

Aus dem
CharitéCentrum für Grundlagenmedizin (CC2)
Institut für Physiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Kübler

Habilitationsschrift

Bedeutung geschlechtersensibler Forschung zur
Pulswellenreflexion für die Diagnostik kardiovaskulärer
Erkrankungen und Implementierung in die Lehre

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin / Geschlechtersensible Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Ute Seeland,
geb. Markus**

Eingereicht: Januar 2021

Dekan: Professor Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachterin: Prof. Dr. Kristina Kusche-Vihrog, Lübeck

2. Gutachter: Prof. Dr. Oliver Ritter, Brandenburg

Widmung

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern,
die den Abschluss nun nicht mehr erleben durften.

In dankbarer Erinnerung an Eure Verbundenheit
und Liebe, die das Unumgängliche überleben.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Bedeutungszunahme geschlechtersensibler Medizin für die Prävention.....	1
1.2 Einschätzung Kardiovaskuläres Gesamtrisiko.....	2
1.3 Geschlechterunterschiede in der Myokardfunktion	3
1.3.1 Funktionelle und mikrovaskuläre kardiovaskuläre Erkrankungen	3
1.3.2 Diastolische Dysfunktion	6
1.4 Geschlechterunterschiede in der Gefäßfunktion	8
1.4.1 Arterielle physiologische Gefäßalterung	8
1.4.2 Endotheliale Dysfunktion	10
1.5 Forschungsdefizit	13
1.6 Stand der empirischen Forschung zur Pulswellenreflexion.....	14
1.7 Diagnostische Methoden zur Pulswellenanalyse	17
1.8 Zielsetzung und Struktur der Arbeit	20
2. Eigene Arbeiten	23
<i>Grundlagenforschung Myokardfibrose</i>	
2.1 Die TGF- β 1-induzierte Fibrose bei transgenen Mäusen ist mit einer Hemmung der interstitiellen Kollagenase assoziiert.	23
2.2 Effekte von AT1- und β 1-adrenergen Rezeptorantagonisten auf die Myokardfibrose TGF- β 1-transgener Mäuse	34
2.3 Verringerte MMP-2 Aktivität trägt zur Myokardfibrose bei experimenteller diabetischer Kardiomyopathie bei.....	46
<i>Klinische Forschung Arterielle Gefäßfunktion</i>	
2.4 Prävalenz der arteriellen Gefäßsteifigkeit und das Risiko einer diastolischen Myokardfunktionsstörung bei Frauen	58
2.5 Geschlechterunterschiede der arteriellen Pulswellenreflexion und die Rolle exogener und endogener Sexualhormone: Ergebnisse Berliner Altersstudie II.	69
2.6 Nichtobstruktive koronare Herzkrankheit in der Koronarangiographie und geschlechterspezifische Indikatoren für kardiovaskuläre Ereignisse: 5-Jahres-Follow-up der LIFE-Herzstudie	79

Lehrforschung Geschlechtersensible Medizin

2.7 eGender- von e-Learning zu e-Research: Eine webbasierte interaktive Plattform für den Wissensaustausch in der sex- und gendersensiblen medizinischen Ausbildung.....	88
2.8 Quantitative und qualitative Analyse von Lerninhalten zu Sex und Gender in den Vorbereitungsmaterialien für das medizinische Staatsexamen in Deutschland und den USA	99
3. Diskussion	112
4. Zusammenfassung	120
5. Literaturangaben	123
Abbildungsverzeichnis	127
Danksagung	128
Erklärung	129

Abkürzungen:

AIx - Augmentationsindex

Ang II - Angiotensin II

AT1 - Angiotensin I

Dia - diastolischer Blutdruck

E - Elastizitätsmodul

e/e' Ratio - früherer Mitraleinstrom / Myokardgeschwindigkeit im Gewebedoppler

EAPCI - European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions

ER - Östrogenrezeptor

ESC / ESH - European Society of Cardiology / European Society of Hypertension

FMD - Fluss bedingte Dilatation

HF - Herzfrequenz

HFpEF - Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfunktion

KHK - koronare Herzerkrankung

LV - linksventrikulär / Linker Ventrikel

MACE - schweres kardiales Ereignis

MAP - mittlerer arterieller Blutdruck

MI - Myokardinfarkt

MMP - Matrix Metalloproteinasen

NobCAD / NOCAD - Nicht-obstruktive koronare Herzerkrankung

PP - Pulsdruck

PWV - Pulswellengeschwindigkeit

RAAS - Renin Angiotensin Aldosteron System

RT- Laufzeit

SBPao - zentraler systolischer Blutdruck (aortal)

Sys - systolischer Blutdruck

WISE - Women's Ischemia Syndrome Evaluation

1. Einleitung

1.1. Bedeutungszunahme geschlechtersensibler Medizin für die Prävention

Bei zunehmender durchschnittlicher Kapitalausstattung und steigendem formalem Bildungsniveau in Deutschland wird das gesundheitsbewusste Verhalten aller Geschlechter mehr an Bedeutung gewinnen. Der Fokus verschiebt sich zunehmend von den kardiovaskulären Risikofaktoren als Forschungsgegenstand zu Forschungsaktivitäten, die „negative Risikofaktoren“ identifizieren. [(1) Mortensen, Fuster, 2019]

Unter „negativen Risikofaktoren“ werden die biologischen („sex“) und soziokulturellen („gender“) Determinanten verstanden, die sich negativ-prädiktiv auf ein kalkuliertes Risiko auswirken. Ein durch klassische Scores kalkuliertes prognostisches Risiko z.B. für ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten 10-Jahren, wird durch negative Risikofaktoren in der prozentualen Risikoabschätzung herabgestuft. Dieser Denkansatz wird bei einem stagnierenden Bevölkerungswachstum und einem steigenden Durchschnittsalter immer wichtiger. Mehr Frauen und Männer erreichen ein gesundes höheres Lebensalter. Dieses ist geprägt von einem langsamen Funktionsverlust aller Organsysteme durch einen physiologischen Alterungsprozess, der durch den Einfluss der positiven und negativen beeinflussbaren Risikofaktoren individuell voranschreitet. Sowohl für das Individuum als auch für den Staat, insbesondere aus gesundheitsökonomischer Sicht, ist es von Bedeutung eine effektive Gesundheitsfürsorge zu etablieren, mit dem Ziel ein gesundes Altern zu fördern. Die Berücksichtigung der Geschlechterunterschiede spielt dabei eine entscheidende Rolle. Nicht nur die Wissensvermittlung von protektiven Faktoren, sondern auch das Vermeiden von Übertherapie und Nebenwirkungen mit schädlichen Folgen sollte zur Präventionsstrategie gehören.

Die in dieser Arbeit präsentierten Forschungsergebnisse zur geschlechtersensiblen Diagnostik der arteriellen Pulswellenreflexion sind geeignet, protektive Faktoren und Verhaltensweisen zu identifizieren, die zu einer verbesserten kardiovaskulären Primärprävention beitragen können. Die Ergebnisse der Studien zu den Effekten von Estradiol auf die Vasomotion sind u.a. wichtig, um die Geschlechterunterschiede im Zusammenhang mit dem vaskulären Gefäßalterungsprozess besser verstehen zu können. Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Studien fokussieren auf die Gefäßsteifigkeitsindices Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und Augmentationsindex (AIx) mit Aussagen zur arteriellen Gefäßwandelastizität bzw. einer mit dem Alter zunehmenden Gefäßwandsteifigkeit unter Berücksichtigung der zeitgleich gemessenen hämodynamischen Parameter mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), Pulsdruck (PP), zentraler systolischer Blutdruck (SBPao), peripherer systolischer, diastolischer Blutdruck (Sys, Dia) und Herzfrequenz (HF).

Die ESC/ESH Leitlinien zur Hypertonie von 2018 [(2) Williams, Mancia, 2018] beschreiben die PWV als Gold-Standard zur Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit, empfehlen die Methode aber noch nicht für den Routineeinsatz in der Praxis. Es fehlen noch weitere klinische Daten zum Nachweis des Nutzens der Messung der PWV zusätzlich zur Berücksichtigung der traditionellen Risikofaktoren zur Berechnung des kardiovaskulären Gesamtrisikos. Die für die Habilitation durchgeführten Studien haben das Potential, die in der ESC Leitlinie genannte Wissenslücke weiter zu schließen.

1.2 Einschätzung Kardiovaskuläres Gesamtrisiko

Eine möglichst genaue Vorhersage des individuellen kardiovaskulären Risikos über die noch zu erwartende Lebenszeitspanne ist für die kardiovaskuläre Präventionsarbeit und eine personalisierte medikamentöse Therapie bekannter Risikofaktoren und Vorerkrankungen von großer Bedeutung.

Zurzeit wird das chronologische Alter zusammen mit der Kenntnis der klassischen Risikofaktoren bei der Berechnung kardiovaskulärer Endpunkte berücksichtigt. In der Routine verwendet wird z.B. der europäische ESC Score [(3) Piepoli, Hoes, 2016] zur Risikokalkulation eines kardiovaskulär bedingten Todes innerhalb der nächsten 10 Jahre. Einfluss auf die Berechnung haben der Lipidstoffwechsel, der systolische Blutdruck gemessen nach Riva Rocci und der Nikotinkonsum. Positiv ist, dass die hinterlegten Datenbanken eine Risikoeinschätzung differenziert nach dem Geschlecht zulassen. Ein größeres Problem ist die Begrenzung des Altersspektrums. In den European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice von 2016 [(3) Piepoli, Hoes, 2016] ist der ESC Score für ein Alter zwischen 40 und 65 Jahren abgebildet. Die meisten Frauen versterben an kardiovaskulären Erkrankungen allerdings erst ab einem Alter von 65 Jahren. Ein Grund, warum die ESC Score Berechnung das Risiko für Frauen in allen Altersgruppen eher unterschätzt. Denn mehr Frauen versterben an chronischen kardiovaskulären Erkrankungen als Männer, wie die epidemiologischen Daten des Robert-Koch Instituts (RKI) für das Jahr 2018 zeigen (Abb. 1A Todesursachenstatistik 2018). Von den 345 274 Menschen waren es 157.282 Männer und 187.992 Frauen. Insgesamt sind 2018 954.874 Menschen, davon 484.842 Frauen und 470.032 Männer gestorben.

Dieses Problem wurde von Cooney MT erkannt und verschiedene Risikorechner mit einer Erweiterung der Risikoeinschätzung für Frauen und Männer bis 70 Jahre im Internet zugänglich gemacht. [(4) Cooney, Selmer, 2016] In der letzten Lipidleitlinie von 2019 [(5) Mach, Baigent, 2020] wurde die ESC Score Tabelle auf ein Alter bis zum 70 LJ. erweitert dargestellt und das Positionspapier der European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology zur kardiovaskulären Prävention macht mit einem eigenen Kapitel zu „Frauen“ auf die Nachteile aufmerksam. [(6) Piepoli, Abreu, 2020]

1.3 Geschlechterunterschiede in der Myokardfunktion

Epidemiologische Kennzahlen zur Prävalenz, Morbidität und Mortalität zeigen in Deutschland unverändert, dass die „klassischen“ kardiovaskulären Erkrankungen, wie akuter Myokardinfarkt, stenosierende koronare Herzerkrankung und periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK) in absoluten Zahlen häufiger bei Männern diagnostiziert werden und zum Tod führen als bei Frauen (Abb. 1A Todesursachenstatistik 2018). Die konsekutive Datenerfassung pro Jahr zeigt für Deutschland, dass die Mortalität beim akuten Myokardinfarkt bei beiden Geschlechtern langsam sinkt. Möglicherweise ein Indiz für eine über Jahre verbesserte Diagnostik und Therapie. (Abb. 1B Mortalität Myokardinfarkt Trend).

1.3.1 Funktionelle und mikrovaskuläre kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Statistik zur Prävalenz, Morbidität und Mortalität bei nicht-stenosierenden funktionellen kardiovaskulären Erkrankungen zeigt, dass insbesondere Frauen in der Zeit der Perimenopause und postmenopausal im Vergleich zu gleichaltrigen Männern häufiger betroffen sind. Nach der Todesursachenstatistik 2018 vom RKI (Abb. 1A) verstarben mehr Frauen im Vergleich zu Männern an einer Bluthochdruckerkrankung (29.979 vs. 14.296), „sonstigen Krankheiten des Endokards“ (8.587 vs. 6.325), Schlaganfall (zerebrovaskuläre Krankheiten; 31.528 vs. 23.759) und an „sonstigen Formen der Herzkrankheit“ (46.656 vs. 32.310). Diese große Gruppe subsummiert mehrere Entitäten wie Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien und funktionelle kardiovaskuläre Erkrankungen. Letztere sind oft bedingt durch eine endotheliale Dysfunktion, die insbesondere durch eine Dysregulation der kleineren und mittleren Arterien symptomatisch werden. Zu diesen mikrovaskulären Erkrankungen gehören die mikrovaskuläre koronare Herzerkrankung, auch als nicht-obstruktive koronare Herzerkrankung (NobCAD) oder INOCA (ischemia with non-obstructive coronary arteries) bekannt [(7) Johnston, Schenck-Gustafsson, 2011] [(8) Bugiardini and Bairey Merz, 2005], der Myokardinfarkt bei INOCA (MINOCA), vasospastische Erkrankungen und die Takotsubo Kardiomyopathie. [(9) Patel, Aggarwal, 2020] Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass Frauen mit Symptomen einer Myokardischämie ohne obstruktive koronare Herzkrankheit, jedoch mit verlangsamtem intrakoronarem Blutfluss (<50% des Ausgangswertes nach Acetylcholinintestung) ein erhöhtes Mortalitäts- und MACE-Risiko hatten als Frauen ohne mikrovaskuläre ischämische Herzerkrankung. [(10) AlBadri, Bairey Merz, 2019] Aktuell beschreibt das EAPCI Expert Consensus Document [(11) Kunadian, Chieffo, 2020] den heutigen Wissensstand zur Myokardischämie bei nicht-obstruktiver koronarer Herzerkrankung umfassend. Abbildung 2 visualisiert den Zeitraum der vulnerablen Phase für das Auftreten von funktionellen Herzerkrankungen. Es wird deutlich, dass gerade bei Frauen, zusätzlich zu der langsam über die Lebensspanne ansteigenden Atheroskleroselast, die mikrovaskulären Erkrankungen eine wesentliche Bedeutung haben für die Symptomatik. [(12) EUGenMed,

Group, 2016] Eine eingeschränkte Lebensqualität bei zur Zeit fehlenden Evidenz-basierten Therapien ist die Folge.

Bisher liegen noch keine Mortalitätsstudien für Männer mit mikrovaskulären Herzerkrankungen vor. Auch wenn bei Männern wahrscheinlich häufiger gemischte Formen der obstruktiven und der nicht-obstruktiven koronaren Herzerkrankung zu erwarten sind, so sollte dieser Bias nicht allzu lange bestehen bleiben. [(13) Sechtem, Brown, 2020]

Pathophysiologisch liegt diesen Erkrankungen neben einer endothelialen Dysfunktion oft eine neurohumorale Störung zu Grunde. Symptomatik und laborchemische Auffälligkeiten des sympathischen Nervensystems und der natriuretischen Peptide und des Troponins können denen der stenosierenden Erkrankungen wie akuter Myokardinfarkt sehr ähnlich sein. Die invasive Diagnostik der Reaktivität der Koronararterien ist zurzeit noch invasiv (Adenosin -/ Acetylcholin Test), zeitaufwendig und mit zusätzlichen Kosten und Expertise verbunden.

Die Entwicklung nicht-invasiver diagnostischer Methoden wie die tonometrische Messung und oszillometrische Aufzeichnung der arteriellen Pulswelle zur Analyse der Pulswellenreflexion sind daher besonders interessant, um funktionelle Störungen der Vasomotion als Ursache für Hypertonie oder eine kardiale Symptomatik zu diagnostizieren. Die zurzeit zugelassenen Geräte müssen in wissenschaftlichen Studien einen diagnostischen Mehrwert zeigen im Vergleich zu den Scores basierend auf den klassischen Risikofaktoren. Verschiedene Zielgruppen und Krankheitsentitäten sind hier von Interesse. Ein Teil der durchgeführten und in dieser Arbeit präsentierten Studien dienen diesem Ziel.

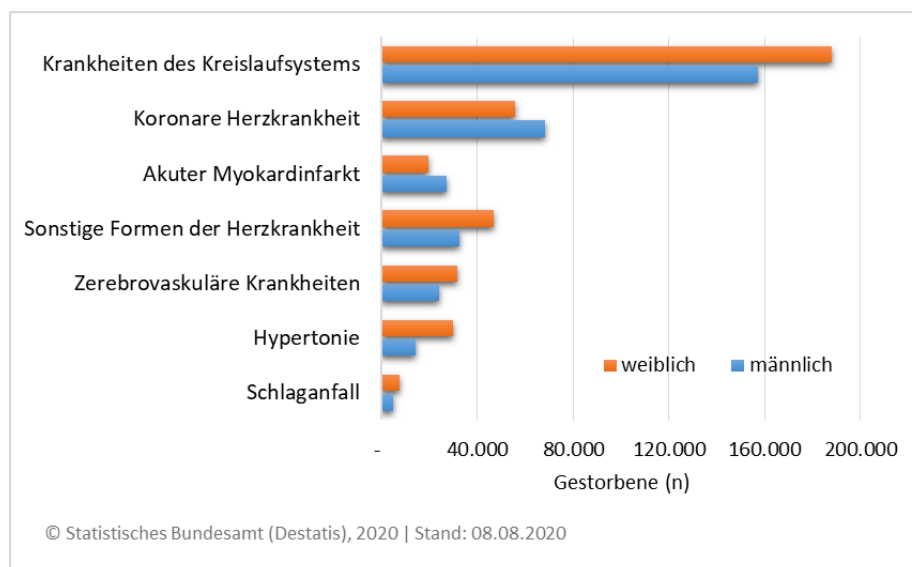
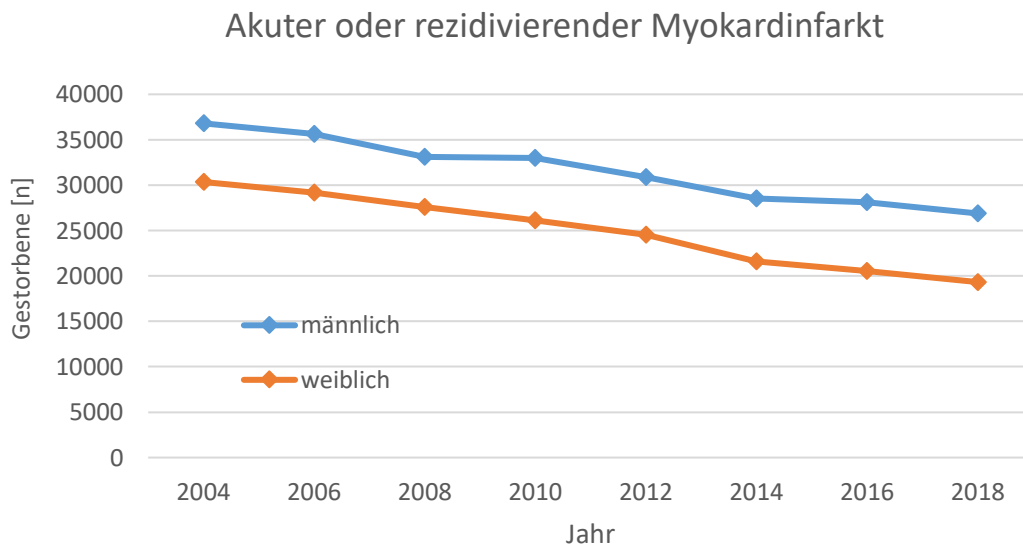


Abbildung 1A: Todesursachenstatistik 2018 Deutschland
Todesursachenstatistik 2018 getrennt nach dem Geschlecht



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020 | Stand: 08.08.2020

Abbildung 1B: Mortalität Myokardinfarkt

Mortalität Myokardinfarkt getrennt nach dem Geschlecht – Trend Jahre 2004 - 2018

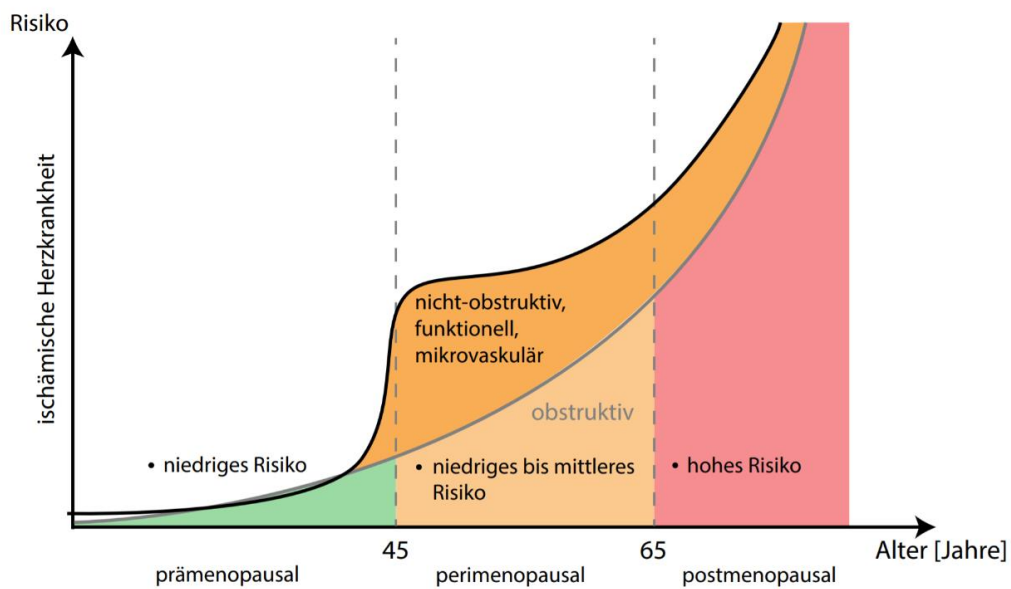


Abbildung 2: Vulnerable Phase

Zeitraum der vulnerablen Phase für das Auftreten von nicht obstruktiven, funktionellen, mikrovaskulären Herzerkrankungen bei Frauen (modifiziert nach [(12) EUGenMed, Group, 2016]).

1.3.2 Diastolische Dysfunktion

Die Zunahme der Relaxationsstörung des linken Ventrikels mit den Folgen der diastolischen Dysfunktion ist ein mit zunehmendem Alter fortschreitender Prozess. Histologische Veränderungen sind zu beobachten wie der Verlust von Myozyten, eine Hypertrophie der verbliebenen Herzmuskelzellen, einer Zunahme des interstitiellen Kollagengehaltes und vermehrte Einlagerungen von Adipozyten. [(14) Khan, Sane, 2002] Forschungsarbeiten zu der Aktivität der Matrix Metalloproteinasen haben wesentlich zum Verständnis des interstitiellen Remodelings beigetragen (Kapitel „Eigene Arbeiten“). Die Folge ist eine rigide Herzwand mit einer Einschränkung der elastischen Dehnung und Auswirkungen auf die ventrikuläre Relaxation. Dieses mit dem Alter fortschreitende Remodeling findet nicht nur im Myokard statt, sondern auch in den arteriellen Gefäßwänden und den Skelettmuskeln. [(15) Taber, 1998] Folgt man dieser Theorie, dann bedeutet das, dass alleine die altersbedingte kardiale Sarkopenie zu einer Abnahme der linksventrikulären Funktion führt ohne den Einfluss einer kardialen Grunderkrankung. Diesen physiologischen Prozess abzugrenzen von Pathologien, und zusätzlich die Effektstärke von positiven und negativen Risikofaktoren zu berücksichtigen bei der Risikokalkulation für kardiale Events, ist ein komplexer Vorgang. Versuche, dieses Risiko mit mathematischen Modellen zu beschreiben, waren nur bedingt erfolgreich.

Die Zeitkonstante der Relaxation (τ , t), die die Geschwindigkeit des linksventrikulären (LV) Druckabfalls während der isovolumetrischen Relaxation beschreibt, ist derzeit der Standardparameter für die Vorhersage der Relaxationsfunktion des Myokards. [(16) Myreng and Smiseth, 1990] Chang et al. haben 2014 den Elastizitätskoeffizienten E (Young's Modulus) für den linken Ventrikel für eine jüngere und eine ältere Kohorte berechnet. Sie stellten fest, dass die Zugelastizität mit dem Alter abnimmt, da E bei gleichem intraventrikulärem Füllungsdruck in der älteren Kohorte höher war als in der jüngeren. Dieses gilt für beide Geschlechter. E war insbesondere dann höher, wenn der echokardiographisch gemessene Füllungsdruck (LVEDP), gemessen als e/e' Ratio, > 9 lag. Repräsentative Werte für die Myokardsteifigkeit sind $E = 30.000, 35.000$ und 40.000 für die Gruppen 20–45, 45–60 und >60 Jahre. E war auch dann höher und korrelierte mit dem intraventrikulären Druck, wenn das Septum verbreitert war. [(17) Chang, Chen, 2014] Diese Daten erklären die höhere Inzidenz von Herzinsuffizienzsymptomen bei älteren Menschen mit gleichem intraventrikulärem Füllungsdruck im Vergleich zu Menschen jüngeren Alters. Die systolische linksventrikuläre Funktion ist weiterhin normal erhalten.

Wenn dem so ist, und trotzdem in der Versorgungsforschung regelmäßig mindestens im Verhältnis 2:1 mehr Frauen als Männer von der diastolischen Herzinsuffizienz (HFpEF) betroffen sind [(18) Duca, Zotter-Tufaro, 2018], und Frauen häufiger als Männer bei Druckbelastung eine konzentrische Hypertrophie mit erhöhter Steifigkeit des linken Ventrikels entwickeln [(19) Regitz-Zagrosek, Brokat, 2007], dann muss bei Frauen eine zusätzliche

Komponente Einfluss nehmen auf die Relaxation und damit auf die diastolische Funktion. Dazu kommt, dass von einer phänotypischen Heterogenität bei der HFpEF auszugehen ist, die bislang nur unzureichend verstanden worden ist. Die HFpEF definiert sich zurzeit über das Vorhandensein von Symptomen (häufig Luftnot und Müdigkeit), erhöhtem NT-pro BNP und dem echokardiographischen Nachweis einer diastolischen Funktionsstörung bei erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion.

Die in dieser Arbeit präsentierten Forschungsfragen und Hypothesen zur arteriellen Gefäßsteifigkeit basieren auf diesen Überlegungen. Folgerichtig wurde eine Studie durchgeführt, die beginnend mit der Planung über alle Studienabschnitte, die speziellen Bedürfnisse einer geschlechtersensiblen Forschung berücksichtigt – die Berliner Frauen Risikoevaluations (BEFRI) – Studie (Kapitel 2.4 und [(20) Oertelt-Prigione, Seeland, 2015]).

Milton Packer beschreibt im aktuellen Review zu Geschlechterunterschieden bei HFpEF [(21) Packer, Lam, 2020] einen inflammatorisch-metabolischen Phänotyp der Herzinsuffizienz, der sich aus einem höheren Risiko für systemische entzündliche und metabolische Störungen bei Frauen begründet und daher als eine Ursache angesehen werden kann für die Beobachtung, dass die Prävalenz der HFpEF in den Studien bei Frauen höher ist als bei Männern. Vermehrte epikardiale Fettgewebseinlagerungen und eine mikrovaskuläre endotheliale Dysfunktion könnten u.a. bedingt sein durch die Aktivität von Adipozyten-assoziierten Entzündungsmediatoren. Ein Zusammenhang mit Fettleibigkeit fällt immer wieder in den Studien auf. [(21) Packer, Lam, 2020]

In der eigenen BEFRI Studie war der Zusammenhang zwischen diastolischer Relaxationsstörung, erhöhter Pulswellengeschwindigkeit $>9,7\text{m/s}$ und Taillenumfang $>80\text{cm}$ bei Frauen signifikant - nicht der Body-Mass Index (BMI)! [(22) Seeland, Brecht, 2016] (Kapitel 2.4) Das bedeutet, dass es einen möglichen Zusammenhang zwischen der Myokardfunktion und dem metabolisch aktiven viszeralen Fett gibt und nicht mit dem subkutanen Fettgewebe. Die Berechnung des BMI ist zurzeit in den Studien noch üblich, sollte aber in Zukunft durch den Taillenumfang abgelöst bzw. ergänzt werden. Diabetes, metabolisches Syndrom, rheumatoide Arthritis und Psoriasis sind weitere Risikofaktoren mit einer größeren Effektstärke bei Frauen für eine HFpEF im Vergleich zu Männern. Aufgrund der Überlegungen eines entzündlich-metabolischen Phänotyps und der Beobachtung, dass weibliche Herzen mit einem unverhältnismäßigen Anstieg des linksventrikulären Füllungsdrucks und des pulmonalen Drucks [(23) Gori, Lam, 2014] [(24) Beale, Nanayakkara, 2019] auf ein erhöhtes zentrales Blutvolumen im Vergleich zu Männern reagieren, ist es theoretisch möglich, dass Mineralocorticoidrezeptor-Antagonisten und Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (ARNI) bei Frauen mit HFpEF wirksamer sein könnten im Vergleich zu Männern. Die Subanalyse der PARAGON-HF Studie könnte ein erster Hinweis sein. [(25) Solomon, McMurray, 2019]

Die Ergebnisse der Studie zeigen keinen Vorteil für die Gesamtgruppe der Patient*innen mit HFpEF unter der Behandlung mit dem ARNI Sacubitril/ Valsartan, die Subgruppe der Frauen hingegen schon. Da dieser Gedanke die Daten nach dem Biologischen Geschlecht zu trennen, den meisten Wissenschaftler*innen noch fremd ist, wird dieser Befund zwar hin und wieder erwähnt, Konsequenzen aus dieser Erkenntnis allerdings noch nicht gezogen. Ein weiterer Unterschied ist, dass Frauen mit HFpEF mehr Symptome beschreiben und eine größere Beeinträchtigung der Lebensqualität haben bei günstigerer Langzeitprognose. [(26) Lam, Carson, 2012] In der Berliner Altersstudie II (BASE-II) konnten wir u.a. zeigen, dass es Geschlechterunterschiede bei der arteriellen Vasomotion bei Frauen und Männern gibt, die unabhängig vom Alter sind. Dieser Unterschied ist u.a. begründet durch einen erhöhten peripheren Widerstand der kleinen und mittleren Arterien bei Frauen am ehesten bedingt durch die Wirkung von 17 β -Estradiol und dem Einfluss des sympathischen Nervensystems [(27) Seeland, Demuth, 2020] (Kapitel 2.5). Es ist sehr wahrscheinlich, dass die arterielle Vasomotion einen Einfluss auf die ventrikulär-vaskuläre Kopplung hat und eine erhöhte Volumenbelastung im Bereich der A. ascendens zu einer stärkeren Druckbelastung des linken Ventrikels führt [(28) Coutinho, Borlaug, 2013]. Frauen haben zudem geringere LV-Volumina als Männer (auch unter Berücksichtigung der Körperoberfläche) [(24) Beale, Nanayakkara, 2019] und reagieren stärker mit einer konzentrischen Hypertrophie des LV bei Druckbelastung. [(29) Piro, Della Bona, 2010] Diese Geschlechterunterschiede werden im höheren Alter besonders deutlich und könnten die oft stärkere Symptomausprägung wie Luftnot bei Belastung und Ödeme der unteren Extremitäten bei Frauen mit einer diastolischen Herzinsuffizienz erklären.

1.4 Geschlechterunterschiede in der Gefäßfunktion

1.4.1 Arterielle physiologische Gefäßalterung

Ausgehend von dem Modell der zwei Continua von O'Rourke und Dzau [(30) O'Rourke, Safar, 2010] [(31) Dzau, Antman, 2006] [(32) Dzau, Antman, 2006] und deren Interaktion, dem arteriosklerotischen Prozess und dem physiologischen Alterungsprozess (Abbildung 3), lässt sich der Einfluss von protektiven und negativen Risikofaktoren auf das arterielle Gefäßsystem und deren Endorgane beschreiben. Die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren und die neueren, wie Schwangerschaftskomplikationen, chronisch inflammatorische Erkrankungen und psychischer Stress führen zu arteriosklerotischen Gefäßprozessen mit umschriebenen oder langstreckigen Stenosierungen der Koronararterien. Die unterschiedliche Effektstärke des einzelnen Risikofaktors auf die Gefäßalterung bei Frauen und Männern zu untersuchen ist Gegenstand der Forschung. Eine schematische Darstellung zur Gefäßalterung zeigt Abbildung 4. Die funktionellen Einschränkungen der Vasomotion sind vorwiegend ein Prozess des Alterns. Es kommt zur Dilatation und lokalen Erweiterung des arteriellen Gefäßsystems

aufgrund u.a. von Brüchen und Funktionsverlust der elastischen Kollagenfasern der Gefäßwand. Es folgt eine zunehmende funktionelle Steifigkeit der arteriellen Gefäße. [(33) Moreau, d'Uscio, 1998] Einerseits führen diese Veränderungen zu einer erhöhten Impedanz der Aorta, insbesondere der Aorta ascendens, und andererseits bedingt durch den Funktionsverlust der kleinen und mittleren Arterien zu einer schneller reflektierten Pulswelle mit Erhöhung des Drucks der ersten systolischen Pulswelle (Abbildung 6, 7), die von der Kontraktionskraft, der Größe und Füllung des linken Ventrikels abhängt. Dieses Phänomen lässt sich mit Hilfe des Augmentationsindex (Alx) beschreiben und über die Pulswellenreflexion messen (Kapitel 1.6). Die tonometrische Druckregistrierung und die oszillometrische Aufzeichnung der Pulscurve über der Arterie (A. brachialis) ermöglichen die Pulscurvenanalyse (Kapitel 1.7).

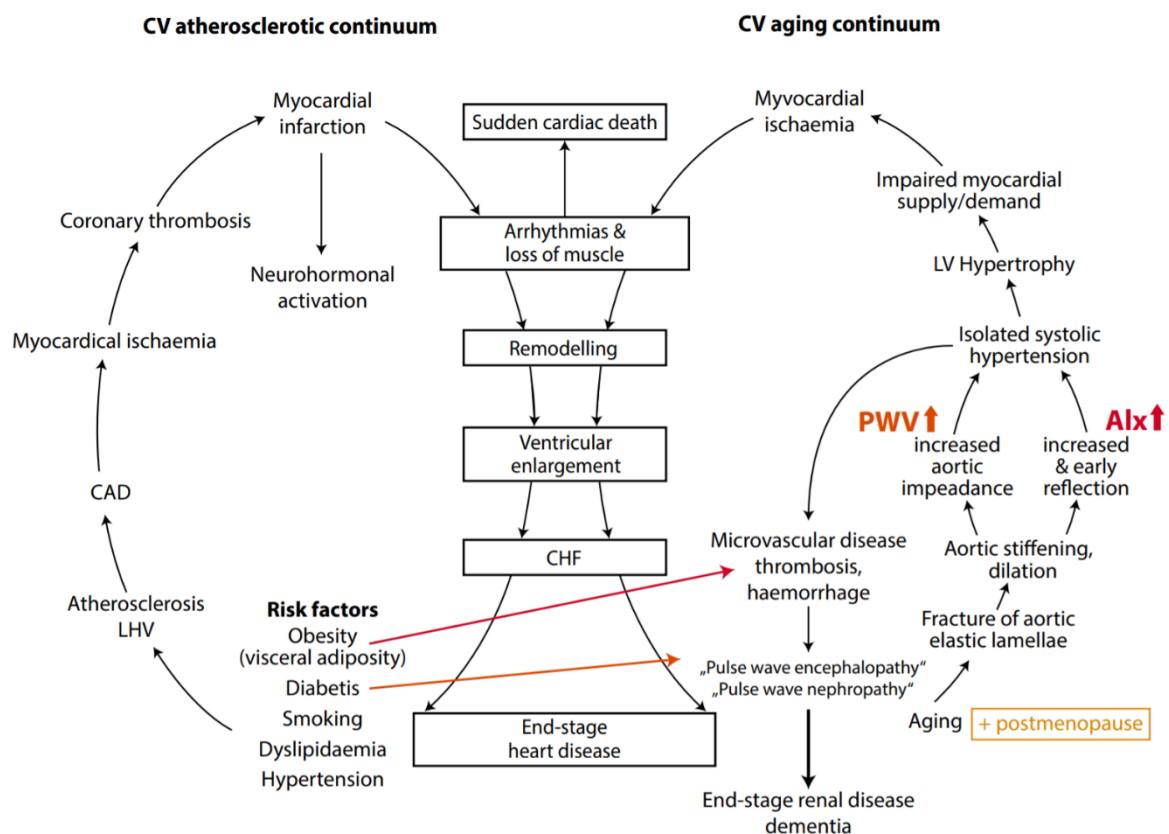


Abbildung 3: Continua von O'Rourke und Dzau

Interaktion zwischen dem arterio- / atherosklerotischen Prozess und dem physiologischen Alterungsprozess im arteriellen Gefäßsystem mit Continua. Darstellung der diagnostischen Möglichkeit der arteriellen Gefäßsteifigkeit (PWV, Alx) während des Alterungsprozesses und der Einfluss von Risikofaktoren auf die arterielle Gefäßfunktion mit klinischen Folgen.

Modifiziert nach O'Rourke, Safar & Dzau, Vasc Med 2010. [(30) O'Rourke, Safar, 2010]
 Mit freundlicher Genehmigung von SAGE.

Der Aufbau der Gefäßwände unterscheidet sich abhängig von der Lokalisation im Gefäßbaum. Die großen Arterien vom elastischen Typ, als auch die kleineren und mittleren Arterien vom muskulären Typ sind prinzipiell ähnlich aufgebaut mit Adventitia (Außenschicht), Media (Mittelschicht), Intima (Innenschicht), Endothelzellen und glatten Muskelzellen.

Die größten Unterschiede finden sich im Aufbau, Verteilung und der Typen der Elastin- und Kollagenfasern.

