

Aus der Abteilung Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Prävalenz, Risikofaktoren und klinische Ausprägung der systolischen und diastolischen
Herzinsuffizienz in einem hausärztlichen Risikokollektiv
sowie Wertigkeit echokardiographischer Parameter und natriuretischer Peptide
zur Diagnosestellung der diastolischen Herzinsuffizienz

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Frauke Scheele, geborene Oltmanns,
aus Norden

Göttingen 2010

Dekan:	Prof. Dr. med. C. Frömmel
I. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. G. Hasenfuß
II. Berichterstatter/in:	Prof. Dr. sc. hum. T. Friede
III. Berichterstatter/in:	Prof. Dr. med. J.-F. Chenot
Tag der mündlichen Prüfung:	10.08.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung.....	4
1.1 Chronische Herzinsuffizienz.....	4
1.1.1 Definition und Diagnostik.....	4
1.1.2 Systolische und diastolische Dysfunktion und Herzinsuffizienz.....	6
1.2 Epidemiologie.....	10
1.2.1 Prävalenzdaten.....	10
1.2.2 Geschlechterverteilung und Alter.....	11
1.2.3 Prognose und Mortalität.....	11
1.3 Echokardiographie: Messparameter und Schweregradeinteilung.....	12
1.4 BNP und N-terminales proBNP.....	14
1.5 Fragestellung dieser Arbeit.....	16
2. Material und Methoden.....	17
2.1 Patientenrekrutierung und Gruppeneinteilung.....	17
2.1.1 Patientenrekrutierung in allgemeinmedizinischen Hausarztpraxen.....	17
2.1.2 Gruppeneinteilung.....	19
2.2 Basisuntersuchung.....	19
2.2.1 Körperliche Untersuchung.....	19
2.2.2 Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz.....	20
2.2.3 Klassifikation der Herzinsuffizienz.....	21
2.3 Echokardiographie.....	21
2.4 EKG.....	23
2.5 Statistische Methoden.....	24
3. Ergebnis.....	25
3.1 Studienpopulation.....	25
3.1.1 Das Gesamtkollektiv.....	25
3.1.2 Das Herzinsuffizienzkollektiv.....	27
3.1.3 Subklinische und validierte Herzinsuffizienz.....	31
3.2 Klinische Parameter.....	32
3.2.1 Diastolische Echokardiographieparameter.....	32
3.2.2 BNP und N-terminales proBNP.....	33
4. Diskussion.....	42
4.1 Prävalenzen.....	42
4.1.1 Herzinsuffizienz und diastolische Dysfunktion.....	42
4.1.2 Geschlechterverteilung, Alter und kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	44
4.2 Echokardiographie: Messparameter und Schweregradeinteilung.....	45
4.3 BNP und N-terminales proBNP.....	46
5. Zusammenfassung.....	50
6. Abkürzungsverzeichnis.....	51
7. Literaturverzeichnis.....	53

1. Einführung

1.1 Chronische Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition und Diagnostik

In „Psyhyrembel: Klinisches Wörterbuch“ wird die Herzinsuffizienz wie folgt beschrieben: Eine „myokardiale Dysfunktion mit der kardialen Unfähigkeit, eine den Anforderungen entspr. Förderleistung zu erbringen“ (Psyhyrembel 2010, S. 861). Eine Einteilung kann hierbei nach dem betroffenen Bereich in Rechts-, Links- und Globalinsuffizienz, nach der Stabilität eines durch physiologische und therapeutische Mechanismen beeinflussten Gleichgewichts in kompensierte und dekomensierte Herzinsuffizienz, nach dem Verlauf in akute und chronische Herzinsuffizienz und nach dem Schweregrad in Ruhe- bzw. Belastungs Herzinsuffizienz oder wie z. B. nach der New York Heart Association in vier Gruppen (s. Tab. 5) erfolgen (Hildebrandt 1998).

Es besteht jedoch eine Vielzahl an Definitionen chronischer Herzinsuffizienz, wobei leider keine befriedigend die Komplexität dieses Begriffs widerspiegelt. Es ist unmöglich einen Grenzwert zu bestimmen, von dem ab ein Herzklappenfehler, eine kardiale oder ventrikuläre Dysfunktion oder eine Veränderung des kardialen Blutflusses, des ventrikulären Drucks, der ventrikulären Dimensionen oder des ventrikulären Volumens die eindeutige Diagnose Herzinsuffizienz mit Rückschluss auf eine typischen Herzinsuffizienzsymptomatik zulässt (Remme und Swedberg 2001).

Die klinische Diagnose ruht im Allgemeinen auf der Anamnese des Patienten, der körperlichen Untersuchung und einer weiterführenden apparativen Diagnostik. Letztere wird z. B. in den von der European Society of Cardiology veröffentlichten „Guidelines for the Diagnosis and Treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005)“ wie folgt präzisiert: Röntgen-Thorax, EKG, hämatologische und biochemische Untersuchung, Lungenfunktionstest, Echokardiographie, Herzkatheteruntersuchung, nuklearmedizinische Untersuchung des Herzens, Kardio-MRT und weitere Belastungstests (Swedberg et al. 2005).

Die als Diagnostikkriterien häufig umschriebenen „Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz“ (s. Tab. 2) sind nicht genau definiert und variieren in unterschiedlichen Studien und Veröffentlichungen (Remme und Swedberg 2001, Vasan et al. 1995, vgl. Erbel et al. 2002, vgl. Paulus et al. 2007). Außerdem stellt sich die Problematik, dass die Genese eines typischen Herzinsuffizienzzeichens oder -symptoms nicht kardial bedingt sein muss (Swedberg et al. 2005, Zile 2003), dass die Inter-observer-Übereinstimmung, z. B. bei Untersuchung durch Nicht-Fachärzte auf einen dritten Herzton hin, bei unter 50% liegen kann

(Ishmail et al. 1987) und dass es für klinische oder epidemiologische Studien keinen standardisierten Diagnostikfragebogen gibt (The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology 1995).

Die Herzinsuffizienzdiagnose nach Framingham (s. Tab. 1) ist einer der geläufigsten Diagnostikalgorithmien in klinischen Studien (s. z. B. McKee et al. 1971, Ho et al. 1993, Zile und Brutsaert 2002, Akosah et al. 2001, Vasan et al. 1999, Redfield et al. 2003), der den qualitativen Vergleich von Ergebnissen verschiedener Studien zulässt (Roger et al. 2004) und u. a. darum in dieser Arbeit schwerpunktmäßig der Zuteilung zum Herzinsuffizienzkollektiv zugrunde gelegt wurde (s. hierzu 2.1.2 und 3.1.2). Allerdings bleibt zu bedenken, dass die strengen Framinghamkriterien zwar eine hohe Spezifität besitzen, ihre Sensitivität für mildere Formen der Herzinsuffizienz aber eingeschränkt ist (Marantz et al. 1988). Außerdem zählen laut den aktuellen Guidelines von „The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology“ nur Dyspnoe, Knöchelödeme und schnelle Ermüdbarkeit zu den charakteristischen Zeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz (Swedberg et al. 2005). Somit bleibt bei allen im Folgenden angegebenen Daten aus verschiedenen Studien und Veröffentlichungen immer zu berücksichtigen, dass diesen zum Teil sehr unterschiedliche Diagnostikkriterien zugrunde liegen.

Framingham-Hauptkriterien	Framingham-Nebenkriterien
<ul style="list-style-type: none"> • paroxysmale nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe • Halsvenenstauung • pulmonale Rasselgeräusche • Herzvergrößerung • akutes Lungeödem • dritter Herzton (Galopprrhythmus) • erhöhter zentralvenöser Druck (>16 cm H₂O) • positiver hepatojugulärer Reflux 	<ul style="list-style-type: none"> • Beinödeme • nächtlicher Husten • Belastungsdyspnoe • Hepatomegalie • Pleuraerguss • Reduktion der Vitalkapazität um >30% • Tachykardie (≥ 120/min)
Haupt- oder Nebenkriterium	
<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsverlust ≥4,5 kg in 5 Tagen nach Behandlung 	

Tabelle 1 Haupt- u. Nebenkriterien nach Framingham. Eine Herzinsuffizienz nach Framingham liegt vor, wenn zwei Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien erfüllt sind (McKee et al. 1971, S. 1442).

1.1.2 Systolische und diastolische Dysfunktion und Herzinsuffizienz

Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz stellen keine homogene Gruppe dar. Unterschieden wird hier nach Form der Funktionsstörung in systolische und diastolische Herzinsuffizienz. Eine systolische Herzinsuffizienz besteht bei Vorliegen einer Herzinsuffizienzsymptomatik mit einer verminderten Kontraktionsfähigkeit des linken Ventrikels, die zu einer Ejektionsfraktion (EF) unter 50% führt (Vasan und Levy 2000, vgl. Paulus et al. 2007). Leider sind neben dem Grenzwert der EF, ab dem eine systolische Dysfunktion definiert ist (vgl. Paulus et al. 2007), auch die Einteilungen in normale, leichte und schwere systolische (Dys-)Funktion nicht in allen Studien einheitlich (Franklin und Aurigemma 2005, Zile und Brutsaert 2002, vgl. Gottdiener et al. 2002).

Hingegen wird bei Patienten mit einer Herzinsuffizienzsymptomatik und normaler Ejektionsfraktion (>50%) eine diastolische Herzinsuffizienz angenommen (Vasan und Levy 2000).

Die European Study Group on Diastolic Heart Failure hat 1998 eine Empfehlung zur Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz herausgebracht (s. Tabelle 2). Um die Diagnose zu stellen, müssen alle drei Kriterien erfüllt sein.

<p>Vorliegen der Zeichen und Symptome einer chronischen Herzinsuffizienz</p> <ul style="list-style-type: none"> - Belastungsdyspnoe - Orthopnoe - 3. Herzton - Rasselgeräusche - Lungenödem
<p>Vorliegen einer normalen oder allenfalls leicht reduzierten linksventrikulären systolischen Funktion (LVEF\geq45%)</p>
<p>Vorliegen</p> <ul style="list-style-type: none"> - einer reduzierten isovolumetrischen linksventrikulären Relaxation - und/oder einer verlangsamten frühdiastolischen Füllung - und/oder einer reduzierten linksventrikulären diastolischen Dehnbarkeit - und/oder eine Zunahme der linksventrikulären Steifheit

Tabelle 2 Diagnosekriterien für die diastolische Herzinsuffizienz (European Study Group on Diastolic Heart Failure 1998, S. 991).

Paulus et al. (2007) entwickelten dies weiter und verlangen, aktuelle Studienergebnisse zur Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz berücksichtigend, zum Nachweis einer normalen

oder nur leicht reduzierten systolischen Funktion zusätzlich zu einer $EF > 50\%$ einen linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex von $< 97 \text{ ml/m}^2$ (s. Abb. 1). Des Weiteren fordern Paulus et al. (2007) zur Diagnose den Nachweis einer diastolischen Dysfunktion entweder durch invasive Herzkathetermessungen, durch echokardiographische Messwerte, durch Biomarker oder Kombination unterschiedlicher Untersuchungsergebnisse (siehe Abb.1).

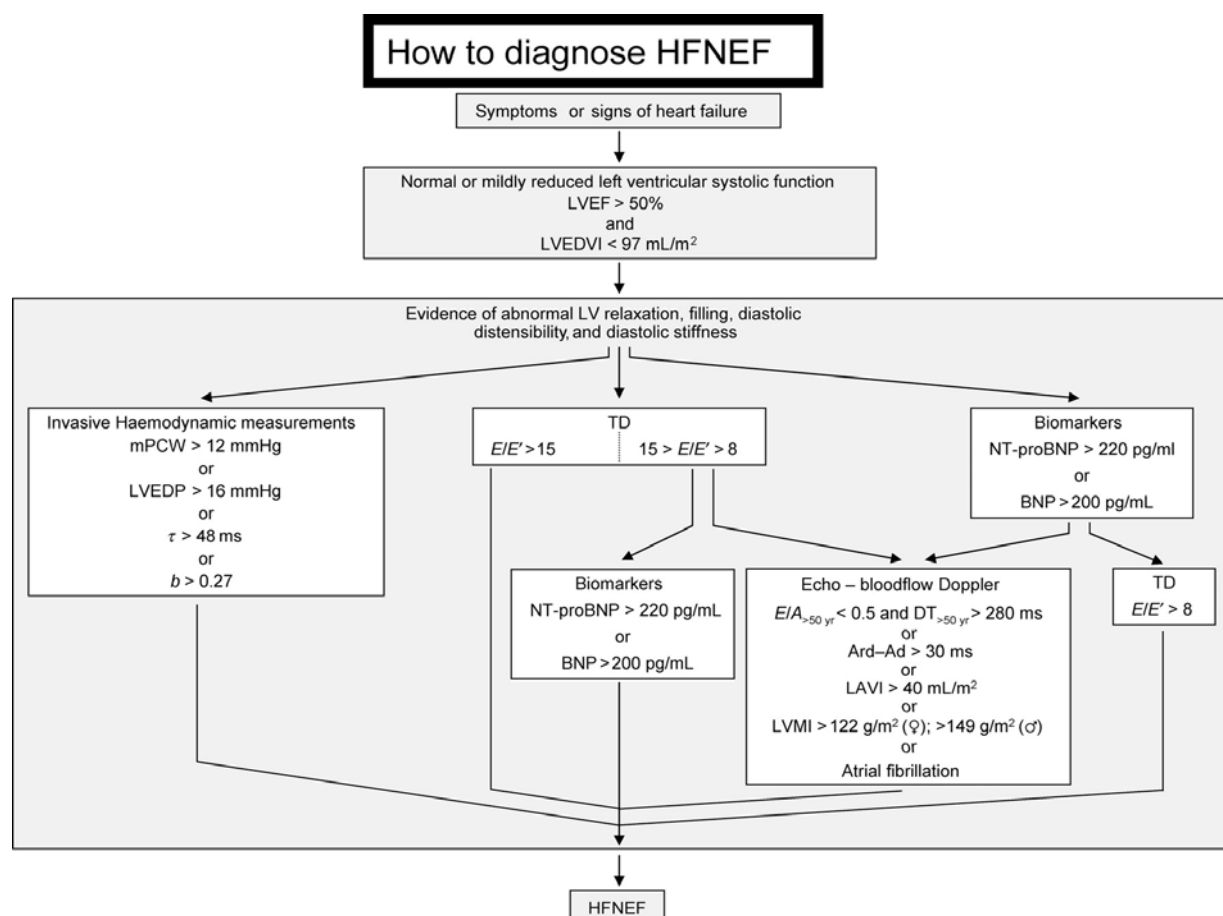


Abbildung 1 Diagnosekriterien für die diastolische Herzinsuffizienz (Paulus et al. 2007, S. 2542, mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press).

Der Begriff der diastolischen Dysfunktion beschreibt eine Störung der aktiven Relaxation und/oder der passiven Compliance des Ventrikels, was zu einer verlangsamten bzw. unvollständigen ventrikulären Füllung führt. Pathophysiologisch besteht hier ein Unvermögen der Myofibrillen schnell genug bzw. vollständig zu ihrer Ausgangslänge zurückzukehren, was zu einem erhöhten enddiastolischen Druck führt (Schmidt und Pieske 2005).

An dieser Stelle gilt es allerdings zu beachten, dass der hier verwendete Begriff „diastolische Herzinsuffizienz“ ebenfalls nicht genau definiert ist. In der Fachliteratur findet man genauso die Begriffe „Herzinsuffizienz bei erhaltener linksventrikulärer Funktion“ oder

„Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion“ (HFNEF=heart failure with a normal ejection fraction) (Sanderson 2005, s. auch Abb. 1 bzw. Paulus et al. 2007). Burkhoff et al. (2003) und Sanderson (2005) bevorzugen z. B. den Begriff HFNEF, da dieser rein deskriptiv ist und keine Aussage über die Pathophysiologie macht. Dies wird zum Beispiel damit begründet, dass bei diesen Patienten meist keine rein diastolische Dysfunktion vorliegt und die systolische Funktion, bei Betrachtung anderer Messwerte als allein der Ejektionsfraktion, häufig nicht vollständig erhalten ist (Sanderson 2005). Simultan dazu wird auch der Begriff „HFPEF=heart failure with preserved ejection fraction" verwendet (Paulus et al. 2007).

Als Risikofaktoren für die diastolische Dysfunktion werden eine arterielle Hypertonie, eine linksventrikuläre Hypertrophie, eine koronare Herzerkrankung, ein Diabetes mellitus (Wachter et al. 2007), eine Adipositas (Fischer et al. 2003) und ein Schlafapnoesyndrom (Fung et al. 2002) angenommen. Übersicht über die Ursachen einer diastolischen Herzinsuffizienz gibt Tabelle 3.

Myokardiale Ursachen
Druckbelastungsinduzierte Hypertrophie <ul style="list-style-type: none"> a) Hypertensive Herzkrankheit b) Aortenstenose
Ischämische Herzkrankheit <ul style="list-style-type: none"> a) akute Myokardischämie b) chronische koronare Herzkrankheit
Kardiomyopathien <ul style="list-style-type: none"> a) hypertrophe Kardiomyopathie (obstruktiv, nicht obstruktiv) b) restriktive Kardiomyopathie c) infiltrative Kardiomyopathie (z.B. Amyloidose) d) diabetische Kardiomyopathie
Schlafapnoe-Syndrom
Extrakardiale Ursachen
Perikarderkrankungen <ul style="list-style-type: none"> a) konstriktive Perikarditis b) Tamponade
Rechtsventrikuläre Druck- oder Volumenbelastung
Valvuläre Herzerkrankungen (Mitralklappenstenose, akute Aorten- o. Mitralklappeninsuffizienz)

Tabelle 3 Ursachen einer diastolischen Herzinsuffizienz (Schmidt und Pieske 2005, S. 1209)

Des Weiteren wird beim Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion, wie auch bei der systolischen Dysfunktion, zwischen der (noch) asymptomatischen, nur durch apparative Diagnostik nachweisbaren diastolischen *Dysfunktion* und einer klinisch manifesten diastolischen *Herzinsuffizienz*, bei der auch die so genannten *Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz* (s. 1.1.1) vorliegen, unterschieden (Schmidt und Pieske 2005). Die American Heart Association (AHA) differenziert hier nicht nur nach der Symptomatik, sondern zusätzlich auch nach strukturellen Herzveränderungen (s. Tab. 4). Die New York Heart Association (NYHA) dagegen unterscheidet vier Stadien nach Ausprägung der Symptomatik einer Herzinsuffizienz (s. Tab. 5). Die AHA- und NYHA-Klassifikationen ergänzen sich: Die AHA-Gruppen A und B entsprechen NYHA-Klasse I, NYHA-Klasse II und III gehören zur AHA-Gruppe C und NYHA-Klasse IV und AHA-Gruppe D sind identisch (Herold 2008).

ABCD-Stadien der Herzinsuffizienz der American Heart Association (AHA) 2001	
Gruppe A	Patienten ohne Symptome einer Herzinsuffizienz, aber <u>mit Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz</u> : Hypertonie, KHK, Einnahme potentiell kardiotoxischer Medikamente, Alkoholabusus, rheumatisches Fieber in der Eigenanamnese, Kardiomyopathie in der Familienanamnese u. a.
Gruppe B	Keine Symptome der Herzinsuffizienz, aber Zeichen einer strukturellen Herzschiidigung: linksventrikuläre Hypertrophie u./o. Dilatation, Hypokontraktilität, Infarktfolgen u. a.
Gruppe C	Strukturelle Herzschiiden in Verbindung mit Symptomen
Gruppe D	Terminale Herzinsuffizienz

Tabelle 4 Klassifikation der Herzinsuffizienz der American Heart Association Einteilung nach Symptomatik und strukturellen Verinderungen am Herz (Herold 2008, S. 190).

