

Dissertation

Christine Julia Drzyzga

2022



Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B (Direktor Univ.- Prof. Dr. med.  
Stephan B. Felix) der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

# **Die Beziehung zwischen kardiorespiratorischer Leistungsfähigkeit und rechtsventrikulärer Geometrie und Funktion**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin  
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2022

vorgelegt von:  
Christine Julia Drzyzga  
geb. am: 11.01.1992  
in: Villingen-Schwenningen



Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. Marcus Dörr

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. Harm Wienbergen

(3. Gutachter/in:)

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum der Klinik für Innere Medizin B (Raum 6.0.8)

Tag der Disputation: 11.07.2023



# Inhaltsverzeichnis

1.	Abbildungsverzeichnis .....	8
2.	Tabellenverzeichnis .....	8
3.	Abkürzungsverzeichnis .....	9
4.	Einleitung .....	11
4.1.	Definition und Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen .....	11
4.2.	Kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit .....	11
4.3.	Zielsetzung .....	12
5.	Methoden .....	13
5.1.	The Study of Health in Pomerania (SHIP) .....	13
5.2.	Interview, körperliche Untersuchung und Labor .....	17
5.3.	Belastungstest und Gasaustauschparameter .....	19
5.4.	Echokardiographie .....	20
5.5.	Kardiale Magnetresonanztomographie .....	20
5.6.	Auswertung der kardialen Magnetresonanztomographie .....	21
5.7.	Statistik .....	22
6.	Ergebnisse .....	23
6.1.	Charakterisierung der Proband:innen .....	23
6.2.	Assoziation zwischen $VO_{2peak}$ und RV-Parametern .....	28
6.2.1.	Echokardiographie .....	33
6.2.2.	Kardiale Magnetresonanztomographie .....	35
7.	Diskussion .....	37
7.1.	Im Kontext bisher veröffentlichter Literatur .....	38
7.2.	Mögliche zugrundeliegende Mechanismen der beobachteten Beziehung .....	39
7.3.	Limitationen und Stärken .....	43
8.	Zusammenfassung .....	44
9.	Literaturverzeichnis .....	46
10.	Eidesstattliche Erklärung .....	50
11.	Publikation .....	51

# 1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der Study of Health in Pomerania (SHIP) .....	15
Abbildung 2: Studienregion der Study of Health in Pomerania (SHIP) .....	16
Abbildung 3: Flussdiagramm der Teilnehmer:innen .....	16
Abbildung 4: Assoziationen der maximalen Sauerstoffaufnahme mit echokardiographischen rechtsventrikulären Parametern .....	34
Abbildung 5: Assoziationen der maximalen Sauerstoffaufnahme mit kardialen magnetresonanztomographischen rechtsventrikulären Parametern .....	36
Abbildung 6: Assoziationen zwischen der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit und der rechtsventrikulären Struktur und Funktion.....	45

# 2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 A: Merkmale der weiblichen Studienteilnehmerinnen .....	24
Tabelle 1 B: Merkmale der männlichen Studienteilnehmer .....	26
Tabelle 2: Assoziation zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ ) mit strukturellen und funktionellen kardialen Parametern nach Geschlecht stratifiziert.	29
Tabelle 3: Assoziation zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ ) mit strukturellen und funktionellen kardialen Parametern nach Alter stratifiziert .....	31



### 3. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
ATC Code	Anatomic, therapeutic and chemical Code – anatomischer, therapeutischer und chemischer Code
BIA	Bioelectrical impedance analysis – bioelektrische Impedanzmessung
BMI	Body-Mass-Index
BP	Blood pressure – arterieller Blutdruck
CI	Confidence interval – Konfidenzintervall
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration – Chronische Nierenerkrankung – Epidemiologie Kollaboration
cMRT	Cardiac Magnetic Resonance Imaging – Kardiale Magnetresonanztomographie
CPET	Cardiopulmonary exercise testing – Spiroergometrie
CRF	Cardiorespiratory fitness – Kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit
CVD	Cardiovascular diseases – Kardiovaskuläre Erkrankungen
e'/a' ratio	Verhältnis der lateralen frühen und späten diastolischen Spitzengeschwindigkeit des Trikuspidalanulus
eGFR	Estimated glomerular filtration rate – geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
FM	Fat mass – Fettmasse
FFM	Fat-free mass – Magermasse
LV	Left ventricular – linksventrikulär
LVEF	Left ventricular ejection fraction – linksventrikuläre Auswurffraktion
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
MI	Myocardial infarction – Myokardinfarkt
MPAP	Mean pulmonary arterial pressure – mittlerer pulmonal-arterieller Druck
MVPA	Moderate and vigorous physical activity – moderate und intensive körperliche Aktivität
PA	Physical activity – körperliche Aktivität
PVAT	Pulmonary velocity acceleration time – Pulmonalklappenbeschleunigungszeit

RV	Right ventricular – rechtsventrikulär
RVCO	Right ventricular cardiac output – rechtsventrikuläres Herzzeitvolumen
RVEDD	Right ventricular end-diastolic diameter – rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
RVEDV	Right ventricular end-diastolic volume – rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVEF	Right ventricular ejection fraction – rechtsventrikuläre Auswurffraktion
RVESV	Right ventricular end-systolic volume – rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen
RVOT	Right ventricular outflow tract diameter – rechtsventrikulärer Ausflusstraktdurchmesser
RVSV	Right ventricular stroke volume – rechtsventrikuläres Schlagvolumen
VO <sub>2peak</sub>	Maximale Sauerstoffaufnahme
SHIP	Study of Health in Pomerania
sTnT	Skeletal muscle specific troponin T – skelettmuskelspezifische Troponin T
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion – systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene
WC	Waist circumference – Taillenumfang
WHO	World Health Organization – Weltgesundheitsorganisation

## 4. Einleitung

### 4.1. Definition und Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen

Zu den kardiovaskulären Erkrankungen (cardiovascular diseases, CVD) zählen alle Erkrankungen, die das Herz und die Blutgefäße beeinflussen. Hierzu zählen folglich laut der American Heart Association und der European Society of Cardiology beispielsweise das chronische und das akute Koronarsyndrom, der Bluthochdruck, die Herzinsuffizienz und die Kardiomyopathien [1–4].

CVD gelten weltweit als die häufigste Todesursache und stehen somit noch vor den Tumorerkrankungen. Europaweit sterben jedes Jahr mehr als 4 Millionen Menschen aller Altersgruppen an CVD, das entspricht 47 % bzw. 39 % aller Todesfälle bei Frauen und Männern. Davon entfielen 1,4 Millionen Todesfälle auf Menschen unter 75 Jahren. Die Prävalenz für alle Länder Europas lag bei beiden Geschlechtern durchschnittlich bei 9,2%. In Deutschland lag sie sogar noch höher: 11,6% der Männer und 14,1% der Frauen. Anders formuliert: Im Jahr 2017 lebten etwa 109 Millionen Menschen in Europa mit CVD, mehr Frauen als Männer (55,7 Millionen versus 52,9 Millionen) [5–7].

### 4.2. Kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit

Die Fähigkeit des kardiovaskulären Systems (Herz und Blutgefäße) und des respiratorischen Systems (Lunge) die Muskulatur mit sauerstoffreichem Blut zu versorgen, beschreibt die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit (cardiorespiratory fitness, CRF). Außerdem zählt hierzu noch die Fähigkeit der Muskulatur, den angebotenen Sauerstoff zu nutzen, um die Energie für die Bewegung herzustellen [1, 8–10]. Es gibt verschiedene Methoden, um die CRF zu bestimmen. Die objektivste und präziseste Methode zur Bestimmung der CRF ist die direkte Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ ), die während einer Spiroergometrie (cardiopulmonary exercise testing, CPET) ermittelt wird und den „Goldstandard“ zur Darstellung der körperlichen Leistungsfähigkeit darstellt [1, 11]. Aus zahlreichen Studien sind die unterschiedlichen Mechanismen bekannt, durch die eine Erhöhung der CRF zu einem geringeren Risiko für CVD und Morbidität führt [12]. CRF ist mit

einem erhöhten Herzzeitvolumen durch eine vergrößerte linksventrikuläre (LV) Ejektionsfraktion/Schlagvolumen (LVEF) und Tachykardie [13, 14], einem niedrigeren systolischen Blutdruck (blood pressure, BP) und pulmonal-arteriellen Druck sowie einem geringeren Gefäßwiderstand [14, 15] assoziiert. Des Weiteren korreliert eine höhere CRF mit einer erhöhten LV Masse, LV Volumen, LV enddiastolischem Durchmesser und Wanddicke bei niedrigerer Ruheherzfrequenz [14, 16–18].

### 4.3. Zielsetzung

Wie bereits dargestellt, ist der Zusammenhang zwischen CRF und LV-Veränderungen gut erforscht. Auf der anderen Seite liegen kaum bevölkerungsbasierte Studiendaten für den Zusammenhang zwischen CRF und rechtsventrikulären (RV) Veränderungen vor. Nach bisherigem Wissensstand zeigte nur eine Studie [14], dass eine positive Assoziation zwischen körperlicher Aktivität (physical activity, PA) und RV Masse in der Allgemeinbevölkerung bestand. Selbst wenn Studien zum Zusammenhang zwischen CRF und RV Veränderungen durchgeführt wurden, sollte stets bedacht werden, dass bei diesen Studien hauptsächlich männliche, junge Ausdauersportler eingeschlossen wurden [19–23]. Aus diesem Grund lag der Fokus der vorliegenden Studie auf bevölkerungsbasierten Daten, um eine Aussage für die Allgemeinbevölkerung treffen zu können. Hierzu wurden Daten aus der Study of Health in Pomerania (SHIP) verwendet, bei der die kardialen Parameter nicht nur durch die Echokardiographie, sondern auch durch die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) erhoben wurden. Das Hauptziel der hier vorliegenden Studie war es, die Beziehung zwischen CRF und strukturellen bzw. funktionellen RV-Parametern in einer großen, bevölkerungsbasierten Kohorte von Erwachsenen zu untersuchen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass CRF mit erhöhten RV-Strukturparametern (z. B. rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser [RVEDD] oder rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen [RVEDV]) und mit RV-Funktionsparametern (z. B. systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene [TAPSE] oder rechtsventrikuläres Schlagvolumen [RVSV]) assoziiert sein würde.

## 5. Methoden

### 5.1. The Study of Health in Pomerania (SHIP)

Im Jahr 1997 wurde SHIP ins Leben gerufen, um das Informationsdefizit bezüglich der unterschiedlichen Lebenserwartungen in West- und Ostdeutschland nach der Wiedervereinigung zu beheben. Daraufhin wurde SHIP als bevölkerungsbasierte, prospektive Querschnittsstudie angelegt [24]. Es wurden primär zwei Ziele verfolgt: 1. die Erfassung der Prävalenz und Inzidenz von gemeinsamen Risikofaktoren, subklinischen Störungen und klinischen Erkrankungen; und 2. die Untersuchung der komplexen Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren, subklinischen Störungen und klinischen Erkrankungen [25]. Eine Besonderheit des Studiendesigns bestand darin, dass man sich nicht auf eine spezielle Erkrankung fokussierte, sondern sehr umfassende Gesundheitsdaten der Allgemeinbevölkerung betrachtete. Das Gesamtprojekt besteht aus drei unabhängigen Kohorten (SHIP-START-0, SHIP-TREND-0 und SHIP-NEXT-0). Für SHIP-START-0 erfolgten etwa alle 5 Jahre Folgeuntersuchungen (SHIP-START-1, SHIP-START-2, SHIP-START-3 und SHIP-START-4). Für die zweite Parallelstudie (SHIP-TREND-0) erfolgte bisher eine Folgeuntersuchung (SHIP-TREND-1). Die dritte Parallelstudie (SHIP-NEXT-0) startete im Jahr 2021 (siehe Abbildung 1).

Für SHIP-START-0 wurde zwischen 1997 und 2001 eine zufällige Cluster-Stichprobe von 6 265 Proband:innen (im Alter zwischen 20 und 79 Jahren) aus der Bevölkerung von Westpommern, einer Region im Nordosten Deutschlands, die primär den Großraum Greifswald und Stralsund beinhaltet, genommen (siehe Abbildung 2). Insgesamt 4 308 (davon 2 193 Frauen; 50,9%) von ihnen nahmen an der Basisuntersuchung (SHIP-START-0) teil (Teilnahmerate = 68,8%). Im ersten Untersuchungs-Follow-up (SHIP-START-1), das von 2002 bis 2006 durchgeführt wurde, wurden von 3 949 teilnahmeberechtigten Personen 3 300 Proband:innen nachuntersucht (Follow-up Teilnahmerate = 83,6%). In der zweiten Nachuntersuchung (SHIP-START-2), die zwischen 2008 und 2012 stattfand, wurden von 3 708 teilnahmeberechtigten Personen 2 333 Proband:innen nachuntersucht (Follow-up Teilnahmerate = 62,9%) [25].

Zwischen 2008 und 2012, während der Durchführung von SHIP-START-2, wurde die zweite unabhängige Kohorte, SHIP-Trend-0, gestartet, die dieselbe geographische

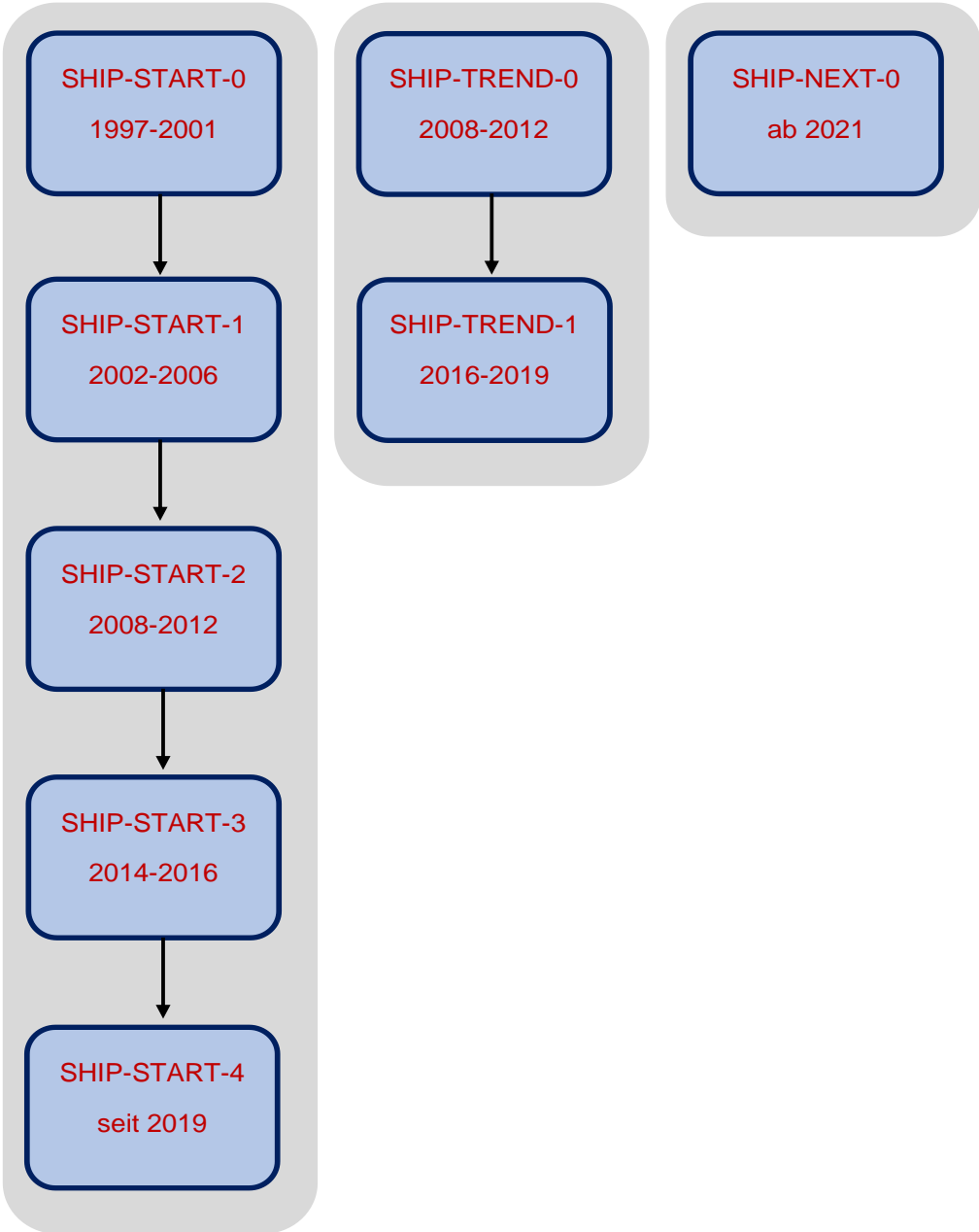
Region wie SHIP-START-0 abdeckte. Es wurde eine stratifizierte Zufallsstichprobe von 8 826 Erwachsenen (im Alter zwischen 20 und 79 Jahren) ausgewählt.

Proband:innen, die Teil der ersten SHIP-Kohorte waren, wurden für SHIP-Trend-0 ausgeschlossen. Somit wurden 4 420 Personen in SHIP-Trend-0 untersucht (Teilnahmerate = 50,1%) [25]. Für die vorliegende Studie wurden die Daten von SHIP-START-2 und SHIP-Trend-0 (n = 6 753; 3 510 Frauen [52,0%]) gepoolt und eine Querschnittsanalyse durchgeführt.

Es wurden nacheinander Teilnehmer:innen mit vorangegangenem Myokardinfarkt (MI) oder Schlaganfall (n=367) sowie solche mit Herzschrittmachern (n=60), Linksschenkelblock (n=51) und LVEF (bestimmt durch Echokardiographie) kleiner als 40% (n=38) ausgeschlossen. Zusätzlich wurden auch Personen mit fehlenden Werten für die CRF (n=1 869), den RVEDD (n=769), sowohl CRF als auch RVEDD (n=716) oder eine der Kovariablen (n=39) ausgeschlossen (siehe Abbildung 3). Die endgültige Stichprobe umfasste 2 844 Personen (davon 1 486 Frauen; 52,3 %) im Alter von 20 bis 88 Jahren. Von den 2 844 Personen mit echokardiographischer Untersuchung nahm eine Untergruppe von 966 Personen auch an der cMRT teil (Personen mit Bildern in guter Qualität für den rechten Ventrikel, n = 941 [siehe Abbildung 3]).

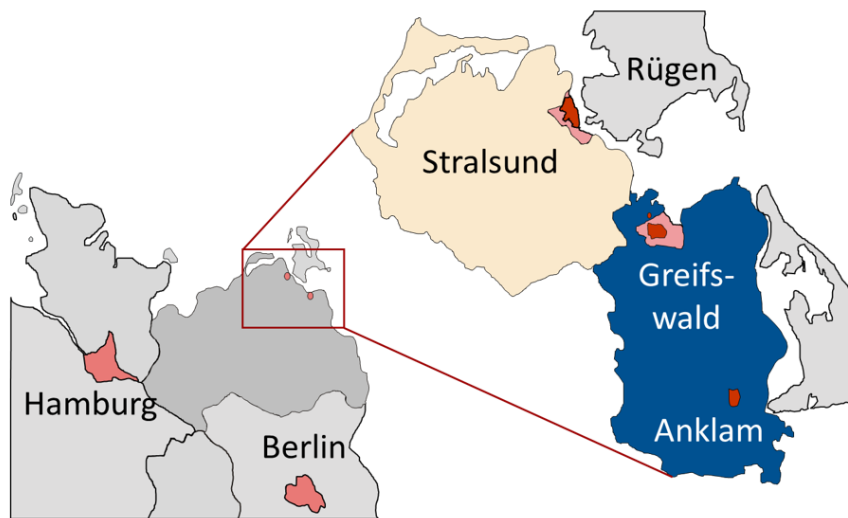
Alle Studienteilnehmer:innen gaben ihr schriftliches Einverständnis, die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald genehmigt und entspricht der Deklaration von Helsinki. Die SHIP-Daten sind für wissenschaftliche Zwecke und zur Qualitätskontrolle öffentlich zugänglich. Die Datennutzung kann über [www.community-medicine.de](http://www.community-medicine.de) beantragt werden [25].