Die Volumendehnbarkeit ist charakteristisch für die großen Arterien, um das Blutvolumen in der Systole aufzunehmen und in der Diastole in die Peripherie weiterzuleiten (Windkesselfunktion). Eine jugendliche menschliche Aorta dilatiert um ca. 10 % bei jedem Herzschlag, die muskulären, weniger elastischen Arterien in der Körperperipherie werden um 2-3% von der ankommenden Pulswelle gedehnt. [(34) Baulmann, Nurnberger, 2010]

Die Hauptaufgabe der muskulären Arterien ist die Regulation des Gefäßdurchmessers durch Kontraktion der glatten Muskelzellen. Die Innenwand der Gefäße wird von den flachen, glatten Endothelzellen ausgekleidet, die von Elastin umgeben sind und in direktem Kontakt zum Blut stehend für einen reibungsarmen, gleichmäßigen Blutfluss sorgen. Das Endothel reguliert den Gefäßtonus durch die Bildung und Abgabe vasoaktiver Substanzen wie z. B. Stickoxide (NO) an die glatten Gefäßmuskelzellen der Media.

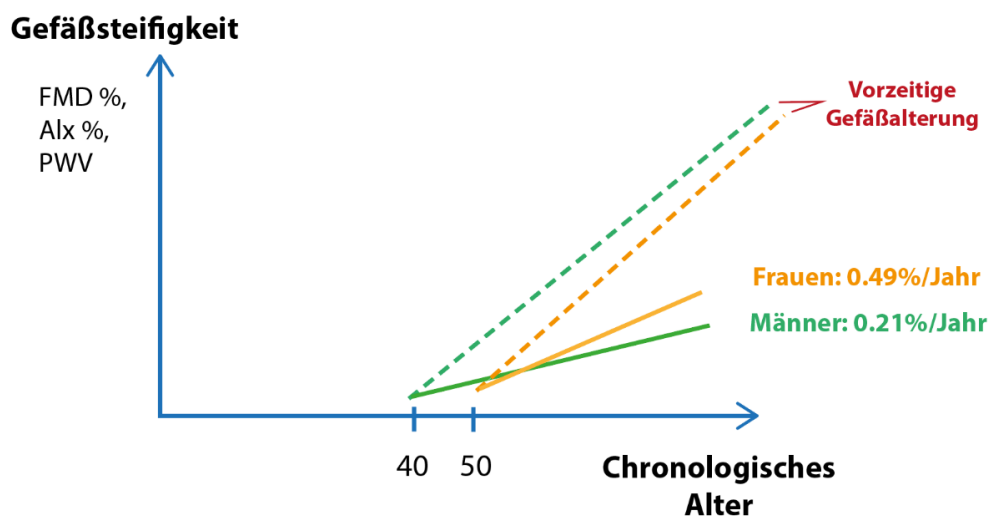


Abbildung 4: Gefäßalterung

Gefäßalterung - Verlust der Elastizität der großen Arterien. Bei beiden Geschlechtern setzt der Gefäßalterungsprozess ab dem 40.LJ ein. Die Anstiegssteilheit des Elastizitätsverlustes bei Männern läuft konstant mit 0,21 % pro Jahr. Bei Frauen ab dem 55. LJ beschleunigt sich der Prozess mit einer Anstiegssteilheit von 0,49 % pro Jahr. Messmethoden Gefäßsteifigkeit: FMD in %, Alx in %, PWV in m/s. Chronologisches Alter in Jahren.

Modifiziert nach [(35) Celermajer, Sorensen, 1994]

1.4.2 Endotheliale Dysfunktion

Es ist wissenschaftlich umstritten, ob einer strukturellen Veränderung der arteriellen Gefäßwand, gemessen z.B. mit intravaskulärem Ultraschall (IVUS), eine endotheliale Dysfunktion vorausgeht oder ob diese Prozesse unabhängig voneinander entstehen und

fortschreiten. Auch der Einfluss der Sexualhormone auf die endotheliale Funktion wird weiterhin wissenschaftlich diskutiert und untersucht, insbesondere nach den negativen Studien zur kardiovaskulären Protektion bei exogener Hormonzufuhr postmenopausal. [(36) Rossouw, Anderson, 2002] Bekannt sind neben der vermehrten NO-Produktion die vasodilatierenden, anti-fibrotischen, anti-oxidativen und anti-hypertrophen Effekte im weiblichen Organismus, die im Wesentlichen auf die X-chromosomale Bindung kardiovaskulärer Gene als auch auf die vermehrte Proteinexpression unter 17 β -Estradiol zurückzuführen sind. Beispielhaft zu nennen sind hier das Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) und der Angiotensin II Rezeptor (AT2R). Im weiblichen Organismus kommt somit, ergänzend zum „klassischen“ Signaltransduktionsweg (AngI-AngII-AT1R) Rezeptor, der alternativen Ang II Signaltransduktion über Angiotensin1-7, den MAS Rezeptor (Mas-R) und den AT2R eine größere Bedeutung zu. Über die Hemmung von 17 β -Estradiol auf die Interleukine 6 und 10 hat das 17 β -Estradiol zusätzlich eine anti-inflammatorische Wirkung (Abbildung 5). Eine wichtige Ausgangslage, um die vielfältigen Geschlechterunterschiede in der Ausprägung kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere funktioneller Erkrankungen, zu verstehen.

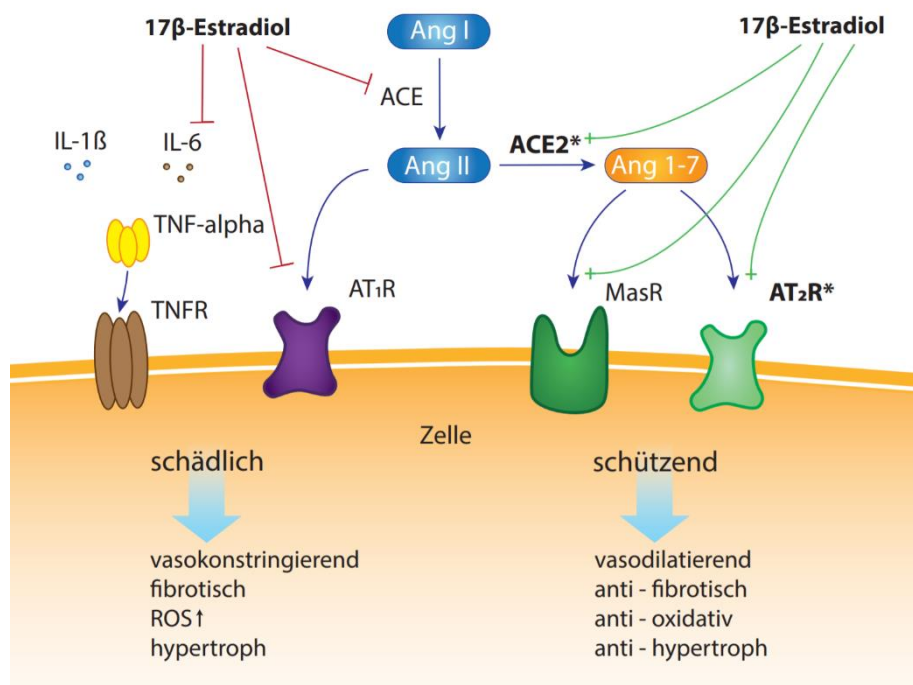


Abbildung 5: 17 β -Estradioleffekte auf das RAAS

17 β -Estradioleffekte auf das RAAS, * X-chromosomale Lokalisation der Gene, Ang = Angiotensin, AT1R = Angiotensin II Rezeptor Typ 1, AT2R = Angiotensin II Rezeptor Typ 2, MasR = Mas Rezeptor, ACE2 = angiotensin-converting enzyme 2, IL = Interleukin

Modifiziert nach: [(37) Gheblawi, Wang, 2020] beschrieben in [(38) Seeland, Coluzzi, 2020]

Es liegen nur wenige geschlechtervergleichende Forschungsergebnisse in der vaskulären Grundlagen- und klinischen Forschung vor, so dass die Forschungsarbeiten zur Wirkung der Sexualhormone einen wesentlichen Beitrag zur Hypothesengenerierung beitragen. Die komplexe Regulation der arteriellen Gefäßfunktion ist u.a. darin begründet, dass die Sexualhormonrezeptoren über das gesamte vaskuläre System verteilt vorliegen jedoch in unterschiedlicher Rezeptordichte. Die sympatho-adrenerge Stimulation der glatten Gefäßmuskelzellen und die hormonelle Interaktion mit den Endothelzellen tragen wesentlich zur Regulation der vasomotorischen Funktion bei.

Die Studien zur Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen haben nicht die erwünschte kardiovaskuläre Protektion gezeigt. Diese Tatsache weist darauf hin, dass es nicht auf die Plasmakonzentration der Sexualhormone ankommt, sondern dass die Berücksichtigung des Rezeptorstatus der Zielorgane für das Verständnis der physiologischen Regulation wichtig ist. Kenntnisse zur Wirkung von Sexualhormonen, insbesondere Estradiol, beruhen auf Zell- und Tierexperimenten und weisen nicht immer in die gleiche Richtung. Das zeigt, dass die komplexen Wechselwirkungen noch nicht vollständig verstanden sind und abhängig sind von dem Organismus, in dem diese untersucht werden und dessen physiologischen bzw. pathophysiologischen Zustand. Ein weiterer Grund, der die Studien zur Messung der arteriellen Gefäßfunktion in sehr umfangreich definierten humanen Kohorten, einschließlich des Sexualhormonstatus, rechtfertigt.

Zur Interaktion von Estradiol und NO auf die Gefäßregulation ist folgendes bekannt: Östrogen führt bei weiblichen Ratten z.B. zu einer höheren Expression von β 1- und β 3-Adrenozeptoren, vermindert die Empfindlichkeit der vasokonstringierenden Eigenschaften von Noradrenalin und erhöht die Empfindlichkeit des Vasodilatators Isoprenalin. Auch die endotheliale NO-Produktion ist geschlechterspezifisch unterschiedlich reguliert und hat einen Einfluss auf die Vasokonstriktion und Vasorelaxation. [(39) Riedel, Deussen, 2019] Mehrere Studien zeigten den stimulierenden Effekt von Östrogen auf die NO-Synthase (NOS) und damit eine höhere Bioverfügbarkeit von NO in weiblichen Gefäßen im Vergleich zu den männlichen. [(40) Chambliss and Shaul, 2002] [(41) Luksha, Poston, 2005] Die Acetylcholin-vermittelte Relaxation, auch abhängig von der endothelialen NO-Freisetzung, unterschied sich nicht zwischen weiblichen und männlichen Rattenaorten. [(39) Riedel, Deussen, 2019] Das bedeutet, dass die Geschlechterunterschiede zwar durch NO bestimmt sind, jedoch nicht auf einer höheren Bioverfügbarkeit von NO bei weiblichen Ratten beruhen, sondern vielmehr auf einer gesteigerten Expression der endothelialen β 1- und β 3-Adrenozeptoren, die zu einer vermehrten Stimulation der NO-Produktion führen [(39) Riedel, Deussen, 2019] und damit den geschlechterspezifischen Unterschied erklären. Die Isoprenalin-vermittelte Vasorelaxation der Mesenterialarterien wird durch einen NOS-Inhibitor nicht vollständig aufgehoben, im Gegensatz zur Aorta. Es ist wahrscheinlich, dass Östrogen diese NO-unabhängige Relaxation

direkt durch Stimulation von Adrenozeptoren auf den glatten Gefäßmuskelzellen vermittelt. Kleine Mesenterialarterien weiblicher Ratten reagieren mit weniger Vasokonstriktion auf Noradrenalin als entsprechende Gefäße männlicher Ratten. Riedel et al. konnten diese Ergebnisse der Versuchstierstudien auch auf den Menschen übertragen, indem sie zeigten, dass die humane weibliche A. mammaria mit weniger Vasokonstriktion auf Noradrenalin und mehr Vasorelaxation auf Isoprenalin reagierte im Vergleich zur A. mammaria eines Mannes. [(39) Riedel, Deussen, 2019]

Diese Mechanismen könnten Erklärungsansätze sein für den niedrigeren arteriellen Blutdruck bei prämenopausalen Frauen im Vergleich zu gleichaltrigen Männern. Darüber hinaus kann die durch Östrogen abgeschwächte alpha-adrenerge Vasokonstriktion der glatten Muskulatur durch Noradrenalin zur Erklärung von Unterschieden im arteriellen Gefäßtonus bei prä- und postmenopausalen Frauen beitragen. Ergänzend dazu wurde gezeigt, dass als Reaktion auf die Stimulation mit β -Adrenozeptoren der Unterarmblutfluss bei Frauen vor der Menopause im Vergleich zu Frauen nach der Menopause stärker ansteigt. [(39) Riedel, Deussen, 2019]; [(42) Guyenet, 2006]

1.5 Forschungsdefizit

Zu wenig Forschungsaktivität gibt es zu den komplexen pathophysiologischen Zusammenhängen zur arteriellen Gefäßfunktion und -regulation unter Berücksichtigung der Geschlechterunterschiede. Die Arbeiten zu den Effekten der Sexualhormone auf die kardiovaskulären Zellsysteme bieten eine Möglichkeit Hypothesen zu einer geschlechtersensiblen Betrachtung der physiologischen Funktionen aufzustellen.

Zeitlich einher geht die Entwicklung immer präziser messender und verlässlicher Geräte zur Aufzeichnung und Messung der arteriellen Gefäßfunktion. In Zukunft werden einzelne Parameter, die eher robust sind und weniger Variabilität unterworfen, wie die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und der zentrale Blutdruck (SBPao), in der Routinediagnostik eingesetzt werden können. Andere sind eher zur Beantwortung der Forschungsfragen geeignet. Prospektive Studien, die einen Vorteil in der Verbesserung der Lebensqualität und/ oder einer höheren Lebenserwartung unter der Anwendung gefäßselektiv protektiver Faktoren oder pharmakologischer Maßnahmen zeigen, stehen noch aus.

Der Einfluss aller Determinanten auf den Verlauf des arteriellen Gefäßalterungsprozesses ist nur schwer über mathematische Modelle vorauszusagen, so dass eine möglichst genaue Messung des Ist-Zustandes sehr hilfreich ist, um die Gefäßelastizität und damit die Funktion sowohl der kleinen und mittleren als auch der großen Arterien beurteilen zu können.

Aufgrund der Grundlagenkenntnisse zum Einfluss von Sexualhormonen auf die Gefäßfunktion und der Erkenntnisse aus der Versorgungsforschung zu den erhöhten Prävalenzen von mikrovaskulären und funktionellen kardiovaskulären Erkrankungen bei Frauen, ist die Erforschung der Geschlechterunterschiede auf allen Ebenen von der Grundlagenforschung bis zur Therapie und insbesondere bei der Diagnostik unabdingbar zu berücksichtigen. Ohne dieses Wissen können sonst leicht falsche Rückschlüsse für das jeweilige Geschlecht gezogen werden, die sich auch fatal auswirken können.

Risikofaktoren, die zu einem kardiovaskulären Ereignis führen, dienen zur Berechnung von Scores. Diese geben eine prozentuale Wahrscheinlichkeit an mit der ein CV-Ereignis eintreten wird. Ein entscheidender Nachteil dieser Vorhersage ist es, dass der Einfluss sowohl der positiven als auch der negativen Faktoren auf das arterielle Gefäßsystem im zeitlichen Verlauf und in der Interaktion nicht erfasst werden können.

Um schnelle und langsame Effekte biologischer als auch soziokultureller Determinanten auf die Gefäßfunktion an einer ausreichenden Anzahl an Menschen, unabhängig vom Alter und Geschlecht erforschen zu können, ist der Einsatz einer nicht-invasiven Methode zur Pulswellenanalyse geeignet, den Ist-Zustand der arteriellen Gefäßfunktion zu einem bestimmten Zeitpunkt zu erfassen.

1.6 Stand der empirischen Forschung zur Pulswellenreflexion

Arterien haben die Aufgabe als Widerstandsgefäße die Durchblutung der peripheren Organe sicher zu stellen und gleichzeitig diese vor zu großen Druckschwankungen zu schützen. Mit abnehmendem Durchmesser und Verzweigungen machen sie 93% des Gefäßwiderstandes aus, davon im Einzelnen: Aorta 4 %, Arterien 21 %, Arteriolen + Kapillaren 68 %. Die Gefäßelastizität basiert auf zwei Haupteigenschaften, der arteriellen Steifigkeit (Elastance) bzw. dem Kehrwert, der arteriellen Dehnbarkeit (Compliance) und der Eigenschaft der Gefäßwand. Diese wird mit dem Elastizitätsmodul E (Hookesches Gesetz) beschrieben. Der Zusammenhang zwischen der Gefäßwandspannung und der druckabhängigen Dehnung der Wand ist nichtlinear. Die arterielle Dehnbarkeit sagt etwas über die Dämpfungseigenschaft der Arterienwand aus und ist definiert als Volumenänderung pro Druckeinheit. Daraus ergeben sich folgende Formeln:

$$E = \sigma / \varepsilon$$

mit E = Elastizitätsmodul, σ = Spannung und ε = Dehnung

$$C = \Delta V / \Delta p$$

Mit C = arterielle Dehnbarkeit, ΔV = Volumenänderung und Δp = Druckänderung

Nichols et al. beschreiben diese Zusammenhänge ausführlich und weisen darauf hin, dass die Dehnung im Verhältnis zur Spannung in den größeren, elastischen Gefäßen ansteigt, da die Gefäßwände der großen Gefäße ein kleineres E-Modul besitzen als die kleineren Arterien in der Peripherie. [(43) Nichols, O'Rourke, 1987] Das bedeutet, dass die Dehnung im Verhältnis zur Spannung in den größeren, elastischen Gefäßen ansteigt. Diese hohe Volumendehnbarkeit ist im Hochdrucksystem sinnvoll. Dieser Windkesselleffekt führt zu einer Abnahme der Druckspitzen und sorgt dafür, dass der pulsatile Fluss in der Peripherie als ein fast kontinuierlicher Fluss ankommt. Die Abnahme der Windkesselfunktion bei erhöhter Gefäßsteifigkeit ist einer der wichtigen Mechanismen, die zu Endorganschäden im Alter wie Niereninsuffizienz und Demenz beitragen.

Die muskulären Arterien in der Peripherie ermöglichen die Regulation des Gefäßdurchmessers. Bei gleichbleibender Elastizität kann durch die Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzellen der Durchmesser reguliert werden. Die Endothelzellen der Intima sind von Elastin umgeben und sorgen für einen reibungsarmen, gleichmäßigen Blutfluss. Das Endothel reguliert den Gefäßtonus durch Abgabe vasoaktiver Substanzen wie z.B. Stickoxide (NO) an die Muskelzellen der Media.

Rückschlüsse auf die Gefäßwandelastizität der kleinen und mittleren Arterien und der großen zentralen Arterien erfolgen über die Parameter Augmentationsindex (AIx) und Pulswellengeschwindigkeit (PWV). Bei der Interpretation der Messergebnisse werden die gleichzeitig gemessene Herzfrequenz, der periphere systolische und diastolische Blutdruck, der mittlere arterielle Druck (MAP, gemessen, nicht berechnet) und der berechnete zentrale Blutdruck (SBPao) berücksichtigt.

Pathophysiologisch wird die retrograde Reflexion der antegraden Pulswelle an der Bifurkation der Aorta (anatomisch; physiologisch an der Stelle der größten Impedanzänderung) genutzt, um auf die Gefäßsteifigkeit zu schließen. Nach der Kontinuitäts- und Bernoulli-Gleichung kommt es bei einer Verringerung des Querschnitts und oder steiferen Gefäßwand zu einer Beschleunigung der Strömungsgeschwindigkeit. Die reflektierte Pulswelle bewegt sich schneller in Richtung Herz und trifft in der Systole (und nicht in der Diastole wie bei elastischen Gefäßen) auf die antegrade Pulswelle. Der Druck, der bei jedem Schlag generierten Pulswelle wird durch die zweite Welle augmentiert, d.h. erhöht. Das Ausmaß dieser Augmentation wird in % angegeben und wird bezogen auf den Pulsdruck (PP) als Augmentationsindex (AIx) bezeichnet. $AIx = \text{Augmentationsdruck} / PP$ (Abb. 6 und 7). Der AIx wird entscheidend von der Endothelfunktion beeinflusst.

Der gemessene Druck, der sich aus der Augmentation des Druckmaximums der ersten Pulscurve P1 ergibt, entspricht dem SBPao in mmHg, der unmittelbar hinter der Aortenklappe entsteht und damit ein wichtiger Parameter ist zur Beantwortung von Fragestellungen, die mit

der Dehnbarkeit der arteriellen Gefäßwände, der charakteristischen Impedanz der Aorta ascendens und der Compliance von linkem Vorhof und Ventrikel zusammenhängen. Ergebnisse von Studien, die den Mehrwert der Messung des zentralen Blutdrucks gegenüber der Riva Rocci Methode bei der Hypertonieeinstellung zeigen, bezogen auf das kardiovaskuläre Outcome, werden in naher Zukunft erwartet. Bekannt ist, dass Calciumantagonisten und Ang II-Hemmer/ AT1-Antagonisten den zentralen Blutdruck senken, β -Blocker dagegen nicht. Eine wichtige Beobachtung, um in Zukunft die medikamentöse antihypertensive Therapie besser an die pathophysiologischen Ursachen anpassen zu können.

Die Messergebnisse der Pulswellenanalyse (PWA) sind intraindividuell reproduzierbar und für longitudinale Verlaufskontrollen geeignet. Eine Vergleichbarkeit der gemessenen Werte zwischen den Geräten unterschiedlicher Hersteller, ist noch nicht möglich. Eine der Aufgaben, die zurzeit in einem großen europäischen Forscher*innen Netzwerk VascAgeNET / COST bearbeitet werden.

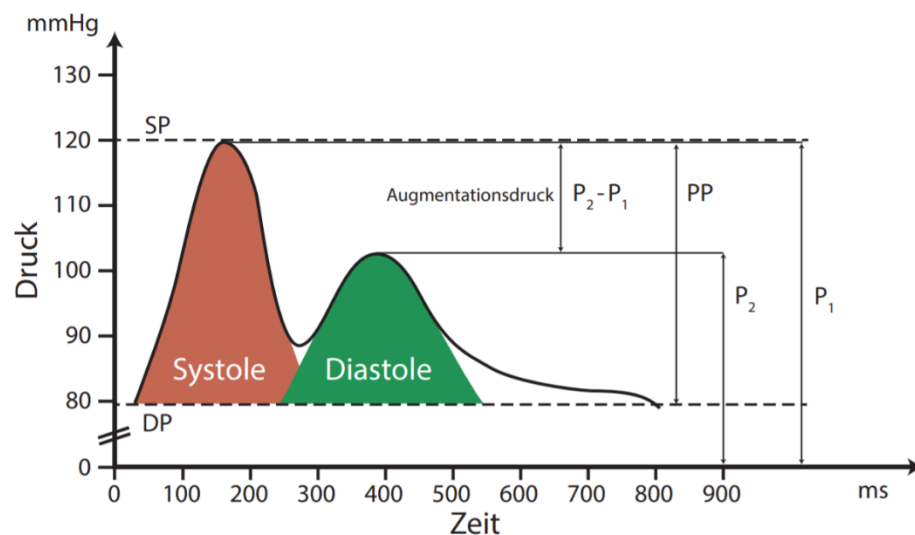


Abbildung 6: Arterielle Pulswelle bei normaler Gefäßfunktion

Charakteristika einer arteriellen Pulskurve ($P_1 > P_2$): SP = systolischer Blutdruck, DP = diastolischer Blutdruck, P_1 = maximaler Druck der antegraden Pulswelle, P_2 = maximaler Druck der reflektierten, retrograden Pulswelle, PP = Pulsdruck

Modifiziert nach Cheng, Tang et al. Hypertens Res. 2007. Mit freundlicher Genehmigung der Japanese Society of Hypertension [(44) Cheng, Tang, 2007].

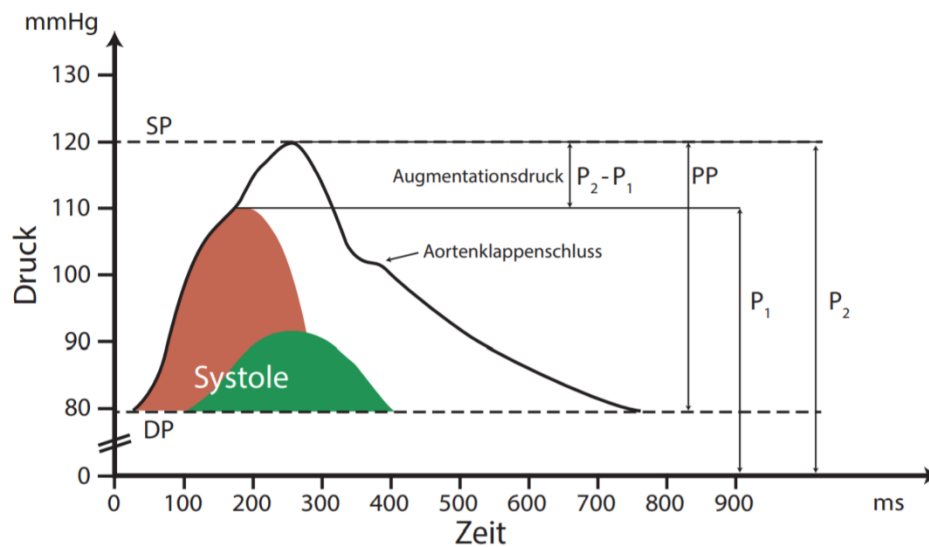


Abbildung 7: Arterielle Pulswelle bei eingeschränkter Gefäßfunktion

Veränderungen der Pulskurvenform bei zunehmender Gefäßwandsteifigkeit z.B. physiologisch mit höherem Alter oder vorzeitig bei Risikofaktoren.

Modifiziert nach Cheng, Tang et al. *Hypertens Res.* 2007. Mit freundlicher Genehmigung der Japanese Society of Hypertension [(44) Cheng, Tang, 2007].

1.7 Diagnostische Methoden zur Pulswellenanalyse

Voraussetzung, um die wissenschaftlichen Fragestellungen an breiten Bevölkerungsschichten beantworten zu können, ist eine nicht invasive diagnostische Möglichkeit zur Messung funktioneller arterieller Parameter, die sich aus der Pulswellenreflexion ergeben. Die nicht-invasive Messung der Hämodynamik und der arteriellen Gefäßsteifigkeit über der A. brachialis mit Hilfe der oszillometrischen Aufzeichnung der Pulskurve und Messung bei suprasystolischem Manschettendruck (Arteriograph®, TensioMed, Budapest, Ungarn) ist etabliert und invasiv validiert [(45) Baulmann, Schillings, 2008] [(46) Horvath, Nemeth, 2010]. Das gilt auch für den Mobil-o-Graph® (I.E.M, Stolberg, Deutschland) der auf ähnliche Weise arbeitet und den ARCSolver-Algorithmus für die Transformation der oszillometrisch an der A.brachialis aufgezeichneten Pulswelle verwendet. Beide Geräte wurden zur Durchführung der in dieser Habilitationsschrift genannten Studien verwendet. Die Druck- (ΔP) und Volumenänderungen (ΔV) können auch applanationstonometrisch mit einer piezoelektronischen Technik gemessen werden, die von den Geräten Sphygmo-Cor® (AtCor Medical, Sydney, Australia) und Complior® (Alam Medical, France) genutzt wird. Arteriograph® und Mobil-o-Graph® wurden in Studien auch im Vergleich zu diesen Geräten getestet. Einen Goldstandard unter den nicht-invasiven Messinstrumenten gibt es nicht, so dass die invasive Messung mittels Kathetertechnik weiterhin als Goldstandard gilt. Die

Abweichungen für die einzelnen Messparameter sind in der Fachliteratur nachzulesen. [(47) Ring, Eriksson, 2014] [(45) Baulmann, Schillings, 2008]

Die Pulswellenanalyse (PWA) ermöglicht es, Pulswellengeschwindigkeit (PWV), Augmentationsindex (AIx), Pulsdruck (PP), mittleren arteriellen Druck (MAP), peripheren diastolischen- und systolischen-, zentralen systolischen Blutdruck und die Herzfrequenz zum gleichen Zeitpunkt zu messen. Die Qualitätskontrolle der Aufzeichnung erfolgt über acht Zyklen mit Systole und Diastole. Nur Aufzeichnungen mit einer Standardabweichung (SD) $\leq 1.2\text{m/s}$ für die PWV wurden in die statistischen Berechnungen der Studien mit aufgenommen. Berücksichtigt werden die Länge der Aorta (Jugulum-Symphysenabstand z.B. beim Arteriograph®) und der Umfang des Oberarms zur Auswahl der passenden Manschette. Die Umgebungsfaktoren und Bedingungen unter denen die Messungen erfolgten, sind in den Leitlinien der Task Force zur Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit von 2002 festgelegt. [(48) Van Bortel, Duprez, 2002]

Zur Interpretation der oszillometrisch aufgezeichneten Signale bedarf es, bei Verwendung im Rahmen von wissenschaftlichen Arbeiten, der besonderen Expertise. Rückschlüsse auf die Gefäßwandelastizität der kleinen und mittleren Arterien und der großen zentralen Arterien erfolgen über die Parameter AIx und PWV. Bei der Interpretation der Messergebnisse werden die gleichzeitig gemessene HF, Sys, Dia, MAP (gemessen, nicht berechnet) und der berechnete SBPao berücksichtigt. Zusätzlich können hämodynamische Kenngrößen wie peripherer Widerstand, Schlagvolumens und Herzminutenvolumen berechnet werden.

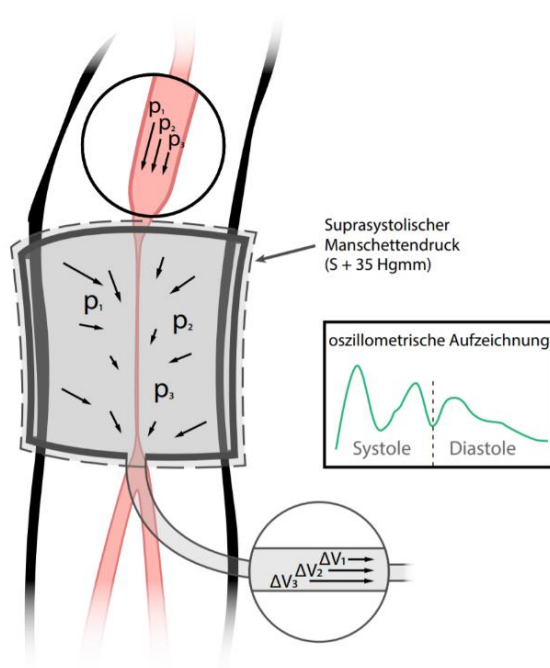


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Messprinzips
Druckoszillationen werden in der Oberarmmanschette aufgenommen, von einem hochsensiblen Druckaufnehmer registriert und oszillometrisch aufgezeichnet.

Modifiziert nach www.arteriomed.de.
Mit freundlicher Genehmigung von TensioMed Ltd. Hungary.

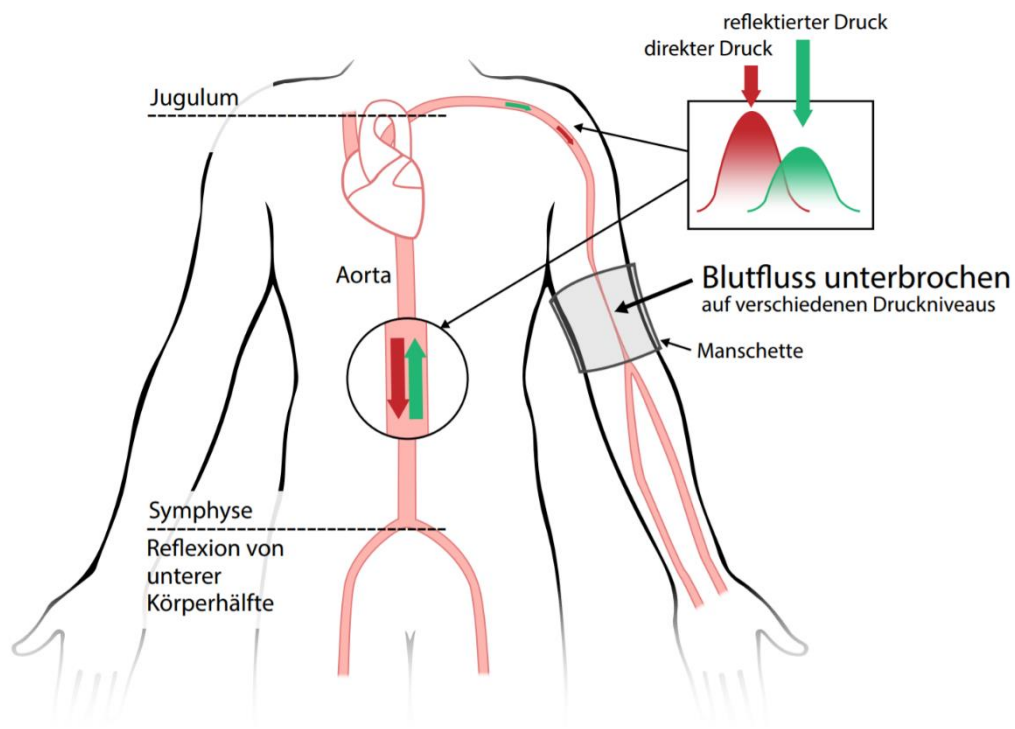


Abbildung 9: Prinzip der Pulswellenreflexionsmessung

Roter Pfeil: antegrade Pulswelle, grüner Pfeil retrograde Pulswelle. Gemessen wird die „run time“ (RT) in Sekunden, das Zeitintervalls zwischen dem ersten Peak der Pulswelle und dem zweiten Peak der Reflektionswelle sowie der Jugulum-Symphysen Abstand und der Oberarmumfang.

Modifiziert nach www.arteriomed.de. Mit freundlicher Genehmigung von TensioMed Ltd. Hungary.

Der Alx ist abhängig von der endothelialen Funktion der kleineren und mittleren Arterien und dem peripheren Widerstand. Eine Augmentation der direkten Welle durch die reflektierte Welle kann zu einem höheren zentralaortalen Blutdruck führen, der sich vom peripher am Oberarm gemessenen Blutdruck unterscheidet. Dieser Blutdruck-Unterschied ist Folge funktioneller Gefäßeigenschaften.

Die Messung der PWV ist ein direktes Maß der Gefäßsteifigkeit der großen Arterien wie z.B. der Aorta. Die PWV ist umso höher (schneller), je mehr atherosklerotische Prozesse zu einem verstärkten Gefäßwandremodeling geführt haben und dadurch zu einem Elastizitätsverlust der arteriellen Gefäßwand.

Abbildung 8 und 9 zeigen das Prinzip der Pulswellenreflexionsmessung durch eine Oberarm-Manschettens-Methode. Die Abbildung 10 zeigt den physiologischen Anstieg von PWV und Alx mit dem Alter. Abbildung 11 dient zur Einordnung der nicht-invasiven Diagnostik der Pulswellenreflexion im Vergleich zu etablierten diagnostischen Methoden für kardiovaskuläre Erkrankungen.

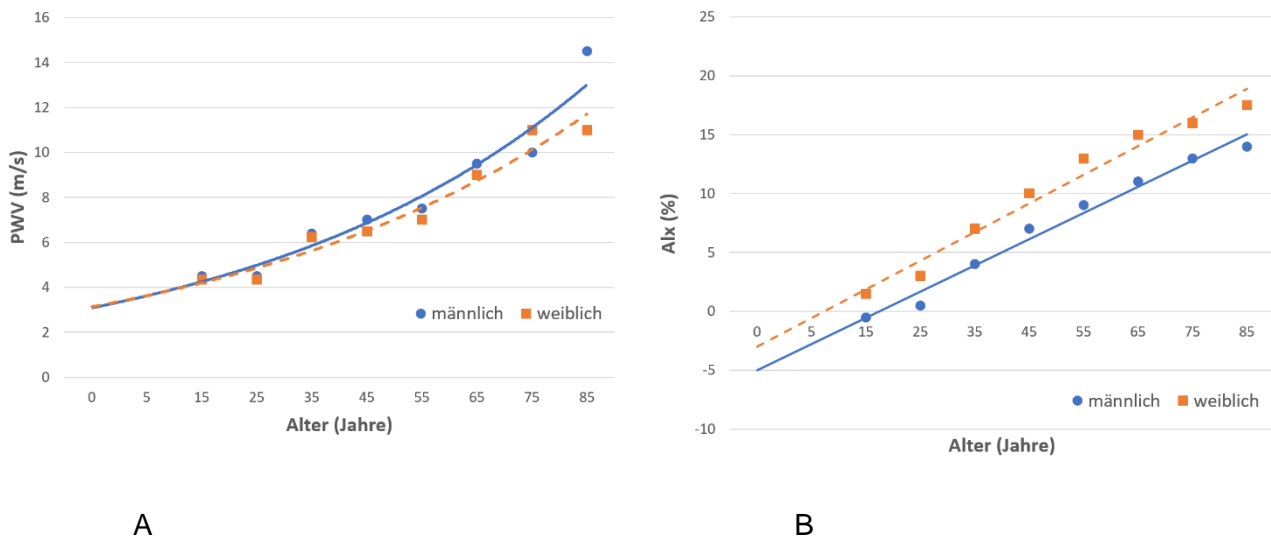


Abbildung 10: Geschlechterunterschiede der Normwerte für
 A: Pulswellengeschwindigkeit (PWV); Anstieg bei beiden Geschlechtern mit dem Alter. B:
 Augmentationsindex (Alx); Anstieg bei beiden Geschlechtern mit dem Alter. Die Alx Werte
 bei Frauen liegen über denen der Männer.

Modifiziert nach McEniery CM, Yasmin et al. J Am Coll Cardiol 2005. Mit freundlicher Genehmigung
 von Elsevier. [(49) McEniery, Yasmin, 2005]

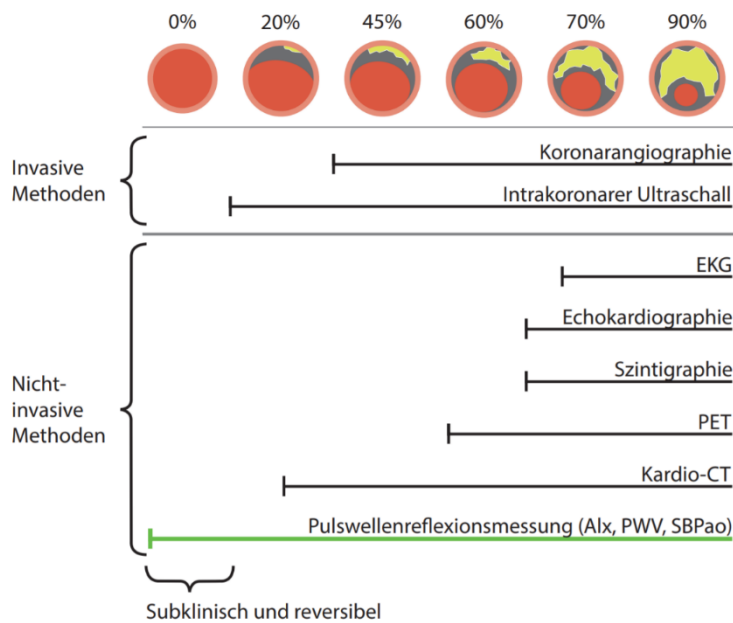


Abbildung 11: Gefäßwandremodeling - Invasive und nicht-invasive Diagnostik.