NYHA-Stadien der New York Heart Association	
I	Keine körperliche Einschränkung im Alltag
II	Belastungsinsuffizienz, Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	beginnende Ruheinsuffizienz, Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung, in Ruhe meist beschwerdefrei
IV	manifeste Ruheinsuffizienz, Beschwerden in Ruhe

Tabelle 5 Klassifikation der Herzinsuffizienz der NYHA (New York Heart Association) Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach subjektiven Beschwerden (Herold 2008, S.190).

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Prävalenzdaten

Die European Society of Cardiology (ESC), der Dachverband der nationalen kardiologischen Gesellschaften in Europa, schätzt, dass ca. 10 Millionen der 900 Millionen Europäer in den ESC-Mitgliedsländern unter einer Herzinsuffizienz leiden (Swedberg et al. 2005). Aufgrund des steigenden Durchschnittsalters der Bevölkerung ist davon auszugehen, dass die Inzidenz und Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz innerhalb der nächsten Jahre drastisch zunehmen werden (Remme und Swedberg 2001).

Redfield et al. (2003) haben in einer in den USA groß angelegten, epidemiologischen Studie eine Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz von 2,2% bei über 45-Jährigen nachweisen können (vgl. hierzu auch Ceia et al. 2002: 4,36% bei über 25-Jährigen), wobei die Gesamtprävalenz der diastolischen Dysfunktion 28,1% betrug.

Für Deutschland hat die MONICA Augsburg Studie erste Prävalenzdaten der diastolischen Dysfunktion erbracht. Demzufolge liegt die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion bei den 25- bis 75-Jährigen bei 11,1% (Fischer et al. 2002, vgl. hierzu auch Abhayaratna et al. 2006: 34,7%)

Leider erweisen sich diese Angaben als sehr studien- und populationsabhängig. Allein die Tatsache, dass keine international einheitlichen Diagnosekriterien bestehen (siehe hierzu auch 1.1.1 und 1.1.2), macht die Interpretation dieser Ergebnisse sehr schwierig. Wie Vasan et al. (1995) aufzeigen, kann die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion unter den Patienten mit einer Herzinsuffizienzdiagnose in unterschiedlichen Veröffentlichungen zwischen 13% und 74% variieren (vgl. hierzu auch Bursi et al. 2006: 55%; Ceia et al. 2002: 40%; Vasan et al. 1999: 51%; Hogg et al. 2004: 40-71%.)

Paulus et al. (2007) geben an, dass der Anteil der Herzinsuffizienzpatienten, der an einer rein diastolischen Dysfunktion leidet, folglich eine Ejektionsfraktion von $>50\%$ aufweist, in den letzten zwei Jahrzehnten von 38% auf 54% angestiegen ist (vgl. hierzu auch Redfield et al. (2003) bzw. Bursi et al. (2006): 44%, Owan et al. (2006): 47%, Bhatia et al. (2006): 31%). Zu berücksichtigen bleibt hier, dass eine diastolische Dysfunktion auch bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz auftreten kann (Paulus et al. 2007). Bursi et al. (2006) spezifizieren hierzu noch, dass bei den Patienten mit einer reduzierten systolischen Funktion eher eine mittelgradige (Stadium der Pseudonormalisierung) bis schwergradige (Stadium mit restriktivem Füllungsmuster) diastolische Dysfunktion vorliegt (zur Stadien Einteilung s. 1.3). Fischer et al. (2002) zeigen, dass bei Abwesenheit von Risikofaktoren für eine diastolische Herzinsuffizienz (vgl. 1.1.2) nur in 4,3% der Fälle eine diastolische Dysfunktion nachweisbar

ist, statt in 11,1% der Fälle bei Vorliegen von Risikofaktoren. Redfield et al. (2003) stellen fest, dass ein sehr großer Anteil von Patienten, sowohl mit einer systolischen Dysfunktion als auch mit einer diastolischen Dysfunktion, keine Herzinsuffizienzdiagnose aufweisen.

Sicher scheint, dass die Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz wachsen wird, wenn man die hohe Prävalenz des arteriellen Hypertonus, des Diabetes mellitus und der Adipositas sowie das steigende Durchschnittsalter der Bevölkerung betrachtet (Franklin und Aurigemma 2005).

1.2.2 Geschlechterverteilung und Alter

Bei der Geschlechterverteilung gestaltet sich das Vergleichen von Ergebnissen ebenfalls schwierig. Vasan et al. (1999) haben zeigen können, dass 65% der Frauen mit einer Herzinsuffizienz eine normale linksventrikuläre Funktion aufweisen, während sich bei der Mehrheit der männlichen Probanden (75%) eine Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Funktion nachweisen lässt. Redfield et al. (2003) wiederum stellen fest, dass die diastolische Dysfunktion gleich häufig bei beiderlei Geschlecht vorliegt und Fischer et al. (2002) geben an, dass mit 13,8% Frauen eine signifikant höhere Prävalenz der diastolischen Dysfunktion haben als Männer mit 8,6%.

Durch die Ergebnisse von Zile (2003), Bursi et al. (2006), Owan et al. (2006) und Sacha Bhatia et al. (2006) lässt sich verallgemeinert sagen, dass Patienten mit einer Herzinsuffizienz ohne systolische Funktionseinschränkung älter sind, häufiger Frauen betroffen sind und dass die Herzinsuffizienz ohne systolische Funktionseinschränkung häufiger mit einem arteriellen Hypertonus oder einem Vorhofflimmern und seltener mit einer koronaren Herzerkrankung oder einem Herzklappenfehler assoziiert ist.

1.2.3 Prognose und Mortalität

Trotz großer Fortschritte in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz in den letzten 40 Jahren ist die Prognose der Herzinsuffizienz weiter schlecht (Khand et al. 2000). So leben nach 4 Jahren nur noch ca. 50% der Patienten mit einer diagnostizierten Herzinsuffizienz und von den Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz überlebt sogar nur die Hälfte das erste Jahr nach Diagnosestellung (Remme und Swedberg 2001). Bisher ging man aufgrund älterer Studien von einem Unterschied in der Letalität bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit normaler und reduzierter Ejektionsfraktion aus. So gaben Vasan et al. (1995), 31 Studien zwischen Januar 1970 und März 1995 zusammenfassend, eine Letalität von 15-20% (10%-

15% laut Zile und Brutsaert 2002) für Herzinsuffizienzpatienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion an, während für Patienten mit einer normalen Ejektionsfraktion eine stark variierende Letalität von 1,3-17,5% (5%-8% laut Zile und Brutsaert 2002) angegeben wird, wobei letztere aber im Mittel im Vergleich zur Normalbevölkerung trotzdem erhöht ist (Franklin und Aurigemma 2005, Vasan et al. 1999, Zile 2003). Neuere Ergebnisse von Bursi et al. (2006) weisen allerdings darauf hin, dass die systolische und diastolische Herzinsuffizienz sogar mit einer vergleichbaren Mortalität von 16% in 6 Monaten einhergehen (vgl auch Owan et al. (2006): 29% bei normaler Ejektionsfraktion und 32% bei reduzierter Ejektionsfraktion in 1 Jahr sowie nach 5 Jahren 65% vs. 68% (vgl auch Sacha Bhatia et al. 2006).

Die Mortalität bei asymptomatischer diastolischer Dysfunktion ist gegenüber der Normalbevölkerung ebenfalls erhöht, verglichen mit der Mortalität der symptomatischen, diastolischen Herzinsuffizienz aber eindeutig geringer (Franklin und Aurigemma 2005). Mit einer multivariaten Analyse zeigen Redfield et al. (2003), dass die diastolische Dysfunktion unabhängig von Alter, Geschlecht oder Ejektionsfraktion ein positiv prädiktiver Faktor für die Mortalität jeglicher Art ist.

1.3 Echokardiographie: Messparameter und Schweregradeinteilung

Eine Aussage über die systolische Funktion ist durch eine simple, leicht zu interpretierende, einmalige Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion möglich. Leider besteht zur Einschätzung der diastolischen Funktion keine vergleichbar unkomplizierte Messmethode (Little et Downes 1990). Bisher war der Nachweis eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks bei normaler systolischer Ventrikelfunktion nur durch eine invasive Messung durch Herzkatheterisierung möglich. Da dies durch die Invasivität auch ein gewisses Risiko für den Patienten mit sich bringt und großen Aufwand verursacht, kann das nicht die Methode der Wahl zur Diagnose einer diastolischen Dysfunktion sein (Schmidt und Pieske 2005). Dank neuer echokardiographischer Messmethoden (z. B. E_M =myocardial velocity during early filling) können inzwischen die linksventrikulären Füllungsdrücke auch nicht-invasiv abgeschätzt werden (Nagueh et al. 2009, Erbel et al. 2002) (s. Tab. 9 unter 2.3).

Auch die aktuellen ESC-Guidelines, die sich an den Empfehlungen der European Study Group on Diastolic Heart Failure von 1998 orientieren (vgl. hierzu Tabelle 2), legen großes Gewicht auf die echokardiographische Untersuchung zur Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz, da sie, im Gegensatz zur invasiven Herzkatheterisierung, schnell, sicher und

weithin verfügbar ist (Swedberg et al. 2005). Zur Schweregradeinteilung wird dort empfohlen, folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1) Verzögerte Relaxation:

- a. Abnahme der Höhe der E-Welle (passiver, frühdiastolischer Einstrom) im PW-Doppler des diastolischen Einstroms über der Mitralklappe
- b. kompensatorische Zunahme der A-Wellenamplitude (transmitraler Fluss durch Vorhofkontraktion)
- c. somit ein geringeres E/A-Verhältnis

2) Pseudonormales Füllungsmuster:

- a. E/A-Verhältnis und Dezelerationszeit können normal sein
- b. aber im Unterschied zur normalen diastolischen Funktion wird eine reduzierte e'-Welle im Gewebe-Doppler des Mitral-Annulus gemessen (Sohn et al. 1997)

3) Restriktives Füllungsmuster:

- a. Zunahme der E-Welle (durch Zunahme des linksatrialen Drucks, was zu einer Erhöhung des früh-diastolischen transmitralen Druckgradienten führt (Thomas et al. 1990))
- b. verkürzte Dezelerationszeit
- c. bedeutend größeres E/A-Verhältnis

Ebenso legen die neuesten Richtlinien der Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology viel Wert auf die Echokardiographie zur Diagnose der HFNEF. Zur nicht-invasiven Diagnose wird hier empfohlen, bei Vorliegen von Zeichen oder Symptomen einer Herzinsuffizienz und bei einer Ejektionfraktion von $>50\%$ sowie einem linksventrikulären, enddiastolischen Volumenindex von 97 ml/m^2 als Zeichen einer normalen oder nur leicht reduzierten systolischen Funktion (Paulus et al. 2007, vgl. 1.1.2.) im Gewebedoppler das E/e'-Verhältnis zu ermitteln. Liegt dieses >15 , liegt eine linksventrikuläre, diastolische Dysfunktion vor und die Diagnose HFNEF ist gesichert. Sollte das E/e'-Verhältnis >8 aber <15 sein, sind weitere echokardiographische und/oder elektrokardiographische Untersuchungen und/oder Messungen der Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide (vgl. 1.4) notwendig. Die weiteren echokardiographischen und elektrokardiographischen Untersuchungen umfassen eine Doppler-Untersuchung des Blutflusses über der Mitralklappe (E/A-Verhältnis und Dezelerationszeit) oder über den pulmonalen Venen (Ard-Ad-Index), eine echokardiographische Messung des linksventrikulären Masseindex oder des linksatrialen Volumenindex oder eine elektrokardiographische Untersuchung auf das Vorliegen eines Vorhofflimmerns.

Die dieser Arbeit zu Grunde liegende Schweregradeinteilung der diastolischen Dysfunktion (s. Tab. 9 unter 2.3) wurde vom "Kompetenznetz Herzinsuffizienz" für das Teilprojekt 7

„Diastolische Herzinsuffizienz“ ausgewählt. Für E/A, DT und IVRT wurde hier noch eine Alterskorrektur eingefügt.

1.4 BNP und N-terminales proBNP

Das Brain-natriuretische Peptid (BNP) ist ein zirkulierendes Neurohormon, das als Reaktion auf ventrikuläre Volumenexpansion und ventrikulären Füllungsdruck von kardialen Myozyten des Ventrikels ausgeschüttet wird (Lubien et al. 2002, Cheung et Kumana 1998). Die Plasma-BNP-Konzentration zeigt im Vergleich zum atrialen natriuretischen Peptid (ANP) keinen so deutlichen Anstieg auf akute kardiovaskuläre Ereignisse, sondern reflektiert eher den langzeitigen intravaskulären Volumenstatus (Cheung et Kumana 1998) und ist besser mit dem LVEDP (linksventrikulärer enddiastolischer Druck) assoziiert (Maeda et al. 1998). Die Effekte von BNP und ANP scheinen allerdings additiv zu sein, da sie sich dieselben Rezeptoren (NPR-A, -B und -C) teilen und beide somit zur Vasodilatation, Natriurese, Diurese und zur Supprimierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führen (Cheung et Kumana 1998, Valli et al. 1999).

Des Weiteren besteht auch die Möglichkeit, den Plasmaspiegel von N-terminalem proBNP (NT-proBNP) zu messen: Das proBNP₁₋₁₀₈ wird beim Signal zur Freisetzung des Hormons in das biologisch inaktive NH₂-terminale Fragment „NT-proBNP“ (proBNP₁₋₇₆) und das hormonell wirksame BNP (proBNP₇₇₋₁₀₈) gespalten. Diese unterscheiden sich vornehmlich in der längeren Halbwertszeit von NT-proBNP. BNP hat eine bedeutend höhere Clearance als NT-proBNP, was dazu führt, dass letzteres in höherer Konzentration im Plasma vorliegt als der biologisch aktive Teil. Zu beachten ist, dass BNP über endotheliale Rezeptoren und durch Metabolisierung im Plasma abgebaut wird, während NT-proBNP über die Niere eliminiert wird und somit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht ist (Clerico et al. 2001, Cheung et Kumana 1998).

Sowohl BNP als auch NT-proBNP sind als Marker für die Diagnosestellung, Prognoseabschätzung und Verlaufskontrolle einer systolischen Herzinsuffizienz etabliert (Schmidt und Pieske 2005).

In den aktuellen ESC Guidelines (Swedberg et al. 2005) wird bestätigt, dass die Plasmakonzentrationen von bestimmten natriuretischen Peptiden oder ihren Vorläufern, insbesondere BNP und NT-proBNP, hilfreich für die Herzinsuffizienzdiagnose sind. Des Weiteren wird dort beschrieben, dass bei einem nicht-therapierten Patienten mit einer niedrig normalen Konzentration der natriuretischen Peptide eine Herzinsuffizienz als Grund für eine Symptomatik (z. B. Dyspnoe) sehr unwahrscheinlich ist, wenn auch eine normale

Konzentration eine Herzinsuffizienz nicht vollständig ausschließen kann. Die Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology sieht in ihrer Empfehlung zur Diagnose einer HFNEF vor, ab einem NT-pro BNP-Plasmaspiegel von >220 pg/ml oder einem BNP-Plasmaspiegel von >200 pg/ml zusätzlich nicht-invasiv im Gewebedoppler das E/E'-Verhältnis zu ermitteln und ggf., wie bereits unter 1.3 geschildert, weitere echokardiographische und elektrokardiographische Untersuchungen anzuschließen (vgl. Abb. 1. bzw. Paulus et al. 2007)

Dagegen ist laut Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology wegen des hohen negativ-prädiktiven Wertes der natriuretischen Peptide bei einem NT-proBNP <120 pg/ml oder einem BNP <100 pg/ml eine Herzinsuffizienz als Ursache von Dyspnoe ohne Zeichen einer Volumenüberladung unwahrscheinlich und eine pulmonale Ursache sehr wahrscheinlich (Paulus et al. 2007).

Sowohl BNP als auch NT-proBNP besitzen ein beachtliches prognostisches Potential und korrelieren signifikant bei Vorliegen einer systolischen Dysfunktion mit der NYHA-Klassifikation (Swedberg et al. 2005). Hierbei muss laut ESC Guidelines und den Empfehlungen der Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology auch Beachtung finden, dass noch andere kardiale und nicht kardiale Ursachen, wie z. B. eine linksventrikuläre Hypertrophie, Herzklappenfehler, eine akute oder chronisch-ischämische Herzerkrankung, ein arterieller Hypertonus, eine Kardiomyopathie, eine Niereninsuffizienz, eine Leberinsuffizienz, eine Sepsis, eine COPD oder eine Lungenembolie, eine erhöhte Serumkonzentration an natriuretischen Peptiden bedingen können. Adipositas dagegen führt zu einem erniedrigten BNP-Spiegel. (Swedberg et al. 2005, Paulus et al. 2007, Luchner et al. 2000, Tsutamoto et al. 2006, La Villa et al. 1992, Jones et Kline 2003, Cheung et Kumana 1998, Kruger et al. 2004).

Studien haben bereits gezeigt, dass sowohl eine reduzierte Ejektionsfraktion als auch eine diastolische Dysfunktion unabhängig mit einem erhöhten BNP-Wert assoziiert sind (Bursi et al. 2006) und dass auch eine rein diastolische Dysfunktion verlässlich mit einem erhöhten Plasma-BNP-Spiegel einhergeht (Lubien et al. 2002). Yamamoto et al. (1996) konnten an einem Kollektiv mit wahrscheinlicher Herzerkrankung, das sich einer Herzkatheterisierung unterzog, einen erhöhten BNP-Plasma-Spiegel (>15.7 pmol/L) mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 74% bei Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion nachweisen.

Leider macht eine BNP-Erhöhung keine Unterscheidung zwischen einer systolischen und diastolischen Funktionsstörung möglich, hilft aber differentialdiagnostisch zwischen einer kardialen und extrakardialen (ohne BNP-Anstieg) Ursache der Herzinsuffizienzsymptome zu

differenzieren. Hierbei ist aber zu berücksichtigen, dass eine milde diastolische Funktionsstörung auch ohne BNP-Anstieg vorliegen kann (Schmidt und Pieske 2005).

1.5 Fragestellung dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit verfolgt die nachstehenden Ziele:

- 1) Ermittlung der Prävalenz und der klinischen Ausprägung der systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz beziehungsweise der systolischen und diastolischen Dysfunktion in einem repräsentativen hausärztlichen Risikokollektiv.
- 2) Ein Vergleich zwischen Patienten mit systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz in Hinblick auf Assoziation mit klinischen Charakteristika (Alter, Geschlecht) und Risikofaktoren, sowie mit echokardiographischen Parametern und der Aktivierung natriuretischer Peptide.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenrekrutierung und Gruppeneinteilung

2.1.1 Patientenrekrutierung in allgemeinmedizinischen Hausarztpraxen

Für die vorliegende Arbeit wurden im Rahmen des "Kompetenznetz Herzinsuffizienz" (Teilprojekt 7 „Diastolische Herzinsuffizienz“) im Zeitraum vom 01. Juli 2004 bis 23. Januar 2006 über die allgemeinmedizinische Abteilung des Universitätsklinikums Göttingen 713 hausärztliche Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder einer Herzinsuffizienz eingeschlossen. Die genauen Ein- u. Ausschlusskriterien zeigen Tabelle 6 und 7.

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen von: <ul style="list-style-type: none"> ○ arterieller Hypertonie und/oder ○ Diabetes mellitus und/oder ○ Schlafapnoesyndrom und/oder ○ Arteriosklerotischer Grunderkrankung und/oder ○ Herzinsuffizienz • Alter zwischen 50 und 85 Jahren • Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten

Tabelle 6 Studieneinschlusskriterien

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • mangelnde Kooperationsbereitschaft • unzureichende Kommunikationsfähigkeit (schlechte Deutschkenntnisse, Aphasie) • Erkrankungen, die die Einwilligungsfähigkeit einschränken • geographische Gründe, die eine Studienteilnahme unmöglich machen

Tabelle 7 Studienausschlusskriterien

Die Identifizierung der Patienten erfolgte anhand der in der Praxis-EDV codierten Diagnosen. Die entsprechenden Suchkriterien zeigt Tabelle 8.

