Herzinsuffizienzpatient:innen aus Nordamerika und Europa (Khatibzadeh et al., 2013) ist die koronare Herzkrankheit (KHK) eine der häufigsten Ursachen der Herzinsuffizienz (Ziaeiian and Fonarow, 2016).

Ursächlich für die Entstehung der KHK sind die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Rauchen und Diabetes mellitus (Kannel et al., 1961). Daneben spielen hereditäre Faktoren ebenfalls eine bedeutende Rolle in der Ätiologie (Björkegren et al., 2015). Die KHK kann, per chronischer Ischämie durch Stenosierung der Herzkranzgefäße oder per akuter Ischämie durch begleitende Myokardinfarkte, zur Dysfunktion oder Zelltod der unterversorgten Herzmuskelzellen führen (Lala and Desai, 2014). In der Konsequenz kann eine systolische oder diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels entstehen (Lala and Desai, 2014). Die systolische Dysfunktion resultiert über verminderte Kontraktilität des linken Ventrikels in der Abnahme der LVEF und der Kategorisierung als Herzinsuffizienz mit reduzierter linker Auswurffraktion („Heart Failure with reduced Ejection Fractrion“, HFrEF), bei einer LVEF $\leq 40\%$, oder leicht reduzierter Auswurffraktion („Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction“, HFmrEF), bei einer LVEF zwischen 41 und 49% (Lala and Desai, 2014, McDonagh et al., 2021).

Die kardiovaskulären Risikofaktoren tragen somit indirekt über die KHK zur Entstehung der Herzinsuffizienz bei, sind aber auch unabhängig von der KHK mit dieser assoziiert: In 91% der Fälle von Herzinsuffizienz ging dieser eine arterielle Hypertonie voraus und das Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, steigt im Vergleich zur normotensiven Bevölkerung bei arterieller Hypertension auf das Zwei- bis Dreifache an (Jafari et al., 2020). Ähnlich steigert die Erkrankung an Diabetes mellitus das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Männern um das Zwei- und bei Frauen um das Vierfache (Jafari et al., 2020). Darüber hinaus konnte eine lineare Beziehung zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und der Inzidenz von Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion („Heart Failure with preserved Ejejection Fraction“, HFpEF) nachgewiesen werden (Jafari et al., 2020).

Global betrachtet ist die KHK für über 40% der Fälle von Herzinsuffizienz verantwortlich (Lippi and Sanchis-Gomar, 2020). Daneben gibt es noch weitere Ursachen wie die chronische obstruktive Lungenerkrankung mit 37% und seltenere Ursachen wie Endokarditis, Myokarditis oder Herzklappenerkrankungen mit insgesamt 15% (Lippi and Sanchis-Gomar, 2020).

1.4. Links-ventrikuläre Auswurffraktion und zerebrale Mikroangiopathie

Herzinsuffizienz ist eine Prädisposition für strukturelle Veränderungen des Hirnparenchyms (Scherbakov and Doehner, 2018). Die Wahrscheinlichkeit für einen kortikalen symptomatischen Schlaganfall steigt auf das Zwei- bis Vierfache des Risikos der Normalbevölkerung an. Noch häufiger zeigten Studienpopulationen mit diagnostizierter Herzinsuffizienz jedoch asymptomatische Veränderungen; In 27-63% konnten bildgebend stumme Infarkte beobachtet werden (Scherbakov and Doehner, 2018). Darüber hinaus treten regelmäßig Veränderungen der weißen Substanz („White Matter Hyperintensities“, WMH) und Atrophieherde grauer Substanz auf (Alosco and Hayes, 2015).

Welche pathophysiologischen Vorgänge der Erkrankung Herzinsuffizienz oder ihrer Komorbiditäten primär für assoziierte zerebrale Schädigung verantwortlich sind, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. Eine These ist, dass die chronisch reduzierte kardiale Pumpkraft zu chronischer zerebraler Minderperfusion führt (Alosco and Hayes, 2015). In verschiedenen Studien an Patient:innen mit einer Herzinsuffizienz konnten lokalisierte Perfusionsdefizite, z.B. im Hippocampus und Cortex des Cingulum cerebri, bereits nachgewiesen werden (Alosco and Hayes, 2015). Es wird vermutet, dass diese chronische zerebrale Minderperfusion wiederum eine zerebrale Ischämie und endotheliale Dysfunktion verursacht (Scherbakov and Doehner, 2018). Im Tierversuch war ein frühes Stadium der Herzinsuffizienz mit inflammatorischen Prozessen des zerebralen Endothels assoziiert (Adamski et al., 2018).

Veränderungen der weißen Substanz, Zerebrale Mikroblutungen („Cerebral Microbleeds“, CMB), verminderte kortikale Dicke und Veränderungen der axonalen Diffusivität sind bildgebende Charakteristika der zerebralen Mikroangiopathie oder im Englischen „cerebral Small Vessel Disease“ (SVD) (Wardlaw et al., 2013b). Die SVD ist ein häufiges Syndrom, das global für ein Fünftel aller Schlaganfälle verantwortlich und an der Entstehung von fast

der Hälfte aller Fälle von Demenz beteiligt ist (Wardlaw et al., 2013a). Sie umfasst sowohl klinisch kognitive und funktionale Dysfunktion, wie Gedächtnisverlust und Verlangsamung, sowie Charakteristika in der zerebralen Bildgebung und neuropathologischen Befundung (Wardlaw et al., 2013a). Die komplexe Pathophysiologie der SVD ist durch atherosklerotische Prozesse nicht hinreichend erklärt, sondern beinhaltet darüber hinaus Mechanismen endothelialer Dysfunktion und Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke mit resultierendem Mischbildern aus Ödembildung, Ischämie, Hämorrhagie und glialer Vernarbung (Wardlaw et al., 2013a).

Der Verlust kognitiver Funktion unter SVD kann von einer milden Manifestationsform, dem sog. „Mild Cognitive Impairment“ bis zu einer vaskulären Demenz reichen (Wardlaw et al., 2013a).

Die SVD ist, wie die Herzinsuffizienz, mit den kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Rauchen assoziiert (Wardlaw et al., 2013a). Insbesondere bei vorbestehender arterieller Hypertension und fortgeführtem Tabakrauchen zeigt sich eine deutliche Assoziation zu dem Auftreten von WMH in der MR-Bildgebung (Wardlaw et al., 2013a).

In Studien an Herzinsuffizienzpatient:innen wurde zunehmend versucht mittels zerebraler Magnetresonanztomographie (MRT) gehäufte Anzeichen für SVD zu detektieren und ihr Auftreten in Abhängigkeit kardialer Parameter, insbesondere der LVEF, zu untersuchen: Eine Arbeit von Kumar et al. untersuchte die zerebrale kortikale Dicke an 35 Herzinsuffizienzpatient:innen mit einer durchschnittlichen LVEF von 29% und 61 gesunden Kontrollen (Kumar et al., 2015): unabhängig von Alter und Geschlecht konnte in zahlreichen Hirnarealen eine signifikant geringere kortikale Dicke in der Herzinsuffizienzgruppe beobachtet werden. Die Autor:innen deuteten die Abnahme der kortikalen Dicke als Folge chronischer Ischämie oder Hypoxie, die möglicherweise durch zerebrale Minderperfusion als Konsequenz der Herzschwäche oder durch Komorbiditäten der Herzinsuffizienz, wie zum Beispiel Schlaf-Apnoe-Syndrom, verursacht wird (Kumar et al., 2015).

Stegmann et al. fanden in einer bevölkerungsbasierten Studie (n = 2490) abhängig von der Präsenz von Herzinsuffizienz und zunehmender Dauer seit der Erstdiagnose ein größeres Ausmaß an WMH (Stegmann et al., 2021); an einer Subgruppe (n = 741) mit zusätzlichen Untersuchungsdaten aus der Echokardiografie wurde zudem Assoziation zwischen Fazekas-Score (Fazekas et al., 1987) und LVEF untersucht. Dabei konnte jedoch kein linearer

Zusammenhang beobachtet werden. Gedeutet wurden die Ergebnisse als Beleg dafür, dass HFpEF und HFrEF gleichermaßen das Auftreten von WMH begünstigten (Stegmann et al., 2021).

In einer weiteren Arbeit über WMH an einer bevölkerungsbasierten Kohorte mit einer durchschnittlichen LVEF von 67% wurde die Beziehung der LVEF zu WMH unabhängig von der Diagnose einer Herzinsuffizienz untersucht (Jefferson et al., 2011). Hierbei konnte ebenfalls kein linearer signifikanter Zusammenhang zwischen LVEF und Umfang der WMH nachgewiesen werden (Jefferson et al., 2011). In einer Fall-Kontroll-Studie aus den Niederlanden konnte jedoch eine signifikante Zunahme der WMH bei abnehmender LVEF beobachtet werden (Vogels et al., 2007). Hier wurde die Kohorte in 3 Gruppen aufgeteilt: eine Gruppe mit diagnostizierter Herzinsuffizienz (mittlere LVEF 27%), eine Gruppe mit diagnostizierter KHK (mittlere LVEF 63%) und eine weitere Gruppe mit gesunden Kontrollen und visuell im MR-Bild detektierte WMH nach Scheltens (Scheltens et al., 1993) bewertet. Unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Komorbidität wurde die LVEF als unabhängiger Prädiktor für das vermehrte Auftreten von WMH in der Herzinsuffizienz- und der KHK-Gruppe, nicht jedoch in der Kontroll-Gruppe, identifiziert. Hier wurde der Schluss gezogen, dass es die Linksherzauswurfleistung selbst ist, die zu Auftreten und Zunahme von WMH als bildgebender Ausdruck zerebraler Pathologie führt (Vogels et al., 2007).

Watanabe et al. untersuchten das Auftreten von CMB in Abhängigkeit der LVEF an kardiologischen Patient:innen und fanden eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Präsenz von CMB bei niedrigerer LVEF (Watanabe et al., 2020): die Wahrscheinlichkeit für CMB steigt von 26% bei einer LVEF von über 50% auf eine Auftretenswahrscheinlichkeit der CMB von 33% an bei einer LVEF unter 40%. Die Autor:innen deuteten die Ergebnisse so, dass eine niedrigere LVEF zu zerebraler Perfusionsminderung mit einhergehender vaskulärer Schädigung führen und das Auftreten von CMB begünstigen könnte (Watanabe et al., 2020).

Neben den visuell detektierbaren Veränderungen in der magnetresonanztomografischen Bildgebung beschäftigten sich andere Untersuchungen auch mit Parametern des „Diffusion Tensor Imaging“ (DTI), die subtil eingeschränkte strukturelle neuronale Integrität anzeigen können (Kumar et al., 2011, Woo et al., 2015): In einer Gruppe von 16 Herzinsuffizienzpatient:innen, mit einer durchschnittlichen LVEF von 27% wurden regionale und globale Unterschiede der „Mean Diffusivity“ (MD), „Radial Diffusivity“

(RD) und „Axial Diffusivity“ (AD) im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersucht: dabei fanden sich in der Herzinsuffizienzgruppe signifikant höhere Werte in diversen Hirnarealen, sowie auf globaler Ebene. Diese Veränderungen weisen auf chronische Veränderungen des Hirngewebes und spezifischer der Axone und Myelinscheiden hin (Kumar et al., 2011, Woo et al., 2015).

1.5. Linksventrikuläre systolische Dysfunktion und Kognition

Zahlreiche Studien haben die Verbindung zwischen linksventrikulärer Funktion und kognitiver Funktion untersucht. In einer Übersichtsarbeit von Cannon et al. wurden 37 davon analysiert (Cannon et al., 2017): Darunter waren 26 Querschnittsstudien, 7 Fall-Kontroll-Studien und 4 prospektive Studien. In 23 der 37 Studien wurde die LVEF als Parameter der Herzfunktion erhoben. Die Evaluation der kognitiven Funktion geschah mehrheitlich per Mini-Mental-Status-Test (MMST) und/oder neuropsychologischer Testbatterie. Die Analyse der Fall-Kontroll-Studien ergab eine relative Chance von 2.64 für Herzinsuffizienzpatient:innen im Vergleich zu gesunden Kontrollen an einer Form von kognitiver Dysfunktion zu leiden. Die Autoren schlussfolgerten insgesamt, dass bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz die Wahrscheinlichkeit eine kognitive Dysfunktion zu entwickeln bei etwa 40% liegt (Cannon et al., 2017).

Eine der in der Übersichtsarbeit von Cannon et al. analysierten Studien untersuchte zudem die kognitive Funktion in Herzinsuffizienzpatient:innen in Abhängigkeit der LVEF anhand einer Kohorte von 207 Proband:innen, von denen 169 eine stark reduzierte LVEF von unter 30% hatten (Festa, 2011): Bei der Aufteilung in Quartile nach Alter konnte im ältesten Quartil (> 63 Jahre) eine unabhängige lineare Beziehung zwischen der Abnahme der LVEF und der Abnahme der Gedächtnisleistung nachgewiesen werden. Die Autor:innen sahen darin einen Hinweis auf die Verbindung von Gedächtnisfunktion und Herzauswurfleistung in Herzinsuffizienzpatient:innen, die aber nicht das ganze Ausmaß kognitiver Dysfunktion unter dieser Erkrankung erklären könne; Sie halten die Untersuchung möglicher neurodegenerativer, inflammatorischer und mikroangiopathischer Auslöser kognitiver Dysfunktion in Herzinsuffizienz für notwendig (Festa, 2011).

Eine weitere Studie von Bauer-Bratzke et al. untersuchte die Unterschiede kognitiver Funktion zwischen Herzinsuffizienzpatient:innen mit systolischer Dysfunktion (LVEF 35%,

n = 47) und diastolischer Dysfunktion (LVEF 40%, n = 33) (Bratzke-Bauer et al., 2013): Unabhängig von Alter, Geschlecht und Komorbidität konnte gezeigt werden, dass systolische Dysfunktion im Vergleich zu diastolischer Dysfunktion mit einem signifikant schlechteren Ergebnis in einer neuropsychologischen Testbatterie assoziiert ist. Darüber hinaus konnte eine unabhängige lineare Beziehung zwischen LVEF und kognitiver Funktion in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Die Autor:innen schlussfolgerten aus den Ergebnissen, dass die linksventrikuläre systolische Dysfunktion ein treibender Faktor zerebraler Schädigung ist, deren biomechanischer Zusammenhang noch unklar bleibt (Bratzke-Bauer et al., 2013).

1.6. Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (Diffusion Weighted Imaging, DWI) und „Diffusion Tensor Imaging“ (DTI) gehören zu den jüngeren Disziplinen der MR-Bildgebung. Sie bieten eine Möglichkeit über Unterschiede in der Diffusivität Veränderungen des Gewebes darzustellen oder über metrische Ausgaben zu quantifizieren, bevor sie in anderen Modalitäten detektiert werden können (Reith, 2015). Im akuten ischämischen Schlaganfall zum Beispiel kann im DWI-Bild das betroffene Areal innerhalb von Minuten nach Symptombeginn identifiziert werden (Hjort et al., 2005).

Da die weiße Substanz aus den Axonen von Nervenfasern besteht, ist die Diffusion innerhalb der Substanz orthogonal zum Verlauf der Faser eingeschränkt und findet überwiegend parallel oder antiparallel dazu statt (Basser et al., 2000). Als Maß dafür wie gerichtet die Diffusion innerhalb eines Voxels ist, wurde die fraktionelle Anisotropie (FA) etabliert (Basser et al., 2000). Dieses Phänomen macht man sich in der DTI zunutze, um die Gebiete der weißen Substanz zu definieren. Verschiedene DTI-Parameter beschreiben das Ausmaß der Diffusion entweder ungerichtet oder entlang einer Achse im Raum (Basser et al., 2000). Im Unterschied zu den herkömmlichen strukturellen Parametern bewerten die DTI-Parameter das gesamte Hirn unabhängig von visuell auffälligen Läsionen und können so subtile Gewebsveränderungen detektieren (Alexander et al., 2007).