Diagnostik des arteriellen Gefäßsystems von pathophysiologisch frühesten, subklinisch, reversiblen funktionellen endothelialen Störungen bis zur hochgradigen Koronararterienstenose. Prozentangaben beziehen sich auf den Grad des Gefäßwandremodelings.

Modifiziert nach www.arteriomed.de. Mit freundlicher Genehmigung von TensioMed Ltd., Hungary.

1.8 Zielsetzung und Struktur der Arbeit

Die Arbeit gliedert sich in drei Teile. Der erste Teil umfasst drei Arbeiten zur Grundlagenforschung. Im Vordergrund steht die Expression und Aktivität von Matrix Metalloproteinasen, untersucht in Tiermodellen mit experimenteller Herzinsuffizienz und myokardialer interstitieller Fibrosierung. Zusätzlich werden die Effekte von AT1- und β 1-adrenergen Rezeptorantagonisten auf das interstitielle Remodeling in einem transgenen Mausmodell mit TGF- β 1 induzierter myokardialer Fibrosierung beschrieben. Diese Arbeiten wurden ausschließlich an männlichen Mäusen durchgeführt. Rückschlüsse auf mögliche Geschlechterunterschiede können aus den Daten somit nicht gezogen werden.

Der Hauptteil der Arbeit umfasst die klinischen Forschungsarbeiten zur Diagnostik der arteriellen Gefäßfunktion und zu geschlechterspezifischen Indikatoren für kardiovaskuläre Ereignisse fünf Jahre nach der Diagnose einer nicht-obstruktiven koronaren Herzerkrankung. Die nicht-invasive Messung der Pulswellenreflexion steht bei den klinischen Studien im Vordergrund. Diese Methode erlaubt es, große Kohorten zu untersuchen und somit eine ausreichende Fallzahl von Frauen und Männern einzuschließen. Eine Voraussetzung, um statistisch signifikante Aussagen zu Geschlechterunterschieden bei der Pulswellenreflexion treffen zu können.

Die erste klinische Arbeit beschäftigt sich mit der Prävalenz der arteriellen Gefäßsteifigkeit bei Frauen, um die Relevanz des Forschungsthemas mit Blick auf die Translation in die Präventions- und Versorgungsforschung abschätzen zu können. Von 965 untersuchten asymptomatischen Berlinerinnen, wiesen 45% eine arterielle Funktionsstörung auf und 30% eine diastolische Dysfunktion. Untersucht wurden auch die Indikatoren, wie die Pulswellengeschwindigkeit $>9,7\text{m/s}$ und der Taillenumfang $>80\text{cm}$, die in dieser Kohorte mit einer LV diastolischen Dysfunktion assoziiert waren.

Für die Beantwortung der Fragestellung nach den Geschlechterunterschieden bei der arteriellen Pulswellenreflexion, wurde die Kohorte der Berliner Altersstudie II (BASE-II) umfangreich untersucht. Bei einem gleichen Anteil von 50% Frauen und Männern wurden zunächst die Referenzwerte der kardiovaskulär gesunden jungen und älteren Kohorte bestimmt. Die Tatsache, dass der Alx bei Frauen in beiden Altersgruppen höher lag als bei den Männern, führte dazu, dass sich eine Datenanalyse zur Wirkung von exogenen Sexualhormonen auf die Parameter zur Beurteilung der endothelialen Dysfunktion der kleinen und mittleren Arterien (Alx) und dem Verlust der Gefäßelastizität der großen Arterien (PWV) an der weiblichen Subkohorte anschloss. Das 3-fach erhöhte Risiko unter der Einnahme der oralen Kontrazeption einen Anstieg des Alx zu messen, ist ein Kenntnis, die zu weiteren Studien im Bereich der Prävention führen sollte.

Eine weitere kardiovaskuläre Erkrankung, die eine höhere Prävalenz bei Frauen im Vergleich zu Männern aufweist, ist die nicht-obstruktive koronare Herzerkrankung (NobCAD oder INOCA). Funktionelle Störungen sowohl der epikardialen als auch der mikrovaskulären koronaren Arterien stehen hier im Vordergrund. Unklar ist, welches kardiovaskuläre Risiko für die Patientinnen und Patienten im weiteren Follow-up nach Diagnosestellung besteht und ob es Geschlechterunterschiede bei den Risikofaktoren und deren Effektstärken gibt. Untersucht wird eine Subkohorte der LIFE Heart Studie, eine umfangreiche Bevölkerungsstudie aus Leipzig. Die Erhebung erfolgt fünf Jahre nach der Erstdiagnose NobCAD und fokussiert auf major und minor klassifizierte kardiovaskuläre Ereignisse, eine detaillierte Befragung nach anhaltenden Symptomen und den Risikofaktoren, die im Follow-up Zeitraum neu aufgetreten sind. Dieses Studiendesign wurde gewählt, um Prädiktoren und deren Effektstärke, die eine Assoziation zur NobCAD zeigen, getrennt nach dem Geschlecht zu analysieren.

Der letzte Teil der Arbeit widmet sich der Integration des geschlechtersensiblen Wissens in die Lehre. Die Entwicklung einer innovativen eLearning Plattform mit Lehrinhalten zu Lernzielen der geschlechtersensiblen Medizin basierend auf der Lernform des integrierten Lernens, wurde systematisch aufgebaut und erfolgreich ergänzend zu der Lehre der drei Hauptvorlesungen im 9. Semester Modellstudiengang Humanmedizin eingesetzt. Die Inhalte wurden in deutscher und englischer Sprache angeboten, so dass auch internationale Studierende profitieren. Die Kenntnisse zu den geschlechtersensiblen Fakten zur diastolischen Dysfunktion, Pulswellenreflexion und NobCAD waren beispielhaft Bestandteil der geschlechtersensiblen Lehre an der Charité und haben zu einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen bei der Entstehung kardiovaskulärer Krankheiten beigetragen.

Die zweite Arbeit zur Lehrforschung beantwortet die Frage nach der Quantität und der Qualität der Lerninhalte zu Sex und Gender in den Vorbereitungsmaterialien für das medizinische Staatsexamen in Deutschland und den USA. Identifiziert wurde eine Diskrepanz zwischen dem Wissen zu Geschlechterunterschieden in den einzelnen Fachgebieten und dem angebotenen Lehrmaterial. Die Publikation bietet u.a. Beispiele zu geschlechtersensiblen Lehrinhalten an.

Die folgenden Originalpublikationen bilden eine kumulative Habilitationsschrift. In der Diskussion wird der thematische Zusammenhang der einzelnen Publikationen dargestellt.

2. Eigene Arbeiten

Schwerpunkt der Grundlagenforschung zur diastolischen Herzinsuffizienz sind die Arbeiten zur Myokardfibrose und zum interstitiellen Remodeling durch Matrix-Metalloproteinasen.

2.1 Die TGF- β 1-induzierte Fibrose bei transgenen Mäusen ist mit einer Hemmung der interstitiellen Kollagenase assoziiert.

Originalarbeit

Seeland U, Haeuseler C, Hinrichs R, Rosenkranz S, Pfitzner T, Scharffetter-Kochanek K, Böhm M. Myocardial fibrosis in transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) transgenic mice is associated with inhibition of interstitial collagenase. Eur J Clin Invest. 2002 May;32:295-303. PMID: 12027867. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2002.00985.x> IF: 3.37

Diese Forschungsarbeit untersucht die In-vivo-Effekte von TGF- β 1 (transforming growth factor-beta 1) auf das kardiale extrazelluläre Matrixremodeling. TGF- β 1 ist eines der wichtigsten Zytokine, die an der Gewebereparatur beteiligt sind. Eine übermäßige Produktion oder Aktivität von TGF- β 1 kann die Entwicklung einer pathologischen Fibrose induzieren. Ein wichtiger Mechanismus, der mit der Entwicklung einer myokardialen Relaxationsstörung und diastolischen Dysfunktion in Zusammenhang gebracht wird.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Originalarbeit. Übersetzung durch die Autorin.

Hintergrund:

Bekannt sind TGF- β 1 vermittelte Effekte auf die Proliferation von Fibroblasten und die Kollagensynthese im Myokard. Zellkulturexperimente deuten auf einen komplexen Prozess zur Regulation der extrazellulären Matrixstruktur hin unter Beteiligung proteolytischer Enzyme wie den Matrix Metalloproteinasen (MMPs) und deren Inhibitoren, den tissue inhibitors of MMPs, TIMPs.

Die in vivo relevanten Mechanismen sind jedoch unbekannt. Transgene Mäuse, die Alb/TGF- β 1 (cys^{223,225}ser) überexprimieren, entwickeln eine Myokardfibrose. Dieses Modell bietet die Grundlage für die Untersuchung der in vivo-Wirkungen von TGF- β 1 auf die extrazelluläre Myokardmatrix. In dieser Studie wurde getestet, ob Veränderungen des kollagenabbauenden Protease-Systems, die Expression und Aktivität der Matrix Metalloproteinasen (MMPs) und ihr endogenes Hemmsystem (TIMPs), an der Entwicklung der TGF- β 1 induzierten Myokardfibrose beteiligt sind.

Methode:

Untersucht wurden männliche transgene Alb / TGF- β 1 (cys^{223,225}ser)-Mäuse (TG) und nicht-transgene Kontrollen (C; 8 Wochen). Die Proteinexpression von Kollagen Typ I, -III, interstitieller Kollagenase (Int Coll, MMP-1), MMP-2, -9, TIMP-1, -2, -4 und TGF- β 1 wurden im Western Blots gemessen und die Enzymaktivität von den Gelatinasen MMP-2 und -9 im zymographischen Assay. Mit der Light-Cycler-basierten Echtzeit-PCR wurde die mRNA-Expression der interstitiellen Kollagenase und MMP-9 bestimmt.

Ergebnisse:

Die Überexpression von TGF- β 1 in den Hepatozyten führte zu einem 10-fachen Anstieg der Plasma- und einer 7-fach erhöhten myokardialen TGF- β 1-Konzentration. Das relative Herzgewicht (mg g⁻¹: TG: 7,8 \pm 0,4 vs. C: 4,8 \pm 0,6, n = 6; p<0,01) und die Kollagen Typ I und III Proteinexpression (1,9- bzw. 1,7-fach) waren signifikant höher in den TG Mäusen im Vergleich zu C. Die Proteinaktivität der MMP-1 (interstitielle Kollagenase) wurde um - 91% gehemmt und die mRNA-Expression um -75% in den TG (p<0,05; p<0,001). Gelatinase (MMP-2, MMP-9) Expression und Aktivität wurden nicht signifikant verändert. MMP-Inhibitoren waren in TG 2,5-fach (TIMP-1, -4) und 6-fach (TIMP-2) erhöht.

Schlussfolgerungen:

Die Daten zeigen, dass die erhöhte TGF- β 1-Konzentration in Serum und Myokard transgener männlicher Mäuse zu einer Myokardfibrose führt. Dieser Effekt ist nicht nur durch eine Stimulation der Matrixproteinbildung bedingt. Gezeigt werden konnte, dass die gesteigerte Kollagensynthese mit einer Hemmung der Expression und Aktivität der interstitiellen Kollagenase MMP-1 einhergeht und einer verstärkten Expression der MMP-Inhibitoren, TIMP-1,-2 und -4. Die Daten tragen dazu bei, die komplexe Regulation des interstitiellen Remodelings zu verstehen. Das Ziel ist es, mögliche Ansatzpunkte für therapeutische Interventionen bei Myokarderkrankungen zu identifizieren.“

Anmerkung: Die männlichen Nachkommen der weiblichen transgenen Mäuse, wurden in die Studie eingeschlossen, da diese die höchsten Expressionslevel zeigten. D.h., die Ergebnisse der Studie können nicht kritiklos auf die weiblichen Tiere übertragen werden.

Myocardial fibrosis in transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) transgenic mice is associated with inhibition of interstitial collagenase

U. Seeland*, C. Haeuseler*, R. Hinrichs†, S. Rosenkranz*, T. Pfitzner†, K. Scharffetter-Kochanek† and M. Böhm*

*der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany, †der Universität zu Köln, Germany

See Commentary on page 291.

Abstract

Background TGF- β_1 mediates effects on fibroblast proliferation and collagen synthesis in the myocardium. The extracellular matrix remodeling depends on the fibrillar collagen degrading matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs). The *in vivo* effects of TGF- β_1 on the MMP/TIMP system in TGF- β_1 overexpressing transgenic mice were studied.

Methods Male Alb/TGF- β_1 (cys^{223,225}ser) transgenic mice (TG) and nontransgenic controls (C; 8 weeks) were examined. Protein expression of collagen type I, -III, interstitial collagenase (Int Coll), MMP-2, -9, TIMP-1, -2, -4 and TGF- β_1 as well as enzyme activity (MMP-2, -9) were measured (Western blots, zymographic assays). mRNA expression of the interstitial collagenase and MMP-9 was studied with the Light-Cycler based real-time PCR.

Results Overexpression of TGF- β_1 resulted in a 10-fold increase in plasma and a seven-fold increase in myocardial TGF- β_1 concentrations. Relative heart weights increased (mg g^{-1} : 7.8 ± 0.4 vs. 4.8 ± 0.6 , $n = 6$; $P < 0.01$) in TG compared to C. Collagen type I and III increased in TG (1.9-fold and 1.7-fold) compared to controls. Interstitial collagenase protein activity (-91%) and mRNA expression (-75%) in TG were reduced ($P < 0.05$ - $P < 0.001$). Gelatinase (MMP-2, MMP-9) expression and activity were not significantly altered. MMP-inhibitors were increased 2.5-fold (TIMP-1, -4) and 6-fold (TIMP-2) in TG.

Conclusions TGF- β_1 produces myocardial fibrosis *in vivo*. This effect is not only produced by a stimulation of matrix protein formation: a complex regulation of MMP and TIMP interaction, namely decrease of expression and activity of interstitial collagenase and an enhanced inhibition by increased levels of TIMPs, are involved. These mechanisms are optional targets for therapeutic interventions in myocardial diseases.

Keywords Cytokines, extracellular matrix, matrix metalloproteinases, remodeling.
Eur J Clin Invest 2002; 32 (5): 295–303

Introduction

Progressive fibrosis in the heart is involved in many pathological processes as scar formation after myocardial

Medical Klinik und Poliklinik der Universität des Saarlandes Innere Medizin III – Kardiologie und Angiologie – 66421 Homburg/Saar, Germany (U. Seeland, C. Haeuseler, S. Rosenkranz, M. Böhm); Dermatologische Klinik (R. Hinrichs, K. Scharffetter-Kochanek), Klinik I für Innere Medizin (T. Pfitzner), der Universität zu Köln, Germany

Correspondence to: Univ. Prof. Michael Böhm, Medical University-Klinik und Poliklinik der Universität des Saarlandes, Innere Medizin III, 66421 Homburg/Saar, Germany. Tel.: + 49-6841-16-23372; fax: + 49-6841-16-23369; e-mail: boehm@med-ini.uni-sb.de

Received 05 March 2001; accepted 21 November 2001

infarction, increased diastolic stiffness in dilated cardiomyopathy and ischemic heart disease. Recent studies suggest an important role of transforming growth factor-beta (TGF- β_1) in stimulated extracellular matrix protein synthesis in animal models [1,2], in fibroblast cell culture [3] and human atrial myocardium [4]. Although several lines of evidence point to TGF- β_1 as a key cytokine involved in tissue repair, sustained production of TGF- β_1 may induce the development of pathologic fibrosis [5,6]. The mechanisms beyond formation of interstitial proteins such as processing of interstitial matrix by MMP and TIMPs have not been studied *in vivo*. This study investigated the *in vivo* effects of TGF- β_1 on cardiac extracellular matrix remodeling. Myocardium from 8-week-old male transgenic mice overexpressing TGF- β_1 (Alb/TGF- β_1 (cys^{223,225}ser)) and age-matched nontransgenic controls (C57BL/6J01) was studied.

Keine Open-Access-Zeitschrift

<https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2002.00985.x>

Die neuroendokrine Signaltransduktion hat einen wesentlichen Einfluss auf die myokardiale Funktion und das interstitielle Remodeling in vivo. Die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) z.B. durch AT1-Rezeptorantagonisten und die Hemmung der beta-adrenergen Signaltransduktion sind therapeutische Ansätze mit positivem Einfluss auf die Myokardfunktion.

TGF- β 1 transgene männliche Mäuse, die einen hypertrophen und fibrotischen Phänotyp ausbilden, wurden mit Hemmstoffen der neuroendokrinen Signalübertragung behandelt, dem AT1-Antagonisten Telmisartan, dem β 1-Rezeptor selektiven Blocker Metoprolol oder einem Antikörper, der die TGF- β 1-Signalübertragung blockiert (TGF β 1-sR-Ab) als Kontrolle. Dieses Studiendesign wurde gewählt, um die Frage nach möglichen Assoziationen zwischen der neuroendokrinen Signaltransduktion und der Aktivität der Matrix Metalloproteinasen (MMPs) und deren Inhibitoren TIMPs beantworten zu können.

Folgende Ergebnisse wurden veröffentlicht:

2.2 Effekte von AT1- und β 1-adrenergen Rezeptorantagonisten auf die Myokardfibrose TGF- β 1-transgener Mäuse

Originalarbeit

Seeland U, Schäffer A, Selejan S, Hohl M, Reil JC, Müller P, Rosenkranz S, Böhm M.

Effects of AT1-and β -adrenergic receptor antagonists on TGF- β 1-induced fibrosis in transgenic mice. Eur J Clin Invest. 2009;39:851-9

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02183.x>

IF: 2.64

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Originalarbeit. Übersetzung durch die Autorin.

Hintergrund:

TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1) ist wesentlich am interstitiellen Remodeling beteiligt, stimuliert die Kollagenbiosynthese und hemmt den Kollagenabbau durch Inhibition der MMP1, der interstitiellen Kollagenase. TGF- β 1 vermittelt Angiotensin II-abhängige Effekte und moduliert die β 1-adrenerge Signalübertragung. Um den Effekt einer neuroendokrinen Antagonisierung auf den TGF- β 1-induzierten hypertrophen und fibrotischen Phänotyp zu untersuchen, behandelten wir transgene TGF- β 1-Mäuse (Cys^{223,225}Ser) (TGF- β 1-TG) entweder mit dem β 1-Rezeptorblocker Metoprolol (MET), dem Angiotensin II Typ I (AT1)-Rezeptorantagonisten Telmisartan (TEL) oder einem Antikörper, der die TGF- β 1-Signalübertragung blockiert (TGF β 1-sR-Ab).

Method:

Acht Wochen alte männliche Wildtyp-Mäuse (WT, n=8) und TGF- β 1 überexprimierende transgene Mäuse (Alb/TGF- β 1 (cys^{223,225}ser)-Mäuse, n=32) wurden in folgende Gruppen eingeteilt: (1) unbehandelte TG und drei Behandlungsgruppen. Behandelt wurde für 6 Wochen mit dem (2) β 1-Rezeptorblocker Metoprolol (MET 350 mg kg⁻¹), (3) Angiotensin II Typ I (AT1)-Rezeptor-Antagonist Telmisartan (TEL 10 mg kg⁻¹) und (4) einem Antikörper, der die TGF- β 1-Signalübertragung blockiert (TGF β 1-sR-Ab). Der Kollagengehalt der Mäuseherzen wurde histochemisch mit Picro Sirius Red bestimmt, die Proteinexpression der Matrix Metalloproteinasen (MMPs) und deren Inhibitoren (TIMPs) durch Immunblotting und die Proteinaseaktivität in der Zymographie gemessen.

Ergebnisse:

Die Behandlung mit TEL, MET und TGF- β 1-sR-Ab reduzierte das absolute und relative Herzgewicht, den Kardiomyozyten-Durchmesser und den Myozyten-Querschnitt bei den TG-Mäusen im Vergleich zur nicht behandelten Kontrollgruppe. Die antihypertrophe Wirkung war in der MET-Gruppe am stärksten ausgeprägt.

Die Gesamtkollagenablagerung nahm bei nicht behandeltem TGF- β 1-TG um ein Vierfaches im Vergleich zu WT-Mäusen signifikant zu ($p < 0,05$). Unter polarisiertem Licht war die Ablagerung von Kollagen Typ I stärker erhöht als die von Kollagen Typ III. Die perivaskuläre Fibrose wurde anhand der Querschnitte der Koronararterien geschätzt und es wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. Die TEL-Behandlung führte zu einer antifibrotischen Wirkung von 40% im LV-Myokard im Vergleich zu den nicht behandelten transgenen Kontrollen ($p < 0,05$), während die Behandlung mit MET und TGF- β 1-sR-Ab die Myokardfibrose nur mäßig reduzierte ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Die antifibrotische TEL-Behandlung war mit einer Normalisierung der Proteinexpression der interstitiellen Kollagenasen MMP-1 und MMP-13 im Vergleich zu den erniedrigten Expressionslevel in den TG Mäusen assoziiert. Zusätzlich zeigen die Daten der TEL-behandelten Gruppe eine Hemmung der Proteinexpression der MMP-Inhibitoren TIMP-1 und -4, die in der TG Kontrollgruppe erhöht gemessen wurden. Unter MET-Behandlung normalisierten sich die MMP-1 und TIMP-1 Proteinlevel signifikant.

Schlussfolgerung:

Die Daten zeigen, dass die Behandlung der männlichen Mäuse mit dem AT1-Antagonisten Telmisartan die TGF- β 1 induzierte Myokardhypertrophie und interstitielle Fibrose reduzieren konnten. Die Normalisierung des MMP-TIMP-Verhältnisses weist auf einen möglichen Mechanismus hin. Der β 1-selektive Rezeptorblocker Metoprolol und der TGF- β 1-Antikörper zeigten eine anti-hypertrophe Wirksamkeit. Die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems und der β 1-adrenergen Signaltransduktion haben unterschiedliche Wirkungen auf das

myokardiale Remodeling. Die synergistischen Effekte wirken sich protektiv auf die Erhaltung der Myokardstruktur aus.

Anmerkung: Die männlichen Nachkommen der weiblichen transgenen Mäuse, wurden in die Studie eingeschlossen, da diese die höchsten Expressionslevel zeigten. D.h., die Ergebnisse der Studie können nicht kritiklos auf die weiblichen Tiere übertragen werden.

Effects of AT1- and β -adrenergic receptor antagonists on TGF- β 1-induced fibrosis in transgenic mice

U. Seeland*, A. Schäffer*, S. Selejan*, M. Hohl*, J.-C. Reil*, P. Müller*, S. Rosenkranz[†] and M. Böhm*

*Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany, [†]Universität zu Köln, Köln, Germany

ABSTRACT

Background Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) is involved in interstitial remodelling promoting collagen synthesis and suppressing collagen degradation by inhibition of collagenases. TGF- β 1 mediates angiotensin II-dependent effects and modulates β 1-adrenergic signalling. To study the effect of neuroendocrine antagonism on TGF- β -induced hypertrophic and fibrotic phenotype, we treated TGF- β 1 (Cys223,225Ser) transgenic mice (TGF- β 1-TG) with either the β 1-receptor blocker metoprolol (MET), the angiotensin II type I (AT1)-receptor antagonist telmisartan (TEL) or an antibody blocking TGF- β 1 signalling (TGF β 1-sR-Ab).

Material and methods Transforming growth factor- β 1-TG mice (8 weeks) overexpressing TGF- β 1 were treated with either TEL (10 mg kg⁻¹), MET (350 mg kg⁻¹) or a soluble TGF- β 1 receptor antibody (1 mg kg⁻¹) for 6 weeks. Morphological analyses of interstitium and cardiomyocytes were related to expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs) by immunoblotting and zymography.

Results In TGF- β 1-TG mice, myocardial interstitial total collagen content was fourfold elevated compared to that of controls ($P < 0.05$) and was lowered under the treatment with TEL ($P < 0.05$). Protein expression of TIMP-1 and -4 was increased in TGF- β 1-TG but inhibited by TEL (TIMP-1 and TIMP-4) and MET (TIMP-1), while collagenase activity was decreased in TGF- β 1-TG and normalized by treatment with TEL (MMP-1 and MMP-13) and MET (MMP-1) ($P < 0.05$). Morphometric measurements of cardiomyocyte diameter and area demonstrated similar antihypertrophic effects for all treatment groups.

Conclusion The AT1-antagonist TEL reduced myocardial hypertrophy and interstitial fibrosis in TGF- β 1-TG mice by normalizing MMP/TIMP ratio. β 1-Adrenergic inhibition by MET as well as TGF- β 1 antagonism induced antihypertrophic rather than antifibrotic effects. Inhibition of both renin-angiotensin system and β 1-adrenergic system may exert different but synergistic effects to reduce myocardial remodelling.

Keywords Cardiac remodelling, hypertrophy, interstitial remodelling, transforming growth factor β -1, transgenic mouse model.

Eur J Clin Invest 2009; 39 (10): 851–859

Introduction

Cardiac hypertrophy and interstitial remodelling in response to hemodynamic overload involve several neuroendocrine mechanisms including activation of the renin-angiotensin system and sympathetic nervous system [1–3]. Furthermore, the development of hypertrophy is accompanied by enhanced extracellular matrix deposition as well as changes in matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs), a process involving both the renin-angiotensin system and the β -adrenergic system [2–5]. It has been shown that myocardial fibrosis induced by angiotensin II involves transforming growth factor-

β 1 (TGF- β 1) as an essential downstream mechanism involved in the profibrotic effect [6–9]. In addition, on the one hand, β -adrenergic stimulation induces TGF- β 1 expression in cardiac myocytes and non-muscle cells [9–11]; on the other hand, TGF- β 1 alters the signal transduction of β -adrenergic receptors [12,13]. Therefore, there appears to be a close correlation between the effects of angiotensin II, norepinephrine and TGF- β 1, the latter of which has been increasingly regarded as an important mediator of cardiac remodelling [14–16]. To determine the effect of angiotensin II type I (AT1)-receptor

Keine Open-Access-Zeitschrift

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02183.x>

Diabetes mellitus Typ II ist ein kardiovaskulärer Risikofaktor mit einer größeren Effektstärke bei Frauen im Vergleich zu Männern. Das Sterblichkeitsrisiko von Diabetikerinnen liegt um das 4,2-fache höher im Vergleich zu Frauen ohne Diabetes mellitus. Bei Diabetikern nur um das 2,8-fache. [(50) Tonnes, Hoyer, 2018]. In der Framingham Kohorte war der Risikofaktor Diabetes mellitus mit einer größeren linksventrikulären Masse bei Frauen assoziiert nicht bei Männern. [(51) Galderisi, Anderson, 1991] [(52) Cheng, Xanthakis, 2010]

Als Tiermodell für eine diabetische Kardiomyopathie stand nur ein Rattenmodell mit männlichen Tieren zur Verfügung. Später wurde gezeigt, dass Östrogen einen Einfluss auf die TIMP-MMP Regulation hat. [(53) Voloshenyuk and Gardner, 2010] Daher sind die Daten nicht auf weibliche Tiere übertragbar.

Die männlichen Streptozotocin (STZ)-induzierten diabetischen Ratten zeigten eine zunehmende diastolische und systolische LV-Dysfunktion. Untersucht werden sollten der Anteil der Myokardfibrose und ein möglicher Mechanismus, der im Zusammenhang mit der diabetischen Stoffwechsellage zu den myokardialen Veränderungen führt.

2.3 Verringerte MMP-2 Aktivität trägt zur Myokardfibrose bei experimenteller diabetischer Kardiomyopathie bei

Originalarbeit

Van Linthout S*, **Seeland U***, Riad A, Eckhardt O, Hohl M, Dhayat N, Richter U, Fischer JW, Böhm M, Pauschinger M, Schultheiss HP, Tschöpe C. *contributed equally

Reduced MMP-2 activity contributes to cardiac fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy. Basic Res Cardiol. 2008, 103: 319-27. PMID: 18347835

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00395-008-0715-2>

IF: 5.41

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Originalarbeit. Übersetzung durch die Autorin.

Hintergrund:

Das Ziel der Studie ist es, die Regulation der Matrix-Metalloproteinasen (MMP) -2 Expression und Aktivität und das Ausmaß des interstitiellen Remodelings bei diabetischer Kardiomyopathie zu verstehen.

Methode:

Die Funktion des linken Ventrikels (LV) wurde mit einem Mikrospitzenkatheter bei männlichen Streptozotocin (STZ) -induzierten diabetischen Sprague Dawley Ratten, 2 und 6 Wochen nach

STZ-Applikation, bestimmt. Der Gehalt an LV-Gesamtkollagen, Kollagen Typ I und III wurde immunhistologisch analysiert und durch digitale Bildanalyse quantifiziert. Die mRNA-Expression von LV-Kollagen Typ I, III und MMP-2 wurde durch Echtzeit-RT-PCR quantifiziert. Die Zymographie ermöglicht die Messung von pro-MMP2 und der MMP-2 Aktivität. Smad 7, Membrantyp (MT) 1-MMP und Tissue Inhibitor Metalloproteinase (TIMP) -2 Proteinspiegel wurden mit Western Blot Technik quantifiziert.

Ergebnisse:

Eine STZ-induzierte diabetische Stoffwechsellage war mit einer mit der Zeit zunehmenden Verschlechterung der diastolischen und systolischen LV-Funktion assoziiert. Die Tiere entwickelten eine Zunahme des Gesamtkollagengehalts im LV obwohl die mRNA-Spiegel von Kollagen Typ I und III reduziert waren. Dieses weist auf posttranskriptionelle/ -translationale Veränderungen der extrazellulären Matrixregulation hin. Sechs Wochen nach der STZ-Injektion waren die MMP-2-mRNA-Expression und die pro-MMP-2 Konzentration gegenüber den Kontrolltieren um das 2,7-fache ($p < 0.005$) bzw. 1,3-fach ($p < 0.05$) reduziert. Die Aktivität von MMP- 2 wurde sechs Wochen nach STZ Applikation auf nicht nachweisbare Werte gesenkt. Gleichzeitig waren die Smad 7 und TIMP-2-Proteinspiegel bei den diabetischen Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren um das 1,3-fache ($p < 0.05$) bzw. 10-fache ($p < 0.005$) erhöht, während die 45 kDa-Form von MT1-MMP bei den Tieren mit diabetischer Stoffwechsellage nicht nachweisbar war.

Schlussfolgerung:

Unter STZ induzierten diabetischen Bedingungen steht die kardiale Fibrosierung im Zusammenhang mit einer Dysregulation des extrazellulären Matrixabbaus. Dieser Zustand ist durch eine verminderte MMP-2-Aktivität gekennzeichnet, die mit einer erhöhten Smad 7- und TIMP-2-Aktivität und einer niedrigeren MT1-MMP-Proteinexpression einhergeht. Dieser Mechanismus unterscheidet sich von denen, die einer dilatativen oder ischämischen Herzerkrankung zu Grunde liegen.

Sophie Van Linthout
Ute Seeland
Alexander Riad
Oleg Eckhardt
Mathias Hohl
Nasser Dhayat
Utz Richter
Jens W. Fischer
Michael Böhm
Matthias Pauschinger
Heinz-Peter Schultheiss
Carsten Tschöpe

Reduced MMP-2 activity contributes to cardiac fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy

Received: 11 October 2007
Returned for 1. Revision: 24 October 2007
1. Revision received: 21 December 2007
Returned for 2. Revision: 7 January 2008
2. Revision received: 17 January 2008
Accepted: 22 January 2008
Published online: 17 March 2008

Sophie Van Linthout and Ute Seeland contributed equally.

S. Van Linthout · A. Riad · O. Eckhardt
N. Dhayat · U. Richter · M. Pauschinger
H.-P. Schultheiss · C. Tschöpe, MD (✉)
Dept. of Cardiology and Pneumology
Charité-University Medicine Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin, Germany
Tel.: +49-30/8445-2349
Fax: +49-30/8445-4648
E-Mail: carsten.tschoepe@charite.de

U. Seeland · M. Hohl · M. Böhm
Dept. of Cardiology/Angiology
University-Clinic of Saarland, Internal
Medicine III
Homburg/Saar, Germany

J.W. Fischer
Molecular Pharmacology, Institute of
Pharmacology and Clinical Pharmacology
Heinrich-Heine-University Düsseldorf
Düsseldorf, Germany

■ **Abstract** *Objective* To evaluate the regulation of matrix metalloproteinase (MMP)-2 in diabetic cardiomyopathy. *Methods* Left ventricle (LV) function was determined by a micro-tip catheter in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats, 2 or 6 weeks (w) after STZ-application. LV total collagen, collagen type I and III content were immunohistologically analyzed and quantified by digital image analysis. LV collagen type I, III and MMP-2 mRNA expression was quantified by real-time RT-PCR. LV pro- and active MMP-2 levels were analyzed by zymography; Smad 7, membrane type (MT)1-MMP and tissue inhibitor metalloproteinase (TIMP)-2 protein levels by Western Blot. *Results* STZ-induced diabetes was associated with a time-dependent impairment of LV diastolic and systolic function. This was paralleled by a time-dependent increase in LV total collagen content, despite reduced LV collagen type I and III mRNA levels, indicating a role of post-transcriptional/post-translational changes of extracellular matrix regulation. Six weeks (w) after STZ-injection, MMP-2 mRNA expression and pro-MMP-2 levels were 2.7-fold ($P < 0.005$) and 1.3-fold ($P < 0.05$) reduced versus controls, respectively, whereas active MMP-2 was decreased to undetectable levels 6 w post-STZ. Concomitantly, Smad 7 and TIMP-2 protein levels were 1.3-fold ($P < 0.05$) and 10-fold ($P < 0.005$) increased in diabetics versus controls, respectively, whereas the 45 kDa form of MT1-MMP was undetectable in diabetics. *Conclusion* Under STZ-diabetic conditions, cardiac fibrosis is associated with a dysregulation in extracellular matrix degradation. This condition is featured by reduced MMP-2 activity, concomitant with increased Smad 7 and TIMP-2 and decreased MT1-MMP protein expression, which differs from mechanisms involved in dilated and ischemic heart disease.

■ **Key words** diabetes mellitus – fibrosis – MMP-2 – MT1-MMP – LV dysfunction

Introduction

Several studies have shown that dysregulation in the degradation of the extracellular matrix (ECM) by matrix metalloproteinases (MMPs), specifically MMP-2 and MMP-9, is involved in the pathogenesis of a wide spectrum of cardiovascular disorders, including ath-

erosclerosis, restenosis, congestive heart failure, myocardial infarction and cardiomyopathy [1, 11, 15, 21]. Diabetic cardiomyopathy is a multifactorial condition associated with a change of myocardial extracellular matrix (interstitial and perivascular fibrosis), interstitial inflammation, an activated cardiac renin-angiotensin-system, oxidative stress, impaired Ca^{2+} -

Keine Open-Access-Zeitschrift

<https://doi.org/10.1007/s00395-008-0715-2>

In den tierexperimentellen grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten standen die Matrix-Metalloproteinaseaktivität als ein pathophysiologischer Mechanismus bei der Entwicklung der interstitiellen Fibrose im Vordergrund. Neben der Hypertrophie der Myozyten trägt auch die vermehrte interstitielle Kollagenablagerung zu einer myokardialen Relaxationsstörung bei. Eine diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels (LV) bei erhaltener Ejektionsfraktion wird bei > 50% der Patient*innen mit Herzinsuffizienz diagnostiziert. [(54) Lam, Donal, 2011]

Epidemiologische Daten zeigten immer häufiger, dass die Prävalenz der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF; Luftnot bei Belastung, vermehrte Müdigkeit, echokardiographisch nachzuweisende diastolische Dysfunktion, Anstieg des NT-pro BNP) bei Frauen höher ist als bei Männern. Im Verhältnis 2:1 sind mehr Frauen als Männer von der HFpEF betroffen. [(18) Duca, Zotter-Tufaro, 2018] Die komplexe Pathophysiologie und die phänotypische Heterogenität von HFpEF sind nur unzureichend verstanden.

Frauen entwickeln häufiger als Männer bei Druckbelastung eine konzentrische Hypertrophie mit erhöhter Steifigkeit des LV [(19) Regitz-Zagrosek, Brokat, 2007]. Darüber hinaus ist die Effektstärke des Risikofaktors „Adipositas“ mit der LV Hypertrophieentwicklung bei Frauen mit 20% deutlich stärker assoziiert als bei Männern mit 3,5% [(55) Kuch, Muscholl, 1998]. In einer randomisierten Subkohorte der BEFRI-Studie [(20) Oertelt-Prigione, Seeland, 2015], die 2013-2014 an 20-75 jährigen Frauen in Berlin mit dem Ziel durchgeführt wurde, die Selbsteinschätzung des kardiovaskulären Risikos zu erfassen, wurden bei 343 Frauen sowohl nicht-invasiv die arterielle Gefäßsteifigkeit der kleinen und mittleren (Augmentationsindex, AIx) und der großen arteriellen Gefäße (Pulswellengeschwindigkeit, PWV) gemessen. Getestet wurde, ob bereits funktionelle Störungen der arteriellen Gefäße einen Einfluss auf die Entwicklung der diastolischen Dysfunktion haben und welche zusätzlichen prädiktiven Faktoren dazu beitragen. Die systolische und diastolische linksatriale und linksventrikuläre Funktion wurde echokardiographisch gemessen.

Die Publikation der Ergebnisse eines 5-Jahres Follow-Up dieser Studie werden Ende 2021 erwartet.

2.4 Prävalenz der arteriellen Gefäßsteifigkeit und das Risiko einer diastolischen Myokardfunktionsstörung bei Frauen

Originalarbeit

Seeland U, Brecht A, Nauman AT, Oertelt-Prigione S, Ruecke M, Knebel F, Stangl V, Regitz-Zagrosek V. Prevalence of arterial stiffness and the risk of myocardial diastolic dysfunction in women. *Biosci Rep* 1 October 2016; 36 (5): e00400.

<https://doi.org/10.1042/BSR20160276>

IF: 2.91

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Originalarbeit. Übersetzung durch die Autorin.