Suche per Freitext	
• *iabete*	(Diabetes)
• *luthoch*	(Bluthochdruck)
• *yperton*	(Hypertonie)
• *yperten*	(hypertensiv(e))
• *infar*	(Infarkt bzw. Herzinfarkt bzw. Myokardinfarkt bzw. Hirninfarkt)
• *erzkrank*	(Koronare Herzkrankheit)
• *ngina *ector*	(Angina pectoris)
• *erzinsuff*	(Herzinsuffizienz)
• *erzschwäch*	(Herzschwäche)
• *plex*	(Apoplex; Apoplexie)
• *chlaganfal*	(Schlaganfall)
• pAVK	(periphere arterielle Verschlusskrankheit)
• pavk	(periphere arterielle Verschlusskrankheit)
• paVk	(periphere arterielle Verschlusskrankheit)
• *erschlußkrank*	(Verschlusskrankheit)
• *chlafapno*	(Schlafapnoe)
Suche per ICD-10-Diagnosen	
• E11.*	(Diabetes)
• G47.3	(Schlafapnoe)
• I1*.*	(Hypertonie)
• I20.*	(Ischämische Herzkrankheiten)
• I21.*	(Ischämische Herzkrankheiten)
• I22.*	(Ischämische Herzkrankheiten)
• I25.*	(Ischämische Herzkrankheiten)
• I50.*	(Herzinsuffizienz)
• I63.*	(Hirninfarkt)
• I64	(Schlaganfall)
• I65.*	(Verschluss/ Stenose präzerebraler Arterien)
• I66.*	(Verschluss/ Stenose zerebraler Arterien)
• I69.*	(Z. n. zerebrovaskulärem Ereignis)
• I73.9	(periphere arterielle Verschlusskrankheit)

Tabelle 8 Suchkriterien für in der Praxis-EDV codierte Diagnosen

Bei der Vorstellung in der kardiologischen Studienambulanz erfolgte die Aufklärung der Teilnehmer über die Studie, alle Teilnehmer erklärten schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme. Die Studie ist vor Beginn von der Ethikkommission der Universität Göttingen genehmigt worden (Antragsnummer 22/2/04).

2.1.2 Gruppeneinteilung

Anhand der Eingangsuntersuchung und der Diagnosen des Hausarztes erfolgte eine Aufteilung in Gruppen in Anlehnung an Ammar et al. (2007). Patienten, die keine Herzinsuffizienz aufweisen, also lediglich Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz haben, wurden der Gruppe A/B zugeordnet und Patienten, die mindestens ein Hauptkriterium oder zwei Nebenkriterien nach Framingham (Ho et al. 1993) erfüllen und/oder bei denen anamnestisch die Diagnose Herzinsuffizienz gestellt wurde, der Gruppe C zugeordnet (vgl. Einteilung nach Framingham Tabelle 1 unter 1.1.1).

A und B wurden in dieser Arbeit zu einer Gruppe zusammengefasst. Die Gruppe C wurde in die beiden Subgruppen subklinische Herzinsuffizienz (C1) und validierte Herzinsuffizienz (C2) unterteilt. Zur Subgruppe C2 zählen Patienten, die entweder die strengen Herzinsuffizienzkriterien nach Framingham erfüllen oder bei denen eine schriftlich dokumentierte Herzinsuffizienzdiagnose vorliegt, während alle übrigen Patienten des Herzinsuffizienzkollektivs der Subgruppe C1 zugeteilt wurden.

2.2 Basisuntersuchung

Bei der Basisuntersuchung wurden allgemeine Patientenangaben und soziodemographische Daten erhoben. Es erfolgte eine körperliche Untersuchung auf Herzinsuffizienzzeichen. Zusätzlich wurden ein EKG, eine Echokardiographie und ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt.

2.2.1 Körperliche Untersuchung

Zu Beginn der körperlichen Untersuchung wurden die Körpergröße und das Körpergewicht mit einer geeichten Messlatte und einer geeichten Personenwaage gemessen. Dies wurde in leichter Bekleidung und mit abgelegtem Schuhwerk vorgenommen.

Der Umfang von Taille und Hüfte wurden mit Hilfe eines unelastischen Maßbandes im Stehen ebenfalls in nur leichter Bekleidung gemessen. Die Maße wurden auf 1 cm genau abgelesen und dokumentiert.

Der Blutdruck wurde als automatische Blutdruckmessung mit dem Omron 705 IT von Intelisense nach der Methode von Riva-Rocci vorgenommen. Die Messung wurde im Sitzen nach 5-minütiger Ruhephase am rechten Oberarm mit auf einen Tisch abgestütztem Unterarm in Herzhöhe durchgeführt. In Ausnahmefällen wurde bei der Blutdruckmessung auf den linken Arm ausgewichen, wenn z.B. bei dem Patienten ein Zustand nach Mamma-Karzinom

mit Lymphadenektomie in der linken Axilla bekannt war. Betrag der Oberarmumfang mehr als 32 cm, wurde auf eine breitere Manschette zurückgegriffen. War die automatische Blutdruckmessung zum Beispiel durch Extrasystolen oder ein Vorhofflimmern nicht möglich, wurde auf die manuelle Blutdruckmessung zurückgegriffen. Bei systolischen Blutdruckwerten über 140 mmHg wurden noch eine zweite und dritte Messung im Abstand von jeweils 5 Minuten durchgeführt und dann Mittelwerte aus den letzten beiden Messungen errechnet. Während der Blutdruckmessung wurde durch das Gerät auch die Pulsfrequenz erhoben.

2.2.2 Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz

Die Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz wurden teils anamnestisch erfragt, teils durch die körperliche Untersuchung erhoben.

Die Belastungsdyspnoe wurde hier als das Unvermögen, aufgrund von Dyspnoe mehr als zwei Stockwerke Treppen steigen zu können, definiert, wenn keine anderen Gründe, wie z.B. eine Arthrose oder ein Asthma bronchiale, vorlagen. Weiterhin wurde nach dem Vorliegen einer Ruhedyspnoe gefragt.

Eine Orthopnoe lag vor, wenn der Patient angab, nicht für längere Zeit (<1h) flach (Winkel zwischen horizontaler Achse und dem Oberkörper <45°) auf dem Rücken liegen zu können, insbesondere nachts nicht flach in Rückenlage schlafen zu können, da sie sonst eine Dyspnoesympptomatik entwickeln.

Um das Vorliegen einer paroxysmalen nächtlichen Dyspnoe zu eruieren, wurde der Patient gefragt, ob er in der Mitte der Nacht aufgrund einer Luftnotsymptomatik plötzlich aufwache und sich aufsetzen, evtl. aufstehen oder sich ans geöffnete Fenster stellen müsse, um Erleichterung zu finden.

Außerdem wurde der Patient gefragt, ob er unter nächtlichem Husten leidet und ob ihm bei sich in letzter Zeit Müdigkeit und Leistungsschwäche aufgefallen seien.

Das Vorhandensein einer Nykturie wurde als das nächtliche Wasserlassen von mindestens einem Mal pro Nacht definiert. Die Angabe 0-1 mal pro Nacht wurde noch als nicht-pathologischen betrachtet.

Folgende Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz wurden während der körperlichen Untersuchung erhoben. Das Vorliegen von peripheren Ödemen wurde durch das Eindrücken des Gewebes über der Tibia am unteren Unterschenkeldrittel und an den Außenknöcheln kontrolliert. Sollte eine etwaige Delle länger als eine Minute bestehen bleiben, wurde dies als Vorliegen peripherer Ödeme gewertet.

Im Liegen mit 45° erhöhtem Oberkörper wurde auf das Vorhandensein einer Halsvenenstauung untersucht. War die rechte Vena jugularis interna deutlich gestaut, wurde dies als „ja“ bewertet.

Weiterhin wurde untersucht, ob der Teilnehmer einen hepatojugulären Reflux bei manuellem Druck von unterhalb des Rippenbogens auf die Leber zeigt.

Die Untersuchung auf pulmonale Rasselgeräusche fand am aufrecht sitzenden oder stehenden Patienten statt. Es wurden beidseits mindestens drei Punkte jeweils im Seitenvergleich zwischen der Vertebrallinie und der Skapularlinie, an jeweils einem Punkt an den basalen Lungengrenzen in der hinteren Axillarlinie und am vorderen Thorax in der Medioklavikularlinie auskultiert.

Zur Feststellung eines 3. Herztones (protodiastolischer Galopp) wurde über der Herzspitze auskultiert.

Ebenfalls wurde auf klinische Zeichen für Aszites oder Hepatomegalie untersucht.

(Gleit-)palpatorisch wurde der untere Leberrand in der rechten Medioklavikularlinie bestimmt, um eine etwaige Hepatomegalie festzustellen. Zusätzlich oder bei unklarem Ergebnis wurde die Lebergröße kratzauskultatorisch bestimmt.

2.2.3 Klassifikation der Herzinsuffizienz

Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz wurde das Jahr der Erstdiagnose und die derzeitige NYHA-Klasse (s. 1.1.2) bestimmt. Zur Differenzierung zwischen NYHA II und NYHA III wurde bei der Fähigkeit, ohne zu pausieren, mindestens zwei Stockwerke Treppensteigen zu können, NYHA II angegeben. Außerdem wurde, wenn möglich, die Klassifikation der Herzinsuffizienz nach der Lokalisation, in Rechts-, Links- oder globale Herzinsuffizienz unterteilt, und nach der Funktion, in systolische, diastolische oder kombinierte Herzinsuffizienz unterteilt, angegeben.

2.3 Echokardiographie

Bei jedem Patienten wurde mit dem Hewlett Packard M2424A Ultraschall System von Philips eine transthorakale 2D-Echokardiographie durchgeführt.

Bei allen Teilnehmern wurden in der langen Achse parasternal im M-Mode die Dimensionen, die Aorta (in Klappenebene), der linksventrikuläre enddiastolische Ventrikeldurchmesser (LVD_{ED}), der linksventrikuläre endsystolische Ventrikeldurchmesser (LVD_{ES}), der linksventrikuläre

endsystolische Durchmesser ($LA_{ES(quer)}$), die enddiastolische interventrikuläre Septumdicke (IVS_{ED}) und die enddiastolische Hinterwanddicke (PW_{ED}) in mm gemessen.

Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVV_{ES}) und das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVV_{ES}) wurden im 4-Kammerblick von apikal in ml gemessen. Ebenfalls im 4-Kammerblick von apikal wurden der linksatriale endsystolische Durchmesser (apikal, längs) ($LA_{(längs)}$) und der linksatriale endsystolische Durchmesser (apikal, quer) ($LA_{(quer)}$) in mm vermessen.

Die Ejektionsfraktion (LVEF) nach Simpson oder visuell wurde in % angegeben. Hierbei wurde dokumentiert, nach welcher Methode, „Simpson biplan“, „Simpson monoplan“ oder „visuell“, die Ejektionsfraktion gemessen wurde.

Weiterhin wurden das Vorliegen einer Wandbewegungsstörung, einer rechtsventrikulären Dilatation und eines Perikardergusses dokumentiert.

Zur Beurteilung der diastolischen Funktion wurden neben der Herzfrequenz (Schläge/min) im Mitralisdoppler die Geschwindigkeit der passiven Füllung des linken Ventrikels (E-Welle) und der ventrikulären Füllung durch Vorhofkontraktion (A-Welle) in cm/s erfasst. Weiterhin wurden die Dezelerationszeit aus der Zeit vom Maximum bis zum Fußpunkt der Dezeleration (DT) der schnellen Füllung und die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) aus der gepulsten Doppler-Registrierung über der Aorten- und Mitralklappe in ms bestimmt (Erbel et al. 2002).

Zur Berechnung des TEI-Index wurden der Abstand vom Ende der A-Welle bis zum Anfang der E-Welle (a) und die Ejektionszeit der Aorta (b) in ms ermittelt und in folgende Formel eingesetzt: $TEI=(a-b) / b$.

Im Gewebedoppler am lateralen Mitralanulus wurde die Geschwindigkeit der Bewegung des Mitralklappenrings während der schnellen passiven Füllung (e') und zur Zeit der Füllung durch Vorhofkontraktion (a') in cm/s gemessen (Erbel et al. 2002).

Weiterhin wurden die pulmonalvenöse Flussgeschwindigkeit während der Systole (S) und der Diastole (D) sowie der atriale Rückfluss (AR) in cm/s bestimmt. Die Flow-propagation-time (V_p) wurde ebenfalls in cm/s gemessen und der Grad der diastolischen Funktionsstörung nach ASE angegeben. Die Einteilung der ASE-Stadien, die im Teilprojekt 7 des "Kompetenznetz Herzinsuffizienz" verwendet wurde, ist Tab.9 zu entnehmen.

		Normal	Verzögerte Relaxation	Pseudonormales Füllungsmuster	Restriktives Füllungsmuster
E/A	<50 J.	>1	<1	1-2	>2
	>50 J.	>0,5	<0,5	1-2	>2
DT (ms)	<50 J.	<220	>220	150-200	<150
	>50 J.	<280	>280	150-200	<150
IVRT (ms)	<30 J.	<100	>100	60-100	<60
	30-50 J.	<100	>100	60-100	<60
	>50 J.	<105	>105	60-100	<60
S/D		≥ 1	≥ 1	<1	<1
AR (cm/s)		<35	<35	≥ 35	≥ 25
V _P (cm/s)		>45	<45	<45	<45
E _M (cm/s)		>8	<8	<8	<8

Tabelle 9 ASE-Stadieneinteilung

Zur Beurteilung des Klappenstatus wurde bei der Mitral-, Aorten-, Pulmonal- und Trikuspidalklappe bestimmt, ob es sich um eine native oder operierte Klappe handelt. Weiterhin wurde auf das Vorliegen einer Klappeninsuffizienz oder –stenose untersucht, die bei Vorhandensein in drei Schweregrade eingeteilt wurden. Zusätzlich wurde bei Vorliegen einer Trikuspidalinsuffizienz der Gradient über der Trikuspidalklappe in mmHg gemessen.

2.4 EKG

Es wurde ein Standard-Oberflächen-Elektrokardiogramm mit 12 Ableitungen, 6 Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger und 6 Brustwandableitungen nach Wilson, geschrieben. Die EKGs wurden auf folgende Kriterien hin untersucht: die Herzfrequenz wurde in Schläge/min dokumentiert und es wurde notiert, ob ein Sinusrhythmus, ein Vorhofflimmern, ein Schrittmacherrhythmus oder ein anderer Herzrhythmus vorlag. Bei Vorliegen eines Schrittmacher-EKGs wurde die Funktionsweise des Schrittmachersystems durch den Schrittmachercode (VVI, DDD oder biventrikulär) präzisiert. Die PQ-Zeit, QRS-Dauer und QT-Zeit wurden in ms angegeben. Bei Vorliegen eines AV-Blocks wurde dieser wie gemeinhin üblich in Grad I-III eingeteilt.

Weiterhin wurde das EKG auf das Vorliegen eines Links- oder Rechtsschenkelblocks, eines linksanterioren oder linksposterioren Hemiblocks, eines kompletten R-Verlustes, einer pathologischen Q-Zacke und einer diskordanten T-Negativierung untersucht.

Der Sokolow- bzw. der Lewis-Index als Hinweis auf eine Linksherzhypertrophie wurden als pathologisch gewertet, wenn $\max(RV5, RV6) + \max(SV1, SV2) > 3,5 \text{ mV}$ bzw. $RI + SIII - SI - RIII \geq 1,6 \text{ mV}$ betragen.

2.5 Statistische Methoden

Bei der statistischen Analyse wurden bei kontinuierlichen Variablen Mittelwerte mit Standardabweichungen sowie bei BNP und NT-proBNP auch der Median und die 25.- und 75. Perzentile angegeben. Bei kontinuierlichen, normal verteilten Variablen (Alter, EF) wurde eine Analysis of Variance (ANOVA) durchgeführt. Kategoriale Variablen (Geschlecht, Vorliegen eines Diabetes mellitus) wurden per Chi-Quadrat-Test berechnet. Bei kontinuierlichen, nicht normal verteilten Variablen (BNP, NT-proBNP) wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Bei Vorliegen von mehr als zwei kategorialen Gruppenvariablen (z.B. ASE-Grad) wurde der natürliche Logarithmus der kontinuierlichen Testvariable (z.B. BNP) berechnet und dann eine Analysis of Variance (ANOVA) durchgeführt. Ein P-Wert von maximal 0,05 wurde als signifikant gewertet. Die Analysen wurden mit der Statistiksoftware SPSS Version 14.0 für Windows durchgeführt.

3. Ergebnis

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Das Gesamtkollektiv

Untersucht wurden 713 hausärztliche Patienten, wovon 327 (45,9%) männlich und 386 (54,1%) weiblich waren. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs betrug 67,3 ($\pm 7,7$) Jahre, wobei die männlichen Teilnehmer mit 66,4 ($\pm 7,7$) Jahren im Durchschnitt etwas jünger waren als die weiblichen Teilnehmer mit einem Durchschnittsalter von 68,1 ($\pm 7,6$) Jahren.

Tabelle 10 gibt in absoluten und prozentualen Zahlen die Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren bezogen auf verschiedene Altersgruppen an. Bei einem Patienten lagen keine Angaben zu den Rauchgewohnheiten vor.

	Gesamt	Alter (Jahre)			
		50-59	60-69	70-79	≥ 80
Anzahl	713 (100%)	117 (16,4%)	340 (47,7%)	206 (28,8%)	50 (7,0%)
Weiblich	386 (54,1%)	53 (45,3%)	177 (52,1%)	125 (60,7%)	31 (62,0%)
Arterieller Hypertonus	632 (88,6%)	104 (88,9%)	291 (85,6%)	192 (93,2%)	45 (90,0%)
Diabetes mellitus	131 (18,4%)	20 (17,1%)	69 (20,3%)	33 (16,0%)	9 (18,0%)
Hyperlipoproteinämie	276 (38,7%)	39 (33,3%)	138 (40,6%)	85 (41,3%)	14 (28,0%)
Schlafapnoesyndrom	42 (5,9%)	6 (5,1%)	23 (6,8%)	10 (4,9%)	3 (6,0%)
KHK	115 (16,1%)	11 (9,4%)	52 (15,3%)	36 (17,5%)	16 (32,0%)
Myokardinfarkt	49 (6,9%)	5 (4,3%)	23 (6,8%)	16 (7,8%)	5 (10,0%)
Aktiver Raucher	68 (9,5%)	23 (19,7%)	32 (9,4%)	11 (5,3%)	2 (4,0%)
Ex-Raucher	273 (38,3%)	42 (35,9%)	131 (38,5%)	77 (37,4%)	23 (46,0%)
Durchschnittlicher BMI (kg/m²)	28,8 \pm 4,9	29,0 \pm 4,9	29,1 \pm 4,9	28,7 \pm 5,0	26,9 \pm 3,9
Durchschnittlicher Hb (g/dl)	14,01 \pm 1,2	14,4 \pm 1,1	14,1 \pm 1,1	13,7 \pm 1,3	13,4 \pm 1,2
Durchschnittliche, errechnete GFR (ml/min)	72,78 \pm 14,4	83,20 \pm 16,4	74,17 \pm 16,5	67,61 \pm 16,6	60,41 \pm 13,7

Tabelle 10 Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren im Gesamtkollektiv.

Ergebnisse zur diastolischen Funktion lagen bei 666 Patienten (93,4% des Gesamtkollektivs) vor. Nicht zu beurteilen war die diastolische Funktion bei 17 Patienten aufgrund eines Vorhofflimmerns, bei 7 Patienten aufgrund eines Herzschrittmacherrhythmus, bei 7 Patienten wegen einer nicht näher benannten Rhythmusstörung und bei einem Patienten aufgrund eines fehlenden EKGs, da so eine Rhythmusstörung und damit eine Verzerrung der diastolischen

Messwerte nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Bei 3 Patienten lagen aus unbekanntem Gründen keine Informationen zum Herzrhythmus vor. Die diastolische Funktion war bei 3 weiteren Patienten aufgrund einer schweren Mitralklappeninsuffizienz, bei jeweils einem Patienten aufgrund einer schweren Aortenklappeninsuffizienz bzw. einer mittelgradigen Aortenklappenstenose, bei 6 Patienten aufgrund von fehlenden echokardiographischen Parametern und bei einem weiteren Patienten aus sonstigen Gründen nicht beurteilbar.