Abbildung 1: Übersicht der Study of Health in Pomerania (SHIP)



Vgl. URL: <https://www2.medizin.uni-greifswald.de/cm/fv/ship/studienbeschreibung/>  
Stand: 29.05.2022

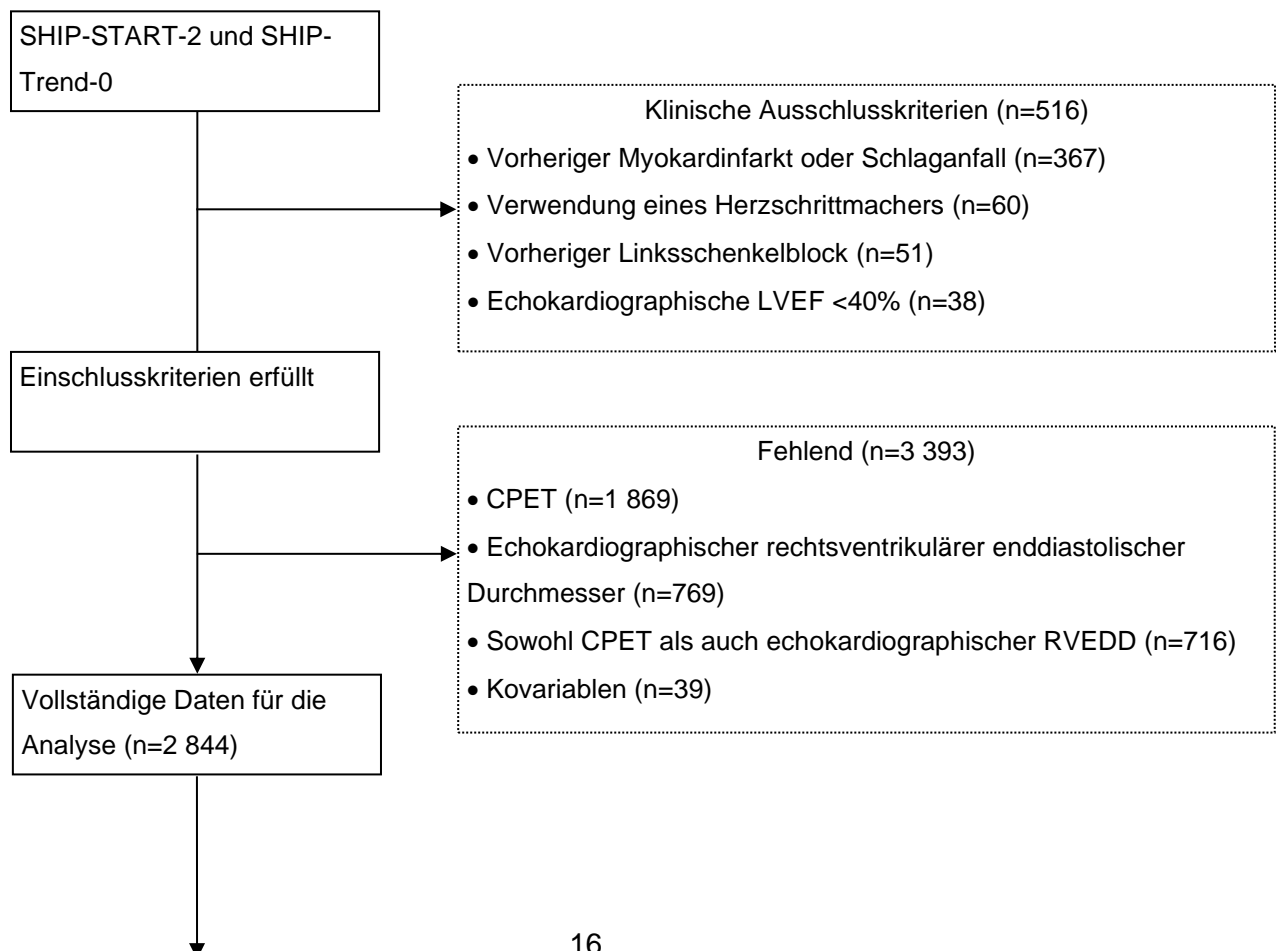
Abbildung 2: Studienregion der Study of Health in Pomerania (SHIP)



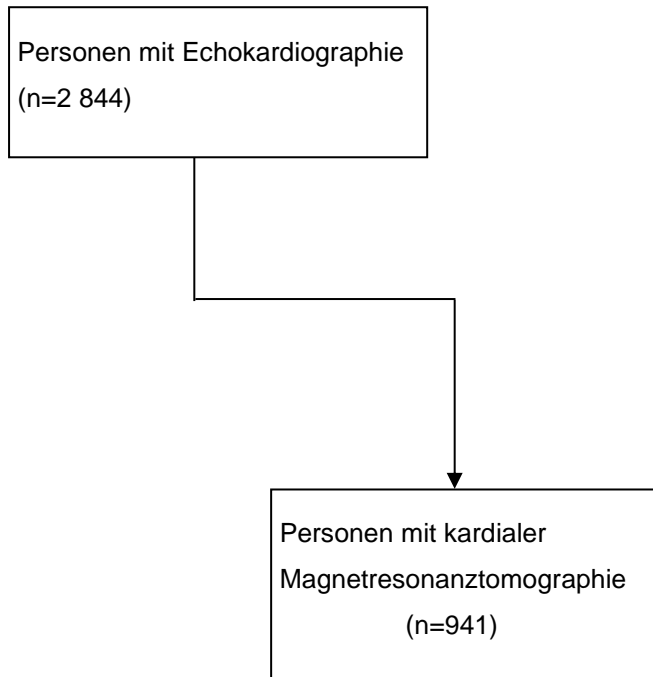
URL: <https://www2.medizin.uni-greifswald.de/cm/fv/ship/studienbeschreibung/>

Stand: 01.05.2021

Abbildung 3: Flussdiagramm der Teilnehmer:innen







SHIP= Study of Health in Pomerania; LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CPET= Spiroergometrie; RVEDD= Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

## 5.2. Interview, körperliche Untersuchung und Labor

Die standardisierten, computergestützten Interviews wurden durch geschultes und zertifiziertes medizinisches Personal durchgeführt. Dieses befragte die Teilnehmer:innen zu Alter, Geschlecht, Rauchgewohnheiten (aktuelle:r Raucher:in, Nichtraucher:in oder ehemalige:r Raucher:in), körperlichem Aktivitätsverhalten und Alkoholkonsum. Körperliche Inaktivität wurde definiert als weniger als eine Stunde Bewegung pro Woche in der Freizeit; im Sommer oder im Winter. Die Bewertung des Alkoholkonsums (in Gramm Ethanol pro Tag) basierte auf Angaben zum Konsum von Bier, Wein und Spirituosen an Wochentagen und Wochenenden während der letzten 30 Tage [25]. Nach Selbstangabe wurden vorheriger MI oder Schlaganfall erfragt. Alle Teilnehmer:innen nahmen an einer umfangreichen, standardisierten medizinischen Untersuchung teil. Die anthropometrischen Messungen umfassten Größe und Gewicht basierend auf den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) [26]. Das Gewicht wurde auf 0,1 kg genau in leichter Kleidung und ohne Schuhe mit einer digitalen Standardwaage gemessen. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde als Gewicht (kg) /

Größe<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) berechnet. Der Taillenumfang (waist circumference, WC) wurde auf 0,1 cm genau mit einem unelastischen Band in der Mitte zwischen dem unteren Rippenrand und dem Beckenkamm in der horizontalen Ebene gemessen. Die Proband:innen standen bequem mit gleichmäßig auf beiden Füßen verteiltem Körpergewicht. Das Taille-Hüfte-Verhältnis wurde als WC geteilt durch den Hüftumfang berechnet. Die Magermasse (fat free mass, FFM) und die Fettmasse (FM) wurden mittels bioelektrischer Impedanzmessung (BIA) mit einem Multifrequenz-Nutriguard-M-Gerät (Data Input, Pöcking, Deutschland) und der NUTRI4-Software (Data Input, Pöcking, Deutschland) bei Teilnehmer:innen ohne Herzschrittmacher gemessen. Der BP wurde nach einer fünfminütigen Ruhephase in sitzender Position gemessen. Der systolische und diastolische BP sowie die Herzfrequenz wurden dreimal, mit drei Minuten Pause dazwischen, am rechten Arm mit einem digitalen Blutdruckmessgerät (HEM-705CP, Omron Corporation, Tokio, Japan) gemessen. Der Mittelwert der zweiten und dritten Messung wurde für die vorliegenden Analysen verwendet. Der mittlere arterielle BP wurde berechnet als  $(2/3) \times \text{diastolischer BP} + (1/3) \times \text{systolischer BP}$ . Eine antihypertensive Medikation wurde definiert als Verwendung von Mitteln mit dem anatomischen, therapeutischen und chemischen (ATC) Code C02, C03, C07, C08 und C09. Hypertensive Teilnehmer:innen wurden entweder durch eine selbst angegebene antihypertensive Medikation oder einen systolischen BP über 140 mmHg und/oder einen diastolischen BP über 90 mmHg identifiziert. Nüchterne (definiert als mindestens 8 Stunden seit der letzten Mahlzeit) und nicht nüchterne venöse Blutproben wurden von allen Studienteilnehmer:innen in Rückenlage zwischen 7 Uhr morgens und 16 Uhr nachmittags entnommen. Diabetes mellitus wurde definiert als selbstberichteter Diabetes mellitus und/oder glykosyliertes Hämoglobin  $\geq 6,5\%$  und/oder Nüchternglukose  $\geq 11,1$  mmol/l und/oder aktueller selbstberichteter Gebrauch eines beliebigen Hypoglykämikums (definiert durch den ATC-Code A10). Hypercholesterinämie wurde definiert als Serumcholesterin  $\geq 6,2$  mmol/l und/oder Lipoprotein niedriger Dichte (Low-Density-Lipoprotein, LDL-C)  $\geq 4,1$  mmol/l und/oder Gesamtcholesterin/HDL-C-Verhältnis  $\geq 5,0$  und/oder selbstberichteter Gebrauch einer lipidsenkenden Medikation (definiert durch den ATC-Code C10). Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde nach der Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Formel [27] bestimmt und in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ausgedrückt:

$eGFR = 141 \times \min(\text{Serumkreatinin}/\kappa) \alpha X \max(\text{Serumkreatinin}/\kappa) - 1,209 \times 0,993$   
Alter  $\times 1,018$  (bei Frauen), wobei  $K$  0,7 für Frauen und 0,9 für Männer ist,  $\alpha$  -0,329  
für Frauen und -0,411 für Männer ist,  $\min$  das Minimum von Serumkreatinin/ $\kappa$  oder 1  
angibt und  $\max$  das Maximum von Serumkreatinin/ $\kappa$  oder 1 angibt.

### 5.3. Belastungstest und Gasaustauschparameter

Ein symptombegrenzter CPET mit einem kalibrierten, elektromagnetisch gebremsten Fahrradergometer (Ergoselect 100, Ergoline, Deutschland) wurde in Anwesenheit einer Ärztin/eines Arztes nach einem modifizierten Jones-Protokoll durchgeführt. Dieses beinhaltet 3 min Ruhe, 1 min unbelastetes Radfahren mit 60 rpm (revolutions per minute = Umdrehungen pro Minute), 1 min Steigerung der Arbeitsbelastung um 16 W/min bis zur Symptombegrenzung (definiert als willentliche Anstrengung, Dyspnoe oder Ermüdung) oder bis zum Abbruch durch die Ärztin/den Arzt aufgrund von Brustschmerzen oder EKG-Anomalien und 5 min Erholung am Ende [28, 29]. Alle Tests wurden bei Raumluft gemäß den aktuellen Richtlinien für Belastungstests durchgeführt. Dies beinhaltete eine kontinuierliche Überwachung von Elektrokardiogramm, BP und Pulsoximetrie. Der Gasaustausch und die ventilatorischen Variablen wurden Atemzug für Atemzug, gemittelt über 10-Sekunden-Intervalle, mit einem computergestützten System, dem VIASYS HEALTHCARE System (Oxycon Pro, Rudolphs Maske, JAEGER/VIASYS Healthcare System; Hoechberg, Deutschland) analysiert [28]. Die Belastungsdauer wurde vom Beginn der Belastung (ohne Ruhephase) bis zu deren Beendigung untersucht.  $VO_{2peak}$  wurde definiert als der höchste 10-Sekunden-Durchschnitt der absoluten Sauerstoffaufnahme in der letzten Minute der Belastung oder frühen Erholung [28]. Das mediane Zeitintervall zwischen der Hauptuntersuchung und der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung betrug 28 Tage (Inter-Quartil-Bereich, IQR, 9; 48 Tage).

## 5.4. Echokardiographie

Die transthorakalen, zweidimensionalen, M-Mode und Doppler - Echokardiographien wurden mit dem Vingmed CFM 800A System (GE Medical Systems, Waukesha, USA) [30] durchgeführt. Messungen des RVEDD, des RV-Ausflusstraktdurchmessers (RVOT), der Pulmonalklappenbeschleunigungszeit (PVAT) und der TAPSE wurden gemäß den Richtlinien der American Society of Echocardiography [31, 32] durchgeführt. Der mittlere pulmonal-arterielle Druck (MPAP) wurde in mmHg unter Verwendung der folgenden Gleichung berechnet:  $MPAP=10^{(-0,0068 * PVAT + 2,1)}$ .

## 5.5. Kardiale Magnetresonanztomographie

Die cMRT wurde auf einem 1,5-T-MR-System (Magnetom Avanto; Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) durchgeführt und umfasste Steady-State Free Precession (SSFP)-Sequenzen mit einer Voxelgröße von 2,0 x 1,4 x 6,0 mm und 1,0 mm Schichtabstand. SSFP-Cine-Langachsen (4- und 2-Kammer-Ansicht) wurden mit einer Wiederholungszeit (TR) von 2,65 ms, einer Echozeit (TE) von 1,12 ms, einem Flipwinkel von 66°, einem Sichtfeld von 340 x 276, einer Matrix von 192 x 125 und einer Bandbreite von 930 Hz/Pixel aufgenommen. SSFP-Cine-Kurzachsen wurden mit einer TR von 2,82 ms; TE von 1,20 ms; 68° Flip-Winkel; Sichtfeld 360 x 292; Matrix 256 x 146; Bandbreite 977 Hz/Pixel akquiriert. Transversale SSFP-Cine-Ansichten wurden mit einer TR von 56,2 ms; TE von 1,18 ms; 68° Flip-Winkel; Sichtfeld, 292 x 360; Matrix, 256 x 146; Bandbreite, 930 Hz/Pixel aufgenommen. Nachkontrastbilder wurden 15 Minuten nach intravenöser Injektion von 0,15 ml/kg Körpergewicht Gadobutrol (Gadovist, Bayer Schering Healthcare, Leverkusen, Deutschland) als phasensensitive Inversions-Recovery Single-Shot SSFP-Sequenz in Kurzachsenorientierung (TR von 2. 4 ms; TE von 1,03 ms; 40° Flip-Winkel; Sichtfeld, 299 x 399; Matrix, 192 x 101; Voxelgröße von 3,0 x 2,1 x 6,0 mm; Inversionszeit 280-320 msec; Bandbreite, 1184 Hz/Pixel) aufgenommen [33].

## 5.6. Auswertung der kardialen Magnetresonanztomographie

Die quantitative Bildanalyse wurde von zwei Beobachter:innen mit 3 und 5 Jahren Erfahrung in der kardialen Magnetresonanztomographie unter Verwendung halbautomatischer Tools in QMass MR 7.2 (MEDIS, Leiden, Niederlande) durchgeführt. Die Interobserver-Variabilität wurde in einer zufälligen Unterstichprobe von 5 % berechnet. Zertifizierungsprüfungen für Interobserver-Variationen ergaben eine Übereinstimmung von >90% [30]. Die Postkontrastbilder wurden von den beiden oben genannten Beobachter:innen interpretiert und in einer Konsenslesung von einer Radiologin/einem Radiologen mit 12 Jahren Berufserfahrung überwacht. Alle Beobachter:innen kannten die Krankengeschichte der Teilnehmer:innen nicht. Für die RV-Messungen wurden das RVEDV und das RV end-systolische Volumen (RVESV) in der Enddiastole und Endsystole in der Querachsenansicht manuell abgetragen. Volumina unterhalb der Pulmonalklappe wurden einbezogen. Dünnwandige Strukturen ohne Trabekel im Bereich des Einstromtraktes wurden nicht als Teil des rechten Ventrikels berücksichtigt. Das RVEDV wurde während des ersten Bildes der Aufnahme bestimmt. Das RVESV wurde gemessen, indem die Phase, in der der RV Blutpool innerhalb des Hohlraums am kleinsten war, durch visuelle Beurteilung auf mittlerer ventrikulärer Ebene bestimmt wurde. RVSV, RV-Herzeitvolumen (RVCO) und RV-Auswurffraktion (RVEF) wurden nach den folgenden Formeln berechnet:

$$\text{RVSV (ml)} = \text{RVEDV} - \text{RVESV}$$

$$\text{RVCO (l/min)} = \text{RVSV} \times \text{Herzfrequenz} \times 0,001$$

$$\text{RVEF (\%)} = (\text{RVEDV} - \text{RVESV}) / \text{RVEDV}$$

## 5.7. Statistik

Zur Charakterisierung der Studienstichprobe wurden die Daten als Median (25. und 75. Perzentile) für kontinuierliche Variablen und als Prozentsätze für kategoriale Variablen nach geschlechtsstratifizierten Quartilen angegeben. Die Assoziation von  $VO_{2peak}$  mit RV-Parametern wurde mit multivariablen linearen Regressionsmodellen untersucht, die für Alter, Geschlecht (nicht, wenn für das Geschlecht stratifiziert wurde), FM, Körpergröße<sup>2.7</sup>, systolischen BP, Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten, glykosyliertes Hämoglobin, Verwendung von hypoglykämischen Medikamenten, Raucher:innenstatus und eGFR adjustiert wurden.

Unterschiede zwischen den Quartilen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen und dem Kruskal-Wallis Test für kontinuierliche Variablen durchgeführt.

Um die Robustheit der Ergebnisse im Hinblick auf Dropouts von der Basis- bis zur Nachuntersuchung (SHIP-START-0 bis SHIP-START-2) und auf Personen, die nicht an den echokardiographischen und cMRT-Untersuchungen teilnahmen, zu bewerten, wurde eine inverse Wahrscheinlichkeitsgewichtung [34] durchgeführt, wobei ein „missing at random Mechanismus“ [35] angenommen wurde, basierend auf soziodemographischen und gesundheitsbezogenen Variablen in diesen Analysen. Es wurden fraktionierte Polynome verwendet, um potentiell nicht-lineare Beziehungen zwischen Exposition und Outcomes zu testen [36]. Die statistische Signifikanz wurde auf einen p-Wert  $< 0.05$  festgelegt. Die statistischen Analysen wurden mit Stata 14.1 (Stata Corporation, College Station, TX, USA) durchgeführt.

## 6. Ergebnisse

### 6.1. Charakterisierung der Proband:innen

Die vorliegende Studie umfasste 6 753 Teilnehmer:innen der unabhängigen Kohorten SHIP-START-2 und SHIP-Trend-0. Nach klinischen Ausschlüssen und fehlenden Variablen bestand die endgültige Studienstichprobe aus 2 844 Teilnehmer:innen. Alle verfügten über eine Echokardiographie des rechten Ventrikels. Für eine Untergruppe von 941 Personen lag zusätzlich eine cMRT vor (siehe Abbildung 3).

In den Tabellen 1 A und 1 B sind die phänotypischen Merkmale der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer:innen nach  $VO_{2peak}$ -Quartilen dargestellt.

Das mediane Alter der eingeschlossenen Teilnehmer:innen betrug 51 (Interquartilsbereich 40 bis 62) Jahre, und 52,3 % waren Frauen. Im Vergleich zu Frauen hatten Männer einen höheren BMI ( $p=0,137$ ) und eine höhere Magermasse ( $p<0,001$ ). Frauen hatten seltener Bluthochdruck ( $p<0,001$ ), seltener Diabetes mellitus Typ 2 ( $p=0,004$ ) und niedrigere LDL-Cholesterin Werte ( $p<0,001$ ). Männer waren jedoch im Vergleich zu Frauen häufiger aktuelle oder frühere Raucher ( $p<0,001$ ). Der Prozentsatz aller Teilnehmer:innen mit Hypertonie betrug 53,1 % (Männer) und 38,3 % (Frauen), mit Diabetes mellitus Typ 2 8,91 % (Männer) und 6,80 % (Frauen) und 29,5 % (Männer) und 47,2 % (Frauen) haben niemals geraucht. In den höheren  $VO_{2peak}$ -Quartilen hatten Männer und Frauen ein geringeres Maß an körperlicher Inaktivität (beide  $p<0,001$ ). Insgesamt waren 28,5 % aller Männer körperlich inaktiv, bei den Frauen waren es 24,9 %.

Tabelle 1 A: Merkmale der weiblichen Studienteilnehmerinnen stratifiziert nach VO<sub>2peak</sub>-Quartilen (n=1 486)

Parameter	Erstes Quartil	Zweites Quartil	Drittes Quartil	Viertes Quartil	Total	p-Wert*
<b>N (%)</b>	372	372	371	371	1,486 (52.25)	
<b>Alter (Jahren)</b>	62 (51, 69)	55 (43, 62)	49 (41, 58)	41 (35, 50)	51 (40, 61)	<b>&lt;0.001</b>
<b>VO<sub>2peak</sub> (l/min)</b>	1.20 (1.09, 1.29)	1.46 (1.40, 1.51)	1.70 (1.63, 1.75)	2.03, (1.93, 2.20)	1.58 (1.35, 1.83)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Magermasse (kg)</b>	44.3 (41.8, 47.6)	46.0 (43.5, 49.2)	47.3 (44.3, 50.4)	49.9 (46.8, 53.4)	46.9 (43.8, 50.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Fettmasse (kg)</b>	21.3 (16.4, 28.0)	23.4 (18.1, 28.8)	23.8 (18.3, 29.0)	25.1 (19.0, 32.0)	23.3 (18.0, 29.6)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.7 (22.7, 28.8)	26.3 (23.1, 29.4)	25.8 (23.3, 29.1)	26.2 (23.6, 30.2)	26.0 (23.1, 29.4)	0.054
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b>	126 (111, 138)	119 (109, 130)	119 (109, 130)	116 (109, 126)	119 (109, 132)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>	75 (68, 81)	75 (69, 80)	75 (70, 81)	75 (69, 81)	75 (69, 81)	0.557
<b>Hypertonie (%)</b>	56.2	41.1	31.3	24.5	38.3	<b>&lt;0.001</b>
<b>Glykosyliertes Hämoglobin (%)</b>	5.3 (4.9, 5.6)	5.2 (4.9, 5.6)	5.2 (4.8, 5.5)	5.1 (4.7, 5.4)	5.2 (4.8, 5.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Diabetes mellitus Typ 2 (%)</b>	8.87	9.41	5.12	3.77	6.80	<b>0.004</b>
<b>Gesamtcholesterin (mmol/l)</b>	5.70 (5.00, 6.50)	5.70 (5.00, 6.50)	5.40 (4.80, 6.10)	5.20 (4.60, 5.90)	5.50 (4.80, 6.20)	<b>&lt;0.001</b>
<b>LDL-Cholesterin (mmol/l)</b>	3.42 (2.82, 4.08)	3.42 (2.81, 4.12)	3.27 (2.68, 3.91)	3.13 (2.44, 3.70)	3.31 (2.69, 3.97)	<b>&lt;0.001</b>
<b>HDL-Cholesterin (mmol/l)</b>	1.58 (1.36, 1.83)	1.60 (1.36, 1.87)	1.55 (1.36, 1.77)	1.58 (1.35, 1.81)	1.58 (1.36, 1.81)	0.540
<b>Cholesterin-HDL-Verhältnis</b>	3.52 (3.00, 4.18)	3.46 (2.91, 4.28)	3.42 (2.93, 4.04)	3.31 (2.73, 3.99)	3.43 (2.89, 4.11)	<b>&lt;0.001</b>



<b>Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	85.4 (71.9, 96.1)	90.4 (77.5, 101)	93.8 (80.6, 106)	96.0 (85.4, 108)	91.7 (78.8, 103)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Rauchen (%)</b>						
Niemals	58.3	46.2	42.6	41.5	47.2	
Aktuell	14.5	21.0	21.3	22.6	19.9	
Früher	27.2	32.8	36.1	35.9	33.0	<b>&lt;0.001</b>
<b>Körperliche Inaktivität (%)</b>	33.3	26.6	24.3	15.4	24.9	<b>&lt;0.001</b>

---

Daten sind Mediane (25., 75. Perzentile) oder Prozentsätze.