Hintergrund:

Die vorliegende Studie hat zum Ziel, die Prävalenz der arteriellen Funktionsstörung und der erhöhten Gefäßsteifigkeit in der weiblichen Bevölkerung von Berlin zu bestimmen. Zusätzlich wird die Hypothese getestet, ob die Messung von Augmentationsindex (Alx) und Pulswellengeschwindigkeit (PWV) über die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren hinaus, einen Mehrwert für die Beurteilung des Risikos, eine links ventrikuläre diastolische Dysfunktion (LVDD) zu entwickeln, hat.

Methode:

Für diese Querschnittsstudie wurden 965 Frauen im Alter von 25-75 Jahren aus 12 Berliner Bezirken rekrutiert. Die Gefäßsteifigkeitsindizes (Alx, PWV) und die Blutdruckparameter (Sys, Dia, MAP, PP und SBPao) wurden mit einer nicht invasiven oszillometrischen Methode gemessen. Das Messprinzip des Arteriograph® (TensioMed, Ungarn) beruht auf der Analyse der Pulswellenreflexion in der A. brachialis. Gemessen wird die „run time“ (RT) in Sekunden, das Zeitintervalls zwischen dem ersten Peak der Pulswelle und dem zweiten Peak der Reflektionswelle. Zusätzlich wird der Jugulum-Symphysen-Abstand (Jug-Sym) gemessen. Die Pulswellengeschwindigkeit wird mit Hilfe der Formel $PWV_{ao} \text{ (m/s)} = \text{Jug-Sym}/RT/2$ berechnet. Eine randomisierte Subkohorte (n=343) wurde, mit besonderem Fokus auf die Messungen zur Bestimmung der links ventrikulären diastolischen Funktion, echokardiographisch untersucht.

Ergebnis:

Bei 55% der Frauen wurde eine normale Gefäßfunktion gemessen. Die Prävalenz von Frauen mit nur pathologischem Augmentationsindex ($Alx \geq -10\%$, PWV normal) betrug 21,5%, während 17,9% sowohl einen erhöhten Alx und eine pathologische PWV aufwiesen ($Alx \geq -10\%$, $PWV \geq 9,7\text{m/s}$). Ausschließlich pathologische PWV-Werte hatten 6% der Subkohorte. Die Prävalenz von Frauen mit links ventrikulärer diastolischer Dysfunktion betrug 31,7%. In der multiplen Regressionsanalyse konnten folgende Prädiktoren ermittelt werden,

die eine signifikante Assoziation zur linksventrikulären Dysfunktion zeigten: pathologischen PWV $\geq 9,7\text{m/s}$ [OR: 1,27, 95% CI: 1,02–1,57], höheres Alter [OR: 4,17, 95% CI: 2,87–6,07] und ein Taillenumfang $>80\text{cm}$ [OR: 3,61, 95% CI: 1,85–7,04].

Schlussfolgerung:

Die hohe Prävalenz von Frauen mit endothelialer Funktionsstörung der kleinen und mittleren Arterien, mit erhöhter Gefäßwandsteifigkeit der großen Arterien in der Allgemeinbevölkerung und die Bedeutung als Marker für die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion, zeigen den Mehrwert der Pulswellenreflexionsmessung zur Beurteilung des Risikos einer subklinischen diastolischen Dysfunktion bei Frauen.

Prevalence of arterial stiffness and the risk of myocardial diastolic dysfunction in women

Ute Seeland*^{†1}, Anna Brecht[‡], Ahmad T. Nauman*, Sabine Oertelt-Prigione*[†], Mirjam Ruecke*, Fabian Knebel[‡], Verena Stangl^{†‡} and Vera Regitz-Zagrosek*^{†§}

*Institute of Gender in Medicine, Charité University Hospital, 10115 Berlin, Germany

[†]German Center for Cardiovascular Research (DZHK), 10115 Berlin, Germany

[‡]Department of Cardiology and Angiology, Charité University Hospital, 10117 Berlin, Germany

[§]Center of Cardiovascular Research (CCR), Charité University Hospital, 10115 Berlin, Germany

Synopsis

The present study determines the prevalence of vascular dysfunction and arterial stiffness (ASt) in a female urban population by measuring the brachial augmentation index (Alx) and aortic pulse wave velocity (PWV). The study tests the hypothesis that the measurement of Alx and PWV is useful in addition to that of traditional cardiovascular risk factors when assessing the risk for left ventricular diastolic dysfunction (LVDD). This cross-sectional study recruited 965 women aged 25–75 years from 12 districts of Berlin. The ASt indices, brachial Alx, aortic PWV and the central blood pressure were measured by an oscillometric method. A randomly selected subgroup ($n = 343$) was examined by echocardiography. Trans-mitral inflow E/A ratio and diastolic mitral annulus velocity (\dot{e}) were assessed. Questionnaires, medical history and blood sampling were used for the evaluation of individual risk factors. Normal vascular function was found in 55% of the women included. The prevalence of women with pathological Alx only (Alx $\geq -10\%$, PWV normal) was 21.5%, whereas 17.9% were affected by increased Alx and PWV (Alx $\geq -10\%$, PWV ≥ 9.7 m/s), and 6% with only pathological PWV values. The prevalence of LVDD was 31.7%. LVDD was significantly associated with pathological PWV ≥ 9.7 m/s [OR: 1.27, 95%CI: 1.02–1.57], age [OR: 4.17, 95%CI: 2.87–6.07] and a waist circumference >80 cm [OR: 3.61, 95%CI: 1.85–7.04] in multiple regression analysis. The high prevalence of markers for vascular dysfunction and ASt in a general female population and their importance as a mediator of diastolic dysfunction should encourage implementation of aortic PWV measurement to improve cardiovascular-risk assessment in particular to identify subclinical myocardial diastolic dysfunction.

Key words: arterial stiffness, augmentation index, diastolic dysfunction, pulse wave velocity, vascular dysfunction, vascular phenotypes.

Cite this article as: Bioscience Reports (2016) **36**, e00400, doi:10.1042/BSR20160276

INTRODUCTION

Detailed data about the vascular health of a general female population in Germany determined by the non-invasive measurement of vascular function due to the brachial augmentation index (Alx) and the arterial stiffness (ASt) parameter aortic pulse wave velocity (PWVao) are not available. The ‘Berlin Risk Evaluation in Women’ study was performed to determine the cardiovascular risk estimation and to measure the objective cardiovascular health of women living in Berlin [1]. Vascular health is influenced by many determinants, such as genetic predisposition and epigen-

etic modifications, age, cardiovascular risk factors and gender-specific socio-cultural circumstances. Protective conditions such as a favourable lifestyle have a positive effect on vascular function by powerful angioadaptive mechanisms.

The endothelium is a key regulator of vascular function [2]. Vascular dysfunction is the inability of the artery to dilate sufficiently in response to an appropriate endothelial stimulus and characterized by microvascular remodelling, decreased viscoelastic properties of the arteries and arterioles and abnormal total peripheral resistance (TPR) [3]. ASt of the larger arteries measured indirectly by the PWVao, is defined as the propagation of the flow wave and the reflection of the second pulse wave at

Abbreviations: Alx, augmentation index; ASt, arterial stiffness; BNP, B-type natriuretic peptide; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HF-PEF, heart failure with preserved ejection fraction; LVDD, left ventricular diastolic dysfunction; MAP, mean arterial pressure; OR, odds ratio; PAD, peripheral artery disease; PP, pulse pressure; PWV, pulse wave velocity; SBPao, central aortic systolic blood pressure; TPR, total peripheral resistance.

¹To whom correspondence should be addressed (email ute.seeland@charite.de).

the aortic bifurcation [4]. The AIx maintains the arterial tone and peripheral resistance, both are due to NO production and vasomotion of the medium and small arteries [5]. The AIx is defined as the pressure difference between the forward travelling pulse wave and the returning pressure wave in relation to the pulse pressure (PP), and is an indirect marker of the endothelial function. A faster propagation of the pressure wave and a faster return time of the second flow wave lead to the augmentation of the first pulse wave in systole [4]. These periodically repeating processes might be associated with elevated central aortic systolic blood pressure (SBPao) values. The Arteriograph device allows the measurement of SBPao at the same time as AIx and PWV [4]. The hypothesis, that the increase in left ventricular afterload might affect the left ventricular myocardial remodelling with impairment of diastolic function, is supported by the fact that elevated aortic PWV in older adults is associated with cardiovascular events such as cardiovascular mortality, coronary heart disease and stroke [6]. This issue is still a matter of debate [7]. Heart failure with preserved ejection fraction (HF-PEF) based on myocardial diastolic dysfunction is more prevalent in women than in men [8]. The importance of brachial AIx and aortic PWV as markers for vascular dysfunction and ASt and the association with asymptomatic organ damage, such as diastolic dysfunction, was not been studied previously in a female urban population and is the subject of the present study.

The 2013 ESC guidelines for the management of arterial hypertension call for more data from large studies in different populations to determine the potential role of the AIx and PWV measurements [9]. The first objective of the present study is to determine the prevalence of vascular dysfunction in a female urban population by measuring the brachial AIx and the aortic pulse wave velocity (PWV). The second objective is to test the hypothesis that the measurement of AIx and PWV is useful in addition to that of traditional cardiovascular risk factors when assessing the risk for asymptomatic organ damage, in particular to identify subclinical left ventricular diastolic dysfunction (LVDD).

MATERIALS AND METHODS

Study population

The Berlin Female Risk Evaluation (BEFRI) study is a community-based cross-sectional study. German-speaking women aged 25–75 years, represented in five equal age strata and from all 12 districts of the city of Berlin were included. We invited 3600 women to participate in the study. All women that expressed the intention to participate ($n = 1199$) were sent the questionnaire, consent forms and further information materials by mail. Of these 1066 (88.9%) agreed to participate. For measurement of ASt indices $n = 965$ and for echocardiography substudy $n = 473$ were randomly selected proportional to the inhabitant density of each district. Each of the five 10-year age strata accounted for 20% of the total study sample. The exclusion criteria were physical or cognitive inability to participate in the study. More details

are described in Oertelt-Prigione et al. [1]. The study was performed between September 2012 and November 2013. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Charité University Hospital Berlin (registration number: EA2/116/12) and all research conforms to the Declaration of Helsinki.

Questionnaire

Participants were asked to answer a questionnaire to assess several behavioural aspects of their lifestyle and medical history. Detailed questions were asked about risk factors that play an important role for cardiovascular risk estimation in women, e.g. pregnancy complications, the onset of menopause and autoimmune diseases [10]. All patient data were pseudonymized.

Physical examination

Clinical examinations were performed, and a standardized interview was conducted, focusing on the presence of acute and chronic cardiovascular symptoms. All women were weighed, and their waist circumference was measured in accordance with the World Health Organizations (WHO) standards. After a 10-min rest period, a 12-lead ECG was performed following a standardized procedure (AT-10 plus, Schiller).

Measurement of arterial stiffness indices and haemodynamic parameters

Experimental conditions were arranged according to the international guidelines on how to conduct an investigation on arterial vascular stiffness [11]. All measures were performed in a supine position in a quiet, temperature-controlled room. Participants abstained from coffee and tobacco use on the day of the exam and relaxed for 10 min before initiation of the measurements. A non-invasive oscillometric method was used for measurement of ASt indices and haemodynamic parameters. The Arteriograph (Colson, TensioMed) has been validated invasively [4] and tested compared with tonometric and piezo-electronic techniques (e.g. Sphygmocor and Complior) [12,13]. The device allows simultaneous recordings of the ASt indices, the brachial AIx and the aortic PWV, as well as systolic and diastolic peripheral blood pressure (SBP, DBP), the central aortic blood pressure (SBPao) and aortic PP during cuff occlusion of the brachial artery. Pulsatile pressure changes in the brachial artery are detected by plethysmography, and pressure pulse configurations are transmitted to computer software that analyses ASt indices. The brachial AIx is calculated from the difference in amplitude (pressure difference) between the first and reflected second wave in relation to the PP, based on the formula: $AIx \% = [(P2 - P1)/PP] \times 100$. The brachial AIx levels are defined as normal ($< -10\%$), high (-10% to $+10\%$) and pathological ($> +10\%$) for all age strata [14,15]. Aortic AIx correlates with brachial AIx using the regression equation $y = 0.506x + 37.636$ [4]. The AIx is regarded as an indirect marker of the endothelial function which maintains the arterial tone and peripheral resistance [5]. The aortic PWV (m/s), the time difference between the start of the first pulse wave and the beginning of

the reflected wave, is calculated based on the formula: jugulum–symphysis distance/(return time/2) [m/s]. The distance travelled by the waves is assimilated as the distance between the jugulum and the symphysis and measured individually with a tape. Aortic PWV levels are characterized as normal (<9.7 m/s), high (9.7–9.9 m/s) or pathological (>10 m/s) for all age strata, supported by outcome data [14,16]. For data quality control, the standard deviation (S.D.) was calculated from every heartbeat during a period of 8 s, and the inclusion criterion was defined as a PWV with a S.D. < 1.3 m/s. Three consecutive measurements were performed and the values with the lowest S.D. (highest technical quality) were used. The algorithm for estimating SBPao is based on the physiological relationship between DBP, mean arterial pressure (MAP) and peripheral and central AIx [4]. For measurement of the ankle-brachial index (ABI), blood pressure was taken from the right and left lower leg in addition to the upper arms. A value ≤0.9 indicates peripheral artery disease (PAD) [17].

We categorized all women into four vascular phenotype groups, according to brachial AIx and aortic PWV values:

	AIx normal (< -10%)	AIx high/pathological (≥ -10%)
PWV normal (<9.7 m/s)	(a) Normal vascular function (healthy)	(b) Vascular dysfunction
PWV high/pathological (≥9.7 m/s)	(c) Arterial stiffness	(d) Vascular dysfunction and arterial stiffness

Laboratory data

Laboratory measurements were made on non-fasting blood samples and processed within 24 h of collection. Full blood counts, GFR (glomerular filtration rate), lipid metabolism, HbA1c (glycated haemoglobin), BNP (B-type natriuretic peptide) and sexual hormones were quantified by an external laboratory (Hospital Laborverbund Berlin-Brandenburg, Bernau, Germany).

Standard definitions for risk factor assignment

Patients were classified according to their risk factor profile, as determined by reported hypertension and their diabetes status. For the definition of dyslipidaemia, the ratio of total cholesterol (CHOL)/high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was used, with a cut-off value >5. Overweight was defined as BMI ≥ 25 kg/m². Waist circumference was defined as abnormal if >80 cm. Normal ranges are ≤100 pg/ml for BNP and 4–6% for HbA1c. Smoking status was coded as current, past or never. Rheumatologic diseases, pregnancy complications and the age of onset of menopause were asked in detail. Menopause was defined as the absence of regular bleeding with consideration for circumstances that could have an effect on the bleeding pattern. Parity was defined as having any number of children. Pregnancy complications included circulatory disorders (such as pregnancy

hypertension), pre-eclampsia, eclampsia, HELLP (haemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet), premature birth, intrauterine growth retardation, intrauterine fetal death and placental insufficiency. Furthermore, drug names were recorded and assigned to categories.

Echocardiography

Echocardiographic parameters were measured for studying potential asymptomatic left ventricular organ damage. Standard transthoracic echocardiography (TTE) was performed with a GE Vivid E9 system (GE Healthcare) and an M5S probe. Data were acquired with the subjects at rest. Examinations were performed by experienced cardiologists according to Lang et al. [18]. Standard parameters of end-systolic and end-diastolic dimensions and left ventricular ejection fraction (LVEF) were measured. Pulse-wave (PW) Doppler of trans-mitral inflow was performed in the apical 4-chamber view. Mitral inflow includes peak early filling (E-wave) and late diastolic filling (A-wave) velocities, E/A-ratio, deceleration time (DT) of early filling velocity and left ventricular (LV) isovolumic relaxation time (IVRT). The average septal and lateral diastolic mitral annulus velocity ($\dot{\epsilon}$) was assessed by tissue Doppler imaging (TDI) of the basal segments [19]. Diastolic function was graded according to the recommendations of the American Society of Echocardiography (ASE) [20]:

- DD0 = normal diastolic function: E/A ≥ 1, average $\dot{\epsilon}$ > 9 cm/s;
- DD1 = impaired relaxation or mild DD: E/A < 1, average $\dot{\epsilon}$ ≤ 9 cm/s;
- DD2 = pseudonormal function or moderate DD: E/A ≥ 1, average $\dot{\epsilon}$ ≤ 9 cm/s.

Classification of all patients into the above three grades of diastolic function was performed independently by two echocardiography experts based on all available data.

Statistical analysis

Descriptive statistics comprised medians with 25% and 75% quantiles (IQR = interquartile range) or means and S.D. where appropriate for continuous data and proportions for categorical data. Differences in categorical and continuous data were determined using Chi-square (χ^2), *t* test or ANOVA. Age-adjusted *p*-values for comparing groups of vascular function/dysfunction were calculated using multinomial regression models. Pearson's correlation coefficients were used to test the correlation between continuous, sufficiently normally distributed (monomodal, |skewness|<1) variables. Variables showing significant association with the outcome variable 'diastolic dysfunction' were further analysed in multiple logistic regression models with pathological characteristics as dependent variables. Results from the multiple logistic regression analyses are presented as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CI) and adjusted *R*². A two-sided significance level of $\alpha = 0.05$ was used. Data analyses and statistical calculations were performed with SPSS 20 software.

Table 1 Prevalence of women with normal vascular function and dysfunction

Group a: normal vascular function, group b: vascular dysfunction, group c: vascular dysfunction (VD) + arterial stiffness and group d: arterial stiffness. Absolute numbers and percentage of total ($n = 805$) are shown.

	Alx normal	Alx high/pathological $n (\geq -10\%)$	
PWVao normal	(a) 441 (54.8%)	(b) 173 (21.5%)	614 (76.3%)
PWVao high/pathological (≥ 9.7 m/s)	(d) 47 (5.8%)	(c) 144 (17.9%)	191 (23.7%)
	488 (60.6%)	317 (39.4%)	805 (100%)

Table 2 Distribution of normal, high and pathological values of the brachial Alx and aortic PWV

Numbers are given as absolute values and percentage of each age stratum. High brachial Alx is defined as -10% to $+10\%$ and pathological as $> +10\%$. High aortic PWV is defined as $9.7-9.9$ m/s and pathological as >10 m/s.

Alx/PWVao	Age strata (years)				
	25-34 $n = 185$	35-44 $n = 176$	45-54 $n = 158$	55-64 $n = 137$	65-75 $n = 149$
Alx brachial					
Normal n (%)	176 (95.1)	145 (82.4)	82 (51.9)	47 (34.3)	38 (25.5)
High n (%)	6 (3.2)	24 (13.6)	31 (19.6)	40 (29.2)	41 (27.5)
Pathological n (%)	3 (1.6)	7 (4.0)	45 (28.5)	50 (36.5)	70 (47.0)
PWVao					
Normal n (%)	181 (97.8)	164 (93.2)	122 (77.2)	76 (55.5)	71 (47.7)
High n (%)	0	5 (2.8)	6 (3.8)	10 (7.3)	10 (6.7)
Pathological n (%)	4 (2.2)	7 (4.0)	30 (19.0)	51 (37.2)	68 (45.6)

RESULTS

One thousand sixty-six women participated in the 'Berlin Risk Evaluation in Women' study and signed consent forms. Measurements of ASt indices and haemodynamic data were made on 965 women. Data from 160 women had to be excluded because of either an insufficient S.D. of PWV (≥ 1.3 m/s) of sequential pulse wave velocity records or atrial fibrillation. Therefore, 805 (83%) records complied with the requirements of data quality control. The 343 participants included in the subgroup analysis for the measurement of LVDD were representative of the total study cohort with regard to age strata (Supplementary flow chart).

The total cohort was categorized according to the Alx brachial and aortic PWV measurements. Women with normal vascular function were separated from those with vascular dysfunction. High/pathological brachial Alx values were measured in 317 women from the available sample of 805 (39.4%), and high/pathological aortic PWV values were found in 191 (23.7%). Although 54.8% had normal vascular function ($n = 441$, group a), the prevalence of vascular dysfunction was 21.5% ($n = 173$, group b). Moreover, 17.9% of the study population were affected by ASt ($n = 144$, group c), and 47 women (5.8%, group d) had pathological values of PWV but normal Alx (Table 1). High/pathological Alx and PWV values were more frequently measured in postmenopausal women. Numbers are shown in detail for each age stratum in Table 2. Mean (S.D.) age at onset of menopause was calculated to have been 49 (± 7) years.

Characteristics about age, menopausal status, medical history, traditional and more women specific cardiovascular risk factors, for the four vascular phenotype groups are presented in Table 3. Age adjusted comparison of data between all groups show signi-

ficant differences in the postmenopausal status, the percentage of women with BMI ≥ 25 kg/m² and those with waist circumference > 80 cm.

Haemodynamic parameters were measured simultaneously with the vascular function indices. Results are shown in Table 4 with significant differences in age adjusted values between all groups for SBPao, mean-, systolic- and diastolic arterial pressure and heart rate.

Myocardial diastolic dysfunction and arterial stiffness indices

Echocardiography was performed in a representative subgroup of 343 randomly selected women to determine LV function, in particular diastolic function, which is related to myocardial relaxation, passive LV properties and the myocardial tone. The prevalence of diastolic dysfunction (DD1 + DD2) was 31.7% ($n = 109$) and 68.3% ($n = 235$) had normal diastolic function (DD0). Using multiple logistic regression analysis for age adjustment of the data, results show significantly higher central blood pressure values (SBPao [mmHg] DD1 + DD2: 131.8 ± 19.5 , DD0: 114.4 ± 19.1 ; $P = 0.036$) and increased aortic PWV ([m/s] DD1 + DD2: 9.9 ± 1.9 , DD0 8.0 ± 1.6 ; $P = 0.034$) in women with LVDD compared to women with normal myocardial function. The brachial Alx values were measured in the high range (mean -3.3%) in the group with diastolic dysfunction and in normal range (mean -26.7%) in the healthy group. However, age adjusted p -value was not significant between the groups for brachial Alx (Table 5).

To answer the question of the usefulness for the measurement of brachial Alx and aortic PWV in addition to the traditional cardiovascular risk factors with regard to the risk for LVDD,

Table 3 Cardiovascular risk factors and medical history data by group

Numbers are given as absolute values and percentage unless otherwise stated ($n = 805$). Unadjusted comparisons between all groups were calculated with ANOVA, t test or Chi-square-tests. ^a p -value adjusted for age using multinomial regression. MI, myocardial infarction; CAD, coronary artery disease; S.D., standard deviation.

	(a) Normal vascular function	(b) Vascular dysfunction	(c) VD + arterial stiffness	(d) Arterial stiffness	p (unadjusted for age)	^a p (adjusted for age)
<i>n</i>	441	173	144	47		
Age mean (S.D.)	41 (12)	56 (12)	62 (9)	56 (12)	<0.001	–
Postmenopausal (≥ 49 years), n (%)	92 (20.9%)	123 (71.1%)	132 (91.7%)	33 (70.2%)	<0.001	0.035
Cardiovascular risk factors						
Hypertension, n (%)	46 (10.5%)	52 (30.1%)	62 (43.1%)	15 (32.6%)	<0.001	0.616
Diabetes mellitus, n (%)	11 (2.5%)	8 (4.6%)	10 (6.9%)	6 (12.8%)	0.004	0.190
CHOL/HDL ratio >5 , n (%)	40 (9.1%)	20 (11.6%)	23 (16.0%)	5 (10.6%)	0.147	–
Current smoking, n (%)	145 (33.0%)	37 (21.5%)	30 (20.8%)	10 (22.2%)	0.004	0.568
Overweight (BMI > 25), n (%)	120 (27.2%)	53 (30.6%)	70 (48.6%)	32 (68.1%)	<0.001	<0.001
Visceral fat (waist >80 cm), n (%)	127 (28.8%)	83 (48.0%)	90 (62.5%)	34 (72.3%)	<0.001	0.011
Medical history						
Diseases: CAD or any other: MI, PAD, heart failure, stroke, TIA	11 (2.5%)	7 (4.0%)	11 (7.6%)	4 (8.5%)	0.016	0.240
Parity, n (%)	243 (55.1%)	129 (74.6%)	120 (83.3%)	33 (70.2%)	<0.001	0.489
Pregnancy complications, n (%)	38 (8.6%)	25 (14.5%)	27 (18.8%)	7 (14.9%)	0.006	0.330
Rheumatologic diseases, n (%)	41 (9.3%)	28 (16.2%)	27 (18.8%)	12 (25.5%)	<0.001	0.458

Table 4 Haemodynamic data by group

Numbers are given as mean values and standard deviation (S.D.) for $n = 805$. Sys, systolic blood pressure; Dia, diastolic blood pressure; HR, heart rate; $p =$ unadjusted differences between all groups were analysed using ANOVA; ^a $p =$ adjusted for age using multinomial regression.

	(a) Normal vascular function	(b) Vascular dysfunction	(c) VD + arterial stiffness	(d) Arterial stiffness	p (unadjusted for age)	^a p (adjusted for age)
SBPao (mmHg)	109 (13)	136 (20)	143 (21)	125 (16)	<0.001	<0.001
MAP (mmHg)	86 (11)	96 (14)	100 (14)	95 (10)	<0.001	<0.001
Sys (mmHg)	118 (13)	131 (19)	137 (20)	131 (15)	<0.001	<0.001
Dia (mmHg)	70 (10)	79 (13)	81 (12)	77 (9)	<0.001	<0.001
PP (mmHg)	48 (8)	52 (11)	56 (12)	53 (11)	<0.001	0.094
HR (min^{-1})	68 (10)	65 (8)	67 (8)	79 (10)	<0.001	<0.001

brachial AIx and aortic PWV have been added to the multiple logistic regression model, with DD0 and DD1 + DD2 as the dependent variables. Known classical cardiovascular risk factors and other more women-specific risk factors with significant coefficients in univariate analysis were added to the model. Table 6 (model 2) shows the association of age (OR: 4.17, 95%CI: 2.87–6.07), waist circumference >80 cm (OR: 3.61, 95%CI: 1.85–7.04) and high/pathological aortic PWV levels (OR: 1.27, 95%CI: 1.02–1.57) with LVDD.

DISCUSSION

The first stage of the cardiovascular aging continuum is the loss of arterial vascular elasticity. Cardiovascular risk factors exacerbate this process and promote the development of atherosclerosis

and the premature aging of the arteries [21]. Vascular dysfunction and increased ASt are common and relevant problems of the female general population as shown by the high prevalence of pathological AIx with 21.5% and abnormal measurements of PWV with 17.9% in the present study. In order to assess whether the measurements of brachial AIx and/or aortic PWV are associated with early asymptomatic organ damage, we measured LV diastolic function in all vascular phenotype groups: women with normal vascular function, women with vascular dysfunction due to increased peripheral vascular resistance and endothelial dysfunction and women with ASt. The prevalence of LVDD in the randomly selected study subcohort was 31.7%. None of the women had signs of congestive heart failure. In addition to the known cardiovascular risk factor age, we identified that high/pathological PWV ≥ 9.7 m/s and waist circumference >80 cm, a surrogate parameter for expanded visceral fat, are associated with LVDD. An echocardiographic examination for

Table 5 Arterial stiffness indices and central blood pressure of women with normal diastolic function (DD0) and mild diastolic dysfunction: impaired relaxation (DD1) and pseudonormal function (DD2)

DD0: E/A ≥ 1 , average $\dot{e} > 9$ cm/s; DD1: E/A < 1 , average $\dot{e} \leq 9$ cm/s; DD2: E/A ≥ 1 , $\dot{e} \leq 9$ cm/s. DD1 and DD2 are calculated in one group because of less numbers in DD2 ($n = 16$). \dot{e} = average of septal and lateral diastolic mitral annulus velocity (TDI). Mean values and S.D.; unadjusted p -values derived by using t test for independent samples, ^a p -value adjusted for age using multiple logistic regression. Total $n = 343$.

	Normal diastolic function (DD0)	Diastolic dysfunction (DD1 + DD2)	p (unadjusted)	^a p (adjusted for age)
	235 (68.3%)	109 (31.7%)		
SBPao (mmHg)	114.4 (19.1)	131.8 (19.5)	<0.001	0.036
Alx brachial (%)	-26.7 (27.8)	-3.3 (23.6)	<0.001	0.127
PWVao (m/s)	8.0 (1.6)	9.9 (1.9)	<0.001	0.034
PP (mmHg)	48.1 (7.8)	53.4 (10.2)	<0.001	0.177

Table 6 Multiple logistic regression analysis for diastolic dysfunction

Categorical variables: hypertension, visceral fat, parity, pregnancy complications, family history of hypertension. Continuous variables: Alx brachial, PWVao, *Age: age in decades = age in years/10. Alx brachial and PWVao were forced into the model.

	Model 1 (full model) OR (95%CI)	Model 2 (only significant variables and Alx brachial and PWVao) OR (95%CI)
	$n = 343$, $R^2 = 0.65$	$n = 343$, $R^2 = 0.63$
Alx brachial	0.99 (0.97–1.00)	0.99 (0.97–1.00); $P = 0.123$
PWVao	1.22 (0.97–1.52)	1.27 (1.02–1.57); $P = 0.033$
Hypertension	1.79 (0.74–4.36)	–
Visceral fat (waist > 80 cm)	2.82 (1.20–6.65)	3.61 (1.85–7.04); $P < 0.001$
Overweight (BMI > 25 kg/m ²)	1.36 (0.55–3.34)	–
Parity (any no. of children)	1.97 (0.87–4.44)	–
Pregnancy complications	0.37 (0.12–1.11)	–
Family history hypertension	1.03 (0.48–2.18)	–
Age*	4.19 (2.79–6.30)	4.17 (2.87–6.07); $P < 0.001$

the diagnosis of diastolic dysfunction is not performed in the clinical routine. Therefore, an easy-to-measure parameter such as the PWV is useful in otherwise asymptomatic patients to provide the indication for this diagnostic approach. Identifying these women with diastolic dysfunction in an early clinical stage is important, aiming to prevent heart failure development with preserved ejection fraction (HF-PEF) [22,23].

Albu et al. [24] provided evidence that ASt as measured by aortic PWV is a risk factor for LVDD in postmenopausal women, independent of other traditional risk factors. Our study data support those findings. Yet we examined a larger cohort including premenopausal and postmenopausal women, and we expanded upon the number of risk factors. In addition to the classic cardiovascular risk factors, the medical history of women-specific risk factors with significant coefficients in univariate analysis – such as pregnancy complications, parity and rheumatologic diseases – were added to the regression analysis models. Moreover, diastolic function was graded according to the recommendations of the American Society of Echocardiography (ASE) including average \dot{e} , which is highly correlated with LVDD than the E/A ratio alone.

Recently the EPOGH investigators [25] determined Doppler indexes reflecting LV systolic and diastolic dysfunction and ASt in 1233 randomly recruited study participants (51.7% women). In line with the data of our study central PP, augmentation pressure and PWV, were on average significantly higher in the diastolic

dysfunction group with elevated filling pressure when compared to participants with normal diastolic function or with impaired relaxation. However, the authors did not perform a gender-specific analysis of their data. Supported by the findings of Libhaber et al. [26] data should be analysed by sex. They demonstrated an association of PWV with LV mass index and LV wall thickness independent of blood pressure and additional confounders in a never treated population sample of women, but not men. Sex differences of arterial characteristics and vascular function should be considered in further studies with the aim to study sex-specific CV-risk factors affecting AIx and PWV.

Tarnoki et al. [27] provided a further important contribution regarding heritability of ASt. The authors measured central SBP and ASt in 154 monozygotic and 42 dizygotic twin pairs with Arteriograph device. They observed that age-, sex- and country-adjusted heritability was 60% for central SBP, 50.1% for aortic PWV and 46.8% for brachial AIx. The study data indicate that the heritability of central SBP and the ASt indices is moderate. Unshared environmental effects account for large portion of the variance in this and in our study, especially for the brachial AIx values. Further studies should focus to the role of epigenetic modulation. These findings highlight the genetic and environmental aetiology of vascular aging and the importance of early atherosclerosis screening, detection and prevention in high-risk patients. These findings highlight the genetic and environmental

aetiology of vascular aging and the importance of early atherosclerosis screening, detection and prevention in high-risk patients.

The present study contains some limitations. The role of age regarding the definition of normal- or reference values for describing the normal elasticity and impedance of the arteries, needs careful consideration. ASt increases with age and BP; as these are the major determinants of PWV. However, PWV values are not simply associated with the increase in BP by age but include additional information about the function of the aortic wall [28]. 'Vascular' aging is an individual and continuing process as described by O'Rourke et al. [21]. Normal values are known for younger people with a mean age of 33 years without any CV-risk factors. The approach to define the exact values representing normal and abnormal PWV values by each year of age is limited as long as outcome data of longitudinal studies are missing. Reference values are associated with a higher risk of early organ damage and used in the present study. We choose a three-step scale with 'normal', 'high' and 'pathological' for AIx and PWV. The limit values for pathological PWV used in the present study correspond to these reference values of the Arterial Stiffness Collaboration established in a European population for subjects 50–69 years of age with grade 1 hypertension (<160/100 mmHg) and for >70 years of age with high normal blood pressure (<140/90 mmHg) [28]. With this approach, the prevalence of women with ASt would might be underestimated in the younger age strata. Concerning the interpretation of the study data, we are aware that we cannot determine causality but associations and probabilities with the cross-sectional study design.

The study data provide evidence for the association of PWV \geq 9.7 m/s and diastolic dysfunction. This is in line with the general expert opinion that PWV \geq 10 m/s is associated with a high risk for early organ damage [9].

The question that has not yet been conclusively answered is the potential role of the brachial AIx as a risk factor for cardiovascular events. The brachial AIx is a parameter for composite vascular function, including not only static properties such as distensibility but also dynamic ones such as endothelial function and TPR [29]. In the present study, pathological AIx was not associated with LVDD. Assuming that pathologic AIx usually precedes pathological PWV, LVDD would not be the best outcome variable to answer the question of the impact of AIx on early organ damage. Another explanation could be that the parameters AIx and PWV are more independent of each other due to different risk factors affecting brachial AIx or aortic PWV values. Detailed risk factor analysis would help to answer this question and will be considered in this cohort.

Furthermore, the study data stressed the fact that measurement of waist circumference >80 cm is associated with impaired left ventricular diastolic function in addition to age and increased PWV. This finding is consistent with recently data published by Sekiguchi et al. [30]. They showed that higher waist circumference and age are associated with abnormal LV myocardial relaxation in normal-weight subjects. The age-adjusted data given in our study, confirm the association of statistically significantly higher central blood pressure (SBPao) values of women with

diastolic dysfunction compared to those with normal myocardial function. Recently, Herbert et al. [31] published reference values for central blood pressure (SBPao) and its amplification in a general healthy population according to age, sex and peripheral brachial blood pressure, with a wide geographical representation.

In summary these data support the opinion that the consideration of these easy to measure parameters such as the age, waist circumference measurement and the PWV, should lead to a recommendation on the echocardiographic diagnostic to assess women with diastolic dysfunction before developing symptomatic HF-PEF.

CONCLUSION

The study data show that pathological aortic PWV values \geq 9.7 m/s are associated with LV diastolic dysfunction, in addition to waist circumference >80 cm and the age. The high prevalence of vascular dysfunction and ASt in a general female population and the importance of arterial function as a mediator of myocardial diastolic function support the usefulness of assessment of aortic stiffness as a marker of cardiovascular disease.

AUTHOR CONTRIBUTION

Ute Seeland designed the study and materials, carried out the research, analysed the data and wrote the manuscript. Anna Brecht and Sabine Oertelt-Prigione carried out the research and reviewed the manuscript. Ahmad Nauman analysed the data and reviewed the manuscript. Mirjam Ruecke coordinated the study. Fabian Knebel and Verena Stangl contributed to the design of the study and reviewed the manuscript. Vera Regitz-Zagrosek designed the study, reviewed the manuscript and acquired funding for the study.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are very grateful to Serpil Dahl for valuable technical and clinical assistance. We thank our graduate assistants Sarah Hiltner, Carmen Reiss and Daniela Wollmach for providing logistical support. Furthermore, we thank Britta Fielitz for processing the blood samples. We also thank Michael Hanna, PhD, for proofreading the English of the manuscript. TensioMed (Budapest, Hungary) loaned us the Arteriograph devices for the duration of the study. Fa. Schiller Medizintechnik (Feldkirchen, Germany) provided pro bono maintenance and updating of the ECG machines used in the present study.

FUNDING

The study was supported in part by an unrestricted grant by the Coca Cola Foundation USA and Coca Cola, Germany. The funding source had no role in design and conduct of the study, collection, management, analysis, and interpretation of the data, preparation, review, or approval of the manuscript, and decision to submit the manuscript for publication.