Auf der Suche nach einem globalen Parameter für die Intaktheit der weißen Substanz, der eine starke Assoziation zu kognitiver Funktion zeigt und vollautomatisiert aus Hirn-MRT-Daten berechnet werden kann, haben Baykara et al. aus den DTI-Daten die Peak Width of

Skeletonized Mean Diffusivity (PSMD) definiert (Baykara et al., 2016). Für dessen Kalkulation müssen die MR-Daten zunächst normiert und dann mit Hilfe eines FA-Grenzwerts von allen Bereichen befreit werden, die nicht Teil einer Faserbahn der weißen Substanz sind. Danach wird aus den MD-Werten der übrig gebliebenen Bereiche eine Verteilung gebildet, deren Intervall zwischen dem fünften und 95. Perzentil die PSMD ergibt (Baykara et al., 2016).

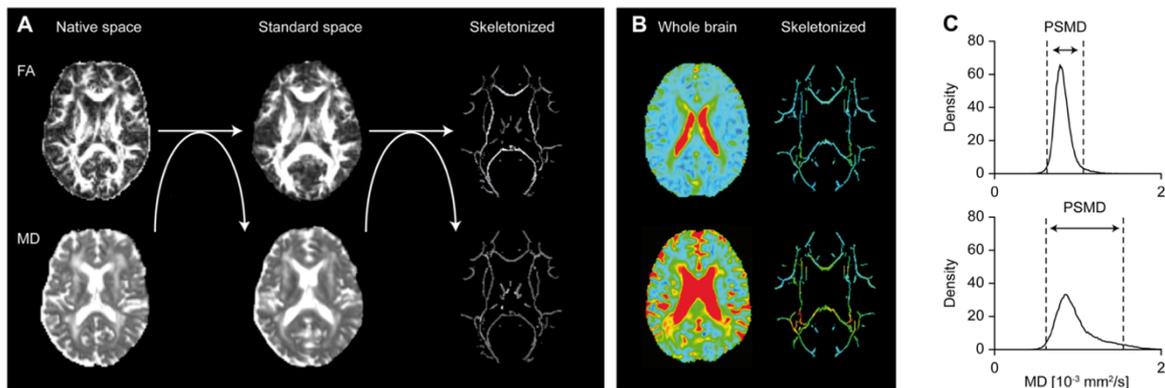


Abbildung 1: Prozedur der Kalkulation der PSMD mit Skelettierung und Histogramm-Analyse aus „A Novel Imaging Marker for Small Vessel Disease Based on Skeletonization of White Matter Tracts and Diffusion Histograms“ von Baykara et al., 2016, S. 586. (A) Illustration des automatisierten Skelettierungs-Prozesses. Individuelle Fraktionelle Anisotropie (FA) Bilder werden normalisiert und auf eine Skelettvorlage übertragen. Danach werden die Projektions- und Skelettierungsparameter auf die Mean Diffusivity (MD) Bilder angewendet. (B) Beispiele von MD-Karten zweier Proband:innen, übertragen auf das Standard-Skelett. (C) Histogramm-Analyse der MD-Daten aus B. Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity (PSMD) wird als Differenz zwischen dem 95. und 5. Perzentil berechnet.

An verschiedenen Kohorten mit hereditärer und sporadischer Form von SVD wurde eine signifikante Assoziation eines höheren PSMD-Werts zu einer langsameren Bewältigung des Trail-Making-Tests (TMT) (Tombaugh, 2004) nachgewiesen, der die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit beurteilen soll (Baykara et al., 2016). Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass PSMD unter den anderen untersuchten SVD-Markern WMH-Volumen, CMB's, lakunäres Volumen und parenchymalem Hirnanteil, in der Prädiktion der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit dominiert (Baykara et al., 2016).

Nach der Etablierung der Methode gab es weitere Arbeiten über die PSMD. In einer Veröffentlichung aus 2020 wurde von Beaudet et al. an einer großen Kohorte aus Proband:innen aus verschiedenen MR-Datenbanken der Verlauf der PSMD über die Lebensspanne untersucht (Beaudet et al., 2020). Hier konnte, auch im Gegensatz zu den bisher gebräuchlichen DTI-Parametern, MD, FA etc., eine kontinuierliche Zunahme der PSMD über die Lebensspanne und eine positive Assoziation zu männlichem Geschlecht und totalem intrakraniellm Volumen (TIV) beobachtet werden (Beaudet et al., 2020).

Eine Arbeit über die Assoziation der PSMD zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren in einer bevölkerungsbasierten Kohorte älterer Menschen ohne diagnostizierte Demenz oder Schlaganfälle konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen höherer PSMD und dem Bestehen von arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus und Rauchen zeigen (Lam et al., 2019).

In einer Multi-Kohorten-Studie an älteren Menschen mit verschiedenen Formen chronischer kognitiver Dysfunktion wurde von Low et al. die Beziehung der PSMD zu strukturellen Markern, unter anderem WMH-Volumen, CMB's, vergrößerte perivaskuläre Räume (EPVS), Lakunen, MD, FA und Volumina der weißen („White Matter“, WM) und grauen Substanz („Grey Matter“, GM), auf regionaler und globaler Ebene untersucht (Low et al., 2020). Hier konnte gezeigt werden, dass die PSMD insbesondere zu WMH-Volumen, CMB's und Lakunen, sowohl auf regionaler als auch auf globaler Ebene, stark assoziiert ist (Low et al., 2020). Zu den neurodegenerativen Markern WM- und GM-Volumen fand sich hingegen keine deutliche Assoziation (Low et al., 2020). Im Vergleich zu tiefer liegenden WMH trugen mehrheitlich die WMH im periventriculären Bereich zur PSMD bei (Low et al., 2020). Auf regionaler Ebene zeigte die PSMD zum WMH-Volumen des korrespondierenden Areals keine stärkere Assoziation als zu den WMH-Volumina anderer Areale (Low et al., 2020). Aus ihren Ergebnissen schlossen die Autor:innen, dass die PSMD sensibler auf diffuse mikrovaskuläre Pathologien als auf bildgebend sichtbare Läsionen reagiert (Low et al., 2020).

In einer weiteren Studie konnte an einer bevölkerungsbasierten Kohorte älterer Menschen mit Hilfe einer Reihe verschiedener kognitiver Testungen gezeigt werden, dass höhere PSMD nicht allein mit langsamerer kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit korreliert, sondern auch mit schlechterem räumlich-visuellen Vermögen, reduziertem Gedächtnis und verschlechterter allgemeiner kognitiver Funktion (Deary et al., 2019). Dieses Ergebnis unterstreicht die Rolle der PSMD als bildgebendes Korrelat genereller kognitiver Funktion (Deary et al., 2019). Der Zusammenhang der PSMD zu kardialer Auswurfleistung wurde bislang nicht untersucht.

2. Ziele der Studie

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel die Beziehung der PSMD als Marker für zerebrale Mikroangiopathie zur LVEF, unter Berücksichtigung relevanter Co-Faktoren, in einer bevölkerungsbasierten Kohorte zu untersuchen.

Haupthypothese: Eine niedrigere LVEF ist unabhängig assoziiert mit einer höheren PSMD.

Nebenhypothese: LVEF und PSMD sind unabhängige Prädiktoren der kognitiven Funktion.

3. Stichprobe und Methoden

3.1. Studiendesign und Evaluation der Stichprobe

Für diese Arbeit wurden die Untersuchungsdaten von 1000 Proband:innen der Hamburg City Health Study (HCHS) ausgewertet. Die HCHS ist eine prospektive, bevölkerungsbasierte Kohortenstudie mit dem Ziel Individuen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Risikofaktoren zu identifizieren, um so die frühzeitige Diagnose und Therapie zu verbessern. Mit Hilfe von klinischen, laborchemischen sowie bildgebenden Untersuchungen sollen schließlich Erkenntnisse über Risikoprofile gewonnen und Präventionsmaßnahmen etabliert werden. Die ortsansässige Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hamburg (PV5131) hat ihr Einverständnis für die Durchführung der HCHS erteilt und schriftliche Einwilligungen wurden von allen Beteiligten eingeholt. Die HCHS wurde bei ClinicalTrial.gov (NCT03934957) registriert. In Gestaltung und Durchführung der HCHS wird sichergestellt, dass alle Beteiligten sich an die ethischen Grundsätze aus der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki, sowie an Richtlinien für gute epidemiologische Praxis halten (World-Medical-Association, 2013, Hoffmann et al., 2005).

Im Rahmen der HCHS wurden zufällig Einwohner:innen aus dem Einwohnermelderegister des Bundeslands Hamburg in Deutschland im Alter von 45 bis 74 Jahren postalisch mit dem Angebot an der Studie teilzunehmen kontaktiert. Insgesamt werden 45000 Hamburger Bürger:innen eingeladen an der HCHS teilzunehmen. Alle Teilnehmer:innen durchlaufen eine ausführliche Grunduntersuchung (Baseline) sowie eine Folgeuntersuchung (Follow-Up) nach sechs Jahren. Die Grunduntersuchungen beinhalten u.a. einen umfangreichen Fragebogen über Lebensgewohnheiten, eine Blutdruckmessung, eine neurologische Untersuchung, ein Elektrokardiogramm, eine Echokardiografie und laborchemische Blutuntersuchungen. Sechs Jahre später werden die Proband:innen zur Folgeuntersuchung eingeladen, die identisch zur Grunduntersuchung ist. Dazwischen werden sie jährlich kontaktiert, um in einem Fragebogen über medizinische Vorfälle und ggf. neue Diagnosen zu berichten. Eine detaillierte Beschreibung des Studienprotokolls wurde an einer anderen Stelle bereits publiziert (Jagodzinski et al., 2020).

Basierend auf dem Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren wird bei der Grunduntersuchung ein Framingham-stroke-risk-score (FSRS) erhoben (Aparicio et al., 2017). Bei einem Wert > 7 Punkten erhalten die Proband:innen zudem eine Einladung zur Durchführung einer MRT des Kopfes. Zusätzlich werden zufällig 1500 gesunde

Proband:innen, in Bezug auf die Risikobeurteilung, als Kontrollgruppe ebenfalls zur MRT des Kopfes eingeladen.

Alle erhobenen Daten liegen in einer durch das Studienzentrum der HCHS qualitätsgesicherten und pseudonymisierten Form vor.

Für die vorliegende Arbeit wurden die Untersuchungsdaten der ersten 1000 Proband:innen mit einem MRT des Kopfes zum Zeitpunkt der Grunduntersuchung ausgewertet.

3.2. Klinische Daten

Folgende Parameter wurden in der „Baseline“-Untersuchung ermittelt und in der vorliegenden Arbeit ausgewertet:

KLINISCHE DATEN	EINHEIT	ERHEBUNG
Alter	Jahre	Selbstangabe
Geschlecht	m/w	Selbstangabe
Body-Mass-Index	kg/m ²	Gemessen
Herzfrequenz in Ruhe	bpm	Gemessen
Blutdruck in Ruhe	mmHg	Durchschnitt aus zwei Messungen
DIAGNOSEN	ERHEBUNG	
Arterielle Hypertonie	Sekundärvariable aus Anamnese und Messungen	
Diabetes mellitus	Sekundärvariable aus Anamnese und Messungen	
Hyperlipoproteinämie	Sekundärvariable aus Anamnese und Messungen	
Koronare Herzkrankheit	Anamnese	
Vorhofflimmern	Sekundärvariable aus Anamnese und Elektrokardiografie	
Schlaganfall	Anamnese	
Hirntumoren	Anamnese	
Multiple Sklerose	Anamnese	
LABORCHEMISCHE PARAMETER	EINHEIT	
Gesamt-Cholesterin	mg/dl	
Low-density-lipoprotein (LDL)	mg/dl	
KOGNITIVE TESTS	EINHEIT	
Mini-Mental-Status-Test (MMST)	Punkte	
Mehrworttest	Punkte	
Uhrentest	Punkte	
Trail-Making-Test (TMT)	Punkte	

Tabelle 1: Erhobene klinische Daten

3.3. Transthorakale Echokardiographie (TTE)

TTE-Untersuchungen wurden systematisch an dafür bereitgestellten Ultraschallgeräten (Siemens Acuson SC2000 Prime, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) mittels Graustufen- und Oberwellen-Bildgebungstechnik am HCHS Studiumszentrum in Hamburg-Eppendorf, Deutschland, durchgeführt. Die Untersuchung folgte einem standardisierten Protokoll, das alle etablierten echokardiografischen Schnittrichtungen, sowie Doppler-Flussgeschwindigkeitsmessung und 3D-Visualisierung beinhaltet. Alle Sequenzen wurden in nativem DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) aufgenommen, inklusive drei EKG-gesteuerter Herzschläge (Wenzel et al., 2021).

Um die Bildqualität zu verbessern, wurden manuell Bildtiefe, Sektorbreite, Frequenz und Gesamtverstärkung eingestellt. Für die qualitative und quantitative Bildanalyse wurde ein standardisiertes Vorgehen in Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (American Society of Echocardiography, ASE) und der europäischen Gesellschaft für kardiovaskuläre Bildgebung (European Association of cardiovascular imaging, EACVI) festgelegt (Goldstein et al., 2015, Lang et al., 2015).

Alle TTE-Untersuchungen wurden unabhängig dreimal von drei unterschiedlichen Untersucher:innen unter Verblindung für klinische Daten bewertet.

Für die Erfassung der intra-Observer-Reproduzierbarkeit wurden 80 TTE-Untersuchungen zweimal von allen Untersucher:innen ausgewertet. Die kommerziell erwerbliche und etablierte Siemens syngo SC2000 Software (Siemens syngo SC 2000 Version 4.0, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) wurde für die Analyse der echokardiografischen Daten benutzt. Links-Herz-Volumina und links-ventrikuläre Auswurfraction (LVEF) wurden mittels der zweidimensionalen biplanaren Methode der Scheibensummation berechnet (modifizierte Simpson-Regel).

3.4. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 3-Tesla Siemens Skyra MRI-Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Für die single-shell DWI-Aufnahme wurden mit Ganz-Hirn-Gradienten ($b = 1.000 \text{ s/m}^2$), ausgerichtet in 64 nicht kollinearen Richtungen, 75 axiale Schichten mit einer Wiederholungszeit („Time of repetition“ = TR)

von 8500 ms, einer Echozeit („Time of Echo“ = TE) von 75 ms, einer Schichtdicke (ST) von 2 mm mit einer Schichtauflösung („in-plane-resolution“) von 2×2 mm und Richtung der Phasenkodierung von anterior nach posterior aufgenommen.

Alle Bilddaten wurden mit Hilfe von MRtrix 3.0 (Tournier et al., 2019), Advanced Normalisation Tools (ANTs, <https://github.com/ANTsX/ANTs>), der Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain (FMRIB) Software Datenbank (FSL 5.0.10, <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk>), und FreeSurfer 6.0 (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) präprozessiert (Smith et al., 2004). Die Präprozessierung beinhaltete das Unterdrücken von Signalrauschen („Denoising“), Korrektur von Gibbs Ringing Artefakten, Korrektur von Eddy-Strömungs-Artefakten, Korrektur von Bewegungs-Artefakten, Bias-Feld-Korrektur, sowie Empfindlichkeits-Verzerrungs-Korrektur („Susceptibility-Distortion-Correction“) basierend auf nicht-linearer Registrierung.

3.5. Berechnung der Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity (PSMD)

Die Werte der PSMD wurden mit Hilfe des öffentlich verfügbaren originalen Skripts für DTI-Daten (<http://www.psm-d-marker.com>) berechnet (Baykara et al., 2016).