\*p-Werte basieren auf dem Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen und dem Kruskal-Wallis Test für kontinuierliche Variablen. VO<sub>2peak</sub> – maximale Sauerstoffaufnahme, LDL-Cholesterin – Lipoprotein niedriger Dichte (Low-Density-Lipoprotein) -Cholesterin, HDL-Cholesterin-Lipoprotein hoher Dichte (High-Density-Lipoprotein) -Cholesterin

Tabelle 1 B: Merkmale der männlichen Studienteilnehmer stratifiziert nach VO<sub>2peak</sub>-Quartilen (n=1 358)

Parameter	Erstes Quartil	Zweites Quartil	Drittes Quartil	Viertes Quartil	Total	p-Wert*
<b>N (%)</b>	341	338	340	339	1,358 (47.75)	
<b>Alter (Jahren)</b>	65 (54, 72)	55 (45, 64)	47 (39, 56)	43 (35, 49)	51 (41, 62)	<b>&lt;0.001</b>
<b>VO<sub>2peak</sub> (l/min)</b>	1.78 (1.60, 1.92)	2.24 (2.14, 2.32)	2.61 (2.52, 2.72)	3.15 (3.00, 3.42)	2.41 (2.05, 2.86)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Magermasse (kg)</b>	62.9 (57.9, 69.0)	65.3 (60.6, 71.1)	66.8 (61.7, 72.0)	69.4 (64.1, 74.4)	66.1 (60.9, 72.0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Fettmasse (kg)</b>	19.9 (16.0, 24.3)	20.0 (16.6, 24.7)	20.6 (16.3, 25.0)	20.6 (16.3, 25.0)	19.4 (15.2, 24.5)	0.232
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.7 (25.4, 30.3)	27.7 (25.6, 30.3)	27.7 (25.3, 30.1)	26.9 (24.9, 29.8)	27.5 (25.3, 30.1)	0.137
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b>	135 (125, 148)	133 (125, 145)	133 (123, 143)	130 (122, 140)	133 (123, 144)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>	79 (73, 86)	81 (74, 87)	82 (76, 89)	79 (74, 86)	80 (74, 87)	<b>0.002</b>
<b>Hypertonie (%)</b>	70.7	56.8	49.7	35.1	53.1	<b>&lt;0.001</b>
<b>Glykosyliertes Hämoglobin (%)</b>	5.5 (5.2, 5.9)	5.4 (5.0, 5.7)	5.3 (5.0, 5.6)	5.2 (4.9, 5.4)	5.3 (5.0, 5.7)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Diabetes mellitus Typ 2 (%)</b>	15.8	11.2	5.59	2.95	8.91	<b>&lt;0.001</b>
<b>Gesamtcholesterin (mmol/l)</b>	5.30 (4.60, 6.10)	5.50 (4.70, 6.10)	5.50 (4.80, 6.30)	5.20 (4.50, 6.00)	5.40 (4.70, 6.10)	<b>0.001</b>
<b>LDL-Cholesterin (mmol/l)</b>	3.30 (2.76, 3.87)	3.46 (2.90, 4.05)	3.56 (3.00, 4.12)	3.28 (2.69, 3.85)	3.42 (2.83, 3.97)	<b>&lt;0.001</b>
<b>HDL-Cholesterin (mmol/l)</b>	1.22 (1.03, 1.47)	1.26 (1.08, 1.48)	1.30 (1.11, 1.49)	1.31 (1.12, 1.54)	1.28 (1.09, 1.50)	<b>0.005</b>
<b>Cholesterin-HDL-Verhältnis</b>	4.30 (3.49, 5.19)	4.34 (3.54, 5.20)	4.32 (3.48, 5.15)	3.89 (3.32, 4.70)	4.21 (3.46, 5.08)	<b>&lt;0.001</b>

<b>Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	82.0 (69.4, 93.0)	90.9 (78.7, 100)	94.3 (83.1, 105)	99.5 (88.7, 109)	91.9 (79.5, 103)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Rauchen (%)</b>						
Niemals	21.7	26.9	30.9	38.6	29.5	
Aktuell	28.5	24.9	23.8	18.0	23.8	
Früher	49.9	48.2	45.3	43.4	46.7	<b>&lt;0.001</b>
<b>Körperliche Inaktivität (%)</b>	36.1	30.2	28.2	19.5	28.5	<b>&lt;0.001</b>

---

Daten sind Mediane (25., 75. Perzentile) oder Prozentsätze.

\*p-Werte basieren auf dem Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen und dem Kruskal-Wallis Test für kontinuierliche Variablen. VO<sub>2peak</sub> – maximale Sauerstoffaufnahme, LDL-Cholesterin – Lipoprotein niedriger Dichte (Low-Density-Lipoprotein) -Cholesterin, HDL-Cholesterin-Lipoprotein hoher Dichte (High-Density-Lipoprotein) -Cholesterin

## 6.2. Assoziation zwischen $VO_{2peak}$ und RV-Parametern

Tabelle 2 zeigt die adjustierten  $\beta$ -Koeffizienten (95% Konfidenzintervall [CI]) der Assoziationen zwischen  $VO_{2peak}$  und verschiedenen strukturellen und funktionellen RV-Parametern nach Geschlecht stratifiziert basierend auf der Echokardiographie bzw. der cMRT.

Es ergaben sich sowohl für strukturelle (RVEDD und RVOT) und für funktionelle (TAPSE) Parameter auf Basis der Echokardiographie, als auch für Parameter auf Basis der cMRT (RVEDV, RVESV, RVSV und RVCO) signifikante Assoziationen. Außerdem konnten Unterschiede zwischen den Geschlechtern gezeigt werden. So zeigte sich, dass eine um ein Liter pro Minute niedrigere  $VO_{2peak}$  bei Männern mit einem 1,08 mm (95% CI: 0,42 bis 1,74;  $p=0,001$ ) kleineren RVEDD und bei Frauen dahingegen mit einem 1,34 mm (95% CI: 0,40 bis 2,27;  $p=0,005$ ) kleineren RVEDD verbunden war. Außerdem war eine um ein Liter pro Minute niedrigere  $VO_{2peak}$  bei Männern mit einem 19,6 ml (95% CI: 13,2 bis 25,9;  $p<0,001$ ) niedrigeren RVEDV und im Gegensatz dazu bei Frauen mit einem 27,4 ml (95% CI: 19,2 bis 35,6;  $p<0,001$ ) niedrigeren RVEDV verbunden.

Ergänzend wurden Altersanalysen durchgeführt, sodass Tabelle 3 die adjustierten  $\beta$ -Koeffizienten (95% CI) der Assoziationen zwischen  $VO_{2peak}$  und verschiedenen strukturellen und funktionellen RV-Parametern nach Alter stratifiziert basierend auf der Echokardiographie bzw. der cMRT zeigt. Hier wird deutlich, dass eine um ein Liter pro Minute niedrigere  $VO_{2peak}$  bei Proband:innen über 50 Jahren mit einem 1,17 mm (95% CI: 0,30 bis 2,05;  $p=0,009$ ) kleineren RVEDD und bei Proband:innen unter 50 Jahren dahingegen mit einem 1,09 mm (95% CI: 0,47 bis 1,71;  $p=0,001$ ) kleineren RVEDD verbunden war. Darüber hinaus war eine um ein Liter pro Minute niedrigere  $VO_{2peak}$  bei Proband:innen über 50 Jahren mit einem 16,4 ml (95% CI: 11,0 bis 21,8;  $p<0,001$ ) niedrigeren RVESV und im Gegensatz dazu bei Proband:innen unter 50 Jahren mit einem 11,6 ml (95% CI: 8,10 bis 15,1;  $p<0,001$ ) niedrigeren RVESV verbunden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse genauer betrachtet und in Abbildungen visualisiert.

Tabelle 2: Assoziation zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ ) mit strukturellen und funktionellen kardialen Parametern nach Geschlecht stratifiziert

Parameter	Alle			Männer			Frauen		
	$\beta$ Koeffizient (95% CI)	p-Wert	R <sup>2</sup>	$\beta$ Koeffizient (95% CI)	p-Wert	R <sup>2</sup>	$\beta$ Koeffizient (95% CI)	p-Wert	R <sup>2</sup>
<b>Strukturelle rechtsventrikuläre Parameter auf Basis der Echokardiographie</b>									
RVEDD (mm)	1.18 (0.66 to 1.71)	<b>&lt;0.001</b>	0.16	1.08 (0.42 to 1.74)	<b>0.001</b>	0.06	1.34 (0.40 to 2.27)	<b>0.005</b>	0.11
RVOT (mm)	1.41 (0.90 to 1.92)	<b>&lt;0.001</b>	0.25	1.35 (0.70 to 2.00)	<b>&lt;0.001</b>	0.13	1.59 (0.83 to 2.34)	<b>&lt;0.001</b>	0.19
<b>Funktionelle rechtsventrikuläre Parameter auf Basis der Echokardiographie</b>									
MPAP (mmHg)	-0.97 (-1.71 to -0.22)	<b>0.011</b>	0.17	-1.25 (-2.20 to -0.31)	<b>0.009</b>	0.17	-0.28 (-1.52 to 0.95)	0.650	0.17
TAPSE (mm)	0.84 (0.46 to 1.22)	<b>&lt;0.001</b>	0.05	0.82 (0.34 to 1.30)	<b>0.001</b>	0.04	1.15 (0.48 to 1.81)	<b>0.001</b>	0.06
e´/a´ ratio	-0.016 (-0.062 to 0.030)	0.499	0.10	0.034 (-0.021 to 0.089)	0.222	0.18	-0.111 (-0.239 to 0.017)	0.090	0.18
<b>Funktionelle und strukturelle rechtsventrikuläre Parameter auf Basis der cMRT</b>									
RVEDV (ml)	23.5 (18.7 to 28.4)	<b>&lt;0.001</b>	0.53	19.6 (13.2 to 25.9)	<b>&lt;0.001</b>	0.32	27.4 (19.2 to 35.6)	<b>&lt;0.001</b>	0.35
RVESV (ml)	13.0 (9.81 to 16.2)	<b>&lt;0.001</b>	0.49	11.1 (6.97 to 15.1)	<b>&lt;0.001</b>	0.24	14.0 (8.93 to 19.1)	<b>&lt;0.001</b>	0.32
RVSV (ml/Schlag)	10.7 (8.10 to 13.3)	<b>&lt;0.001</b>	0.40	8.50 (4.91 to 12.1)	<b>&lt;0.001</b>	0.25	13.5 (9.05 to 17.9)	<b>&lt;0.001</b>	0.29
RVCO (l/min)	0.58 (0.36 to 0.79)	<b>&lt;0.001</b>	0.40	0.45 (0.18 to 0.72)	<b>0.001</b>	0.30	0.76 (0.38 to 1.14)	<b>&lt;0.001</b>	0.29

RVEF (%)	-0.91 (-1.96 to 0.15)	0.092	0.17	-0.78 (-1.99 to 0.43)	0.206	0.03	-0.97 (-2.80 to 0.86)	0.297	0.14
----------	--------------------------	-------	------	--------------------------	-------	------	--------------------------	-------	------

Dargestellt sind adjustierte  $\beta$ -Koeffizienten und 95%-Konfidenzintervalle. Adjustiert für Alter, Geschlecht (nicht, wenn nach Geschlecht stratifiziert), Körperfettmasse, Körpergröße <sup>2,7</sup>, systolischen Blutdruck, Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten, glykosyliertes Hämoglobin, Verwendung von hypoglykämischen Medikamenten, Raucherstatus und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. Die Daten wurden nach Dropout von der Basis- bis zur Nachuntersuchung (SHIP-START-0 bis SHIP-START-2) und nach Personen, die nicht an den echokardiographischen und cMRT-Untersuchungen teilnahmen (SHIP-START-2 und SHIP-Trend-0), gewichtet.

RVEDD – rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, RVOT – rechtsventrikulärer enddiastolischer Ausflusstraktdurchmesser, MPAP – mittlerer pulmonalarterieller Druck, TAPSE – systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene, e'/a'-Verhältnis – Verhältnis der lateralen frühen und späten diastolischen Spitzengeschwindigkeit des Trikuspidalanulus, RVEDV – rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, RVESV – rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen, RVSV – rechtsventrikuläres Schlagvolumen, RVCO – rechtsventrikuläres Herzzeitvolumen, RVEF – rechtsventrikuläre Auswurfraction

Tabelle 3: Assoziation zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ ) mit strukturellen und funktionellen kardialen Parametern nach Alter stratifiziert

Parameter	Alle			≤ 50 Jahre			> 50 Jahre		
	β Koeffizient (95% CI)	p-Wert	R <sup>2</sup>	β Koeffizient (95% CI)	p-Wert	R <sup>2</sup>	β Koeffizient (95% CI)	p-Wert	R <sup>2</sup>
<b>Strukturelle rechtsventrikuläre Parameter auf Basis der Echokardiographie</b>									
RVEDD (mm)	1.18 (0.66 to 1.71)	<b>&lt;0.001</b>	0.16	1.09 (0.47 to 1.71)	<b>0.001</b>	0.19	1.17 (0.30 to 2.05)	<b>0.009</b>	0.13
RVOT (mm)	1.41 (0.90 to 1.92)	<b>&lt;0.001</b>	0.25	0.83 (0.28 to 1.39)	<b>0.003</b>	0.30	1.92 (1.04 to 2.80)	<b>&lt;0.001</b>	0.21
<b>Funktionelle rechtsventrikuläre Parameter auf Basis der Echokardiographie</b>									
MPAP (mmHg)	-0.97 (-1.71 to -0.22)	<b>0.011</b>	0.17	-0.83 (-1.59 to -0.07)	<b>0.033</b>	0.16	-1.09 (-2.45 to 0.27)	0.115	0.08
TAPSE (mm)	0.84 (0.46 to 1.22)	<b>&lt;0.001</b>	0.05	1.05 (0.55 to 1.55)	<b>&lt;0.001</b>	0.07	0.71 (0.12 to 1.29)	<b>0.019</b>	0.05
e'/a' ratio	-0.016 (-0.062 to 0.030)	0.499	0.10	0.002 (-0.042 to 0.045)	0.942	0.14	-0.001 (-0.096 to 0.095)	0.991	0.02
<b>Funktionelle und strukturelle rechtsventrikuläre Parameter auf Basis der cMRT</b>									
RVEDV (ml)	23.5 (18.7 to 28.4)	<b>&lt;0.001</b>	0.53	20.9 (15.6 to 26.2)	<b>&lt;0.001</b>	0.52	29.6 (21.2 to 38.0)	<b>&lt;0.001</b>	0.52
RVESV (ml)	13.0 (9.81 to 16.2)	<b>&lt;0.001</b>	0.49	11.6 (8.10 to 15.1)	<b>&lt;0.001</b>	0.47	16.4 (11.0 to 21.8)	<b>&lt;0.001</b>	0.49
RVSV (ml/Schlag)	10.7 (8.10 to 13.3)	<b>&lt;0.001</b>	0.40	9.26 (6.19 to 12.3)	<b>&lt;0.001</b>	0.39	13.2 (8.52 to 17.9)	<b>&lt;0.001</b>	0.37

RVCO (l/min)	0.58 (0.36 to 0.79)	<b>&lt;0.001</b>	0.40	0.44 (0.21 to 0.68)	<b>&lt;0.001</b>	0.35	0.80 (0.39 to 1.20)	<b>&lt;0.001</b>	0.36
RVEF (%)	-0.91 (-1.96 to 0.15)	0.092	0.17	-0.66 (-1.78 to 0.47)	0.253	0.14	-1.78 (-3.62 to 0.06)	0.058	0.21

Dargestellt sind adjustierte  $\beta$ -Koeffizienten und 95%-Konfidenzintervalle. Adjustiert für Alter, Geschlecht, Körperfettmasse, Körpergröße <sup>2,7</sup>, systolischen Blutdruck, Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten, glykosyliertes Hämoglobin, Verwendung von hypoglykämischen Medikamenten, Raucherstatus und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. Die Daten wurden nach Dropout von der Basis- bis zur Nachuntersuchung (SHIP-START-0 bis SHIP-START-2) und nach Personen, die nicht an den echokardiographischen und cMRT-Untersuchungen teilnahmen (SHIP-START-2 und SHIP-Trend-0), gewichtet.

RVEDD – rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, RVOT – rechtsventrikulärer enddiastolischer Ausflusstraktdurchmesser, MPAP – mittlerer pulmonalarterieller Druck, TAPSE – systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene, e'/a'-Verhältnis – Verhältnis der lateralen frühen und späten diastolischen Spitzengeschwindigkeit des Trikuspidalanulus, RVEDV – rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, RVESV – rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen, RVSV – rechtsventrikuläres Schlagvolumen, RVCO – rechtsventrikuläres Herzzeitvolumen, RVEF – rechtsventrikuläre Auswurffraktion



### 6.2.1. Echokardiographie

Da CRF, als unabhängige Variable in der Analyse, mit dem Alter abnimmt [37] und die Beziehung zwischen CRF und RV-Parametern (abhängige Variable in der Analyse) bewertet werden sollte, wurde die x-Achse umgekehrt. Auf diesen Aspekt wird zu einem späteren Zeitpunkt in der Diskussion nochmals ausführlicher eingegangen.

Abbildung 4 veranschaulicht die Assoziationen von  $VO_{2peak}$  mit verschiedenen RV-Parametern gemessen mittels Echokardiographie. Insbesondere war eine um ein Liter pro Minute niedrigere  $VO_{2peak}$  mit einem 1,18 mm (95% CI: 0,66 bis 1,71;  $p < 0,001$ ) kleineren RVEDD und einem 1,41 mm (95% CI: 0,90 bis 1,92;  $p < 0,001$ ) engeren RVOT verbunden. Darüber hinaus war eine um einen Liter pro Minute niedrigere  $VO_{2peak}$  mit einem um 0,97 mmHg (95% CI: -1,71 bis -0,22;  $p = 0,011$ ) größeren MPAP und einer um 0,84 mm (95% CI: 0,46 bis 1,22;  $p < 0,001$ ) niedrigeren TAPSE verbunden. Es gab jedoch keinen Zusammenhang zwischen der  $VO_{2peak}$  und dem e'/a' Verhältnis.

Abbildung 4: Assoziationen der maximalen Sauerstoffaufnahme mit echokardiographischen rechtsventrikulären Parametern

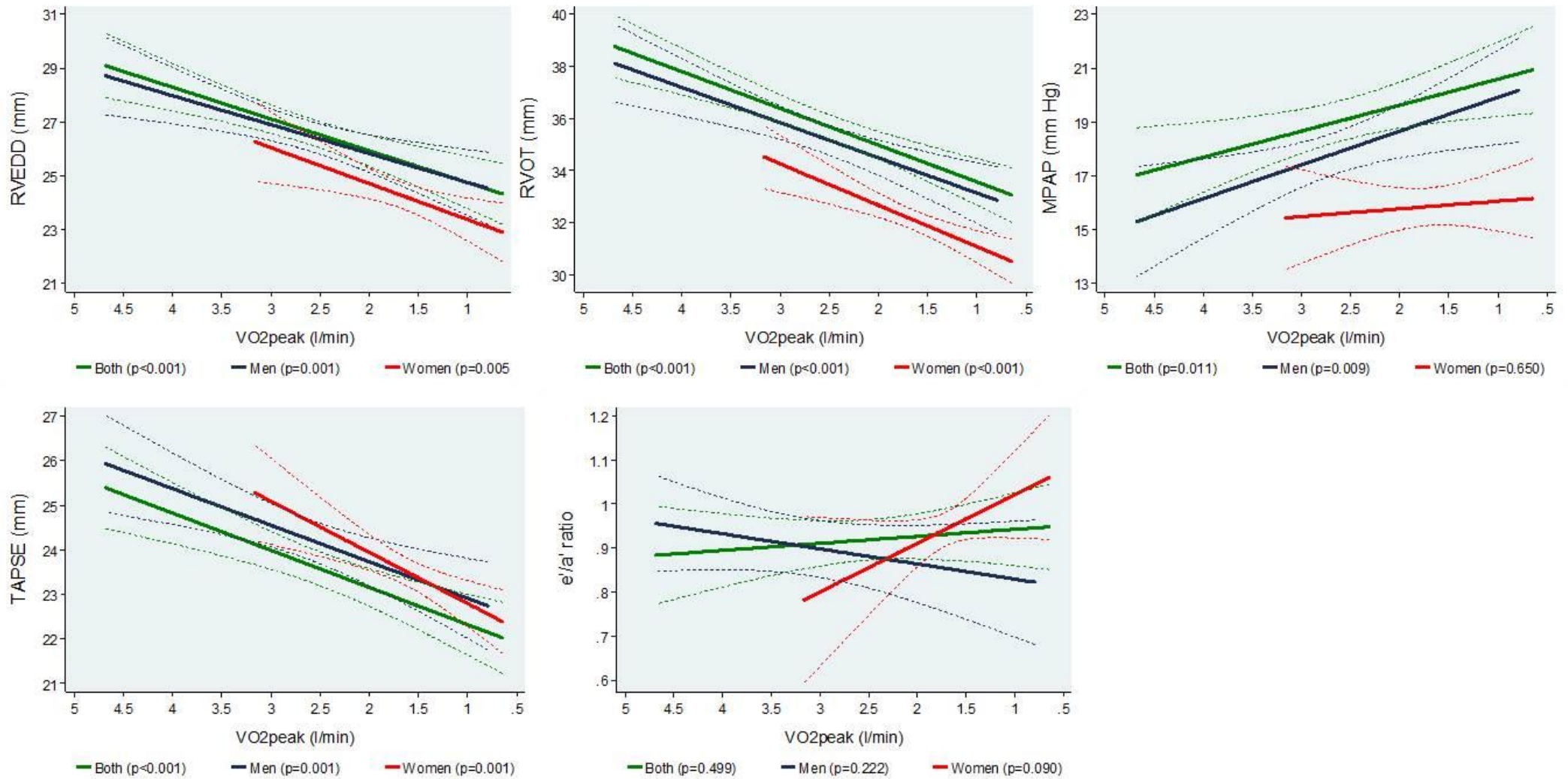


Abbildung 4: Die adjustierte<sup>#</sup> Linie (95% CI) zeigt die Assoziationen der  $VO_{2peak}$  mit dem RVEDD, dem RVOT, dem MPAP, der TAPSE und dem e'/a' ratio für beide Geschlechter zusammen (n=2.844; grüner Graph) und stratifiziert nach Geschlecht (Männer=1.358; blauer Graph und Frauen=1.486; roter Graph).