REFERENCES

- 1 Oertelt-Prigione, S., Seeland, U., Kendel, F., Rucke, M., Flöel, A., Gaissmaier, W., Heim, C., Schnabel, R., Stangl, V. and Regitz-Zagrosek, V. (2015) Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women – The BEFRI Study: a randomized cross-sectional study. *BMC Med* **13**, 52 [CrossRef PubMed](#)
- 2 Taddei, S., Virdis, A., Ghiadoni, L., Salvetti, G., Bernini, G., Magagna, A. and Salvetti, A. (2001) Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* **38**, 274–279 [CrossRef PubMed](#)
- 3 Hadi, H.A., Carr, C.S. and Al Suwaidi, J. (2005) Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc. Health Risk Manag.* **1**, 183–198 [PubMed](#)
- 4 Horvath, I.G., Nemeth, A., Lenkey, Z., Alessandri, N., Tufano, F., Kis, P., Gaszner, B. and Cziráki, A. (2010) Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J. Hypertens.* **28**, 2068–2075 [CrossRef PubMed](#)
- 5 Soltesz, P., Der, H., Kerekes, G., Szodoray, P., Szucs, G., Danko, K., Shoefeld, Y., Szegedi, G. and Szekanez, Z. (2009) A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin. Rheumatol.* **28**, 655–662 [CrossRef PubMed](#)
- 6 Sutton-Tyrrell, K., Najjar, S.S., Boudreau, R.M., Venkitchalam, L., Kupelian, V., Simonsick, E.M., Havlik, R., Lakatta, E.G., Spurgeon, H., Kritchevsky, S. et al. (2005) Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* **111**, 3384–3390 [CrossRef PubMed](#)
- 7 Antonini-Canterin, F., Carej, S., Di Bello, V., Di Salvo, G., La Carrubba, S., Vriz, O., Pavan, D., Balbarini, A., Nicolosi, G.L., Research Group of the Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC). (2009) Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view. *Eur. J. Echocardiogr.* **10**, 36–43 [CrossRef PubMed](#)
- 8 Cleland, J.G., Swedberg, K., Follath, F., Komajda, M., Cohen-Solal, A., Aguilar, J.C., Dietz, R., Gavazzi, A., Hobbs, R., Korewicki, J. et al. (2003) The Euroheart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur. Heart J.* **24**, 442–463 [CrossRef PubMed](#)
- 9 Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Bohm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A. et al. (2013) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* **31**, 1281–1357 [CrossRef PubMed](#)
- 10 Mosca, L., Benjamin, E.J., Berra, K., Bezanson, J.L., Dolor, R.J., Lloyd-Jones, D.M., Newby, L.K., Piña, I.L., Roger, V.L., Shaw, L.J. et al. (2011) Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J. Am. Coll. Cardiol.* **57**, 1404–1423 [CrossRef PubMed](#)
- 11 Van Bortel, L.M., Duprez, D., Starmans-Kool, M.J., Safar, M.E., Giannattasio, C., Cockcroft, J., Kaiser, D.R. and Thuillez, C. (2002) Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am. J. Hypertens.* **15**, 445–452 [CrossRef PubMed](#)
- 12 Ring, M., Eriksson, M.J., Zierath, J.R. and Caidahl, K. (2014) Arterial stiffness estimation in healthy subjects: a validation of oscillometric (Arteriograph) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *Hypertens. Res.* **37**, 999–1007 [CrossRef PubMed](#)
- 13 Baulmann, J., Schillings, U., Rickert, S., Uen, S., Dusing, R., Illyes, M., Cziraki, A., Nickering, G. and Mengden, T. (2008) A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J. Hypertens.* **26**, 523–528 [CrossRef PubMed](#)
- 14 Demir, S., Akpinar, O., Akkus, O., Nas, K., Unal, I., Molnar, F., Demir, A., Illyés, M. and Acartürk, E. (2013) The prognostic value of arterial stiffness in systolic heart failure. *Cardiol. J.* **20**, 665–671 [CrossRef PubMed](#)
- 15 McEniery, C.M., Yasmin, Hall, I.R., Qasem, A., Wilkinson, I.B., Cockcroft, J.R., ACCT Investigators. (2005) Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J. Am. Coll. Cardiol.* **46**, 1753–1760 [CrossRef PubMed](#)
- 16 Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration (2010) Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur. Heart J.* **31**, 2338–2350 [CrossRef PubMed](#)
- 17 Tenders, M., Aboyans, V., Bartelink, M.L., Baumgartner, I., Clement, D., Collet, J.P., Cremonesi, A., De Carlo, M., Erbel, R., Fowkes, F.G. et al. (2011) ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the task force on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **32**, 2851–2906 [CrossRef PubMed](#)
- 18 Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F.A., Foster, E., Goldstein, S.A., Kuznetsova, T. et al. (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **16**, 233–270 [CrossRef](#)
- 19 Waggoner, A.D. and Bierig, S.M. (2001) Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **14**, 1143–1152 [CrossRef PubMed](#)
- 20 Nagueh, S.F., Appleton, C.P., Gillebert, T.C., Marino, P.N., Oh, J.K., Smiseth, O.A., Waggoner, A.D. and Flachskampf, F.A. (2009) Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.* **10**, 165–193 [CrossRef PubMed](#)
- 21 O'Rourke, M.F., Safar, M.E. and Dzau, V. (2010) The cardiovascular continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc. Med.* **15**, 461–468 [CrossRef PubMed](#)
- 22 Thomas, J.D. and Weyman, A.E. (1991) Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. *Physics and physiology.* *Circulation* **84**, 977–990
- 23 Kane, G.C., Karon, B.L., Mahoney, D.W., Redfield, M.M., Roger, V.L., Burnett, J.C., Jacobsen, S.J., Rodeheffer, Jr, R.J. et al. (2011) Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA* **306**, 856–863 [CrossRef PubMed](#)
- 24 Albu, A., Fodor, D., Bondor, C. and Poanta, L. (2013) Arterial stiffness, carotid atherosclerosis and left ventricular diastolic dysfunction in postmenopausal women. *Eur. J. Intern. Med.* **24**, 250–254 [CrossRef PubMed](#)
- 25 Cauwenberghs, N., Knez, J., Tikhonoff, V., D'Hooge, J., Kloch-Badelek, M., Thijs, L., Stolarz-Skrzypek, K., Haddad, F., Wojciechowska, W., Swierblewska, E. et al. (2016) Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic function in relation to the arterial stiffness in a general population. *J. Hypertens.* **34**, 762–771 [CrossRef PubMed](#)

- 26 Libhaber, E., Woodiwiss, A.J., Libhaber, C., Maseko, M., Majane, O.H., Makaula, S., Dessein, P., Essop, M.R., Sareli, P and Norton, G.R. (2008) Gender-specific brachial artery blood pressure-independent relationship between pulse wave velocity and left ventricular mass index in a group of African ancestry. *J. Hypertens.* **26**, 1619–1628 [CrossRef PubMed](#)
- 27 Tarnoki, A.D., Tarnoki, D.L., Stazi, M.A., Medda, E., Cotichini, R., Nistico, L., Fagnani, C., Lucatelli, P., Boatta, E., Zini, C. et al. (2012) Heritability of central blood pressure and arterial stiffness: a twin study. *J. Hypertens.* **30**, 1564–1571 [CrossRef PubMed](#)
- 28 Collaboration RVfAS. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' (2010) *Eur. Heart J.* **31**, 2338–2350 [CrossRef PubMed](#)
- 29 Tao, J., Jin, Y.F., Yang, Z., Wang, L.C., Gao, X.R., Lui, L. and Ma, H. (2004) Reduced arterial elasticity is associated with endothelial dysfunction in persons of advancing age: comparative study of noninvasive pulse wave analysis and laser Doppler blood flow measurement. *Am. J. Hypertens.* **17**, 654–659 [CrossRef PubMed](#)
- 30 Sekiguchi, H., Shimamoto, K., Sekiguchi, N., Ozaki, Y., Shimizu, K., Takahashi, Y., Sakai, A., Tatsumi, F., Ishizuka, N. and Kawana, M. (2015) Gender differences in predictors of left ventricular myocardial relaxation in non-obese, healthy individuals. *PLoS One* **10**, e0125107 [CrossRef PubMed](#)
- 31 Herbert, A., Cruickshank, J.K., Laurent, S., Boutouyrie, P., Reference Values for Arterial Measurements Collaboration (2014) Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur. Heart J.* **35**, 3122–3133 [CrossRef PubMed](#)

Received 25 July 2016/14 September 2016; accepted 20 September 2016

Accepted Manuscript online 21 September 2016, doi 10.1042/BSR20160276

Als nächstes stellte sich die Frage nach den Geschlechterunterschieden bei der Regulation der arteriellen Gefäßfunktion. Bekannt ist, dass die gemessenen Referenzwerte in der Bevölkerung für den Augmentationsindex (AIx) bei Frauen höher liegen als bei Männern. Das gilt nicht für die Pulswellengeschwindigkeit (PWV). Es bestand wenig wissenschaftliches Interesse diese Beobachtung weiter aufzuklären, so dass die Spekulation über den geringeren Gefäßdurchmesser der Arterien bei Frauen im Vergleich zu Männern mir als Erklärung nicht ausreichend erschien. Wissend aus der Literatur über die Effekte der Sexualhormone auf die Endothelfunktion und den Gefäßtonus, suchte ich nach einer geeigneten Kohorte, um der Frage nach dem Einfluss von Estradiol auf die arterielle Gefäßfunktion nachgehen zu können.

Aus der Literaturrecherche ging hervor, dass die Ergebnisse zum Estradioleffekt auf die arterielle Vasomotion nicht eindeutig waren. Ein Hinweis dafür, dass es sich um einen komplexen Vorgang abhängig von den Umgebungsbedingungen handeln muss. Um die Frage nach dem Einfluss der Sexualhormone, insbesondere von 17 β -Estradiol, auf den Vasotonus beantworten zu können, wurde eine große Fallzahl benötigt. Die Kohorte, der Berliner Altersstudie II (BASE II) umfasst die kardiovaskulär gesunde Normalbevölkerung mit ausgeglichenem Geschlechterverhältnis und einen jüngeren und älteren Altersstratum.

Im ersten Teil der Arbeit werden die Messwerte von AIx und PWV bei kardiovaskulär gesunden prämenopausalen Frauen mit denen gleichaltriger Männer verglichen. Der zweite Teil fokussiert auf den Einfluss von endogenem und exogenem Estradiol (orale Kontrazeptiva bzw. Hormontherapie bei klimakterischen Beschwerden) auf die Parameter zur Messung der arteriellen Pulswellenreflexion.

2.5 Geschlechterunterschiede der arteriellen Pulswellenreflexion und die Rolle exogener und endogener Sexualhormone: Ergebnisse Berliner Altersstudie II.

Originalarbeit

Seeland U, Demuth I, Regitz-Zagrosek V, Steinhagen-Thiessen E, König M.

Sex differences in arterial wave reflection and the role of exogenous and endogenous sex hormones: results of the Berlin Aging Study II. *J Hypertens.* 2020 Jun;38:1040-1046.

PMID: 32371793. <https://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000002386>

IF: 4.17

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Originalarbeit. Übersetzung durch die Autorin.

Hintergrund:

Die zunehmende arterielle Gefäßsteifigkeit scheint mit der Entstehung von Bluthochdruck im Zusammenhang zu stehen. Geschlechterspezifische Unterschiede bei der arteriellen Gefäßsteifigkeit wurden bereits beschrieben, die Rolle der Sexualhormone jedoch noch nicht ausreichend verstanden. Diese Studie untersucht Alters- und Geschlechterunterschiede bei der arteriellen Pulswellenreflexion und Assoziationen mit endogenem und exogenem Estradiol bei Frauen.

Methode:

Die Pulswellenanalyse wurde mit einem oszillometrischen Messgerät bei 590 Männern und 400 Frauen der Berliner Altersstudie II durchgeführt. Die Teilnehmenden wurden aus zwei Altersschichten rekrutiert, 22-35 Jahre und 60-82 Jahre. Daten zu Vorerkrankungen, Risikofaktoren und der Einnahme von Medikamenten u.a., wurden erfasst.

Ergebnis:

Der Augmentationsindex (AIx) und die Pulswellengeschwindigkeit nahmen mit dem Alter zu. Der mittlere AIx war in beiden Altersgruppen bei Frauen signifikant höher als bei Männern. Die multivariable Regressionsanalyse zeigte einen positiven Zusammenhang zwischen der Verwendung oraler Verhütungspillen (OCPs) und dem AIx, auch wenn für Störfaktoren wie Alter, BMI, Rauchen und zentraler Blutdruck adjustiert wurde. Der mittlere AIx lag bei OCP-Anwenderinnen im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen signifikant höher. (Mittelwert Gruppenunterschied: 4.41 95%CI 1.61-7.22). Die Abnahme von Estradiol um eine Quartile, erhöht den AIx um 1.72 (95%CI 0.43-3.00). Bei den Anwenderinnen der OCPs wurde endogenes Estradiol stark gehemmt.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse deuten auf wichtige geschlechterspezifische Unterschiede bei der Messung der arteriellen Pulswellenreflexion hin. Frauen haben im Vergleich zu Männern einen höheren mittleren AIx und damit einen höheren Gefäßtonus. OCPs können die Entwicklung von Bluthochdruck fördern, möglicherweise durch die Hemmung der endogenen Estradiolkonzentration im Serum und die beschleunigte Pulswellenreflexion aufgrund eines erhöhten Vasotonus der kleinen und mittleren Arterien.

Sex differences in arterial wave reflection and the role of exogenous and endogenous sex hormones: results of the Berlin Aging Study II

Ute Seeland^{a,b}, Ilja Demuth^{c,d}, Vera Regitz-Zagrosek^{a,b,e}, Elisabeth Steinhagen-Thiessen^c, and Maximilian König^{c,f}

Background: Arterial stiffness is tightly linked to hypertension. Sex differences in hypertension and arterial stiffness have already been established, yet the role of sex hormones is not precisely defined. This study examined age and sex differences of arterial wave reflection and associations with endogenous and exogenous sex hormones in women.

Methods: Pulse wave analysis was performed with an oscillometric device in 590 male and 400 female participants of the Berlin Aging Study II. Participants have been recruited from two age-strata, 22–35 years and 60–82 years. Data on exposures and potential confounders, including medication, have been collected at baseline visit.

Results: Augmentation index (Alx) and pulse wave velocity increased with age. Mean Alx was higher in women than in men. Multivariable regression analysis showed a positive association between use of oral contraceptive pills (OCPs) and Alx controlling for confounders (age, BMI, current smoking, central blood pressure), with a significantly higher mean Alx in OCP-users compared with nonusers (mean group difference: 4.41; 95% confidence interval 1.61–7.22). Per quartile decrease in estradiol level Alx increased by 1.72 (95% confidence interval 0.43–3.00). In OCP users endogenous estradiol was largely suppressed.

Conclusion: The findings suggest important sex differences in measures of arterial wave reflection, with a higher mean Alx observed in women compared with men. OCPs may promote the development of hypertension by increasing Alx. Suppressed endogenous estradiol levels may be responsible for this increased wave reflection due to increased vasotonus of the small and medium arteries.

Keywords: augmentation index, endothelial dysfunction, estradiol, HRT, oral contraceptives, prehypertension, sex and gender differences

Abbreviations: BP, blood pressure; CVD, cardiovascular disease; DHEA, dehydroepiandrosterone; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; OCPs, oral contraceptive pills; PWA, pulse wave analysis; PWV, pulse wave velocity

INTRODUCTION

Hypertension is a major public health issue, being the largest contributor to loss of global disability-adjusted life-years.

In both males and females, prevalence of hypertension and cardiovascular disease (CVD) increases with age. However, the development, pattern and end-organ damages of hypertension differ between the sexes. While the risk of young men (≤ 40 years) for hypertension is significantly higher than that of young women, with advancing age the risk approximates, and the relative risk of any CVD even gets reversed in older age.

It has been suggested that sex hormones are important in this context; however, the exact pathways are still poorly understood. A hallmark of hypertension is arterial stiffness. The relationship between arterial stiffness and blood pressure (BP) is currently understood as bidirectional. An increase in the vascular distension pressure causes an increase in arterial stiffness, and conversely, an increase in stiffness can lead to SBP elevation [1]. Commonly, stiffening occurs before hypertension becomes manifest, which makes stiffness an attractive ‘target’, for example in view of early recognition or for risk stratification [2].

Progressive stiffening of the arteries is an integral part of the normal ageing process [3]. Moreover, arterial stiffness is modulated by traditional risk factors, as there are sedentary lifestyle, smoking, obesity, high-cholesterol levels, glucose intolerance and nontraditional factors, such as renal

Journal of Hypertension 2020, 38:1040–1046

^aBerlin Institute of Gender in Medicine (GiM), Center for Cardiovascular Research (CCR), Charité-Universitätsmedizin Berlin, ^bDZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, ^cLipid Clinic at the Interdisciplinary Metabolism Center, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, ^dBCRT - Berlin Institute of Health Center for Regenerative Therapies, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Germany, ^eUniversity of Zurich, Zurich, Switzerland and ^fDivision of Nephrology and Internal Intensive Care, Department of Internal Medicine, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Correspondence to Ute Seeland, Berlin Institute of Gender in Medicine (GiM), Center for Cardiovascular Research (CCR), Charité-Universitätsmedizin Berlin, Hessische Str. 3–4, 10115 Berlin, Germany. Tel: +49 030 450 539 089; e-mail: ute.seeland@charite.de

Received 12 October 2019 **Revised** 30 December 2019 **Accepted** 12 January 2020

J Hypertens 38:1040–1046 Copyright © 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/HJH.0000000000002386

Keine Open-Access-Zeitschrift

<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002386>

Die epidemiologisch mehrfach nachgewiesene höhere Prävalenz von Frauen im Vergleich zu Männern, gilt nicht nur für die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) sondern auch für die chronisch ischämischen Myokardkrankungen, nicht jedoch für den akuten Myokardinfarkt. Diese Tatsache wurde lange Zeit ignoriert bis auffiel, dass im Durchschnitt 55% (so auch in der LIFE Studie) der Koronarangiographien entweder keine Pathologie oder eine <50%ige Stenosierung der Koronararterien, zeigten. Die Indikation zu dieser invasiven Diagnostik basiert auf Symptomen und Verdacht auf eine myokardiale Ischämie durch nicht invasive Tests.

Nicht zuletzt das gendermedizinische Interesse und der Mut, die Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei der Erforschung pathophysiologischer Zusammenhänge bewusst zu thematisieren, haben dazu beigetragen die neue Entität der koronaren mikrovaskulären funktionellen Störungen systematisch zu erforschen. In diesem Zusammenhang zu erwähnen sind die Forschungsarbeiten von Bairey Merz CN. Sie veröffentlichte 1999 das Protokoll der „Women`s Ischemia syndrome Evaluation Study“ (WISE). [(56) Merz, Kelsey, 1999] Die wesentliche Erkenntnis war, dass die Limitation des Blutflusses im Myokard nicht durch eine hochgradig stenosierende Verengung des Lumens der Koronararterie zustande kommt, sondern durch eine langstreckige Veränderung der Koronararterienwand und teilweise auch durch einen erhöhten Widerstand im Myokard durch mikrovaskuläre funktionelle Störungen. Heutzutage sind diagnostische Kriterien festgelegt worden für mikrovaskulär bedingte Angina pectoris Symptomatik und eine invasive Prozedur mit Acetylcholin/ Adenosin zum Nachweis der Genese der Myokardischämie bei nicht verengten großen Koronararterien. [(57) Ong, Camici, 2018] Allerdings wird diese Methode erst in 7 Zentren in Deutschland angeboten und gehört immer noch nicht zum Wissen einer jeden invasiv tätigen Kardiologin und Kardiologen. Letztendlich bleibt das Ziel eine nicht invasive Methode zu entwickeln, die hilft, die Vortestwahrscheinlichkeit für Frauen und Männer mit NobCAD oder NOCAD deutlich zu verbessern, um nicht indizierte Koronarangiographien zu vermeiden.

Zwei Ansätze verfolge ich hierzu. Die Optimierung der nicht invasiven Messmethode von arteriellen funktionellen Störungen wie z.B. indirekt über die Pulswellenreflexion wie oben beschrieben und zum anderen die Verbesserung der Anamnese zu Symptomen und Vorerkrankungen bei Kenntnis der geschlechterspezifischen Indikatoren, die zu einer NobCAD führen.

Zur Beantwortung dieser wissenschaftlichen Fragestellung haben wir folgende prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt:

2.6 Nichtobstruktive koronare Herzkrankheit in der Koronarangiographie und geschlechterspezifische Indikatoren für kardiovaskuläre Ereignisse: 5-Jahres-Follow-up der LIFE-Herzstudie

Originalarbeit

Nauman AT, Teren A, Zeynalova S, Thiery J, Regitz-Zagrosek V, Scholz M, **Seeland U**. Nonobstructive Coronary Artery Disease at Angiography and Gender-Specific Indicators for Cardiovascular Events: 5-Year Follow-Up of the LIFE Heart Study. J Womens Health 2020 Mar;29:338-344. Epub 2019 Nov 26. PubMed PMID: 31765281.

<https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jwh.2019.7730>

IF: 2.009

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Originalarbeit. Übersetzung durch die Autorin.

Hintergrund:

Patientinnen und Patienten mit thorakalen Symptomen, jedoch ohne bestätigte Diagnose einer koronaren Herzkrankheit durch eine Koronarangiographie, entwickeln in den folgenden Jahren häufig kardiovaskuläre Ereignisse (CVE). Diese Follow-up Studie untersucht die Häufigkeit von thorakalen Symptomen und CVE fünf Jahre nach der initialen invasiven Diagnostik, die keine obstruktive koronare Herzerkrankung als Ursache zeigte. Das Ziel der Studie ist es, Patientinnen und Patienten mit nicht-obstruktiver Koronararterienerkrankung (NobCAD) systematisch nachzuverfolgen, um geschlechterspezifische Indikatoren für CVEs zu identifizieren.

Methoden:

An der LIFE-Herzstudie nahmen 2014/2015 1462 Frauen und Männer teil, die keine oder eine nicht relevante obstruktive koronare Herzkrankheit in der invasiven Diagnostik zeigten. Diese wurden als NobCAD Gruppe definiert von insgesamt 2660 Probandinnen und Probanden, die an der LIFE-Herzstudie teilnahmen. Die Fragebögen wurden geschlechtergerecht gestaltet und von 820 Patientinnen und Patienten beantwortet und analysiert.

Ergebnisse:

Die mediane Beobachtungszeit betrug 55 Monate. Thorakale Symptome wurden bei 53,6% aller Patienten gefunden, signifikant häufiger bei Frauen als bei Männern (59,4% vs. 48,8%; $p=0.002$). CVEs traten bei 46,1% aller Teilnehmenden auf ($n=378/820$). Patientinnen und Patienten mit thorakalen Symptomen hatten ein 2.94-mal höheres Risiko für CVEs als Patienten ohne Symptome ($p<0.001$). Männer ohne Symptome hatten signifikant mehr CVEs ($p=0.042$) als Frauen. Häufige Risikofaktoren für CVEs waren thorakale Symptome,

Vorhofflimmern und das höhere Alter. Geschlechterspezifische Risikofaktoren assoziiert mit CVEs, waren der Body Mass Index (BMI) ≥ 25 kg / m² bei Frauen und Ängste bei Männern.

Schlussfolgerungen:

NobCAD Patientinnen und Patienten mit thorakalen Symptomen haben innerhalb von 5 Jahren ein etwa dreimal höheres Risiko für CVEs im Vergleich zu denen ohne Herzsymptome. Jedoch hatten Männer ohne Symptome ein höheres Risiko für CVEs als Frauen. Vorhofflimmern war der stärkste Indikator für CVEs bei beiden Geschlechtern, während Ängste nur bei Männern und BMI ≥ 25 kg / m² nur bei Frauen geschlechterspezifische Indikatoren waren und auf unterschiedliche Phänotypen für eine NobCAD hinweisen.

Nonobstructive Coronary Artery Disease at Angiography and Gender-Specific Indicators for Cardiovascular Events: 5-Year Follow-Up of the LIFE Heart Study

Ahmad T. Nauman, MscPH,^{1,2} Andrej Teren, MD,^{3,4} Samira Zeynalova, MD,^{4,5} Joachim Thiery, PhD,^{4,6} Vera Regitz-Zagrosek, PhD,^{1,2} Markus Scholz, PhD,^{4,5,*} and Ute Seeland, MD^{1,2,*}

Abstract

Background: Patients with cardiac complaints but without confirmed diagnosis of coronary heart disease by angiography frequently develop cardiac events in the following years. This follow-up study investigated the frequency of cardiac symptoms and cardiovascular events (CVE) 5 years after initial angiography of patients with nonobstructive coronary artery disease (NobCAD, LIFE Heart study), with the aim to identify gender-specific indicators for CVE.

Methods: In 2014/2015, 1462 women and men with NobCAD, defined as no or non-relevant obstructive coronary artery disease were identified among 2660 subjects participating in the observational angiographic LIFE Heart study. Questionnaires of 820 responding patients were analyzed.

Results: The median observation time was 55 months. Cardiac symptoms were found in 53.6% of all patients, significantly more often in women than in men (59.4% vs. 48.8%; $p=0.002$). CVE occurred in 46.1% of all participants ($n=378/820$). Patients with cardiac symptoms had a 2.94 time higher risk for CVE than those without cardiac symptoms ($p<0.001$). Men with no cardiac symptoms had significantly more CVE ($p=0.042$) than women. Common risk factors for CVE comprised cardiac symptoms, atrial fibrillation, and age. Sex-specific risk factors comprised body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m² for women and anxiety for men.

Conclusions: Patients with cardiac symptoms have about three times higher risk for CVE within 5 years than patients without cardiac symptoms. Sex differences exist in patients without symptoms where men were at higher risk for CVE. Atrial fibrillation was the strongest indicator for CVE, whereas anxiety was an indicator only in men and BMI ≥ 25 kg/m² only in women, suggesting sex- and gender-specific phenotypic profiles.

Keywords: nonobstructive coronary artery disease, ischemic myocardial disease, atrial fibrillation, gender, cardiac symptoms, cardiovascular events

Introduction

INVASIVE CORONARY ANGIOGRAPHY often represents the final examination in the diagnostics of chest pain. While the course of obstructive coronary artery disease (CAD) is well studied and updated recommendations/guidelines exist for the treatment of patients, these are lacking for patients with ischemic myocardial disease but nonobstructive coronary artery disease (NobCAD). The high percentage of

women and men with cardiac symptoms, but with no or nonrelevant (<50% stenosis) obstructive CAD, identified in the LIFE Heart study (55%) demonstrate a significant health care burden of this condition.¹ The synonym “NobCAD” is used as a description of an angiographic finding without any implication for the pathophysiology such as ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA) and myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA).^{2,3}

¹Institute of Gender in Medicine (GiM), Center for Cardiovascular Research (CCR), Charité-Universitaetsmedizin Berlin, Berlin, Germany.

²DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Berlin, Germany.

³Heart Centre Leipzig, Leipzig, Germany.

⁴Leipzig Research Centre for Civilization Diseases (LIFE), Universitaet Leipzig, Leipzig, Germany.

⁵Institute of Medical Informatics, Statistic and Epidemiology (IMISE), Universitaet Leipzig, Leipzig, Germany.

⁶Institute for Laboratory Medicine (ILM), Universitaet Leipzig, Leipzig, Germany.

*Both these authors contributed equally to this work.

Keine Open-Access-Zeitschrift

<https://doi.org/10.1089/jwh.2019.7730>

Umsetzung der Erkenntnisse zu Geschlechterunterschieden bei Gesundheit und Krankheit in Lehrmaterialien für die medizinische Hochschullehre

Nicht zuletzt auch durch die Grundlagen- und klinische Forschung am Institut für Geschlechterforschung in der Medizin, bestehen die meisten Kenntnisse zu Geschlechterunterschieden zu Themen der Prävention und der Kardiologie. Parallel wuchs das Bewusstsein, auch in den anderen Fachdisziplinen im Rahmen der individualisierten Medizin systembiologisch zu denken, und mit der Erforschung der Geschlechterunterschiede zu beginnen. Ein großer Wissenszuwachs ist in den nächsten Jahren zu erwarten. Den Hochschulen steht die große Aufgabe bevor, dieses Wissen in die Curricula zu integrieren. Im Rahmen der Digitalisierung der Lehre haben wir eine eLearning Plattform entwickelt, die sowohl von den Charité-Studierenden als auch vielen weiteren europäischen Studierenden genutzt wurde. Seit 2018 ist diese nicht mehr zugänglich, da eine stetige finanzielle Förderung zur Aufrechterhaltung der Administration und der Aktualisierung der Inhalte nicht gewährleistet werden konnte. Initial wurde das Projekt vom BMBF gefördert.

2.7 eGender- von e-Learning zu e-Research: Eine webbasierte interaktive Plattform für den Wissensaustausch in der sex- und gendersensiblen medizinischen Ausbildung.

Originalarbeit

Seeland U, Nauman AT, Cornelis A, Ludwig S, Dunkel M, Kararigas G, Regitz-Zagrosek V. eGender-from e-Learning to e-Research: a web-based interactive knowledge-sharing platform for sex- and gender-specific medical education. *Biol Sex Differ.* 2016 Oct 14;7:39. PMID: 27785342; PMCID: PMC5073799.

<https://bsd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13293-016-0101-y>

IF: 3.237

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Originalarbeit. Übersetzung durch die Autorin.

Hintergrund:

Die geschlechtersensible Medizin ist eine neuartige Disziplin, die eine gerechte medizinische Versorgung der Gesellschaft gewährleistet und die Ergebnisse sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten verbessert. Die Integration von sex- und gender spezifischem Wissen in medizinische Lehrpläne ist aufgrund des Fehlens angemessenen Lernmaterials und einer systematischen Ausbildung von Lehrenden, begrenzt. Wir entwickelten eine E-Learning- und Wissensaustauschplattform für Sex- und Gendermedizin, die eGender-Plattform (<http://egender.charite.de>), um sicherzustellen, dass zukünftige Ärzt*innen und Angehörige

der Gesundheitsberufe über ausreichende Kenntnisse zu geschlechterspezifischen Unterschieden verfügen. Das ist wichtig, um fundierte Entscheidungen für Patient*innen treffen zu können.

Methoden:

Die webbasierte eGender-Plattform unterstützt das pädagogische Blended-Learning-Lehrkonzept und folgt dem didaktischen Konzept des Konstruktivismus. Lehrmaterialien, die von Expert*innen für Sexual- und Geschlechtermedizin an sieben Universitäten entwickelt wurden, wurden als Grundlage für die neuen Lerninstrumente verwendet. Der Inhalt dieser Tools ist patientenzentriert und bietet zusätzliche Informationen zu geschlechterspezifischen Aspekten bei Krankheiten. eGender wurde unter Verwendung der Open-Source-E-Learning-Plattform Moodle entworfen und entwickelt. Die eGender-Plattform umfasst eine englische und eine deutsche Version der e-Learning-Module: eines mit Schwerpunkt auf Grundkenntnissen und sieben mit Schwerpunkt auf bestimmten medizinischen Disziplinen. Jedes Modul besteht aus mehreren Kursen, die einer Krankheit oder einem Symptomkomplex entsprechen. Selbstorganisiertes Lernen muss durch verschiedene Lernwerkzeuge selbst organisiert werden. Dazu stehen auch Werkzeuge für die Online-Kommunikation und Zusammenarbeit zur Verfügung.

Ergebnisse:

Mehr als 90 Benutzer*innen aus Europa haben sich für die Lernmodule von eGender Medicine registriert. Das Modul, auf das am häufigsten zugegriffen wurde, war „Gender Medicine - Basics“ und Diskussionsforen. Die e-Learning-Module erfüllen die Qualitätskriterien für die Hochschulbildung und werden als Wahl-Master-Modul in dem akkreditierten Studiengang Master of Public Health der Charité - Berlin verwendet

Schlussfolgerungen:

Die eGender-Plattform ist eine flexible und benutzerfreundliche Plattform für den elektronischen Wissensaustausch, die evidenzbasiertes, qualitativ hochwertiges Lernmaterial bietet, das von einer wachsenden Anzahl registrierter Benutzer*innen verwendet wird. Die Lernmodule für eGender-Medizin könnten eine Schlüsselrolle bei der Reform der medizinischen Curricula spielen und in die Ausbildung von Angehörigen anderer Gesundheitsberufe integriert werden.

COMMENTARY

Open Access

eGender—from e-Learning to e-Research: a web-based interactive knowledge-sharing platform for sex- and gender-specific medical education

Ute Seeland^{1,5*}, Ahmad T. Nauman¹, Alissa Cornelis¹, Sabine Ludwig², Mathias Dunkel³, Georgios Kararigas^{1,4,5} and Vera Regitz-Zagrosek^{1,4,5}

From Sex- and gender-based medical education summit
Rochester, MN, USA. 18-19 October 2015

Abstract

Background: Sex and Gender Medicine is a novel discipline that provides equitable medical care for society and improves outcomes for both male and female patients. The integration of sex- and gender-specific knowledge into medical curricula is limited due to adequate learning material, systematic teacher training and an innovative communication strategy. We aimed at initiating an e-learning and knowledge-sharing platform for Sex and Gender Medicine, the eGender platform (<http://egender.charite.de>), to ensure that future doctors and health professionals will have adequate knowledge and communication skills on sex and gender differences in order to make informed decisions for their patients.

Methods: The web-based eGender knowledge-sharing platform was designed to support the blended learning pedagogical teaching concept and follows the didactic concept of constructivism. Learning materials developed by Sex and Gender Medicine experts of seven universities have been used as the basis for the new *learning tools*. The content of these tools is patient-centered and provides add-on information on gender-sensitive aspects of diseases. The structural part of eGender was designed and developed using the open source e-learning platform Moodle. The eGender platform comprises an English and a German version of e-learning modules: one focusing on basic knowledge and seven on specific medical disciplines. Each module consists of several courses corresponding to a disease or symptom complex. Self-organized learning has to be managed by using different learning tools, e.g., texts and audiovisual material, tools for online communication and collaborative work.

Results: More than 90 users from Europe registered for the eGender Medicine learning modules. The most frequently accessed module was “Gender Medicine—Basics” and the users favored discussion forums. These e-learning modules fulfill the quality criteria for higher education and are used within the elective Master Module “Gender Medicine—Basics” implemented into the accredited Master of Public Health at Charité—Berlin.

(Continued on next page)

* Correspondence: ute.seeland@charite.de

¹Institute of Gender in Medicine, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Hessische Str. 3-4, 10115 Berlin, Germany

⁵DZHK (German Centre for Cardiovascular Research) partner site Berlin, Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



(Continued from previous page)

Conclusions: The eGender platform is a flexible and user-friendly electronic knowledge-sharing platform providing evidence-based high-quality learning material used by a growing number of registered users. The eGender Medicine learning modules could be key in the reform of medical curricula to integrate Sex and Gender Medicine into the education of health professionals.

Keywords: eGender, Gender medicine, Higher medical education, Sex differences, e-Learning, Knowledge-sharing platform

Abbreviations: ECTS, European Credit Transfer and Accumulation System; eGender, Electronic Gender Medicine platform; eGender Medicine, Electronic Gender Medicine learning modules; SOL, Self-organized learning

Background

Diseases such as cancer, infections, rheumatic disease, cardiovascular disease, and diabetes show important differences between men and women. For example, the mortality of acute myocardial infarction is higher in younger women than younger men, whereas myocardial infarction generally affects men 10 years earlier than women. Cardiac diseases are more severe in men, but rheumatic diseases are more frequent in women. Men and women also differ in the predisposition for a number of cancers and infections [1–3]. Similarly, sex and gender also have an influence on pharmacodynamics and pharmacokinetics with major effects on drug therapy, ultimately resulting in under- or overdosing. Inadequate polypharmacotherapy and sex-specific drug interactions represent the majority of emergency hospitalizations in elderly women [4]. To improve health outcomes for both men and women in the future is through a more personalized medicine taking into account sex and gender differences.

Sex and Gender Medicine is a novel discipline aiming to personalize both men's and women's health. Sex and Gender Medicine includes biological sex with sociocultural interactions, gender, which collectively lead to differences between men and women in epidemiology, pathophysiology, manifestation, prevention, and treatment of disease.

Students of the health and medical professions need to be sensitized to sex and gender differences from the beginning of their studies of health and disease including epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. In addition, the interaction between doctor and patient cannot be regarded in isolation from their sex and the associated genders. The teaching of Sex and Gender Medicine thus has a key role in enabling the students to recognize sex and gender differences [5]. Students should be aware of their own gender roles and existing unconscious gender stereotypes or biases affecting their activities as doctors [6].

Although several countries have already made progress with the inclusion of Sex and Gender Medicine into undergraduate medical curricula [7–10], the implementation,

however, is still limited [11]. This is mainly due to the lack of adequate learning materials, systematic teacher training, and organized internet-based tools providing innovative communication strategies. Considering that knowledge is the currency of today's economy (Communication of the European Research Area 2012, http://ec.europa.eu/eurax-ess/pdf/research_policies/era-communication_en.pdf) and the need to educate health and medical professionals [12], we generated a database of PubMed indexed publications screened for containing sex- and/or gender-specific analysis [13]. Subsequently, we created an innovative learning and knowledge-sharing platform of Sex and Gender Medicine, the eGender platform (<http://egender.charite.de>).

Aims of the eGender platform

The overall objective of the eGender Medicine learning modules is to highlight sex and gender differences in health and disease by providing a systematic collection of evidence-based teaching material and to process these materials into innovative learning and communication tools, which aim to guarantee individual learning success. Thus, the overall aim is to educate and qualify students, physicians, and scientists in understanding the principles of Sex and Gender Medicine and to give patient-centered specific medical knowledge of sex and gender differences. Therefore, following successful completion of the modules of the eGender Medicine course, users should be able to incorporate a gender perspective from basic concepts and seven disciplines of internal medicine to their daily practice of health care. Moreover, this platform offers the chance for the Sex and Gender Medicine community to develop new fields of interest based on controversial discussions and the realization of new ideas and discoveries within scientific projects.

Target audience

The eGender Medicine learning modules can be employed for various applications in higher education, such as the vocational training of doctors and researchers, the education of postgraduate students in modular master's programs and as additional complementary material to seminars and lectures within curricula for medical

students. Moreover, because of the flexible use of the newly developed learning tools, the course content could be of interest to other health professional groups, such as nurses and dentists, and health professional educators. The learning process and success is based on the personal “learning type,” the time that is invested, and the individual previous knowledge based on acquired educational level.

Methods employed for the generation of the eGender platform

The knowledge-sharing platform is based on the open source software Moodle. The eGender platform consists of a welcome and information page and the password-protected eGender Medicine courses in German and English language. Full access is available after online registration (Fig. 1). A personal profile including specific roles and permissions for students, mentors, and experts is provided.

The eGender platform is located on a Linux-based virtual machine in the data center of Charité-Universitätsmedizin Berlin. The website was built using PHP and JavaScript; web access is enabled via an Apache HTTP server. For optimal usage, the latest version of Mozilla Firefox, Google Chrome, or Internet Explorer is recommended. Front-end

and back-end developers worked on the technical realization of the platform. This led to the creation of learning tools equipped with learning material and learning activities. The learning content and the learning objectives of the courses are based on the results of the European Gender Medicine Curriculum working group project for higher education on Master level finalized in 2011 (EUGIM Gender-Medicine, 502432-LLP-1-DE-ERASMUS-ECDEM) as well as on our own systematic analysis of sex and gender differences in preclinical and clinical science.

The didactical and pedagogical concepts of the eGender Medicine learning modules

The eGender Medicine learning modules provide evidence-based high-quality learning and teaching material in the field of Sex and Gender Medicine using multimodality. Multimodality describes communication practices in terms of the textual, aural, linguistic, spatial, and visual resources, which are used for the development and design of the *learning tools*, provided for each disease and learning objective within the modules. This approach supports the learning process by considering the acknowledged adult learning styles. The three primary learning styles are visual, auditory, and kinesthetic

Herzlich Willkommen auf unserer interaktiven, web-basierten Plattform eGENDER!

eGendermedizin

Nutzen Sie den vom Institut für Geschlechterforschung in der Medizin (GIM) - Charité-Universitätsmedizin Berlin entwickelten eLearning Kurs "eGendermedizin" für Ihre persönliche Weiterbildung unabhängig von Zeit und Ort. Ziel des Kurses ist es, die aus Grundlagen- und klinischer Forschung systematisch erarbeiteten Kenntnisse zu Geschlechterunterschieden in der Medizin für die Praxis nutzbar zu machen.