Im ersten Schritt wurden die DTI-Daten mit Hilfe von FSL skelettiert (Smith et al., 2006). Dafür werden mit dem nicht linearen Registrierungs-Werkzeug FNIRT (Jenkinson et al., 2012) und dem Standardraum FMRIB 1mm FA Gerüst die FA-Daten aller Proband:innen in normalisierter Größe in einen standardisierten Raum hochgeladen, um räumliche Vergleichbarkeit zwischen den Bilddaten zu kreieren. Aus der Vorlage im Raum wurde mit Hilfe eines FA-Grenzwerts von 0,2 ein skelettiertes Bild abgeleitet, auf das die FA-Daten aller Proband:innen projiziert wurden, sodass im skelettierten Bildsatz nur noch Voxel aus dem Bereich der Faserbahnen der weißen Substanz enthalten sind (siehe Abb. 2). MD-Bilder wurden schließlich auf das Skelett projiziert. Um Partialvolumeneffekte, z.B. durch Liquor zu vermeiden, wurde auf die MD-Skelette eine Vorlage mit einem FA-Grenzwert von 0,3 angewandt, sodass Ventrikel-nahe Bereiche (z.B. Fornix) von der weiteren Analyse mit Hilfe einer Maske ausgeschlossen wurden (Baykara et al., 2016). Der PSMD-Wert wurde für jede Probe aus ihrem MD-Skelett als die Spanne zwischen dem 5. und 95. Perzentil der Voxel-basierten MD-Werte berechnet (Baykara et al., 2016).

3.6. Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe der Software R Studio (Version 4.0.4, RStudio, Boston, MA, USA).

Die deskriptive Analyse wurde zunächst für die Gesamtheit der Patient:innen und im Verlauf auch nach Aufteilung in Gruppen nach LVEF durchgeführt. Dabei wurden T-Test oder im Falle der Nicht-Normalverteilung Wilcoxon-Rangsummentest berechnet. Quintilanalysen erfolgten mittels ANOVA (Analysis of Variance). Per Regressionsanalyse wurden signifikante Assoziationen untersucht. Durch Rückwärtseliminierung wurden in den Regressionsanalysen signifikante Co-Faktoren berücksichtigt.

4. Ergebnisse

Von den ersten 1000 HCHS-Proband:innen mit Hirn-MRT wurden für diese Arbeit zuerst 70 HCHS-Proband:innen aufgrund unzureichender MRT-Daten, anschließend 183 aufgrund fehlender TTE-Daten und zuletzt 24 aufgrund einer positiven Schlaganfall- oder Hirntumoranamnese von der endgültigen Analyse ausgeschlossen (siehe Abb. 2). Die Daten von 723 Proband:innen wurden in die Analyse eingeschlossen.

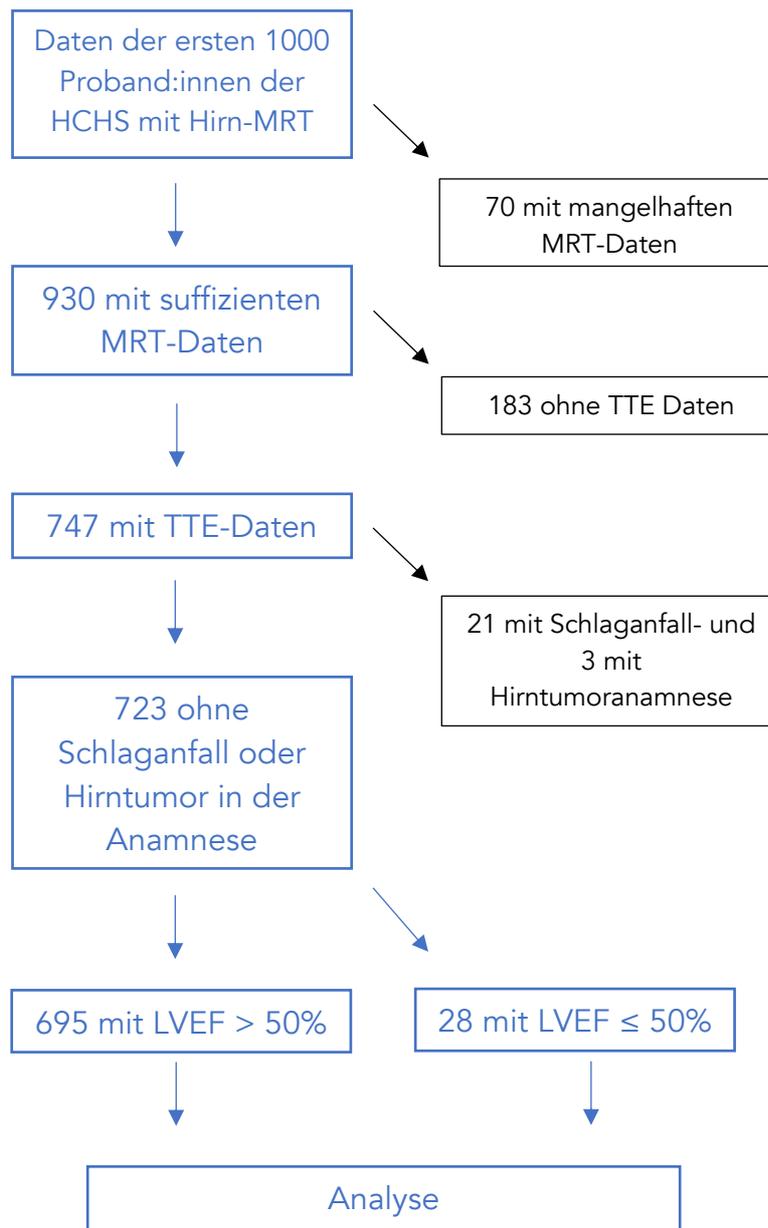


Abbildung 2: Flussdiagramm der Studienpopulation. HCHS = Hamburg City Health Study, MRT = Magnetresonanztomografie, LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction, TTE = Transthorakale Echokardiografie.

4.1. Demografie und Untersuchungsdaten

Das Durchschnittsalter der endgültigen Kohorte aus 723 Proband:innen (332 Frauen, 45,9%) lag bei 62 Jahren (Standardabweichung, SD = 8,3 Jahre). Die durchschnittliche LVEF betrug 58% (SD = 5%), die minimale 37% und die maximale 79%. An kardiovaskulären Risikofaktoren wiesen 67% einen arteriellen Hypertonus, acht Prozent einen Diabetes mellitus und, 22% eine Hyperlipoproteinämie auf. 18% gaben an aktive Raucher:innen zu sein. Bei 2% der Proband:innen war Vorhofflimmern bekannt.

Das mediane Ergebnis beim MMST lag bei 28 Punkten (Inter-Quartile Range, IQR = 2 Punkte). Die mediane Zeit für die Bewältigung des A- und B-Teils des TMT lag bei 36s (IQR = 17s) bzw. 78s (IQR = 36s). Das mediane Ergebnis im Uhrentest lag bei sieben Punkten (IQR = 0 Punkte).

Die mediane PSMD betrug $2,167 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ (IQR = $0,0505 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$). Das mediane totale WMH-Volumen betrug 0,6ml (IQR = 1,4ml).

4.2. Gruppenvergleich

Von den 723 Proband:innen wurde bei 28 (3,9%) eine LVEF $\leq 50\%$ in der Echokardiografie ermittelt, 695 (96,1%) Proband:innen hatten eine LVEF $> 50\%$.

In Bezug auf Alter, Geschlecht und BMI wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet. Für die genauen Daten siehe Tabelle 2.

In der Gruppe mit LVEF $\leq 50\%$ konnten signifikant höhere Anteile von Proband:innen mit Vorhofflimmern (11% vs. 2%, $p = 0,03$) und Hyperlipoproteinämie (29% vs. 21%, $p = 0,03$) als in der Gruppe mit einer LVEF $> 50\%$ beobachtet werden. Weitere statistisch signifikante Unterschiede der kardiovaskulären Risikofaktoren wurden nicht beobachtet.

Im Gruppenvergleich der Ergebnisse der kognitiven Tests lassen sich keine signifikanten Unterschiede der medianen Werte beobachten.

Der Vergleich der Hirn-MRT-Daten der beiden Gruppen zeigte einen signifikant höheren durchschnittlichen Wert der PSMD mit $2,329 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ in der Gruppe mit LVEF $\leq 50\%$, verglichen mit $2,164 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ in der anderen Gruppe ($p = 0,008$). Das WMH-Volumen

zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich mit im Mittel 0,6ml in der Gruppe ohne und 0,7ml mit reduzierter LVEF ($p = 0,27$).

	n = 723	LVEF > 50 % n=695	LVEF ≤ 50 % n=28	p
Alter in Jahren (Durchschnitt, SD)	62,3 (8,3)	62,2 (8,3)	65,0 (7,1)	0,0843
Anteil weiblich (Anzahl, %)	332,0 (46)	320,0 (46)	12,0 (43)	0,890
BMI in kg/m ² (Durchschnitt, SD)	26,66 (4,5)	26,69 (4,5)	25,89 (4,9)	0,427
Arterieller Hypertonus (Anzahl, %)	485 (67)	464 (67)	21 (75)	0,481
Antihypertensive Medikation (Anzahl, %)	218 (30)	206 (30)	12 (43)	0,199
Diabetes mellitus (Anzahl, %)	56 (8)	52 (7)	4 (14)	0,337
Raucher:innen (Anzahl, %)	128 (18)	123 (18)	5 (18)	1
Vorhofflimmern (Anzahl, %)	18 (2)	15 (2)	3 (11)	0,025
Koronare Herzkrankheit (Anzahl, %)	28 (4)	27 (4)	1 (4)	1
Hyperlipoproteinämie (Anzahl, %)	157 (22)	149 (21)	8 (29)	0,025
LVEF in % (Durchschnitt, SD)	58,1 (5,0)	58,6 (4,4)	46,3 (3,8)	<0,001
LDL in mg/dl (median, IQR)	124,0 (48,2)	124,0 (48,0)	127,5 (68,5)	0,886
Ruheherzfrequenz in bpm (Median, IQR)	67,5 (14,5)	67,5 (14,1)	74,0 (10,9)	0,012
Systolischer Blutdruck (Durchschnitt, SD)	141,1 (19,3)	141,1 (19,4)	140,6 (17,3)	0,824
Diastolischer Blutdruck (Durchschnitt, SD)	81,9 (10,3)	81,9 (10,4)	82,5 (9,6)	0,639
MMST (Median, IQR)	28,0 (2,0)	28,0 (2,0)	29,0 (1,8)	0,450
TMT-A in s (Median, IQR)	36,0 (17,0)	36,0 (16,0)	41,5 (20,5)	0,104
TMT-B in s (Median, IQR)	78,0 (37,0)	78,0 (37,2)	83,5 (35,2)	0,162
Mehrworttest Stufe 3 (Median, IQR)	9,0 (2,0)	9,0 (2,0)	9,0 (1,8)	0,210
Uhrentest (Median, IQR)	7,0 (0,0)	7,0 (0,0)	7,0 (0,0)	0,793
WMH in ml (Median, IQR)	0,6 (1,4)	0,6 (1,4)	0,7 (1,1)	0,265
PSMD in 10 ⁻⁴ mm ² /s (Median, IQR)	2,167 (0,505)	2,164 (0,500)	2,329 (0,681)	0,008

Tabelle 2: Demografische, anamnestische, funktionell-kognitive und MRT-Daten der gesamten Kohorte und im Gruppenvergleich zwischen reduzierter und nicht reduzierter LVEF. BMI = Body-Mass-Index, bpm = beats per minute, SD = Standardabweichung, IQR = Inter-Quartile-Range, LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction, LDL = Low-Density-Lipoproteins, MMSE = Mini-Mental-Status-Exam, TMT = Trail-Making-Test, WMH = White-Matter-Hyperintensities, PSMD = Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity

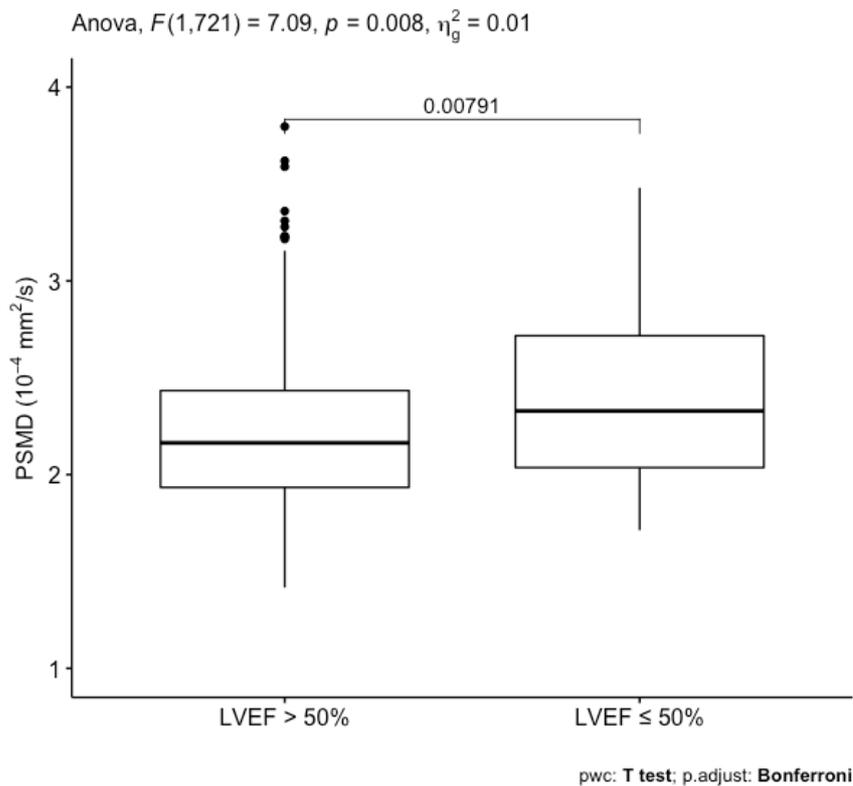


Abbildung 3: Boxplot PSMD der Gruppen LVEF > 50% und \leq 50%. Wertebereich der PSMD nach Einteilung der Studienpopulation in > 50% LVEF und \leq 50% LVEF. PSMD = Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity, LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction, Anova = Analysis of Variance.

4.3. Quintilanalyse

Im nächsten Schritt wurden die Kohorte in Quintile, entsprechend ihrer LVEF, aufgeteilt (siehe Tab. 3). Durch die Einteilung ergeben sich Gruppen aus 144 bzw. 145 Proband:innen mit jeweils einer LVEF von 37-54%, 54-56%, 56-59%, 59-62% und 62-79%.

Es konnte eine Zunahme des Anteils weiblicher Proband:innen vom ersten Quintil mit der niedrigsten LVEF bis zum letzten Quintil mit der höchsten LVEF beobachtet werden ($p < 0.001$).

Ebenfalls signifikant fiel der BMI in den Quintilen mit niedrigerer LVEF, z.B. $28,3 \text{ kg/m}^2$ bei 37-54% LVEF, höher aus als in den Quintilen mit hoher LVEF, z.B. $25,3 \text{ kg/m}^2$ bei 62-79% LVEF ($p < 0.001$).

Von den kardiovaskulären Risikofaktoren zeigten sich nur bei der Hyperlipoproteinämie statistisch signifikante Unterschiede mit höheren Anteilen in den Quintilen mit niedrigerer

LVEF ($p = 0.02$). Die Inzidenz der übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren war zwischen den Proband:innen der unterschiedlichen Quintile vergleichbar.

Unter den kognitiven Tests wurde einzig beim B-Teil des TMT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Quintilen beobachtet mit einer Zunahme der benötigten Zeit von 75sek im Quintil mit der höchsten LVEF bis auf 81sek im Quintil der mit der niedrigsten LVEF.

Die Varianzanalyse, alle Quintile übergreifend, ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied der PSMD. Die paarweise T-Testung zeigte, nach Bonferroni-Korrektur, ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede der PSMD-Werte (siehe Abb. 4).