<sup>#</sup>Lineare Regression adjustiert für Alter, Geschlecht (nicht bei Stratifizierung nach Geschlecht), Körperfettmasse, Körpergröße<sup>2,7</sup>, systolischen Blutdruck, Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten, glykosyliertes Hämoglobin, Verwendung von hypoglykämischen Medikamenten, Raucherstatus und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. Die Daten wurden nach Dropout von der Basis- bis zur Nachuntersuchung (SHIP-START-0 bis SHIP-START-2) und nach Personen, die nicht an den echokardiographischen und cMRT-Untersuchungen teilnahmen (SHIP-START-2 und SHIP-Trend-0), gewichtet.

RVEDD – rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, RVOT – rechtsventrikulärer enddiastolischer Ausflusstraktdurchmesser, MPAP – mittlerer pulmonalarterieller Druck, TAPSE – systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene, e'/a'-Verhältnis – Verhältnis der lateralen frühen und späten diastolischen Spitzengeschwindigkeit des Trikuspidalanulus

### 6.2.2. Kardiale Magnetresonanztomographie

Die Assoziationen von  $VO_{2peak}$  mit cMRT-Parametern wird in Abbildung 5 dargestellt. Eine um ein Liter pro Minute niedrigere  $VO_{2peak}$  war mit einem 23,5 ml (95% CI: 18,7 bis 28,4;  $p < 0,001$ ) kleineren RVEDV und einem 13,0 ml (95% CI: 9,81 bis 16,2;  $p < 0,001$ ) niedrigeren RVESV assoziiert. Außerdem waren niedrigere  $VO_{2peak}$ -Werte mit einem 10,7 ml/Schlag (95% CI: 8,10 bis 13,3;  $p < 0,001$ ) und 0,58 l/min (95% CI: 0,36 bis 0,79;  $p < 0,001$ ) kleineren RVSV bzw. RVCO assoziiert. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der  $VO_{2peak}$  und der RVEF.

Abbildung 5: Assoziationen der maximalen Sauerstoffaufnahme mit kardialen magnetresonanztomographischen rechtsventrikulären Parametern

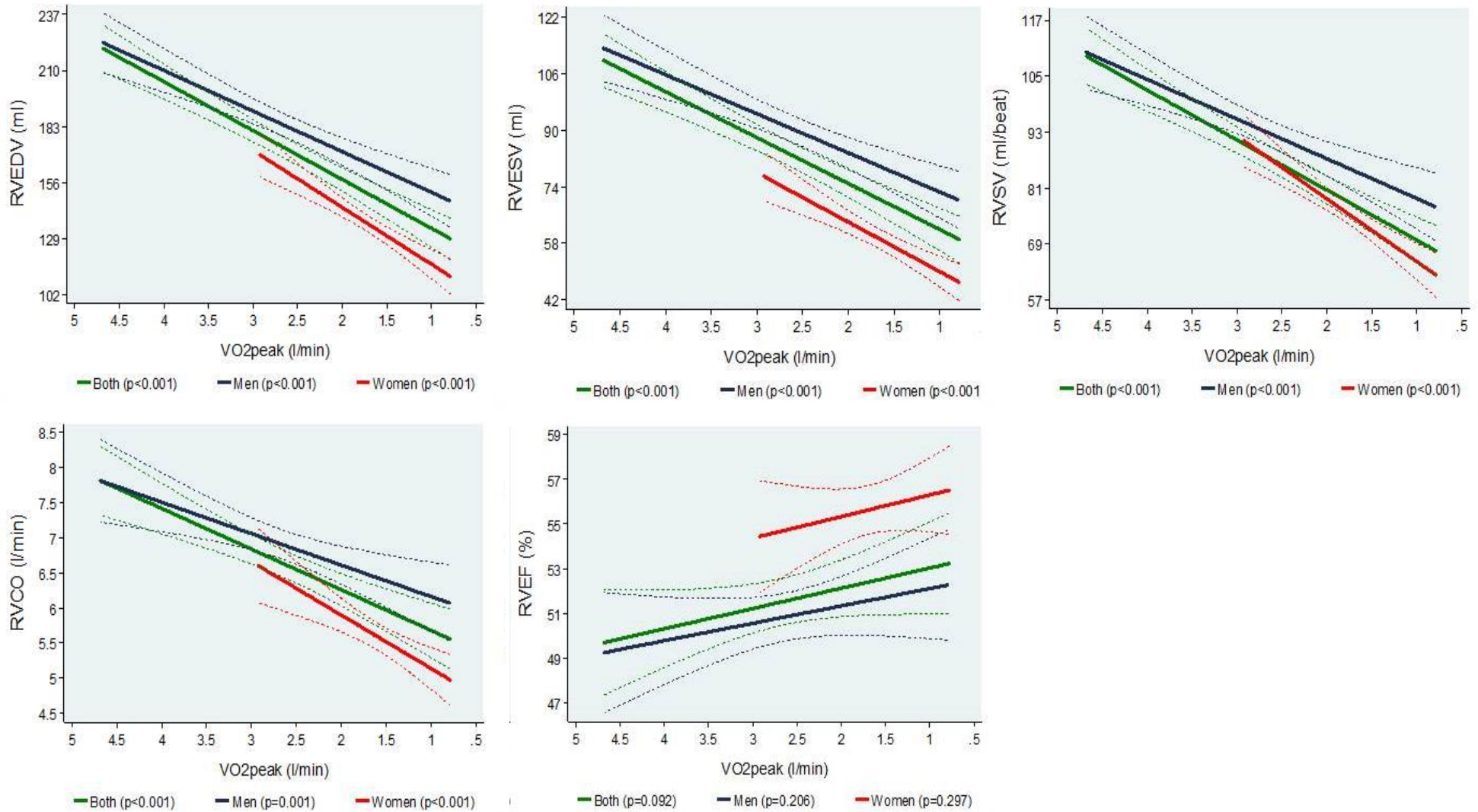


Abbildung 5: Die adjustierte<sup>#</sup> Linie (95% CI) zeigt die Assoziationen der  $VO_{2peak}$  mit dem RVEDV, RVESV, RVSV, RVCO und der RVEF für beide Geschlechter zusammen (n=941; grüner Graph) und stratifiziert nach Geschlecht (Männer=499; blauer Graph und Frauen=442; roter Graph).

<sup>#</sup>Lineare Regression adjustiert für Alter, Geschlecht (nicht bei Stratifizierung nach Geschlecht), Körperfettmasse, Körpergröße<sup>2,7</sup>, systolischen Blutdruck, Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten, glykosyliertes Hämoglobin, Verwendung von hypoglykämischen Medikamenten, Raucherstatus und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. Die Daten wurden nach Dropout von der Basis- bis zur Nachuntersuchung (SHIP-START-0 bis SHIP-START-2) und nach Personen, die nicht an den echokardiographischen und cMRT-Untersuchungen teilnahmen (SHIP-START-2 und SHIP-Trend-0), gewichtet.

RVEDV – rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, RVESV – rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen, RVSV – rechtsventrikuläres Schlagvolumen, RVCO – rechtsventrikuläres Herzzeitvolumen, RVEF – rechtsventrikuläre Auswurffraktion

## 7. Diskussion

In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen CRF und RV-Struktur bzw. Funktion in einer Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung ohne klinisch relevante CVD untersucht. Das Hauptergebnis ist eine positive Assoziation zwischen  $VO_{2peak}$  mit RV-Struktur- (z.B. RVEDD und RVEDV) sowie Funktionsparametern (z.B. TAPSE). Die vorliegende Arbeit ist die erste, die Assoziationen von strukturellen und funktionellen Parametern des rechten Ventrikels mit der CRF, gemessen durch CPET, in einer großen, bevölkerungsbasierten Erwachsenenkohorte aus Nordostdeutschland zeigt.

## 7.1. Im Kontext bisher veröffentlichter Literatur

Bisher wurde nur in einer früheren Studie, der Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), mittels cMRT ein positiver Zusammenhang zwischen PA und RV-Umbau berichtet [14]. Die MESA-Right Ventricle Study ist eine große multiethnische, bevölkerungsbasierte, prospektive Kohortenstudie für Erwachsene aus sechs US-Gemeinden.

Sie zeigte, dass ein höheres Maß an moderater und intensiver körperlicher Aktivität (MVPA) linear mit einer höheren RV-Masse (5 % zwischen dem niedrigsten und höchsten Quartil der PA) und RV-Volumina (RVEDV [7 %] und RVESV) verbunden war. Zusätzlich wurde eine nicht-lineare Korrelation zwischen höheren Niveaus beabsichtigter Bewegung und RV-Masse (unabhängig von der LV-Masse) und mit RVEDV (beide plateauartig bei höheren Niveaus) berichtet. Bei höheren Niveaus beabsichtigter Belastung zeigte sich ein linearer Zusammenhang mit dem RVSV. Es gab jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen MVPA/beabsichtigtem Training und RVEF. Es gilt jedoch zu beachten, dass eine mögliche Einschränkung dieser Analyse darin bestand, dass die PA anhand von selbstberichteten Fragebögen gemessen wurde, die eine Verzerrung durch soziale Erwünschtheit hervorrufen und die wahren PA Werte überbewerten können [38, 39]. Um die erwähnte Verzerrung der PA auszuschließen, verwendete die vorliegende Studie die CRF, gemessen mit dem Goldstandard CPET. Somit ist diese Studie die erste, die den Zusammenhang zwischen PA, gemessen als CRF durch CPET, und RV-Umbau untersucht hat [9, 40, 41].

Darüber hinaus erzielte die vorliegende Studie eine hohe Übereinstimmung mit den beiden verwendeten Methoden (Echo und cMRT) und sie beinhaltet eine größere Anzahl an Teilnehmer:innen mit einer breiteren Altersspanne als MESA.

Die PA und die CRF sind invers und unabhängig voneinander mit der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität assoziiert [40, 42].

Körperliche Inaktivität bzw. ein bewegungsarmer Lebensstil ist kausal sowohl mit schädlichen kardiovaskulären Risikoprofilen als auch Erkrankungen verbunden [43, 44].

Bisherige Studien, wie die MESA, haben überwiegend die Auswirkungen von körperlichem Training auf kardiale Parameter, das sogenannte „Sportler:innenherz“, untersucht. Es existieren jedoch nur wenige Publikationen, die die Schrumpfung des

Herzens bei einem bewegungsarmen Lebensstil bewertet haben. Das Problem bei dieser Sichtweise ist, dass PA und/oder Bewegungstraining leider kein wesentlicher Bestandteil des Lebensstils der Normalbevölkerung sind. Die westliche Gesellschaft tendiert immer mehr dazu, eine bewegungsarme Gesellschaft zu sein, mit all den schädlichen Auswirkungen, die diese Wahl hervorbringt [45, 46]. Daher kann festgestellt werden, dass es ein Defizit an Untersuchungen gibt, die die Assoziationen von geringer CRF mit Gesundheitsparametern, in diesem Fall vor allem kardialen Parametern, analysieren.

Während ein höheres Maß an PA die CRF erhöhen kann [40, 41], besteht die hier vorliegende bevölkerungsbasierte Kohorte aus weitgehend körperlich inaktiven Personen. Aus diesem Grund sind mindestens zwei Interpretationen der Ergebnisse möglich. Auf der einen Seite könnte man die positive Assoziation zwischen höheren  $VO_{2peak}$ -Werten und strukturellen und funktionellen RV-Parametern diskutieren. Alternativ kann man aufgrund der vorliegenden Studienpopulation zu dem Schluss kommen, dass Alterung und körperliche Inaktivität auch einen Umbau des rechten Ventrikels hervorrufen können. Ältere Personen haben niedrigere CRF-Werte und bewegen sich weniger als junge Personen. Zur leichteren Interpretation der Daten wurde deshalb die Richtungsabhängigkeit der x-Achse in den Abbildungen geändert.

## 7.2. Mögliche zugrundeliegende Mechanismen der beobachteten Beziehung

In der modernen Welt haben Menschen die Möglichkeit zunehmend körperlich inaktiv zu sein, wodurch die Prävalenz der körperlichen Inaktivität ein enormes Ausmaß erreicht hat [12]. Der körperlichen Inaktivität und ihrer Bedeutung für die klinischen Implikationen wurde wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Eine der wichtigsten Erklärungen für die in dieser Studie beobachteten Ergebnisse sind die Mechanismen im Zusammenhang mit körperlicher Inaktivität und dem Alterungsprozess. Während die WHO körperliche Inaktivität in zwei Klassifizierungen einteilt: Stufe 1 (inaktiv) und Stufe 2 (unzureichend aktiv) [47], wurde körperliche Inaktivität in dieser Studie als Ausübung von körperlichem Training von weniger als einer Stunde pro Woche, im Sommer oder Winter, definiert. Eine Studie von Bernstein et al., in der sie Menschen, die weniger als 10 % ihrer täglichen Energie für Aktivitäten mit moderater oder hoher

Intensität aufwenden, als bewegungsarm klassifizierten, verdeutlicht die hohen Raten an Bewegungsarmut. Diese lagen in einer allgemeinen städtischen Bevölkerung in der Schweiz bei 79,5 % für Männer und 87,3 % für Frauen [45]. Eine Fülle an Studien konnte zeigen, dass niedrige CRF Werte, teilweise bedingt durch Inaktivität, mit einem höheren Risiko für CVD und Gesamtmortalität verbunden sind [1, 12, 48, 49]. Körperliche Inaktivität hat mehrere verschiedene Auswirkungen: Sie beeinflusst das kardiopulmonale System, indem sie zu Bluthochdruck, MI, Herzerkrankung, endothelialer Dysfunktion und Atherosklerose führt. In der Skelettmuskulatur führt sie zu Nichtgebrauch, Atrophie und Sarkopenie. Schließlich hat sie Einfluss auf die Stoffwechselfunktion, indem sie eine reduzierte Fettsäureoxidation, eine reduzierte Glukoseaufnahme oder eine reduzierte Insulinfreisetzung verursacht [1].

Die genauen Mechanismen, die der körperlichen Inaktivität zugrunde liegen, sind in verschiedenen Studien mit Proband:innen mit Bettruhe und/oder im Weltraum gut erforscht worden. Erstens führt körperliche Inaktivität zu einer Verringerung der zirkulierenden Plasmaproteine und damit zu einem reduzierten kolloidosmotischen Effekt. Zweitens führt weniger Durst zu einer geringeren Wasseraufnahme und drittens führt eine akute Hemmung des Renin-Aldosteron Systems zu einer geringeren renalen Natrium- und Wasserretention, die eine höhere Urinausscheidung bewirkt. All diese drei Effekte führen zu einer Hypovolämie [46]. Darüber hinaus hat ein reduziertes Blutvolumen wesentliche Auswirkungen auf die Herzfüllung und das Herzzeitvolumen. Dementsprechend ist die Folge ein geringeres Herzzeitvolumen und eine geringere vasokonstriktorische Reserve. Zusammenfassend kann man feststellen, dass ein vermindertes maximales Schlagvolumen, eine verminderte Herzfüllung, ein geringeres zirkulierendes Blutvolumen und ein verminderter venöser Rückfluss die wichtigsten Gründe für eine niedrigere  $VO_{2peak}$  nach körperlicher Inaktivität sind [37, 46]. Diese Mechanismen werden durch verschiedene Studien, die im Folgenden dargestellt werden, bestätigt. Eine Studie zeigte, dass bewegungsarme Männer einen dreifach größeren Rückgang der  $VO_{2peak}$  als gewohnheitsmäßige Teilnehmer:innen an wöchentlicher Laufaktivität hatten [50] und Ogawa et al. wiesen nach, dass die geschätzte Abnahmerate der  $VO_{2peak}$  zwischen 25 und 65 Jahren bei trainierten männlichen Probanden etwa 40 % langsamer war als bei Bewegungsarmen [51]. Die Aufrechterhaltung eines hohen PA-Niveaus während des gesamten Lebens kann somit dazu beitragen, die altersbedingten RV-Veränderungen zu reduzieren.



Außerdem gibt es ein physiologisches Phänomen, das eine altersbedingte Abnahme der Muskelmasse mit verminderter Kraft, aerober und funktioneller Kapazität und einer geringeren körperlichen Leistungsfähigkeit beschreibt. Dieses Phänomen ist besser bekannt als Sarkopenie [12, 52, 53]. Während für die primäre Sarkopenie das Altern der einzige Grund ist, gibt es für die sekundäre Sarkopenie andere Gründe wie Bettlägerigkeit oder körperliche Inaktivität. Nach Cruz-Jentoft et al. handelt es sich um ein häufiges Phänomen mit einer Prävalenz von 5-13 % bei 60-70-jährigen Proband:innen und sogar 11-50 % bei Proband:innen über 80 Jahren [53]. Normalerweise besteht ein Gleichgewicht zwischen positiven und negativen Regulatoren [52]. Im Falle der Sarkopenie verschiebt sich das Gleichgewicht in Richtung der negativen Regulatoren, sodass das C-terminale Agrin-Fragment und das skelettmuskelspezifische Troponin T (sTnT) überwiegen. Verlust von Muskelmotoreinheiten, Hochregulierung von inflammatorischen Zytokinen, oxidative Schäden und Proteolyse sind die Folgen. Die reduzierte Muskelmasse führt zu einer erhöhten Insulinresistenz und einer reduzierten  $VO_{2peak}$  [52].

Betrachtet man weitere Faktoren, die zur Abnahme der  $VO_{2peak}$  und zum RV-Umbau führen, muss man vor allem bei der vorliegenden Studienpopulation das Alter berücksichtigen. Ähnlich wie bei der Definition der Sarkopenie ist die primäre Alterung unabhängig von einer Krankheit, während die sekundäre Alterung ein Prozess ist, der aus einer Krankheit resultiert und der oft vermeidbar ist [1]. Die Interaktion zwischen dem Altern selbst, altersassoziierter körperlicher Inaktivität und verringerter Muskelmasse führen zu einer Verringerung der  $VO_{2peak}$ , die sich auf die Kapazität für die Sauerstoffzufuhr und die Sauerstoffverwertung bezieht [37, 54].

Nach dem Alter von 25 Jahren erfolgt eine Abnahme der  $VO_{2peak}$  [55]. Hierbei handelt es sich jedoch um eine nicht-lineare Veränderung mit 3-6% pro Dekade im Alter von 20 und 30 Jahren und mehr als 20% pro Dekade im Alter von 70 Jahren und älter [54]. Andererseits zeigen einige Studien, dass die altersbedingte Abnahme der  $VO_{2peak}$  nicht nur auf eine geringere PA zurückzuführen ist, da auch bei hochaktiven Personen eine Abnahme von 5 % pro Dekade zu verzeichnen ist [37].

Neben den bereits erwähnten Mechanismen führt der Alterungsprozess zu einer verminderten endothelialen Vasoreaktivität durch endotheliale Dysfunktion und Vasokonstriktion durch arteriellen Umbau, sodass das Herz altersbedingt kleiner und auch steifer wird [37, 56–58]. Die Herzsteifigkeit resultiert aus einer faserigen Umwandlung der amorphen interzellulären Substanz, sodass der Sauerstofftransport

verzögert wird [55, 59]. Nicht nur das Herz atrophiert, sondern auch die Muskulatur, was über die mitochondriale Spaltung zur Aktivierung muskelproteolytischer Kaskaden führt [60]. Ein weiterer Grund für die verringerte  $VO_{2peak}$  ist eine altersbedingt reduzierte mitochondriale oxidative Kapazität in der Skelettmuskulatur [37, 56]. Zusätzlich haben ältere Menschen einen höheren Körperfettanteil, der einen geringeren Sauerstoffaustausch bewirkt [51].

Daher könnten die vorliegenden Ergebnisse durch eine inaktive Bevölkerung mit weniger Plasmavolumen und folglich veränderter RV-Struktur erklärt werden, Vorgänge, die auch bei Alterungsprozessen eine wichtige Rolle spielen. Diese Schlussfolgerung wird durch die Altersanalysen, die in Tabelle 3 dargestellt sind, unterstützt.

### 7.3. Limitationen und Stärken

Es gibt mindestens drei mögliche Einschränkungen der Studie, die einer Diskussion verdienen. Die erste Einschränkung ist das Querschnittsdesign der vorliegenden Analyse, da dadurch keine kausalen Schlüsse gezogen werden können. Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus den fehlenden Daten für den rechten Vorhof, wodurch es nicht möglich war, Aussagen über das gesamte rechte Herz zu treffen, sondern nur über den rechten Ventrikel. Als letzte Limitation muss angeführt werden, dass diese Studie nur weiße Personen europäischer Abstammung einschloss.

Trotz dieser Einschränkungen hat diese Studie einige bedeutsame Stärken, die hier nun hervorgehoben werden sollen. Erstens, die bevölkerungsbasierte Kohorte, die eine Großzahl an Personen, darunter sowohl Frauen als auch Männer, alle sozioökonomischen Schichten und ein breites Altersspektrum einschloss. Zweitens, die standardisierte Bewertung der  $VO_{2peak}$ , die durch CPET gemessen wurde. Eine der wichtigsten Stärken sind jedoch die beiden unterschiedlichen bildgebenden Verfahren, die verwendet wurden. Die cMRT-Daten sind besonders wichtig für die RV-Parameter, da diese im Echo nur schwer zu untersuchen und cMRT-Bilder somit deutlich aussagekräftiger sind. Und abschließend die Verfügbarkeit von Daten zu mehreren kardiometabolischen Risikofaktoren, die als Störfaktoren berücksichtigt werden konnten.

## 8. Zusammenfassung

Der Fokus der vorliegenden Studie lag auf der Untersuchung der Beziehung zwischen CRF und RV-Struktur und Funktion in einer großen, bevölkerungsbasierten Kohorte bestehend aus weitgehend körperlich inaktiven Erwachsenen. Damit widmete sich diese Studie einer aktuellen Problemstellung, da die Bevölkerung aufgrund des demographischen Wandels stets älter wird und der Prozentsatz an körperlich inaktiven Erwachsenen bereits jetzt schon ein hohes Niveau erreicht hat und zusätzlich bisher noch wenige Informationen für den RV-Umbau vorliegen.

Die Kohorte umfasste 2 844 Proband:innen aus zwei unabhängigen SHIP-Kohorten, die eine CPET für die Bestimmung der  $VO_{2peak}$  absolvierten.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt der Studie waren die beiden unterschiedlichen bildgebenden Verfahren, die zur Bestimmung der RV-Struktur und Funktion verwendet wurden. Alle Proband:innen erhielten eine Echokardiographie und 941 Proband:innen zusätzlich eine cMRT.