Die Beachtung von Geschlechterunterschieden als ein Qualitätsmerkmal in der Medizin ist zunehmend anerkannt. Die soziokulturelle Dimension "Geschlecht", im Englischen "Gender" integriert Einflüsse des Lebensstils, der Umgebung, von Stressfaktoren und genetischen Variablen und ist nicht leicht durch andere Parameter zu ersetzen.

Zusammen mit international anerkannten Expertinnen der Gendermedizin hat die Autorin interessante und höchst relevante Inhalte aus den großen Fachdisziplinen der Inneren Medizin zusammengetragen und didaktisch aufgearbeitet.

Lernen lebt auch vom Dialog mit interessierten Kolleginnen und Kollegen. Daher bieten wir Ihnen über unsere "Kommunikationstools" Möglichkeiten zur Diskussion und online Zusammenarbeit. Wir wünschen uns, dass sich über die inhaltliche Arbeit eine aktive Fachgesellschaft Gendermedizin entwickelt mit dem Ziel die Gesundheitsversorgung für Frauen UND für Männer weiter zu verbessern.

[eLearning Kurs deutsch](#)

Welcome to this interactive, web based eLearning platform eGENDER!

eGender Medicine

The eLearning course eGender Medicine aims to help further your knowledge in Gender Medicine. You can independently schedule the place and time of your learning. The Institute of Gender in Medicine (GIM) - Charité University Medicine Berlin developed this advanced training course based on the systematic analysis of gender differences in basic and clinical research. We hope that doctors will be able to integrate these concepts into clinical medicine and use the sex perspective for assessment in their daily practice.

The awareness of gender differences is nowadays accepted as a quality parameter in medicine. The term "gender" integrates behavioural, life style, environmental and stress factors as well as genetic variables and is not easily replaced by other parameters.

The author reviewed and compiled relevant materials on the major medical disciplines based on the European curriculum of "Gender Medicine," which was provided by internationally renowned experts of Gender Medicine.

We have also created "communicative tools" like our forum, chat, and WIKI in order to facilitate conversation between students and experts. Our hope is that our platform will contribute to the forming of an active "gender medicine community!" "Gender Medicine" is a new and challenging field of research in medicine that aims to improve the health of both women and men around the world.

[eLearning course english](#)

Fig. 1 Front page eGender platform

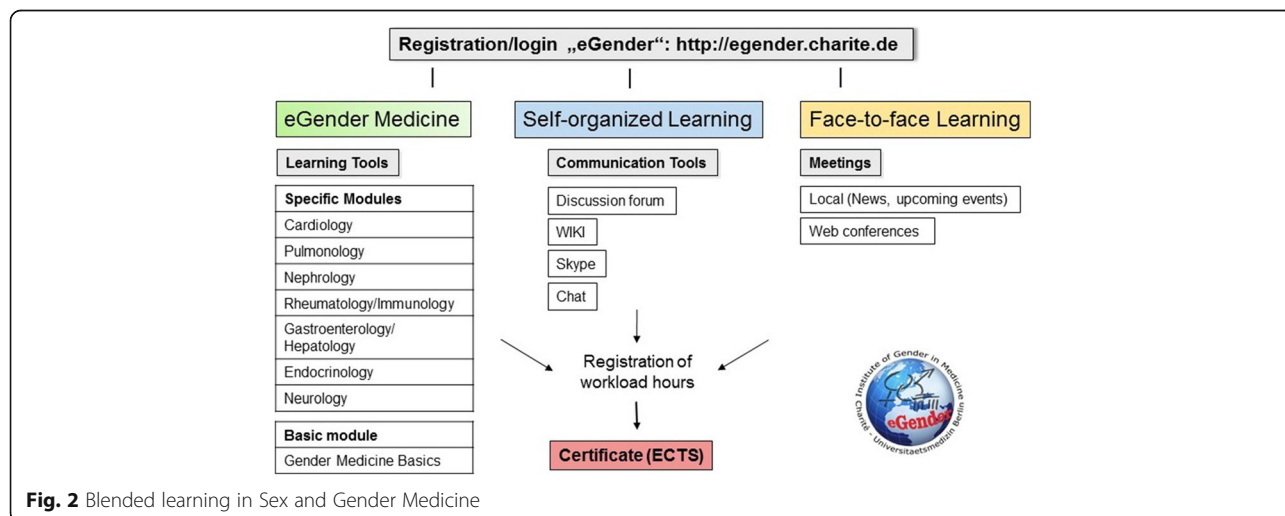
and refer to how a person learns, categorizes, and processes new content. The shift from isolated text being used as the primary source of learning to audiovisual material being utilized more frequently in the digital era makes the learning process more efficient for adults. Following the andragogy principles, adults learn best in an informal situation and having roles as an active participant in the learning process. Adults will learn only what they feel they need to learn and want to know “is it relevant?” [14]. The users of eGender Medicine learning modules have the opportunity to choose from different sources of information, without having to follow a particular order of the learning tools to reach their individual learning goal. Take home messages and summaries are provided giving the opportunity to revise the new acquired knowledge or to monitor new and relevant findings. According to the user’s previous knowledge, time, motivation, and individual learning style, the most suitable *learning tool* is selected in order to reach the desired learning objectives. The e-learning tools are developed with a patient-centered, evidence-based sex and gender perspective and encompass different working materials, such as detailed learning texts, summaries, take home messages, further readings, slides, and videos. Different learning activities are also included, such as interactive tasks with respect to question quiz and term-matching games and the opportunity to listen and discuss the contributions of other experts in the field. These modal elements contribute to the user’s understanding of the specific learning issues.

The most appropriate didactic teaching concept in adult education is constructivism an experience-based theory of learning [15, 16]. This theory assumes that knowledge cannot be arranged objectively but is constructed by each person individually. Learners construct their own understanding and knowledge of the world

through experiencing things and reflecting those experiences. It is a learning process which allows the users of the eGender Medicine learning modules to actively shape their learning environment based on reliable and trust-worthy sources and thus independently of their knowledge. The learners of eGender Medicine modules will be able to combine new information from the learning environment with their previous knowledge in order to advance their own understanding. If the new information, however, disagrees with the previous knowledge or experience and reconciliation of the two is not possible, it will be necessary to change the knowledge structure such that the new information will again become meaningful to the learner.

The pedagogical concept of *blended learning* is a successful strategy combining e-learning with face-to-face learning and online collaboration. Blended learning is facilitated by the effective combination of different modes of delivery, models of teaching, and styles of learning and is based on transparent communication of all parties involved within a module (Fig. 2). The eGender platform supports the concept of blended learning. All subjects are taught following the concept of a spiral curriculum and taking into account the three pillars of the blended learning concept. Increasing complex learning contents are offered in the e-learning modules, in the lectures, in online collaboration tasks as well as tasks and teaching formats aiming at the practical transfer of the acquired knowledge.

The eGender platform offers a wide range of learning contents and effective learning methods for providers of accredited vocational trainings in the field of Gender Medicine on Master level as well as for students in order to fulfill the Bologna criteria and obtain the required European Credit Transfer and Accumulation System (ECTS) points. The eGender learning modules can be



easily integrated into such vocational trainings and master modules with minor adjustments according to the national and local needs.

1. e-Learning: The course completion status gives a direct feedback to the students on the current status of their work, their individual workload hours, and tasks that they still have to effectuate.
2. Online collaboration: The use of communication tools like chats, discussion forums, Skype, and Wiki being offered on each site of the different learning modules provide the opportunity to collaborate with each other, allow teachers/mentors to monitor, and check the work of the students, to provide tasks for the *take home exams* and monitor the time needed and the results achieved.
3. Face-to-face learning: The eGender platform offers the possibility to announce symposia and congresses as “upcoming events” or “latest news.” Therefore, students can be informed on upcoming events close to their place of residence. Most providers offer trainings of 3–5 days including lectures and seminars.

Structure and usage of the eGender Medicine learning modules

The eGender Medicine learning modules consist of 28 different courses (diseases or complexes of symptoms), which are thematically associated to eight modules: Gender Medicine basics, cardiology, pulmonology, nephrology, rheumatology, gastroenterology/hepatology, endocrinology, and neurology. Epidemiological and pharmacological facts are represented within each discipline. All modules and courses are structured in the same way. The main part covering the evidence-based knowledge material are the seven *learning tools* offered for each course. Learning goals and learning content for the eGender Medicine learning modules build on the European Gender Medicine Curriculum for higher education. This material is updated every year and new diseases and disease patterns are added. Three main widgets are provided for each course: (1) learning tools, (2) communication tools, and (3) LINKs to international Gender Medicine communities and databases providing publications in Gender Medicine, e.g., Gender-MedDB (Table 1).

The modular structure of the eGender Medicine courses follows the Bologna criteria with the aim to harmonize the curriculum design all over Europe and to fulfill the criteria for the certification to allocate internationally recognized ECTS points. The widget *course completion status* shows the requirements and the completion status progress. Registration of workload hours is crucial in order to receive a certificate of attendance for the e-learning courses and the opportunity to

apply for ECTS points at the local universities and institutions. It is a common practice to assign ECTS points for higher education and qualifications, which has been completed by an exam.

To raise gender awareness and sensitize users without prior knowledge, the module on *Gender Basics* offers an introduction to the topic. For advanced users, more discipline-focused modules will increase the user’s knowledge on practical aspects of Sex and Gender Medicine and strengthen their ability to use the gender perspective as an assessment and behavioral tool in their daily practice. The stage of knowledge building should always be followed by a section of interaction or discussion to reinforce and expand the students’ understanding of the topic with the input of different professional but also regional backgrounds.

Users are encouraged to interact and work together by using the discussion forum, the Wiki and the chat. The communication tools also give room for mentoring and support by peers, mentors, and experts. The participation in a discussion and the presentation of a group’s findings using the Wiki tool allows for the evaluation of the learning progress of each user.

Success of the eGender Medicine learning modules and proof-of-concept

Statistical analysis of the users’ access data was performed since the test period in January 2014. The server logs collect the information required for establishing the connection, such as the name of the retrieved file, the date and time of retrieval, the amount of data transferred, the web browser, and the requesting domain. These data are statistically evaluated in order to optimize the technical quality and to get information about the popularity ranking of the webpage. Google’s analytics showed 3858 visitors that have had at least one session within the selected date range January 2015–December 2015 where a session is the period time a user is actively engaged with the website. The most sessions were reported from the USA, Germany, and Japan with a growing number of users from Germany, Austria, Italy, Sweden, and Pakistan. The most frequently accessed module was found to be “Gender Medicine—Basics” (Fig. 3), and the registered participants favored the discussion forum over other available communication tools.

Proof-of-concept is the implementation of a Master Module “Gender Medicine—Basics” into the Master Program Public Health (MPH) at the Charité-Universitätsmedizin Berlin. Admission requirements were a bachelor’s degree or minimum of 3-years medical studies or applicants with an equivalent degree of third level education programs, e.g., pharmacology and nursery. The Master Module addressed

Table 1 List of eGender Medicine module and course titles

Module	Course	Key terms
Module 1: Gender Medicine—Basics	1.1 Gender Medicine—Basics	Sex, gender, personalized medicine, gender equality, social determinants of health
Module 2: Gender differences in cardiology	2.1 Cardiovascular risk factors—traditional and new!	Risk factors, pregnancy, autoimmune diseases, Mosca Score, prevention
	2.2 Heart failure diseases	Heart failure with preserved (normal) ejection fraction (HFPEF) or diastolic heart failure, Cardiomyopathies
	2.3 Chronic ischemic heart disease	Chronic ischemic heart disease, pathophysiology
	2.4 Acute coronary syndrome/myocardial infarction	Risk factors, non-obstructive coronary artery disease, symptoms, outcome
Module 3: Pulmonology	3.1 Allergic airway diseases	Asthma, allergic airway disease, environmental factors, genetic predisposition, dyspnea
	3.2 COPD and female smokers	COPD, smoking, shortness of breath, corticosteroids, BODE index, spirometry
	3.3 Lung cancer	Cancer, smoking, CT, estrogen receptor, fatigue
	3.4 Sleep disturbances	Sleep, fatigue, insomnia, obstructive sleep apnea, restless legs, snoring
Module 4: Renal diseases	4.1 Pathophysiology	Endocrine function, testosterone deficiency, uremic state, peritoneal sclerosis
	4.2 Clinics and diagnosis	Chronic renal disease, diabetic nephropathy, albuminuria, diabetes mellitus, polycystic kidney disease
	4.3 End-stage renal disease	ESRD, transplantation, dialysis, age, diabetes
Module 5: Rheumatology	5.1 The immune system	Autoimmunity, humoral- and cell-mediated immunity, antibodies, lymphocytes, cytokines, microchimerism
	5.2 Systemic lupus erythematosus	Autoimmune, inflammatory, renal disease, hypertension, young women, Klinefelter's syndrome
	5.3 Multiple sclerosis	Central nervous system, autoreactive CD4+ T cells, demyelisation, prolactin
	5.4 Rheumatoid arthritis	Inflammation, auto-antibodies, smoking, pregnancy, Anti-TNF α medications
Module 6: Gastroenterology/hepatology	6.1 Autoimmune diseases	Autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, fetal microchimerism, cirrhosis, fatigue, anorexia, amenorrhea
	6.2 Infectious diseases	Hepatitis B virus, hepatitis C virus, infection, HBsAg seroconversion, hepatocellular carcinoma, liver fibrosis, viral genotype
	6.3 Mechanical diseases	Erosive reflux disease, non-erosive reflux disease, lower esophageal sphincter, hiatal hernias, heartburn, Barrett's esophagus
	6.4 Functional diseases	Abdominal pain, psychological distress, widespread gastrointestinal disorder
	6.5 Multifactorial diseases	Ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammation, X chromosome, menstrual cycle, pregnancy, immunosuppression
Module 7: Endocrinology	7.1 Insulin resistance and beta-cell secretion	Pre-diabetes, diabetes mell., obesity, OGTT, IGT, PCOS
	7.2 Appetite and weight gain	Obesity, lifestyle, disease, stress, puberty, adiponectin, energy metabolism, BMI
	7.3 Bone structure and osteoporosis	Primary osteoporosis, secondary osteoporosis, osteoporotic fractures, periosteal growth, bone mineral density, menopause
Module 8: Neurology	8.1 Inflammatory neurological diseases	multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, demyelination of neurons, central nervous system, inflammation, autoreactive CD4+ T cells, autoimmune diseases, TNF α , interferon
	8.2 Degenerative neurological diseases	Alzheimer's disease, Parkinson's disease, dementia, agitation, depression, strogen, β -amyloid plaque, brain function, dopamine, rigidity, tremor, functional disability
	8.3 Epilepsy	Seizures, catamenial epilepsy, teratogenic effect of antiepileptic drugs
	8.4 Stroke	Cardio-embolic, atherosclerotic and lacunar stroke, atrial fibrillation, hypertension

medical doctors, social scientists in the medical field, health care professionals, and pharmacologists.

The Master Module aimed at teaching the fundamental principles and scientific standards of Sex and Gender

Medicine in selected medical disciplines: introduction in gender medicine, methodology of gender-specific research, cardiology, endocrinology, neurology, pulmonology, pharmacology, psychosocial aspects, prevention, and men's health.

Module 1: Gender Medicine	26
Module 2: Cardiology	16
Module 3: Pulmonology	23
Module 4: Nephrology	5
Module 5: Rheumatology	6
Module 6: Gastroenterology/ Hepatology	6
Module 7: Endocrinology	6
Module 8: Neurology	8
Total Enrollments	96

Fig. 3 Total enrollments in eGender medicine learning modules

The module addressed the learning objectives and enabled the students:

1. To write a succinct and concise analysis of case histories including gender-specific aspects of medical diagnosis and treatment
2. To recognize that gender determines the outcome of numerous widespread diseases and influences therapy, medication, prevention, and rehabilitation
3. To explain gender and sex differences in diagnoses and therapy and illustrated these with examples
4. To perform online literature research with regard to gender-specific medical questions
5. To improve their communication skills, combine and interpret evidence-based medical knowledge, and argue in peer groups in favor of the necessary medical approach and treatment

In 2011, 14 participants with different academic and professional background attended the Master Module. They were asked to fill in a questionnaire with 25 questions focusing on the learning progress, course content, learning materials, facilities, assessment, and course organization. The questionnaire contained questions with a Likert scale (do not agree = 1 to strongly agree = 3) and open questions. Seven participants (out of 14) returned the questionnaire. The participants considered their achieved learning progress as having fulfilled their expectations (45 % “agree” and 55 % “strongly agree”). Twenty-nine percent considered the assessment within the module as “good” and 71 % as “excellent.” One participant replied, “I found the program to be very organized; there was a course outline of the key points, as well as notes on expected outcomes.”

In 2012, the same questionnaire was used. Ten were returned (out of 25). Fifty percent of the participants agreed that the objectives of the modules were clearly defined, and 100 % thought that the module improved their academic skills (80 % “agree,” 20 % “strongly agree”). Forty percent agreed that the module and its content are useful for their work as physician/medical specialist, and 20 % strongly agreed to this.

In 2013, the vocational training for Gender Medicine was evaluated with nine questions using the Likert scale from 1 = “excellent” to 6 = “insufficient” and four open questions. The questions were covering aspects like the overall quality of the module, course content, usability, selected teachers, organization, networking possibilities, and facilities. Seven questionnaires were returned (out of 15). The mean score of the overall quality of the module was 1.4 and 1.6 of the course content, its usefulness and transfer to the professional context was rated with a mean score of 1.3, achieved expectations with a mean score of 1.9, and planning and organization with a mean score of 1.1. One participant stated “Great pedagogical concept, very good material, excellent management, I had the feeling that every minute of each lecture was important and useful for me”.

Discussion

The eGender platform is a novel and innovative knowledge-sharing platform important for sex and gender medical education. The eGender Medicine learning modules contribute to excellence in health professions education, fostering innovation in the field of Sex and Gender Medicine and research, ultimately enhancing sustainability for knowledge transfer and incentives for new research projects. It makes education for health-related and medical professionals and researchers more responsive to social needs. This approach supports the implementation of Sex and Gender Medicine knowledge into health professions education and research and fosters personalization in medicine aiming at improving the health status of men and women worldwide.

e-Learning is very flexible in contrast to printed books—it is dynamic, changing, and adapting itself to new social situations, new technologies and new forms of learning [17]. This concept is of special importance for a new discipline like the Sex and Gender Medicine, with an extensive discussion about the next steps to develop more effective methods and statistical analysis approaches, which could be used for answering sex- and gender-sensitive basic research questions to improve the

evidence-based data of the impact of sex and gender on diseases and on prevention measures. As an educational tool, the eGender platform is suitable to be used as a complementary self-study tool or as a stand-alone tool for courses or workshops on Sex and Gender Medicine.

Barriers for the e-learning approach could be that students and institutions are often not sufficiently prepared for the choices that present themselves in an e-learning context. This leads to an overtaxing of students and teachers especially in the beginning. This can be solved by educating students and experts for mentoring and providing a helpdesk for any questions concerning the use of the platform. Another barrier might be to develop didactic material for different target groups. This barrier will be overcome by involving experts in the field of didactics and front-end developers to develop new user-friendly learning environment and by conducting expert discussions among all stakeholders.

The need to implement sex and gender aspects into medical curricula as a compulsory part of the studies requires cultural and conceptual changes. Simunovic, V. J. et al. [18] assessed attitudes towards curriculum reforms in different academic, economic, and social environments among 776 teachers from two Western European medical schools, i.e., Belgium and Denmark, and seven medical schools in three countries in post-communist transition, i.e., Croatia, Slovenia, Bosnia, and Herzegovina. The data showed that teaching staff from medical schools in Bosnia and Herzegovina had a more positive attitude towards reforms of the medical curriculum than those from medical schools in Croatia or Slovenia or Western Europe. Significant predictors of positive attitudes towards medical curriculum reform in post-communist transition countries, but not in Western European schools, were younger age and female gender in Bosnia and Herzegovina. These aspects have to be considered when thinking about a time-frame for integrating Sex and Gender Medicine curriculum globally. The feasibility of curriculum reforms has already been shown by several universities, such as Charité- Universitätsmedizin Berlin [19], Radboud University Nijmegen in the Netherlands [7], Karolinska Institute in Sweden [20], several universities in Austria [8], Italy, Canada [10], and the USA [21]. Usage of the eGender Medicine learning modules could help to accelerate this process.

Conclusions

The eGender Medicine learning modules provide a pedagogically justified and appropriate opportunity to disseminate evidence-based sex- and gender-sensitive knowledge in medicine. It helps to implement Sex and Gender Medicine into health professions education with the aim to get a prominent place of sex and gender aspects in medical curricula and innovative research.

Access to knowledge in a timely efficient and economical manner and the option to communicate sufficiently within the Sex and Gender Medicine community will foster awareness of sex- and gender-responsible research, science, and medical care.

Acknowledgements

We thank all experts, who gave their permission to publish parts or full texts of their learning material and to show the videos they are involved.

Declarations

This article has been published as part of *Biology of Sex Differences* Volume 7 Supplement 1, 2016: Sex and Gender in Medical Education and proceedings from the 2015 Sex and Gender Education Summit. The full contents of the supplement are available online at <https://bsd.biomedcentral.com/articles/supplements/volume-7-supplement-1>.

Funding

This work and publication was supported by grants from the Federal Ministry of Education and Research (BMBF, No. 01FW1201) and DZHK (German Centre for Cardiovascular Research).

Availability of data and materials

A one-time registration is required. Access to the eGender platform (<http://egender.charite.de>) and direct access to the "eGender Medicine" e-Learning modules (<http://egender.charite.de/en>) are available.

Authors' contributions

US contributed to the conception and design and acquisition and analysis of data and drafted the manuscript. NT, AC, and MD contributed to the conception, design, and analysis of data. SL contributed to the drafting of the manuscript. GK and VR-Z drafted the manuscript and revised it critically for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

All authors approved the manuscript submission.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Author details

¹Institute of Gender in Medicine, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Hessische Str. 3-4, 10115 Berlin, Germany. ²Department of Medical Education and Student Affairs, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. ³Structural Bioinformatics Group, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. ⁴Center for Cardiovascular Research (CCR), Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. ⁵DZHK (German Centre for Cardiovascular Research) partner site Berlin, Berlin, Germany.

Published: 14 October 2016

References

1. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in clinical medicine. In: Regitz-Zagrosek V, editor. Handbook of experimental pharmacology 214. Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 3–22.
2. Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender aspects in clinical medicine. Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.
3. Schenck-Gustafsson K, DeCola PR, Pfaff DW, Pisetsky DS. Handbook of clinical gender medicine. Basel: Karger; 2012.
4. Seeland U, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in cardiovascular drug therapy. In: Regitz-Zagrosek V, editor. Handbook of experimental pharmacology 214. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg; 2012. p. 211–36.
5. Hall JA, Irish JT, Roter DL, Ehrlich CM, Miller LH. Gender in medical encounters: an analysis of physician and patient communication in a primary care setting. *Health Psychol.* 1994;13:384–92.
6. Hamberg K. Gender bias in medicine. *Women's Health.* 2008;4:237–43.

7. Verdonk P, Mans LJ, Lagro-Janssen AL. Integrating gender into a basic medical curriculum. *Med Educ.* 2005;39:1118–25.
8. Hochleitner M, Nachtschatt U, Siller H. How do we get gender medicine into medical education? *Health Care Women Int.* 2013;34:3–13.
9. Phillips S. The social context of women's health: goals and objectives for medical education. *CMAJ.* 1995;152:507–11.
10. Zelek B, Phillips SP, Lefebvre Y. Gender sensitivity in medical curricula. *CMAJ.* 1997;156:1297–300.
11. Miller VM, Flynn PM, Lindor KD. Evaluating sex and gender competencies in the medical curriculum: a case study. *Gend Med.* 2012;9:180–6. e3.
12. Legato MJ. Gender-specific medicine in the genomic era. *Clin Sci.* 2016;130:1–7.
13. Oertelt-Prigione S, Gohlke BO, Dunkel M, Preissner R, Regitz-Zagrosek V. GenderMedDB: an interactive database of sex and gender-specific medical literature. *Biol Sex Differ.* 2014;5:7.
14. Henschke J. Andragogy website: studies in andragogy and adult education. 2003; Available from: <http://www.umsl.edu/~henschkej>. Accessed 01 May 2016
15. Duffy TM, Cunningham DJ. Constructivism: implications for the design and delivery of instructions. In: Jonassen DH, editor. *Handbook of research for educational communications and technology.* New York: Macmillan Library Reference; 1996. p. 170–98.
16. Tavangarian D, Leypold ME, Nölting K, Röser M, Voigt D. Is e-learning the solution for individual learning? *Electronic J e-Learning.* 2004;2:273–80.
17. Andrews R. Does e-learning require a new theory of learning? Some initial thoughts. *J Educ Res Online (JERO).* 2011;3:104–21.
18. Simunovic VJ, Hren D, Ivanis A, Dorup J, Krivokuca Z, Ristic S, et al. Survey of attitudes towards curriculum reforms among medical teachers in different socio-economic and cultural environments. *Med Teacher.* 2007;29:833–5.
19. Ludwig S, Oertelt-Prigione S, Kurmeyer C, Gross M, Gruters-Kieslich A, Regitz-Zagrosek V, et al. A successful strategy to integrate sex and gender medicine into a newly developed medical curriculum. *J Women's Health.* 2015;24:996–1005.
20. Education at center for gender medicine Stockholm, Sweden: Karolinska Institute. Available from: <http://ki.se/en/research/education-at-centre-for-gender-medicine>. Accessed 20 Feb 2016.
21. Texas Tech University HSC, School of Medicine. Sex and gender-based medicine curriculum. Available from: http://www.ttuhs.edu/som/curriculum/sgbm_curriculum.aspx. Accessed 20 Feb 2016.

„Gelernt wird nur, was geprüft wird“ – das ist ein übermitteltes Sprichwort mit wahren Charakter. Aus diesem Grund reicht es nicht aus die einzelnen Hochschulen davon zu überzeugen, die gendermedizinische Lehre flächendeckend und über das gesamte medizinische Curriculum zu implementieren, sondern das Verankern der Lerninhalte in Prüfungsfragen für die Studierenden, erscheint ein ergänzender Weg zu sein. Um eine Datenbasis zu schaffen, haben wir das Vorbereitungsmaterial zu den sex- und gendermedizinischen Lerninhalten für das medizinische Staatsexamen qualitativ und quantitativ analysiert und mit den Lernmaterialien, die in den USA von den meisten Studierenden genutzt werden, verglichen.

2.8 Quantitative und qualitative Analyse von Lerninhalten zu Sex und Gender in den Vorbereitungsmaterialien für das medizinische Staatsexamen in Deutschland und den USA

Originalarbeit

Schluchter H, Nauman AT, Ludwig S, Regitz-Zagrosek V, **Seeland U.**

Quantitative and Qualitative Analysis on Sex and Gender in Preparatory Material for National Medical Examination in Germany and the United States. *J Med Educ Curric Dev.* 2020 Jan 10;7:2382120519894253. PMID: 32363236; PMCID: PMC7180954.

<https://doi.org/10.1177/2382120519894253>

Open Access

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Originalarbeit. Übersetzung durch die Autorin.

Hintergrund:

Geschlechtersensible Medizin (SGBM) sollte ein obligatorischer Bestandteil der medizinischen Ausbildung sein. Wir haben die Quantität und Qualität der sex- und genderspezifischen Inhalte von e-Learning-Materialien verglichen, die häufig von deutschen und amerikanischen Medizinstudent*innen für die Vorbereitung auf das nationale medizinische Staatsexamen verwendet werden.

Methoden:

Die systematische quantitative und qualitative, zeilenweise Analyse der am häufigsten genutzten Vorbereitungsmaterialien AMBOSS 2017[®] und USMLE Step 1 Lecture Notes (2017) von KAPLAN MEDICAL[®] wurde zwischen April und Oktober 2017 durchgeführt. Die Fächer wurden einem der drei Hauptfachbereiche zugeordnet: Klinische Fächer, Verhalten- und Sozialwissenschaften und Pharmakologie. Die qualitative Analyse umfasste die binäre Kategorisierung in sex (biologisches Geschlecht) und gender (soziokulturelles Geschlecht)

und die Qualifizierung hinsichtlich einer pathophysiologischen Erklärung für die geschlechterspezifischen Unterschiede.

Ergebnisse:

Bezogen auf den gesamten Lerninhalt von AMBOSS und KAPLAN betrug der sex- und genderspezifische Anteil des Inhalts der klinischen Fächer bei AMBOSS 26,8% ($\pm 8,2$) und bei KAPLAN 21,1% ($\pm 10,2$). Die Anzahl der Lerninhalte zu sex- und genderspezifischen Fakten im Fachbereich Verhaltens- und Sozialwissenschaften unterschied sich signifikant zwischen AMBOSS und KAPLAN ($4,4\% \pm 3,1\%$ vs. $10,7\% \pm 7,5\%$; $p=0.044$). Die meisten Lerninhalte bezogen sich auf die biologischen Geschlechterunterschiede. Die wenigsten Lernkarten und Lerntexte enthielten eine detaillierte pathophysiologische Erklärung für die geschlechterspezifischen Unterschiede. Das in den für das Staatsexamen vorbereitenden Lernmaterialien bereitgestellte Wissen stellt nur einen kleinen Teil dar, bezogen auf die Fakten, die bereits zu biologischen- und soziokulturellen Geschlechterunterschieden bekannt sind.

Schlussfolgerungen:

Die vorbereitenden Lernmaterialien für die medizinischen Prüfungen in Deutschland und den USA befassen sich fast ausschließlich mit biologischen Geschlechterunterschieden. Dagegen ist die soziokulturelle Dimension unterrepräsentiert. Es sind viel mehr evidenzbasierte Fakten zu Geschlechterunterschieden bekannt, so dass der absolute Anteil der integrierten Fakten zu klein ist und nicht ausreichend, um die Bedeutung der geschlechtersensiblen Medizin als integraler Bestandteil der patientenzentrierten Medizin widerzuspiegeln.

Quantitative and Qualitative Analysis on Sex and Gender in Preparatory Material for National Medical Examination in Germany and the United States

Helena Schluchter¹, Ahmad T Nauman¹, Sabine Ludwig², Vera Regitz-Zagrosek^{1,3,4} and Ute Seeland^{1,4} 

¹Institute of Gender in Medicine (GiM), Charité—Universitätsmedizin Berlin, Germany. ²Institute of Medical Sociology and Rehabilitation, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Germany. ³Center for Cardiovascular Research (CCR), Charité—Universitätsmedizin Berlin, Germany. ⁴DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Berlin, Germany.

Journal of Medical Education and Curricular Development
Volume 7: 1–11
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/2382120519894253



ABSTRACT

BACKGROUND: Sex- and gender-based medicine (SGBM) should be a mandatory part of medical education. We compared the quantity and quality of sex- and gender-related content of e-learning materials commonly used by German and American medical students while preparing for national medical examinations.

METHODS: Quantitative, line-by-line analysis of the preparatory materials AMBOSS 2017 and USMLE Step 1 Lecture Notes (2017) by KAPLAN MEDICAL was performed between April and October 2017. Subjects were allocated to one of the three main fields: *clinical subjects, behavioral and social science, and pharmacology*. Qualitative analysis comprised binary categorization into sex- and gender-based aspects and qualification with respect to the presence of a pathophysiological explanation for the sex or gender difference.

RESULTS: In relation to the total content of AMBOSS and KAPLAN, the sex- and gender-based share of the clinical subjects content was 26.8% (± 8.2) in AMBOSS and 21.1% (± 10.2) in KAPLAN. The number of sex- and gender-based aspects in the behavioral and social science learning material differed significantly for AMBOSS and KAPLAN ($4.4\% \pm 3.1\%$ vs $10.7\% \pm 7.5\%$; $P = .044$). Most of the sex- and gender-related content covered sex differences. Most learning cards and texts did not include a detailed pathophysiological explanation for sex- or gender-based aspects. The knowledge provided in the preparatory documents represents only a small part of facts that are already known about sex and gender differences.

CONCLUSIONS: The preparatory materials focused almost exclusively on biological sex differences and the sociocultural dimension in particular is underrepresented. A lot more evidence-based facts are known and should be integrated into the materials to reflect the importance of SGBM as an integral component of patient-centered medicine.

KEYWORDS: Sex- and gender-based medicine, medical education, sex differences, e-learning, national medical examination, learning material

RECEIVED: October 27, 2019. **ACCEPTED:** October 29, 2019.

TYPE: Original Research

FUNDING: The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by the German Society of Gender in Medicine (DGesGM®). We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Funds of Charité—Universitätsmedizin Berlin.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS: The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

CORRESPONDING AUTHOR: Ute Seeland, Institute of Gender in Medicine (GiM), Charité—Universitätsmedizin Berlin, Hessische Str. 3-4, Berlin 10115, Germany. Email: ute.seeland@charite.de

Introduction

Medical knowledge of biological sex differences as well as the awareness of socially constructed characteristics of the individual (gender) are recommended to use for diagnosis and therapy in daily clinical practice. Therefore, sex- and gender-based medicine (SGBM), as an integral component of patient-centered medicine, should be a mandatory part of medical education and national medical exams.^{1,2}

Based on the definition of “sex and gender” used by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and the Institute of Gender in Medicine in Germany, “gender” is a psychosocial construct comprising four main features: gender roles, gender identity, gender relations, and institutionalized gender. “Sex” refers to a set of biological attributes in humans and animals. It is primarily associated with physiological features

including chromosomes, gene expression, hormone levels and function, and reproductive/sexual anatomy.^{3,4} Neither sex nor gender should be looked at solely due to their reciprocal influence of each other, and their joint impact on health.⁵ The study by Pelletier et al.⁶ laid the groundwork for the objective measurement of gender. This new ability to quantify the effect size of gender aspects in studies will lead to much more knowledge about the risk factors that contribute to the onset of disease.

Incorporation and translation of new facts based on sex and gender research into educational programs is challenging though.^{7,8} While medical curricula vary widely between universities, all medical students take nationwide standardized examinations, which therefore function as indicators for the governmental framework regarding the implementation of SGBM into medical education. Neither the German nor the



American regulatory guidelines on medical licensing explicitly incorporate sex- or gender-based aspects in their learning outcomes apart from reproductive aspects and sexual disorders.⁹⁻¹¹

To examine the extent of the implementation of SGBM and therefore the students' sex- and gender-related medical knowledge, this study analyzes the learning material used to prepare for standardized national medical exams. All German medical students take the German state examination, a 3-day written, multiple-choice exam, at the end of their fifth year at university and before entering the 1-year clinical internship. The American counterpart with a comparable scope and value, the USMLE Step 1, is a 1-day written, multiple-choice exam, most medical students take at the end of their second year in medical school.

This study analyzes the e-learning materials of AMBOSS 2017 (<https://amboss.miamed.de>), a web-based knowledge platform used by 95% of German medical students to prepare for the German state examination,¹² and of USMLE Step 1 Lecture Notes (2017), an e-book series by KAPLAN MEDICAL, one of the leading companies in the test prep industry, and used by thousands of American students,¹³ to test the hypothesis that the preparatory materials for the German and the American national medical exams incorporate sex- and gender-related content based on the already published scientific knowledge and that German and American medical students are therefore equally well prepared in the field of SGBM.

Methods

AMBOSS is a continuously updated, web-based knowledge platform, offering, inter alia, a comprehensive set of learning cards that cover the topics tested in the German state examination. The annually revised KAPLAN e-book series comprises seven volumes, each tailored for an examination subject of the USMLE Step 1. The subjects included in the analysis were allocated to one of the 3 main fields: *clinical subjects*, *behavioral and social science*, and *pharmacology*. To increase comparability, subjects specific to only one of the learning resources were not included in the analysis.

For a systematic analysis of sex- and gender-related content, a last year medical student who has been trained in sex and gender medicine for 3 years at the Institute for Gender in Medicine at Charité—Universitätsmedizin Berlin performed a line-by-line analysis of the preparatory materials between April and October 2017 and was observed by a senior medical scientist expert for SGBM. Furthermore, a second expert in the field analyzed a randomly selected and representative sample size of the reviewed content with an inter-rater reliability (IRR) of 92.50%.

For the quantitative analysis of the respective preparatory material's sex and gender awareness, each AMBOSS learning card and KAPLAN e-book chapter were assessed for the presence of sex- or gender-based aspects with respect to the eight categories: *epidemiology*, *prevention*, *pathophysiology*, *clinical presentation*, *diagnostics*, *therapy*, *prognosis*, and *pregnancy*. A section counted as sex- and gender-aware if there was at least one sex- or gender-based aspect included. After determining each

subject's share of sex- and gender-related content, the overall sex- and gender-awareness percentage for every main field was calculated. We used the weighted arithmetic mean of the respective subjects' sex- and gender-awareness scores, considering their differing shares of the overall content.

The second step comprised the qualitative coding of the preparatory material by (1) binary categorization into sex-based aspects (biological differences of women and men) and gender-based aspects (socially constructed traits/characteristics attributed to an individual) and (2) qualification with respect to the presence or absence of a (patho-)physiological explanation for the stated sex or gender differences.

Statistical analysis

Descriptive and statistical data analyses were conducted using Microsoft Excel for Macintosh 16.12 and IBM SPSS Statistics 24 (Released 2016; IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 24.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA), respectively. Inter-rater reliability was measured as the percent agreement between raters. Data were expressed in percentages for nominal variables. Significance of differences in sex- and gender-related content was calculated using Pearson chi-square test. A *P* value less than .05 was considered statistically significant.

Results

The distribution of the allocated subjects differed slightly between AMBOSS and KAPLAN. The learning material allocated to the category *clinical subjects* was 51.76% in AMBOSS and 35.71% in KAPLAN; 9.41% in AMBOSS and 14.29% in KAPLAN for *behavioral and social science*; and 5.8% in AMBOSS and 14.29% in KAPLAN for *pharmacology*. Subjects which presented with little content or were specific to either AMBOSS or KAPLAN were excluded from the analysis (Supplementary Table 1).