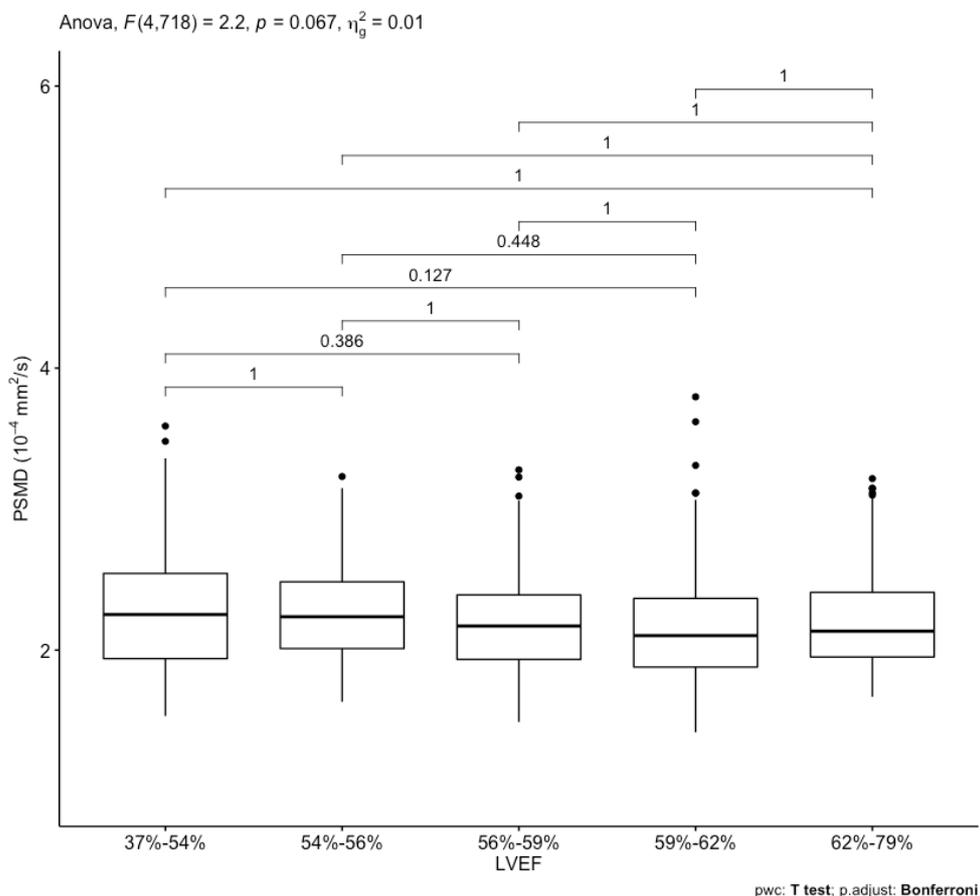


Abbildung 4: Quintilvergleich der PSMD in Abhängigkeit der LVEF. Wertebereich der PSMD nach Einteilung der Studienpopulation in Quintile für die LVEF. PSMD = Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity, LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction, Anova = Analysis of Variance.

LVEF-Quintile:	37-54% n = 145	54-56% n = 144	56-59% n = 145	59-62 % n = 144	62-79 % n = 145	p
Alter in Jahren (Durchschnitt, SD)	62,3 (8,7)	63,6 (8,1)	62,1 (7,7)	61,3 (8,5)	62,1 (8,2)	0,206
Anteil weiblich (Anzahl, %)	63,0 (43)	49,0 (34)	60,0 (41)	72,0 (50)	88,0 (61)	<0,001
BMI in kg/m ² (Durchschnitt, SD)	28,3 (5,4)	27,0 (4,2)	26,2 (4,0)	26,4 (4,1)	25,3 (4,0)	<0,001
Arterieller Hypertonus (Anzahl, %)	109 (75)	104 (72)	86 (59)	92 (64)	94 (65)	0,084
Antihypertensive Med, (Anzahl, %)	53 (37)	44 (31)	35 (24)	42 (29)	44 (30)	0,273
Diabetes mellitus (Anzahl, %)	14 (10)	12 (8)	10 (7)	14 (10)	6 (4)	0,402
Raucher:innen (Anzahl, %)	88 (61)	94 (65)	96 (66)	92 (64)	95 (66)	0,888
Vorhofflimmern (Anzahl, %)	5 (3)	5 (3)	1 (1)	1 (1)	6 (4)	0,143
Koronare Herzkrankheit (Anzahl, %)	4 (3)	7 (5)	7 (5)	2 (1)	8 (6)	0,331
Hyperlipoproteinämie (Anzahl, %)	34 (23)	44 (30)	32 (22)	20 (13)	27 (18)	0,015
LVEF in % (Durchschnitt, SD)	51,4 (3,2)	55,6 (0,7)	57,9 (0,7)	60,5 (1,0)	65,0 (2,4)	<0,001
LDL in mg/dl (Median, IQR)	128,0 (42,8)	121,0 (41,5)	119,0 (41,8)	123,0 (48,5)	126,0 (57,0)	0,002
Ruheherzfrequenz in bpm(Median, IQR)	71,8 (16,8)	67,0 (16,0)	66,5 (11,5)	68,8 (14,6)	65,5 (13,2)	<0,001
Systolischer Blutdruck in mmHg (Durchschnitt, SD)	145,1 (20,4)	144,4 (19,6)	138,9 (18,9)	139,1 (18,6)	137,9 (18,1)	0,182
Diastolischer Blutdruck in mmHg (Durchschnitt, SD)	84,8 (10,8)	82,1 (10,5)	80,9 (9,1)	81,7 (10,4)	80,0 (10,3)	0,08
MMSE (Median, IQR)	28,0 (2,0)	28,0 (2,0)	28,0 (2,0)	28,0 (1,0)	29,0 (2,0)	0,198
TMT-A in s (Median, IQR)	39 (15)	37 (19)	35 (15,25)	36 (17,25)	35 (15,25)	0,174
TMT-B in s (Median, IQR)	81,4 (36,5)	81 (45)	78 (38)	74 (37)	75 (31)	0,021
Mehrworttest Stufe 3 (Median, IQR)	9,0 (2,0)	9,0 (2,0)	9,0 (2,0)	9,0 (1,0)	9,0 (2,0)	0,726
Uhrentest (Median, IQR)	7,0 (0,0)	7,0 (0,0)	7,0 (0,0)	7,0 (0,0)	7,0 (0,0)	0,354
WMH in m (Median, IQR)	626,0 (1756,0)	805,5 (1696,8)	618,0 (1227,0)	550,0 (890,5)	663,0 (1380,0)	0,147
PSMD in 10 ⁻⁴ mm ² /s (Median, IQR)	2,252 (0,604)	2,237 (0,473)	2,171 (0,457)	2,103 (0,487)	2,134 (0,459)	0,067

Tabelle 3: Demografische, anamnestische, funktionell-kognitive und MRT-Daten eingeteilt in Quintile nach LVEF. SD = Standardabweichung, IQR = Inter-Quartile-Range, BMI = Body-Mass-Index, LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction, LDL = Low-Density-Lipoproteins, bpm = beats per minute, Med = Medikation, MMSE = Mini-Mental-Status-Exam, TMT = Trail-Making-Test, WMH = White-Matter-Hyperintensities, PSMD = Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity

4.4. Regressionsanalysen

4.4.1. Univariate Regressionsanalyse

In den Regressionsmodellen für PSMD und WMH-Volumen in Abhängigkeit der LVEF konnte eine statistisch signifikante Zunahme des PSMD mit Abnahme der LVEF beobachtet werden (siehe Tab. 3). Durchschnittlich stieg die PSMD bei Abnahme der LVEF um einen Prozentpunkt um $0,0074 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ an ($p = 0,009$). Das WMH-Volumen fiel bei einem Prozentpunkt weniger LVEF durchschnittlich um $0,036\text{ml}$ größer aus ($p = 0,02$).

Die LVEF erklärt ohne Korrektur für relevante Co-Faktoren 1% der Varianz der PSMD in der Studienpopulation (siehe Abb. 5).

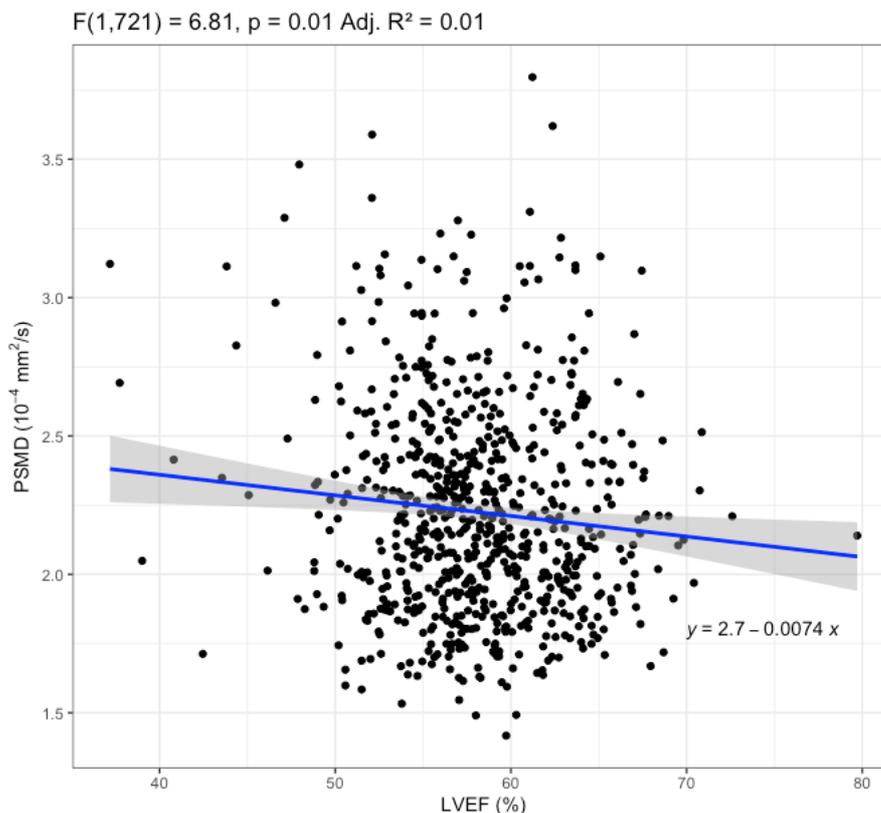


Abbildung 5: Univariate Regression der PSMD in Abhängigkeit der LVEF. Univariate Regression der PSMD nach LVEF. PSMD = Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity, LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction.

	b	SD	t	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
					UG	OG
PSMD ~ LVEF	-0,0074	0,0028	-2,611	0,0092	-0,013	-0,0018
WMH ~ LVEF	-0,0366	0,0153	-2,393	0,017	-0,0666	-0,0066

Tabelle 4: Univariate Regression von PSMD und WMH nach LVEF. PSMD = Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity, LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction, UG = Unterer Grenzwert, OG = Oberer Grenzwert, SD = Standardabweichung, WMH = White Matter Hyperintensities

4.4.2. Multivariate Regressionsanalyse

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse nach LVEF für PSMD aufgeführt. Durch Rückwärtseliminierung wurden die statistisch signifikanten Co-Faktoren selektiert. Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, diastolischem Ruheblutdruck und Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und Vorhofflimmern konnte kein statistisch signifikanter linearer Zusammenhang zwischen LVEF und PSMD beobachtet werden ($p = 0.47$). Abb. 6 zeigt die lineare Regression nach Korrektur für die berichteten Co-Faktoren.

Weibliches Geschlecht war durchschnittlich mit einer um $0,07 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ niedrigeren PSMD assoziiert. Diabetes mellitus und Vorhofflimmern waren durchschnittlich mit einer $0,13 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($p = 0.007$) bzw. $0,18 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($p = 0.02$) höheren PSMD assoziiert.

Der Anstieg des Lebensalters um ein Jahr war durchschnittlich mit einer Steigerung der PSMD um $0,02 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ assoziiert ($p < 0.001$). Der Anstieg des diastolischen Blutdrucks um 1 mmHg war durchschnittlich mit einer Zunahme des PSMD um $0,005 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ assoziiert ($p < 0.001$).

Adj. R² = 0.31

	b	SD	t	p-Wert	95% KI	
					UG	OG
LVEF	-0,002	0,0028	-0,718	0,4732	-0,0075	0,0035
Alter	0,0243	0,0017	13,994	<0,0001	0,0209	0,0277
Weibliches Geschlecht	-0,0763	0,0288	-2,65	0,0083	-0,1328	-0,0197
Diastolischer Blutdruck	0,005	0,0014	3,5894	0,0004	0,0023	0,0078
Diabetes mellitus	0,1377	0,0509	2,7051	0,007	0,0377	0,2377
Vorhofflimmern	0,1845	0,081	2,2786	0,0231	0,0254	0,3435

Tabelle 5: Multivariate Regression von PSMD nach LVEF. PSMD = Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity, KI = Konfidenzintervall, LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction, UG = Unterer Grenzwert, OG = Oberer Grenzwert, SD = Standardabweichung

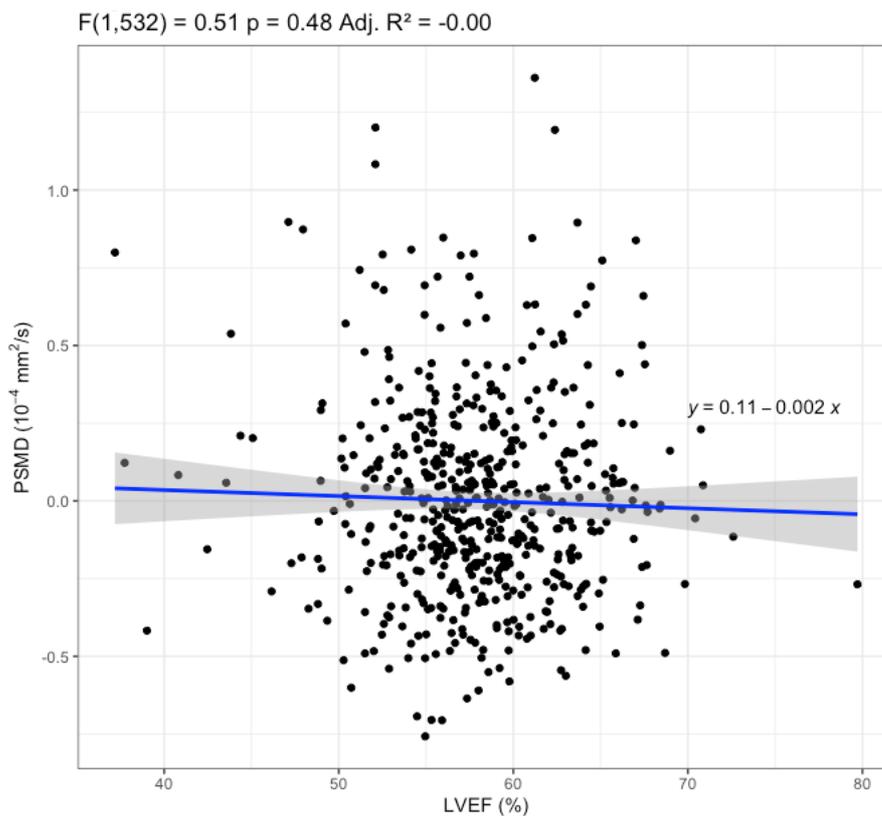


Abbildung 6: Regression der PSMD abhängig von der LVEF unter Berücksichtigung der Co-Faktoren. Regressionsmodell der PSMD in Abhängigkeit der LVEF nach Korrektur für relevante Co-Faktoren. PSMD = Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity, LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse des WMH-Volumens aufgeführt. Durch Rückwärtseliminierung wurden die statistisch signifikanten Co-Faktoren selektiert. Unter Berücksichtigung des Alters, des diastolischen Blutdrucks und der Erkrankung an Diabetes mellitus konnte keine statistisch signifikante lineare Beziehung von WMH-Volumen und LVEF beobachtet werden ($p = 0.07$). Durchschnittlich stieg das WMH-Volumen pro Lebensjahr um 0,07 ml ($p < 0.001$). Ein um 1 mmHg höherer diastolischer Blutdruck war durchschnittlich mit einem 0,01ml größeren WMH Volumen assoziiert ($p = 0.006$). Diabetes mellitus war durchschnittlich mit einem 0,56 ml größeren WMH-Volumen assoziiert ($p = 0,04$).