Von diesen 666 Patienten, bei denen die diastolische Funktion zu beurteilen war, wiesen 557 (83,6%) Patienten eine diastolische Dysfunktion auf.

Folgende Tabellen 11 und 12 zeigen die Prävalenz der diastolischen und systolischen Dysfunktion im Gesamtkollektiv. Dargestellt ist die Prävalenz in unterschiedlichen Altersstufen (50-59, 60-69 und ≥ 70 Jahre) sowie nach Geschlecht getrennt. Prozentangaben ausgehend von 666 Patienten, bei denen die diastolische Funktion beurteilbar war.

Diastolische Funktion		Alter (J.)				Insgesamt
		50-59	60-69	70-79	>80	
Normale diastolische Funktion	gesamt	37 (32,5%)	58 (18,1%)	11 (5,8%)	3 (7,0%)	109 (16,4%)
	M	20 (32,8%)	27 (17,9%)	6 (8,6%)	1 (7,7%)	54 (18,3%)
	W	17 (32,1%)	31 (18,2%)	5 (4,2%)	2 (6,7%)	55 (14,8%)
Diastolische Dysfunktion gesamt	gesamt	77 (67,5%)	263 (81,9%)	177 (94,1%)	40 (93,0%)	557 (83,6%)
	M	41 (67,2%)	124 (82,1%)	64 (91,4%)	12 (92,3%)	241 (81,7%)
	W	36 (68,0%)	139 (81,8%)	113 (95,8%)	28 (93,3%)	316 (85,1%)
Verzögerte Relaxation	gesamt	50 (43,9%)	199 (62,0%)	145 (77,1%)	30 (69,8%)	424 (63,7%)
	M	27 (44,3%)	91 (60,3%)	52 (74,3%)	7 (53,8%)	176 (59,7%)
	W	23 (43,4%)	108 (63,5%)	93 (78,8%)	23 (76,7%)	247 (66,6%)
Pseudonormalisierung	gesamt	27 (23,7%)	59 (18,4%)	30 (16,0%)	9 (20,9%)	125 (18,8%)
	M	14 (23,0%)	29 (19,2%)	11 (15,7%)	5 (38,5%)	59 (20,0%)
	W	13 (24,5%)	30 (17,6%)	19 (16,1%)	4 (13,3%)	66 (17,8%)
Restriktives Füllungsmuster	gesamt	0 (0,0%)	5 (1,6%)	2 (1,1%)	1 (2,3%)	8 (1,2%)
	M	0 (0,0%)	4 (2,6%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	5 (1,7%)
	W	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,8%)	1 (3,3%)	3 (0,8%)

Tabelle 11 Prävalenz der diastolischen Dysfunktion im Gesamtkollektiv

Die systolische Funktion war bei allen 713 Patienten beurteilbar. 56 (7,9%) Patienten von diesen wiesen eine systolische Dysfunktion mit einer Ejektionsfraktion $< 50\%$ auf.

Systolische Funktion		Alter (J.)				Insgesamt
		50-59	60-69	70-79	>80	
Normale systolische Funktion		111 (94,9%)	316 (92,9%)	185 (89,8%)	45 (90,0%)	657 (92,1%)
	M	59 (92,2%)	143 (87,7%)	67 (82,7%)	14 (73,7%)	283 (86,5%)
	W	52 (98,1%)	173 (97,7%)	118 (94,4%)	31 (100,0%)	374 (96,9%)
Systolische Dysfunktion insgesamt		6 (5,1%)	24 (7,1%)	21 (10,2%)	5 (10,0%)	56 (7,9%)
	M	5 (7,8%)	20 (12,3%)	14 (17,3%)	5 (26,3%)	44 (13,5%)
	W	1 (1,9%)	4 (2,3%)	7 (5,6%)	0 (0,0%)	12 (3,1%)
EF 40-49,9%		6 (5,1%)	18 (5,3%)	13 (6,3%)	4 (8,0%)	41 (5,8%)
	M	5 (7,8%)	15 (9,2%)	9 (11,1%)	4 (21,1%)	33 (10,1%)
	W	1 (1,9%)	3 (1,7%)	4 (3,2%)	0 (0,0%)	8 (2,1%)
EF <40%		0 (0,0%)	6 (1,8%)	8 (3,9%)	1 (2,0%)	15 (2,1%)
	M	0 (0,0%)	5 (3,1%)	5 (6,2%)	1 (5,3%)	11 (3,4%)
	W	0 (0,0%)	1 (0,6%)	3 (2,4%)	0 (0,0%)	4 (1,0%)

Tabelle 12 Prävalenz der systolischen Dysfunktion im Gesamtkollektiv

567 (85,1%) Teilnehmer, bei denen die diastolische Funktion beurteilbar war, wiesen eine systolische und/oder diastolische Dysfunktion auf, 109 (16,4%) zeigten eine normale systolische und diastolische Funktion. Von den 56 Patienten mit systolischer Dysfunktion zeigten 46 (82,1%) auch eine diastolische Dysfunktion. Kein Patient von denen, bei denen die diastolische Funktion beurteilbar war, wies eine isolierte systolische Dysfunktion ohne diastolische Dysfunktion auf.

3.1.2 Das Herzinsuffizienzkollektiv

19,8% (n=141) der Gesamtteilnehmer wurden wie unter 2.1.2 beschrieben durch Vorliegen von mindestens einem Hauptkriterium oder mindestens 2 Nebenkriterien nach Framingham oder der anamnestisch eruierten Diagnose Herzinsuffizienz der Herzinsuffizienzgruppe zugeteilt. Angelehnt an Ammar et al. (2007) wird diese Gruppe im Folgenden als C1/C2 bezeichnet. Demzufolge entspricht das Risikokollektiv der Gruppe A/B.

Folgende Tabelle 13 gibt die Häufigkeit der Gruppeneinteilungskriterien zum Herzinsuffizienzkollektiv wieder.

	Anzahl	%
Framingham (mind. 2 HK oder 1 HK + 2 NK)	17	12,1%
Dokumentiert	11	7,8%
mind. 2 NK	56	39,7%
mind. 1 HK	54	38,3%
Hausarzt diagnose	43	30,5%
Patientenangabe	51	36,2%
Gesamt	141	100,0%

Tabelle 13 Herzinsuffizienzkollektiv: Häufigkeit der Gruppeneinteilungskriterien

Wie Abbildung 2 zeigt, hatten vom Herzinsuffizienzkollektiv 64% (n=91) eine rein diastolische Dysfunktion. 2% (n=3) der Patienten hatten eine systolische Dysfunktion und eine nicht beurteilbare diastolische Funktion (2 Patienten besaßen einen Herzschrittmacher, 1 litt unter Vorhofflimmern). Bei weiteren 15% (n=21) war eine kombinierte systolische und diastolische Dysfunktion nachzuweisen. 11% (n=15) des Herzinsuffizienzkollektivs zeigten eine normale systolische und diastolische Funktion und weitere 8% (n=11) wiesen ebenfalls eine normale systolische Funktion, aber eine nicht beurteilbare diastolische Funktion auf. 6 dieser Patienten litten unter Vorhofflimmern, 2 Patienten hatten eine nicht näher benannte Rhythmusstörung, 1 Patient einen Herzschrittmacher, 1 Patient eine schwere Aortenklappeninsuffizienz und bei einem weiteren Patienten war aus sonstigen Gründen eine diastolische Funktionsbeurteilung nicht möglich.

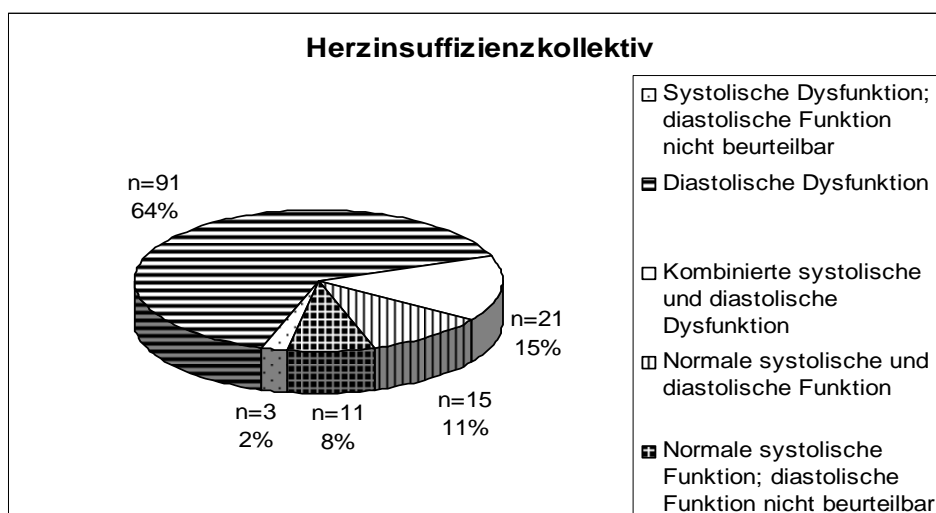


Abbildung 2 Das Herzinsuffizienzkollektiv

Die folgenden Tabellen 14, 15 und 16 zeigen die Assoziation von diastolischer und systolischer Funktion mit klinischen Parametern. In Tabelle 14 wurden der Spalte „Systolische Herzinsuffizienz“ alle Patienten mit einer Ejektionsfraktion <50%, der Spalte „Diastolische Dysfunktion“ alle Patienten mit einer normalen systolischen Funktion und einem ASE-Grad 1-3 und der Spalte „Nicht Klassifizierbar“ alle Patienten mit einer normalen systolischen und nicht beurteilbaren diastolischen Funktion zugeteilt.

		Systolische Herzinsuffizienz n=24 (17,0%)	Diastolische Herzinsuffizienz n=91 (64,5%)	Normale systolische und diastolische Funktion n=15 (10,6%)	Nicht klassifizierbar n=11 (7,8%)
Alter (Jahre)		71,1±6,7	71,3±7,6	65,9±7,5	68,7±8,7
Geschlecht weiblich		5 (20,8%)	67 (73,6%)	11 (73,3%)	5 (45,5%)
Hypertonie		22 (91,7%)	81 (89%)	14 (93,3%)	11 (100%)
Diabetes mellitus		4 (16,7%)	24 (26,4%)	3 (20%)	4 (36,4%)
KHK		12 (50%)	27 (29,7%)	2 (13,3%)	2 (27,3%)
Z. n. Myokardinfarkt		6 (25%)	8 (8,8%)	0 (0%)	2 (18,2%)
BMI (kg/ m²)	<25	4 (16,7%)	13 (14,3%)	4 (26,7%)	2 (18,2%)
	25-30	9 (37,5)	36 (39,6%)	3 (20%)	3 (27,3%)
	>30	11 (45,8%)	42 (46,2%)	8 (53,3%)	6 (54,5%)
Hausarzt diagnose Herzinsuffizienz		10 (41,7%)	24 (26,4%)	3 (20%)	6 (54,4%)
Dokumentierte Diagnose Herzinsuffizienz		8 (33%)	3 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 14 Assoziation der systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz mit klinischen Parametern

Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich zwischen dem Grad der diastolischen Dysfunktion und der systolischen Funktion. Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad der systolischen Dysfunktion und dem Geschlecht, einer Erkrankung an Diabetes mellitus, einer KHK, einem Zustand nach Myokardinfarkt und der dokumentierten Diagnose Herzinsuffizienz (siehe Tabelle 15 und 16). 14 Patienten (9,9% des Herzinsuffizienzkollektivs) gehen in Tabelle 15 nicht ein, da die diastolische Funktion bei ihnen nicht zu beurteilen war.

Diastolische Funktion	Normal n=15 (11,8%)	Leicht n=85 (66,9%)	Moderat n=22 (17,3%)	Schwer n=5 (3,9%)	p-Wert
Alter (Jahre)	65,9±7,5	71,4±7,0	70,5±8,42	70,4±9,18	0,080
Geschlecht weiblich	11 (73,3%)	58 (68,2%)	11 (50,0%)	2 (40,0%)	0.225
Hypertonie	14 (93,3%)	75 (88,2%)	22 (100,0%)	4 (80,0%)	0.306
Diabetes mellitus	3 (20%)	18 (21,2%)	8 (36,4%)	2 (40,0%)	0.391
KHK	2 (13,3%)	28 (32,9%)	7 (31,8%)	4 (80,0%)	0.053
Z. n. Myokardinfarkt	0 (0,0%)	10 (11,8%)	2 (9,1%)	2 (40,0%)	0.099
BMI (kg/m ²)	<25	4 (26,7%)	15 (17,6%)	1 (4,5%)	0.204
	25-30	3 (20,0%)	35 (41,2%)	8 (36,4%)	0.482
	>30	8 (53,3%)	35 (41,2%)	13 (59,1%)	0.389
EF<50%	0 (0,0%)	12 (14,1%)	5 (22,7%)	4 (80,0%)	<0.001
Hausarzt diagnose Herzinsuffizienz	3 (20,0%)	25 (29,4%)	4 (18,2%)	2 (40,0%)	0.588
Dokumentierte Diagnose Herzinsuffizienz	0 (0,0%)	9 (10,6%)	1 (4,5%)	1 (20,0%)	0.376

Tabelle 15 Assoziation der diastolischen Funktion und klinischer Parameter im Herzinsuffizienzkollektiv.

Systolische Funktion	EF≥50% n=117 (83,0%)	EF=40-49,9% n=14 (9,9%)	EF<40 n=10 (7,1%)	p-Wert	
Alter (Jahre)	70,4±7,84	71,7±6,89	70,3±6,75	0,831	
Geschlecht weiblich	83 (70,9%)	2 (14,3%)	3 (30,0%)	<0.001	
Hypertonie	106 (90,6%)	12 (85,7%)	10 (100,0%)	0.484	
Diabetes mellitus	31 (26,5%)	0 (0,0%)	4 (40,0%)	0.049	
KHK	32 (27,4%)	5 (35,7%)	7 (70,0%)	0.019	
Z. n. Myokardinfarkt	10 (8,5%)	2 (14,3%)	4 (40,0%)	0.010	
BMI (kg/m ²)	<25	19 (16,2%)	2 (14,3%)	2 (20,0%)	0.931
	25-30	42 (35,9%)	6 (42,9%)	3 (30,0%)	0.803
	>30	56 (47,9%)	6 (42,9%)	5 (50,0%)	0.927
Diastolische Dysfunktion	91 (77,8%)	12 (85,7%)	9 (90,0%)	0.185	
Diastolische Funktion nicht beurteilbar	11 (9,4%)	2 (14,3%)	1 (10%)	0.846	
Hausarzt diagnose Herzinsuffizienz	33 (28,2%)	7 (50%)	3 (30,0%)	0.246	
Dokumentierte Diagnose Herzinsuffizienz	3 (2,6%)	4 (28,6%)	4 (40,0%)	<0.001	

Tabelle 16 Assoziation der systolischen Funktion und klinischer Parameter im Herzinsuffizienzkollektiv

3.1.3 Subklinische und validierte Herzinsuffizienz

Das Herzinsuffizienzkollektiv wurde in zwei Subgruppen unterteilt: validierte Herzinsuffizienz und subklinische Herzinsuffizienz. Diese Einteilung erfolgte in Analogie zu Ammar et al. (2007), wobei validierte Herzinsuffizienz der Gruppe C2 und subklinische Herzinsuffizienz der Gruppe C1 entspricht. Zur Subgruppe C2 zählen Patienten, die entweder die Herzinsuffizienzkriterien nach Framingham erfüllten oder bei denen eine schriftlich dokumentierte Herzinsuffizienzdiagnose vorlag, während alle übrigen Patienten des Herzinsuffizienzkollektivs der Subgruppe C1 zugeteilt wurden.

Von den 713 Teilnehmern erfüllten 16 (2,2% der Gesamtteilnehmer, 11,3% des Herzinsuffizienzkollektivs) die klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach der Framingham-Klassifikation. Bei weiteren 10 Probanden (1,4% der Gesamtteilnehmer, 7,1% des Herzinsuffizienzkollektivs) lag eine ärztlich validierte Herzinsuffizienzdiagnose vor und 1 Patient (0,1% der Gesamtteilnehmer, 0,7% des Herzinsuffizienzkollektivs) erfüllte die Framingham-Kriterien und besaß eine schriftlich dokumentierte Herzinsuffizienz. Somit ließen sich der Gruppe C2 27 Probanden (3,8% der Gesamtteilnehmer, 19,1% des Herzinsuffizienzkollektivs) zuordnen.

In Tabelle 17 wurden die relative und absolute Häufigkeit der erhobenen Major- und Minor-Kriterien nach Framingham in den beiden Subgruppen gegenübergestellt.

Herzinsuffizienzkollektiv Gesamt (N=141)		subklinische Herzinsuffizienz C1		Validierte Herzinsuffizienz C2	
		N=114	80,9%	N=27	19,1%
Framinghamkriterien		Anzahl	% innerhalb dieser Subgruppe	Anzahl	% innerhalb dieser Subgruppe
Major Kriterien	Paroxysmale nächtl. Dyspnoe oder Orthopnoe	21	18,4%	14	51,9%
	Halsvenenstauung	10	8,8%	2	7,4%
	Pulmonale Rasselgeräusche	5	4,4%	1	3,7%
	3. Herzton	0	0%	2	7,4%
	Hepatojugulärer Reflux	0	0%	0	0%
Minor Kriterien	Ödeme	59	51,8%	18	66,7%
	Nächtl. Husten	11	9,6%	6	22,2%
	Belastungsdyspnoe	51	44,7%	19	70,4%
	Hepatomegalie	3	2,6%	1	3,7%
	Tachykardie	1	0,9%	0	0%

Tabelle 17 Häufigkeit der Major- und Minor-Kriterien nach Framingham im Herzinsuffizienzkollektiv

3.2 Klinische Parameter

3.2.1 Diastolische Echokardiographieparameter

Die folgende Tabelle 18 gibt die Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung der echokardiographisch ermittelten, diastolischen Messwerte für das Risikokollektiv und für das Herzinsuffizienzkollektiv wieder (vgl. Tabelle 9 unter 2.3). Eine Signifikanz konnte im Mitralisdoppler für die E-Welle, im Gewebedoppler des lateralen Mitralanulus für a' und für das E/e' -Verhältnis sowie im pulmonalvenösen Fluss für S/D nachgewiesen werden.

Echoparameter		A/B Risikokollektiv	C1/2 Subklinische und validierte Herzinsuffizienz	p-Wert
Mitralisdoppler	E (cm/s)	74,67±19,3	79,87±25,8	0.009
	A (cm/s)	80,5±18,3	83,56±20,2	0.092
	E/A	0,96±0,3	0,98±0,4	0.461
	DT (ms)	256,07±74,1	262,34±73,8	0.373
	IVRT (ms)	99,74±19,1	97,26±22,8	0.189
Bestimmung von TEI	A (ms)	458,07±44,0	453,37±49,9	0.292
	B (ms)	314,20±34,6	311,80±34,9	0.484
	TEI	0,46±0,2	0,46±0,2	0.629
Gewebedoppler (lateraler Mitralanulus)	e' (cm/s)	8,08±2,5	7,73±2,7	0.145
	a' (cm/s)	11,27±2,6	10,42±3,1	0.001
	E/e'	10,00±3,8	11,43±5,8	0.000
Farb-Doppler M-mode	Vp (cm/s)	35,28±10,6	35,38±12,5	0.921
Pulmonalvenöser Fluss	S/D	1,45±0,4	1,34±0,44	0.006
	AR (cm/s)	30,74±4,9	30,06±4,9	0.162

Tabelle 18 Diastolische Echokardiographieparameter für das Risiko- und Herzinsuffizienzkollektiv

Abbildung 3 gibt die Häufigkeitsverteilung auf die ASE-Grade im Risikokollektiv und in den beiden Herzinsuffizienzsubgruppen wieder. Die ASE-Grade 2 und 3 wurden gemeinsam dargestellt, da nur eine geringe Fallzahl mit ASE-Grad 3 vorlag. 47 Patienten (6,6% des Gesamtkollektivs) wurden nicht eingeschlossen, da die diastolische Funktion bei diesen nicht bestimmbar war (s. 3.1.1). Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ASE-Grad im Risiko- u. Herzinsuffizienzkollektiv ($p=0,3$), sowie zwischen dem ASE-Grad in der subklinischen und der validierten Herzinsuffizienzgruppe ($p=0,14$).