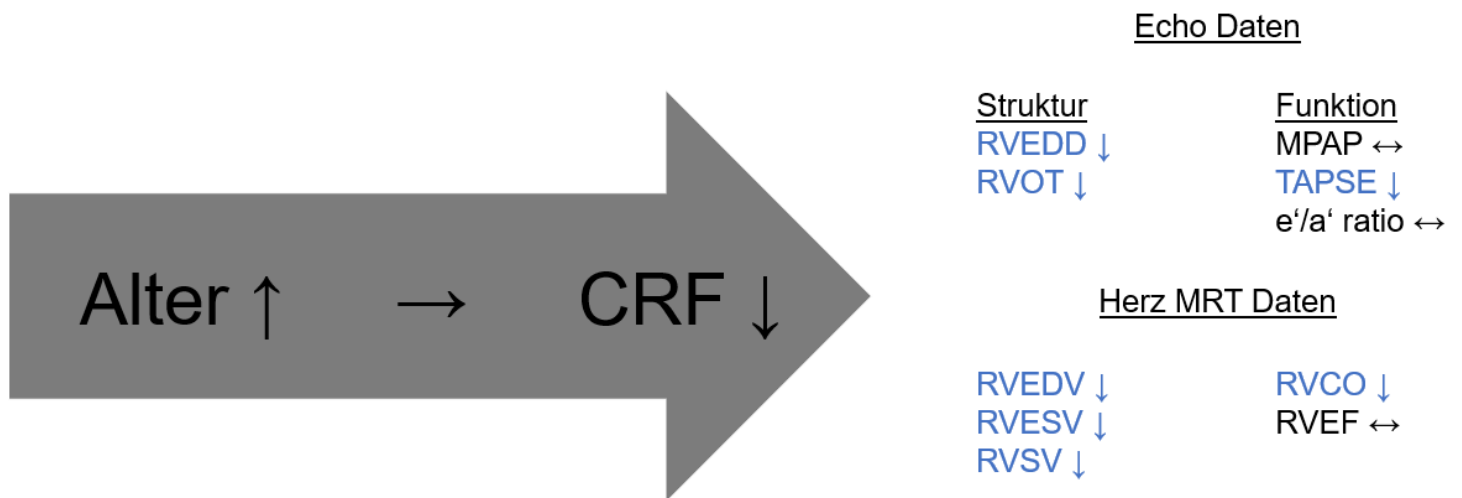
Die Ergebnisse, zusammengefasst in Abbildung 6, zeigen letztendlich, dass eine geringere CRF mit einer kleineren Kammergröße und einer geringeren systolischen Funktion, einem geringeren Schlagvolumen und einer geringeren Herzleistung des rechten Herzens verbunden ist.

Dieser Zusammenhang könnte die zuvor beschriebene altersbedingte Abnahme der Herzgröße erklären, wobei der bewegungsarme Lebensstil der meisten Personen während des gesamten Lebens und der Alterungsprozess die wichtigsten Beiträge hierzu sein könnten.

Diese Daten unterstützen somit die Idee, dass reduzierte  $VO_{2peak}$ -Werte eine Kombination aus körperlicher Inaktivität, Atrophie des Herzens und Alterungsprozessen sind.

Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um die Mechanismen dieser Veränderungen für eine mögliche therapeutische Nutzung im Detail zu identifizieren und mehr Informationen über die klinische Relevanz des rechten Ventrikels zu entwickeln, möglicherweise auch in verschiedenen Ethnien.

Abbildung 6: Assoziationen zwischen der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit und der rechtsventrikulären Struktur und Funktion



RVEDD – rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, RVOT – rechtsventrikulärer Ausflusstraktdurchmesser, MPAP – mittlerer pulmonal-arterieller Druck, TAPSE – systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene, e'/a' ratio – Verhältnis der lateralen frühen und späten diastolischen Spitzengeschwindigkeit des Trikuspidalanulus, RVEDV – rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, RVESV – rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen, RVSV – rechtsventrikuläres Schlagvolumen, RVCO – rechtsventrikuläres Herzzeitvolumen, RVEF – rechtsventrikuläre Auswurfraction

## 9. Literaturverzeichnis

- 1 Booth FW, Roberts CK, Laye MJ: Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol* 2012;2:1143–1211.
- 2 Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB: Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220.
- 3 Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC, Virani SS, Williams KA, Yeboah J, Ziaeian B: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596-e646.
- 4 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, Benetos A, Biffi A, Boavida J-M, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannan C, Williams B: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–3337.  
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713>.
- 5 WHO: World Health Organization: Preventing Chronic Diseases: A vital investment.
- 6 Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M: Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37:3232–3245.
- 7 Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, Mossialos EA, Maggioni AP, Kazakiewicz D, May HT, Smedt D de, Flather M, Zuhlke L, Beltrame JF, Huculeci R, Tavazzi L, Hindricks G, Bax J, Casadei B, Achenbach S, Wright L, Vardas P: European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;41:12–85.
- 8 Martin A. Alpert, Carl J. Lavie, Harsh Agrawal, Kul B. Aggarwal, Senthil A. Kumar: Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management.
- 9 Bahls M. DM: Epidemiology: Physical Activity, Exercise and Mortality.: In *Textbook of Sports and Exercise Cardiology*. Springer 2020.
- 10 Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee D-C, Earnest CP, Church TS, O'Keefe JH, Milani RV, Blair SN: Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res* 2015;117:207–219.
- 11 Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després J-P, Franklin BA, Haskell WL, Kaminsky LA, Levine BD, Lavie CJ, Myers J, Niebauer J, Sallis R, Sawada SS, Sui X, Wisløff U: Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e653-e699.
- 12 Booth FW, Roberts CK, Thyfault JP, Rueggsegger GN, Toedebusch RG: Role of Inactivity in Chronic Diseases: Evolutionary Insight and Pathophysiological Mechanisms. *Physiol Rev* 2017;97:1351–1402.
- 13 Rerych SK, Scholz PM, Sabiston DC, Jones RH: Effects of exercise training on left ventricular function in normal subjects: A longitudinal study by radionuclide angiography. *The American Journal of Cardiology* 1980;45:244–252.

- 14 Aaron CP, Tandri H, Barr RG, Johnson WC, Bagiella E, Chahal H, Jain A, Kizer JR, Bertoni AG, Lima JAC, Bluemke DA, Kawut SM: Physical Activity and Right Ventricular Structure and Function. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:396–404.
- 15 Wilhelm M SC: The athlete's heart: different training responses, gender and ethnicity dependencies. *Cardiovasc Med* 2012;15:69–77.
- 16 Turkbey EB, Jorgensen NW, Johnson WC, Bertoni AG, Polak JF, Diez Roux AV, Tracy RP, Lima JAC, Bluemke DA: Physical activity and physiological cardiac remodelling in a community setting: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Heart* 2010;96:42–48.
- 17 Maron BJ, Pelliccia A: The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 2006;114:1633–1644.
- 18 Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE: The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation* 2000;101:336–344.
- 19 Bohm P, Schneider G, Linneweber L, Rentzsch A, Krämer N, Abdul-Khaliq H, Kindermann W, Meyer T, Scharhag J: Right and Left Ventricular Function and Mass in Male Elite Master Athletes: A Controlled Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *Circulation* 2016;133:1927–1935.
- 20 David Oxborough MSc: Dilatation and Dysfunction of the Right Ventricle Immediately Following Ultra-Endurance Exercise: Exploratory Insights from Conventional 2-Dimensional and Speckle Tracking Echocardiography.
- 21 Harshal R. Patil, MD, James H. O'Keefe, MD, Carl J. Lavie, MD, Anthony Magalski, MD, Robert A. Vogel, MD & Peter A. McCullough, MD: Cardiovascular Damage resulting from Chronic Excessive Endurance Exercise.
- 22 La Gerche A, Claessen G, Dymarkowski S, Voigt J-U, Buck F de, Vanhees L, Droogne W, van Cleemput J, Claus P, Heidbuchel H: Exercise-induced right ventricular dysfunction is associated with ventricular arrhythmias in endurance athletes. *Eur Heart J* 2015;36:1998–2010.
- 23 Teske AJ, Prakken NH, Boeck BW de, Velthuis BK, Martens EP, Doevendans PA, Cramer MJ: Echocardiographic tissue deformation imaging of right ventricular systolic function in endurance athletes. *Eur Heart J* 2009;30:969–977.
- 24 John U, Hensel E, L??demann J, Piek M, Sauer S, Adam C, Born G, Alte D, Greiser E, Haertel U, Hense H-W, Haerting J, Willich S, Kessler C: Study of Health in Pomerania (SHIP): A health examination survey in an east German region: Objectives and design. *Sozial- und Pr??ventivmedizin* 2001;46:186–194.
- 25 Völzke H, Alte D, Schmidt CO, Radke D, Lorbeer R, Friedrich N, Aumann N, Lau K, Piontek M, Born G, Havemann C, Ittermann T, Schipf S, Haring R, Baumeister SE, Wallaschofski H, Nauck M, Frick S, Arnold A, Jünger M, Mayerle J, Kraft M, Lerch MM, Dörr M, Reffelmann T, Empen K, Felix SB, Obst A, Koch B, Gläser S, Ewert R, Fietze I, Penzel T, Dören M, Rathmann W, Haerting J, Hannemann M, Röpcke J, Schminke U, Jürgens C, Tost F, Rettig R, Kors JA, Ungerer S, Hegenscheid K, Kühn J-P, Kühn J, Hosten N, Puls R, Henke J, Gloger O, Teumer A, Homuth G, Völker U, Schwahn C, Holtfreter B, Polzer I, Kohlmann T, Grabe HJ, Roskopf D, Kroemer HK, Kocher T, Biffar R, John U, Hoffmann W: Cohort profile: the study of health in Pomerania. *Int J Epidemiol* 2011;40:294–307.
- 26 Eveleth PB: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *Am. J. Hum. Biol.* 1996;8:786–787.
- 27 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, van Lente F, Greene T, Coresh J: A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604.
- 28 Gläser S, Koch B, Ittermann T, Schäper C, Dörr M, Felix SB, Völzke H, Ewert R, Hansen JE: Influence of age, sex, body size, smoking, and beta blockade on key gas exchange exercise parameters in an adult population. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:469–476.
- 29 Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N: Normal Standards for an Incremental Progressive Cycle Ergometer Test. *American Review of Respiratory Disease* 1985;131:700–708.

- 30 Völzke H, Haring R, Lorbeer R, Wallaschofski H, Reffelmann T, Empen K, Rettig R, John U, Felix SB, Dörr M: Heart valve sclerosis predicts all-cause and cardiovascular mortality. *Atherosclerosis* 2010;209:606–610.
- 31 Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W: Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.
- 32 Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U: Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14.
- 33 Bülow R, Ittermann T, Dörr M, Poesch A, Langner S, Völzke H, Hosten N, Dewey M: Reference ranges of left ventricular structure and function assessed by contrast-enhanced cardiac MR and changes related to ageing and hypertension in a population-based study. *Eur Radiol* 2018;28:3996–4005.
- 34 Hogan JW, Roy J, Korkontzelou C: Handling drop-out in longitudinal studies. *Statist. Med.* 2004;23:1455–1497.
- 35 Haring R, Völzke H, Steveling A, Krebs A, Felix SB, Schofl C, Dörr M, Nauck M, Wallaschofski H: Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J* 2010;31:1494–1501.
- 36 Sauerbrei W, Meier-Hirmer C, Benner A, Royston P: Multivariable regression model building by using fractional polynomials: Description of SAS, STATA and R programs. *Computational Statistics & Data Analysis* 2006;50:3464–3485.
- 37 Betik AC, Hepple RT: Determinants of VO<sub>2</sub> max decline with aging: an integrated perspective. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:130–140.
- 38 Prince SA, Adamo KB, Hamel ME, Hardt J, Connor Gorber S, Tremblay M: A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2008;5:56.
- 39 Warren JM, Ekelund U, Besson H, Mezzani A, Geladas N, Vanhees L: Assessment of physical activity - a review of methodologies with reference to epidemiological research: a report of the exercise physiology section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:127–139.
- 40 DeFina LF, Haskell WL, Willis BL, Barlow CE, Finley CE, Levine BD, Cooper KH: Physical activity versus cardiorespiratory fitness: two (partly) distinct components of cardiovascular health? *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57:324–329.
- 41 Myers J, McAuley P, Lavie CJ, Despres J-P, Arena R, Kokkinos P: Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57:306–314.
- 42 Bahls M, Groß S, Baumeister SE, Völzke H, Gläser S, Ewert R, Markus MRP, Medenwald D, Kluttig A, Felix SB, Dörr M: Association of domain-specific physical activity and cardiorespiratory fitness with all-cause and cause-specific mortality in two population-based cohort studies. *Sci Rep* 2018;8:16066.
- 43 Strath SJ, Kaminsky LA, Ainsworth BE, Ekelund U, Freedson PS, Gary RA, Richardson CR, Smith DT, Swartz AM: Guide to the assessment of physical activity: Clinical and research applications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:2259–2279.
- 44 Després J-P: Physical Activity, Sedentary Behaviours, and Cardiovascular Health: When Will Cardiorespiratory Fitness Become a Vital Sign? *Can J Cardiol* 2016;32:505–513. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X15016499>.
- 45 Bernstein MS, Morabia A, Sloutskis D.: Definition and prevalence of sedentarism in an urban population. *American journal of public health*;1999:862–867.
- 46 Convertino VA: Blood volume response to physical activity and inactivity. *Am J Med Sci* 2007;334:72–79.



- 47 Ezzati M, Lopez AD, Rodgers AA, Murray CJL.: Comparative Quantification of Health Risks: Geneva: World Health Organization 2004.
- 48 Koch LG, Britton SL: Theoretical and Biological Evaluation of the Link between Low Exercise Capacity and Disease Risk. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8.
- 49 Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN: Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res* 2019;124:799–815.
- 50 Dehn MM BRA: Longitudinal variations in maximal oxygen intake with age and activity.
- 51 Ogawa T, Spina RJ, Martin WH, 3rd, Kohrt WM, Schechtman KB, Holloszy JO, Ehsani AA: Effects of aging, sex and physical training on cardiovascular responses to exercise.
- 52 Woo J: Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2017;33:305–314.
- 53 Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel J-P, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412–423.
- 54 Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, Brant LJ, Talbot LA, Wright JG, Lakatta EG: Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation* 2005;112:674–682.
- 55 ASTRAND PO: Human physical fitness with special reference to sex and age. *Physiol Rev* 1956;36:307–335.
- 56 Terjung RL, Zarzeczny R, Yang HT: Muscle Blood Flow and Mitochondrial Function: Influence of Aging. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 2002;12:368–378.
- 57 Vernikos J, Schneider VS: Space, gravity and the physiology of aging: parallel or convergent disciplines? A mini-review. *Gerontology* 2010;56:157–166.
- 58 Markus MRP, Ittermann T, Drzyzga CJ, Bahls M, Schipf S, Siewert-Markus U, Baumeister SE, Ewert R, Völzke H, Steinhagen-Thiessen E, Bülow R, Schunkert H, Vasan RS, Felix SB, Dörr M: Lower Cardiorespiratory Fitness Is Associated With a Smaller and Stiffer Heart: The Sedentary's Heart. *JACC Cardiovasc Imaging* DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.07.032.
- 59 Baskin KK, Taegtmeier H: Taking pressure off the heart: the ins and outs of atrophic remodelling. *Cardiovasc Res* 2011;90:243–250.
- 60 Cartee GD, Hepple RT, Bamman MM, Zierath JR: Exercise Promotes Healthy Aging of Skeletal Muscle. *Cell Metab* 2016;23:1034–1047.

## **10. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

## 11. Publikation

Der folgende wissenschaftliche Artikel liegt dieser Arbeit zugrunde und ist auf den nachfolgenden Seiten reproduziert.

Lower Cardiorespiratory Fitness is associated with Right Ventricular Geometry and Function – The Sedentary’s Heart

The Study of Health in Pomerania (SHIP)

Christine J. Drzyzga <sup>a, b</sup>, Martin Bahls, Ph.D. <sup>a, b</sup>, Till Ittermann, Ph.D. <sup>b, c</sup>, Henry Völzke, MD <sup>b, c</sup>, Robin Bülow, MD <sup>d</sup>, Fabian Hammer, MD <sup>a</sup>, Ralf Ewert, MD <sup>a</sup>, Sven Gläser, MD <sup>e</sup>, Stephan B. Felix, MD <sup>a, b</sup>, Marcus Dörr, MD <sup>a, b</sup>, Marcello R. P. Markus, MD, Ph.D. <sup>a, b, f</sup>.

Journal of the American Heart Association. 6 November 2021.

doi:10.1161/JAHA.120.021116 PMID: 34743534

a Dept. of Internal Medicine B, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany

b German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), partner site Greifswald, Greifswald, Germany

c Department of Study of Health in Pomerania/Clinical-Epidemiological Research, Institute for Community Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany






d Institute of Diagnostic Radiology and Neuroradiology, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany

e Vivantes Klinikum Spandau, Berlin, Germany

f German Center for Diabetes Research (DZD), partner site Greifswald, Greifswald, Germany.

ORIGINAL RESEARCH

# Lower Cardiorespiratory Fitness Is Associated With Right Ventricular Geometry and Function – The Sedentary’s Heart: SHIP

Christine J. Drzyzga , Martin Bahls , PhD; Till Ittermann, PhD; Henry Völzke, MD; Robin Bülow , MD; Fabian Hammer, MD; Ralf Ewert, MD; Sven Gläser, MD; Stephan B. Felix, MD; Marcus Dörr , MD; Marcello R. P. Markus , MD, PhD

**BACKGROUND:** Lower cardiorespiratory fitness (CRF) is associated with an increased risk for cardiovascular disease. However, very little information is available about the association between lower CRF and right ventricular (RV) remodeling. We investigated the relationship between CRF and RV structure and function in a large, aging, and largely sedentary adult population-based cohort.

**METHODS AND RESULTS:** We used cross-sectional data of 2844 subjects (1486 women; median age, 51 years; interquartile range, 40–62 years) from the population-based cohort SHIP (Study of Health in Pomerania) with echocardiography, of which 941 also had cardiac magnetic resonance imaging. We analyzed the associations of peak oxygen uptake with RV parameters determined by both imaging techniques using multivariable-adjusted linear regression models. In echocardiography, a 1 L/min lower peak oxygen uptake was associated with a 1.18 mm (95% CI, 0.66–1.71;  $P < 0.001$ ) smaller RV end-diastolic diameter and a 1.41 mm (95% CI, 0.90–1.92;  $P < 0.001$ ) narrower RV end-diastolic outflow tract diameter. Similarly, using cardiac magnetic resonance imaging measurements, a 1 L/min lower peak oxygen uptake was associated with a 23.5 mL (95% CI, 18.7–28.4;  $P < 0.001$ ) smaller RV end-diastolic volume, a 13.0 mL (95% CI, 9.81–16.2;  $P < 0.001$ ) lower RV end-systolic volume, and a 10.7 mL/beat (95% CI, 8.10–13.3;  $P < 0.001$ ) lower RV stroke volume.

**CONCLUSIONS:** Our results indicate a significant association between CRF and RV remodeling. Lower CRF was associated with smaller RV chamber and lower RV systolic function, stroke volume, and cardiac output.

**Key Words:** cardiorespiratory fitness ■ peak oxygen uptake ■ physical inactivity ■ right ventricular geometry and function ■ right ventricular volumes

Cardiorespiratory fitness (CRF) is inversely associated with cardiovascular diseases,<sup>1</sup> which remain the most common cause of death worldwide.<sup>2</sup> Interestingly, in the middle of the worldwide COVID-19 pandemic, a recent study was also able to show that maximal exercise capacity was inversely associated with the probability of hospitalization because of COVID-19.<sup>3,4</sup>

CRF refers to the ability of the circulatory and respiratory systems to supply oxygen to skeletal muscles during sustained physical activity (PA).<sup>5–7</sup> The gold standard to determine CRF is the measurement of the peak oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ) assessed during cardiopulmonary exercise testing (CPET).<sup>8</sup> Higher levels of CRF are associated with a lower risk for cardiovascular disease

Correspondence to: Marcello Ricardo Paulista Markus, MD, PhD, Department of Internal Medicine B, Cardiology, Angiology, Pneumology and Internal Intensive Care Medicine, University Medicine Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald, Germany. E-mail: marcello.markus@uni-greifswald.de

Supplementary Material for this article is available at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/JAHA.120.021116>

For Sources of Funding and Disclosures, see page 9.

© 2021 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

JAHA is available at: [www.ahajournals.org/journal/jaha](http://www.ahajournals.org/journal/jaha)

## CLINICAL PERSPECTIVE

### What Is New?

- Our study demonstrates that lower cardiorespiratory fitness is associated with smaller chambers size and lower systolic function, stroke volume, and cardiac output of the right heart.
- We believe that this relation might explain the previously described aging-related decrease in size of the heart wherein the sedentary lifestyle of most individuals throughout life might be the most important contributor.

### What Are the Clinical Implications?

- Further studies are needed to identify the mechanisms of these changes in detail for a possible therapeutic use and to develop more information about the clinical relevance of the right ventricle, possibly also in different populations.

## Nonstandard Abbreviations and Acronyms

<b>CRF</b>	cardiorespiratory fitness
<b>PA</b>	physical activity
<b>RVEDD</b>	right ventricular end-diastolic diameter
<b>RVEDV</b>	right ventricular end-diastolic volume
<b>SHIP</b>	Study of Health in Pomerania
<b>VO<sub>2peak</sub></b>	peak oxygen uptake

and morbidity.<sup>9</sup> Higher CRF is related with a higher cardiac output through augmented stroke volume or heart rate,<sup>10,11</sup> lower systolic blood pressure,<sup>12</sup> pulmonary arterial pressure, and vascular resistance.<sup>11,13</sup> Moreover, greater CRF is associated with increased left ventricular (LV) mass, volume, end-diastolic diameter and wall thickness as well as with lower resting heart rate—“the athlete’s heart.”<sup>11,14–17</sup> On the other side, in a previous study of our group,<sup>18</sup> we found that lower CRF was associated with a smaller heart size, lower LV stroke volume, cardiac output, LV mass, and higher LV diastolic stiffness.

However, very little information is available about the association between CRF and right ventricular (RV) remodeling. Previous studies mostly included young male endurance athletes.<sup>19–23</sup> To the best of our knowledge, only 1 study reported that intentional PA was associated with a higher RV mass in the general population.<sup>11</sup>

The aim of our study was to assess the relationship between CRF and RV structure and function in a large, aging, and largely physically inactive adult population-based cohort. We used data from the SHIP (Study of

Health in Pomerania) with available cardiac measurements based on echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging (cMRI).