	b	SD	t	p-Wert	95% KI	
					UG	OG
LVEF	-0,0274	0,0151	-1,8071	0,0712	-0,0571	0,0024
Alter	0,095	0,0093	10,2399	<0,0001	0,0768	0,1132
diastolischer Blutdruck	0,0237	0,0073	3,2482	0,0012	0,0094	0,038
Diabetes mellitus	0,5623	0,2739	2,0532	0,0405	0,0245	1,1

Tabelle 6: Multivariate Regression von WMH nach LVEF. WMH = White Matter Hyperintensities, KI = Konfidenzintervall, LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction, UG = Unterer Grenzwert, OG = Oberer Grenzwert, SD = Standardabweichung

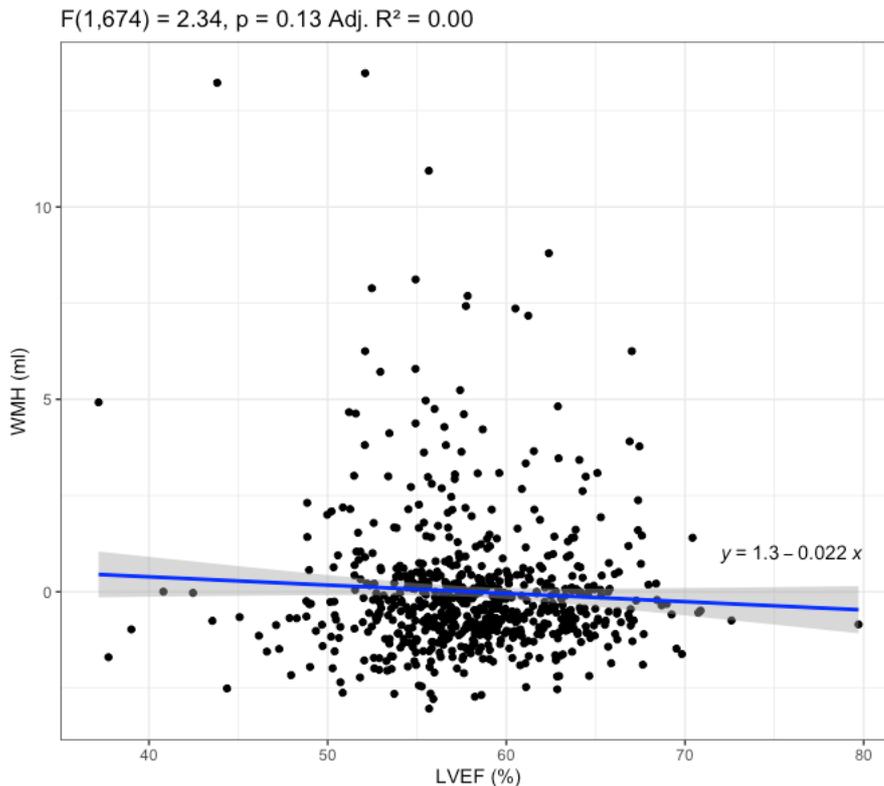


Abbildung 7: Regression des WMH-Volumens abhängig von der LVEF unter Berücksichtigung der Co-Faktoren. Regression des WMH-Volumens in Abhängigkeit der LVEF nach Korrektur für relevante Co-Faktoren. LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction, WMH = White Matter Hyperintensities.

4.5. Kognition, PSMD und LVEF

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der multivariaten Regression für die Ergebnisse des A- und B-Teils des TMT aufgeführt. Als bestimmende Variablen wurden LVEF, PSMD und das Lebensalter untersucht. Für die Ergebnisse des A-Teils lässt sich keine statistisch signifikante lineare Beziehung zu LVEF ($P = 0,314$) und PSMD beobachten ($P = 0,168$). Die benötigte Zeit für den A-Teil des TMT war pro Lebensjahr durchschnittlich 0,6 Sekunden länger ($p < 0.001$).

Für die Ergebnisse des B-Teils des TMT konnte eine statistisch signifikante lineare Beziehung zu PSMD und LVEF beobachtet werden. Die benötigte Zeit für den B-Teil des TMT war durchschnittlich 9 Sekunden länger bei einer Zunahme der PSMD um $1 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($p = 0.02$). Die Abnahme der LVEF um 1% war durchschnittlich mit einer 0,7 Sekunden längeren benötigten Zeit für den B-Teil des TMT assoziiert ($p = 0.01$).

Adj. R² = 0.14

	b	SD	t	p-Wert	95% KI	
					UG	OG
LVEF	-0,1604	0,1163	-1,379	0,168	-0,3889	0,068
PSMD	1,7268	1,7136	1,0077	0,314	-1,6384	5,092
Alter	0,6464	0,0803	8,0538	<0,0001	0,4888	0,804

Tabelle 7: Multivariate Regression von TMT-A nach LVEF und PSMD unter Berücksichtigung des Alters. TMT = Trail Making Test, KI = Konfidenzintervall, PSMD = Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity, LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction, UG = Unterer Grenzwert, OG = Oberer Grenzwert, SD = Standardabweichung.

Adj. R² = 0.13

	b	SD	t	p-Wert	95% KI	
					UG	OG
LVEF	-0,7112	0,2824	-2,518	0,012	-1,2657	-0,1566
PSMD	9,62	4,1799	2,3015	0,022	1,4112	17,8287
Alter	1,2859	0,195	6,5954	<0,0001	0,903	1,6688

Tabelle 8: Multivariate Regression von TMT-B nach LVEF und PSMD unter Berücksichtigung des Alters. TMT = Trail Making Test, KI = Konfidenzintervall, PSMD = Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity, LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction, UG = Unterer Grenzwert, OG = Oberer Grenzwert, SD = Standardabweichung.

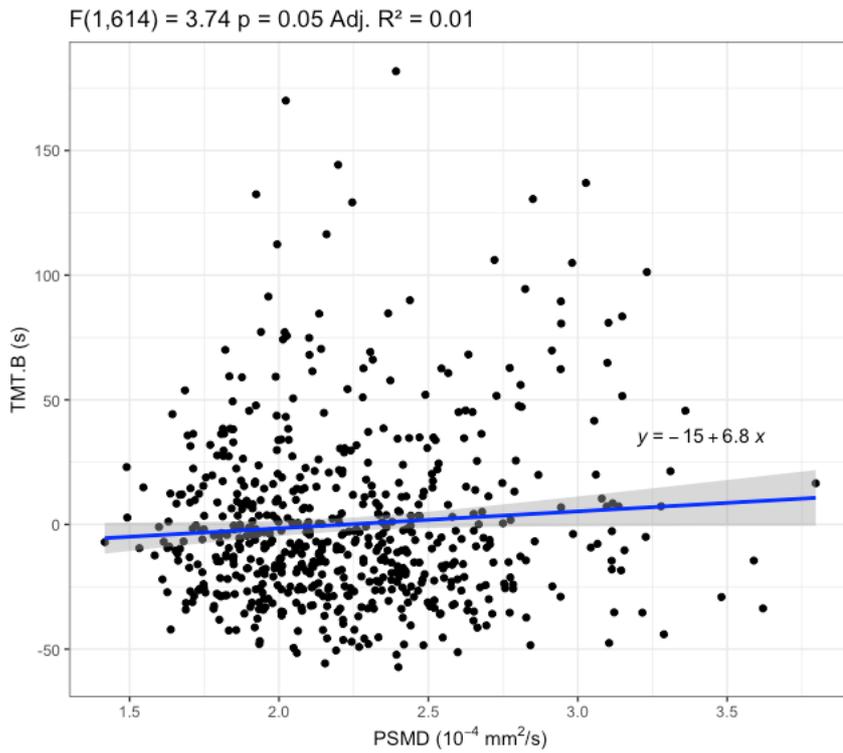


Abbildung 8: Regression der TMT-B nach PSMD unter Berücksichtigung von LVEF und Alter. Regression der TMT-B Ergebnisses nach PSMD, kontrolliert für Alter. PSMD = Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity, TMT = Trail Making Test.

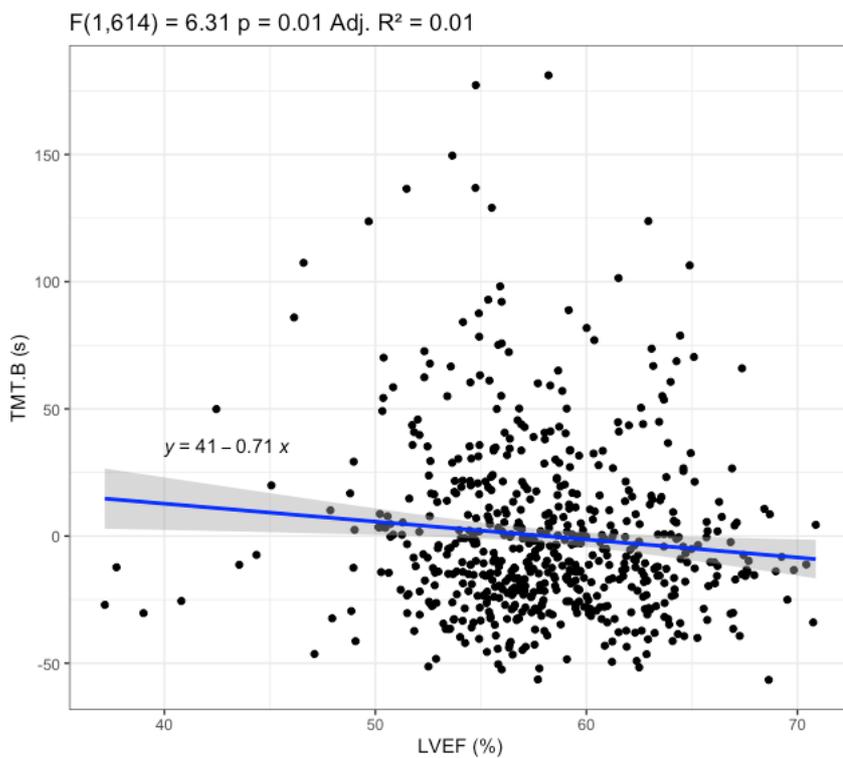


Abbildung 9: Regression von TMT-B nach LVEF unter Berücksichtigung von PSMD und Alter. Regression der TMT-B Ergebnisses nach LVEF, kontrolliert für Alter. LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction, TMT = Trail Making Test.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die Assoziation der PSMD, als neuer robuster magnetresonanztomografischer Parameter der strukturellen Integrität des Hirngewebes, mit der LVEF, dem echokardiografischen Parameter der Linksherzauswurfleistung, an einer bevölkerungsbasierten Studienpopulation, untersucht. Nachfolgend wurden die Ergebnisse mit dem WMH-Volumen, einem bereits etablierten strukturellen Hirnparameter, verglichen. Schließlich wurde der Zusammenhang von LVEF und PSMD zur kognitiven Funktion der Studienkohorte analysiert.

Als Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen lag zwar in der univariaten Regressionsanalyse sowohl für die PSMD, als auch für das WMH-Volumen, eine Assoziation zur LVEF vor. Nach Adjustierung für die demografischen und kardiovaskulären Co-Faktoren konnte diese jedoch in beiden Fällen nicht mehr beobachtet werden.

Daher konnte die Nullhypothese, dass bevölkerungsbasiert eine niedrigere LVEF nicht mit höherer PSMD assoziiert ist, nicht widerlegt werden.

Als Nebenergebnis konnte unter den erhobenen kognitiven Parametern im Gruppenvergleich zwischen erniedrigter und nicht erniedrigter LVEF kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

In der Quintilanalyse zeigte einzig der B-Teil des TMT signifikant langsamere Ergebnisse in den Quintilen mit niedrigerer LVEF. In der multivariaten Regressionsanalyse wurde, unter Berücksichtigung des Alters, ebenfalls nur für den B-Teil eine signifikante Beziehung, sowohl zur LVEF als auch zur PSMD, nachgewiesen. Allerdings konnten LVEF und PSMD in dem Modell jeweils nur 1% der Varianz im TMT-B erklären.

5.2. SVD und LVEF

Als Hauptergebnis konnte eine signifikante Assoziation zwischen PSMD und LVEF unter Berücksichtigung von Co-Faktoren nicht bestätigt werden.

Im Gegensatz zum vorliegenden Ergebnis konnte in vorhergehenden Studien eine unabhängige Beziehung zwischen niedrigerer LVEF und höherem Ausmaß struktureller Hirnschäden, wie z.B. WMH, Ausdünnung Grauer Substanz oder CMBs beobachtet werden (Mueller et al., 2020, Vogels et al., 2007, Watanabe et al., 2020, Baykara et al., 2016). Im Unterschied zu der hier vorliegenden Studienkohorte hatten die bisher untersuchten Porband:innen eine manifeste Herzerkrankung, wie Herzinsuffizienz oder koronare Herzkrankheit (Kumar et al., 2015, Vogels et al., 2007). Zusätzlich lagen die Werte der durchschnittlichen Auswurfleistung in den Herzinsuffizienzkohorten z.B. bei 27% (Vogels et al., 2007) oder 28% LVEF (Kumar et al., 2015), was eine deutlich reduzierte LVEF darstellt im Vergleich zu der von uns untersuchten Kohorte, die eine durchschnittliche LVEF von 58% und eine minimale von 37% hatte. Diese Unterschiede in der Studienpopulation könnten zum Ausbleiben der Beobachtung einer unabhängigen Beziehung von LVEF und PSMD in dieser Arbeit beigetragen haben.

Untersuchung an bevölkerungsbasierten Kohorten, vergleichbar zu der von uns untersuchten Kohorte wurden von Jefferson et al. und Stegmann et al. durchgeführt: In den beiden Querschnittsstudien, die die Beziehung zwischen LVEF und WMH untersucht haben, konnte keine unabhängige Assoziation nachgewiesen werden (Jefferson et al., 2011, Stegmann et al., 2021). In der Studienpopulation von Jefferson et al. wiederum betrug die LVEF durchschnittlich 67% (Jefferson et al., 2011).

Die Ergebnisse bevölkerungsbasierter Arbeiten widersprechen demnach den Ergebnissen der Fall-Kontroll-Studien. Mit der hier vorliegenden Arbeit wird der untersuchte Bereich des Gehirns von bildgebend auffällig pathologischen Arealen, wie den gut untersuchten WMH, durch die Kalkulation der PSMD auf die Gesamtheit weißer Substanz erweitert. Damit sollten eventuelle Manifestationen der SVD sensibler detektiert und die Assoziation zur LVEF bevölkerungsbasiert aufgedeckt werden, die in den Fall-Kontroll-Studien beobachtet werden konnten. Durch das Ausbleiben dieser Beobachtung wird die Heterogenität der Studienlage fortgesetzt. Welche Gründe es dafür geben könnte wird im Folgenden diskutiert.

Die vorangegangenen Studien lassen in der Zusammenschau mit dem Ergebnis aus dieser Arbeit vermuten, dass es durch einen niedrigeren kardialen Auswurf erst dann zu einer chronischen zerebralen Minderperfusion mit resultierender SVD kommt, wenn physiologische vaskuläre Kompensationsmechanismen, wie beispielsweise der Bayliss-

Effekt, nicht mehr ausreichen, um ein physiologisches Perfusionsniveau aufrecht zu erhalten, d.h. bei einer deutlich reduzierten LVEF (Alosco and Hayes, 2015).