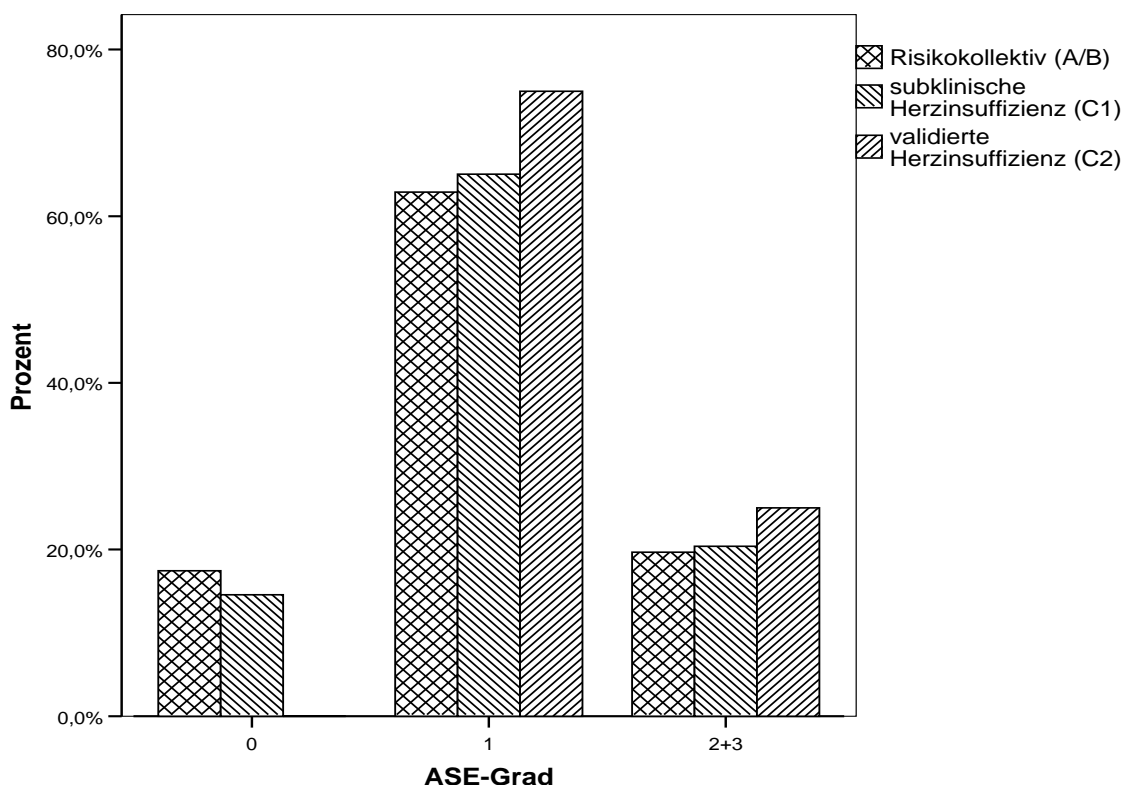


Abbildung 3 Häufigkeitsverteilung auf die ASE-Grade getrennt nach Risikokollektiv, subklinische Herzinsuffizienz und validierte Herzinsuffizienz.

3.2.2 BNP und N-terminales proBNP

Im Folgenden wurden in Abbildung 4 und 5 die durchschnittlichen BNP- und NT-proBNP-Plasmaspiegel in den beiden Herzinsuffizienzsubgruppen untersucht und mit dem Risikokollektiv ohne Herzinsuffizienz verglichen. Zu beachten bleibt im Folgenden, dass 3 Patienten (0,4% des Gesamtkollektivs) aufgrund von fehlenden BNP-Messwerten und 40 Patienten (5,6% des Gesamtkollektivs) aufgrund von fehlenden NT-proBNP-Messwerten ausgeschlossen werden mussten.

Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A/B und C1/C2 in Bezug auf die BNP- u. NT-proBNP-Plasmaspiegel (jeweils $p < 0.001$). Der BNP-Median (25-/75-Perzentile) betrug in der Gruppe A/B 51 (25/106) pg/ml, in der Subgruppe C1 83 (40/153) pg/ml und in der Subgruppe C2 90 (33/182) pg/ml. Entsprechend ergaben sich für NT-proBNP folgende Werte: In der Gruppe A/B 97 (56/186) pg/ml, in der Subgruppe C1 133 (78/319) pg/ml und in der Subgruppe C2 257 (84/457) pg/ml.

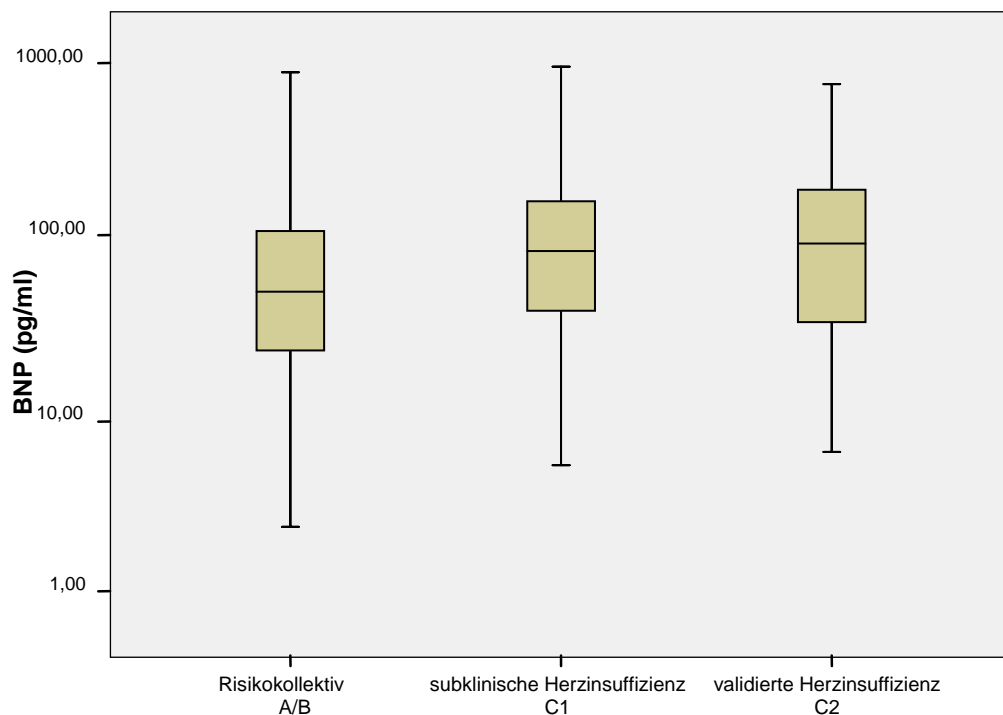


Abbildung 4 Logarithmische Darstellung des BNP-Plasmaspiegels im Risikokollektiv sowie in den Herzinsuffizienzsubgruppen subklinische und validierte Herzinsuffizienz.

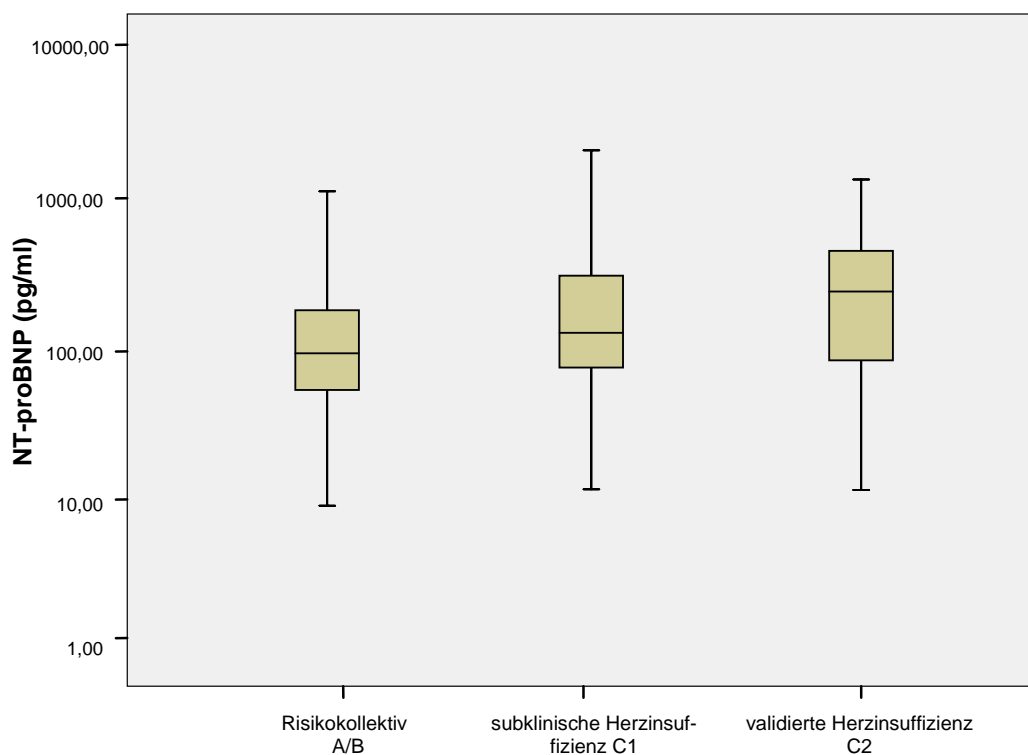


Abbildung 5 Logarithmische Darstellung der NT-proBNP-Plasmaspiegel im Risikokollektiv sowie in den Herzinsuffizienzsubgruppen subklinische und validierte Herzinsuffizienz.

Des Weiteren wurden in Abbildung 6 und 7 die BNP- und NT-proBNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit einer normalen systolischen und diastolischen Funktion, mit einer isolierten diastolischen Dysfunktion, mit einer kombinierten systolischen und diastolischen Dysfunktion, mit einer normalen systolischen und nicht zu beurteilenden diastolischen Funktion sowie mit einer systolischen Dysfunktion und nicht zu beurteilenden diastolischen Funktion dargestellt. Im gesamten Kollektiv gab es keinen Patienten mit einer rein systolischen Dysfunktion bei beurteilbarer diastolischer Funktion.

Zu beachten ist, dass in die letzten beiden Gruppen der Abbildung unter anderem 17 Patienten mit einem Vorhofflimmern eingehen, da bei diesen die diastolische Funktion nicht beurteilbar war. Es konnte eine signifikante Erhöhung der BNP- (p -Wert $<0,001$) sowie der NT-proBNP-Werte (p -Wert $<0,001$) bei Patienten mit Vorhofflimmer im Vergleich zu Patienten mit einem Sinusrhythmus nachgewiesen werden.

Im Gesamtkollektiv ergab sich für die rein diastolische Dysfunktion, im Vergleich zur normalen systolischen und diastolischen Funktion, kein signifikanter Unterschied bezüglich der BNP- (p -Wert=0,8) und NT-proBNP-Werte (p -Wert=0,52).

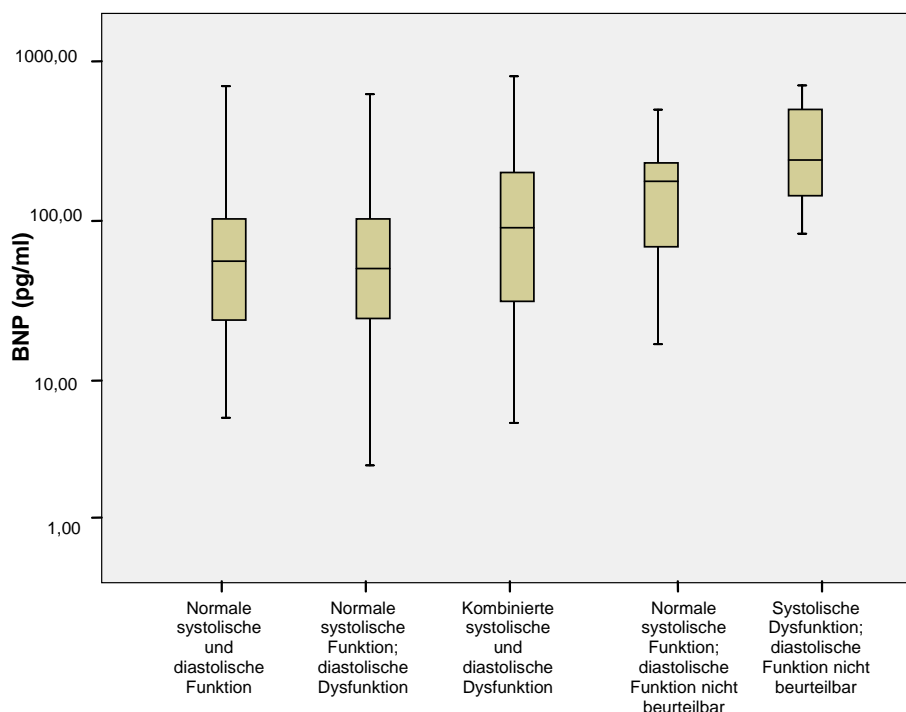


Abbildung 6 Logarithmische Darstellung der BNP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der systolischen und diastolischen Funktion des Gesamtkollektivs.

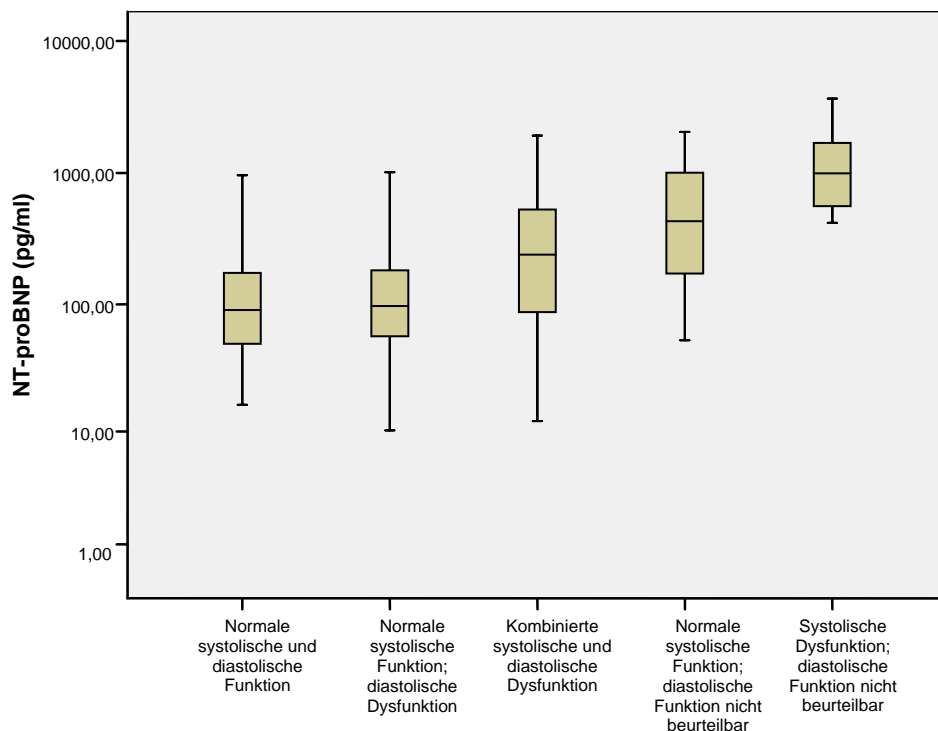


Abbildung 7 Logarithmische Darstellung der NT-proBNP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der systolischen und diastolischen Funktion des Gesamtkollektivs.

Abbildung 8 und 9 stellen den Zusammenhang zwischen BNP- bzw. NT-proBNP-Plasmaspiegel und dem ASE-Grad im Gesamtkollektiv sowie Abbildung 10 und 11 im Herzinsuffizienzkollektiv dar. ASE-Grad 2 und 3 wurden im Folgenden aufgrund der geringen Fallzahl von ASE-Grad 3 zusammengefasst. Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen BNP-Plasmaspiegel und ASE-Grad ($p < 0,001$) und NT-proBNP-Spiegel und ASE-Grad ($p < 0,001$) sowohl im Gesamtkollektiv als auch im Herzinsuffizienzkollektiv (entsprechend $p = 0,015$ bzw. $p = 0,002$). Hierbei bleibt jedoch zu beachten, dass im Gesamtkollektiv 47 Patienten aufgrund von einer nicht zu beurteilenden diastolischen Funktion, 2 Patienten aufgrund von fehlenden BNP-Messwerten und 34 Patienten aufgrund von fehlenden NT-proBNP-Messwerten ausgeschlossen wurden. Im Herzinsuffizienzkollektiv wurden 14 Patienten aufgrund von einer nicht zu beurteilenden diastolischen Funktion und 8 Patienten aufgrund von fehlenden NT-proBNP-Messwerten ausgeschlossen.

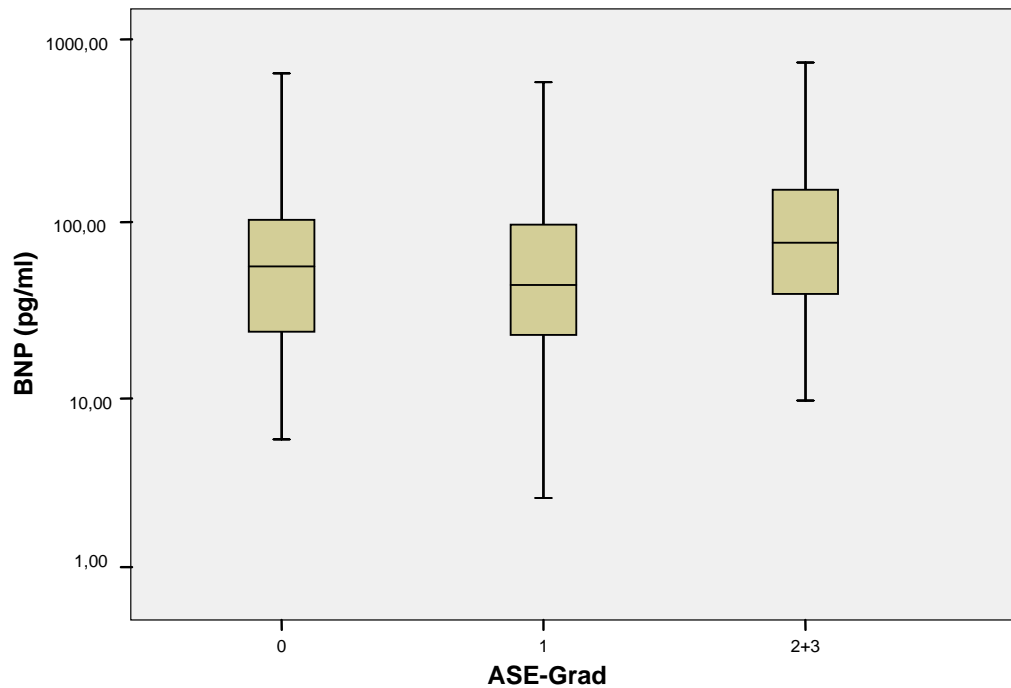


Abbildung 10 Logarithmische Darstellung der BNP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom ASE-Grad im Gesamtkollektiv.