## METHODS

SHIP data are publicly available for scientific and quality control purpose. Data usage can be applied for via [www.community-medicine.de](http://www.community-medicine.de).<sup>24</sup>

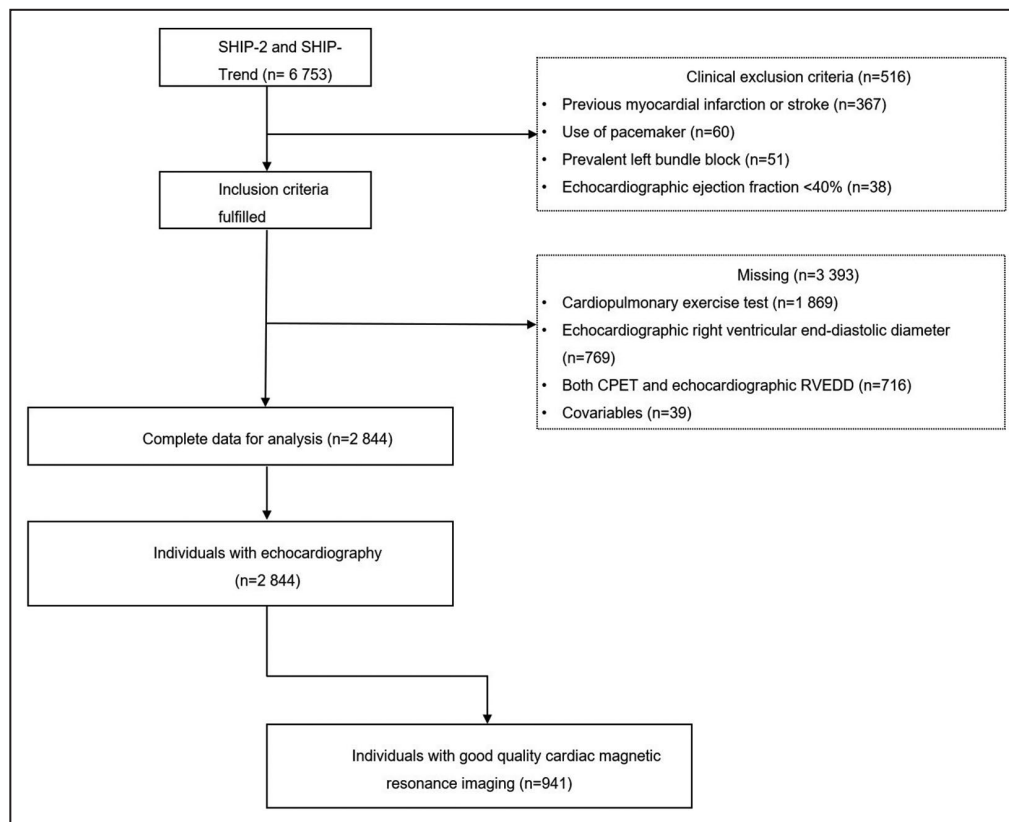
### Study Population

#### *The Study of Health in Pomerania*

The presented data were derived from the population-based prospective cohort SHIP.<sup>25</sup> Recruitment strategy and study design have been reported elsewhere.<sup>24</sup> Briefly, between 1997 and 2001 a random cluster sample of 6265 subjects (aged 20–79) was drawn from the population of West Pomerania, a region in the northeast of Germany. A total of 4308 (2193 women) subjects participated in the baseline (SHIP-0) study (response=68.8%). In the first examination follow-up (SHIP-1), which was realized between 2002 and 2006, of 3949 eligible persons, 3300 subjects were reexamined (follow-up response=83.6%). In the second examination follow-up (SHIP-2), which took place between 2008 and 2012, of 3708 eligible persons, 2333 subjects were reexamined (follow-up response=62.9%).<sup>24</sup> Between 2008 and 2012, while SHIP-2 was being conducted, a second independent cohort was established, called Study of Health in Pomerania (SHIP) - Trend, covering a population from the same region as SHIP. A stratified random sample of 8826 adults (aged 20–79) was selected. Subjects who participated in the initial SHIP cohort were excluded from SHIP-TREND. Thus, 4420 individuals were examined in SHIP-TREND (response=50.1%).<sup>24</sup>

For the present study, we pooled data from SHIP-2 and SHIP-TREND (n=6753; 3510 women [52.0%]) and performed cross-sectional analyses. We excluded, sequentially, participants with previous myocardial infarction or stroke (n=367), pacemakers (n=60), left bundle block (n=51), and LV ejection fraction (determined by echocardiography) <40% (n=38). We also excluded individuals with missing values for either CRF (n=1869) or RV end-diastolic diameter (RVEDD; n=769) as well as both CRF and RVEDD (n=716) or any of the covariates (n=39) (Figure 1). The final sample comprised 2844 subjects with echocardiographic data (1486 women; 52.3%) aged 20 to 88 years. A subsample of 966 individuals also underwent cMRI, and data of 941 subjects with good-quality images for the RV were available for further analyses (Figure 1).

All study participants gave written informed consent. The study was approved by the ethics committee of the University of Greifswald and complies with the Declaration of Helsinki.



**Figure 1. Participants flowchart.**

CPET indicates cardiopulmonary exercise test; RVEDD, right ventricular end-diastolic diameter; SHIP, Study of Health in Pomerania; and Study of Health in Pomerania (SHIP) - Trend.

### Exercise Testing and Gas Exchange Variables

A symptom-limited CPET using a calibrated electromagnetically braked cycle ergometer (Ergoselect 100, Ergoline, Germany) was performed with a physician in attendance according to a modified Jones protocol (3 minutes of rest, 1 minute of unloaded cycling at 60 rpm, 1-minute increases in workload of 16 W/min until symptom-limited [volitional exertion, dyspnea, or fatigue] or terminated by the physician because of chest pain or ECG abnormalities, and 5 minutes of recovery).<sup>26,27</sup> All tests were performed at room air according to current guidelines for exercise testing, with continuous monitoring of ECG, blood pressure, and pulse oximetry. Gas exchange and ventilatory variables  $VO_{2peak}$  was analyzed breath by breath averaged over 10-second intervals using a computer-based system called VIASYS HEALTHCARE system (Oxycon Pro, Rudolph's mask, JAEGER/VIASYS Healthcare system; Hoechberg, Germany).<sup>26</sup> Exercise duration was defined from the start of exercise (without resting period) up to its termination.  $VO_{2peak}$  in L/min was defined as the highest 10-second average of absolute oxygen uptake during late exercise or early recovery.<sup>26</sup> The median time interval between the core examination and the

cardiopulmonary exercise testing was 28 days (inter-quartile range, 9; 48 days).

### Echocardiographic Examination

Two-dimensional, M-mode and Doppler echocardiography were performed by physicians (vivid-i, GE Medical Systems, Waukesha, Wisconsin, WI) as described in detail elsewhere.<sup>28</sup> Measurements of RVEDD, RV outflow tract diameter, pulmonary velocity acceleration time and tricuspid annular plane systolic excursion were performed according to the guidelines of the American Society of Echocardiography.<sup>29,30</sup> Mean pulmonary arterial pressure was calculated in mm Hg using the following equation: mean pulmonary arterial pressure =  $10 \wedge (-0.0068 * \text{pulmonary valve acceleration time} + 2.1)$ . Certification examinations for interobserver variations revealed an agreement of >90%.

### cMRI and Analysis

cMRI was performed on a 1.5-T MR system (Magnetom Avanto; Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) as previously described.<sup>31</sup> Quantitative image analysis was performed by 2 observers with 3 and 5 years of MRI experience using semiautomatic tools in QMass MR 7.2 (MEDIS, Leiden, Netherlands). Interobserver

variability was computed in a random subsample of 5%. Certification examinations for interobserver variations revealed an agreement of >90%.<sup>28</sup> Postcontrast images were interpreted of the 2 readers mentioned above and supervised in a consensus reading by a radiologist with 12 years of experience. All observers were unaware of the participants' medical history.

For the RV measurements, RV end-diastolic volume (RVEDV) and RV end-systolic volume were manually traced in end diastole and end systole in transverse axis view. Volumes below the pulmonary valve were included. At the inflow tract, thin-walled structures without trabeculations were not included as part of the RV. RVEDV was determined during the first image of the acquisition. RV end-systolic volume was measured by determining the phase in which the RV intracavity blood pool was at its smallest by visual assessment at the midventricular level. RV stroke volume, RV cardiac output and RV ejection fraction were calculated following the equations below:

$$\text{RVSV(ml)} = \text{RVEDV} - \text{RVESV}$$

$$\text{RVCO(l/min)} = \text{RVSV} \times \text{heart rate} \times 0.001$$

$$\text{RVEF(\%)} = (\text{RVEDV} - \text{RVESV})/\text{RVEDV}$$

## Statistical Analyses

To characterize the study sample, data are reported as the median (25th and 75th percentile) for continuous variables and as percentages for categorical variables stratified by quartiles and sex. The *P* for trend was calculated by univariate linear regression models with the continuous  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  variable as outcome and each of the listed variables as explanatory variables. The association of  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  with RV parameters was investigated by multivariable linear regression models adjusted for age, sex (not when stratified by sex), body fat mass, height<sup>2,7</sup>, systolic blood pressure, use of antihypertensive medication, glycated hemoglobin, use of hypoglycemic medication, smoking status, and estimated glomerular filtration rate. To evaluate the robustness of our findings in light of dropout from baseline to follow-up examination (SHIP-0 to SHIP-2) and individuals that did not take part in the echocardiographic and magnetic resonance imaging examinations, we performed inverse probability weighting,<sup>32</sup> assuming a missing at random mechanism,<sup>33</sup> based on sociodemographic and health-related variables in our analyses. We used fractional polynomials to test potentially nonlinear relationships between exposure and outcomes.<sup>34</sup> A 2-sided *P*<0.05 was considered as statistically significant. Statistical analyses were performed using Stata 14.1 (Stata Corporation, College Station, TX).

Please see Data S1 for a more detailed description.

## RESULTS

### Characteristics of the Study Population

The clinical and laboratory characteristics of all study participants stratified by quartiles of  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  and sex are summarized in Table 1. The median age of the sample was 51 (interquartile range, 40–62) years and 52.3% were women. Compared to women, men had a higher total body weight (*P*<0.001), body mass index (*P*=0.198) and fat-free mass (*P*<0.001), while women were less likely to have hypertension (*P*<0.001), type 2 diabetes mellitus (*P*=0.001) and hypercholesterolemia (*P*<0.001). The prevalence of hypertension was 53.1% (men) and 38.3% (women), and of type 2 diabetes mellitus (8.9%, men; and 6.8%, women). Further, 48.1% of the men and 39.4% of the women had hypercholesterolemia. In higher quartiles of  $\text{VO}_{2\text{peak}}$ , men and women had lower levels of physical inactivity (both *P*<0.001).

Table S1 shows the characteristics of the study sample stratified by the whole sample and the analyses sample.

Although the associations of  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  with echocardiographically and cMRI-determined parameters were not modified by age or sex (all *P* values for interaction >0.3), we decided to evaluate all the associations of  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  with parameters of cardiac geometry and function not only in pooled sex analyses (the total sample) but also stratified by sex. In sensitivity analyses, we also stratified by age (Table S2 shows our results stratified by age).

### Association Between $\text{VO}_{2\text{peak}}$ and RV Structural and Functional Parameters

Table 2 shows the adjusted  $\beta$ -coefficients (95% CI) of the associations between  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  and different RV structural and functional parameters based on echocardiography and cMRI, respectively.

### Echocardiography

Since CRF (independent variable in our analysis) decreases with age<sup>35</sup> and we aimed to assess the relationship between CRF and RV parameters (dependent variable) in our aging and mostly physically inactive study population, we inverted the *x* axis. A more detailed explanation can be found in the discussion. Figure 2A illustrates the associations of  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  with different echocardiographic parameters. Specifically, a 1 L/min lower  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  was associated with a 1.18 mm (95% CI; 0.66–1.71; *P*<0.001) smaller RVEDD and 1.41 mm (95% CI, 0.90–1.92; *P*<0.001) narrower RV outflow tract. In addition, a 1 L/min lower  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  was related with 0.97 mm Hg (95% CI, –1.71 to –0.22; *P*=0.011) greater mean pulmonary arterial pressure

**Table 1. Characteristics of the Study Sample Stratified by Quartiles of VO<sub>2peak</sub> and Sex (n=2853)**

Parameter		First quartile	Second quartile	Third quartile	Fourth quartile	Total	P for trend*
N (%)	Men	341	338	340	339	1358 (47.75)	
	Women	372	372	371	371	1486 (52.25)	
Age, y	Men	65 (54–72)	55 (45–64)	47 (39–56)	43 (35–49)	51 (41–62)	<0.001*
	Women	62 (51–69)	55 (43–62)	49 (41–58)	41 (35–50)	51 (40–61)	<0.001*
Fat-free mass, kg	Men	62.9 (57.9–69.0)	65.3 (60.6–71.1)	66.8 (61.7–72.0)	69.4 (64.1–74.4)	66.1 (60.9–72.0)	<0.001*
	Women	44.3 (41.8–47.6)	46.0 (43.5–49.2)	47.3 (44.3–50.4)	49.9 (46.8–53.4)	46.9 (43.8–50.5)	<0.001*
Fat mass, kg	Men	19.9 (16.0–24.3)	20.0 (16.6–24.7)	20.6 (16.3–25.0)	20.6 (16.3–25.0)	19.4 (15.2–24.5)	0.715
	Women	21.3 (16.4–28.0)	23.4 (18.1–28.8)	23.8 (18.3–29.0)	25.1 (19.0–32.0)	23.3 (18.0–29.6)	<0.001*
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	Men	27.7 (25.4–30.3)	27.7 (25.6–30.3)	27.7 (25.3–30.1)	26.9 (24.9–29.8)	27.5 (25.3–30.1)	0.198
	Women	25.7 (22.7–28.8)	26.3 (23.1–29.4)	25.8 (23.3–29.1)	26.2 (23.6–30.2)	26.0 (23.1–29.4)	0.001*
Systolic blood pressure, mm Hg	Men	135 (125–148)	133 (125–145)	133 (123–143)	130 (122–140)	133 (123–144)	<0.001*
	Women	126 (111–138)	119 (109–130)	119 (109–130)	116 (109–126)	119 (109–132)	<0.001*
Diastolic blood pressure, mm Hg	Men	79 (73–86)	81 (74–87)	82 (76–89)	79 (74–86)	80 (74–87)	0.550
	Women	75 (68–81)	75 (69–80)	75 (70–81)	75 (69–81)	75 (69–81)	0.771
Hypertension, %	Men	70.7	56.8	49.7	35.1	53.1	<0.001*
	Women	56.2	41.1	31.3	24.5	38.3	<0.001*
Glycated hemoglobin, n (%)	Men	5.5 (5.2–5.9)	5.4 (5.0–5.7)	5.3 (5.0–5.6)	5.2 (4.9–5.4)	5.3 (5.0–5.7)	<0.001*
	Women	5.3 (4.9–5.6)	5.2 (4.9–5.6)	5.2 (4.8–5.5)	5.1 (4.7–5.4)	5.2 (4.8–5.5)	<0.001*
Diabetes mellitus type 2, %	Men	15.8	11.2	5.59	2.95	8.91	<0.001*
	Women	8.87	9.41	5.12	3.77	6.80	0.001*
Total cholesterol, mmol/L	Men	5.30 (4.60–6.10)	5.50 (4.70–6.10)	5.50 (4.80–6.30)	5.20 (4.50–6.00)	5.40 (4.70–6.10)	0.053*
	Women	5.70 (5.00–6.50)	5.70 (5.00–6.50)	5.40 (4.80–6.10)	5.20 (4.60–5.90)	5.50 (4.80–6.20)	<0.001*
LDL-cholesterol, mmol/L	Men	3.30 (2.76–3.87)	3.46 (2.90–4.05)	3.56 (3.00–4.12)	3.28 (2.69–3.85)	3.42 (2.83–3.97)	0.153
	Women	3.42 (2.82–4.08)	3.42 (2.81–4.12)	3.27 (2.68–3.91)	3.13 (2.44–3.70)	3.31 (2.69–3.97)	<0.001*
HDL-cholesterol (mmol/L)	Men	1.22 (1.03–1.47)	1.26 (1.08–1.48)	1.30 (1.11–1.49)	1.31 (1.12–1.54)	1.28 (1.09–1.50)	<0.001*
	Women	1.58 (1.36–1.83)	1.60 (1.36–1.87)	1.55 (1.36–1.77)	1.58 (1.35–1.81)	1.58 (1.36–1.81)	0.733
Cholesterol-HDL ratio	Men	4.30 (3.49–5.19)	4.34 (3.54–5.20)	4.32 (3.48–5.15)	3.89 (3.32–4.70)	4.21 (3.46–5.08)	<0.001*
	Women	3.52 (3.00–4.18)	3.46 (2.91–4.28)	3.42 (2.93–4.04)	3.31 (2.73–3.99)	3.43 (2.89–4.11)	<0.001*
Estimated glomerular filtration rate, (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	Men	82.0 (69.4–93.0)	90.9 (78.7–100)	94.3 (83.1–105)	99.5 (88.7–109)	91.9 (79.5–103)	<0.001*
	Women	85.4 (71.9–96.1)	90.4 (77.5–101)	93.8 (80.6–106)	96.0 (85.4–108)	91.7 (78.8–103)	<0.001*
Smoking, %	Men						
	Never	21.7	26.9	30.9	38.6	29.5	
	Current	28.5	24.9	23.8	18.0	23.8	<0.001*
	Former	49.9	48.2	45.3	43.4	46.7	<0.001*
	Women						
Never	58.3	46.2	42.6	41.5	47.2		
Current	14.5	21.0	21.3	22.6	19.9	<0.001*	
Former	27.2	32.8	36.1	35.9	33.0	0.002*	
Physical inactivity, %	Men	36.1	30.2	28.2	19.5	28.5	<0.001*
	Women	33.3	26.6	24.3	15.4	24.9	<0.001*

Data are medians (25th–75th percentile) or percentage.

\*P for trend was calculated by univariate linear regression models with the continuous VO<sub>2peak</sub> variable as outcome and each of the listed variables as explanatory variables. HDL indicates high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; and VO<sub>2peak</sub>, maximal oxygen uptake.

and 0.84 mm (95% CI, 0.46–1.22; *P*<0.001) lower tricuspid annular plane systolic excursion. There was no association between VO<sub>2peak</sub> and lateral early and late tricuspid annular peak diastolic velocity ratio.

## Cardiac Magnetic Resonance Imaging

Figure 2B shows the associations of VO<sub>2peak</sub> with cMRI parameters. A 1 L/min lower VO<sub>2peak</sub> was associated with a 23.5 mL (95% CI, 18.7–28.4; *P*<0.001) smaller

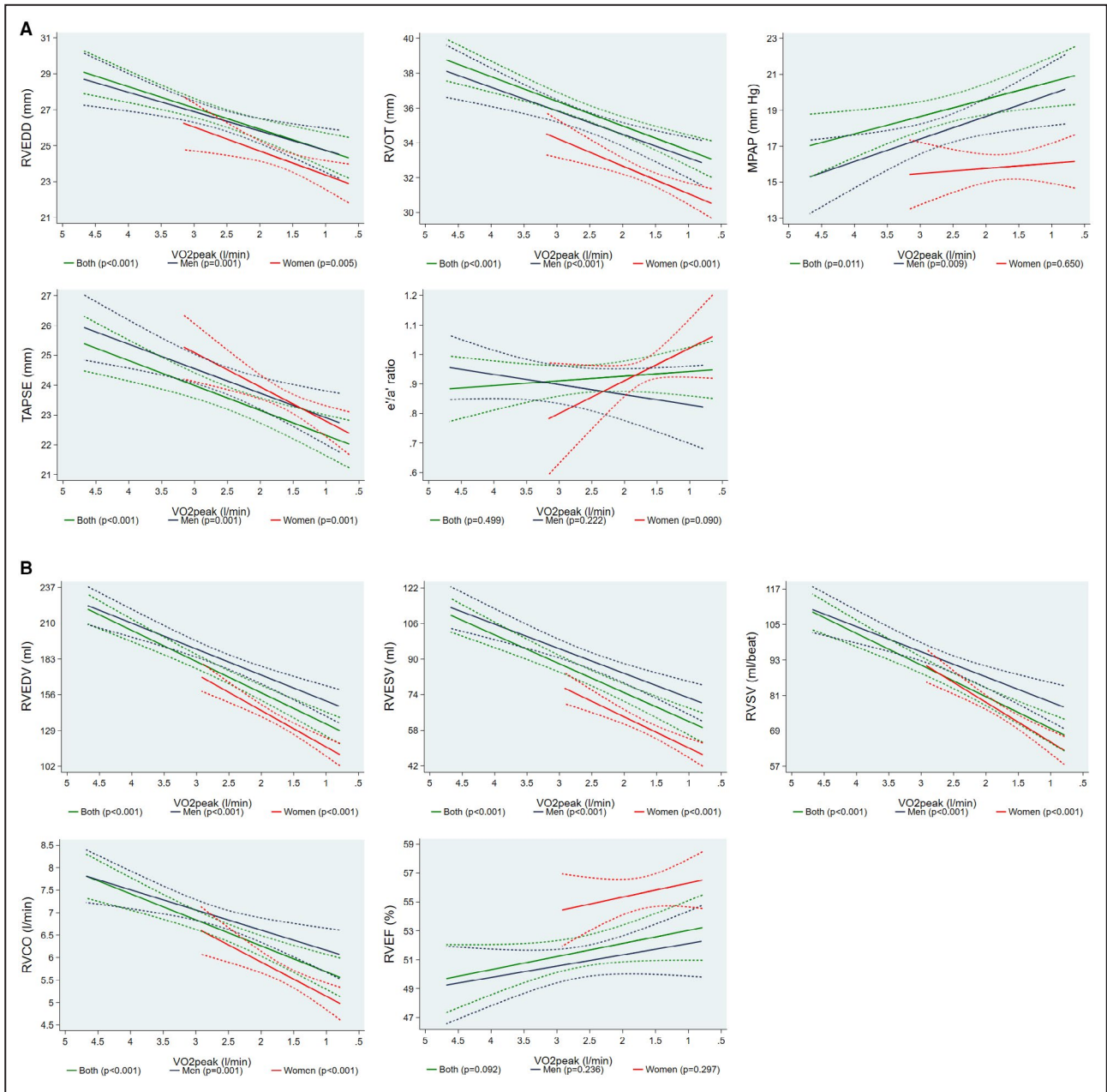


**Table 2. Adjusted\*  $\beta$ -Coefficient (95% CI) of the Associations of Peak Oxygen Uptake ( $VO_{2peak}$ ) with Echocardiographic and Cardiac Magnetic Resonance Imaging Derived Parameters in Pooled Sex Analyses and Stratified by Sex**

Parameter	Overall		Men		Women		$R^2$	P value	$R^2$
	$\beta$ coefficient (95% CI)	P value	$R^2$	$\beta$ coefficient (95% CI)	P value	$\beta$ coefficient (95% CI)			
Right ventricular structural parameters based on echocardiography									
RVEDD, mm	1.18 (0.66 to 1.71)	<0.001	0.16	1.08 (0.42 to 1.74)	0.001	0.06	1.34 (0.40 to 2.27)	0.005	0.11
RVOT, mm	1.41 (0.90 to 1.92)	<0.001	0.25	1.35 (0.70 to 2.00)	<0.001	0.13	1.59 (0.83 to 2.34)	<0.001	0.19
Functional right ventricular parameters based on echocardiography									
MPAP, mm Hg	-0.97 (-1.71 to -0.22)	0.011	0.17	-1.25 (-2.20 to -0.31)	0.009	0.17	-0.28 (-1.52 to 0.95)	0.650	0.17
TAPSE, mm	0.84 (0.46 to 1.22)	<0.001	0.05	0.82 (0.34 to 1.30)	0.001	0.04	1.15 (0.48 to 1.81)	0.001	0.06
e'/a' ratio	-0.016 (-0.062 to 0.030)	0.499	0.10	0.034 (-0.021 to 0.089)	0.222	0.18	-0.111 (-0.239 to 0.017)	0.090	0.18
Functional and structural right ventricular parameters based on cMRI									
RVEDV, mL	23.5 (18.7 to 28.4)	<0.001	0.53	19.6 (13.2 to 25.9)	<0.001	0.32	27.4 (19.2 to 35.6)	<0.001	0.35
RVESV, mL	13.0 (9.81 to 16.2)	<0.001	0.49	11.1 (6.97 to 15.1)	<0.001	0.24	14.0 (8.93 to 19.1)	<0.001	0.32
RVSV, mL/beat	10.7 (8.10 to 13.3)	<0.001	0.40	8.50 (4.91 to 12.1)	<0.001	0.25	13.5 (9.05 to 17.9)	<0.001	0.29
RVCO, L/min	0.58 (0.36 to 0.79)	<0.001	0.40	0.45 (0.18 to 0.72)	0.001	0.30	0.76 (0.38 to 1.14)	<0.001	0.29
RVeF, %	-0.91 (-1.96 to 0.15)	0.092	0.17	-0.78 (-1.99 to 0.43)	0.206	0.03	-0.97 (-2.80 to 0.86)	0.297	0.14

\*Linear regression adjusted for age, sex (not when stratified by sex), body fat mass, height<sup>2.7</sup>, systolic blood pressure, use of antihypertensive medication, glycated hemoglobin, use of hypoglycemic medication, smoking status, and estimated glomerular filtration rate (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula). Data were weighted according to dropout from baseline to follow-up examination (SHIP-0 to SHIP-2) and individuals who did not take part in the echocardiographic and magnetic resonance imaging examinations (SHIP-2 and SHIP-Trend).

cMRI indicates cardiac magnetic resonance imaging; e'/a' ratio, lateral early and late tricuspid annular peak diastolic velocity ratio; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; RVCO, right ventricular cardiac output; RVEDD, right ventricular end-diastolic diameter; RVEDV, right ventricular end-diastolic volume; RVeF, right ventricular ejection fraction.; RVESV, right ventricular end-systolic volume; RVOT, right ventricular end-diastolic outflow tract diameter; RVSV, right ventricular stroke volume; SHIP, Study of Health in Pomerania; and TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.