Quantitative analysis of the percentage of sex- and gender-related content of all analyzed subjects showed 84.2% within the *immunology/rheumatology* section of AMBOSS and 50% within the KAPLAN counterpart ($P < .1$). Sex- or gender-based aspects were mentioned in 35.7% of the AMBOSS learning cards covering the subject *occupational and environmental medicine*. Its counterpart, the KAPLAN chapter *social sciences*, did not contain a single sex- or gender-based aspect ($P < .05$). Analyzing the *psychiatry* content, 46.9% in AMBOSS, compared to 76.9% of KAPLAN *behavioral science* section, mentioned sex- or gender-based facts ($P < .1$). For the following subjects, the difference between the percentage of sex- and gender-related content of the AMBOSS and the KAPLAN learning material was less than 10%: *endocrinology/endocrine pathology*, *hepatogastroenterology/hepatogastrointestinal pathology*, *nephrology/renal pathology*, *pneumology/respiratory pathology*, and *pharmacology*. *Epidemiology* was identified as the only subject in both preparatory materials that contained at least one sex- or gender-based aspect in every e-learning card or e-chapter (sex- and gender-awareness of 100%).

Table 1. Proportion of sex- and gender-related content of main fields in relation to total content of AMBOSS and KAPLAN.

MAIN FIELD	AMBOSS (100%)	KAPLAN (100%)	P VALUE
Clinical subjects			
Total content (%)	51.76	35.71	
S&G-related content (SD%)	26.83 (± 8.2)	21.12 (± 10.2)	.306
Behavioral and social science			
Total content (%)	9.41	14.29	
S&G-related content (SD%)	4.39 (± 3.1)	10.71 (± 7.5)	.044*
Pharmacology			
Total content (%)	5.88	14.29	
S&G-related content (%)	3.80	7.87	.341

Abbreviations: S&G, sex and gender; SD, standard deviation.

* $P < .05$.

In relation to the total content of AMBOSS and KAPLAN (Table 1), the sex- and gender-based share of the AMBOSS clinical subjects e-learning cards was 26.8% (\pm SD 8.2%) and the KAPLAN counterpart 21.1% (\pm SD 10.2%). The percentage of sex- and gender-related content within the *behavioral and social science* learning material differed significantly between AMBOSS and KAPLAN (4.4% \pm 3.1% vs 10.7% \pm 7.5%; $P = .044$). Within the main field *pharmacology*, 3.8% of the AMBOSS learning cards were sex- and gender-aware in comparison to 7.9% of the KAPLAN *pharmacology* chapters, however not significantly different.

Figure 1A and B show the distribution of the sex- and gender-based aspects to the eight categories in the main fields *clinical subjects* and *behavioral and social science*. Approximately half of the sex- and gender-based aspects belonged to the category *epidemiology*. AMBOSS put further emphasis on the categories *clinical presentation*, *diagnostics*, and *therapy*. KAPLAN, however, focused on *pathophysiology* and *clinical presentation*. Learning material presenting facts concerning *pregnancy* was included in both. In the *clinical subjects* content, the following categories demonstrated significant differences between AMBOSS and KAPLAN: *epidemiology* (48.1% vs 39.7%; $P = .024$), *pathophysiology* (2.5% vs 28.5%; $P < .001$), *diagnostics* (9.8% vs 3.7%; $P = .002$), *therapy* (5.6% vs 0.7%; $P = .001$), and *pregnancy* (14.3% vs 9.4%; $P = .045$). The *behavioral and social science* content of AMBOSS and KAPLAN differed significantly in the following categories: *pathophysiology* (0% vs 14.6%; $P = .002$) and *diagnostics* (7.0% vs 0%; $P = .009$).

The pharmacological content of both AMBOSS and KAPLAN (Figure 1C) focused on sex- and gender-based aspects regarding therapy (43.6% vs 58.8%; $P = .052$), including differences in side effects between women and men and special instructions for the medical care of pregnant women, stating particular indications and contraindications.

The overwhelming majority of the sex- and gender-related content in the preparatory material covered sex-based and therefore biological aspects (Table 2). Neither the *clinical subjects* nor the *pharmacology* content of either learning resource contained a single gender-based aspect. With 86.0% and 86.5%, sex-based aspects also predominated in the *behavioral and social science* content of AMBOSS and KAPLAN.

Most learning cards and texts did not include a detailed pathophysiological explanation for sex or gender differences with a similar distribution pattern between the learning resources (Table 3). The *pharmacology* content contained the biggest share of explained sex- and gender-based aspects with 34.6% for AMBOSS and 23.5% for KAPLAN.

Discussion

The results indicate that the preparatory materials frequently used for preparing for the German and the American national medical exams contain sex- and gender-related content. Nevertheless, there is a lack of quantity and quality in regard to covering SGBM topics.

The main findings of the data analysis are as follows: (1) the overall lack of explicitly gender-related content in AMBOSS and KAPLAN, (2) the lack of a higher educational level regarding the comprised sex- and gender-based aspects in both preparatory materials, and (3) the significantly higher share of sex- and gender-related content incorporated in the main field *behavioral and social science* in KAPLAN compared to AMBOSS.

The vast majority of the included SGBM aspects in both learning materials comprised sex differences. This imbalance between biological facts (sex) and gender-based content (sociocultural aspects) could be explained by the challenge of measuring gender accurately. The study by Pelletier et al⁶ laid the groundwork for the objective measurement of gender. They ranked patients having suffered from premature acute coronary

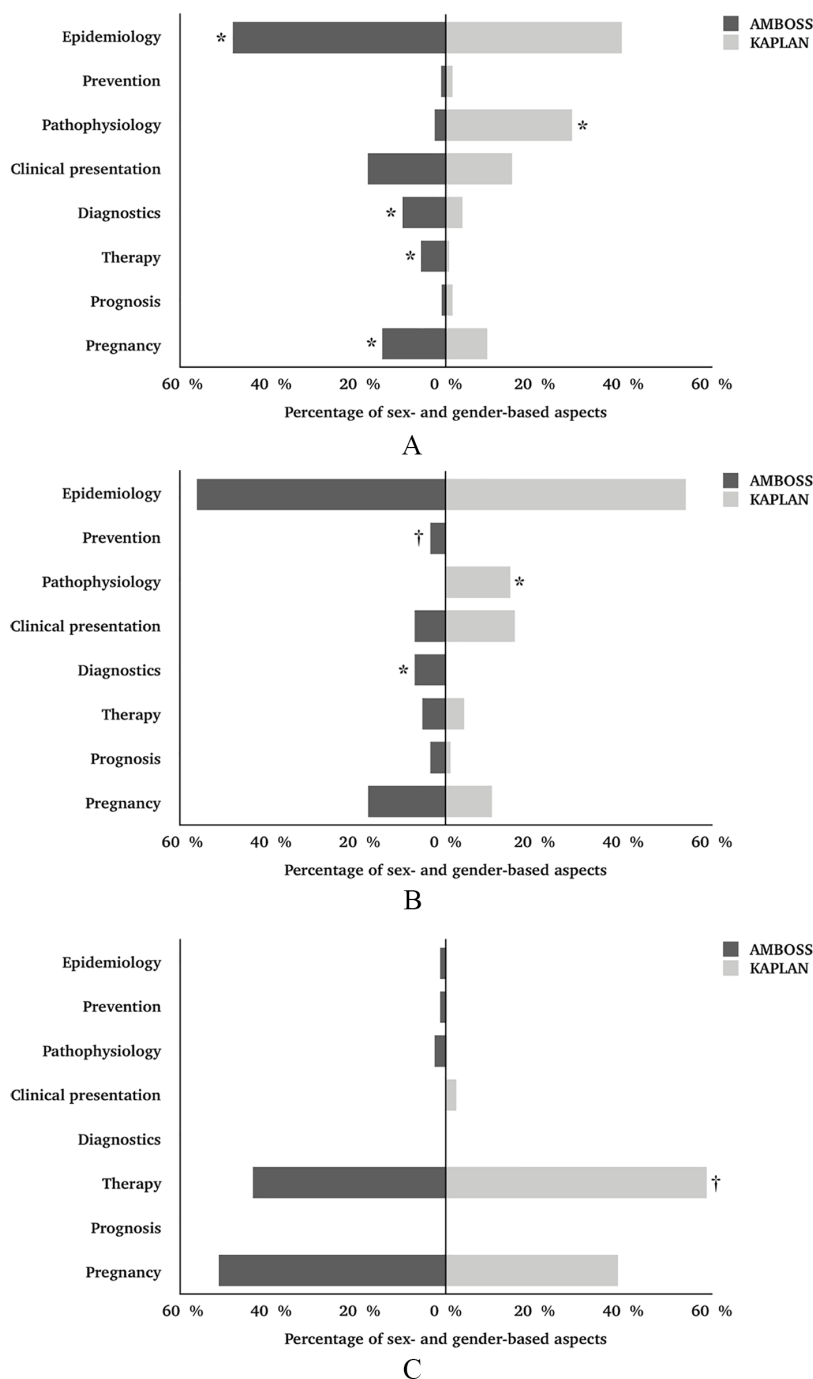


Figure 1. Distribution of sex- and gender-based aspects to eight categories in the main fields: (A) clinical subjects, (B) behavioral and social science, and (C) pharmacology. Comparison of AMBOSS and KAPLAN. * $P < .05$; † $P < .1$.

syndrome on a masculinity/femininity-continuum according to their answers to a detailed questionnaire on sociocultural (gender) determinants (eg, income, education, social networks, environment, health literacy, cultural values), thus determining an individual's gender score in addition to an individual's biological sex. When implemented in clinical trials, this questionnaire will support and advance further research on sociocultural risk factors for diseases, and the obtained findings could lead to new gender-based preventive approaches.

Nevertheless, there are already sex- and gender-based facts that should be added as soon as possible to the exam questions pool. For example, atrial fibrillation increases embolic risk in women more than in men. Thus, at a societal level, women bear a greater burden of stroke than men.¹⁴⁻¹⁶ Heart failure (HF) is commonly associated with reduced ejection fraction (HFREF). However, this connection is predominantly found in men, whereas women more often suffer from HF with preserved ejection fraction (HFPEF).¹⁷⁻¹⁹ These symptoms occur based

Table 2. Qualitative analysis of preparatory material separated according to sex-based aspects and gender-based aspects, comparison of AMBOSS and KAPLAN.

MAIN FIELDS	PREPARATORY MATERIAL WITH S&G-BASED ASPECTS, N (%)	
	AMBOSS	KAPLAN
Clinical subjects	551 (100)	267 (100)
Sex-based aspects	551 (100)	267 (100)
Gender-based aspects	0 (0)	0 (0)
Behavioral and social science	57 (100)	96 (100)
Sex-based aspects	49 (85.96)	83 (86.46)
Gender-based aspects	8 (14.04)	13 (13.54)
Pharmacology	78 (100)	85 (100)
Sex-based aspects	78 (100)	85 (100)
Gender-based aspects	0 (0)	0 (0)

Abbreviations: S&G: sex and gender.

on diastolic dysfunction. Increased arterial pulse wave velocity (PWV ≤ 9.7 m/s) and waist circumference >80 cm in postmenopausal women are associated with an increased risk of myocardial diastolic dysfunction.²⁰ Peripartum cardiomyopathy is a potentially life-threatening condition with multiple predisposing factors.²¹ Therefore, it should be added to the exam topics as well. Diabetes is a stronger risk factor for vascular disease in women than in men.²² Clinical presentation of systemic lupus erythematosus differs between women and men.²³⁻²⁵ Women present with earlier onset of disease and more frequent relapses of multiple sclerosis (MS). However, progression is faster, and outcome is worse in men with MS.^{26,27} A lot more evidence-based facts should be included in the exam questions pool. For additional information and literature on these facts, please refer to Table 4 highlighting knowledge gaps by way of example.

Epidemiological sex- and gender-based aspects accounted for a large number of the total amount of detected data. The predominant absence of pathophysiological explanations for sex and gender differences supports the conclusion that sex- and gender-related content only serves as additional information. This could be caused by a lack of scientific evidence in regard to the pathophysiological mechanisms underlying the influence of sex and gender on health and disease or a lack of prioritization of sex- and gender-related knowledge in the preparatory materials and the respective standardized examinations.

Medical curricula emphasize so-called “hot topics” (areas considered of special importance by the accrediting body for medical schools in the United States and Canada), defined by the Liaison Committee on Medical Education.³⁸ In Germany, medical curricula should be based on the National Competency-based Learning Objective Catalog Medicine (NKLM). It is a

Table 3. Qualitative analysis: list of two educational levels of the preparatory material with sex- and gender-related content: (1) with pathophysiological explanation and (2) with no pathophysiological explanation.

MAIN FIELDS	PREPARATORY MATERIAL WITH S&G-BASED ASPECTS, N (%)	
	AMBOSS	KAPLAN
Clinical subjects	551 (100)	267 (100)
With explanation	96 (17.42)	38 (14.23)
No explanation	455 (82.58)	229 (85.77)
Behavioral and social science	57 (100)	96 (100)
With explanation	2 (3.51)	4 (4.17)
No explanation	55 (96.49)	92 (95.83)
Pharmacology	78 (100)	85 (100)
With explanation	27 (34.62)	20 (23.53)
No explanation	51 (65.38)	65 (76.47)

Abbreviations: S&G, sex and gender.

competence-based core curriculum with a recommendation character (<https://review.nklm.de/zend/>).

Hochleitner et al³⁹ observed a discrepancy between the amount of evidence provided by sex- and gender-based research and its integration into conventional learning resources, which still consider the male body and physiology as the norm. Lack of support and guidance on an institutional (ie, medical faculties) and a governmental level (ie, compulsory guidelines) were considered influencing factors on the failure of a systematic SGBM implementation in medical education.

In accordance with the predominantly epidemiological data findings in this study, Song et al⁴⁰ found most of the sex- and gender-related content in their analysis on sex and gender of the Texas Tech University Health Sciences Center™ School of Medicine’s curriculum to be either of epidemiological nature or anatomy- and physiology-related. They discovered only incomplete coverage of many of the sex- and gender-based topics, which correlates with our finding that the analyzed preparatory materials rarely offered pathophysiological explanations for sex- and gender-based aspects. In a national student survey conducted by Jenkins et al,⁴¹ clinical subjects such as endocrinology, rheumatology, cardiology, and pulmonology were considered to be covered moderately to extensively in regard to SGBM. However, more than half of the participants did not feel well prepared for transferring this sex- and gender-related knowledge into clinical practice.

As long as the implementation of sex- and gender-based medicine knowledge is not systematically integrated into the training and is not sufficiently taken into account in the exam questions, the students could only turn to alternative resources such as eGender, a web-based interactive knowledge sharing platform for sex- and gender-based medical education.⁴²

Table 4. Examples of sex- and gender-related content identified in selected sections, facts not included in the learning materials, and knowledge gaps identified for future research.

PATHOLOGY	AMBOSS	KAPLAN	FACTS NOT INCLUDED AND KNOWLEDGE GAPS
Cardiology			
Atrial fibrillation (AF)	<p>Epidemiology: M > F</p> <p>Prognosis: CHA2DS2-VASc score for estimating the risk of stroke in patients with AF, Sc=sex category (ie, female sex)</p>		<p>More women than men live with atrial fibrillation because of age dependency and greater longevity in women. Atrial fibrillation increases embolic risk more in women than in men. Women with stroke are more likely to have atrial fibrillation (leading to embolic stroke) and hypertension than men with stroke.¹⁴ Adjusted data do suggest a lower case fatality in women.¹⁵ Thus, at a societal level, women bear a greater burden of stroke than men, largely driven by their longer life expectancy and the higher risk of stroke with advancing age. In AF patients, female sex is associated with an age-dependent moderate risk of stroke and should be regarded as a stroke risk modifier relevant in the presence of other CHA2DS2-VASc risk stroke factors, rather than an independent stroke risk factor. AF patients aged <65 years, with a CHA2DS2-VASc score of 1 due to female sex have low annual stroke rates (generally <1%) and do not need any antithrombotic therapy. Women with AF and ≥1 additional stroke risk factor (ie, with a CHA2DS2-VASc score of ≥2) should be considered for OAC.¹⁶</p>
Dilated cardiomyopathy (DCM)	<p>Epidemiology: M: F = 3:1</p>	<p>Pregnancy: some cases are related to pregnancy</p>	<p>Epidemiology data based on traditional definition of heart failure with reduced ejection fraction (HFREF). Female and male patients with HF who are treated in European hospitals differ in terms of clinical manifestations. In the Euro Heart failure survey, systolic HF, known as HF with reduced ejection fraction (HFREF), was found predominantly in men, whereas women presented with HF with preserved (normal) ejection fraction (HFPEF) or diastolic HF. DCM is a heterogeneous condition manifest in a diverse group of patients due to a combination of underlying genetic susceptibility and environmental insults.²⁸ Women with DCM have better survival compared to men, which may partly be due to less severe left ventricular dysfunction and a smaller scar burden.²⁹ Takotsubo CMP (TTC): Initial clinical presentation of TTC often mimics ST-elevation myocardial infarction (STEMI), including acute chest pain, ST-segment elevation, and raised cardiac biomarkers.³⁰ TTC mostly occurs in postmenopausal women and has been associated with acute stress, smoking, alcohol abuse, and hypercholesterolemia.³¹ It is yet unclear why TTC is more often observed in women. Peripartum Cardiomyopathy (PPCM) is a potentially life-threatening condition typically presenting as heart failure with reduced ejection fraction (HFREF) in the last month of pregnancy or in the months following delivery in women without another known cause of heart failure. Predisposing factors for PPCM seem to be multiparity and multiple pregnancies, family history, ethnicity, smoking, diabetes, hypertension, pre-eclampsia, malnutrition, age of mother (with older mothers being at greater risk), and prolonged use of tocolytic beta-agonists.²¹</p>
Ischemic Heart Disease	<p>Epidemiology: M > F (2:1)</p> <p>Clinical presentation: frequently only retrosternal "pressure" (as opposed to pain) in women, exclusively unspecific vegetative symptoms possible</p>	<p>Epidemiology: cardiac ischemia is most often seen in middle-aged men and postmenopausal women</p> <p>Clinical presentation: atypical presentation of myocardial infarction with little or no chest pain is seen most frequently in women</p>	<p>Epidemiology data based on traditional pathophysiology with catheter-based obstruction of main coronary arteries. In women, more often ischemic heart diseases without obstruction of the main coronary arteries occur because of heterogeneous diseases and/or microvascular dysfunction, known as INOCA (myocardial ischemia with no obstructive coronary arteries)³² and MINOCA (myocardial infarction with nonobstructed coronary arteries).³³</p>

(Continued)

Table 4. (Continued)

PATHOLOGY	AMBOSS	KAPLAN	FACTS NOT INCLUDED AND KNOWLEDGE GAPS
Endocrinology			
Diabetes mellitus	<p>Clinical presentation: urogenital—erectile dysfunction</p> <p>Pregnancy: gestational diabetes, a glucose tolerance disorder arising or being diagnosed for the first time during pregnancy</p>	Clinical presentation: diabetic neuropathy can cause sexual impotence	<p>Diabetes is a stronger risk factor for vascular disease in women than men. Diabetes confers a 44% greater excess risk of coronary heart disease (CHD) and a 27% greater excess risk of stroke in women than in men, independent of sex differences in other major risk factors.²²</p> <p><i>Knowledge gap:</i> The evidence is incomplete and the reasons behind women's excess vascular relative risk from diabetes are not fully understood. Further research is therefore needed to provide further insights.</p>
Graves disease	<p>Epidemiology: F > M (5:1)</p> <p>Diagnostics: enlarged thyroid gland (F > 18 mL, M > 25 mL)</p>	Epidemiology: women are affected more frequently than men	<p>Thyroid diseases afflict far more women than men. Hypothyroidism and hyperthyroidism are about 10 times more common in women than in men. Thyroid nodules and thyroid cancer are about three times more common in women than in men.³⁴</p> <p>Men treated with antithyroid drugs had fewer adverse events (9% vs 18%) and treatment discontinuation (5% vs 16%) compared to women.³⁵</p>
Hepatogastroenterology			
Cholelithiasis	Epidemiology: 6F mnemonic for risk factors: "fair (white), family (positive family history), fat (BMI > 30), woman, fertile, forty (age ≥ 40 years)"	Epidemiology: risk factors for cholesterol stones include female gender, pregnancy, oral contraceptives, and hormone replacement therapy	New sex and gender sensitive facts are missing
Chronic pancreatitis		Epidemiology: it is common in middle-aged male alcoholics	Clinical presentation: men have a 40% higher risk of developing diabetes (associated with diseases of the exocrine pancreas) than women. ³⁶
Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)	<p>Clinical presentation: increased risk of cancer at other sites: endometrial cancer (40%-60% of affected women) and ovarian cancer (10% of affected women)</p> <p>Prevention: annual gynecological exams including transvaginal sonography for affected women aged 25 years and older; annual endometrial biopsies for affected women aged 35 years and older</p>	Clinical presentation: it is associated with an increased risk of cancer at other sites, including the endometrium and the ovary	New sex and gender sensitive facts are missing

(Continued)

Table 4. (Continued)

PATHOLOGY	AMBOSS	KAPLAN	FACTS NOT INCLUDED AND KNOWLEDGE GAPS
Immunology/rheumatology			
Scleroderma (progressive systemic sclerosis)	Epidemiology: F > M (3:1) Prognosis: Men have a poorer prognosis than women	Epidemiology: it affects women more than men	Sex ratio of women to men with SSC prior to menopause is estimated at 15:1, while it lowers to 2.4:1 after menopause. ³⁷
Sjögren syndrome (sicca syndrome)	Epidemiology: F > M (10:1), especially women during menopause	Epidemiology: women are affected more often than men	New sex and gender sensitive facts are missing
Systemic lupus erythematosus (SLE)	Epidemiology: F > M (10:1)	Epidemiology: women are affected much more often than men (F:M=9:1)	Alopecia, photosensitivity, oral ulcers, arthritis, malar rash, lupus anticoagulant level, and low level of C3 were significantly higher in female lupus patients, whereas renal involvement, serositis and pleuritis, thrombocytopenia, and anti-double-stranded deoxyribonucleic acid level were predominant in male patients with SLE. ²⁵ The primary cause of mortality in female patients with SLE is cardiovascular disease. ²⁴ Hypertension, thrombosis, and embolism have high prevalence rates in these women. ²³
Nephrology			
IgA nephropathy (Berger disease)	Epidemiology: risk factors for an unfavorable course include “men under the age of 30 years”	Epidemiology: it affects children and young adults, mostly men	New sex and gender sensitive facts are missing
Pyelonephritis	Epidemiology: F > M	Epidemiology: it affects women much more than men, but the incidence increases in older men with prostatic hyperplasia	New sex and gender sensitive facts are missing
Urinary tract infection (UTI)	Epidemiology: predisposing factors include female sex; a UTI in men always requires further investigation Diagnostics: every suspicion of an UTI is indication for a urine culture, except in women with uncomplicated UTIs	Epidemiology: clinically, it affects women far more than men; predisposing factors include benign prostatic hypertrophy and cystocele	New sex and gender sensitive facts are missing
Urolithiasis	Epidemiology: M > F	Epidemiology: men are affected more often than women	New sex and gender sensitive facts are missing

(Continued)

Table 4. (Continued)

PATHOLOGY	AMBOSS	KAPLAN	FACTS NOT INCLUDED AND KNOWLEDGE GAPS
Neurology			
Meningioma	Epidemiology: F > M (3:2)	Epidemiology: it is common in adults, F > M	<i>New sex and gender sensitive facts are missing</i>
Multiple sclerosis (MS)	Epidemiology: F > M (2:1), typically young women	Epidemiology: women have two times the risk of men	Gender differences include earlier disease onset and more frequent relapses in women and faster progression and worse outcomes in men. Hormone-related physiological conditions in women such as puberty, pregnancy, puerperium, and menopause also exert significant influence both on disease prevalence and on outcomes. ²⁷ <i>Knowledge gap:</i> <i>To date, however, due to a lack of systematic studies on treatment responses in males versus females, evidence in this area is still sparse. We argue that studies taking sex differences into account could pave the way for sex-specific and therefore personalized treatment.</i> ²⁶
Myasthenia gravis	Epidemiology: F > M (3:2); two peaks in frequency between age 30 and 40 years (more women) and age 60 and 80 years (more men) Clinical presentation: symptoms often increase during menstruation	Epidemiology: women are affected more frequently than men	<i>New sex and gender sensitive facts are missing</i>
Pneumology			
Lung cancer	Epidemiology: M > F (3:1); leading cause of death among both men and women; second most common carcinoma in men and third most common carcinoma in women Epidemiology: squamous cell carcinoma is the most common non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) in men (45%); adenocarcinoma is the most common NSCLC in women (40%)	Epidemiology: lung cancer is the leading cause of death among both men and women; it has been increasing in women (increased smoking) in the past few decades Epidemiology: adenocarcinoma is more commonly seen in women; squamous cell carcinoma and small-cell carcinoma affect men more than women	<i>New sex and gender sensitive facts are missing</i>
Sarcoidosis	Epidemiology: over all F = M; especially young women are affected by Löfgren syndrome	Epidemiology: the disease affects women more than men	<i>New sex and gender sensitive facts are missing</i>
Tuberculosis	Epidemiology: M > F Clinical presentation: urogenital tuberculosis in men (e.g. prostatitis) and women (eg. adnexitis)	Clinical presentation: sites that may become involved include fallopian tubes and epididymis	<i>New sex and gender sensitive facts are missing</i>

Abbreviations: BMI, body mass index; F, female; M, male; ml, milliliter; S&G, sex & gender; SSc, systemic sclerosis.

The comparison of the preparatory materials provided evidence to support the conclusion that KAPLAN had a significantly higher share of sex- and gender-related content in the main field *behavioral and social science*, probably due to the two countries' differing approaches for addressing socioeconomic aspects within the medical curriculum. In the United States, *behavioral and social science* is considered an independent subject within medical education. In contrast, German medical curricula often integrate socioeconomic aspects of health and disease into a clinical subject's syllabus, reflected in the lack of sex- and gender-related content in the main field *behavioral and social science* in AMBOSS.

Limitations

This study only investigated two distinct preparatory materials. While they are popular among medical students, there are also other commercial learning resources available. Nevertheless, AMBOSS and KAPLAN aim to offer a comprehensive preparation for the German state examination and the USMLE Step 1, respectively, and are both geared toward those standard examinations. Furthermore, we focused on a selection of subjects and did not include all subjects in our analysis to increase comparability between the two preparatory materials.

Conclusions

The sex- and gender-related content of the preparatory materials focuses almost exclusively on biological sex differences. Gender is an important influencing factor on health and disease that should be further integrated into the preparatory materials for national medical exams. The supplemental character of the gender-based content in learning resources fails to reflect the importance of SGBM as an integral component of patient-centered medicine.

Author Contributions

US and HS conceived of the presented idea and developed the theory. HS and SL performed the analysis. ATN and US verified the analytical methods. VRZ supervised the findings of this work. All authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

ORCID iD

Ute Seeland  <https://orcid.org/0000-0002-1979-386X>

Supplemental Material

Supplemental material for this article is available online.

REFERENCES

- Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. Science & society series on sex and science. *EMBO Rep.* 2012;13:596-603. doi:10.1038/embor.2012.87.
- Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in clinical medicine. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;214:3-22. doi:10.1007/978-3-642-30726-3_1.
- Johnson JL, Greaves L, Repta R. Better science with sex and gender: facilitating the use of a sex and gender-based analysis in health research. *Int J Equity Health.* 2009;8:14. doi:10.1186/1475-9276-8-14.
- Canadian Institutes of Health Research (CIHR). Definitions of sex and gender. <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/47830.html>. Updated June 17, 2015.
- Davidson KW, Trudeau KJ, van Roosmalen E, Stewart M, Kirkland S. Gender as a health determinant and implications for health education. *Health Educ Behav.* 2006;33:731-743; discussion 744. doi:10.1177/1090198106288043.
- Pelletier R, Ditto B, Pilote L. A composite measure of gender and its association with risk factors in patients with premature acute coronary syndrome. *Psychosom Med.* 2015;77:517-526. doi:10.1097/PSY.0000000000000186.
- Ludwig S, Dettmer S, Peters H, Kaczmarczyk G. Geschlechtsspezifische Medizin in der Lehre: Noch in den Kinderschuhen. *Dtsch Arztebl International.* 2016;113:A2364-A2366.
- Miller VM, Kararigas G, Seeland U, et al. Integrating topics of sex and gender into medical curricula-lessons from the international community. *Biol Sex Differ.* 2016;7:44. doi:10.1186/s13293-016-0093-7.
- Approbationsordnung für Ärzte. http://www.gesetze-im-internet.de/_appro_2002/_BJNR240500002.html. Updated June 27, 2002 and July 17, 2017.
- Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen. IMPP-Gegenstandskatalog (IMPP-GK 2) für den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. https://www.impp.de/pruefungen/allgemein/gegenstandskataloge.html?file=files/PDF/Gegenstandskataloge/Medizin/gk2_2013.pdf. Updated 2013.
- Step 1: Content Outline and Specifications. <http://www.usmle.org/step-1/#content-outlines>. Updated 2019.
- Heinrich C. Amboss®: Lernen wie von selbst. <https://www.zeit.de/2018/20/amboss-lernplattform-mediziner>. Updated 2018.
- Johnson J, Jordan E, Burton W, Silbiger S. Are questions the answer? The effect of popular study resources on USMLE step 1 performance. <https://members.aamc.org/eweb/upload/Are%20Questions%20the%20Answer%20PPT%2011-6-12%2010PM.pdf>. Updated 2011.
- Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke.* 2003;34:1114-1119. doi:10.1161/01.STR.0000068410.07397.D7.
- Niewada M, Kobayashi A, Sandercock PA, Kaminski B, Czlonkowska A. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial. *Neuroepidemiology.* 2005;24:123-128. doi:10.1159/000082999.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016;18:1609-1678. doi:10.1093/europace/euw295.
- Meyer Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:342-350. doi:10.1007/s00392-014-0788-x.
- Merrill Sweitzer NK, Lindenfeld J, Kao DP. Sex differences in outcomes and responses to spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction: a secondary analysis of TOPCAT trial. *JACC Heart Fail.* 2019;7:228-238. doi:10.1016/j.jchf.2019.01.003.
- Stolfo D, Ujl A, Vedin O, et al. Sex-based differences in heart failure across the ejection fraction spectrum: phenotyping, and prognostic and therapeutic implications. *JACC Heart Fail.* 2019;7:505-515. doi:10.1016/j.jchf.2019.03.011.
- Seeland U, Brecht A, Nauman AT, et al. Prevalence of arterial stiffness and the risk of myocardial diastolic dysfunction in women. *Biosci Rep.* 2016;36:e00400. doi:10.1042/BSR20160276
- Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the heart failure association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:827-843. doi:10.1002/ehf.1493.
- Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet.* 2014;383:1973-1980. doi:10.1016/S0140-6736(14)60040-4.
- Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009;114:341-353. doi:10.1097/AOG.0b013e3181ae9c64.
- Ryan MJ. The pathophysiology of hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296:R1258-R1267. doi:10.1152/ajpregu.90864.2008.
- Boothoo KD, Liu S, Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4272. doi:10.1097/MD.00000000000004272.
- Gold SM, Willing A, Leyboldt F, Paul F, Friese MA. Sex differences in autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Immunopathol.* 2019;41:177-188. doi:10.1007/s00281-018-0723-8.
- Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology.* 2019;156:9-22. doi:10.1111/imm.13004.

28. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2996-3010. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.590.
29. Halliday BP, Gulati A, Ali A, et al. Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1392-1400. doi:10.1002/ejhf.1216.
30. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004;141:858-865. doi:10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00010.
31. Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J*. 2012;164:66.e1-71. e1. doi:10.1016/j.ahj.2012.03.020.
32. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation*. 2017;135:1075-1092. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024534.
33. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
34. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99:39-51. doi:10.1093/bmb/ldr030.
35. Diker-Cohen T, Duskin-Bitan H, Shimon I, et al. Disease presentation and remission rate in Graves disease treated with antithyroid drugs: is gender really a factor? *Endocr Pract*. 2019;25:43-50. doi:10.4158/EP-2018-0365.
36. Pendharkar SA, Mathew J, Petrov MS. Age- and sex-specific prevalence of diabetes associated with diseases of the exocrine pancreas: a population-based study. *Dig Liver Dis*. 2017;49:540-544. doi:10.1016/j.dld.2016.12.010.
37. Batton KA, Austin CO, Bruno KA, Burger CD, Shapiro BP, Fairweather D. Sex differences in pulmonary arterial hypertension: role of infection and autoimmunity in the pathogenesis of disease. *Biol Sex Differ*. 2018;9:15. doi:10.1186/s13293-018-0176-8.
38. Henrich JB, Viscoli CM. What do medical schools teach about women's health and gender differences? *Acad Med*. 2006;81:476-482. doi:10.1097/01.ACM.0000222268.60211.fc
39. Hochleitner M, Nachtschatt U, Siller H. How do we get gender medicine into medical education? *Health Care Women Int*. 2013;34:3-13. doi:10.1080/07399332.2012.721419.
40. Song MM, Jones BG, Casanova RA. Auditing sex- and gender-based medicine (SGBM) content in medical school curriculum: a student scholar model. *Biol Sex Differ*. 2016;7:40. doi:10.1186/s13293-016-0102-x.
41. Jenkins MR, Herrmann A, Tashjian A, et al. Sex and gender in medical education: a national student survey. *Biol Sex Differ*. 2016;7:45. doi:10.1186/s13293-016-0094-6.
42. Seeland U, Nauman AT, Cornelis A, et al. eGender-from e-Learning to e-Research: a web-based interactive knowledge-sharing platform for sex- and gender-specific medical education. *Biol Sex Differ*. 2016;7:39. doi:10.1186/s13293-016-0101-y.

3. Diskussion

Innovativ an der Darstellung der vorgelegten Forschungsergebnisse ist die kritische Auseinandersetzung mit der Datenerhebung und Datenauswertung bezogen auf das Merkmal Geschlecht und Alter. Die zeitliche Abfolge der durchgeführten Forschungsprojekte spiegelt die Denkweise der jeweiligen Zeit wieder und beginnt mit den grundlagenwissenschaftlichen Studien zum interstitiellen Remodeling. Die myokardiale Fibrose war Anfang 2000 Forschungsgegenstand. Zahlreiche Publikationen entstanden mit dem Ziel, sowohl die interstitiellen Remodelingvorgänge nach myokardialer Ischämie, als auch nach Druckbelastung zu verstehen, um neue Mechanismen für antifibrotische therapeutische Ansätze zu erforschen.

Die Arbeiten zur Regulation der Aktivität der Matrix-Metalloproteinasen, der Kollagenase MMP-1 und der Gelatinasen MMP-2 und -9 bei der Entwicklung der TGF- β 1 induzierten interstitiellen Myokardfibrose, wurden ausschließlich an männlichen Mäusen durchgeführt. Retrospektiv bewertet hatte das drei Gründe: 1. Die weiblichen Tiere wurden zur Zucht gebraucht, 2. weibliche Tiere haben einen Zyklus, der evtl. hätte beachtet werden müssen und 3. zeigten nur die männlichen Nachkommen dieses transgenen TGF- β 1 Mausstammes die höchsten myokardialen TGF- β 1 Expressionslevel. Aus geschlechtersensibler Sicht hätte diese Tatsache bereits erste Fragen aufwerfen müssen und zu einer Diskussion über mögliche Geschlechterunterschiede bei der Fibroseentstehung in der Fachgesellschaft führen. Tatsache ist, dass diese Umstände unreflektiert blieben bei der Datenauswertung und Interpretation, so dass eine allgemeingültige Schlussfolgerung gezogen wurde. Zu den Hauptaussagen gehört, dass im Vergleich zu den Kontrolltieren, die transgenen Tiere mit erhöhter TGF- β 1-Konzentration in Serum und Myokard, ein höheres Herzgewicht und eine Myokardfibrose mit einer auf das 1.9-fache gesteigerten Kollagen Proteinexpression aufwiesen. Gezeigt werden konnte, dass die gesteigerte Kollagensynthese mit einer signifikanten Hemmung der Expression und Aktivität der interstitiellen Kollagenase MMP-1 einhergeht und einer verstärkten Proteinexpression der MMP-Inhibitoren, TIMP-1,-2 und -4. Die Proteinaktivität der MMP-1 wurde um -91% gehemmt und die mRNA-Expression um -75% bei den TGF- β 1 transgenen Tieren. Andere Autor*innen zitierten diese Arbeit mehrfach. Gegenteilige Ergebnisse sind mir nicht bekannt. TGF- β 1 knock-out Mäuse überleben nicht lange, da das T Zell Immunsystem die antiinflammatorische Funktion verliert. Das bedeutet, dass die Inhibition von TGF- β 1 als antifibrotisches Prinzip zwar theoretisch möglich, praktisch aber nicht nutzbar ist. Aus heutiger Sicht wären auch die Kenntnisse aus Publikationen, die einen Einfluss von 17 β -Estradiol auf die TGF- β 1 Aktivität zeigen, in die Planung von weiteren Studien mit einzubeziehen.

Auf der Suche nach geeigneten antifibrotischen therapeutischen Strategien und der Kenntnis über den bedeutenden Einfluss der neuroendokrinen Signaltransduktion auf die myokardiale Funktion und das interstitielle Remodeling, wurden die TGF- β 1 transgenen männlichen Nachkommen medikamentös behandelt und erneut kardial phänotypisiert. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) wurde durch den AT1-Rezeptorantagonisten Telmisartan (TEL) gehemmt und die beta-adrenerge Signaltransduktion durch den selektiven β 1-Rezeptor Blocker Metoprolol (MET). Als Kontrolle wurde ein Antikörper eingesetzt, der die TGF- β 1-Signalübertragung blockierte (TGFbeta1-sR-Ab). Die Behandlung der männlichen TGF- β 1 transgenen Mäuse mit TEL reduzierte den Anteil der interstitiellen Fibrose und myozytären Hypertrophie. Gleichzeitig beobachteten wir eine Normalisierung der MMP-TIMP-Ratio als einen möglichen Mechanismus. MET reduzierte die myozytäre Hypertrophie, jedoch nicht die Fibrosierung. Die Hemmung des RAAS und die der β 1-adrenergen Signaltransduktion haben unterschiedliche Wirkungen auf das myokardiale Remodeling in der männlichen Maus. Diese Ergebnisse konnten sich in nachfolgenden Studien reproduzieren lassen. Bis heute werden die synergistischen Effekte der beiden Substanzgruppen zur Erhaltung der Myokardstruktur und Blutdrucksenkung bei Hypertonie oder nach ischämischem Ereignis bei beiden Geschlechtern eingesetzt. Aus der Grundlagenforschung gibt es bis heute keine umfassende Aufarbeitung der Daten zur Funktion des RAAS in direktem Geschlechtervergleich. Erst als aus der Versorgungsforschung bekannt wurde, dass es zu vermehrten Nebenwirkungen, insbesondere der Bradykardieneigung bei Frauen unter Metoprolol kommt im Vergleich zu Männern, wurden klinische Studien und Studien zur CYP Aktivität veröffentlicht. Diese wichtige Erkenntnis zu den Geschlechterdimorphismen bei den CYP Untereinheiten, haben wesentlich zur Aufklärung des Auftretens von z.B. Torsarde-de-Point Tachykardien auch im Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln geführt. Aus heutiger Sicht muss gefordert werden, dass jede Studie unter dem Aspekt der zu erwartenden Geschlechterunterschiede geplant wird, und die Analyse der Daten differenziert nach dem Geschlecht erfolgt. Es ist davon auszugehen, dass die Geschlechterdimorphismen so vielfältig sind, dass die bewusste Suche nach den Unterschieden die Norm sein sollte und die Nichtbeachtung die Ausnahme.