Passend hierzu zeigte sich in unserer Analyse, dass auch der gemessene Effekt der LVEF in der univariaten Regressionsanalyse, wenngleich statistisch signifikant, nur ein Prozent der Varianz der PSMD erklären konnte. Es liegt die Vermutung nahe, dass, solange die LVEF sich auf einem niedrig-mittleren Niveau oder darüber hält, zerebrale mikroangiopathische Prozesse mehrheitlich von kardiovaskulärer Komorbidität angetrieben werden, wie es die nachgewiesenen Assoziationen von Blutdruck, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern auf das Ausmaß der PSMD in der multivariaten Analyse andeuten. Eine Erweiterung der Kohorte zur Akquisition einer größeren Anzahl an Proband:innen mit einer deutlich reduzierten LVEF könnte helfen, um den Effekt zwischen LVEF und PSMD nachzuweisen.

Passend zu dieser Vermutung wurden für die Kohorten der vorangegangenen Fall-Kontroll-Studien neben Proband:innen mit diagnostizierter Herzinsuffizienz auch allgemein kardial erkrankte Patient:innen oder Patient:innen mit diagnostizierter koronarer Herzkrankheit rekrutiert (Mueller et al., 2020, Vogels et al., 2007, Watanabe et al., 2020). In der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit finden sich mit 28 an KHK erkrankten Proband:innen nur wenige. Wie zuvor erwähnt ist die KHK als Treiber der ischämischen Kardiomyopathie eine der Hauptursachen für die Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (Ziaieian and Fonarow, 2016). Der niedrige Anteil an Proband:innen mit KHK in dieser Untersuchung könnte somit auch dazu beigetragen haben, dass kein unabhängiger Effekt der LVEF auf die PSMD nachgewiesen werden konnte.

Als ein weiterer möglicher Grund für das vorliegende Ergebnis wäre zu diskutieren, dass der vermutete pathophysiologische Zusammenhang zwischen Linksherzauswurfleistung, Perfusion und SVD neben kardiovaskulärer Komorbidität von weiteren Mechanismen verschleiert wird. Hinweise auf bereits beginnende zerebrale Pathologien unter normaler LVEF und Ausschluss anderer Ursachen konnten bisher nur im Tiermodell beschrieben werden; Bei Mäusen mit künstlicher genetischer Disposition für Herzinsuffizienz konnten im Stadium einer noch erhaltenen LVEF bereits kognitiv-funktionelle Defizite und zerebrale endotheliale inflammatorische Prozesse mit begleitendem Myelinscheidenverlust und Einschränkungen in der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke nachgewiesen werden (Adamski et al., 2018).

Um den Effekt der LVEF auf das Ausmaß der SVD zu untersuchen, lohnt der Vergleich zerebraler SVD-Marker von Herzinsuffizienzpatient:innen mit reduzierter und erhaltener LVEF. Die bisherige Datenlage hierzu beschränkt sich jedoch auf lediglich prospektive Studien über den Abbau kognitiver Funktion in Herzinsuffizienzpatient:innen und zeigen, dass dieser unabhängig von erhaltener oder reduzierter Auswurfraction erfolgt (Hammond et al., 2018, Toledo et al., 2019). Aktuelle weitere Hypothesen über die Genese kognitiver Dysfunktion unter Herzinsuffizienz basieren auf dem adrenergen System und chronisch erhöhten Katecholaminspiegeln, die der schwindenden kardialen Funktion entgegenwirken sollen aber zerebrovaskulär langfristige proinflammatorische Effekte aufweisen (Grazia et al., 2016, Toledo et al., 2019).

In der Zusammenschau mit dem vorliegenden Ergebnis erscheint es wahrscheinlich, dass die Ausprägung der SVD bevölkerungsbasiert nicht eng an das Niveau der LVEF gekoppelt ist und im Umkehrschluss eine erhaltene LVEF auch nicht gleichbedeutend mit einer geringeren SVD-Last ist. Auf der anderen Seite kann eine deutlich reduzierte LVEF wahrscheinlich den Progress der SVD beschleunigen und somit auch zu fortschreitendem kognitiven Funktionsverlust beitragen. Um Klarheit über den Zusammenhang von linksventrikulärer Dysfunktion, struktureller Hirnveränderung bis hin zu kognitiver Dysfunktion zu erhalten, muss in prospektiven Studien vorrangig unterschieden werden zwischen erhaltener und reduzierter Linksherzauswurfleistung.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist, ob die LVEF auf physiologischem Niveau einen geeigneten kardiologischen Parameter für die Herz-Hirn-Achse darstellt, oder ob erst im Stadium fortgeschrittener Erkrankung einen prädiktiven Wert hat, wenn Hirnveränderungen bereits eingesetzt haben. Im Stadium einer erhaltenen LVEF, also bei gesunden Proband:innen, gibt es möglicherweise andere echokardiografische Parameter der linken Herzkammer, die eine bessere Korrelation zu Markern zerebraler SVD zeigen. So vergleicht zum Beispiel eine Studie an Proband:innen ohne Schlaganfälle und kardiale Vorerkrankungen LVEF mit dem echokardiografischen Parameter „Left ventricular global longitudinal strain“ (GLS) (Russo et al., 2013). Sie konnte zeigen, dass niedrigere GLS, im Gegensatz zu LVEF, signifikant assoziiert war mit größerem WMH-Volumen und dem Auftreten stiller Infarkte (Russo et al., 2013). Auch kann eine erhaltene LVEF in Ruhe ein falsches Bild unbeeinträchtigter kardialer Funktion abgeben; in einer Studienkohorte mit diagnostizierter arterieller Hypertension, erhaltener Pumpfunktion in Ruhe und Ausschluss einer bestehenden strukturellen oder koronaren Herzerkrankung, fanden sich 39 von 93

Proband:innen mit einem Abfall der LVEF auf 42% unter körperlicher Belastung, während diese in Ruhe bei 57% lag (Prada-Delgado et al., 2015). Ein Schluss daraus ist, dass bevölkerungsbasierte Studien über kardiale Funktion und SVD neben der LVEF in Zukunft auch andere Parameter berücksichtigen sollten, um kardiale Pathologien, die sich im Anfangsstadium befinden, früher detektieren zu können.

5.3. SVD und Co-Faktoren

Weitere Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen Assoziationen zu kardiovaskulären Risikofaktoren. Wie sie sich in die bestehende Literatur einordnen und welche Konsequenzen sich daraus ergeben könnten, wird im Weiteren diskutiert.

Eine stark signifikante positive Assoziation zur Höhe des PSMD zeigte das Alter der Proband:innen. Dies steht im Einklang mit dem Ergebnis einer Untersuchung des Verlaufs der PSMD über die Lebenspanne, bei der ein kontinuierlicher Anstieg der PSMD beobachtet wurde (Beaudet et al., 2020). Vor dem Hintergrund der PSMD als SVD-Marker erscheint es plausibel, dass im höheren Alter höhere Werte gemessen werden, die der mit den Jahren zunehmenden SVD-Last entsprechen. Im Vergleich zeigt das WMH-Volumen im vorliegenden Ergebnis eine ähnliches Verhalten zum Lebensalter, welches sich mit bestehender Literatur deckt (Garnier-Crussard et al., 2020). Dass PSMD und WMH ähnliche Assoziationen zu Co-Faktoren zeigen, war zu erwarten.

Das weibliche Geschlecht war in der Studienpopulation dieser Arbeit mit einer signifikant niedrigeren PSMD assoziiert. Allerdings war die Effektgröße sehr gering ($b = 0,07$), wie es auch in bisherigen Arbeiten über die PSMD der Fall war (Beaudet et al., 2020). Geschlechtsunterschiede wurden auch bei anderen SVD-Markern in der Literatur beschrieben. So zeigten männliche Probanden in einer Arbeit eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Präsenz von CMBs (Han et al., 2018). Auf der anderen Seite konnte bei weiblichen Probandinnen in einer anderen Studie ein höherer Anteil an WMHs beobachtet werden (Fatemi et al., 2018). Die Heterogenität wird mit dem vorliegenden Ergebnis fortgesetzt. Ein relevanter Effekt des Geschlechts auf die SVD-Last erscheint vor diesem Hintergrund unwahrscheinlich.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren, die eine signifikante Assoziation zur PSMD zeigten, waren der diastolische Blutdruck, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern. Ob die gefundenen Co-

Faktoren im Einklang stehen mit bestehender Literatur und welche Schlüsse sich daraus ergeben können, wird im Weiteren diskutiert.

An dieser Studienpopulation konnte, im Gegensatz zum systolischen Blutdruck, speziell eine Assoziation des diastolischen Ruheblutdrucks zu dem Niveau der PSMD beobachtet werden, unabhängig von diagnostizierter arterieller Hypertonie insgesamt. Diese Beobachtung deckt sich mit früheren prospektiven Studien über die Progression von WMH (Marcus et al., 2011, Wartolowska and Webb, 2021, Schmidt et al., 2002). Es scheint plausibel, dass die Marker PSMD und WMH eine ähnliche Beziehung zum diastolischen Blutdruck haben. Das vorliegende Ergebnis unterstreicht die Relevanz des diastolischen Blutdrucks in der Prävention der SVD.

Diabetes mellitus war in dieser Studienpopulation unabhängig assoziiert mit größerer PSMD und größerem WMH-Volumen. In einer kürzlich publizierten systematischen Übersichtsarbeit von Wang et al. bestätigt die Mehrheit der Studien einen positiven Effekt von einer Erkrankung an Diabetes mellitus auf das WMH-Volumen (Wang et al., 2020). Vor diesem Hintergrund erscheint eine ähnliche Assoziation von PSMD und Diabetes mellitus schlüssig.

Der Effekt von Vorhofflimmern auf die PSMD wurde bisher in keiner Studie untersucht. Die Studienlage über die Assoziation von WMH und Vorhofflimmern ist bisher nicht eindeutig (Shao et al., 2019, Ding et al., 2021). Die in dieser Arbeit gefundene Assoziation muss aufgrund der geringen Anzahl von Proband:innen mit Vorhofflimmern (n = 18) zurückhaltend bewertet werden.

5.4. Kognitive Funktion in Abhängigkeit von LVEF und PSMD

Als Nebenergebnis wurde unter den Parametern kognitiver Funktion einzig im B-Teil des TMT eine signifikante Assoziation zu PSMD und LVEF beobachtet.

Allerdings erklären PSMD und LVEF unter Berücksichtigung des Alters der Proband:innen dieser Kohorte jeweils nur einen kleinen Anteil der Varianz ($R^2 = 1\%$) des TMT-B Ergebnisses. Im Vergleich zur Studie von Baykara et al., in der die PSMD zwischen 8 und 46% der Varianz des TMT erklären konnte, ist der Effekt sehr gering (Baykara et al., 2016). Für die Studie von Baykara et al. wurden jedoch hauptsächlich Proband:innen mit

vorbekannten kognitiven Defiziten oder bildgebend diagnostizierter SVD untersucht (Baykara et al., 2016). Ein möglicher Schluss daraus ist, dass die PSMD sich bevölkerungsbasiert nicht gut eignet, um kognitive Funktionen abzubilden, da bei fehlender SVD Varianz in kognitiver Funktion nicht in relevantem Ausmaß durch Pathomechanismen entsteht, die in gesteigerter PSMD resultieren.

Ob Linksherzauswurfleistung bereits vor manifest reduzierter LVEF Einfluss auf die Verschlechterung kognitiver Funktion hat, wird in den Verlaufskontrollen dieser Studienpopulation untersucht werden.

Möglicherweise lohnt es sich in bevölkerungsbasierten Studien zu kognitiver Funktion und struktureller Integrität neben dem TMT noch sensiblere Instrumente für die Messung kognitiver Funktion anzuwenden oder solche, die andere kognitive Domänen prüfen, da in dieser Kohorte keine große Varianz in Abhängigkeit kardialer Funktion gefunden werden konnte. Vorangegangene Fall-Kontroll-Studien mit Herzinsuffizienzpatient:innen konnten hingegen signifikant schlechtere Ergebnisse bei Betroffenen beobachten (Connors et al., 2021).

5.5. Limitationen

Als Limitation der vorliegenden Arbeit kann die geringe Anzahl von Proband:innen mit einer niedrigen LVEF genannt werden. Eine größere Anzahl hätte möglicherweise eine stärkere statistische Aussagekraft, insbesondere bei bereits gesehenen Trends, offenbaren können. Da es sich bei dieser Arbeit um eine Querschnittsstudie handelt, können zum aktuellen Zeitpunkt keine Aussagen über Zeit-Wirkungs-Beziehung oder Kausalität gemacht werden. Eine Verlaufsuntersuchung der Kohorte ist bereits geplant und wird weitere Rückschlüsse geben können.

5.6. Fazit

Die LVEF war in dieser bevölkerungsbasierten Querschnittsstudie kein unabhängiger Prädiktor der PSMD und des WMH-Volumens. Eine relevante Assoziation der PSMD und LVEF zu kognitiver Funktion konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Unter erhaltener normwertiger LVEF ist das Ausmaß der SVD stark assoziiert zu Alter und kardiovaskulärer Komorbidität. Weitere Parameter kardialer Funktion, die bevölkerungsbasiert mit SVD-Markern assoziiert sein können, müssen diskutiert werden.

Eine Erweiterung der Kohorte zum Einschluss einer größeren Zahl an Proband:innen mit reduzierter LVEF, sowie Verlaufsuntersuchungen an mehreren Zeitpunkten, könnten weiteren Aufschluss geben.

6. Zusammenfassung

EINLEITUNG: In den vergangenen Jahren wurde eine Reihe von Studien veröffentlicht, die eine Assoziation zwischen kardialer Funktion und zerebraler Mikroangiopathie (Small Vessel Disease, SVD) zeigten. Dabei korrelierte bei herzkranken Patient:innen die verminderte links-ventrikuläre Auswurffraktion (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) mit einem vermehrten Auftreten struktureller Hirnläsionen in der zerebralen Magnetresonanztomografie (MRT). Ein neuer Marker für SVD ist die Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity (PSMD), ein struktureller Parameter der diffusionsgewichteten MRT mit einer großen Korrelation zu kognitiver Funktion. Die vorliegende Studie untersucht die Assoziation zwischen LVEF und PSMD, sowie deren Zusammenhang mit kognitiver Funktion.

MEHTODEN: Insgesamt wurden 1000 Proband:innen der Hamburg City Health Study (HCHS), einer bevölkerungsbasierten Querschnittstudie untersucht. Die LVEF wurde in transthorakaler Echokardiografie, PSMD und WMH im zerebralen MRT ermittelt. Kognitive Funktionen wurden mittels Mini Mental Status Test, Uhrentest, Mehrworttest und Trail Making Test (TMT) erhoben.

ERGEBNISSE: 723 (332 [46%] Frauen) Proband:innen mit einem Durchschnittsalter (Standardabweichung, SD) von 62 (+/- 8) Jahren wurden in die Analyse eingeschlossen. 695 (320 [46%] Frauen) Proband:innen hatten eine LVEF > 50%, 28 (12 [43%] Frauen) eine LVEF ≤ 50%. Im Vergleich konnte eine signifikant höhere PSMD in der Gruppe mit LVEF ≤ 50% beobachtet werden (PSMD [Interquartilsabstand, IQR] = $2.329 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ [0.681] vs. $2.164 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ [0.500], $p = 0.008$). Unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Komorbiditäten, Geschlecht und Alter konnte keine lineare unabhängige Assoziation zwischen LVEF und PSMD nachgewiesen werden ($p = 0,48$). Es konnte eine lineare Assoziation der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit der Kohorte im TMT-B zu PSMD ($p = 0,04$) und LVEF ($p = 0,04$) beobachtet werden.

FAZIT: Das Ausmaß der PSMD ist nicht maßgeblich mit der LVEF assoziiert. Eine deutlich reduzierte LVEF kann wahrscheinlich zur Zunahme der PSMD beitragen. Zukünftige Untersuchungen an größeren Kohorten zu unterschiedlichen Zeitpunkten werden weiteren Aufschluss geben.