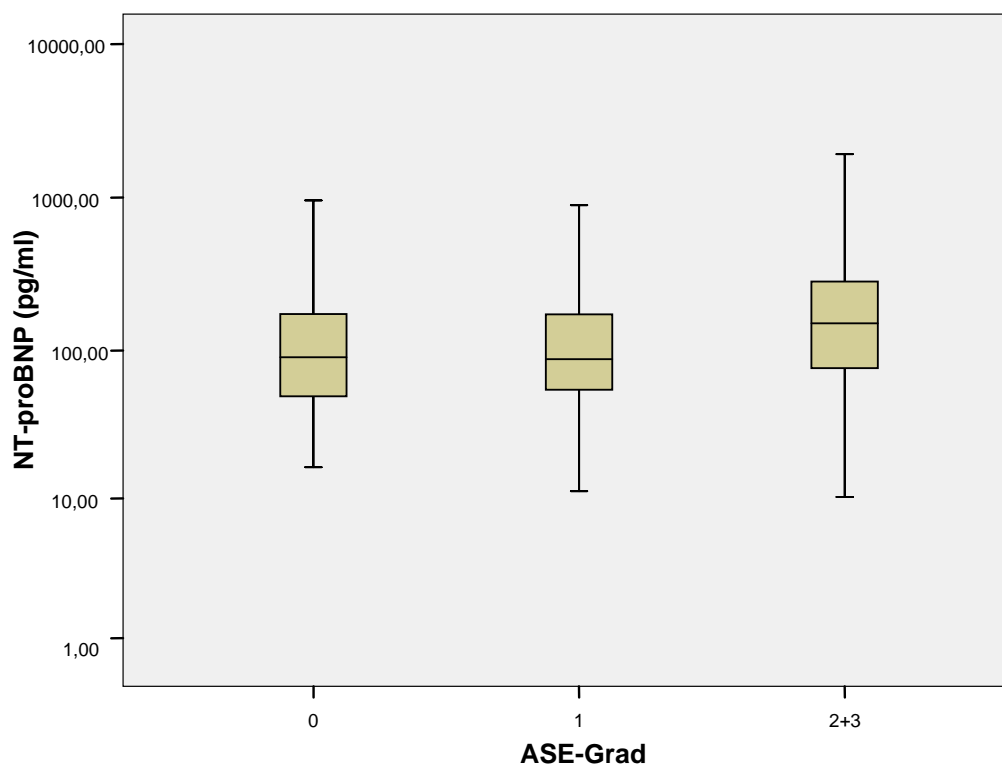


Abbildung 11 Logarithmische Darstellung der NT-proBNP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom ASE-Grad im Gesamtkollektiv.

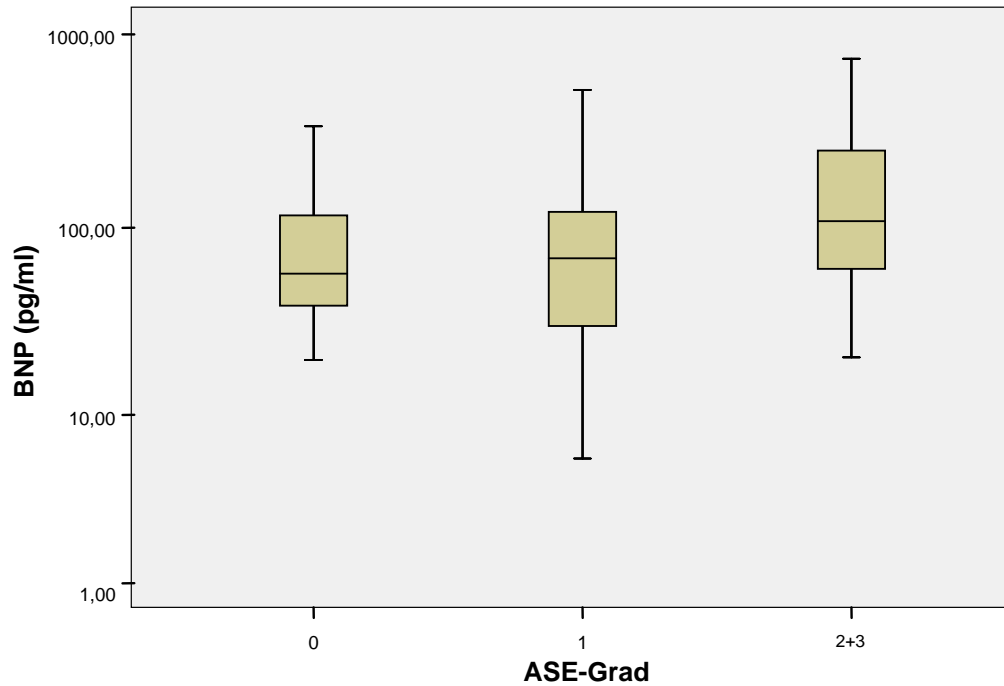


Abbildung 12 Logarithmische Darstellung der BNP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom ASE-Grad im Herzinsuffizienzkollektiv.

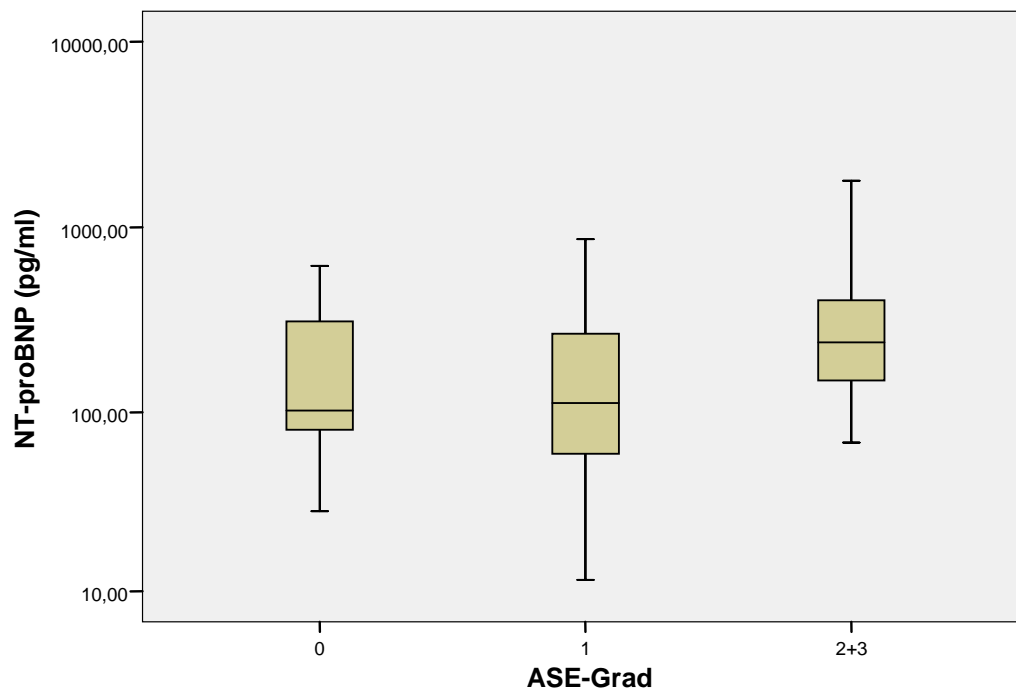


Abbildung 13 Logarithmische Darstellung der NT-proBNP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom ASE-Grad im Herzinsuffizienzkollektiv.

Tabelle 19 und 20 und Abbildung 12 und 13 stellen die BNP- bzw. NT-proBNP-Werte in Abhängigkeit vom ASE-Grad getrennt für das Risikokollektiv A/B und die beiden Herzinsuffizienzsubgruppen C1 und C2 dar.

BNP (pg/ml)		Mittelwert	Anzahl	Standardabweichung	Median	25.-Perzentile	75.-Perzentile
Risikokollektiv A/B	ASE 0	78,12	94	96,32	52,04	23,87	94,67
	ASE 1	67,45	337	85,80	41,64	22,64	85,19
	ASE 2+3	105,25	106	104,69	74,58	35,33	147,38
	Insgesamt	76,77	537	92,67	47,61	24,28	100,25
Subklinische Herzinsuffizienz C1	ASE 0	97,25	15	87,91	57,55	34,12	117,42
	ASE 1	95,97	67	103,81	70,25	30,52	120,95
	ASE 2+3	171,31	21	181,41	96,39	57,48	271,58
	Insgesamt	111,52	103	124,14	68,80	34,29	122,05
Validierte Herzinsuffizienz C2	ASE 0	-	-	-	-	-	-
	ASE 1	81,79	18	68,41	61,16	21,69	136,47
	ASE 2+3	202,94	6	207,79	135,62	59,82	318,24
	Insgesamt	112,08	24	125,36	79,89	33,84	162,29

Tabelle 19 BNP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom ASE-Grad im Risikokollektiv A/B und in den Subgruppen subklinische Herzinsuffizienz C1 und validierte Herzinsuffizienz C2.

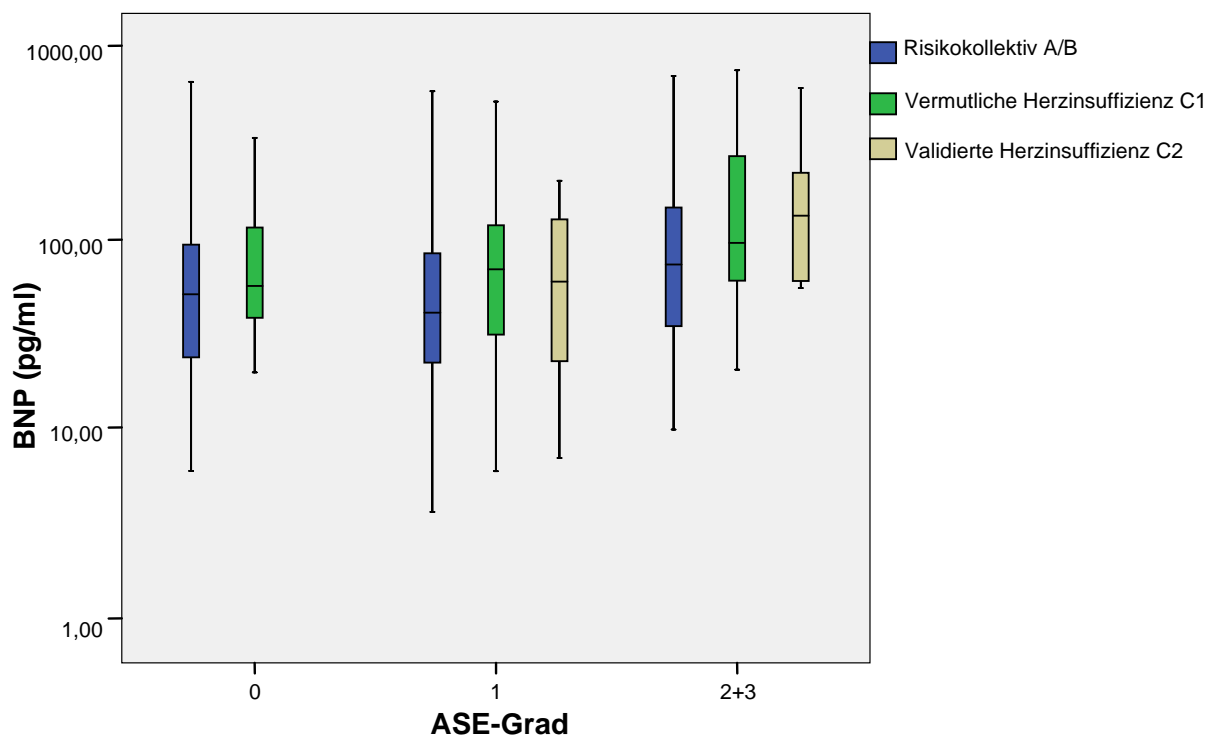


Abbildung 12 Logarithmische Darstellung der BNP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom ASE-Grad im Risikokollektiv A/B und in den Subgruppen subklinische Herzinsuffizienz C1 und validierte Herzinsuffizienz C2.

NT-proBNP (pg/ml)		Mittelwert	Anzahl	Standardabweichung	Median	25.-Perzentile	75.-Perzentile
Risikokollektiv	ASE 0	128,02	92	137,01	87,16	48,77	168,63
	ASE 1	137,43	322	179,37	84,25	53,74	157,95
	ASE 2+3	218,03	99	283,11	132,00	61,94	260,60
	Insgesamt	151,30	513	199,82	91,73	54,59	178,10
Vermutliche Herzinsuffizienz	ASE 0	211,64	15	206,70	102,30	78,85	414,80
	ASE 1	178,27	61	187,11	107,00	59,47	226,15
	ASE 2+3	345,95	20	395,22	228,80	132,83	381,28
	Insgesamt	218,42	96	253,21	128,35	68,70	277,50
Validierte Herzinsuffizienz	ASE 0	-	-	-	-	-	-
	ASE 1	227,24	18	189,29	155,10	52,37	377,38
	ASE 2+3	586,48	5	507,58	374,30	149,55	1129,50
	Insgesamt	305,34	23	312,22	186,00	75,78	426,20

Tabelle 20 NT-proBNP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom ASE-Grad im Risikokollektiv A/B und in den Subgruppen C1 und C2.

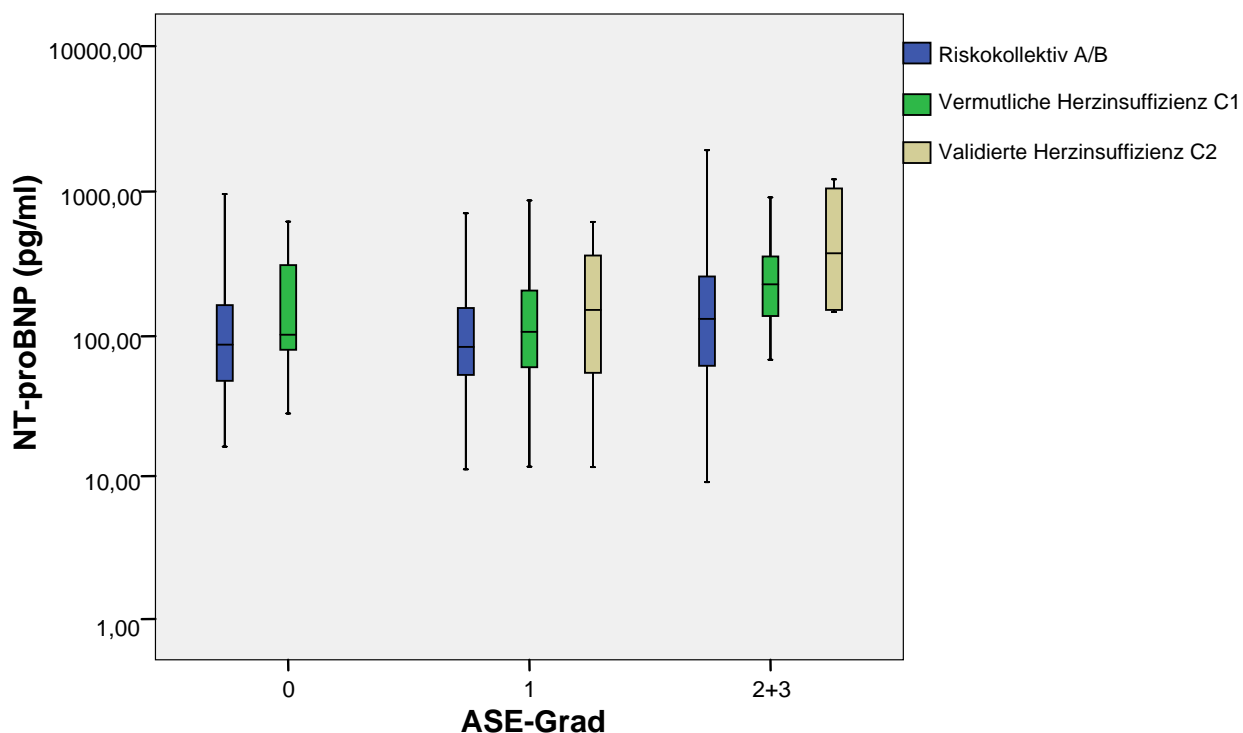


Abbildung 13 Logarithmische Darstellung der NT-proBNP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom ASE-Grad im Risikokollektiv A/B und in den Herzinsuffizienz-Subgruppen C1 und C2.

Im Weiteren sind in Abbildung 14 und 15 ergänzend die Zusammenhänge zwischen BNP- bzw. NT-proBNP-Plasmaspiegel und ASE-Grad getrennt nach der systolischen Funktion dargestellt.

Es ergab sich ein signifikanter Unterschied für die systolische Funktion und den BNP-Plasmaspiegel ($p < 0,001$) beziehungsweise den NT-proBNP-Plasmaspiegel ($p < 0,001$).

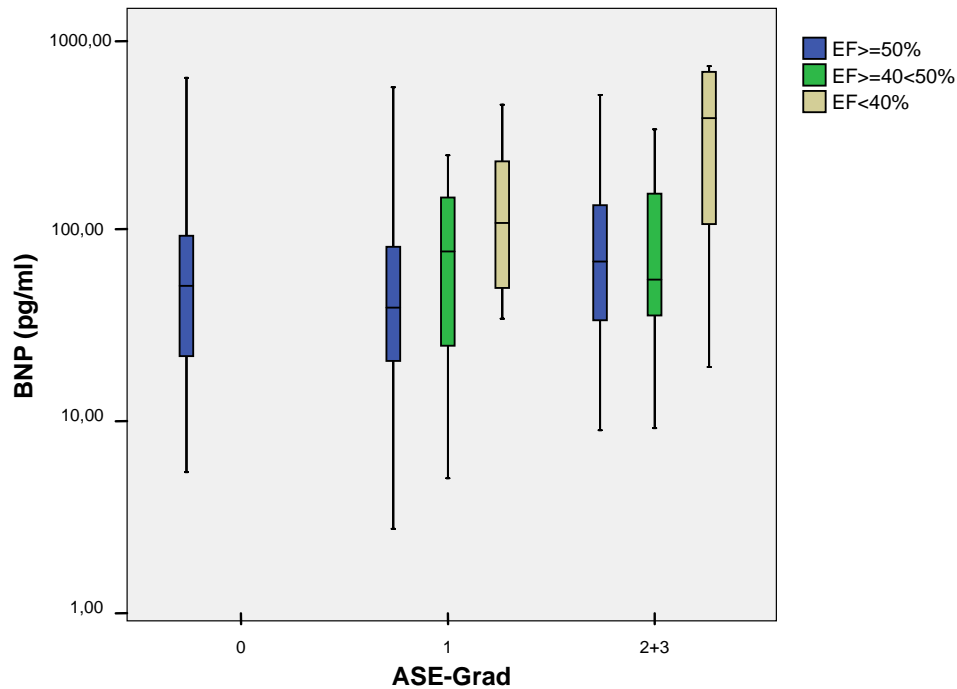


Abbildung 14 Logarithmische Darstellung des BNP-Plasmaspiegels in Abhängigkeit vom ASE-Grad getrennt nach normaler systolischer Funktion und leichter bzw. schwerer systolischer Dysfunktion im Gesamtkollektiv.