Diabetes mellitus Typ II ist ein kardiovaskulärer Risikofaktor, der früh erkannt und behandelt werden muss, um kardiovaskuläre Schäden der Mikro- und Makrostrombahn zu reduzieren. Der gestörte Glukosestoffwechsel führt zu einer diabetischen Kardiomyopathie mit vermehrter interstitieller und perivaskulärer Kollageneinlagerung. Um die Erkenntnisse zur Regulation der Matrix-Metalloproteinase Aktivität zu erweitern und das Ausmaß des interstitiellen Remodelings bei diabetischer Kardiomyopathie zu verstehen, wurde ein etabliertes Rattenmodell genutzt. Da nur männliche Streptozotocin (STZ)-induzierte diabetische Ratten zur Verfügung standen, können die Daten nicht auf die weiblichen Tiere übertragen werden.

Diese Tiere mit diabetischer Stoffwechsellage litten unter einer zunehmenden Verschlechterung der diastolischen und systolischen LV-Funktion und entwickelten eine Fibrose im LV obwohl die mRNA-Spiegel von Kollagen Typ I und III reduziert waren. Dieses weist auf posttranskriptionelle/ -translationale Veränderungen der extrazellulären Matrixregulation bei den männlichen Tieren hin. Diese Dysregulation des extrazellulären Matrixabbaus ist durch eine verminderte MMP-2-Aktivität gekennzeichnet, die mit einer erhöhten Smad 7- und TIMP-2-Aktivität und einer niedrigeren MT1-MMP-Proteinexpression einhergeht. Dieser Mechanismus unterscheidet sich von denen, die einer dilatativen oder ischämischen Herzerkrankung zu Grunde liegen. Eine wichtige Grundlage für Studien zur Entwicklung therapeutischer Ansätze, um die Fibrosierung bei diabetischer Stoffwechsellage zu verhindern. Ob zusätzlich Geschlechterunterschiede in der Pathophysiologie bestehen, kann diese Arbeit nicht beantworten. Bis heute sind die Grundlagenarbeiten zur diabetischen Stoffwechsellage und Fibrose nicht an weiblichen Tieren wiederholt worden. Epidemiologisch, und in der Versorgung sind Geschlechterunterschiede beim Diabetes mellitus bekannt. Der Einfluss der Sexualhormone auf den Glukosestoffwechsel spielt möglicherweise eine Rolle. Warum das Sterblichkeitsrisiko von Diabetikerinnen um das 4,2-fache höher liegt im Vergleich zu Frauen ohne Diabetes mellitus, ist noch nicht ausreichend erklärt. Ein Geschlechtervergleich könnte hier zu mehr Kenntnis führen, denn das Sterblichkeitsrisiko bei Männern mit Diabetes im Vergleich zu Männern ohne Diabetes ist nicht so hoch. Das Risiko einer linksventrikulären Zunahme der Myokardmasse bei Frauen mit Diabetes im Vergleich zu denen ohne Diabetes ist für Männer so nicht bekannt. Diese Beispiele zeigen, wie groß die Wissenslücken zu Geschlechterunterschieden sind bei einer bereits vermeintlich umfangreich charakterisierten Erkrankung. [(58) Seeland, 2020]

Die bisher gescheiterte Entwicklung von Antifibrotika und die Entwicklung diverser Antidiabetika ohne signifikanten bzw. nur marginalen Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität, [(59) Udell, Cavender, 2015] könnten u.a. auch durch die Unkenntnis zu den Geschlechterunterschieden begründbar sein. Erst die neueste Entwicklung mit Sacubitril/Valsartan zeigt eine geringere Mortalität bei Diabetiker*innen mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu Enalapril. Die Daten im Supplement der PARADIGM-HF Studie legen nahe, dass die Effektstärke dieses Wirkstoffprinzips bei Frauen höher ist als bei Männern. [(60) Kristensen, Preiss, 2016]; [(61) Seferovic, Claggett, 2017] Eine Tatsache, die noch weitestgehend unbeachtet bleibt.

Bei der Suche nach Therapiestrategien für Frauen mit diastolischer Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), sollte das Wissen über die Assoziation mit einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit ($>9,7\text{m/s}$), einem Tallienumfang $>80\text{cm}$ und postmenopausalem Alter hilfreich sein.

International bestätigte sich die doppelt so hohe Prävalenz von Frauen im Vergleich zu Männern bei HFpEF. Dass Frauenherzen auf Druckbelastung eher mit einer konzentrischen Hypertrophie antworten und zeitlich länger in diesem Stadium bleiben, bis es zu einer LV Dilatation kommt im Vergleich zu Männern, die sehr viel schneller eine verminderte Ejektionsfraktion zeigen, ist schon länger bekannt. Eine interessante Beobachtung, um aus geschlechtersensibler Sicht zur Aufklärung dieses Phänomens beizutragen. Folgende Fragen stellten wir uns: 1. Wie hoch ist die Prävalenz einer linksventrikulären diastolischen Relaxationsstörung oder Dysfunktion in der asymptomatischen Berliner weiblichen Bevölkerung und 2. welche Rolle spielt die Regulation der Gefäßfunktion neben den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren bei der Entstehung der diastolischen myokardialen Funktionsstörung?

Diese Fragestellung konnten wir mit Hilfe der Berliner Frauen Risikoevaluationsstudie (BEFRI) bearbeiten, die am Institut für Geschlechterforschung in der Medizin geplant und durchgeführt wurde. Methodisch wurden neben Fragebögen zur Einschätzung des eigenen Risikos und des Präventionsverhaltens, klinische Daten erhoben, um das objektive kardiovaskuläre Risiko zu erfassen und nach dem modifizierten Framingham Score zu berechnen. Aufgrund begrenzter finanzieller- und Personal Ressourcen bei monozentrischer Studie, aber einer errechneten Fallzahl von >800, um eine ausreichende statistische Power zu erreichen, mussten wir die Studie auf das weibliche Geschlecht fokussieren.

Für diese Querschnittsstudie wurden 965 Frauen im Alter von 25-75 Jahren aus 12 Berliner Bezirken rekrutiert und umfangreich charakterisiert. Neben den klassischen und neueren kardiovaskulären Risikofaktoren wurden die Parameter der Pulswellenreflexion und der Hämodynamik (Kapitel 1.7) nicht invasiv über der A. brachialis gemessen. Zusätzlich wurde eine randomisierte Subkohorte von n=343 Frauen echokardiographisch untersucht, um u.a. die linkventrikuläre diastolische Myokardfunktion zu messen. Unerwartet hoch war die Prävalenz subklinischer Veränderungen der Gefäßfunktion in der weiblichen Berliner Bevölkerung. Eine endotheliale Funktionsstörung der kleinen und mittleren Arterien mit erhöhtem Augmentationsindex wurde bei 21,5% der Frauen und eine pathologische Gefäßwandsteifigkeit mit einer Pulswellengeschwindigkeit $\geq 9,7$ m/s bei 23,7% der Gesamtkohorte nachgewiesen. Die Daten der Echokardiographie ergaben eine Prävalenz von Frauen mit diastolischer Dysfunktion von 31,7%. In der multiplen Regressionsanalyse waren die Kombination von pathologischer Pulswellengeschwindigkeit (PWV) $\geq 9,7$ m/s [OR: 1,27, 95% CI: 1,02–1,57], höherem Alter [OR: 4,17, 95% CI: 2,87–6,07] und einem Taillenumfang >80cm [OR: 3,61, 95% CI: 1,85–7,04] signifikant mit einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion assoziiert. Die Daten zeigen den Mehrwert der Pulswellenreflexionsmessung zur Beurteilung des Risikos einer subklinischen diastolischen Dysfunktion bei Frauen.

Dieser Zusammenhang einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit, gemessen als Pulsdruck (PP) >50mmHg mit einer HFpEF konnte 2019 von Beale et al. in der TOPCAT Studie für Frauen bestätigt werden. Die Prädiktoren, die mit einer HFpEF bei Männern assoziiert sind, wurden in dieser Studie auch bestimmt, und sind eine erhöhte Herzfrequenz und ein erhöhtes B-Typ natriuretisches Peptid (BNP). [(24) Beale, Nanayakkara, 2019] Diese Daten bestätigen, dass es sich um verschiedene pathophysiologische Entitäten handelt, die der HFpEF zu Grunde liegen, abhängig vom Geschlecht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist bei Frauen mit HFpEF besser als bei Männern. Eine Ursache könnte sein, dass Männer mehr Komorbiditäten aufweisen wie z.B. eine koronare obstruktive Herzerkrankung bei höherem kardiovaskulären Risikoprofil.

Durch die vermehrte arterielle Gefäßsteifigkeit, insbesondere bei postmenopausalen Frauen (siehe BEFRI Studie), kann es zu einer ungünstigeren Hämodynamik im Bereich des ventrikulo-aortalen Übergangs kommen. Die Folge ist ein erhöhter systolischer Pulsdruck und ein für die Perfusion der Koronararterien zu niedrigem diastolischem Druck. Symptome, die häufig von Frauen mit HFpEF genannt werden wie Luftnot und vermehrte Müdigkeit, würden zu dieser pathophysiologischen Erklärung passen. Symptome, die auch mit zunehmendem Alter bei physiologischer Abnahme der arteriellen Gefäßelastizität zu beobachten sind. Weitere Studien zur Pathophysiologie der ventrikulo-aortalen Kopplung sind geplant, um diesen Mechanismus vertieft zu untersuchen.

Bekannt ist, dass ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten und Calciumkanalblocker zu einer Abnahme des zentralen Blutdrucks führen, β -Blocker nicht. Die Diagnostik der arteriellen Gefäßfunktion mit Messung des Alx, PWV und Berechnung des zentralen Blutdrucks, stellt eine ergänzende Methode zur Blutdruckmessung nach Riva Rocci dar und würde bei zunehmendem Alter mit Verlust der arteriellen Gefäßelastizität zu einer gezielteren, geschlechtersensiblen und personalisierten anti-hypertensiven Therapie beitragen. Mögliche Gefahren einer medikamentösen Überversorgung mit ernsthaften Nebenwirkungen wie z.B. erhöhter Sturzgefahr und vorzeitigem körperlichem und geistigem Abbau [(62) Anderson, Jing, 2019] könnten eher vermieden werden.

Um das Verhalten der Pulswellenreflexion im Geschlechtervergleich und Forschungsfragen zum Alterungsprozess beantworten zu können, nutzten wir den Datensatz einer großen, sehr gut charakterisierten Berliner Kohorte, die in regelmäßigen Abständen nachverfolgt wird. Die Berlin Aging Study II (BASE II) umfasst 2172 Teilnehmende aus zwei Altersklassen. Die 20-35 Jährigen als Kontrollgruppe und die Gruppe der 60-85 Jährigen. Die Diagnostik der Pulswellenreflexion wurde bei 990 Teilnehmenden durchgeführt.

Untersucht wurde die endogene 17β -Estradiol Serumkonzentration und der Einfluss von exogenen Sexualhormonen auf die arterielle Pulswelle und die hämodynamischen Parameter.

Die erhobenen Daten bestätigen, dass bei kardiovaskulär asymptomatischen Frauen im Vergleich zu Männern der gemessene Augmentationsindex signifikant höher liegt, unabhängig von der Körpergröße. Im Vergleich zu gleichaltrigen Männern ist ein höherer Vasotonus der kleinen und mittleren Arterien bei Frauen wahrscheinlich. Aufgrund des physiologischen Alterungsprozesses steigt der Alx bei beiden Geschlechtern mit dem chronologischen Alter an. Bei Frauen nach der Menopause mit einer schnelleren Anstiegsteilheit. Eine interessante Ausgangslage, die zu der Frage nach dem Einfluss von Sexualhormonen auf die arterielle Gefäßfunktion führt.

Der Mehrwert der Ergebnisse der BASE II Studie liegt in der Erkenntnis, dass prämenopausale Frauen, die eine orale Kontrazeption einnehmen einen signifikant höheren Alx aufweisen im Vergleich zu den Frauen, die kein Ethinylestradiol (Hauptwirkstoff der oralen Kontrazeption) nutzen. Gleichzeitig ist bei den Nutzerinnen die Serumkonzentration des endogenen 17β -Estradiol signifikant niedriger als bei den Frauen die keine orale Kontrazeption einnehmen. Die Daten weisen darauf hin, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva zu einem erhöhten Vasotonus der kleinen und mittleren Arterien führen. Es ist schon lange bekannt, dass Frauen, die eine orale Kontrazeption einnehmen einen bis zu 8 mmHg höheren Blutdruck, gemessen nach Riva Rocci, aufweisen können als vor der Einnahme. Entwickelt sich ein permanenter Bluthochdruck, z.B. in Kombination mit anderen Risikofaktoren wie Übergewicht und Rauchen, sollte von der Einnahme der oralen Kontrazeption abgeraten werden. Der Mehrwert der Messung des Alx vor und während der Einnahme eines Östrogenderivates sollte in weiteren Studien untersucht werden. Die Diagnostik von Frauen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie unter oraler Kontrazeption, könnte wesentlich zur Entscheidungsfindung der Frau bzgl. der optimalen Verhütungsmethode und dem Risiko später eine manifeste Hypertonie zu entwickeln, beitragen. Analog wurden die Daten zur endothelialen Funktion der kleinen und mittleren Arterien (Alx) und der Gefäßelastizität der großen Arterien (PWV) bei postmenopausalen Frauen mit (17β -Estradiol) und ohne Hormontherapie erhoben. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es hier nicht. Ein indirekter Hinweis darauf, dass der ER alpha und ER beta Rezeptorstatus der Endothelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen eine wichtige Rolle spielt bei der Signaltransduktion von 17β -Estradiol.

Der Begriff „Syndrom X“ wurde lange Zeit gebraucht für „Brustschmerzen unklarer Genese“. Diskutiert wurden verschiedene pathophysiologische Ursachen. Erst mit der Möglichkeit der invasiven Testung der Funktion der Koronararterien mit Acetylcholin/ Adenosin, wurden neben den Koronarspasmen auch der Begriff der mikrovaskulären Herzerkrankungen geprägt und

Myokardischämien aufgrund von Funktionsstörungen der mittleren und kleinen Arterien im Myokard charakterisiert.

Spätestens durch die WISE Study [(56) Merz, Kelsey, 1999] wurde belegt, dass die nicht-obstruktive koronare Herzerkrankung, NobCAD oder INOCA, eine ernst zu nehmende Entität bei Frauen mit thorakaler pektanginöser Symptomatik ohne Nachweis einer signifikanten Stenosierung der großen Koronararterien ist. Bei fehlendem therapeutischem Ansatz und anhaltenden Symptomen ist die Lebensqualität häufig eingeschränkt. Darüber hinaus war nicht bekannt, ob es Geschlechterunterschiede bei den kardiovaskulären Ereignisraten im Follow-up gibt. Weiterhin stellte sich die Frage nach unterschiedlichen Effektstärken der Risikofaktoren und/oder geschlechterspezifischen Risikofaktoren.

Mit der LIFE B3-NobCAD Follow-up Studie konnten wir in Kooperation mit den Kolleg*innen aus Leipzig diese Fragestellungen bearbeiten. Die Zweiterhebung erfolgte 5 Jahre nach der Ersterhebung. Eingeschlossen wurden 1462 Frauen und Männer mit NobCAD. Männer ohne Symptome erlebten häufiger ein kardiovaskuläres Ereignis (CVE) als asymptomatische Frauen. Neu aufgetretenes Vorhofflimmern war der stärkste Indikator für CVEs bei beiden Geschlechtern neben den thorakalen Symptomen und dem Alter. Geschlechterspezifische Prädiktoren waren ein BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ bei Frauen und ein gesteigertes Angstverhalten bei Männern. Diese Erkenntnisse weisen auf verschiedene Ursachen hin, die zur Diagnose der NobCAD geführt haben und sollten anamnestisch beachtet werden, bevor eine Koronarangiographie geplant wird. Weitere Studien könnten zeigen, ob die gezielte geschlechtersensible Anamnese zu einer besseren Planbarkeit des Zeit- und Untersuchungsablaufs im Herzkatheter führen kann, um bei einer höheren Vortest-Wahrscheinlichkeit für NobCAD, die funktionelle Testung mit Acetylcholin/ Adenosin besser planen und vorbereiten zu können. Die Rolle der nicht-invasiven Funktionstestung der peripheren Arterien mit Hilfe der Pulswellenreflexion zur Verbesserung der Vorhersage der NobCAD ist Gegenstand der Forschung.

Die Geschlechterunterschiede sind in allen Bereichen der Medizin und Fachdisziplinen nicht mehr weg zu denken. Daher ist es eine langfristige Aufgabe geschlechtersensibles Wissen in die Curricula der Humanmedizin zu implementieren. Meine Arbeiten zur Lehrforschung sollen dazu beitragen, für die Erwachsenenbildung optimierte Lehrformate zu entwickeln. Die 2015 veröffentlichte e-Learning Plattform „eGender“ ist so ein Beispiel mit einem Basismodul und sieben Fachdisziplinen. Editierbare Lerntexte, Zusammenfassungen, audiovisuelles Material und Quizfragen u.v.m. haben zu einem Erfolg dieser Plattform bei den Studierenden der Charité und aus Europa (englischsprachiger Teil) geführt. Wegen fehlender Anschlussfinanzierung wurde die Lernplattform 2018 stillgelegt. Im Rahmen der Digitalisierung in der Lehre ist über eine Aktualisierung der Inhalte und Wiedereröffnung der Plattform nachzudenken.

Die Möglichkeit, die geschlechtersensiblen Lehrinhalte in drei Hauptvorlesungen im 9. Semester zu implementieren (Modellstudiengang Charité-Universitätsmedizin Berlin) und damit eine Prüfungsrelevanz zu erreichen, ist ein bedeutender Schritt, um sicher zu gehen, dass die geschlechtersensiblen Inhalte auch gelernt werden. Vorbereitende Lernmaterialien für die Prüfungen sind eine wichtige Wissensquelle für die Studierenden. Um den Istzustand der Lernmaterialien zu erfassen und eine Datenbasis zu schaffen, die auf mögliche Gaps hinweist, haben wir das Vorbereitungsmaterial zu den sex- und gendermedizinischen Lerninhalten für das medizinische Staatsexamen qualitativ und quantitativ analysiert und mit den Lernmaterialien, die in den USA von den meisten Studierenden zur Prüfungsvorbereitung genutzt werden, verglichen. Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass viel mehr evidenzbasierte Fakten zu Geschlechterunterschieden bekannt sind, so dass der absolute Anteil der integrierten Fakten in die vorbereitenden Lernmaterialien gering ist und nicht ausreichend, um die Bedeutung der geschlechtersensiblen Medizin als integralen Bestandteil der patientenzentrierten Medizin widerzuspiegeln. Die vorbereitenden Lernmaterialien für die medizinischen Prüfungen in Deutschland und den USA befassen sich fast ausschließlich mit biologischen Geschlechterunterschieden. Dagegen ist die soziokulturelle Dimension unterrepräsentiert. Arbeiten zur quantitativen und qualitativen Analyse der soziokulturellen Determinanten sind u.a. Gegenstand der Forschung.

Die vermehrte Forschungsförderung zu geschlechtersensiblen Inhalten durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, Bundesministerium für Gesundheit und die Deutsche Forschungsgemeinschaft, könnte als Hinweis gedeutet werden, dass es zu einer vermehrten Akzeptanz gekommen ist, Geschlechterunterschiede wahr zu nehmen und zu erforschen. Die Ausbildung der Studierenden und die Weiterbildung der bereits tätigen Ärztinnen und Ärzte zu den geschlechtersensiblen Fakten unter Berücksichtigung weiterer Diversitätsfaktoren, wird zu einer Qualitätssteigerung in der medizinischen Diagnostik und zur individuelleren und personalisierten Versorgung der Bevölkerung beitragen.

4. Zusammenfassung

Die Einführung des systembiologischen Denkansatzes zur Berücksichtigung der Geschlechterunterschiede und weiterer Diversitätsfaktoren in der Medizin erfordert ein Umdenken bei der Planung und Durchführung von Studien. Das Ziel, die Geschlechterunterschiede zu erforschen, muss von der Planung bis zur statistischen Auswertung mitgedacht werden. Angepasst an die Fragestellung und die finanziellen Gegebenheiten, lassen die drei beispielhaft präsentierten klinischen Studien Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede im Design und der statistischen Auswertung erkennen.

Im Vordergrund steht die Anwendung der nicht-invasiven Messung der Pulswellenreflexion, die zur Diagnostik einer endothelialen Dysfunktion der kleinen und mittleren Arterien (Augmentationsindex) und dem Verlust der Gefäßwandelastizität der großen Arterien (Pulswellengeschwindigkeit) beiträgt. Eine diagnostische Methode, die unabhängig vom Alter auch ambulant angewendet werden kann.

Die Daten der Querschnittsstudie BEFRI zeigen eine unerwartet hohe Prävalenz von Frauen mit reversibler endothelialer Funktionsstörung der kleinen und mittleren Arterien bei pathologischem Augmentationsindex (Alx) von 21,5% und von 23,9% mit vorzeitiger Gefäßwandsteifigkeit der großen Arterien mit pathologischer Pulswellengeschwindigkeit (PWV) $\geq 9,7\text{m/s}$. Die Prävalenz von asymptomatischen Frauen in Berlin mit linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion beträgt 31,7%. Mit Hilfe der multiplen Regressionsanalyse wurden Risikomarker ermittelt, die eine signifikante Assoziation zur linksventrikulären Dysfunktion zeigten. Die Kenntnis dieser drei Parameter wie höheres Lebensalter zusammen mit einem Taillenumfang $>80\text{cm}$ und einer PWV $\geq 9,7\text{m/s}$, können in der ambulanten medizinischen Versorgung ermittelt werden und Patientinnen selektieren, die ein erhöhtes Risiko haben für eine asymptotische linksventrikuläre diastolische Relaxationsstörung. Die frühzeitige Durchführung einer echokardiographischen Bildgebung mit Beratung zu den Risikofaktoren, könnte einen wesentlichen Beitrag zur präventiven Gesundheitsfürsorge leisten und die Anzahl der Frauen mit diastolischer Herzinsuffizienz reduzieren.

Bestätigen konnten wir durch die Analyse der Daten der Berliner Altersstudie II (BASE II), dass der Alx und die PWV mit dem Alter zunehmen und, dass der mittlere Alx sowohl bei den prämenopausalen als auch bei den postmenopausalen Frauen signifikant höher war als bei den Männern. Ein Hinweis auf eine unterschiedliche Regulation der arteriellen Gefäßfunktion. Neu ist, dass wir in der multivariablen Regressionsanalyse, adjustiert für Alter,

BMI, Rauchen und zentraler Blutdruck, zeigen konnten, dass es einen positiven Zusammenhang gibt zwischen der Verwendung einer oralen Kontrazeption (OCP) und dem Alx. Der mittlere Alx lag bei OCP-Anwenderinnen im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen signifikant höher (OR 4,28; 95%CI 1,47-7,09). Bei den Anwenderinnen von OCPs wurde endogenes 17 β -Estradiol stark gehemmt. Aus den Daten konnten wir berechnen, dass ein um eine Quartile niedrigerer 17 β -Estradiolspiegel den Alx um 1.72 (95%CI 0.43-3.00) erhöht. Die Hemmung der endogenen Estradiolkonzentration im Serum könnte zu einer beschleunigten Pulswellenreflexion aufgrund eines erhöhten Vasotonus der kleinen und mittleren Arterien führen. Weitere Studien müssen klären, ob die Einnahme einer oralen Kontrazeption bei einigen Frauen im Verlauf zu einer Hypertonie führen kann. Der Mehrwert dieser Erkenntnisse könnte darin bestehen, dass die Messung der PWV vor und während einer Behandlung mit OCP zu einer verbesserten Risikoeinschätzung zur arteriellen Dysfunktion beiträgt und damit zur Präventionsdiagnostik.

Ein weiteres Thema mit einem deutlichen Geschlechterunterschied sind die chronisch ischämischen Myokarderkrankungen mit einer höheren Prävalenz bei Frauen im Vergleich zu Männern. International werden die verschiedenen funktionellen und mikrovaskulären Ursachen unter dem Begriff INOCA, in Deutschland auch unter NobCAD – Myokardischämie bei nicht-obstruktiver koronarer Herzerkrankung – zusammengefasst. Die Daten der prospektiven Beobachtungsstudie LIFE-NobCAD zeigen eine Persistenz thorakaler Symptome 5-Jahre nach Erstdiagnose einer NobCAD bei 53,6% aller Teilnehmenden, signifikant häufiger bei Frauen als bei Männern (59,4% vs. 48,8%; p=0.002). Kardiovaskuläre Ereignisse (CVEs) waren mit 46,1% häufig. NobCAD Patientinnen und Patienten mit thorakalen Symptomen hatten ein etwa dreimal höheres Risiko für CVEs im Vergleich zu denen ohne anhaltende thorakale Symptome. Überraschend war, dass Männer ohne Symptome ein höheres Risiko für CVEs hatten als Frauen. Vorhofflimmern war der stärkste Indikator für CVEs bei beiden Geschlechtern neben den thorakalen Symptomen und dem Alter. Geschlechterspezifische Prädiktoren waren der BMI \geq 25kg/m² bei Frauen und ein gesteigertes Angstverhalten bei Männern. Dieses weist darauf hin, dass unterschiedliche Ursachen bei Frauen und Männern zur Indikation für die Durchführung einer invasiven Diagnostik geführt haben. Diese Kenntnisse sind wichtig, um durch eine gezielte Anamnese bei NobCAD Patientinnen und Patienten das Risiko für CVEs abzuschätzen und die weitere Diagnostik geschlechtergerecht und damit personalisierter planen zu können. Der Nachweis einer mikrovaskulären funktionellen Herzerkrankung mit Hilfe einer invasiven Prozedur mit Acetylcholin/ Adenosin sollte immer erbracht werden, wenn eine Stenosierung einer Koronararterie als Ursache für die Myokardischämie fehlt. Die Messung des Alx und der PWV zur nicht-invasiven Diagnostik einer arteriellen Funktionsstörung bei NobCAD ist Gegenstand der Forschung.

Im Gegensatz zu den klinischen Studien zeigen die grundlegenden Forschungsarbeiten zum myokardialen interstitiellen Remodeling beispielhaft die Limitationen der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das andere Geschlecht bei Nutzung von Tiermodellen mit nur einem Geschlecht.

Die Erkenntnisse aus den Projekten zur Lehrforschung dienen dazu die Implementierung der geschlechtersensiblen Sichtweise in die Curricula der humanmedizinischen Fakultäten zu gestalten und optimierte Lehrformate zur Vermittlung der Inhalte der geschlechtersensiblen Medizin für die Erwachsenenbildung zu entwickeln.

Die Gesamtheit der präsentierten Daten zeigt den Mehrwert einer geschlechtersensiblen Denkweise, hier insbesondere im Bereich der Prävention, durch ein erweitertes pathophysiologisches Verständnis der zu Grunde liegenden Ursachen. Durch die Kenntnis der geschlechterspezifischen Risikofaktoren ist eine geschlechtergerechte Präventionsarbeit möglich. Das Ziel ist es, durch eine verbesserte medizinische Versorgung der Bevölkerung, eine gute Gesundheit aller Geschlechter bis ins hohe Lebensalter zu erreichen.

5. Literaturangaben

1. Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, Mehran R, Baber U, Sartori S, et al. Negative Risk Markers for Cardiovascular Events in the Elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):1-11.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
4. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(10):1093-103.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
6. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, Ambrosetti M, Brotons C, Catapano AL, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(2):181-205.
7. Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J*. 2011;32(11):1331-6.
8. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*. 2005;293(4):477-84.
9. Patel H, Aggarwal NT, Rao A, Bryant E, Sanghani RM, Byrnes M, et al. Microvascular Disease and Small-Vessel Disease: The Nexus of Multiple Diseases of Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(6):770-9.
10. AlBadri A, Bairey Merz CN, Johnson BD, Wei J, Mehta PK, Cook-Wiens G, et al. Impact of Abnormal Coronary Reactivity on Long-Term Clinical Outcomes in Women. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(6):684-93.
11. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas A, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020;41(37):3504-20.
12. EUGenMed, Group CCS, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016;37(1):24-34.
13. Sechtem U, Brown D, Godo S, Lanza GA, Shimokawa H, Sidik N. Coronary microvascular dysfunction in stable ischaemic heart disease (non-obstructive coronary artery disease and obstructive coronary artery disease). *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):771-86.
14. Khan AS, Sane DC, Wannenburg T, Sonntag WE. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2002;54(1):25-35.
15. Taber LA. Biomechanical growth laws for muscle tissue. *J Theor Biol*. 1998;193(2):201-13.
16. Myreng Y, Smiseth OA. Assessment of left ventricular relaxation by Doppler echocardiography. Comparison of isovolumic relaxation time and transmitral flow velocities with time constant of isovolumic relaxation. *Circulation*. 1990;81(1):260-6.
17. Chang WT, Chen JS, Hung YK, Tsai WC, Juang JN, Liu PY. Characterization of aging-associated cardiac diastolic dysfunction. *PLoS One*. 2014;9(5):e97455.
18. Duca F, Zotter-Tufaro C, Kammerlander AA, Aschauer S, Binder C, Mascherbauer J, et al. Gender-related differences in heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2018;8(1):1080.

19. Regitz-Zagrosek V, Brokat S, Tschope C. Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;49(4):241-51.
20. Oertelt-Prigione S, Seeland U, Kendel F, Rucke M, Floel A, Gaissmaier W, et al. Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women--the BEFRI study: a randomized cross-sectional study. *BMC Med.* 2015;13:52.
21. Packer M, Lam CSP, Lund LH, Maurer MS, Borlaug BA. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure with a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease. *Eur J Heart Fail.* 2020.
22. Seeland U, Brecht A, Nauman AT, Oertelt-Prigione S, Ruecke M, Knebel F, et al. Prevalence of arterial stiffness and the risk of myocardial diastolic dysfunction in women. *Biosci Rep.* 2016;36(5).
23. Gori M, Lam CS, Gupta DK, Santos AB, Cheng S, Shah AM, et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(5):535-42.
24. Beale AL, Nanayakkara S, Segan L, Mariani JA, Maeder MT, van Empel V, et al. Sex Differences in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Pathophysiology: A Detailed Invasive Hemodynamic and Echocardiographic Analysis. *JACC Heart Fail.* 2019;7(3):239-49.
25. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-20.
26. Lam CS, Carson PE, Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Komajda M, et al. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail.* 2012;5(5):571-8.
27. Seeland U, Demuth I, Regitz-Zagrosek V, Steinhagen-Thiessen E, Konig M. Sex differences in arterial wave reflection and the role of exogenous and endogenous sex hormones: results of the Berlin Aging Study II. *J Hypertens.* 2020;38(6):1040-6.
28. Coutinho T, Borlaug BA, Pellikka PA, Turner ST, Kullo IJ. Sex differences in arterial stiffness and ventricular-arterial interactions. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(1):96-103.
29. Piro M, Della Bona R, Abbate A, Biasucci LM, Crea F. Sex-related differences in myocardial remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(11):1057-65.
30. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med.* 2010;15(6):461-8.
31. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation.* 2006;114(25):2850-70.
32. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation.* 2006;114(25):2871-91.
33. Moreau P, d'Uscio LV, Luscher TF. Structure and reactivity of small arteries in aging. *Cardiovasc Res.* 1998;37(1):247-53.
34. Baulmann J, Nurnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksass A, Baumgart D, et al. [Arterial stiffness and pulse wave analysis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010;135 Suppl 1:S4-14.
35. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(2):471-6.
36. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-33.
37. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020;126(10):1456-74.

38. Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, Mura C, Bourne PE, Heiland M, et al. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Med.* 2020;18(1):369.
39. Riedel K, Deussen AJ, Tolkmitt J, Weber S, Schlinkert P, Zatschler B, et al. Estrogen determines sex differences in adrenergic vessel tone by regulation of endothelial beta-adrenoceptor expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;317(2):H243-H54.
40. Chambliss KL, Shaul PW. Estrogen modulation of endothelial nitric oxide synthase. *Endocr Rev.* 2002;23(5):665-86.
41. Luksha L, Poston L, Gustafsson JA, Aghajanova L, Kublickiene K. Gender-specific alteration of adrenergic responses in small femoral arteries from estrogen receptor-beta knockout mice. *Hypertension.* 2005;46(5):1163-8.
42. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(5):335-46.
43. Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, Yaginuma T, Murgu JP, Pepine CJ, et al. Age-Related Changes in Left Ventricular/Arterial Coupling. Yin FCP, editor. New York, NY: Springer New York; 1987. 79-114 p.
44. Cheng LT, Tang LJ, Cheng L, Huang HY, Wang T. Limitation of the augmentation index for evaluating arterial stiffness. *Hypertens Res.* 2007;30(8):713-22.
45. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Dusing R, Illyes M, et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens.* 2008;26(3):523-8.
46. Horvath IG, Nemeth A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2010;28(10):2068-75.
47. Ring M, Eriksson MJ, Zierath JR, Caidahl K. Arterial stiffness estimation in healthy subjects: a validation of oscillometric (Arteriograph) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *Hypertens Res.* 2014;37(11):999-1007.
48. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens.* 2002;15(5):445-52.
49. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1753-60.
50. Tonnie T, Hoyer A, Brinks R. Excess mortality for people diagnosed with type 2 diabetes in 2012 - Estimates based on claims data from 70 million Germans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(9):887-91.
51. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1991;68(1):85-9.
52. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Massaro J, Aragam J, et al. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;122(6):570-8.
53. Voloshenyuk TG, Gardner JD. Estrogen improves TIMP-MMP balance and collagen distribution in volume-overloaded hearts of ovariectomized females. 2010;299(2):R683-93.
54. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(1):18-28.
55. Kuch B, Muscholl M, Luchner A, Doring A, Riegger GA, Schunkert H, et al. Gender specific differences in left ventricular adaptation to obesity and hypertension. *J Hum Hypertens.* 1998;12(10):685-91.
56. Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ, Reichek N, Reis SE, Rogers WJ, et al. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(6):1453-61.
57. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol.* 2018;250:16-20.

58. Seeland U. Geschlechtersensibles Denken erweitert die Sichtweise und eröffnet neue Perspektiven. Geschlechterunterschiede in der Diabetologie. *Diabetis Aktuell*. 2020;02(18):64-7.
59. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):356-66.
60. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1).
61. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):333-40.
62. Anderson TS, Jing B, Auerbach A, Wray CM, Lee S, Boscardin WJ, et al. Clinical Outcomes After Intensifying Antihypertensive Medication Regimens Among Older Adults at Hospital Discharge. *JAMA Intern Med*. 2019.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1A: Todesursachenstatistik 2018 Deutschland	4
Abbildung 1B: Mortalität Myokardinfarkt.....	5
Abbildung 2: Vulnerable Phase.....	5
Abbildung 3: Continua von O'Rourke und Dzau	9
Abbildung 4: Gefäßalterung	10
Abbildung 5: 17 β -Estradioleffekte auf das RAAS.....	11
Abbildung 6: Arterielle Pulswelle bei normaler Gefäßfunktion	16
Abbildung 7: Arterielle Pulswelle bei eingeschränkter Gefäßfunktion	17
Abbildung 8: Schematische Darstellung des Messprinzips.....	18
Abbildung 9: Prinzip der Pulswellenreflexionsmessung.....	19
Abbildung 10: Geschlechterunterschiede der Normwerte.....	20
Abbildung 11: Gefäßwandremodeling.	20

Danksagung

Zunächst danke ich meiner Familie, insbesondere meinem Ehemann Carsten und meinen Söhnen Jan Philipp und Karl Alexander für den stetigen Rückhalt während meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeiten.

Frau Professor Dr. Dr. h.c. Vera Regitz-Zagrosek danke ich für die gemeinsame Arbeit am Institut für Geschlechterforschung in der Medizin, der Möglichkeit eine Kernkompetenz zur Erforschung von Geschlechterunterschieden in der Medizin entwickeln zu können und für die Überlassung des Habilitationsthemas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Wolfgang Kübler für seine Hilfe und Unterstützung, die es ermöglichen, meine Habilitation erfolgreich beenden zu können.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. Michael Böhm für das Erkennen und die Förderung meines wissenschaftlichen Interesses, die Möglichkeit Labormethoden für die Grundlagenforschung erlernen zu können, mich im wissenschaftlichen Schreiben zu lehren und für die Begleitung meiner klinischen Ausbildung zur Fachärztin für Innere Medizin.

Herzlich danke ich meinen Wegbegleiter*innen Frau Professor Dr. Gabriele Kaczmarczyk, Frau Dr. Astrid Bühren, Herrn PD Dr. Robert Preißner, Frau Professor Dr. Susanna Hofmann und vielen mehr. Sie haben mir als Vorbilder in Kompetenz und Menschlichkeit die Kraft gegeben, auch in steinigen Zeiten, meinen Weg weiterzugehen.

Mein Dank gilt meinen vielen kooperierenden Kolleg*innen innerhalb und außerhalb der Universitätsmedizin der Charité und besonders den Studierenden, die meinen Enthusiasmus, das Wissen zur geschlechtersensiblen Medizin weiterzugeben, immer wieder neu beflügelt haben.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

18.01.2021

.....

Datum

.....

Unterschrift