Abstract

INTRODUCTION: Several studies addressed the association of cardiac function and cerebral small vessel disease (SVD). Research on study populations with a history of heart disease revealed an association of reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) and increased prevalence of structural brain lesions on magnetic resonance imaging (MRI). Peak width of skeletonized mean diffusivity (PSMD), which derived from diffusion tensor imaging (DTI), has recently been introduced as a sensible Marker for SVD with a high correlation to cognitive processing speed. The present study investigates the relationship between LVEF and PSMD and its association with cognitive function.

PATIENTS/METHODS: 1000 participants of the Hamburg City Health Study (HCHS), a cross-sectional population-based study, who underwent brain MRI, were analyzed at the time of baseline investigation. PSMD und WMH were determined on MRI, LVEF was measured in transthoracic echocardiography. Cognitive function was estimated by Mini Mental Status Exam, clock drawing test, multiple word test and Trail Making Test (TMT).

RESULTS: 723 participants (332 [46%] women) were included for final analysis. Mean age (Standard Deviation, SD) was 62 (+/-8.3) years. Mean LVEF was 58% (+/-5.0). 695 participants (320 [46%] women) had a LVEF > 50% and 28 participants (12 [43%] women) had a LVEF ≤ 50%. In comparison participants with a LVEF ≤ 50% had significantly higher PSMD than those with LVEF > 50% (PSMD [Inter-Quartile-Range, IQR] = 2.329 10⁻⁴ mm²/s [0.681] vs. 2.164 10⁻⁴ mm²/s [0.500], p = 0.008). After adjusting for sex, age and cardiovascular risk factors no significant linear association between PSMD and LVEF (p = 0.48) was found. A linear association was observed between TMT-B scores and PSMD (p = 0.04) as well as between TMT-B scores and LVEF (p = 0.04).

CONCLUSION: Population based PSMD is not associated with the level of LVEF. However, highly reduced LVEF can probably contribute to the progress of SVD, leading to higher PSMD. Future longitudinal studies with bigger sample size could give further information.

7. Abkürzungsverzeichnis

AD = Axial Diffusivity

ANOVA = Analysis of Variance

ANT = Advanced Normalization Tools

BMI = Body-Mass-Index

Bpm = beats per minute/ Schläge pro Minute

CMB = Cerebral Microbleeds/ Zerebrale Mikroblutungen

DTI = Diffusion Tensor Imaging

DWI = Diffusion Weighted Imaging/ Diffusionsgewichtete Bildgebung

EPVS = Enlarged Perivascular Spaces/ Vergrößerte perivaskuläre Räume

FA = Fraktionelle Anisotropie

fMRIB = Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain

FSL = Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Datenbank

FSRS = Framingham-Stroke-Risk-Score

GLS = Global Longitudinal Strain

GM = Grey Matter/ Graue Substanz

HFrEF = Heart Failure with reduced Ejection Fraction/ Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction

HFmrEF = Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction/ Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Auswurfraction

HFpEF = Heart Failure with preserved Ejection Fraction/ Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction

IQR = Inter-Quartile-Range/ Interquartilsabstand

LDL = Low Density Lipoproteins

LVEF = left ventricular ejection fraction/links-ventrikuläre Auswurffraktion

MD = Mean Diffusivity

MMSE = Mini Mental Status Exam/ Mini Mental Status Test

MRT = Magnetresonanztomografie

PSMD = Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity

RD = Radial Diffusivity

SD = Standard Deviation/ Standardabweichung

ST = Slice Thickness/ Schichtdicke

SVD = Small Vessel Disease/ Zerebrale Mikroangiopathie

TE = Time of Echo/ Echozeit

TIV = Totales Intrakranielles Volumen

TMT = Trail-Making-Test

TR = Time of Repetition/ Wiederholungszeit

WM = White Matter/ Weiße Substanz

WMH = White Matter Hyperintensities/ Hyperintensitäten der weißen Substanz

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozedur der Kalkulation des Markers mit Skelettierung und Histogramm-Analyse aus „A Novel Imaging Marker for Small Vessel Disease Based on Skeletonization of White Matter Tracts and Diffusion Histograms“ von Baykara et al., 2016.....	11
Abbildung 2: Flussdiagramm der Studienpopulation.....	20
Abbildung 3: Boxplot PSMD der Gruppen LVEF > 50% und ≤50%.....	24
Abbildung 4: Quintilvergleich der PSMD in Abhängigkeit der LVEF.....	25
Abbildung 5: Univariate Regression der PSMD in Abhängigkeit der LVEF.....	27
Abbildung 6: Regression der PSMD abhängig von der LVEF unter Berücksichtigung der Co-Faktoren.....	29
Abbildung 7: Regression des WMH-Volumens abhängig von der LVEF unter Berücksichtigung der Co-Faktoren.....	31
Abbildung 8: Regression der TMT-B nach PSMD unter Berücksichtigung von LVEF und Alter.....	33
Abbildung 9: Regression von TMT-B nach LVEF unter Berücksichtigung von PSMD und Alter.....	33

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erhobene klinische Daten.....	16
Tabelle 2: Demografische, anamnestiche, funktionell-kognitive und MRT-Daten der gesamten Kohorte und im Gruppenvergleich zwischen reduzierter und nicht reduzierter LVEF	23
Tabelle 3: Demografische, anamnestiche, funktionell-kognitive und MRT-Daten eingeteilt in Quintile nach LVEF	26
Tabelle 4: Univariate Regression von PSMD und WMH nach LVEF.....	28
Tabelle 5: Multivariate Regression von PSMD nach LVEF	29
Tabelle 6: Multivariate Regression von WMH nach LVEF.....	30
Tabelle 7: Multivariate Regression von TMT-A nach LVEF und PSMD unter Berücksichtigung des Alters.....	32
Tabelle 8: Multivariate Regression von TMT-B nach LVEF und PSMD unter Berücksichtigung des Alters.....	32

10. Literaturverzeichnis

ADAMSKI, M. G., STERNAK, M., MOHAISSEN, T., KACZOR, D., WIEROŃSKA, J. M., MALINOWSKA, M., CZABAN, I., BYK, K., LYNDSØ, K. S., PRZYBOROWSKI, K., HANSEN, P. B. L., WILCZYŃSKI, G. & CHLOPICKI, S. 2018. Vascular Cognitive Impairment Linked to Brain Endothelium Inflammation in Early Stages of Heart Failure in Mice. *Journal of the American Heart Association*, 7, e007694.

ALEXANDER, A. L., LEE, J. E., LAZAR, M. & FIELD, A. S. 2007. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, 4, 316-29.

ALOSCO, M. L. & HAYES, S. M. 2015. Structural brain alterations in heart failure: a review of the literature and implications for risk of Alzheimer's disease. *Heart Failure Reviews*, 20, 561-571.

AOYAMA, D., MIYAZAKI, S., HASEGAWA, K., KASENO, K., ISHIKAWA, E., MUKAI, M., NODERA, M., MIYAHARA, K., MATSUI, A., SHIOMI, Y., TAMA, N., IKEDA, H., FUKUOKA, Y., MORISHITA, T., ISHIDA, K., UZUI, H. & TADA, H. 2020. Preprocedural Troponin T Levels Predict the Improvement in the Left Ventricular Ejection Fraction After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation/Flutter. *Journal of the American Heart Association*, 9.

APARICIO, H. J., PETREA, R. E., MASSARO, J. M., MANNING, W. J., OYAMA-MANABE, N., BEISER, A. S., KASE, C. S., D'AGOSTINO, R. B., WOLF, P. A., VASAN, R. S., DECARLI, C., O'DONNELL, C. J. & SESHADRI, S. 2017. Association of descending thoracic aortic plaque with brain atrophy and white matter hyperintensities: The Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*, 265, 305-311.

BASSER, P. J., PAJEVIC, S., PIERPAOLI, C., DUDA, J. & ALDROUBI, A. 2000. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44, 625-632.

BAYKARA, E., GESIERICH, B., ADAM, R., TULADHAR, A. M., BIESBROEK, J. M., KOEK, H. L., ROPELE, S., JOUVENT, E., CHABRIAT, H., ERTL-WAGNER, B., EWERS, M., SCHMIDT, R., DE LEEUW, F.-E., BIESSELS, G. J., DICHGANS, M. & DUERING, M. 2016. A Novel Imaging Marker for Small Vessel Disease Based on Skeletonization of White Matter Tracts and Diffusion Histograms. *Annals of Neurology*, 80, 581-592.

BEAUDET, G., TSUCHIDA, A., PETIT, L., TZOURIO, C., CASPERS, S., SCHREIBER, J., PAUSOVA, Z., PATEL, Y., PAUS, T., SCHMIDT, R., PIRPAMER, L., SACHDEV, P. S., BRODATY, H., KOCHAN, N., TROLLOR, J., WEN, W., ARMSTRONG, N. J., DEARY, I. J., BASTIN, M. E., WARDLAW, J. M., MUNOZ MANIEGA, S., WITTE, A. V., VILLRINGER, A., DUERING, M., DEBETTE, S. & MAZOYER, B. 2020. Age-Related Changes of Peak Width Skeletonized Mean Diffusivity (PSMD) Across the Adult Lifespan: A Multi-Cohort Study. *Frontiers in Psychiatry*, 11.

BJÖRKEGREN, J. L. M., KOVACIC, J. C., DUDLEY, J. T. & SCHADT, E. E. 2015. Genome-Wide Significant Loci: How Important Are They?: Systems Genetics to Understand Heritability of

Coronary Artery Disease and Other Common Complex Disorders. *Journal of the American College of Cardiology*, 65, 830-845.

BRATZKE-BAUER, L. C., POZEHL, B. J., PAUL, S. M. & JOHNSON, J. K. 2013. Neuropsychological Patterns Differ by Type of Left Ventricle Dysfunction in Heart Failure. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28, 114-124.

CANNON, J. A., MOFFITT, P., PEREZ-MORENO, A. C., WALTERS, M. R., BROOMFIELD, N. M., MCMURRAY, J. J. V. & QUINN, T. J. 2017. Cognitive Impairment and Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiac Failure*, 23, 464-475.

CONNORS, E. J., HAUSON, A. O., BARLET, B. D., SARKISSIANS, S., STELMACH, N. P., WALKER, A. D., NEMANIM, N. M., GREENWOOD, K. L., CHESHER, N. J., WOLLMAN, S. C., ALLEN, K. E., HALL, M. G. & FLORA-TOSTADO, C. 2021. Neuropsychological Assessment and Screening in Heart Failure: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Neuropsychology Review*.

DEARY, I. J., RITCHIE, S. J., MUÑOZ MANIEGA, S., COX, S. R., VALDÉS HERNÁNDEZ, M. C., LUCIANO, M., STARR, J. M., WARDLAW, J. M. & BASTIN, M. E. 2019. Brain Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity (PSMD) and Cognitive Function in Later Life. *Frontiers in Psychiatry*, 10.

DING, M., WANG, R., KALPOUZOS, G., LAUKKA, E. J., LI, Y., JOHNELL, K., FRATIGLIONI, L. & QIU, C. 2021. Cerebral Small Vessel Disease Associated With Atrial Fibrillation Among Older Adults: A Population-Based Study. *Stroke*.

FATEMI, F., KANTARCI, K., GRAFF-RADFORD, J., PREBOSKE, G. M., WEIGAND, S. D., PRZYBELSKI, S. A., KNOPMAN, D. S., MACHULDA, M. M., ROBERTS, R. O., MIELKE, M. M., PETERSEN, R. C., JACK, C. R. & VEMURI, P. 2018. Sex differences in cerebrovascular pathologies on FLAIR in cognitively unimpaired elderly. *Neurology*, 90, e466-e473.

FAZEKAS, F., CHAWLUK, J. B., ALAVI, A., HURTIG, H. I. & ZIMMERMAN, R. A. 1987. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*, 149, 351-6.

FESTA, J. R. 2011. Association of Low Ejection Fraction With Impaired Verbal Memory in Older Patients With Heart Failure. *Archives of Neurology*, 68, 1021.

FUENTES-ABOLAFIO, I. J., STUBBS, B., PÉREZ-BELMONTE, L. M., BERNAL-LÓPEZ, M. R., GÓMEZ-HUELGAS, R. & CUESTA-VARGAS, A. I. 2020. Physical functional performance and prognosis in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20.

GARNIER-CRUSSARD, A., BOUGACHA, S., WIRTH, M., ANDRÉ, C., DELARUE, M., LANDEAU, B., MÉZENGE, F., KUHN, E., GONNEAUD, J., CHOCAT, A., QUILLARD, A., FERRAND-DEVOUGE, E., DE LA SAYETTE, V., VIVIEN, D., KROLAK-SALMON, P. & CHÉTELAT, G. 2020. White matter

hyperintensities across the adult lifespan: relation to age, A β load, and cognition. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12.

GOLDSTEIN, S. A., EVANGELISTA, A., ABBARA, S., ARAI, A., ASCH, F. M., BADANO, L. P., BOLEN, M. A., CONNOLLY, H. M., CUÉLLAR-CALÀBRIA, H., CZERNY, M., DEVEREUX, R. B., ERBEL, R. A., FATTORI, R., ISSELBACHER, E. M., LINDSAY, J. M., MCCULLOCH, M., MICHELENA, H. I., NIENABER, C. A., OH, J. K., PEPI, M., TAYLOR, A. J., WEINSAFT, J. W., ZAMORANO, J. L., DIETZ, H., EAGLE, K., ELEFTERIADES, J., JONDEAU, G., ROUSSEAU, H. & SCHEPENS, M. 2015. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*, 28, 119-82.

GRAZIA, D. F., CIRO, C., MADDALENA, C., SANDRA, P., CARLO, R., ENRICO, C. & NICOLA, F. 2016. Cognitive Function and Heart Failure: The Role of the Adrenergic System. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery*, 10, 40-49.

HAMMOND, C. A., BLADES, N. J., CHAUDHRY, S. I., DODSON, J. A., LONGSTRETH, W. T., HECKBERT, S. R., PSATY, B. M., ARNOLD, A. M., DUBLIN, S., SITLANI, C. M., GARDIN, J. M., THIELKE, S. M., NANNA, M. G., GOTTESMAN, R. F., NEWMAN, A. B. & THACKER, E. L. 2018. Long-Term Cognitive Decline After Newly Diagnosed Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*, 11, e004476.

HAN, F., ZHAI, F.-F., WANG, Q., ZHOU, L.-X., NI, J., YAO, M., LI, M.-L., ZHANG, S.-Y., CUI, L.-Y., JIN, Z.-Y. & ZHU, Y.-C. 2018. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Small Vessel Disease in a Chinese Population-Based Sample. *Journal of stroke*, 20, 239-246.

HAYLEY, B. D. & BURWASH, I. G. 2012. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction: role of echocardiography. *Current Opinion in Cardiology*, 27, 169-180.

HJORT, N., CHRISTENSEN, S., SØLLING, C., ASHKANIAN, M., WU, O., RØHL, L., GYLDENSTED, C., ANDERSEN, G. & ØSTERGAARD, L. 2005. Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Ann Neurol*, 58, 462-5.

HOFFMANN, W., LATZA, U. & TERSCHÜREN, C. 2005. [Guidelines and recommendations for ensuring Good Epidemiological Practice (GEP) -- revised version after evaluation]. *Gesundheitswesen*, 67, 217-25.

JAFARI, L. A., SUEN, R. M. & KHAN, S. S. 2020. Refocusing on the Primary Prevention of Heart Failure. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 22.