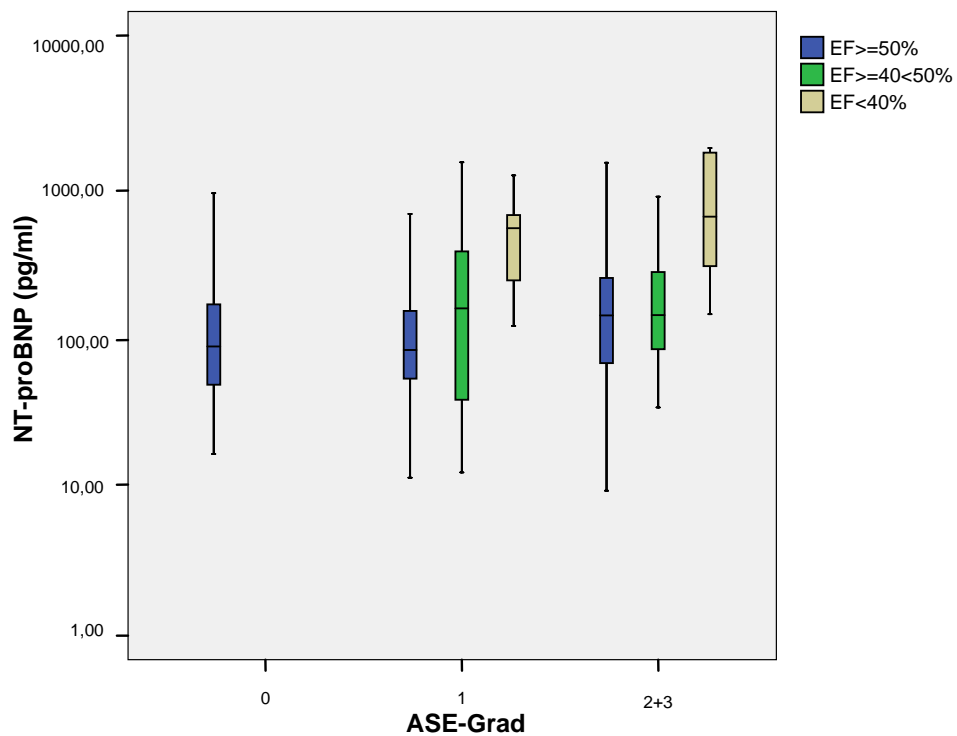


Abbildung 15 Logarithmische NT-proBNP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom ASE-Grad getrennt nach normaler systolischer Funktion und leichter bzw. schwerer systolischer Dysfunktion im Gesamtkollektiv.

4. Diskussion

4.1 Prävalenzen

4.1.1 Herzinsuffizienz und diastolische Dysfunktion

In einem gewissen Gegensatz zur nachgewiesenen Relevanz der diastolischen Herzinsuffizienz für Morbidität und Mortalität der Bevölkerung sind die Daten zur Prävalenz im deutschsprachigen Raum dürftig. Die hier erhobenen Daten sind unserer Meinung nach, abgesehen von Daten aus der Augsburger MONICA/KORA-Studie (Fischer et al. 2002), die umfangreichsten zur Prävalenz der diastolischen Dysfunktion und diastolischen Herzinsuffizienz. Im Gegensatz zu den Daten aus der vorbeschriebenen MONICA/KORA-Studie lagen in unserer Studie auch Daten zum Gewebedoppler vor, was insbesondere in der Differenzierung zwischen pseudonormalem Füllungsmuster und normalem Füllungsmuster sehr hilfreich ist.

In dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Risikokollektiv von 50-85 Jährigen mit mindestens einem Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz (s. 2.1.1) oder einer bekannten Herzinsuffizienz ergibt sich eine Prävalenz der diastolischen Dysfunktion von 83,6% (s. 3.1.1) bei den Probanden, bei denen die diastolische Funktion beurteilbar war, und eine Prävalenz der systolischen Dysfunktion von 7,9%. Die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion in unserem Kollektiv ist damit erheblich höher als beispielsweise im US-amerikanischen Olmsted-County. Redfield et al. (2003) konnten bei den über 45-jährigen eine Gesamtprävalenz der diastolischen Dysfunktion von 28,1% und der systolischen Dysfunktion von 6,0% nachweisen. Die Prävalenz der systolischen Dysfunktion scheint also in unserem Kollektiv aus Patienten mit Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz oder einer bekannten Herzinsuffizienzdiagnose ähnlich hoch zu sein wie die Gesamtprävalenz bei Redfield et al. (2003), dagegen klaffen die Zahlen für die diastolische Dysfunktion weit auseinander. Die Daten von Fischer et al. (2002), die im Rahmen der Augsburger MONICA-Studie erste Gesamtprävalenzdaten für die diastolische Dysfunktion im deutschen Raum erbrachten, ähneln für 25-75 Jährige eher denen von Redfield et al. (2003) mit 11,1% ebenso wie die Daten von Abhayaratna et al. (2006) mit 34,7% bei 60-86 Jährigen im australischen Canberra. Zwei Faktoren erklären unserer Meinung nach diese Diskrepanz. Zum einen handelt es sich bei den vorbeschriebenen Studien um bevölkerungsadjustierte Querschnitte, während in unserer gezielt Patienten mit Risikofaktoren (z. B. arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, s. 2.1.1) eingeschlossen wurden. Da diese Risikofaktoren nachgewiesenermaßen die

Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion begünstigen, erklärt das, zumindest teilweise, die höhere Prävalenz der Erkrankung.

Ein zweiter Grund ist die Definition der diastolischen Dysfunktion. Wie in der Einleitung unter 1.1.2 und 1.2.1 bereits ausgeführt, finden unterschiedliche Klassifikationsmodelle für die diastolische Funktion Verwendung. Der von uns ausgewählte Algorithmus führt zu einer relativ großzügigen Klassifikation in das Stadium I (Relaxationsstörung), was ebenfalls eine Erklärung für die höhere Prävalenz der diastolischen Dysfunktion in unserer Studie ist.

Ein weiterer Grund könnte sein, dass z. B. in der Arbeit von Fischer et al. (2002) keine Gewebedoppleruntersuchungen durchgeführt worden sind, so dass sicherlich einige Patienten mit Pseudonormalisation bei fehlender Beurteilbarkeit des Pulmonalvenenflusses fälschlich der Gruppe mit normaler diastolischer Funktion zugeordnet wurden.

Insgesamt sind die Daten zur Prävalenz der diastolischen Dysfunktion bei Herzinsuffizienzpatienten schwankend. Wie Vasan et al. (1995) aufzeigten, kann die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion unter den Patienten mit einer Herzinsuffizienzdiagnose in unterschiedlichen Veröffentlichungen zwischen 13% und 74% variieren (vgl. hierzu auch Bursi et al. 2006: 55%; Ceia et al. 2002: 40%; Vasan et al. 1999: 51%; Hogg et al. 2004: 40-71%).

Ähnlich problematisch verhält es sich mit der Vergleichbarkeit der Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz. Redfield et al. (2003) nennen hier einen Anteil von 2,2% bei über 45-Jährigen, während Ceia et al. (2002) 4,36% bei über 25-Jährigen angeben. In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie ergab sich bei den 55-85-Jährigen eines Risikokollektivs ein Anteil von 19,8%, der dem Herzinsuffizienzkollektiv durch das Vorliegen von mindestens einem Haupt- oder mindestens zwei Nebenkriterien nach Framingham oder der anamnestisch eruierten Diagnose Herzinsuffizienz zugeordnet wurde. Bei der Vergleichbarkeit bleibt auch hier zu beachten, dass es sich um ein Risikokollektiv mit höherem Studieneinschlussalter handelt.

Bei all diesen nur schwer zu vergleichenden Daten scheint allerdings, wie unter 1.2.1 schon beschrieben, sicher zu sein, dass die Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz wachsen wird, wenn man die hohe Prävalenz des arteriellen Hypertonus, des Diabetes mellitus und der Adipositas und das steigende Durchschnittsalter der Bevölkerung betrachtet (Franklin und Aurigemma 2005) (siehe hierzu auch 3.1.1 Tabelle 10 Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren im Gesamtkollektiv). Owan et al. (2006) zeigten zudem, dass die Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz unter den Herzinsuffizienzpatienten zwischen 1986 und 2002 von 38% auf 54% angestiegen ist, während es keine Veränderung der Prävalenz der

systolischen Insuffizienz unter den Herzinsuffizienzpatienten gab. Diese Annahmen bleiben in zukünftigen prospektiven Längsschnittstudien weiter zu verifizieren.

In den dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten bleibt zu bemerken, dass sich bei keinem Patienten eine rein systolische Herzinsuffizienz bei beurteilbarer diastolischer Funktion nachweisen ließ. Dies deckt sich mit Literaturangaben, nach denen bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz nahezu immer auch eine diastolische Dysfunktion vorliegt (vgl. Abhayaratna et al. 2006 und Bursi et al. 2006). Eine kombinierte systolische und diastolische Herzinsuffizienz lag bei 15% und eine rein diastolische Herzinsuffizienz dagegen bei 64% des Herzinsuffizienzkollektivs vor (vgl. hierzu 3.1.2 Abbildung 2 sowie Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz bei Redfield et al. (2003) bzw. Bursi et al. (2006): 44%, Owan et al. (2006): 47%, Sacha Bhatia et al. (2006): 31%). Ebenso wie bei der diastolischen Dysfunktion scheint also auch bei Betrachtung der diastolischen Herzinsuffizienz durch ein höheres Studieneinschlussalter und mindestens einem Risikofaktor oder eine bekannte Herzinsuffizienz als Einschlusskriterium ein höherer Prozentsatz der diastolischen Herzinsuffizienz im Studienkollektiv vorzuliegen.

Eine Erklärung für die hohe Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz in Deutschland mögen die im internationalen Vergleich relativ schlecht kontrollierten Blutdruckwerte in Deutschland sein. Wie Wolf-Maier et al. (2003) zeigen konnten, weist die Bundesrepublik im internationalen Vergleich die höchsten Blutdruckwerte auf, was auch in Beziehung zu Endorganschäden (z. B. Schlaganfallinzidenz) gesetzt werden kann. Vor diesem Hintergrund könnte auch die erhöhte Prävalenz der diastolischen Dysfunktion in unserem Kollektiv erklärt werden.

4.1.2 Geschlechterverteilung, Alter und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei der Geschlechterverteilung gestaltet sich das Vergleichen von Ergebnissen ebenfalls schwierig. Vasan et al. (1999) haben zeigen können, dass 65% der Frauen mit einer Herzinsuffizienz eine normale linksventrikuläre Funktion aufweisen, während sich bei der Mehrheit der männlichen Probanden mit Herzinsuffizienzdiagnose (75%) eine Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Funktion nachweisen lässt. Auch in den dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten zeigte sich, dass unter den Teilnehmern mit systolischer Herzinsuffizienz nur 20,8% weiblichen Geschlechts waren, während in der Gruppe mit diastolischer Herzinsuffizienz 73,6% Frauen waren.

Redfield et al. (2003) wiederum stellen fest, dass die diastolische Dysfunktion gleich häufig bei beiderlei Geschlecht vorliegt und Fischer et al. (2002) geben an, dass mit 13,8% Frauen

eine signifikant höhere Prävalenz der diastolischen Dysfunktion haben als Männer mit 8,6%. In unserem Risikokollektiv zeigte sich ebenfalls häufiger eine diastolische Dysfunktion bei Frauen (57%) als bei Männern (43%). Insoweit scheint zwar die funktionell nachweisbare diastolische Dysfunktion zwischen den Geschlechtern nur gering unterschiedlich verteilt zu sein, aber von der symptomatischen Erkrankung diastolische Herzinsuffizienz sind Frauen signifikant häufiger betroffen.

Durch die Ergebnisse von Zile (2003), Bursi et al. (2006), Owan et al. (2006) und Sacha Bhatia et al. (2006) lässt sich verallgemeinert sagen, dass Patienten mit einer Herzinsuffizienz ohne systolische Funktionseinschränkung älter sind, mehr Frauen betroffen sind und dass die Herzinsuffizienz ohne systolische Funktionseinschränkung häufiger mit einem arteriellen Hypertonus oder einem Vorhofflimmern und seltener mit einer koronaren Herzerkrankung oder einem Herzklappenfehler assoziiert ist. Diese grundsätzlichen Aussagen bezüglich Alter Geschlecht und KHK decken sich auch mit den im Rahmen dieser Studie erhobenen Gruppencharakteristika. Bezüglich des Vorliegens einer arteriellen Hypertonie ergab sich jedoch kein deutlicher Unterschied zwischen der Gruppe der diastolischen und systolischen Herzinsuffizienz (89% vs. 92%). Tendenziell lag ein Diabetes mellitus häufiger in der Gruppe der diastolischen Herzinsuffizienz vor (26,4% vs. 16,7%).

4.2 Echokardiographie: Messparameter und Schweregradeinteilung

Wie in 1.3 bereits vorgestellt, ist dank neuer echokardiographischer Messmethoden (z. B. E_M =myocardial velocity during early filling) die transthorakale Echokardiographie die wichtigste gerätetechnische Untersuchung zur Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz geworden, da hierdurch inzwischen die linksventrikulären Füllungsdrücke auch nicht-invasiv abgeschätzt werden können. Leider kann hierbei, nicht wie bei der systolischen Dysfunktion, allein ein Messparameter zur Beurteilung und Schweregradeinteilung herangezogen werden. Die unter 1.3 dargestellte echokardiographische Schweregradeinteilung der diastolischen Dysfunktion aus den ESC Guidelines (Swedberg et al. 2005) und die in dieser Studie verwendeten Kriterien zur Einteilung des Schweregrades der diastolischen Dysfunktion (siehe Tabelle 9 unter 2.3) machen die Komplexität der Objektivierbarkeit einer diastolischen Dysfunktion deutlich.

Eine Vergleichbarkeit der einzelnen Messparameter wird zudem dadurch deutlich erschwert, dass sie mit Zunahme des Grades der diastolischen Dysfunktion nicht linear steigen oder sinken, sondern, wie aus Tabelle 9 (unter 2.3) ersichtlich, zum Teil mit Zunahme des Grades der diastolischen Dysfunktion zuerst steigen und dann im Stadium der Pseudonormalisierung

wieder sinken. Nur eine Zusammensicht aller in Tabelle 9 genannten Messparameter macht eine sinnvolle Stadieneinteilung möglich. Somit ist es auch nicht verwunderlich, dass bezüglich einzelner echokardiographischer Messparameter im Risikokollektiv A/B im Vergleich zur subklinischen und validierten Herzinsuffizienz C1/C2 kaum signifikante Unterschiede bestehen. Lediglich bezüglich E, a', E/e' und S/D liegt ein signifikanter Unterschied vor, aber diese sind nur in Zusammenschau mit anderen Parametern sinnvoll bezüglich einer diastolischen Funktionsstörung interpretierbar.

Abbildung 3 lässt zudem erahnen, dass der rein echokardiographische Nachweis und Schweregrad einer diastolischen Dysfunktion in keinem deutlichen Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienzsymptomatik steht. Beim ASE-Grad 1 und 2+3 ist das Kollektiv mit der validierten Herzinsuffizienz nur geringfügig häufiger vertreten als das Risikokollektiv und das Kollektiv der subklinischen Herzinsuffizienz. Auffällig ist hierbei lediglich, dass alle Probanden des Kollektivs der validierten Herzinsuffizienz eine diastolische Dysfunktion aufweisen, insofern die diastolische Funktion bei ihnen beurteilbar war.

4.3 BNP und N-terminales proBNP

Wie unter 1.4 bereits beschrieben, sind sowohl BNP als auch NT-proBNP als Marker für die Diagnosestellung, Prognoseabschätzung und Verlaufskontrolle einer systolischen Herzinsuffizienz etabliert (Schmidt und Pieske 2005). In den ESC Guidelines (Swedberg et al. 2005) wird nicht nur beschrieben, dass die Plasmakonzentration von bestimmten natriuretischen Peptiden oder ihren Vorläufern, insbesondere BNP und NT-proBNP, hilfreich für die Herzinsuffizienzdiagnose sind, sondern auch, dass bei nicht-therapierten Patienten mit einer niedrig normalen Konzentration der natriuretischen Peptide eine Herzinsuffizienz als Grund für eine Herzinsuffizienzsymptomatik sehr unwahrscheinlich ist, wenn auch eine normale Konzentration eine Herzinsuffizienz nicht vollständig ausschließen kann. Laut der Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology ist aufgrund des hohen negativ-prädiktiven Wertes der natriuretischen Peptide bei einem NT-proBNP <120 pg/ml oder einem BNP <100 pg/ml eine Herzinsuffizienz als Ursache von Dyspnoe ohne Zeichen einer Volumenüberladung ausgeschlossen und eine pulmonale Ursache sehr wahrscheinlich (Paulus et al. 2007).

In den dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten zeigt sich mit zunehmender Herzinsuffizienzsymptomatik ein Anstieg der (NT-pro)BNP-Werte. Jedoch ist der Schwankungsbereich mit vielen Ausreißern sowohl beim BNP als auch beim NT-proBNP sehr groß (siehe 3.2.2). Auffällig ist hierbei außerdem, dass sowohl beim BNP als auch beim

NT-proBNP die 25.-Perzentile auch in der Gruppe der validierten Herzinsuffizienz unter dem von der Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology genannten Cut-off von <120 pg/ml beim NT-proBNP und von <100 pg/ml beim BNP liegt und somit eine pulmonale Ursache für die Herzinsuffizienzsymptomatik wahrscheinlich macht. Dennoch werden laut Swedberg et al. (2005) sowohl dem BNP als auch dem NT-proBNP ein beachtliches prognostisches Potential und eine Korrelation bei Vorliegen einer systolischen Dysfunktion mit der NYHA-Klassifikation zu geschrieben. Allerdings weisen die ESC Guidelines genauso wie die Empfehlungen der Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology darauf hin, dass noch viele andere kardiale Ursachen eine erhöhte Serumkonzentration von natriuretischen Peptiden bedingen können (vgl. 1.4).

Abbildung 6 und 7 unter 3.2.2 zeigen sehr deutlich, dass eine systolische Dysfunktion (bei nicht zu beurteilender diastolischer Funktion) zu deutlich erhöhten BNP- und NT-proBNP-Werten führt. Jedoch sind der NT-proBNP- und der BNP-Mittelwert bei Probanden mit einer kombinierten systolischen und diastolischen Dysfunktion nicht so deutlich erhöht wie bei der systolischen Dysfunktion ohne Beurteilbarkeit der diastolischen Funktion. Hier könnte mit rein spielen, dass im Kollektiv der kombinierten systolischen und diastolischen Dysfunktion Patienten mit einem Vorhofflimmern, sonstigen Herzrhythmusstörungen, einem Herzschrittmacher oder einem höhergradigem Klappenvitium (vgl. 3.1.2) nicht mit eingeschlossen werden konnten, da bei diesen die diastolische Funktion nicht beurteilbar war, diese zusätzlichen kardialen Erkrankungen wie unter 1.4 beschrieben jedoch auch zu einem Anstieg der natriuretischen Peptide führen können. Deutlich zeigte sich dies, wie bereits bei Wozakowska-Kaplon et al. (2008) und Bai et al. (2009) beschrieben, beim Vergleich zwischen Patienten mit einem Vorhofflimmern und Sinusrhythmus. Wir konnten ebenfalls eine signifikante Erhöhung der Plasmaspiegel natriuretischer Peptide bei Patienten mit einem Vorhofflimmern nachweisen (bei BNP $p<0,001$; bei NT-proBNP $p<0,001$).

Leider gab es im ganzen Kollektiv keine Probanden bei denen die diastolische Funktion beurteilbar und normal war und eine systolische Dysfunktion vorlag, somit lässt sich hier leider keine Aussage zu Veränderungen der natriuretischen Peptide bei einer rein systolischen Dysfunktion machen.

Anders als erwartet, ließ sich im Gesamtkollektiv bei der rein diastolischen Dysfunktion, im Vergleich zur normalen systolischen und diastolischen Funktion, kein signifikanter Unterschied in den NT-proBNP (p-Wert=0,52) und BNP-Werten (p-Wert=0,8) nachweisen. Zudem liegt der BNP-Mittelwert mit 77,99 pg/ml unterhalb des von der Heart Failure and

Echocardiography Association of the European Society of Cardiology empfohlenen Grenze von 100 pg/ml, ab der man zur Diagnose einer HFNEF zusätzliche nicht-invasive Diagnostik anschließen sollte. Sogar die 75. Perzentile ist mit 103,33 pg/ml nur knapp über dem empfohlenen cut off-Wert (vgl. Abbildung 6 und 7 und 1.4).

Anders als bei Bursi et al. (2006), Lubien et al. (2002) und Yamamoto et al. (1996) angegeben, konnte in dieser Arbeit zwar eine deutliche Assoziation zwischen systolischer Dysfunktion und erhöhten (NT-pro)BNP-Werte nachgewiesen werden, jedoch konnte dieser Zusammenhang für eine diastolische Dysfunktion im Allgemeinen nicht reproduziert werden. Dies könnte damit erklärt werden, dass eine milde diastolische Dysfunktion, wie Schmidt und Pieske (2005) bereits beschrieben, auch ohne BNP-Erhöhung vorliegen kann. Dies kann darin begründet sein, dass, wie bei Iwanga et al. (2006) gezeigt, ein enger Zusammenhang zwischen BNP-Erhöhung und diastolischer Wandspannung besteht, die im Allgemeinen bei einer milden diastolischen Funktion nicht deutlich erhöht ist.

Entsprechendes zu den Ergebnissen von Schmidt und Pieske (2005) zeigte sich auch in unserer Studie. Sowohl im Gesamtkollektiv als auch im Herzinsuffizienzkollektiv ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen ASE-Grad und dem BNP- bzw. NT-proBNP-Spiegel (jeweils p -Wert $< 0,001$ im Gesamtkollektiv und $p = 0,015$ bzw. $p = 0,002$ im Herzinsuffizienzkollektiv), jedoch ist hierbei auffällig, dass zwischen einer normalen diastolischen Funktion mit ASE-Grad 0 und ASE-Grad 1 kein signifikanter Unterschied sowohl beim BNP (p -Wert = 0,27 im Gesamtkollektiv; p -Wert = 0,68 im Herzinsuffizienzkollektiv) als auch beim NT-proBNP (p -Wert = 0,95 im Gesamtkollektiv; p -Wert = 0,75 im Herzinsuffizienzkollektiv) besteht. Lediglich für eine mittel- bis höhergradige diastolische Dysfunktion (ASE-Grad 2+3) konnte ein signifikanter Anstieg sowohl des BNP's als auch des NT-proBNP's im Vergleich zum ASE-Grad 1 im Gesamt- (p -Wert $< 0,001$ bzw. p -Wert $< 0,001$) und Herzinsuffizienzkollektiv (p -Wert = 0,012 bzw. p -Wert = 0,01) nachgewiesen werden (s. Abb. 10-13). Als einziger Screeningparameter scheinen somit weder BNP noch NT-proBNP zur Diagnose einer milden diastolischen Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz geeignet zu sein.

Ähnliches ergab sich für BNP und NT-proBNP in Bezug auf den ASE-Grad im Risikokollektiv und in den Subgruppen subklinische und validierte Herzinsuffizienz. Eine deutliche Erhöhung des BNP und NT-proBNP zeigte sich für alle drei Gruppen erst bei ASE Grad 2+3. Am deutlichsten war der Anstieg für die Gruppe der validierten Herzinsuffizienz, also tendenziell mit steigender Symptomatik. Leider bestand in dieser Gruppe keine sinnvolle Vergleichsmöglichkeit mit einer normalen diastolischen Funktion, da keiner der Probanden,

bei denen die diastolische Funktion beurteilbar war, eine normale diastolische Funktion aufwies (vgl. Tabelle 19 und 20 und Abbildung 12 und 13).

Wie in Abbildung 14 und 15 unter 3.2.2 zu ersehen, können wir die weithin etablierte Eignung von BNP sowie NT-proBNP als Marker für die Diagnosestellung einer systolischen Herzinsuffizienz bestätigen. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied für die systolische Funktion und dem BNP-Plasmaspiegel ($p < 0,001$) beziehungsweise den NT-proBNP-Plasmaspiegel ($p < 0,001$). Hier ist der Zusammenhang zwischen einer Erhöhung der natriuretischen Peptide und einer linksventrikulären Dysfunktion, anders als bei der diastolischen Dysfunktion, bereits bei einer milden systolischen Dysfunktion (p -Wert=0,005 für BNP; p -Wert=0,002 für NT-proBNP) signifikant.

Weiteren Studien bleibt es an dieser Stelle überlassen, weiterführende klinische Parameter auszuwählen, die in Kombination mit den natriuretischen Peptiden eine höhere Spezifität und Sensitivität zur Erkennung einer diastolischen Funktionsstörung besitzen. Stahrenberg et al. (2010) konnten beispielsweise zeigen, dass der Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) ein solcher Biomarker sein könnte. In Längsschnittstudien sollte zukünftig der prognostische Wert von NT-pro-BNP und BNP weiter evaluiert werden.

5. Zusammenfassung

Sowohl die systolische als auch die diastolische Herzinsuffizienz sind aufgrund ihrer steigenden Prävalenz von großer volksgesundheitlicher und medizinökonomischer Relevanz. Aufgrund der von der systolischen Herzinsuffizienz zu unterscheidenden Ätiologie, Prognose und Therapie entsteht ein zunehmendes Bewusstsein für die diastolische Herzinsuffizienz als eigenständige Erkrankung, und Forderungen nach einer einheitlichen Definition und nach übersichtlichen Diagnosekriterien werden laut.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Anteil der Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion unter den Herzinsuffizienzpatienten bisher deutlich unterschätzt wurde. Des Weiteren zeigte sich, dass die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion im Gegensatz zur systolischen Dysfunktion drastisch ansteigt, wenn man ein Kollektiv mit Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz oder einer bereits bekannten Herzinsuffizienz untersucht.

Eine sehr deutliche Geschlechterprävalenz ergab sich mit höherem Anteil des weiblichen Geschlechts bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz und höherem Anteil des männlichen Geschlechts mit einer systolischen Herzinsuffizienz. Ein signifikanter Altersunterschied, Unterschied bezüglich der Prävalenz der arteriellen Hypertonie oder bezüglich des BMI zwischen Patienten mit diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz ließ sich nicht nachweisen. Tendenziell ist jedoch der Anteil an Probanden mit Diabetes mellitus in der Gruppe der diastolischen Herzinsuffizienz und der Anteil an Probanden mit einer KHK bzw. Zustand nach einem Myokardinfarkt in der Gruppe der systolischen Herzinsuffizienz höher.

Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich für den Schweregrad der diastolischen Dysfunktion im Herzinsuffizienzkollektiv lediglich mit dem Vorliegen einer systolischen Dysfunktion, während sich zwischen dem Schweregrad der systolischen Dysfunktion und dem Geschlecht, dem Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer KHK und eines Zustands nach Myokardinfarkt ein signifikanter Zusammenhang ergab.

Das Ausmaß der systolischen und der diastolischen Dysfunktion zeigten einen klaren Zusammenhang mit dem NT-proBNP- bzw. BNP-Spiegel. Als einziger Screeningparameter scheinen aber weder BNP noch NT-proBNP zur Diagnose einer milden diastolischen Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz geeignet zu sein.

Weiteren Studien bleibt es überlassen, weiterführende klinische Parameter auszuwählen, die in Kombination mit den natriuretischen Peptiden eine höhere Spezifität und Sensitivität zur Detektion einer diastolischen Funktionsstörung besitzen.

6. Abkürzungsverzeichnis

a'	Geschwindigkeit der Bewegung des Mitralklappenrings während der Ventrikelfüllung durch Vorhofkontraktion am lateralen Mitralanulus
AHA	American Heart Association
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AR	Geschwindigkeit des atrialen Rückflusses
A-Wellen	Transmitraler Fluss durch Vorhofkontraktion über der Mitralklappe
BMI	Body mass index in kg/m^2
BNP	Brain natriuretic peptide
D	Pulmonalvenöse Flussgeschwindigkeit während der Diastole
DT	Dezelerationszeit
e'	Geschwindigkeit der Bewegung des Mitralklappenrings während der schnellen passiven Füllung am lateralen Mitralanulus
E_M	Myocardial velocity during early filling
E-Welle	Geschwindigkeit der passiven, frühdiastolischen Füllung des linken Ventrikel
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min
Hb	Hämoglobin in g/dl
HFNEF	Heart failure with normal ejection fraction
HFREF	Heart failure with reduced ejection fraction
HK	Hauptkriterium nach Framingham/Major Kriterium
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
IVS_{ED}	Enddiastolische interventrikuläre Septumdicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
$LA_{ES(quer)}$	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
$LA_{(längs)}$	Linksatrialer endsystolischer Durchmesser (apikal, längs)
$LA_{(quer)}$	Linksatrialer endsystolischer Durchmesser (apikal, quer)
LVD_{ED}	Linksventrikulärer enddiastolischer Ventrikeldurchmesser
LVD_{ES}	Linksventrikulärer endsystolischer Ventrikeldurchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NK	Nebenkriterium nach Framingham/Minor Kriterium
NT-proBNP	N-terminales pro-brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PW_{ED}	Enddiastolische Hinterwanddicke

S Pulmonalvenöse Flussgeschwindigkeit während der Systole
V_p Flow-propagation-time

7. Literaturverzeichnis

Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG (2006): Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* 92, 1259-1264

Akosah KO, Moncher K, Schaper A, Havelik P, Devine S (2001): Chronic Heart Failure in the Community: Missed Diagnosis and Missed Opportunities. *J Card Fail* 7, 232-238

Ammar KA, Jacobsen SJ, Myhoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Rodeheffer RJ: (2007): Prevalence and Prognostic Significance of Heart Failure Stages: Application of the American College of Cardiology/American Heart Association Heart Failure Staging Criteria in the Community. *Circulation* 115, 1563-1570

Bai M, Yang J, Li Y (2009): Serum N-terminal-pro-brain-natriuretic peptide level and its clinical implications in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 32(12), E1-5

Bhatia SR, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP (2006): Outcome of Heart Failure with preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N Engl J Med* 355:3, 260-269

Burkhoff D, Maurer MS, Packer M (2003): Heart Failure With a Normal Ejection Fraction - Is It Really a Disorder of Diastolic Function? *Circulation* 107, 656-658

Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL (2006): Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community. *JAMA* 296, 2209-2216

Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira AG, on behalf of the EPICA Investigators (2002): Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 4, 531-539

Cheung BM, Kumana CR (1998): Natriuretic Peptides – Relevance in Cardiovascular Disease. *JAMA* 280, 1983-1984

Clerico A, Caprioli R, Del Ry S, Giannessi D (2001): Clinical relevance of cardiac natriuretic peptides measured by means of competitive and non-competitive immunoassay methods in patients with renal failure on chronic hemodialysis. *J Endocrinol Invest* 24, 24-30

Erbel R, Neumann T, Zeidan Z, Bartel T, Buck T (2002): Echokardiographische Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz. *Herz* 27, 99-106

European Study Group on Diastolic Heart Failure (1998): Working Group Report: How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 19, 990-1003

Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, Döring A, Broeckel U, Riegger G, Schunkert H (2003): Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community: Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 24, 320-328

Franklin KM, Aurigemma GP (2005): Prognosis in Diastolic Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis* 47, 333-339

Fung JWH, Li T, Choy D, Yip G, Ko F, Sanderson J, Hui D (2002): Severe obstructive sleep apnoea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 121, 422-429

Gottdiener J, Mc Clelland R, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, Cushman M, Polak J, Gardin JM, Gersh BJ, Aurigemma GP, Manolio TA (2002): Outcome of congestive heart failure in elderly persons: Influence of left ventricular systolic function: The cardiovascular health study. *Ann Intern Med* 137, 631-639

Herold G: Innere Medizin - Eine vorlesungsorientierte Darstellung, hrsg. v. Herold G unter Mitarbeit namhafter Autoren, Vertrieb über den Herausgeber, Köln 2008, 190

Hildebrandt H unter Mitarbeit namhafter Autoren: Pschyrembel: Klinisches Wörterbuch. Hrsg. Unter der Leitung von Hildebrandt H, Walter de Gruyter, Berlin 1998, 659

Ho KL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D (1993): The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22 (4 Supple A), 6A-13A

Hogg K, Swedberg K, McMurray J (2004): Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 43, 317-327

Ishmail AA, Wing , Ferguson J, Hutchinson TA, Magder S, Flegel KM (1987): Interobserver agreement by auscultation in the presence of a third heart sound in patients with congestive heart failure. *Chest* 91, 870-873

Iwanga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, Goto Y, Nonogi H (2006): B-Type Natriuretic Peptide Strongly Reflects Diastolic Wall Stress in Patients With Chronic Heart Failure: Comparison Between Systolic and Diastolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 47 (4), 742-748

Jones AE, Kline JA (2003): Elevated brain natriuretic peptide in septic patients without heart failure. *Ann Emerg Med* 42, 714-715

Khand A, Gemmel I, Clark AL, Cleland JGF (2000): Is the Prognosis of Heart Failure Improving? *J Am Coll Cardiol* 36, 2284-2286

Kruger S, Graf J, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, Janssens U (2004): Brain natriuretic peptides predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 147, 60-65

La Villa G, Romanelli RG, Casini Raggi V, Tosti-Guerra C, De Feo ML, Marra F, Laffi G, Gentilini P (1992): Plasma levels of natriuretic peptide in patients with cirrhosis. *Hepatology* 16, 156-161

Little WC, Downes TR (1990): Clinical Evaluation of Left Ventricular Diastolic Performance. *Prog Cardiovasc Dis* 32, 273-290

Lubien E, De Maria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS (2002): Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recordings. *Circulation* 105, 595-601

Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Hense HW, Heid IM, Muders F, Riegger GA, Schunkert H (2000): Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 18, 1121-1128

Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M (1998): Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 135, 825-832

Marantz PR, Alderman MH, Tobin JN (1988): Diagnostic heterogeneity in clinical trials for congestive heart failure. *Ann Intern Med* 109, 55-61

McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB (1971): The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. *N Engl J Med* 285, 1441-6

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A (2009): Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 22:2, 107-133

Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM (2006): Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 355: 3, 251-259

Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezalli N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL (2007): How to Diagnose Diastolic Heart Failure. A Consensus Statement on the Diagnosis of Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction (HFNEF) by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28, 2539-2550 (mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press)

Psyhyrembel: Klinisches Wörterbuch. Hrsg. Unter der Leitung von Hildebrandt H, 262. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin 2010, s.v. Herzinsuffizienz, S. 861-863

Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ (2003): Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community: Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic. *JAMA* 289, 194-202

Remme WJ, Swedberg K (2001): Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 22, 1527-1560

Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ (2004): Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. *JAMA* 292, 344-350

Sanderson JE (2005): Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 93(2); 155-158

Schmidt AG, Pieske B (2005): Diastolische Herzinsuffizienz - Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 130, 1208-1212

Sohn DW, Chai ICH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW (1997): Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 30, 474-480

Stahrenberg R, Edemann F, Mende M, Kochskämper A, Düngen HD, Lüers C, Binder L, Hermann-Lingen C, Gelbrich G, Hasenfuß G, Pieske B, Wachter R (2010): The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 12, 1309-1316

Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smisth OA (2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology: Gueidelines fort he diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 26, 1115-1140

The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology (1995): Guidelines: Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 16, 741-751

Thomas JD, Choong CY, Flachskampf FA, Weyman AE (1990): Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *J Am Coll Cardiol* 16, 644-655

Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, Ishikawa C, Tanaka T, Hayashi M, Fujii M, Yamamoto T, Dohke T, Ohnishi T et al. (2006): Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 47, 582-586

Valli N, Gobinet A, Bordenave L (1999): Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 134, 437-444

Vasan RS, Levy D (2000): Defining Diastolic Heart Failure: A Call for standardized Diagnostic Criteria. *Circulation* 101, 2118-2121

Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D (1995): Prevalence, Clinical Features and Prognosis of Diastolic Heart Failure: An Epidemiologic Perspective. *J Am Coll Cardiol* 26, 1565-1574

Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D (1999): Congestive Heart Failure in Subjects With Normal Versus Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 33, 1948-1955

Wachter R, Lüers C, Kleta S, Griebel K, Hermann-Lingen C, Binder L, Janicke N, Wetzel D, Kochen MM, Pieske B (2007): Impact of diabetes on leftventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. *Eur J Heart Fail* 9 (5), 469-476

Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres MR, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F (2003): Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 289 (18), 2363-2369

Wozakowska-Kaplon B, Opolski G, Herman Z, Kosior D (2008): Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation. *Cardiol J* 15(6), 525-529

Yamamoto K, Burnett JC Jr., Jougasaki M, Nishimura NA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield M (1996): Superiority of Brain Natriuretic Peptide as a Hormonal Marker of Ventricular Systolic and Diastolic Dysfunction and Ventricular Hypertrophy. *Hypertension* 28, 988-994

Zile MR (2003): Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Is This Diastolic Heart Failure? *J Am Coll Cardiol* 41/9, 1519-1522

Zile MR, Brutsaert DL (2002): New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I. Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function. *Circulation* 105, 1387-1393

Lebenslauf

Am 16. Juni 1980 wurde ich als erste Tochter der Eheleute Erich Peter Oltmanns und Renate Frauke Sigrid Oltmanns, geborene Friedrichs, in Norden/ Niedersachsen geboren. Seit meiner Heirat im Juni 2010 führe ich den Namen Frauke Sigrid Scheele, geborene Oltmanns.

Mein schulischer Werdegang begann 1986 bis 1987 in der Vorschule Osteel/ Niedersachsen. Von 1987 bis 1991 besuchte ich die Grundschule in Osteel, von 1991 bis 1993 die Orientierungsstufe in Marienhafel/ Niedersachsen und von 1993 bis 2000 das Ulrichsgymnasium in Norden/ Niedersachsen. Hier schloss ich am 26.06.2000 mit dem Abitur meine schulische Laufbahn ab.

Es folgte ein Freiwilliger Sozialer Dienst im European Volunteering Service im “Student Independent Living Project” beim Community Service Volunteers (CSV) in Glasgow, Großbritannien, vom 01.10.2000 – 31.03.2001.

Im April 2001 begann ich meine Hochschulausbildung mit dem Studium der Humanmedizin an der Georg-August Universität zu Göttingen. Im März 2003 absolvierte ich erfolgreich die Ärztliche Vorprüfung und im März des darauf folgenden Jahres den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Das Praktische Jahr meines Humanmedizinstudiums absolvierte ich von August bis Oktober 2006 in der anästhesiologischen Abteilung des Albert-Schweitzer-Krankenhauses in Northeim/ Niedersachsen, von Oktober bis Dezember 2006 in der anästhesiologischen Abteilung des Universitair Medisch Centrum St. Radboud, dem Universitätsklinikum der Universität Nijmegen in den Niederlanden. Es folgten von Dezember 2006 bis Juli 2007 die Abschnitte Chirurgie und Innere Medizin im Albert-Schweitzer-Krankenhaus in Northeim/ Niedersachsen. Am 27.11.2007 schloss ich mein Hochschulstudium mit Bestehen des zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (nach neuer Approbationsordnung) ab.

Seit dem 01.02.2008 bin ich als Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik I (Klinik für Kardiologie, Pulmologie, Nephrologie, Interventionelle Angiologie und Internistische Intensivmedizin) des Leopoldina Krankenhauses in Schweinfurt unter der Leitung von Prof. Dr. med. H. Seggewiß tätig.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen von Herzen danken, die zu der Entstehung und Verwirklichung dieser Arbeit beigetragen und mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

Herrn Prof. Dr. med. G. Hasenfuß danke ich für die hervorragende Möglichkeit, mit der unermüdlichen Unterstützung der gesamten Abteilung dieses Thema bearbeiten zu können. Die Beratung und Diskussion verliefen stets sehr freundlich, anregend und produktiv.

Herrn Prof. Dr. med. B. Pieske danke ich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation. Seine engagierte und konstruktive Kritik und der freundliche Umgang haben mir die Erstellung der Arbeit ungemein erleichtert.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Abteilung Kardiologie und Pneumologie des Zentrums Innere Medizin der Georg-August-Universitätsklinik Göttingen, die mich in der Durchführung und Ausarbeitung tatkräftig unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt an dieser Stelle Dr. med. R. Wachter für die Einführung in das Thema und die unermüdliche Unterstützung bei theoretischer sowie praktischer Durchführung. Darüber hinaus danke ich ihm für die kompetente Beratung bei der schriftlichen Niederlegung der Arbeit. Ohne seine großartige Unterstützung wäre die Entstehung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Bei Frau Kerstin Bremecker bedanke ich mich ganz besonders für die herausragend konstruktive, intensive und freundschaftliche Zusammenarbeit.