**Figure 2. Associations of  $VO_{2peak}$  values with echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging determined right ventricular parameters.**

(A) Adjusted line (95% CI) showing the associations of peak oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ) values with echocardiographic determined right ventricular end-diastolic diameter (RVEDD), right ventricular end-diastolic outflow tract diameter (RVOT), mean pulmonary arterial pressure (MPAP), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and lateral early and late tricuspid annular peak diastolic velocity ratio ( $e'/a'$  ratio) for both sexes together (n=2844) and stratified by sex (men=1358; women=1486). (B) Adjusted line (95% CI) showing the associations of peak oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ) values with magnetic resonance imaging determined right ventricular end-diastolic volume (RVEDV), right ventricular end-systolic volume (RVESV), right ventricular stroke volume (RVSV), right ventricular cardiac output (RVCO) and right ventricular ejection fraction (RVEF) for both sexes together (n=941) and stratified by sex (men=499; women=442). Linear regression adjusted for age, sex (not when stratified by sex), body fat mass, height<sup>2,7</sup>, systolic blood pressure, use of antihypertensive medication, glycated hemoglobin, use of hypoglycemic medication, smoking status, and estimated glomerular filtration rate (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula). Data were weighted according to dropout from baseline to follow-up examination (SHIP-0 to SHIP-2) and individuals that did not take part in the echocardiographic and magnetic resonance imaging examinations (SHIP-2 and SHIP-Trend).

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on November 8, 2021

RVEDV and a 13.0 mL (95% CI, 9.81–16.2;  $P < 0.001$ ) lower RV end-systolic volume. Furthermore, lower levels of  $VO_{2peak}$  were associated with a 10.7 mL/beat (95% CI, 8.10–13.3;  $P < 0.001$ ) and 0.58 L/min (95% CI, 0.36–0.79;  $P < 0.001$ ) smaller RV stroke volume and RV cardiac output, respectively. There was no statistically significant association between  $VO_{2peak}$  and RV ejection fraction. Table S2 shows our results stratified by age.

To investigate which of the echocardiographic variables were independently of each other associated with the  $VO_{2peak}$ , we conducted a linear regression analysis with  $VO_{2peak}$  as outcome and all five echocardiographic variables as exposures adjusting for the same confounder than in the main analyses. In this model RVEDD ( $P = 0.003$ ), RV outflow tract ( $P < 0.001$ ) and tricuspid annular plane systolic excursion ( $P < 0.001$ ) were significantly associated with the  $VO_{2peak}$ . For the MRI variables, such an analysis was not possible because these variables were highly correlated among each other.

## DISCUSSION

In this study, we evaluated associations of CRF with RV structure and function in a large sample of the general population that were mostly free of clinically relevant cardiometabolic diseases. Our main result is a positive association between  $VO_{2peak}$  values and RV structural (eg, RVEDD and RVEDV) as well as functional parameters (eg, tricuspid annular plane systolic excursion).

### In the Context of the Published Literature

To the best of our knowledge, only one previous population-based study, the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), reported positive associations between PA and RV remodeling.<sup>11</sup> Higher levels of moderate and vigorous physical activity were linearly associated with greater RV mass and RV volumes. Further, intentional exercise was nonlinearly associated with RV mass (independent of LV mass) and with RVEDV. Study participants who spent more time doing intentional exercise also had greater RV stroke volume. However, there was no significant association between moderate and vigorous PA and RV ejection fraction as well as between intentional exercise and RV ejection fraction. A potential limitation of this analysis was that PA was assessed using self-reported questionnaires, which may induce social desirability bias and overestimate the true levels of PA.<sup>36,37</sup> To exclude the mentioned bias of PA, we used CRF measured with the gold standard CPET. Further, PA and CRF are inversely and independently associated with all-cause and cardiovascular mortality.<sup>38,39</sup> Physical inactivity or sedentary lifestyle is causally associated with deleterious

cardiovascular risk profiles and outcomes. Importantly, the pathophysiological mechanisms involved with sedentary lifestyle are not fundamentally the opposite of those related with physical activity and exercise training. Previous studies, like the MESA, have predominantly investigated the effects of exercise training on cardiac parameters—“the athlete’s heart,” while only a few publications have evaluated the shrinkage of the heart following a sedentary lifestyle. The problem of this view is that, unfortunately, physical activity or exercise training is not a major characteristic of the lifestyle of the normal population. Western society tends to be more and more described as a prevalent sedentary society with all the deleterious effects that accompany this choice. Therefore, we believe that there is a lack of research that analyzes the associations of lower cardiorespiratory fitness with health parameters. Moreover, our study obtained a high agreement using our 2 methods (echo and cMRI) and we have a larger number of participants with a wider age range than MESA.

While higher levels of PA may increase CRF,<sup>38,40</sup> our population-based cohort consists of an aging and largely physically inactive population. Hence, at least 2 interpretations of our findings are possible. One may discuss the positive association between higher levels of  $VO_{2peak}$  and RV structural and functional parameters. Alternatively, because of our study population, one may conclude that aging and physical inactivity may also induce RV remodeling. Older individuals have lower levels of CRF and are more sedentary than young individuals. To facilitate the interpretation of our data we changed the directionality of the x axis in our figures to clarify this interpretation.

### Potential Mechanisms for the Observed Associations

The decline in  $VO_{2peak}$  caused by aging is a multifactorial process. The central physiological mechanism that might explicate the finding of our study is the volume unloading of the heart caused by a decline in total blood and plasma volume. Physical inactivity reduces circulating plasma proteins and thirst resulting in reduced oncotic pressure and less fluid intake. In addition, physical inactivity seems to lead to an inhibition of the renin-aldosterone system that results in less renal sodium and water retention, which causes more urine output. All these effects, following physical inactivity, lead to a volume unload of the heart,<sup>35</sup> which decreases venous return and, moreover, reduces cardiac filling and stroke volume, which in turn further lowers  $VO_{2peak}$ .<sup>41</sup> In a previous analysis,<sup>18</sup> we found similar results regarding the LV structure and function. In addition, physical inactivity induces endothelial dysfunction as well as vasoconstriction. During aging, the skeletal

muscles also atrophy, which leads to the activation of muscle proteolytic pathways via mitochondrial fission.<sup>42</sup> The cardiac stiffness results from a fibrous conversion of the amorphous intercellular substance, resulting in an impairment of oxygen delivery.<sup>43,44</sup> Hence, our results may be explained by an inactive aging population with less plasma volume and subsequently altered RV structure. This results in a smaller and stiffer heart, particularly in an aging and inactive population.<sup>18,35,45,46</sup>

In modern societies, the prevalence of physical inactivity have reached pandemic levels.<sup>9</sup> Low levels of CRF, partially driven by inactivity, are associated with a higher risk of cardiovascular disease and all-cause mortality.<sup>9,47–49</sup> Physical inactivity has adverse effects on the cardiovascular system (eg, a higher risk for hypertension and myocardial infarction), on the musculoskeletal system (eg, atrophy and sarcopenia) and the metabolism (eg, reduced fatty acid oxidation and glucose uptake).<sup>48</sup>

Maintaining high levels of PA throughout life may help to reduce the age-related RV alterations. The estimated rate of decline in  $VO_{2peak}$  between the ages of 25 and 65 was about 40% slower in physically active compared with inactive men.<sup>50</sup> Physically inactive men also have a threefold greater decline in  $VO_{2peak}$  than individuals who were recreationally active.<sup>51</sup> The age-related decline in  $VO_{2peak}$  is not only a result of lower levels of PA because there is also a 5% decline per decade in highly active individuals.<sup>35</sup> Sarcopenia describes the age-related decline of muscle mass with decreased strength and aerobic and functional capacity.<sup>9,52,53</sup> The prevalence of sarcopenia is 5% to 13% in 60- to 70-year-old subjects and even 11% to 50% in subjects over the age of 80 years.<sup>52</sup> Reduced muscle mass leads to lower  $VO_{2peak}$ .<sup>53</sup>  $VO_{2peak}$  is also lower in older individuals because of reduced mitochondrial oxidative capacity in skeletal muscles.<sup>35,45</sup> The interaction between aging, age-associated physical inactivity and decreased muscle mass leads to a reduction of  $VO_{2peak}$ .<sup>35,54</sup>

In summary and in line with our results, the decline in  $VO_{2peak}$  is related primarily to a lower maximal cardiac output. Apart from this, a smaller stroke volume, a slower maximal heart rate, a decreased arteriovenous oxygen difference, and muscle blood flow are other important mechanisms.<sup>35,45,50</sup>

## Study Limitations and Strengths

There are at least 2 potential limitations of our study that merit discussion. The first limitation is the cross-sectional design because causal inferences cannot be concluded. Further, our study included only White individuals of European ancestry. In spite of these limitations, our study has some significant strengths. First, our well-characterized population-based cohort with a large number of individuals, including men and women, all socioeconomic strata, and a wide

age range. Second, the standardized assessment of  $VO_{2peak}$  measured by CPET. One of the most relevant strengths are the 2 different imaging techniques we used. The cMRI data are especially important for the RV parameters because it is difficult to examine them in the echo, and cMRI images are much more meaningful. Finally, the availability of data on several metabolic risk factors, which were used as confounders.

## ARTICLE INFORMATION

Received March 13, 2021; accepted September 2, 2021.

### Affiliations

Department of Internal Medicine B (C.J.D., M.B., F.H., R.E., S.B.F., M.D., M.R.P.M.), Department of Study of Health in Pomerania/Clinical-Epidemiological Research, Institute for Community Medicine (T.I., H.V.) and Institute of Diagnostic Radiology and Neuroradiology (R.B.), University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany; German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), partner site Greifswald, Greifswald, Germany (C.J.D., M.B., T.I., H.V., S.B.F., M.D., M.R.P.M.); Vivantes Klinikum Spandau, Berlin, Germany (S.G.); and German Center for Diabetes Research (DZD), partner site Greifswald, Greifswald, Germany (M.R.P.M.).

### Acknowledgments

We thank all members of the examination center in Greifswald who were involved in the conduction of the study.

### Sources of Funding

SHIP is part of the Community Medicine Research net (<http://www.mediz.uni-greifswald.de/icm>) of the University of Greifswald supported by grants from the German Federal Ministry of Education and Research (German Federal Ministry of Education and Research, grant number: 01ZZ96030 and 01ZZ0701) and by the German Competence Network Heart Failure MRI scans in SHIP-TREND-0 have been supported by a joint grant from Siemens Healthineers, Erlangen, Germany and the Federal State of Mecklenburg-West Pomerania. This study was carried out in collaboration with the German Centre for Cardiovascular Research, which is supported by the German Federal Ministry of Education and Research and the German Center for Diabetes Research. This work was supported by the Kompetenznetz Adipositas (Competence Network Obesity) funded by the German Federal Ministry of Education and Research (grant number: 01GI1121B).

### Disclosures

Dr Ewert reports grants and personal fees from Janssen, personal fees from Bayer Vital, grants and personal fees from Boehringer Ingelheim, grants and personal fees from OMT, and personal fees from Berlin Chemie outside the submitted work. Dr Gläser reports personal fees from Boehringer Ingelheim, personal fees from Roche Pharma, and personal fees from Berlin Chemie outside the submitted work. The remaining authors have no disclosures to report.

### Supplementary Material

Data S1  
Tables S1–S2  
References 55–57

## REFERENCES

- Lavie CJ, Lee D-C, Ortega FB. UK biobank contributes to aerobic and muscle fitness research. *Mayo Clin Proc.* 2020;95:840–842. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.019
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016;37:3232–3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334
- Brawner CA, Ehrman JK, Bole S, Kerrigan DJ, Parikh SS, Lewis BK, Gindi RM, Keteyian C, Abdul-Nour K, Keteyian SJ. Inverse relationship of maximal exercise capacity to hospitalization secondary to coronavirus disease 2019. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:32–39. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.10.003

4. Lavie CJ, Coursin DB, Long MT. The obesity paradox in infections and implications for COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:518–520. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.01.014
5. Bahls M, Dörr M. Epidemiology: Physical activity, exercise and mortality. In: Pressler A, Niebauer J, eds. *Textbook of Sports and Exercise Cardiology*. Cham: Springer International Publishing; 2020:703–717.
6. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res.* 2014;164:345–356.
7. Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee D-C, Earnest CP, Church TS, O’Keefe JH, Milani RV, et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res.* 2015;117:207–219. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.305205
8. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després J-P, Franklin BA, Haskell WL, Kaminsky LA, Levine BD, Lavie CJ, et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134:e653–e699. doi: 10.1161/CIR.0000000000000461
9. Booth FW, Roberts CK, Thyfault JP, Ruegsegger GN, Toedebusch RG. Role of inactivity in chronic diseases: evolutionary insight and pathophysiological mechanisms. *Physiol Rev.* 2017;97:1351–1402. doi: 10.1152/physrev.00019.2016
10. Rerych SK, Scholz PM, Sabiston DC, Jones RH. Effects of exercise training on left ventricular function in normal subjects: a longitudinal study by radionuclide angiography. *Am J Cardiol.* 1980;45:244–252. doi: 10.1016/0002-9149(80)90642-6
11. Aaron CP, Tandri H, Barr RG, Johnson WC, Bagiella E, Chahal H, Jain A, Kizer JR, Bertoni AG, Lima JAC, et al. Physical activity and right ventricular structure and function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:396–404. doi: 10.1164/rccm.201003-0469OC
12. Kokkinos P. Cardiorespiratory fitness, exercise, and blood pressure. *Hypertension.* 2014;64:1160–1164. doi: 10.1161/HYPERTENSI.0NAHA.114.03616
13. Wilhelm MSC. The athlete’s heart: different training responses, gender and ethnicity dependencies. *Cardiovasc Med.* 2012;15:69–77. doi: 10.4414/cvm.2012.01655
14. Turkbey EB, Jorgensen NW, Johnson WC, Bertoni AG, Polak JF, Diez Roux AV, Tracy RP, Lima JAC, Bluemke DA. Physical activity and physiological cardiac remodeling in a community setting: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Heart.* 2010;96:42–48. doi: 10.1136/hrt.2009.178426
15. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation.* 2006;114:1633–1644. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613562
16. Pluim BM, Zwinderman AH, Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A & van der Wall EE The athlete’s heart. *Circulation.* 2000;101:336–344. doi: 10.1161/01.cir.101.3.336
17. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete’s heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation.* 2000;101:336–344. doi: 10.1161/01.cir.101.3.336
18. Markus MRP, Ittermann T, Drzyzga CJ, Bahls M, Schipf S, Siewert-Markus U, Baumeister SE, Ewert R, Völzke H, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lower cardiorespiratory fitness is associated with a smaller and stiffer heart: the sedentary’s heart. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14:310–313. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.07.032
19. Bohm P, Schneider G, Linneweber L, Rentzsch A, Krämer N, Abdul-Khalik H, Kindermann W, Meyer T, Scharhag J. Right and left ventricular function and mass in male elite master athletes: a controlled contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study. *Circulation.* 2016;133:1927–1935. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020975
20. Oxborough D, Shave R, Warburton D, Williams K, Oxborough A, Charlesworth S, Foulds H, Hoffman MD, Birch K, George K. Dilatation and dysfunction of the right ventricle immediately after ultraendurance exercise. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4:253–263. doi: 10.1161/circimaging.110.961938
21. Patil HR, O’Keefe JH, Lavie CJ, Magalski A, Vogel RA, McCullough PA. Cardiovascular damage resulting from chronic excessive endurance exercise. *Mo Med.* 2012;109:312–321.
22. La Gerche A, Claessen G, Dymarkowski S, Voigt J-U, de Buck F, Vanhees L, Droogne W, van Cleemput J, Claus P, Heidebuchel H. Exercise-induced right ventricular dysfunction is associated with ventricular arrhythmias in endurance athletes. *Eur Heart J.* 2015;36:1998–2010. doi: 10.1093/eurheartj/ehv202
23. Teske AJ, Prakken NH, de Boeck BW, Velthuis BK, Martens EP, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic tissue deformation imaging of right ventricular systolic function in endurance athletes. *Eur Heart J.* 2009;30:969–977. doi: 10.1093/eurheartj/ehp040
24. Volzke H, Alte D, Schmidt CO, Radke D, Lorbber R, Friedrich N, Aumann N, Lau K, Piontek M, Born G, et al. Cohort profile: the study of health in Pomerania. *Int J Epidemiol.* 2011;40:294–307. doi: 10.1093/ije/dyp394
25. John U, Hensel E, Ldemann J, Piek M, Sauer S, Adam C, Born G, Alte D, Greiser E, Haertel U, et al. Study of Health in Pomerania (SHIP): A health examination survey in an east German region: objectives and design. *Sozial-Und Präventivmedizin.* 2001;46:186–194. doi: 10.1007/BF01324255
26. Gläser S, Koch B, Ittermann T, Schäper C, Dörr M, Felix SB, Völzke H, Ewert R, Hansen JE. Influence of age, sex, body size, smoking, and beta blockade on key gas exchange exercise parameters in an adult population. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:469–476. doi: 10.1097/HJR.0b013e328336a124
27. Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:700–708. doi: 10.1164/arrd.1985.131.5.700
28. Völzke H, Haring R, Lorbber R, Wallaschofski H, Reffellmann T, Empen K, Rettig R, John U, Felix SB, Dörr M. Heart valve sclerosis predicts all-cause and cardiovascular mortality. *Atherosclerosis.* 2010;209:606–610. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.030
29. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:79–108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014
30. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
31. Bülow R, Ittermann T, Dörr M, Poesch A, Langner S, Völzke H, Hosten N, Dewey M. Reference ranges of left ventricular structure and function assessed by contrast-enhanced cardiac MR and changes related to ageing and hypertension in a population-based study. *Eur Radiol.* 2018;28:3996–4005. doi: 10.1007/s00330-018-5345-y
32. Hogan JW, Roy J, Korkontzelou C. Handling drop-out in longitudinal studies. *Statist Med.* 2004;23:1455–1497. doi: 10.1002/sim.1728
33. Haring R, Volzke H, Steveling A, Krebs A, Felix SB, Schofl C, Dorr M, Nauck M, Wallaschofski H. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20–79. *Eur Heart J.* 2010;31:1494–1501. doi: 10.1093/eurheartj/ehq009
34. Sauerbrei W, Meier-Hirmer C, Benner A, Royston P. Multivariable regression model building by using fractional polynomials: description of SAS, STATA and R programs. *Comput Stat Data Anal.* 2006;50:3464–3485. doi: 10.1016/j.csda.2005.07.015
35. Betik AC, Hepple RT. Determinants of VO<sub>2</sub> max decline with aging: an integrated perspective. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008;33:130–140. doi: 10.1139/H07-174
36. Warren JM, Ekelund U, Besson H, Mezzani A, Geladas N, Vanhees L. Assessment of physical activity - a review of methodologies with reference to epidemiological research: a report of the exercise physiology section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:127–139. doi: 10.1097/HJR.0b013e32832ed875
37. Prince SA, Adamo KB, Hamel ME, Hardt J, Connor Gorber S, Tremblay M. A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2008;5:56. doi: 10.1186/1479-5868-5-56
38. DeFina LF, Haskell WL, Willis BL, Barlow CE, Finley CE, Levine BD, Cooper KH. Physical activity versus cardiorespiratory fitness: two (partly) distinct components of cardiovascular health? *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;57:324–329. doi: 10.1016/j.pcad.2014.09.008
39. Bahls M, Groß S, Baumeister SE, Völzke H, Gläser S, Ewert R, Markus MRP, Medenwald D, Kluttig A, Felix SB, et al. Association of domain-specific physical activity and cardiorespiratory fitness with all-cause and cause-specific mortality in two population-based cohort studies. *Sci Rep.* 2018;8:16066. doi: 10.1038/s41598-018-34468-7
40. Myers J, McAuley P, Lavie CJ, Despres J-P, Arena R, Kokkinos P. Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of

- cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57:306–314. doi: 10.1016/j.pcad.2014.09.011
41. Convertino VA. Blood volume response to physical activity and inactivity. *Am J Med Sci*. 2007;334:72–79. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318063c6e4
  42. Cartee GD, Hepple RT, Bamman MM, Zierath JR. Exercise promotes healthy aging of skeletal muscle. *Cell Metab*. 2016;23:1034–1047. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.007
  43. Åstrand P-O. Human physical fitness with special reference to sex and age. *Physiol Rev*. 1956;36:307–335. doi: 10.1152/physrev.1956.36.3.307
  44. Baskin KK, Taegtmeyer H. Taking pressure off the heart: the ins and outs of atrophic remodelling. *Cardiovasc Res*. 2011;90:243–250. doi: 10.1093/cvr/cvr060
  45. Terjung RL, Zarzeczny R, Yang HT. Muscle blood flow and mitochondrial function: influence of aging. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2002;12:368–378. doi: 10.1123/ijsnem.12.3.368
  46. Vernikos J, Schneider VS. Space, gravity and the physiology of aging: parallel or convergent disciplines? *A mini-review*. *Gerontology*. 2010;56:157–166. doi: 10.1159/000252852
  47. Koch LG, Britton SL. Theoretical and biological evaluation of the link between low exercise capacity and disease risk. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8: doi: 10.1101/cshperspect.a029868
  48. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012;2:1143–1211. doi: 10.1002/cphy.c110025
  49. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. *Circ Res*. 2019;124:799–815. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312669
  50. Ogawa T, Spina RJ, Martin WH 3rd, Kohrt WM, Schechtman KB, Holloszy JO, Ehsani AA. Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation*. 1992;86:494–503.
  51. Dehn MM, Bruce RA. Longitudinal variations in maximal oxygen intake with age and activity. *Journal of applied physiology*. 1972;33:805–807.
  52. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel J-P, Rolland Y, Schneider SM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39:412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034
  53. Woo J. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2017;33:305–314. doi: 10.1016/j.cger.2017.02.003
  54. Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, Brant LJ, Talbot LA, Wright JG, Lakatta EG. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation*. 2005;112:674–682. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.545459
  55. Eveleth PB. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. *Am J Hum Biol*. 1996;8:786–787. doi: 10.1002/(SICI)1520-6300(1996)8:6<786:AID-AJHB11>3.0.CO;2-I
  56. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
  57. Sauer BC, Brookhart MA, Roy J, VanderWeele T. A review of covariate selection for non-experimental comparative effectiveness research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:1139–1145. doi: 10.1002/pds.3506

# Supplemental Material

# Data S1.

## Supplemental Methods

### Study population

#### The Study of Health in Pomerania (SHIP)

Briefly, between 1997 and 2001 a random cluster sample of 6,265 subjects (aged 20 to 79) was drawn from the population of West Pomerania, a region in the North east of Germany. A total of 4,308 (2,193 women) of them participated in the baseline (SHIP-0) study (response = 68.8%). In the first examination follow-up (SHIP-1), which was realized from 2002 to 2006, of 3,949 eligible persons, 3,300 subjects were reexamined (follow-up response = 83.6%). In the second examination follow-up (SHIP-2), which took place between 2008 and 2012, of 3,708 eligible persons, 2,333 subjects were reexamined (follow-up response = 62.9%)<sup>24</sup>. Between 2008 and 2012, while SHIP-2 was being conducted, a second independent cohort was established, called SHIP-TREND, covering a population from the same region as SHIP. A stratified random sample of 8,826 adults (aged 20 to 79) was selected. Subjects, who participated in the initial SHIP cohort, were excluded from SHIP-TREND. Thus, 4,420 individuals were examined in SHIP-TREND (response = 50,1%)<sup>24</sup>.

#### Interview, medical and laboratory examination

Trained and certified medical staff used standardized computer-assisted interviews to ask the participants about their age, sex, smoking habits (current smoker, nonsmoker or former smoker), physical activity behavior and alcohol consumption. Physical inactivity was defined as less than one hour per week of leisure time exercise, during summer or winter. Assessment of alcohol consumption



(in grams of ethanol per day) was based on data regarding consumption of beer, wine, and spirits during the last 30 days<sup>24</sup>. History of myocardial infarction or stroke was self-reported.

All participants underwent an extensive standardized medical examination. Anthropometric measurements included height and weight based on recommendations of the World Health Organization (WHO)<sup>55</sup>. Weight was measured to the nearest 0.1 kg in light clothing and without shoes using standard digital scales. BMI was calculated as weight (kg) / height<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>). Waist circumference (WC) was assessed to the nearest 0.1 cm using an inelastic tape midway between the lower rib margin and the iliac crest in the horizontal plane. The subjects were standing comfortably with body weight evenly distributed between both feet. Waist-to-hip ratio was calculated as WC divided by height. FFM and fat mass (FM) were measured by bioelectrical impedance analysis (BIA) using a multifrequency Nutriguard-M device (Data Input, Pöcking, Germany) and the NUTRI4 software (Data Input, Pöcking, Germany) in participants without pacemakers. BP was assessed after a five-minute resting period in sitting position. Systolic and diastolic BP as well as heart rate were measured three times, with three minutes rest in between, on the right arm using a digital BP monitor (HEM-705CP, Omron Corporation, Tokyo, Japan). The mean of the second and third reading was used for the present analyses. Mean arterial pressure was calculated as  $(2/3) \times \text{diastolic BP} + (1/3) \times \text{systolic BP}$ . Antihypertensive medication was defined as use of agents with the anatomic, therapeutic, and chemical (ATC) code C02, C03, C07, C08 and C09. Hypertensive patients were identified by either self-reported antihypertensive medication or a systolic BP above 140 mmHg and/or a diastolic value more than 90 mmHg. Fasting (defined as at least 8 hours since the last meal) and non-fasting venous blood samples were obtained from all study participants in supine position between 7 am

and 4 pm. Diabetes mellitus was defined as self-reported and/or glycated hemoglobin  $\geq 6.5\%$  and/or non-fasting glucose  $\geq 11.1$  mmol/l and/or current self-reported use of any hypoglycemic medication defined by the ATC code A10.

Serum levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDLC), high-density lipoprotein cholesterol (HDLC), and triglycerides were assessed photometrically (Hitachi 704, Roche, Mannheim, Germany). Hypercholesterolemia was defined as serum cholesterol  $\geq 6.2$  mmol/l and/or LDLC  $\geq 4.1$  mmol/l and/or total cholesterol/HDLC ratio  $\geq 5.0$  and /or self-reported use of any lipid-lowering medication defined by the ATC code C10. The eGFR was determined according to the Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation <sup>56</sup> and expressed in ml/min/1.73 m<sup>2</sup>:

$$\text{eGFR} = 141 \times \min(\text{serum creatinine}/\kappa)^\alpha \times \max(\text{serum creatinine}/\kappa) - 1.209 \times 0.993^{\text{age}} \times 1.018 \text{ (if female)},$$

where  $\kappa$  is 0.7 for female and 0.9 for male,  $\alpha$  is -0.329 for female and -0.411 for male, min indicates the minimum of serum creatinine/ $\kappa$  or 1, and max indicates the maximum of serum creatinine /  $\kappa$  or 1.

### Exercise testing and gas exchange variables

A symptom-limited CPET using a calibrated electromagnetically braked cycle ergometer (Ergoselect 100, Ergoline, Germany) was performed with a physician in attendance according to a modified Jones protocol (3 min of rest, 1 min of unloaded cycling at 60 rpm, 1 min increases in work load of 16 W/min until symptom-limited (volitional exertion, dyspnea or fatigue) or terminated by the physician because of chest pain or ECG abnormalities, and 5 min of recovery) <sup>26,27</sup>. All tests were performed at room air according to current guidelines for exercise testing, with continuous monitoring of electrocardiogram, blood pressure and pulse oximetry. Gas exchange and ventilatory variables  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  was analyzed breath by breath averaged

over 10-second intervals using a computer-based system called VIASYS HEALTHCARE system (Oxycon Pro, Rudolph's mask, JAEGER/VIASYS Healthcare system; Hoechberg, Germany) <sup>26</sup>. Exercise duration was defined from the start of exercise (without resting period) up to its termination.  $VO_{2peak}$  in l/min was defined as the highest 10-second average of absolute oxygen uptake during late exercise or early recovery <sup>26</sup>.

### Echocardiographic examination

Two-dimensional, M-Mode and Doppler echocardiography were performed by physicians (vivid-i, GE Medical Systems, Waukesha, Wisconsin, WI, USA) as described in detail elsewhere <sup>28</sup>. Measurements of RVEDD, RVOT, PVAT and TAPSE were performed according to the guidelines of the American Society of Echocardiography <sup>29,30</sup>. MPAP was calculated in mmHg using the following equation:  $MPAP = 10^{(-0.0068 * \text{pulmonary valve acceleration time [PVAT]} + 2.1)}$ .

### Cardiac MR Imaging and Analysis

Cardiac MR imaging was performed on a 1.5-T MR system (Magnetom Avanto; Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) as previously described <sup>31</sup>. Quantitative image analysis was performed by two observers with 3 and 5 years of cardiac MR imaging experience using semiautomatic tools in QMass MR 7.2 (MEDIS, Leiden, Netherlands). Interobserver variability was computed in a random subsample of 5%. Certification examinations for interobserver variations revealed an agreement of >90% <sup>28</sup>. Postcontrast images were interpreted by the two readers mentioned above and supervised in a consensus reading by a radiologist with 12 years of experience. All observers were unaware of the participants' medical history.

For the RV measurements, RVEDV and RVESV were manually traced in end-diastole and end-systole in transverse axis view. Volumes below the pulmonary valve were included. At the inflow tract, thin-walled structures without trabeculations were not included as part of the RV. RVEDV was determined during the first image of the acquisition. RVESV was measured by determining the phase in which the RV intracavity blood pool was at its smallest by visual assessment at the midventricular level. RVSV, RVCO and RVEF were calculated following the equations below:

$$\text{RVSV (ml)} = \text{RVEDV} - \text{RVESV}$$

$$\text{RVCO (l/min)} = \text{RVSV} \times \text{heart rate} \times 0.001$$

$$\text{RVEF (\%)} = (\text{RVEDV} - \text{RVESV}) / \text{RVEDV}$$

### Statistical Analyses

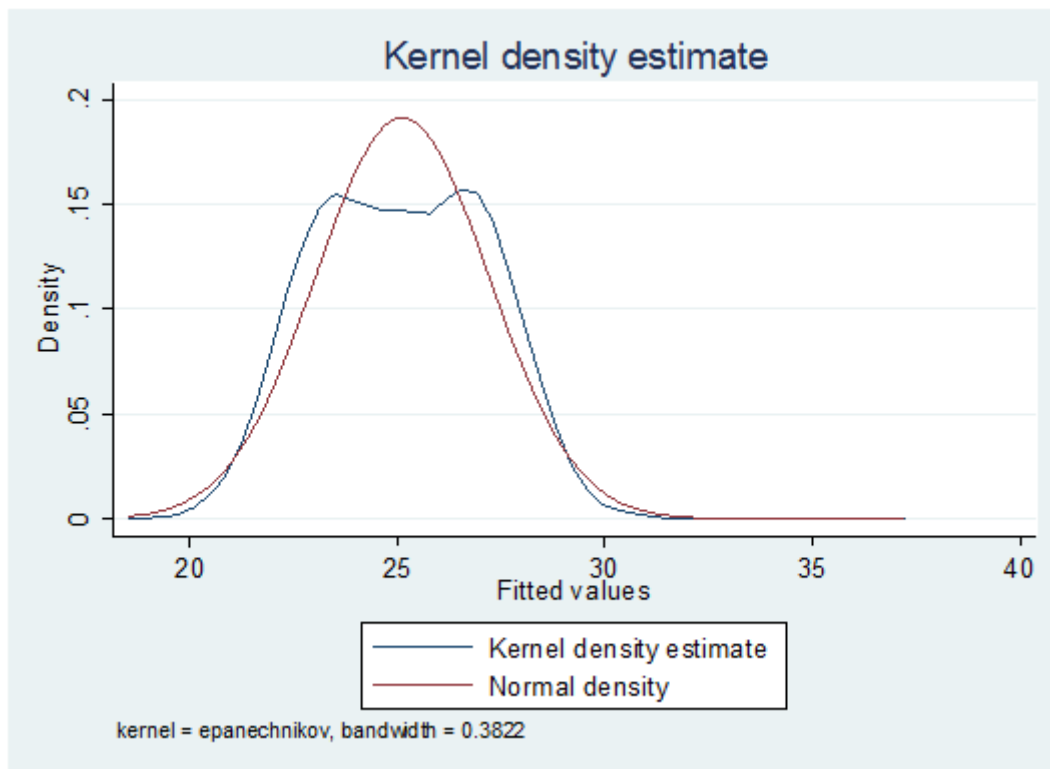
To characterize the study sample, data is reported as the median (25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentile) for continuous variables and as percentages for categorical variables stratified by quartiles and sex. The p for trend was calculated by univariate linear regression models with the continuous  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  variable as outcome and each of the listed variables as explanatory variables. The association of  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  with RV parameters was investigated by linear regression models adjusted for age, sex (not when stratified by sex), body fat mass, height<sup>2.7</sup>, systolic BP, use of antihypertensive medication, glycated hemoglobin, use of hypoglycemic medication, smoking status and eGFR. In order to evaluate the robustness of our findings in light of dropout from baseline to follow-up examination (SHIP-0 to SHIP-2) and individuals that did not take part in the echocardiographic and MRI examinations, we performed inverse probability weighting<sup>32</sup>, assuming a missing at random mechanism<sup>33</sup>, based on sociodemographic and health-related variables in our analyses. Inverse-probability weights were applied to consider drop-outs of individuals between SHIP-0 and SHIP-

2 and between the basic and the CPET examinations. The intention behind these weights is to weight up the impact of individuals from groups, who are more likely to drop out of the study, and to weight down the impact of individuals from groups, who are less likely to drop out, in the regression analyses. To calculate these weights we used logistic regression models with participation at the CPET-examination as outcome and sociodemographic, behavioral, and cardiovascular risk factors from the core examinations as explanatory variables. For SHIP-2 participants, we additionally computed weights for the drop-out from SHIP-0 to SHIP-2 and multiplicatively combined these weights with the CPET-weights. With this approach, we aimed to improve the representativeness of our analyses.

We used fractional polynomials to test potentially non-linear relationships between exposure and outcomes<sup>34</sup>. A two-sided p-value  $p < 0.05$  was considered as statistically significant. Statistical analyses were performed using Stata 14.1 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

The choice of the covariates was based on the published literature considering variables available in our dataset that might potentially confound the association between  $VO_{2peak}$  and cardiac structure and function. We choose covariates for confounder control that are 1. causes of the outcome, 2. causes of the exposure, but 3. not covariates that are instrumental variables (i.e. instrumental variables affect the outcome only through the exposure and have no direct effect on the outcome)<sup>57</sup>.

The model assumptions were verified and confirmed.



We tested for multicollinearity. There was collinearity between age and eGFR (-0.65), but we decided to keep our original adjustment because of the effects of kidney function on CRF and heart geometry and function as suggested by previous cardiovascular studies. On the other hand, the exclusion of eGFR did not lead to a major change in our results (please see below).

Parameter	With eGFR	Without eGFR
	$\beta$ -coefficient (95% CI), p-value	$\beta$ -coefficient (95% CI), p-value
RVEDD (mm)	1.18 (0.66 to 1.71), <b>p&lt;0.001</b>	1.16 (0.63 to 1.69), <b>p&lt;0.001</b>
RVEDV (ml)	23.5 (18.7 to 28.4), <b>p&lt;0.001</b>	23.5 (0.18.7 to 28.4), <b>p&lt;0.001</b>

**Table S1. Characteristics of the study sample stratified by whole sample and analyses sample.**

<b>Parameter</b>	<b>Whole sample</b>	<b>Analyses sample</b>
<b>N (%)</b>	6,753	2,844
<b>Age (years)</b>	54 (42, 66)	51 (41, 62)
<b>Women (%)</b>	52.0	52.3
<b>VO<sub>2</sub>peak (l/min)</b>	1.84 (1.48, 2.36)	1.90 (1.51, 2.42)
<b>Fat-free mass (kg)</b>	54.9 (46.8, 65.9)	54.6 (46.7, 65.7)
<b>Fat mass (kg)</b>	22.5 (17.5, 29.0)	21.4 (17.0, 27.1)
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.6 (24.6, 31.1)	26.8 (24.2, 29.8)
<b>Systolic blood pressure (mmHg)</b>	129 (116, 142)	127 (115,138)
<b>Diastolic blood pressure (mmHg)</b>	77.5 (70.5, 84.5)	77.0 (71.0, 84.0)
<b>Hypertension (%)</b>	55.0	45.4
<b>Glycated hemoglobin (%)</b>	5.30 (4.90, 5.70)	5.30 (4.90, 5.60)
<b>Diabetes mellitus type 2 (%)</b>	13.4	7.81
<b>Total cholesterol (mmol/l)</b>	5.40 (4.60, 6.20)	5.40 (4.70, 6.20)
<b>LDL-cholesterol (mmol/l)</b>	3.30 (2.66, 3.95)	3.36 (2.75, 3.97)
<b>HDL-cholesterol (mmol/l)</b>	1.39 (1.15, 1.66)	1.43 (1.20, 1.70)
<b>Cholesterol-hdl ratio</b>	3.83 (3.13, 4.73)	3.77 (3.09, 4.63)
<b>Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	88.8 (74.8, 101)	91.7 (79.1, 103)
<b>Smoking (%)</b>		
Never	37.2	38.8
Current	24.8	21.7
Former	38.0	39.5
<b>Physical inactivity (%)</b>	31.3	26.6

Data are medians (25th, 75th percentile) or percentage.

VO<sub>2peak</sub> - maximal oxygen uptake, LDL-cholesterol – low-density lipoprotein cholesterol, HDL-cholesterol – high density lipoprotein cholesterol.

**Table S2. Adjusted\*  $\beta$ -coefficient (95% CI) of the associations of peak oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ) with echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging derived parameters in pooled age analyses and stratified by age.**

Parameter	Overall			$\leq 50$ years			$> 50$ years		
	$\beta$ coefficient (95% CI)	p-value	R <sup>2</sup>	$\beta$ coefficient (95% CI)	p-value	R <sup>2</sup>	$\beta$ coefficient (95% CI)	p-value	R <sup>2</sup>
<b>Right ventricular structural parameters based on echocardiography</b>									
RVEDD (mm)	1.18 (0.66 to 1.71)	<b>&lt;0.001</b>	0.16	1.09 (0.47 to 1.71)	<b>0.001</b>	0.19	1.17 (0.30 to 2.05)	<b>0.009</b>	0.13
RVOT (mm)	1.41 (0.90 to 1.92)	<b>&lt;0.001</b>	0.25	0.83 (0.28 to 1.39)	<b>0.003</b>	0.30	1.92 (1.04 to 2.80)	<b>&lt;0.001</b>	0.21
<b>Functional right ventricular parameters based on echocardiography</b>									
MPAP (mmHg)	-0.97 (-1.71 to -0.22)	<b>0.011</b>	0.17	-0.83 (-1.59 to -0.07)	<b>0.033</b>	0.16	-1.09 (-2.45 to 0.27)	0.115	0.08
TAPSE (mm)	0.84 (0.46 to 1.22)	<b>&lt;0.001</b>	0.05	1.05 (0.55 to 1.55)	<b>&lt;0.001</b>	0.07	0.71 (0.12 to 1.29)	<b>0.019</b>	0.05
e'/a' ratio	-0.016 (-0.062 to 0.030)	0.499	0.10	0.002 (-0.042 to 0.045)	0.942	0.14	-0.001 (-0.096 to 0.095)	0.991	0.02
<b>Functional and structural right ventricular parameters based on cMRI</b>									
RVEDV (ml)	23.5 (18.7 to 28.4)	<b>&lt;0.001</b>	0.53	20.9 (15.6 to 26.2)	<b>&lt;0.001</b>	0.52	29.6 (21.2 to 38.0)	<b>&lt;0.001</b>	0.52
RVESV (ml)	13.0 (9.81 to 16.2)	<b>&lt;0.001</b>	0.49	11.6 (8.10 to 15.1)	<b>&lt;0.001</b>	0.47	16.4 (11.0 to 21.8)	<b>&lt;0.001</b>	0.49
RVSV (ml/beat)	10.7 (8.10 to 13.3)	<b>&lt;0.001</b>	0.40	9.26 (6.19 to 12.3)	<b>&lt;0.001</b>	0.39	13.2 (8.52 to 17.9)	<b>&lt;0.001</b>	0.37
RVCO (l/min)	0.58 (0.36 to 0.79)	<b>&lt;0.001</b>	0.40	0.44 (0.21 to 0.68)	<b>&lt;0.001</b>	0.35	0.80 (0.39 to 1.20)	<b>&lt;0.001</b>	0.36
RVEF (%)	-0.91 (-1.96 to 0.15)	0.092	0.17	-0.66 (-1.78 to 0.47)	0.253	0.14	-1.78 (-3.62 to 0.06)	0.058	0.21



Adjusted for age, sex, body fat mass, systolic blood pressure, use of antihypertensive medication, glyated hemoglobin, use of hypoglycemic medication, smoking status and estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI formula). Data was weighted according to dropout from baseline to follow-up examination (SHIP-0 to SHIP-2) and individuals that did not take part in the echocardiographic and MRI examinations (SHIP-2 and SHIP-Trend). RVEDD – right ventricular end-diastolic diameter, RVOT – right ventricular end-diastolic outflow tract diameter, MPAP – mean pulmonary arterial pressure, TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion, e´/a´ ratio – lateral early and late tricuspid annular peak diastolic velocity ratio, RVEDV – right ventricular end-diastolic volume, RVESV – right ventricular end-systolic volume, RVSV – right ventricular stroke volume, RVCO –right ventricular cardiac output, RVEF – right ventricular ejection fraction