JAGODZINSKI, A., JOHANSEN, C., KOCH-GROMUS, U., AARABI, G., ADAM, G., ANDERS, S., AUGUSTIN, M., DER KELLEN, R. B., BEIKLER, T., BEHRENDT, C.-A., BETZ, C. S., BOKEMEYER, C., BOROF, K., BRIKEN, P., BUSCH, C.-J., BÜCHEL, C., BRASSEN, S., DEBUS, E. S., EGGERS, L., FIEHLER, J., GALLINAT, J., GELLISSE, S., GERLOFF, C., GIRDAUSKAS, E., GOSAU, M., GRAEFEN, M., HÄRTER, M., HARTH, V., HEIDEMANN, C., HEYDECKE, G., HUBER, T. B., HUSSEIN, Y.,

KAMPF, M. O., VON DEM KNESEBECK, O., KONNOPKA, A., KÖNIG, H.-H., KROMER, R., KUBISCH, C., KÜHN, S., LOGES, S., LÖWE, B., LUND, G., MEYER, C., NAGEL, L., NIENHAUS, A., PANTEL, K., PETERSEN, E., PÜSCHEL, K., REICHENSPURNER, H., SAUTER, G., SCHERER, M., SCHERSCHEL, K., SCHIFFNER, U., SCHNABEL, R. B., SCHULZ, H., SMEETS, R., SOKALSKIS, V., SPITZER, M. S., TERSCHÜREN, C., THEDERAN, I., THOMA, T., THOMALLA, G., WASCHKI, B., WEGSCHEIDER, K., WENZEL, J.-P., WIESE, S., ZYRIAX, B.-C., ZELLER, T. & BLANKENBERG, S. 2020. Rationale and Design of the Hamburg City Health Study. *European Journal of Epidemiology*, 35, 169-181.

JEFFERSON, A. L., HIMALI, J. J., AU, R., SESHADRI, S., DECARLI, C., O'DONNELL, C. J., WOLF, P. A., MANNING, W. J., BEISER, A. S. & BENJAMIN, E. J. 2011. Relation of Left Ventricular Ejection Fraction to Cognitive Aging (from the Framingham Heart Study). *The American Journal of Cardiology*, 108, 1346-1351.

JENKINSON, M., BECKMANN, C. F., BEHRENS, T. E., WOOLRICH, M. W. & SMITH, S. M. 2012. FSL. *Neuroimage*, 62, 782-90.

KANNEL, W. B., DAWBER, T. R., KAGAN, A., REVOTSKIE, N. & STOKES, J., 3RD 1961. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*, 55, 33-50.

KHATIBZADEH, S., FARZADFAR, F., OLIVER, J., EZZATI, M. & MORAN, A. 2013. Worldwide risk factors for heart failure: A systematic review and pooled analysis. *International Journal of Cardiology*, 168, 1186-1194.

KUMAR, R., WOO, M. A., MACEY, P. M., FONAROW, G. C., HAMILTON, M. A. & HARPER, R. M. 2011. Brain axonal and myelin evaluation in heart failure. *Journal of the Neurological Sciences*, 307, 106-113.

KUMAR, R., YADAV, S. K., PALOMARES, J. A., PARK, B., JOSHI, S. H., OGREN, J. A., MACEY, P. M., FONAROW, G. C., HARPER, R. M. & WOO, M. A. 2015. Reduced Regional Brain Cortical Thickness in Patients with Heart Failure. *PLOS ONE*, 10, e0126595.

LALA, A. & DESAI, A. S. 2014. The Role of Coronary Artery Disease in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, 10, 353-365.

LAM, B. Y. K., LEUNG, K. T., YIU, B., ZHAO, L., BIESBROEK, J. M., AU, L., TANG, Y., WANG, K., FAN, Y., FU, J. H., XU, Q., SONG, H., TIAN, X., CHU, W. C. W., ABRIGO, J., SHI, L., KO, H., LAU, A., DUERING, M., WONG, A. & MOK, V. C. T. 2019. Peak width of skeletonized mean diffusivity and its association with age-related cognitive alterations and vascular risk factors. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 11, 721-729.

LANG, R. M., BADANO, L. P., MOR-AVI, V., AFILALO, J., ARMSTRONG, A., ERNANDE, L., FLACHSKAMPF, F. A., FOSTER, E., GOLDSTEIN, S. A., KUZNETSOVA, T., LANCELLOTTI, P., MURARU, D., PICARD, M. H., RIETZSCHEL, E. R., RUDSKI, L., SPENCER, K. T., TSANG, W. &

VOIGT, J. U. 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28, 1-39.e14.

LIPPI, G. & SANCHIS-GOMAR, F. 2020. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Medical Journal*, 5, 15-15.

LOW, A., MAK, E., STEFANIAK, J. D., MALPETTI, M., NICASTRO, N., SAVULICH, G., CHOULIARAS, L., MARKUS, H. S., ROWE, J. B. & O'BRIEN, J. T. 2020. Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity as a Marker of Diffuse Cerebrovascular Damage. *Frontiers in Neuroscience*, 14.

LUPÓN, J. & BAYES-GENIS, A. 2018. Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *European cardiology*, 13, 91-92.

MARCUS, J., GARDENER, H., RUNDEK, T., ELKIND, M. S. V., SACCO, R. L., DECARLI, C. & WRIGHT, C. B. 2011. Baseline and Longitudinal Increases in Diastolic Blood Pressure Are Associated With Greater White Matter Hyperintensity Volume. *Stroke*, 42, 2639-2641.

MCDONAGH, T. A., METRA, M., ADAMO, M., GARDNER, R. S., BAUMBACH, A., BÖHM, M., BURRI, H., BUTLER, J., ČELUTKIENĚ, J., CHIONCEL, O., CLELAND, J. G. F., COATS, A. J. S., CRESPO-LEIRO, M. G., FARMAKIS, D., GILARD, M., HEYMANS, S., HOES, A. W., JAARSMA, T., JANKOWSKA, E. A., LAINSCAK, M., LAM, C. S. P., LYON, A. R., MCMURRAY, J. J. V., MEBAZAA, A., MINDHAM, R., MUNERETTO, C., FRANCESCO PIEPOLI, M., PRICE, S., ROSANO, G. M. C., RUSCHITZKA, F., KATHRINE SKIBELUND, A., DE BOER, R. A., CHRISTIAN SCHULZE, P., ABDELHAMID, M., ABOYANS, V., ADAMOPOULOS, S., ANKER, S. D., ARBELO, E., ASTEGGIANO, R., BAUERSACHS, J., BAYES-GENIS, A., BORGER, M. A., BUDTS, W., CIKES, M., DAMMAN, K., DELGADO, V., DENDALE, P., DILAVERIS, P., DREXEL, H., EZEKOWITZ, J., FALK, V., FAUCHIER, L., FILIPPATOS, G., FRASER, A., FREY, N., GALE, C. P., GUSTAFSSON, F., HARRIS, J., IUNG, B., JANSSENS, S., JESSUP, M., KONRADI, A., KOTECHA, D., LAMBRINOU, E., LANCELLOTTI, P., LANDMESSER, U., LECLERCQ, C., LEWIS, B. S., LEYVA, F., LINHART, A., LØCHEN, M.-L., LUND, L. H., MANCINI, D., MASIP, J., MILICIC, D., MUELLER, C., NEF, H., NIELSEN, J.-C., NEUBECK, L., NOUTSIAS, M., PETERSEN, S. E., SONIA PETRONIO, A., PONIKOWSKI, P., PRESCOTT, E., RAKISHEVA, A., RICHTER, D. J., SCHLYAKHTO, E., SEFEROVIC, P., SENNI, M., SITGES, M., SOUSA-UVA, M., TOCCHETTI, C. G., TOUYZ, R. M., TSCHOEPE, C., WALTENBERGER, J., ADAMO, M., BAUMBACH, A., BÖHM, M., BURRI, H., ČELUTKIENĚ, J., et al. 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 42, 3599-3726.

MCGOWAN, J. H. & CLELAND, J. G. F. 2003. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: A systematic review of 3 methods. *American Heart Journal*, 146, 388-397.

MUELLER, K., THIEL, F., BEUTNER, F., TEREN, A., FRISCH, S., BALLARINI, T., MÖLLER, H. E., IHLE, K., THIERY, J., SCHULER, G., VILLRINGER, A. & SCHROETER, M. L. 2020. Brain Damage With Heart Failure. *Circulation Research*, 126, 750-764.

PRADA-DELGADO, O., BARGE-CABALLERO, E., PETEIRO, J., BOUZAS-MOSQUERA, A., ESTÉVEZ-LOUREIRO, R., BARGE-CABALLERO, G., LÓPEZ-PÉREZ, M., VÁZQUEZ-GONZÁLEZ, N. & CASTRO-BEIRAS, A. 2015. Prognostic value of exercise-induced left ventricular systolic dysfunction in hypertensive patients without coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 68, 107-14.

REITH, W. 2015. Diffusionsgewichtete Bildgebung. *Der Radiologe*, 55, 760-761.

RUSSO, C., JIN, Z., HOMMA, S., ELKIND, M. S. V., RUNDEK, T., YOSHITA, M., DECARLI, C., WRIGHT, C. B., SACCO, R. L. & DI TULLIO, M. R. 2013. Subclinical Left Ventricular Dysfunction and Silent Cerebrovascular Disease. *Circulation*, 128, 1105-1111.

SCHELTENS, P., BARKHOF, F., LEYS, D., PRUVO, J. P., NAUTA, J. J., VERMERSCH, P., STEINLING, M. & VALK, J. 1993. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci*, 114, 7-12.

SCHERBAKOV, N. & DOEHNER, W. 2018. Heart-brain Interactions in Heart Failure. *Card Fail Rev*, 4, 87-91.

SCHMIDT, R., FAZEKAS, F., ENZINGER, C., ROPELE, S., KAPPELLER, P. & SCHMIDT, H. 2002. Risk factors and progression of small vessel disease-related cerebral abnormalities. Springer Vienna.

SHAO, I. Y., POWER, M. C., MOSLEY, T., JACK, C., GOTTESMAN, R. F., CHEN, L. Y., NORBY, F. L., SOLIMAN, E. Z. & ALONSO, A. 2019. Association of Atrial Fibrillation With White Matter Disease. *Stroke*, 50, 989-991.

SHIMADA, Y. J. & SHIOTA, T. 2011. A Meta-Analysis and Investigation for the Source of Bias of Left Ventricular Volumes and Function by Three-Dimensional Echocardiography in Comparison With Magnetic Resonance Imaging. *The American Journal of Cardiology*, 107, 126-138.

SMITH, S., JENKINSON, M., WOOLRICH, M., BECKMANN, C., BEHRENS, T., JOHANSEN-BERG, H., BANNISTER, P., DE LUCA, M., DROBNJAK, I., FLITNEY, D., NIAZY, R., SAUNDERS, J., VICKERS, J., ZHANG, Y., DE STEFANO, N., BRADY, J. & MATTHEWS, P. 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23 Suppl 1, S208-S219.

SMITH, S. M., JENKINSON, M., JOHANSEN-BERG, H., RUECKERT, D., NICHOLS, T. E., MACKAY, C. E., WATKINS, K. E., CICCARELLI, O., CADER, M. Z., MATTHEWS, P. M. & BEHRENS, T. E. J. 2006. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31, 1487-1505.

STEGMANN, T., CHU, M. L., WITTE, V. A., VILLRINGER, A., KUMRAL, D., RIEDEL-HELLER, S. G., ROEHR, S., HAGENDORFF, A., LAUFS, U., LOEFFLER, M., WACHTER, R. & ZEYNALOVA, S.

2021. Heart failure is independently associated with white matter lesions: insights from the population-based LIFE-Adult Study. *ESC Heart Failure*, 8, 697-704.

TOLEDO, C., ANDRADE, D. C., DÍAZ, H. S., INESTROSA, N. C. & DEL RIO, R. 2019. Neurocognitive Disorders in Heart Failure: Novel Pathophysiological Mechanisms Underpinning Memory Loss and Learning Impairment. *Molecular Neurobiology*, 56, 8035-8051.

TOMBAUGH, T. 2004. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 203-214.

TOURNIER, J. D., SMITH, R., RAFFELT, D., TABBARA, R., DHOLLANDER, T., PIETSCH, M., CHRISTIAENS, D., JEURISSEN, B., YEY, C.-H. & CONNELLY, A. 2019. MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *NeuroImage*, 202, 116137.

VOGELS, R. L. C., VAN DER FLIER, W. M., VAN HARTEN, B., GOUW, A. A., SCHELTENS, P., SCHROEDER-TANKA, J. M. & WEINSTEIN, H. C. 2007. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 9, 1003-1009.

WANG, D.-Q., WANG, L., WEI, M.-M., XIA, X.-S., TIAN, X.-L., CUI, X.-H. & LI, X. 2020. Relationship Between Type 2 Diabetes and White Matter Hyperintensity: A Systematic Review. *Frontiers in endocrinology*, 11, 595962-595962.

WARDLAW, J. M., SMITH, C. & DICHGANS, M. 2013a. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *The Lancet Neurology*, 12, 483-497.

WARDLAW, J. M., SMITH, C. & DICHGANS, M. 2019. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *The Lancet Neurology*, 18, 684-696.

WARDLAW, J. M., SMITH, E. E., BIESELS, G. J., CORDONNIER, C., FAZEKAS, F., FRAYNE, R., LINDLEY, R. I., O'BRIEN, J. T., BARKHOF, F., BENAVENTE, O. R., BLACK, S. E., BRAYNE, C., BRETELER, M., CHABRIAT, H., DECARLI, C., DE LEEUW, F.-E., DOUBAL, F., DUERING, M., FOX, N. C., GREENBERG, S., HACHINSKI, V., KILIMANN, I., MOK, V., OOSTENBRUGGE, R. V., PANTONI, L., SPECK, O., STEPHAN, B. C. M., TEIPEL, S., VISWANATHAN, A., WERRING, D., CHEN, C., SMITH, C., VAN BUCHEM, M., NORRVING, B., GORELICK, P. B. & DICHGANS, M. 2013b. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, 12, 822-838.

WARTOLOWSKA, K. A. & WEBB, A. J. S. 2021. Midlife blood pressure is associated with the severity of white matter hyperintensities: analysis of the UK Biobank cohort study. *European Heart Journal*, 42, 750-757.

WATANABE, T., KANZAKI, Y., YAMAUCHI, Y., ITO, T., NISHIDA, Y., YAMAMURA, K., KOMORI, T., SOHMIYA, K. & HOSHIGA, M. 2020. Increased prevalence of cerebral microbleeds in patients with low left ventricular systolic function. *Heart and Vessels*, 35, 384-390.

WENZEL, J.-P., PETERSEN, E., NIKOROWITSCH, J., SENFTINGER, J., SINNING, C., THEISSEN, M., PETERSEN, J., REICHENSPURNER, H. & GIRDAUSKAS, E. 2021. Transthoracic echocardiographic reference values of the aortic root: results from the Hamburg City Health Study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*.

WOO, M. A., PALOMARES, J. A., MACEY, P. M., FONAROW, G. C., HARPER, R. M. & KUMAR, R. 2015. Global and regional brain mean diffusivity changes in patients with heart failure. *Journal of Neuroscience Research*, 93, 678-685.

WORLD-MEDICAL-ASSOCIATION 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 310, 2191-4.

WU, Y.-T., XU, Z., ZHANG, K., WU, J.-S., LI, X., ARSHAD, B., LI, Y.-C., WANG, Z.-L., LI, H.-Y., WU, K.-N. & KONG, L.-Q. 2018. Efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, Volume 14, 1789-1797.

ZIAEIAN, B. & FONAROW, G. C. 2016. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 13, 368-378.

11. Danksagung

Ich danke Ewgenia Barow und Götz Thomalla für die enge Betreuung und die vertrauensvolle Zusammenarbeit. Ich danke allen Mitglieder:innen der CSI AG für die freundliche Aufnahme. Ich danke Katrin Borof für die gute Zusammenarbeit. Ich danke Gerhard Schön für die statistische Beratung. Ich danke Jan-Per Wenzel und Renate Bonin-Schnabel für die kardiologische Expertise. Ich danke Tabea für Alles.

12. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: