

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

**Zusammenhänge von klinischen und demographischen Charakteristika mit
funktionellen sowie morphologischen Schlüsselparametern bei
Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion - Ergebnisse der Aldo-
DHF-Studie**

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

vorgelegt von
Anneke Behrens
aus
Itzehoe

Göttingen 2014

Dekan: Prof. rer. nat. Dr. H. K. Kroemer

1. Berichterstatter: PD Dr. Frank Edelmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Ralf Seipelt

3. Berichterstatterin: Prof. Dr. Margarete Schön

Tag der mündlichen Prüfung: 24.06.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition der diastolischen Herzinsuffizienz.....	1
1.2	Epidemiologie und Ätiologie	4
1.3	Pathogenese und Pathophysiologie	4
1.4	Therapie.....	6
1.5	Evidenz bezüglich gewählter primärer und sekundärer Endpunkte in bisherigen Therapiestudien	7
1.5.1	peak VO ₂	7
1.5.2	E/e'	8
1.5.3	NT-proBNP.....	9
1.5.4	Kardiales Remodeling: der linksatriale Volumenindex (LAVI) und der linksventrikuläre Massenindex (LVMI).....	10
1.6	Fragestellung	11
2	Material und Methoden	12
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	12
2.2	Untersuchungen.....	15
2.2.1	Körperliche Untersuchung und Anamnese.....	15
2.2.2	6-Minuten-Gehtest	15
2.2.3	Spiroergometrie	16
2.2.4	Echokardiographie	18
2.2.5	Blutproben	20
2.3	Statistik.....	20
3	Ergebnisse	22
3.1	Basischarakteristika und Untersuchungsergebnisse des Patientenkollektivs	22
3.2	Zusammenhang zwischen peak VO ₂ und den demographischen und klinischen Charakteristika des Patientenkollektivs	29
3.3	Zusammenhang zwischen E/e' und demographischen und klinischen Charakteristika des Patientenkollektivs	31
3.4	Zusammenhang zwischen NT-proBNP und den demographischen und klinischen Charakteristika des Patientenkollektivs	34
3.5	Zusammenhang zwischen dem linksatrialen Volumenindex (LAVI) und den Charakteristika des Patientenkollektivs	37
3.6	Zusammenhang zwischen linksventrikulärem Massenindex und Daten des Patientenkollektivs	39

3.7	Bivariate und partielle Korrelation der diagnostischen Parametern untereinander..	42
3.8	Relation von E/e ^c und von NT-proBNP zur peak VO ₂ und AT VO ₂ anhand empfohlener Grenzwerte	44
3.8.1	Einteilung der Kohorten	44
3.8.2	Relation von E/e ^c und von NT-proBNP zur peak VO ₂	44
3.8.3	Relation von E/e ^c und von NT-proBNP zur AT VO ₂	45
4	Diskussion	50
4.1	Kernaussagen der Arbeit	50
4.2	Studiendesign und Patientenkollektiv	51
4.3	Leistungsfähigkeit	52
4.4	Diastolische Dysfunktion bzw. linksventrikulärer Füllungsindex in Ruhe.....	53
4.5	Neurohumorale Aktivität.....	54
4.6	Kardiales Remodeling	56
4.7	Leistungsfähigkeit, diastolische Dysfunktion, neurohumorale Aktivität, linksatrialer Volumenindex und linksventrikulärer Massenindex.....	56
4.8	Grenzwerte zur diastolischen Dysfunktion und neurohumoralen Aktivität in Bezug auf die peak VO ₂ und AT VO ₂	58
4.9	Stärken und Limitation der Arbeit	58
5	Zusammenfassung.....	60
6	Literaturverzeichnis.....	63

Abkürzungsverzeichnis

A:	Einstromprofil bei Vorhofkontraktion
a':	spätdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit
Abb.:	Abbildung
ACE:	<i>angiotensin converting enzyme</i>
Ad:	<i>duration of mitral valve atrial wave flow</i>
AHA:	American Heart Association
Ard:	<i>duration of reverse pulmonary vein atrial systole flow</i>
AT VO ₂ :	Sauerstoffaufnahme zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle
A _{Valsalva} :	Einstromprofil bei Vorhofkontraktion unter Valsalva- Manöver
b:	Konstante der Ventrikel- bzw. Kammersteifigkeit
BMI:	<i>body mass index</i>
BNP:	<i>brain natriuretic peptide</i>
COPD:	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRF:	<i>case report form</i>
D:	diastolischer pulmonalvenöser Fluss
d:	Tag
DD:	diastolische Dysfunktion
DHF:	diastolische Herzinsuffizienz
dl:	Deziliter
DT:	Dezelerationszeit
E:	frühdiastolisches Einstromprofil
e':	frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit
E/A:	Verhältnis des max. frühdiastolischen Einstroms und aktiven spätdiastolischen Einstroms durch die Vorhofkontraktion im PW- Doppler
EF:	Ejektionsfraktion
EKG:	Elektrokardiogramm
ES:	endsystolisch
ESC:	European Society of Cardiology (Europäische Fachgesellschaft für Kardiologie)
ESVI:	endsystolischer Volumenindex

FEV1:	forcierte Ein-Sekunden-Kapazität
g:	Gramm
GFR:	glomeruläre Filtrationsrate
HFNEF:	<i>heart failure with normal ejection fraction</i>
HFPEF:	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>
HFPSF:	<i>heart failure with preserved systolic function</i>
IUD:	<i>intrauterine device</i> (Intrauterinpessar)
IVRT:	isovolumetrische Relaxationszeit
IVS:	intraventrikuläre Septumdicke
K ⁺ :	Kalium
kg:	Kilogramm
KHK:	koronare Herzkrankheit
KNHI:	Kompetenznetz Herzinsuffizienz
LA:	linksatrial
LAVI:	linksatrialer Volumenindex
LV:	linksventrikulär
LVEDI:	linksventrikulärer enddiastolischer Index
LVEDP:	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDVI:	linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF:	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESVI:	linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex
LVD:	linksventrikulärer Diameter
LVMI:	linksventrikulärer Massenindex
LVPW:	linksventrikuläre posteriore Wanddicke
m:	Meter
m ² :	Quadratmeter
MAP:	mittlerer arterieller Druck
mg:	Milligramm
min:	Minute
ml:	Milliliter
mm:	Millimeter
mmHg:	Millimeter Quecksilbersäule
mPCWP:	mittlerer pulmonalkapillärer Verschlussdruck
ms:	Millisekunde

n:	Größe der Stichprobe
Na:	Natrium
NT-proBNP:	N-terminales Fragment der Vorform des brain natriuretic peptide
NYHA:	New York Heart Association
p:	Wahrscheinlichkeit (probability)
pAVK:	periphere-arterielle Verschlusskrankheit
Peak VO ₂ :	maximale Sauerstoffaufnahme
PVA:	atrial flow reversal
PVF:	Pulmonalvenenfluss
PW-Doppler:	Pulsed-Wave Doppler
RQ max:	maximaler Respiratorischer Quotient
RQ post:	post-maximaler Respiratorischer Quotient
RQ Ruhe:	Respiratorischer Quotient in Ruhe
RR:	Blutdruck nach Riva-Rocci
S:	systolischer pulmonalvenöser Fluss
s:	Sekunde
S/D:	Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss
SHF:	systolische Herzinsuffizienz
SOP:	standard operation procedure
SVI:	Schlagvolumenindex
Tab.:	Tabelle
Tau:	Konstante der linksventrikulären Relaxation
TD:	Gewebedoppler
UMG:	Universitätsmedizin Göttingen
VC:	Vitalkapazität
VE max:	maximaler ventilatorischer Gasaustausch
VE Ruhe:	ventilatorischer Gasaustausch in Ruhe
VE/VCO ₂ slope:	das maximale Verhältnis des ventilatorischen Gasaustauschs zur Kohlendioxid-Produktion

1 Einleitung

1.1 Definition der diastolischen Herzinsuffizienz

Man unterscheidet zunächst zwischen diastolischer Dysfunktion (DD) und diastolischer Herzinsuffizienz (DHF). Die diastolische Dysfunktion beschreibt eine Störung der linksventrikulären diastolischen Relaxation und Füllung, unabhängig von Symptomen des Patienten. Wenn ein Patient bei erhaltener oder leicht eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) jedoch Symptome der Herzinsuffizienz entwickelt, so spricht man von einer diastolischen Herzinsuffizienz (Zile et al. 2004; 1995). Synonyme für die diastolische Herzinsuffizienz sind Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion (*heart failure with normal ejection fraction* (HFNEF)), Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion (*heart failure with preserved systolic function* (HFPSF)) oder Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (*heart failure with preserved ejection fraction* (HFPEF)). In der vorliegenden Arbeit werde ich zur Vereinheitlichung bevorzugt den Begriff der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion verwenden (HFPEF).

Es gibt zurzeit noch keine einheitliche Nomenklatur und allgemeingültige Leitlinie zur Diagnostik der HFPEF (Borlaug und Paulus 2011). Bisher wurden vier offizielle Empfehlungen veröffentlicht (Paulus et al. 2007; Vasan und Levy 2000; 1998; Yturralde und Gaasch 2005).

Nach den aktuellen Empfehlungen der ESC (Europäische Fachgesellschaft für Kardiologie) von 2007 müssen für die Diagnose der isolierten HFPEF folgende drei Kriterien erfüllt sein (Paulus et al. 2007):

1. Vorliegen von Zeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz:

Zeichen oder Symptome der Herzinsuffizienz sind pulmonale Rasselgeräusche, pulmonale Ödeme, Fußödeme, Hepatomegalie sowie Dyspnoe unter Belastung oder in Ruhe. Außerdem sollte die Belastbarkeit beim 6-Minuten-Gehtest und bei der Spiroergometrie signifikant eingeschränkt sein (< 300 m Gehstrecke; $\text{peak VO}_2 < 25$ ml/kg/min).

2. Normale oder leicht eingeschränkte systolische linksventrikuläre Funktion:

Eine normale oder leicht eingeschränkte Ejektionsfraktion (EF) wird durch eine LVEF $> 50\%$ definiert, wobei der linke Ventrikel nicht signifikant vergrößert ist ($\text{LVEDVI} < 97\text{ml/m}^2$; $\text{LVESVI} < 49\text{ml/m}^2$).

3. Nachweis einer diastolischen Funktionsstörung:

Zum Nachweis einer gestörten linksventrikulären diastolischen Relaxation, Füllung, Dehnbarkeit und Steifheit können invasive Messungen mittels einer Herzkatheteruntersuchung dienen. Bei Ausschluss anderer Ursachen (Klappenvitien, Shunts) gelten die in Abbildung 1 genannten hämodynamischen Veränderungen als beweisend für eine DD.

Ferner kann die Diagnose auch mittels nicht-invasiver Verfahren gestellt werden. Ein signifikanter Befund im Gewebedoppler ($E/e' > 15$) oder Befundkombinationen aus Gewebedopplermessungen, Erhöhungen bestimmter Biomarker im Blut (NT-proBNP) sowie auffälligen Messungen in der Echokardiographie sichern die Diagnose. Genaueres kann man Abbildung 1 entnehmen.

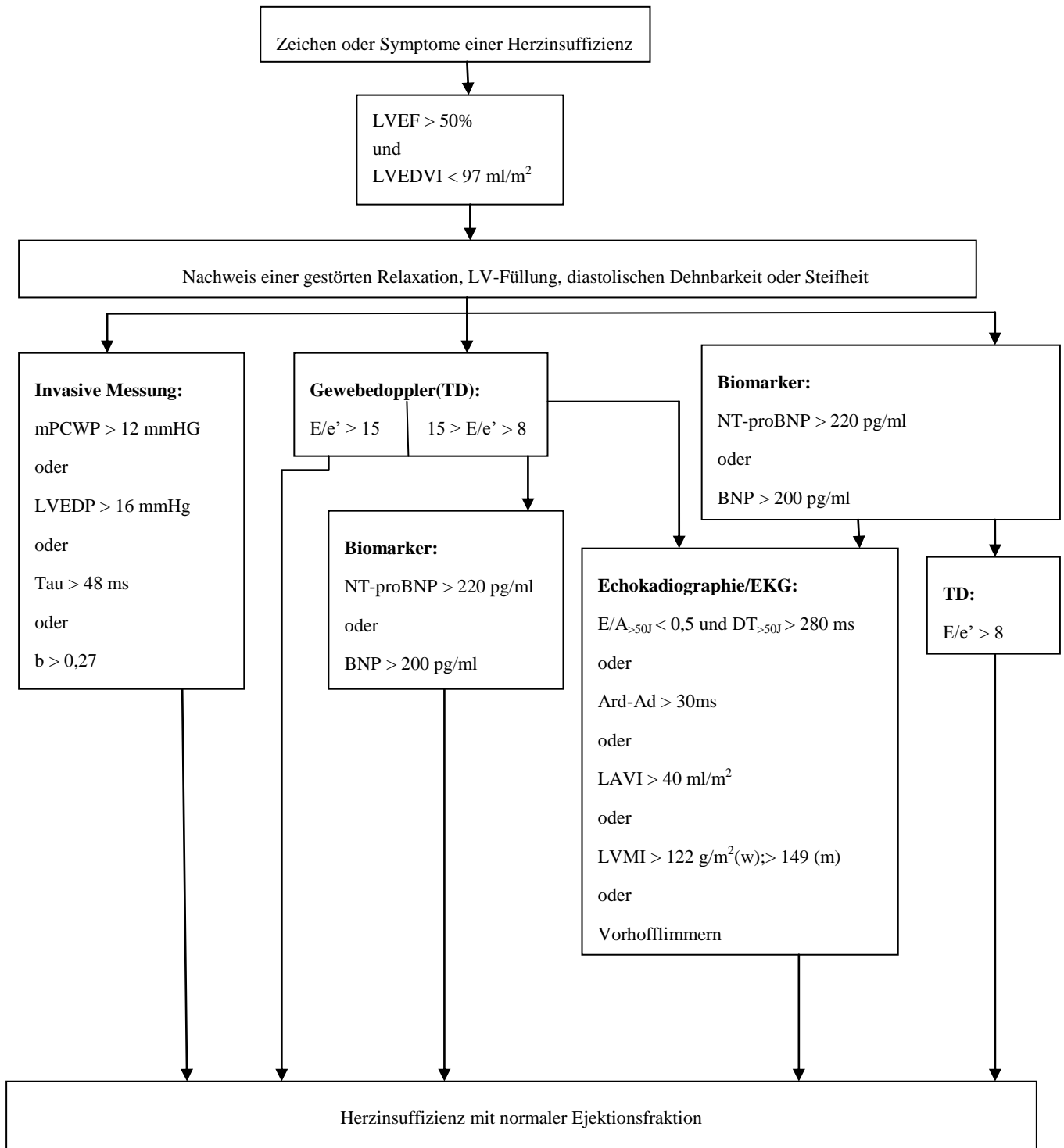


Abbildung 1: Schema zur Diagnose der HFNEF nach der ESC adaptiert nach Paulus et al. 2007 S.2542

1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Wie in der Leitlinie der American Heart Association (AHA) beschrieben, haben 20-60% aller Patienten mit Herzinsuffizienz, bei denen die Symptomatik auf die herabgesetzte ventrikuläre Dehnbarkeit zurückgeführt wird, eine erhaltene Ejektionsfraktion (Hunt et al. 2005).

Die große Spannweite der prozentualen Angaben lässt sich durch deutliche Unterschiede in den Charakterisierungen der Patienten wie beispielsweise dem Alter der untersuchten Patienten sowie in den Methoden der zugrunde liegenden Studien erklären.

In einer Studie aus der Mayo Klinik in Minnesota, die herzinsuffiziente Patienten von 1987 bis 2001 einschloss, zeigte sich etwa eine Prävalenz der HFPEF von 49% bei Patienten ≥ 65 Jahre und 40% bei Patienten, die jünger als 65 Jahre alt waren (Owan et al. 2006).

Die Zahl der erkrankten Patienten steigt aufgrund der Zunahme der Risikofaktoren für eine DD in der alternden Gesellschaft an (Fitzgibbons et al. 2009).

Das Risiko, eine DD zu entwickeln, nimmt außer mit dem Alter auch mit dem Vorliegen von Begleiterkrankungen wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, hohem BMI, linksventrikulärer Hypertrophie und koronarer Herzerkrankung mit stattgehabtem Infarkt zu (Fischer et al. 2003).

Zu der Geschlechterprävalenz gibt es widersprüchliche Angaben in der Literatur. In einigen Untersuchungen sind Frauen häufiger betroffen als Männer (Elshaer et al. 2009; Kitzman et al. 2002; Tribouilloy et al. 2008). Andere Studien wiederum kommen zu gegensätzlichen Ergebnissen (Fischer et al. 2003).

Lange Zeit wurde der HFPEF eine geringere Mortalität nachgesagt als der systolischen Herzinsuffizienz (Vasan et al. 1999). Die Prognose nach Auftreten der ersten Symptome der diastolischen Herzinsuffizienz scheint mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 43% allerdings mit der Prognose der systolischen Herzinsuffizienz vergleichbar und gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich schlechter (Tribouilloy et al. 2008).

1.3 Pathogenese und Pathophysiologie

Die DD stellt, unabhängig von anderen Faktoren, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFPEF) dar. 70% der Patienten mit HFPEF weisen eine DD auf (Zile et al. 2011).

Bei der diastolischen Dysfunktion sind die diastolischen Eigenschaften des linken Ventrikels durch die Größe bzw. das Volumen der linken Kammer (konzentrische linksventrikuläre

Hypertrophie), die Dicke und die physikalischen Eigenschaften der ventrikulären Wand sowie den Prozess der myokardialen Relaxation determiniert.

Die Folge ist, dass sich der linke Ventrikel in der frühen Diastole nur langsam entspannt und der Füllung in der späten Phase der Diastole einen größeren Widerstand bietet (passive Compliancestörung).

Erklären lässt sich dieser Mechanismus dadurch, dass die kontrahierten Myofibrillen nicht ausreichend schnell oder nur inkomplett in ihre Ausgangslänge zurückkehren.

Infolgedessen sind die diastolischen Drücke in Ruhe und insbesondere unter Belastung inadäquat erhöht.

Der linke Ventrikel kann das Blut bei denen im Vergleich niedrigen linksatrialen Drücken nur zu einem Teil aufnehmen, so dass die HFPEF durch ein geringeres Herzminutenvolumen gekennzeichnet ist.

Außerdem überträgt sich der erhöhte diastolische Druck retrograd über die klappenlosen Pulmonalvenen in die Pulmonalkapillaren. Er verursacht so einen pulmonalvenösen Hypertonus sowie Lungenödeme und führt dadurch schließlich zu Belastungsdyspnoe (Aurigemma und Gaasch 2004; Zile et al. 2004).

Die Symptomatik der HFPEF lässt sich jedoch nicht allein durch das Vorliegen einer DD erklären, da es auch zahlreiche Patienten mit DD ohne symptomatische Herzinsuffizienz gibt. Vermutlich haben hier also die Komorbiditäten des Patienten einen größeren Einfluss als zunächst erwartet (Edelmann et al. 2011b).

Untersuchungen an der originalen Framingham-Studien-Kohorte zeigten, dass die subklinische Dysfunktion nur eines nicht-kardialen Organs das Herzinsuffizienzrisiko um 30% erhöht. Die HFPEF scheint also ein progressives Krankheitssyndrom zu sein, bei dem vor allem auch nicht-kardiale und eigentlich subklinische Faktoren eine Rolle spielen (Lam et al. 2011).

Mittlerweile finden sich diese Überlegungen auch in den neuesten Veröffentlichungen der Europäischen Fachgesellschaft für Kardiologie wieder, die darüber hinaus einen Zusammenhang der HFPEF mit einer herabgesetzten systolischen Funktion unter Belastung, mit einer herabgesetzten ventrikulär-vaskulären Kopplung, mit chronotroper Inkompetenz sowie mit pulmonal-arterieller Hypertonie vermutet (Borlaug und Paulus 2011).

1.4 Therapie

In der Leitlinie zur Therapie von chronischer Herzinsuffizienz der Europäischen Fachgesellschaft für Kardiologie wird festgestellt, dass es trotz großer klinischer Relevanz für chronisch herzinsuffiziente Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion keine überzeugende Therapie mit genügend hoher Evidenz zur Reduzierung von Morbidität und Mortalität gibt (Dickstein et al. 2008; Holland et al. 2011).

Deshalb wird bisher eine stringente Therapie der als ursächlich vermuteten Begleiterkrankungen empfohlen. Diese beinhaltet die Gabe von Diuretika zur Besserung von Dyspnoe und peripheren Ödemen, die Optimierung der Blutdruckeinstellung sowie die Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei Vorhofflimmern bzw. eine adäquate Frequenzkontrolle. Außerdem sollte durch frühzeitige Identifizierung und Behandlung von KHK-Patienten myokardialen Ischämien vorgebeugt werden. Es wurden bislang einige große randomisierte Studien zur Mortalität und Morbidität bei HFPEF durchgeführt.

Kein nennenswerter Vorteil ergibt sich durch die Therapie mit den AT1-Antagonisten Candesartan (n= 3032) (CHARM) (Yusuf et al. 2003) und Irbesartan (I-PRESERVE)(Massie et al. 2008).

Die Therapie mit dem ACE-Hemmer Perindopril (PEP-CHF) hingegen scheint die Leistungsfähigkeit zu verbessern, die Symptome zu lindern und die Hospitalisierungsrate zu senken (Cleland et al. 2006).

Auch unter Therapie mit dem Kalzium-Kanal-Blocker Verapamil zeigt sich in zwei sehr kleinen Studien (n= 30) eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der Symptomatik der Herzinsuffizienz (Setaro et al. 1990; Hung et al. 2002).

Die Daten der SENIORS-Studie zeigen einen prognostischen Vorteil für die Betablockertherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener EF (van Veldhuisen et al. 2009). Allerdings war hier der gewählte niedrige Grenzwert der linksventrikulären EF von 35% problematisch und kann die positiven Ergebnisse durchaus erklären.

Auch die Betablocker Carvedilol (n= 40) und Propanolol (n= 158) wurden in zwei kleinen Studienkohorten untersucht und scheinen einen positiven Einfluss zu haben. Carvedilol senkt hier die Mortalität, während Propanolol in einer anderen Studie die NYHA-Klasse verbessert (Aronow et al. 1997; Takeda et al. 2004).

Eine weitere Studie beschreibt einen Zusammenhang zwischen der Therapie mit Statinen bei Patienten mit einer Hyperlipidämie und der Senkung der Mortalität. ACE-Inhibitoren, Betablocker und Kalzium-Antagonisten korrelieren in derselben Untersuchung nicht signifikant mit der Mortalität (Fukuta et al. 2005).

In einer Untersuchung zur Therapie von ambulanten herzinsuffizienten Patienten mit erhaltener EF mit Digoxin stellt sich kein Effekt bezogen auf Mortalität und Hospitalisierung (aus allgemeinen oder kardiovaskulären Gründen) dar (Ahmed et al. 2006).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es aktuell nur wenige Therapiemöglichkeiten der HFPEF gibt, die eine ausreichende Evidenz besitzen. Hier besteht ein großer Bedarf an weiteren klinischen Studien.

1.5 Evidenz bezüglich gewählter primärer und sekundärer Endpunkte in bisherigen Therapiestudien

Die wichtigsten Zielparameter der den Leitlinien zugrunde liegenden Therapiestudien sind Unterschiede in Morbidität und vor allem Mortalität. Um diesen sogenannten Phase III-Studien eine entsprechende valide Grundlage zu geben, werden zunächst Phase II b-Studien durchgeführt, in welchen die Effekte einer Therapie auf verschiedene Parameter der Leistungsfähigkeit sowie auf das funktionelle und strukturelle Remodeling untersucht werden. Um eine hohe Aussagekraft über die Wirkung der Therapien zu erzielen, ist es also zunächst wichtig, dass die zur Beurteilung gewählten Parameter valide und reliabel sind und eine hohe Evidenz besitzen.

1.5.1 peak VO₂

Die peak VO₂ ist die maximale Sauerstoffaufnahme pro Zeiteinheit bei maximaler Belastung, die die individuelle Leistungsfähigkeit widerspiegelt. Zur Vergleichbarkeit wird die peak VO₂ mit dem Körpergewicht ins Verhältnis gesetzt (ml/min/kg). Sie gilt ab < 25 ml/kg/min als reduziert (Paulus et al. 2007).

Die Einschränkung der Leistungsfähigkeit ist das führende Symptom der Herzinsuffizienz und mindert zudem in hohem Maße die Lebensqualität (Paulus et al. 2007).

Die peak VO₂ ist sowohl für die systolische Herzinsuffizienz (SHF) als auch für die HFPEF in Bezug auf Hospitalisierung und Mortalität ein signifikanter Prädiktor (Guazzi et al. 2005) und scheint bei der HFPEF zusätzlich stark altersadaptiert zu sein (Witte et al. 2006).

Sie korreliert in der univariaten Analyse signifikant mit E/e' im Gewebedoppler, einem geeigneten Parameter zur Diagnostik der HFPEF (Guazzi et al. 2010).

Um die herabgesetzte peak VO₂ bei HFPEF zu erklären, müssen die Einflüsse, denen die peak VO₂ bei den Patienten mit HFPEF unterliegt, genauer untersucht und aufgeschlüsselt werden.

Kitzman et al. (Kitzman et al. 1991) vermuten, dass vor allem ein vermindertes Herzzeitvolumen durch die Unfähigkeit, das enddiastolische Volumen und das Schlagvolumen durch den Frank-Starling-Mechanismus zu erhöhen, ursächlich für eine reduzierte peak VO_2 ist.

Aktuellere Untersuchungen sehen die Ursache einer herabgesetzten peak VO_2 in einer fehlerhaften Interaktion zwischen Herzfunktion und Eigenschaften des Gefäßsystems. So ist die normalerweise durch Belastung induzierte Erhöhung der Chronotropie, Steigerung der Kontraktilität und Vasodilatation bei Patienten mit HFPEF weniger ausgeprägt. Deshalb ist unter anderem das Herzzeitvolumen herabgesetzt (Borlaug et al. 2006; Borlaug et al. 2010) und die Patienten haben unter Belastung eine schlechtere systolische Funktion (Ennezat et al. 2008), während das enddiastolische Volumen unter Belastung adäquat ansteigt (Borlaug et al. 2006).

Eine neue Studie aus 2011 vermutet nur sekundär kardiale Faktoren wie eine verminderte maximale Herzfrequenz oder ein vermindertes Schlagvolumen als Ursache. Vielmehr scheinen auch nicht-kardiale Faktoren wie ein herabgesetzter Sauerstoffmetabolismus der Muskulatur einen großen Einfluss auf die verminderte peak VO_2 bei Patienten mit HFPEF zu haben (Bhella et al. 2011).

Welchen Einfluss weitere Variablen wie die Komorbidität und die Medikation der Patienten auf die peak VO_2 haben und ob die beschriebenen Zusammenhänge in einer multivariaten Analyse Bestand haben, ist allerdings unbekannt.

Es ist notwendig, den Pathomechanismus der HFPEF, der zu einer verminderten peak VO_2 führt, besser zu verstehen, um diesen Wert therapeutisch beeinflussen zu können. Nur so kann direkt die physische Belastbarkeit der Patienten erhöht und nachfolgend eventuell sogar die Mortalität reduziert werden.

1.5.2 E/e'

E/e' ist das via PW-Doppler und Gewebedoppler gemessene Verhältnis von frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit zur Mitralanulusgeschwindigkeit. Je größer das Verhältnis ist, desto mehr deutet dies auf eine gestörte Relaxation des linken Ventrikels hin.

Diagnostischer Goldstandard wäre die Beurteilung der diastolischen Funktionsstörung mittels invasiver Druckmessung. Doch invasive Verfahren bergen immer Risiken für Komplikationen, so dass sich leitlinienkonform in der klinischen Routine und in epidemiologischen Studien nicht-invasive Methoden wie die Echokardiographie zum Nachweis der Herzinsuffizienz etabliert haben.

Kasner et al. und andere Untersucher zeigten, dass das via Gewebedoppler bestimmte E/e', verglichen mit anderen echokardiographischen Parametern, die stärkste Korrelation zu invasiv

gemessenen Werten der gestörten diastolischen Funktion, wie beispielsweise der linksventrikulären Steifigkeit, aufweist (Kasner et al. 2007; Dokainish et al. 2004; Ommen et al. 2000).

Ein E/e' -Verhältnis von > 15 deutet sicher auf einen erhöhten Füllungsdruck hin, während ein Verhältnis von $E/e' < 8$ die HFPEF ausschließt (Ommen et al. 2000). Bei einem E/e' von > 8 bis < 15 bedarf es weiterführender Diagnostik wie etwa dem Nachweis eines erhöhten NT-proBNP oder anderen echokardiographisch bestimmbarer Parametern, die den Verdacht einer diastolischen Myokardfunktionsstörung erhärten (Paulus et al. 2007).

Auch wenn E/e' als wichtiger Parameter in der Diagnostik der diastolischen Dysfunktion und HFPEF gilt, bleibt er nicht unumstritten. So ist bislang nicht untersucht, wie der Einfluss wichtiger Begleiterkrankungen ist.

1.5.3 NT-proBNP

Das NT-proBNP (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*) ist ein im Ventrikelmyokard synthetisiertes Peptid und dient als Herzinsuffizienzmarker. Das proBNP wird bei einer Volumenbelastung in Folge des Dehnungsreizes der Ventrikel von den Kardiomyozyten ausgeschüttet und anschließend in aktives BNP und in sein N-terminales Fragment (NT-proBNP) gespalten. Das BNP führt über eine Abnahme der intrazellulären Kalziumkonzentration zur Relaxation der glatten Muskulatur und somit zu einer Senkung von Vor- und Nachlast. In der Niere wirkt es außerdem natriuretisch und diuretisch. Das NT-proBNP hat zwar keine systemische Wirkung, wird jedoch durch seine lange In-Vivo-Halbwertszeit (120 min) und hohe Konzentration im Serum zur Quantifizierung im Blut dem BNP selbst vorgezogen.

Die NT-proBNP-Konzentration kann zur Diagnosefindung sowie zur Schweregrad- und Prognoseabschätzung genutzt werden. Insbesondere wird so die Abgrenzung zu nicht-kardialen Ursachen der Dyspnoe erleichtert (Maisel et al. 2002; Nielsen et al. 2004).

Deshalb findet der NT-proBNP-Spiegel auch Anwendung in den Empfehlungen der ESC zur Diagnostik der Herzinsuffizienz (Paulus et al. 2007; Dickstein et al. 2008).

Eine normale NT-proBNP-Konzentration macht die Herzinsuffizienz als Ursache von Symptomen bei unbehandelten Patienten unwahrscheinlich. Erhöhte NT-proBNP-Werte hingegen können zahlreiche Ursachen haben, wie z.B. linksventrikuläre Hypertrophie, Tachykardie, myokardiale Ischämie, Hypoxämie, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Sepsis und Infektion oder fortgeschrittenes Alter (Dickstein et al. 2008).

Die Evidenz der Nutzung zur Diagnose sowie zur Verlaufs- und Therapiekontrolle ist speziell bei Patienten mit HFPEF noch gering (Paulus et al. 2007). Doch es gibt Hinweise darauf, dass NT-proBNP-Spiegel zur Prognoseabschätzung hilfreich sein können (Lemos et al. 2003). Obwohl unklar ist, durch welche Begleitfaktoren NT-proBNP beeinflusst wird und ob eine Absenkung mit einer prognostischen Verbesserung assoziiert ist, nutzen einige Studien NT-proBNP als primären Endpunkt (Solomon et al. 2012).

1.5.4 Kardiales Remodeling: der linksatriale Volumenindex (LAVI) und der linksventrikuläre Massenindex (LVMI)

Der LAVI und der LVMI sind Parameter, die das kardiale Remodeling reflektieren, mit dem das Herz beispielsweise auf die vermehrte Druck- und Volumenbelastung bei einer DD reagiert.

Der LAVI ist das Volumen des linken Vorhofs, bezogen auf die Körperoberfläche.

Ein Wert von $> 40 \text{ ml/m}^2$ sichert bei einem nicht diagnosesichernden E/e' (> 8 und < 15) oder erhöhten natriuretischen Peptiden nach den offiziellen Empfehlungen der ESC das Vorliegen einer HFPEF (Paulus et al. 2007).

Studien belegen eine hohe Korrelation mit Schwere und Dauer der DD. Während der LAVI bei normaler diastolischer Funktion $23 \pm 6 \text{ ml/m}^2$ beträgt, ist er bei milder DD auf $25 \pm 8 \text{ ml/m}^2$, bei mäßiger DD auf $31 \pm 8 \text{ ml/m}^2$ und bei schwerer DD auf $48 \pm 12 \text{ ml/m}^2$ erhöht (Pritchett et al. 2005).

Ein erhöhter LAVI scheint einen geeigneten Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse im Allgemeinen darzustellen und anderen echokardiographisch ermittelten Werten wie auch dem linksventrikulären Massenindex (LVMI) überlegen zu sein (Tsang et al. 2003). Wie bereits von Douglas et. al beschrieben, reflektiert das Volumen des linken Atriums den linksventrikulären Füllungsdruck. Er passt sich einer Erhöhung des linksventrikulären Füllungsdrucks mit einer Vergrößerung an, so dass der LAVI bei Ausschluss von relevanten Pathologien, wie z.B. Mitralklappenvitien, einen verlässlichen Parameter zur Bestimmung der DD darstellt (Douglas 2003).

Der linksventrikuläre Massenindex setzt die linksventrikuläre Muskelmasse (Devereux et al. 1986) in Relation zur Körperoberfläche. Ein Wert von LVMI $> 122 \text{ g/m}^2$ bei Frauen bzw. $> 149 \text{ g/m}^2$ bei Männern sichert bei einem nicht diagnosesichernden E/e' (> 8 und < 15) oder erhöhten natriuretischen Peptiden nach den Empfehlungen der ESC das Vorliegen einer HFPEF (Paulus et al. 2007).

1.6 Fragestellung

Es gibt einige Hinweise dafür, dass die Leistungsfähigkeit (peak VO_2), der linksventrikuläre Füllungsindex (E/e'), die neurohumorale Aktivierung (NT-proBNP) und Parameter des linksatrialen und linksventrikulären Remodelings die Krankheitsschwere reflektieren und auch als prognostische Indikatoren für Patienten mit HFPEF dienen können (Whalley et al. 2008; Guazzi et al. 2005).

Deshalb sind sie Teil des diagnostischen Algorithmus für HFPEF, der von der ESC empfohlen wird, und werden alleine oder in Kombination als klinische Endpunkte in Studien zur HFPEF verwendet (Paulus et al. 2007).

Trotzdem ist bislang nicht geklärt, inwieweit sich demographische und klinische Faktoren auf Leistungsfähigkeit, diastolische Funktion, neurohumorale Aktivierung und linksatriales und linksventrikuläres Remodeling auswirken. Außerdem ist ungeklärt, ob und wie diese krankheitstypischen Schlüsselparameter auch unabhängig von demographischen und klinischen Faktoren untereinander assoziiert sind.

Deshalb wird in der vorliegenden Arbeit der Einfluss von zahlreichen demographischen und klinischen Faktoren auf die peak VO_2 , das NT-proBNP, den linksatrialen Volumenindex sowie den linksventrikulären Massenindex untersucht und ihre Assoziation zueinander geprüft. Die Daten basieren auf der Aldo-DHF-Studie, der bislang größten prospektiv definierten und am umfangreichsten phänotypisierten HFPEF-Kohorte (Edelmann et al. 2013).

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die klinische Studie „Aldosteron Rezeptorblockade bei diastolischer Herzinsuffizienz“ (Aldo-DHF) ist eine prospektive, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie. Die Grundsätze und das Studiendesign wurden bereits detailliert beschrieben (Edelmann et al. 2010).

In neun Zentren in Deutschland und einem Zentrum in Österreich wurde die Wirkung von Spironolacton auf die Belastbarkeit und diastolische Funktion bei 422 ambulanten Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion (NYHAII/III, LVEF \geq 50%) untersucht. Alle Patienten hatten eine echokardiographisch gesicherte diastolische Dysfunktion.

Die Studie ist unter ISRCTN94726526 (<http://www.controlled-trials.com>), Eudra-CT-number 2006-002605-31 registriert und wurde im Rahmen des Deutschen Kompetenznetz Herzinsuffizienz (KNHI) (FKZ 01GI025) durchgeführt. Die Finanzierung erfolgte durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) (FKZ 01KG0506). Das Studienprotokoll inklusive aller Änderungen wurde vom Ethikkomitee und allen Prüfungsinstanzen der teilnehmenden Zentren sowie vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte genehmigt.

Von allen Probanden lag vor jeglicher studienbezogener Untersuchung eine schriftliche Einverständniserklärung vor.

Die folgenden Beschreibungen folgen dem hinterlegten Protokoll der Studie. In der Studie wurden die Leitlinien der guten klinischen Praxis streng eingehalten. Das Datenmanagement und -monitoring, die Qualitätskontrolle sowie die statistische Auswertung wurden durch das Zentrum für klinische Studien Leipzig durchgeführt.

Zwischen März 2007 und April 2011 wurden nach folgendem Vorgehen 422 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die Patienten wurden zunächst telefonisch kontaktiert und nach Aufklärung über den Inhalt des Projekts zu einer initialen Screening-Untersuchung eingeladen.

Nach Aufklärung und Einholung einer schriftlichen Einverständniserklärung umfasste das Screening folgende Untersuchungen: Anamnese, kurze körperliche Untersuchung,

Lungenfunktion, Laboruntersuchung, EKG, 6-Minuten-Gehtest, Echokardiographie und Spiroergometrie.

Hierbei wurde sich streng an die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tab. 1 und 2) (Edelmann et al. 2010) gehalten, um tatsächlich eine herzinsuffiziente Kohorte zu rekrutieren.

Die Patienten, die hier die Einschlusskriterien erfüllten und Ausschlusskriterien nicht erfüllten, kamen nach 7 Tagen erneut zu der Baseline-Untersuchung, bei der alle Untersuchungen, ausgenommen die Lungenfunktion, erneut durchgeführt wurden.

Konnten auch bei dieser Untersuchung alle Kriterien erfüllt werden, wurden die Patienten randomisiert der Placebo-Gruppe (1 Tablette/d) oder der Medikamenten- Gruppe (25mg/d Spironolacton) zugeteilt (Randomisationsverhältnis 1:1).

In den folgenden 12 Therapiemonaten kamen die Patienten zu sechs Kontrolluntersuchungen. Diese fanden 1 Woche (F1), 3 Monate (F3), 6 Monate (F6), 9 Monaten (F9) und 12 Monate (F12) nach der Baseline-Untersuchung statt.

Die Kontrollen beinhalteten jeweils eine kurze Anamnese, eine Laboruntersuchung (K^+ , Na, Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate(GFR)) sowie eine körperliche Untersuchung.

Bei der F6 und F12 wurden jeweils alle Untersuchungen der Baseline-Untersuchung wiederholt.

Nach Absetzen der Studienmedikation (F12) fand nach 7 Tagen eine persönliche und nach 4 Wochen eine telefonische Kontrolle statt.

Tabelle 1: Die Tabelle zeigt die Einschlusskriterien der Aldo-DHF-Studie.

Einschlusskriterien:
Herzinsuffizienzsymptomatik (\geq NYHA II)
linksventrikuläre Ejektionsfraktion \geq 50%
Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern
nur bei Patienten mit Sinusrhythmus: Schweregrad der diastolischen Dysfunktion \geq Grad I, Differenz E/e'_{medial} Screening/Baseline \leq 20%
peak $VO_2 \leq$ 25 ml/kg/min, Differenz peak VO_2 Screening/Baseline \leq 15%
Männer und Frauen, Alter \geq 50 Jahre
Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten/der Patientin

Tabelle 2: Die Tabelle zeigt die Ausschlusskriterien der Aldo-DHF-Studie.

Ausschlusskriterien:
relevante pulmonale Erkrankungen (Spiroergometrie: VC < 80% oder FEV1 < 80%)
schweres Übergewicht (BMI \geq 36 kg/m ²)
psychische Erkrankungen mit vermutetem Einfluss auf den Ausgang der Studie
vorherige dokumentierte Unverträglichkeit auf Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten
vorherige dokumentierte systolische Herzinsuffizienz (LVEF \leq 40)
Änderung der Begleitmedikation in den letzten zwei Wochen vor der Screening-Visite
signifikante KHK (derzeitige Angina Pectoris oder positiver Ischämienachweis; unbehandelte Koronararterien-Stenose > 50%; Z.n. Bypass-OP oder Z.n. Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Monate)
bekannte Kontraindikation für Spironolacton
signifikante Laborveränderungen (Kalium \geq 5,1mmol/l; Hämoglobin \leq 11g/dl, Hämatokrit \leq 33%)
signifikante Nierendysfunktion (Kreatinin > 1,8 mg/dl oder GFR < 30 ml/min/1,73m ²)
Begleittherapie mit kaliumsparenden Diuretika (z.B. Triamteren, Amilorid), Kaliumsubstitution, hochdosiert ASS (> 500 mg/Tag) oder permanente Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika
insulinabhängiger Diabetes mellitus mit Z.n. Ketoazidose
vermutete oder manifeste metabolische Azidose
signifikante Hypotonie (Blutdruck < 90 mmHg systolisch und/oder 50 mmHg diastolisch)
Erkrankungen und Verhaltensweisen, die die Compliance beeinträchtigen (z.B. Demenz, Drogenabusus, Anamnese schlechter Compliance)
schwängere oder stillende Frauen
Frauen vor der Menopause ohne effektive Kontrazeption (außer Implantate, Depot-Gestagene, orale Kontrazeptiva, IUD`s oder Partner mit Vasektomie)
zeitgleiche Teilnahme an einer anderen Therapiestudie
Therapie mit Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten innerhalb der letzten drei Monate
Teilnahme an anderen Therapiestudien innerhalb der letzten 30 Tage

2.2 Untersuchungen

2.2.1 Körperliche Untersuchung und Anamnese

Die körperliche Untersuchung und die Anamnese wurden auf der Grundlage der Kriterien und Standards der Framingham Studie durchgeführt (Dawber et al. 1951).

Außerdem wurde die Leistungsfähigkeit der Patienten nach der New York Heart Association - Klassifikation in vier Stadien eingeteilt (siehe Tab. 3)(1994).

Tabelle 3: NYHA-Stadien

I.	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Starke körperliche Aktivität verursacht keine Müdigkeit oder Dyspnoe.
II.	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Symptomfreiheit in Ruhe, aber bei starker körperlicher Anstrengung Müdigkeit und Dyspnoe.
III.	Starke Einschränkung der körperlichen Aktivität. Symptomfreiheit in Ruhe, aber schon bei leichter körperlicher Belastung Müdigkeit und Dyspnoe.
IV.	Keine körperliche Aktivität ist ohne Symptome möglich. Symptome auch in Ruhe.

2.2.2 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest ist ein standardisierter Test zur Beurteilung der funktionellen Belastbarkeit herzkranker Patienten, da er stabile und reproduzierbare Ergebnisse liefert, in seiner Durchführung sehr einfach ist (Guyatt et al. 1985) und einen prognostischen Wert für den Patienten besitzt (Rasekaba et al. 2009).

Beim 6-Minuten-Gehtest wurden die Probanden aufgefordert, innerhalb von 6 Minuten gehend die für sie größtmögliche Strecke zurückzulegen.

Vor Beginn wurden sowohl der Blutdruck als auch die Herzfrequenz gemessen und dokumentiert.

Die Geschwindigkeit konnte von den Teilnehmern selbst gewählt werden und gegebenenfalls konnten die für sie nötigen Pausen eingelegt werden. In diesen Pausen durfte sich die Testperson nicht nur im Stehen ausruhen, sondern sich auch auf einen Stuhl setzen. Während der Pausen wurde der Patient ermutigt, den Test fortzusetzen. Die Zeit wurde unterdessen nicht gestoppt.

Nach 6 Minuten wurde der Test beendet. Die Gehstrecke wurde ausgemessen, auf ganze Meter gerundet und dokumentiert. Blutdruck und Herzfrequenz wurden erneut gemessen und dokumentiert.

Außerdem wurde der Patient gebeten, auf der Borg-Skala (siehe Tab. 4) den Grad der erlebten Atemnot am Ende des Tests anzugeben (Borg und Dahlstrom 1962). Auch dieser Grad wurde dokumentiert. Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs wurde der jeweilige Grund auf dem Untersuchungsbogen angegeben.

Tabelle 4: Borg- Skala

0	überhaupt keine Atemnot
0,5	sehr, sehr milde
1	sehr milde
2	milde
3	mäßig
4	recht schwer
5	schwer
6	
7	sehr schwer
8	
9	sehr, sehr schwer
10	maximale Atemnot

2.2.3 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie erfolgte gemäß den Empfehlungen der ESC (2001).

Bei allen Patienten wurde eine Spiroergometrie (ZAN 600 USB, nSpire Health GmbH, Oberthulba, Germany) mittels Fahrradergometrie (Ergoselect 100, ergoline GmbH, Bitz, Germany) durchgeführt.

Hierbei wurden die Atemgasparameter des Patienten bestimmt, indem die Expirationsluft analysiert wurde.

Lenker und Sitzposition wurden für jeden Probanden individuell eingestellt, so dass die Knie auch in unterster Pedalposition leicht gebeugt waren. Die Sitzposition wurde notiert und auch für alle folgenden Tests beibehalten. Herzfrequenz, ST-Strecken-Veränderungen und Arrhythmien wurden während der gesamten Untersuchung am Monitor mittels 12-Kanal-EKG überwacht und bei jeder neuen Belastungsstufe erfolgte ein EKG-Ausdruck (50 mm/s). Die Untersuchung gliederte sich in eine 4-minütige Ruhephase, eine Belastungsphase und eine 6-minütige Erholungsphase.

Die Belastungsphase begann mit einem Widerstand von 20 Watt. Dieser wurde alle zwei Minuten stufenweise um 20 Watt erhöht. In jeder Stufe wurden auch Herzfrequenz und Blutdruck bestimmt.

Die Trittfrequenz lag während der Belastung konstant bei 60 Umdrehungen/min.

Der Blutdruck wurde in Ruhe und unter Belastung alle 2 Minuten manuell gemessen.

Die übrigen kardiopulmonalen Werte wurden während der gesamten Untersuchung durch den Durchschnittswert der Atemzugmessung eines 10-Sekunden-Intervalls definiert.

Dokumentiert wurden auf einem Bogen neben der maximalen Belastungsstufe auch die Belastungsdauer, Blutdruck- und Herzfrequenzwerte sowie der ventilatorische Gasaustausch ($V_{E \text{ Ruhe}}$) und der Respiratorische Quotient ($R_{Q \text{ Ruhe}}$) in Ruhe. Hierzu wurden die Messungen der ersten 4 Minuten gemittelt.

Ferner wurde der maximale ventilatorische Gasaustausch ($V_{E \text{ max}}$), die maximale Sauerstoffaufnahme (peak VO_2), der maximale Respiratorische Quotient ($R_{Q \text{ max}}$), das maximale Verhältnis des ventilatorischen Gasaustausches zur Kohlendioxid-Produktion ($V_E/VCO_2 \text{ slope}$), der maximale Blutdruck sowie die maximale Herzfrequenz erfasst, indem der jeweils höchste Wert der letzten drei 10-Sekunden-Intervalle vor Abbruch der Belastung dokumentiert wurde. Ein Teilnehmer galt per Definition als chronotrop inkompetent, wenn er nicht mindestens 80% bzw. 62% bei Betablockereinnahme seiner altersentsprechenden Herzfrequenz erreichte (Brubaker und Kitzman 2011; Kass et al. 2010).

Des Weiteren wurde die Wattzahl und die Sauerstoffaufnahme ($AT \text{ } VO_2$) angegeben, bei der die Patienten die nach der V-Slope-Methode (Beaver et al. 1986) gemessene anaerobe Schwelle erreichten.

Auch der post-maximale Respiratorische Quotient ($R_{Q \text{ post}}$) wurde dokumentiert und definierte sich durch den höchsten Wert aller 10-Sekunden-Intervalle in der 6-minütigen Erholungsphase.

Die Probanden wurden während der Untersuchung regelmäßig motiviert, die Übung bis an ihre maximale Leistungsgrenze durchzuhalten. Die Abbruchkriterien des Belastungstests wurden durch die Empfehlungen der ESC definiert (2001).

Primäres Ziel war es jedoch, am Ende der Untersuchung einen Respiratorischen Quotienten > 1 zu erreichen, um so von einer Ausbelastung des Patienten ausgehen zu können.

Direkt nach Beendigung der Belastung in der 6-minütigen Erholungsphase wurde der Patient gebeten, seine Atemnot auf der Borg-Skala einzuschätzen (siehe Tab. 4) und den Abbruchgrund zu nennen.

2.2.4 Echokardiographie

Um eine hohe Qualität und Validität der echokardiographisch erhobenen Werte zu garantieren, wurden zwei nationale Echokoordinatoren als geblindete Referenz für alle echokardiographischen Aspekte eingesetzt. Außerdem wurde allen Zentren eine *Standard Operation Procedure* (SOP) für alle echokardiographisch gemessenen Werte zur Verfügung gestellt. Alle echokardiographischen Untersucher wurden geschult und durch die Referenzzentren geprüft.

Die Aufzeichnungen erfolgten transthorakal, zweidimensional und in Linksseitenlage des Patienten. Die Aufnahmen stimmen dabei mit den Richtlinien der „American Society of Echocardiography“ (ASE) überein (Cheitlin et al. 2003).

Archiviert wurden die Befunde handschriftlich auf dem Echo-CRF (*case report form*), wobei von allen Einstellungen, die Messwerte enthalten, ein Ausdruck existiert. Außerdem wurden alle Untersuchungen auf einem fortlaufenden Videoband gespeichert.

Bei der Untersuchung wurde zunächst eine systolische Herzinsuffizienz ausgeschlossen.

Die systolische Herzinsuffizienz ist durch eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 50\%$ und/oder eine abnorme Wandbewegung definiert und sprach bei Screening- und Baseline-Untersuchung gegen einen Einschluss des Patienten (siehe Tab. 1).

Für die DD gibt es keine singulären echokardiographischen Parameter, die diese mit ausreichender Sicherheit definieren (Vasan und Levy 2000).

Deshalb bewertet man verschiedene diastolische Funktionsparameter parallel und teilt die Dysfunktion auf dieser Grundlage, wie bereits beschrieben (Edelmann et al. 2010), in vier Schweregrade ein.

- Ein normales Füllungsmuster (Schweregrad 0) ist durch einen normalen ventrikulären Einstrom und Pulmonalvenenfluss gekennzeichnet. Gemessen wird die maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit (E) und die Einflussgeschwindigkeit der durch die Vorhofkontraktion (A) hervorgerufenen aktiven Füllung.

Das Verhältnis dieser beiden Werte (E/A) sollte ≥ 1 sein.

Außerdem sollten mindestens zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sein:

Verhältnis des systolischen zum diastolischen Pulmonalvenenfluss (S/D) ≥ 1 ,
 Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Mitralanulusgeschwindigkeit im Gewebedoppler (E/e') < 10 und/oder Verhältnis der frühdiastolischen maximalen

linksventrikulären Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion während des Valsalvamanövers ($E/A_{\text{Valsalva}} \geq 1$).

- Verzögerte Relaxation (Schweregrad I)
Charakteristisch für dieses ist eine Umkehr des E/A-Verhältnisses, d.h. $E/A < 1$.
- Pseudonormalisierung (Schweregrad II)
Das Stadium der Pseudonormalisierung ähnelt dem normalen Füllungsmuster und ist deshalb schwierig zu erkennen.
Das E/A- Verhältnis ist nun wieder ≥ 1 , doch < 2 . Außerdem müssen mindestens zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sein:
Das Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss (S/D) ist < 1 , das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Mitralanulusgeschwindigkeit im Gewebedoppler (E/e') ist ≥ 10 und/oder das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe unter Durchführung des Valsalvamanövers (E/A_{Valsalva}) ist wieder < 1 .
- Restriktives Füllungsmuster (Schweregrad III und IV)
Ein restriktives Füllungsmuster liegt vor, wenn das E/A- Verhältnis ≥ 2 ist.
Zusätzlich muss das Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss (S/D) < 1 und/oder das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Mitralanulusgeschwindigkeit im Gewebedoppler (E/e') ≥ 10 sein.
Durch das Valsalva-Manöver wird schließlich zwischen Schweregrad III (reversibel restriktiv) und IV (irreversibel restriktiv) differenziert.
Ist $E/A_{\text{Valsalva}} < 1$, handelt es sich um Schweregrad III, ist $E/A_{\text{Valsalva}} \geq 1$, handelt es sich um Schweregrad IV.

Außerdem wurde echokardiographisch der ventrikulär-arterielle Kopplungsindex bestimmt, welcher sich durch den endsystolischer Volumenindex (ESVI) geteilt durch den Schlagvolumenindex (SVI) ergibt (Najjar et al. 2004).

2.2.5 Blutproben

Die Blutproben wurden standardisiert beim liegenden, nicht nüchternen Patienten nach einer 30-minütigen Ruhephase entnommen.

Ein Teil der Proben diente zur sofortigen Bestimmung einiger Routineparameter, der andere Teil wurde für spätere Analysen mit der Eppendorf-Zentrifuge 5702R für 10 Minuten zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und bei -80°C tiefgefroren.

Das NT-proBNP wurde geblindet gegenüber sonstigen klinischen Daten der Patienten durch einen automatischen Elecsys[®] analyser (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) sofort nach dem erstmaligen Auftauen bestimmt.

2.3 Statistik

Das Datenmanagement und die statistische Auswertung wurde in Kooperation mit dem Zentrum für klinische Studien Leipzig, Deutschland durchgeführt. Als statistische Software wurde die IBM SPSS Version 20 genutzt.

Die Daten werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung vom Mittelwert oder Häufigkeit (in Prozent) angegeben.

Die p-Werte zum Vergleich der Patienten im NYHA-Stadium II und III ergeben sich mittels T-Testung (Mengen), exaktem Test nach Fisher (Häufigkeiten) oder Test von Kendalls Tau B (ordinale Variablen).

Beziehungen zwischen Basischarakteristika und der peak VO_2 , E/e' , NT-proBNP, LAVI sowie LVMI wurden zunächst mit einfacher Regression und anschließend mit multipler Regression untersucht. Hierbei wurde für alle Variablen wie Alter, Geschlecht, KHK, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, zerebrovaskuläre Krankheit, pAVK, COPD, Vorhofflimmern, vorbeschriebene Depression, Schlafapnoe-Syndrom, BMI, mittlerer arteriellen Druck, Pulsdruck, Herzfrequenz, chronotrope Inkompetenz, ventrikuläre-vaskuläre Kopplung, Hämoglobingehalt, eGFR, ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Blocker, Betablocker und Diuretika adjustiert. Ausgenommen war nur das jeweilige Merkmal selber.

Beziehungen von peak VO_2 , E/e' , NT-proBNP, dem linksatrialen Volumenindex und dem linksventrikulären Massenindex untereinander wurden zum einen durch den Pearson-Korrelationskoeffizienten und zum anderen nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, KHK, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, zerebrovaskuläre Krankheit, pAVK, COPD, Vorhofflimmern, vorbeschriebene Depression, Schlafapnoe-Syndrom, BMI, mittleren arteriellen Druck, Pulsdruck, Herzfrequenz, chronotrope Inkompetenz, ventrikuläre-vaskuläre

Kopplung, Hämoglobin, eGFR, ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Blocker, Betablocker und Diuretika durch einen partiellen Korrelationskoeffizienten dargestellt.

NT-proBNp-Werte wurden als Median und Interquartilsabstand angegeben und auf einer logarithmischen Skala aufgetragen und analysiert. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika und Untersuchungsergebnisse des Patientenkollektivs

Die Tabellen 5 bis 11 zeigen die Charakteristika der Studienpopulation sowie die Ergebnisse der Belastungstests und der Echokardiographie bei der Baseline Untersuchung. Sie vergleichen Patienten mit HFPEF im NYHA-Stadium II mit Patienten im NYHA-Stadium III. Insgesamt wurden 422 Patienten untersucht, wobei die Anzahl derer, die sich im NYHA-Stadium II befanden, höher war (363 Patienten) als die Anzahl derjenigen, die sich bereits im Stadium NYHA III befanden (59 Patienten).

Das Männer-Frauen-Verhältnis im Kollektiv war mit 48% zu 52% fast ausgeglichen.

Patienten im NYHA-Stadium III waren älter, häufiger weiblich, zu einem geringeren Anteil Raucher und hatten häufiger einen Bluthochdruck sowie eine pAVK.

In der körperlichen Untersuchung zeigte sich bei den Patienten mit NYHA III ein höherer BMI und Pulsdruck, während die diastolische Blutdruckamplitude im Durchschnitt bei diesen Patienten niedriger war.

Klinisch präsentierten Patienten mit NYHA III deutlich häufiger periphere Ödeme, beschrieben Nykturie, paroxysmale nächtliche Dyspnoe und Leistungsschwäche (Tabelle 6).

Dagegen hatten die Vergleichsgruppen prozentual die gleiche Anzahl an Patienten mit stattgehabten Infarkten, Vorhofflimmern und einem diagnostizierten Schlafapnoe-Syndrom.

Die Tabelle 7 zeigt laborchemisch einen niedrigeren Hämoglobingehalt und eine schlechtere Nierenfunktion der Patienten im NYHA-Stadium III an, während die Konzentration der Elektrolyte sich in den Vergleichsgruppen nicht signifikant unterschied.

In der Spiroergometrie zeigte sich wie in Tabelle 8 dargestellt, dass Patienten des Kollektivs im NYHA-Stadium III die Untersuchung bei einer geringeren Belastungsstufe und einer kürzeren Belastungsdauer abbrachen. Signifikant geringer zeigten sich bei Patienten im NYHA-Stadium III auch der unter maximaler Belastung gemessene systolische Blutdruck, die maximale Herzfrequenz, der maximale ventilatorische Gasaustausch ($V_{E \text{ max. Belastung}}$) sowie die maximale Sauerstoffaufnahme.

Einen signifikanten Unterschied zwischen den Anteilen an chronotrop inkompetenten Personen gab es in den Vergleichsgruppen nicht.

Beim 6-Minuten-Gehtest schnitten Patienten im NYHA-Stadium III schlechter ab, da sie weniger Wegstrecke zurücklegten und sich auch subjektiv mehr angestrengt fühlten, was mit Hilfe der Borgskala erfasst wurde.

Wie im Studienprotokoll festgelegt, hatten alle Patienten im Sinusrhythmus eine echokardiographisch messbare diastolische Dysfunktion bei erhaltener LVEF.

Die echokardiographisch gemessenen funktionellen und morphologischen Parameter zeigten allerdings keinen signifikanten Unterschied in den verschiedenen NYHA-Stadien (Tabellen 9 und 10).

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer nahmen ACE-Hemmer, Betablocker, Diuretika, Lipidsenker und Thrombozytenaggregationshemmer ein.

Signifikant häufiger nahmen Patienten im NYHA-Stadium III Diuretika, Kalzium-Antagonisten und Antidepressiva ein (Tabelle 11).

Tabelle 5: Charakteristika der Studienpopulation: Demographie und Krankengeschichte bei Patienten mit HFPEF im NYHA-Stadium II verglichen mit Patienten im NYHA-Stadium III anhand von p-Werten. Die p-Werte ergeben sich mittels T-Testung (Mengen), exaktem Test nach Fisher (Häufigkeiten) oder Test von Kendalls Tau B (ordinale Variablen).

Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

Variable	alle Patienten	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	p-Wert
Teilnehmeranzahl	422	363	59	
Demographie				
Alter (Jahre)	67 ± 8	66 ± 7	70 ± 8	0.001
weibliches Geschlecht	221 (52)	178 (49)	43 (73)	0.001
Krankengeschichte				
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in den letzten 12 Monaten	156 (37)	132 (36)	24 (41)	0.56
Raucher				0.03
nie geraucht	223 (53)	186 (51)	37 (63)	
ehemalige Raucher	172 (41)	150 (41)	22 (37)	
aktuelle Raucher	27 (6)	27 (7)	0 (0)	
KHK	170 (40)	144 (40)	26 (44)	0.57
Z. n. Myokardinfarkt	67 (16)	58 (16)	9 (15)	1.00
Z. n. Koronarer Bypass OP	31 (7)	26 (7)	5 (9)	0.79
Bluthochdruck	387 (92)	329 (91)	58 (98)	0.04
Hyperlipidämie	273 (65)	236 (65)	37 (63)	0.77
Diabetes mellitus	70 (17)	59 (16)	11 (19)	0.71
Zerebrovaskuläre Erkrankung	45 (11)	37 (10)	8 (14)	0.49
pAVK	17 (4)	11 (3)	6 (10)	0.02
COPD	14 (3)	10 (3)	4 (7)	0.12
Vorhofflimmern	22 (5)	19 (5)	3 (5)	1.00
vorbeschriebene Depression	47 (11)	40 (11)	7 (12)	0.82
Schlafapnoe-Syndrom	50 (12)	43 (12)	7 (12)	1.00

Tabelle 6: Charakteristika der Studienpopulation: Körperliche Untersuchungsbefunde bei Patienten mit HFPEF im NYHA-Stadium II verglichen mit Patienten im NYHA-Stadium III anhand von p-Werten. Die p-Werte ergeben sich mittels T-Testung (Mengen), exaktem Test nach Fisher (Häufigkeiten) oder Test von Kendalls Tau B (ordinale Variablen).

Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

Variable	alle Patienten	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	p-Wert
körperliche Untersuchung				
BMI [kg/m ²]	28.9 ± 3.6	28.7 ± 3.6	30.2 ± 3.2	0.004
RR _{systolisch} [mmHg]	135 ± 18	135 ± 18	136 ± 21	0.62
RR _{diastolisch} [mmHg]	79 ± 11	80 ± 11	77 ± 11	0.04
MAP [mmHg]	98 ± 12	98 ± 12	96 ± 13	0.32
Pulsdruck [mmHg]	56 ± 15	55 ± 15	60 ± 17	0.04
Ruheherzfrequenz [bpm]	65 ± 13	65 ± 13	67 ± 13	0.44
klin. Zeichen/Symptome				
periphere Ödeme	165 (39)	126 (35)	39 (66)	< 0.001
Nykturie	338 (80)	284 (78)	54 (92)	0.02
paroxysmale nächtliche Dyspnoe	67 (16)	49 (14)	18 (31)	0.002
nächtlicher Husten	61 (15)	48 (13)	13 (22)	0.11
Abgeschlagenheit	249 (59)	201 (55)	48 (81)	< 0.001

Tabelle 7: Charakteristika der Studienpopulation: Laborbefunde bei Patienten mit HFPEF im NYHA-Stadium II verglichen mit Patienten im NYHA-Stadium III anhand von p-Werten. Die p-Werte ergeben sich mittels T-Testung (Mengen), exaktem Test nach Fisher (Häufigkeiten) oder Test von Kendalls Tau B (ordinale Variablen).

Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

Variable	alle Patienten	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	p-Wert
Labor				
Natrium [mmol/L]	140 ± 3	140 ± 3	141 ± 3	0.20
Kalium [mmol/L]	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.4	0.87
Gesamtcholesterin [mg/dl]	195 ± 44	195 ± 45	198 ± 41	0.58
Hämoglobin [g/dl]	13.8 ± 1.2	13.9 ± 1.2	13.5 ± 1.1	0.02
eGFR [ml/min/1.73m ²]	79 ± 19	80 ± 19	73 ± 19	0.006
Harnsäure [mg/dl]	6.1 ± 1.6	6.1 ± 1.6	6.2 ± 1.6	0.55
NT-proBNP [ng/L]	158 (83-299)	156 (82-311)	171 (104-286)	0.71

Tabelle 8: Charakteristika der Studienpopulation: Leistungsfähigkeit bei Patienten mit HFPEF im NYHA-Stadium II verglichen mit Patienten im NYHA-Stadium III anhand von p-Werten. Die p-Werte ergeben sich mittels T-Testung (Mengen), exaktem Test nach Fisher (Häufigkeiten) oder Test von Kendalls Tau B (ordinale Variablen).

Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

Variable	alle Patienten	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	p-Wert
Spiroergometrie				
maximale Belastungsstufe [W]	100 ± 29	103 ± 29	80 ± 20	< 0.001
Belastungsdauer [s]	540 ± 176	561 ± 174	413 ± 128	< 0.001
RR _{syst. Ruhe} [mmHg]	122 ± 18	121 ± 18	123 ± 19	0.50
RR _{syst. max. Belastung} [mmHg]	169 ± 28	170 ± 29	162 ± 25	0.04
RR _{diast. Ruhe} [mmHg]	79 ± 12	79 ± 12	78 ± 13	0.29
RR _{diast. max. Belastung} [mmHg]	85 ± 18	86 ± 17	85 ± 19	0.71
Ruheherzfrequenz [bpm]	70 ± 13	70 ± 13	70 ± 13	0.99
Herzfrequenz _{max. Belastung} [bpm]	117 ± 21	118 ± 21	110 ± 18	0.004
chronotrope Inkompetenz	25 (6)	22 (6)	3 (5)	1.00
V _{E Ruhe} [l/min]	8.4 ± 2.4	8.4 ± 2.3	8.5 ± 2.9	0.71
V _{E max. Belastung} [l/min]	45.7 ± 12.9	46.5 ± 13.0	40.6 ± 11.0	0.001
peak VO ₂ [ml/min/kg]	16.4 ± 3.5	16.7 ± 3.4	14.4 ± 3.4	< 0.001
anaerobe Schwelle [W]	64 ± 25	66 ± 25	50 ± 19	< 0.001
AT VO ₂ [ml/min/kg]	11.6 ± 3.2	11.8 ± 3.2	10.4 ± 3.0	0.002
V _E /VCO ₂ Slope	30.3 ± 5.2	30.1 ± 4.8	31.8 ± 7.0	0.07
Borg Skala	5.4 ± 3.7	5.3 ± 3.9	6.2 ± 2.7	0.07
RQ _{Ruhe}	0.84 ± 0.07	0.84 ± 0.08	0.85 ± 0.07	0.43
RQ _{max.}	1.11 ± 0.12	1.11 ± 0.12	1.11 ± 0.12	0.95
RQ _{max. post}	1.38 ± 0.19	1.38 ± 0.19	1.34 ± 0.16	0.12
6-Minuten-Gehtest				
Laufstrecke [m]	530 ± 87	544 ± 73	442 ± 113	< 0.001
abgebrochen < 6 min	8 (2)	2 (1)	6 (10)	< 0.001
Borg Skala	3.1 ± 1.8	2.9 ± 1.6	4.3 ± 1.9	< 0.001

Tabelle 9: Charakteristika der Studienpopulation: Echokardiographie bei Patienten mit HFPEF im NYHA-Stadium II verglichen mit Patienten im NYHA-Stadium III anhand von p-Werten. Die p-Werte ergeben sich mittels T-Testung (Mengen), exaktem Test nach Fisher (Häufigkeiten) oder Test von Kendalls Tau B (ordinale Variablen).

Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

Variable	alle Patienten	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	p-Wert
Echokardiographie				
LVEF [%]	67 ± 8	67 ± 8	69 ± 8	0.18
LVD _{ED} (ED) [mm]	46.5 ± 6.2	46.8 ± 6.2	45.1 ± 6.2	0.06
LVD _{ES} (ED) [mm]	25.5 ± 6.4	25.7 ± 6.6	24.3 ± 5.6	0.12
ventrikulär–vaskulärer Kopplungsindex	0.50 ± 0.17	0.51 ± 0.17	0.47 ± 0.16	0.15
IVS [mm]	12.2 ± 1.8	12.2 ± 1.9	12.2 ± 1.6	0.96
LVPW [mm]	11.5 ± 1.5	11.5 ± 1.5	11.6 ± 1.9	0.57
LVMI [g/m ²]				
Männer	117 ± 31	118 ± 32	110 ± 23	0.22
Frauen	101 ± 23	100 ± 21	105 ± 27	0.32
LA _{ES} [mm]	44.2 ± 5.7	44.1 ± 5.7	44.9 ± 5.7	0.35
LAVI [ml/m ²]	28.0 ± 8.4	27.8 ± 8.2	29.2 ± 9.7	0.32
E [cm/s]	73 ± 19	73 ± 19	74 ± 20	0.67
A [cm/s]	83 ± 18	82 ± 18	85 ± 18	0.40
E/A	0.91 ± 0.33	0.91 ± 0.32	0.91 ± 0.37	0.99
A Dauer [ms]	154 ± 32	153 ± 31	158 ± 38	0.42
IVRT [ms]	89 ± 26	88 ± 25	91 ± 28	0.42
DT [ms]	243 ± 63	242 ± 63	247 ± 59	0.61
e' [cm/s]	5.9 ± 1.3	5.9 ± 1.4	5.9 ± 1.1	0.88
a' [cm/s]	9.3 ± 1.8	9.3 ± 1.8	9.2 ± 2.1	0.86
E/e' (medial)	12.8 ± 4.0	12.8 ± 4.2	12.7 ± 3.0	0.82
PVF _{sys.} [cm/s]	58 ± 12	58 ± 12	58 ± 14	0.82
PVF _{diast.} [cm/s]	46 ± 14	46 ± 14	47 ± 15	0.79
PVA Geschwindigkeit [cm/s]	33 ± 11	33 ± 11	33 ± 8	0.94
PVA Dauer [ms]	125 ± 30	125 ± 30	125 ± 30	0.97
Ausbreitungsgeschwindigkeit des Mitraleinstroms, M-Mode [cm/s]	31 ± 9	31 ± 9	32 ± 11	0.50

Tabelle 10: Charakteristika der Studienpopulation: Grad der DD bei Patienten mit HFPEF im NYHA-Stadium II verglichen mit Patienten im NYHA-Stadium III anhand von p-Werten. Die p-Werte ergeben sich mittels T-Testung (Mengen), exaktem Test nach Fisher (Häufigkeiten) oder Test von Kendalls Tau B (ordinale Variablen).

Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

Variable	alle Patienten	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	p-Wert
Grad der diastolischen Dysfunktion				0.42
I	307 (77)	262 (76)	45 (80)	
II	86 (21)	75 (22)	11 (20)	
III	4 (1)	4 (1)	0 (0)	
IV	3 (1)	3 (1)	0 (0)	
nicht diagnostizierbar bei Vorhofflimmern	22	19	3	

Tabelle 11: Charakteristika der Studienpopulation: Medikation und Lebensqualität bei Patienten mit HFPEF im NYHA-Stadium II verglichen mit Patienten im NYHA-Stadium III anhand von p-Werten. Die p-Werte ergeben sich mittels T-Testung (Mengen), exaktem Test nach Fisher (Häufigkeiten) oder Test von Kendalls Tau B (ordinale Variablen).

Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

Variable	alle Patienten	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	p-Wert
Aktuelle Medikation				
ACE-Hemmer/AT1-Rez.-Blocker	325 (77)	277 (76)	48 (81)	0.51
Beta-Blocker	302 (72)	256 (71)	46 (78)	0.29
Diuretika	227 (54)	186 (51)	41 (70)	0.01
Kalzium-Antagonisten	105 (25)	79 (22)	26 (44)	0.001
Thrombozytenaggregationshemmer	221 (52)	188 (52)	33 (56)	0.58
Antikoagulantien	58 (14)	48 (13)	10 (17)	0.42
Statine	230 (55)	196 (54)	34 (58)	0.67
Allopurinol	40 (10)	32 (9)	8 (14)	0.24
Antidepressiva	30 (7)	22 (6)	8 (14)	0.05

3.2 Zusammenhang zwischen peak VO₂ und den demographischen und klinischen Charakteristika des Patientenkollektivs

Tabelle 12 stellt den Zusammenhang zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme (peak VO₂) und den anderen demographischen und klinischen Parametern vor und nach Adjustierung dar.

In der unadjustierten Regressionsanalyse besteht ein signifikanter Zusammenhang eines niedrigeren peak VO₂ mit höherem Patientenalter, weiblichem Geschlecht, Hypertonus, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Schlafapnoe-Syndrom, hohem BMI, erhöhtem Pulsdruck, einem niedrigen ventrikulär-vaskulären Kopplungsindex, einem niedrigen Hämoglobingehalt sowie der Einnahme von Betablockern und Diuretika.

Nach Adjustierung besteht der Zusammenhang mit einem niedrigeren peak VO₂ noch für höheres Alter und weibliches Geschlecht, die koronare Herzkrankheit, Schlafapnoe-Syndrom, BMI und eine chronotrope Inkompetenz.

Es zeigt sich ein grenzwertig nicht mehr signifikanter Zusammenhang von niedrigerem peak VO₂ mit Hypertonus (p= 0.06), Diabetes mellitus (p= 0.05) und einer niedrigeren Herzfrequenz (p= 0.05).

Tabelle 12: Querschnittsbeziehung zwischen peak VO₂ und Basischarakteristika: Es wurde zunächst mit einfacher Regression und anschließend mit multipler Regression untersucht, wobei für alle Variablen adjustiert wurde. Ausgenommen war nur das jeweilige Merkmal selber.

assozierte Unterschiede im peak VO ₂ (Spiroergometrie)				
Variable	unadjustierte (simple Regression)		adjustierte (multiple Regression)	
	Koeffizient (95% KI)	p-Wert	Koeffizient (95% KI)	p-Wert
Alter (pro + 10 Jahre)	-0.93 (-1.36 to -0.50)	< 0.001	-0.90 (-1.33 to -0.48)	< 0.001
weibliches Geschlecht	-2.20 (-2.83 to -1.56)	< 0.001	-2.47 (-3.14 to -1.80)	< 0.001
KHK	-0.67 (-1.35 to +0.01)	0.05	-1.13 (-1.83 to -0.43)	0.002
Hypertonie	-1.72 (-2.92 to -0.52)	0.005	-1.12 (-2.28 to +0.04)	0.06
Hyperlipidämie	-0.25 (-0.95 to +0.45)	0.48	+0.21 (-0.47 to +0.89)	0.54
Diabetes mellitus	-1.38 (-2.27 to -0.49)	0.002	-0.79 (-1.59 to 0.00)	0.05
zerebrovaskuläre Krankheit	+0.50 (-0.58 to 1.58)	0.36	+0.46 (-0.46 to +1.37)	0.33
pAVK	-0.39 (-2.09 to +1.31)	0.65	-0.32 (-1.75 to +1.11)	0.66
COPD	-0.23 (-2.10 to +1.63)	0.81	+0.44 (-1.19 to +2.06)	0.60
Vorhofflimmern	-1.72 (-3.22 to -0.23)	0.02	-0.62 (-2.00 to +0.77)	0.38
vorbeschriebene Depression	+0.05 (-1.01 to +1.12)	0.92	-0.29 (-1.20 to +0.62)	0.53
Schlafapnoe-Syndrom	-1.22 (-2.25 to -0.19)	0.02	-1.10 (-1.99 to -0.21)	0.02
BMI (pro +5 kg/m ²)	-1.60 (-2.04 to -1.15)	< 0.001	-1.58 (-2.01 to -1.16)	< 0.001

Fortsetzung Tabelle 12

assozierte Unterschiede im peak VO ₂ (Spiroergometrie)				
Variable	unadjustierte (simple Regression)		adjustierte (multiple Regression)	
	Koeffizient (95% KI)	p-Wert	Koeffizient (95% KI)	p-Wert
MAP (pro +10 mmHg)	+0.15 (-0.13 to +0.44)	0.30	-0.10 (-0.38 to +0.18)	0.49
Pulsdruck (pro +10 mmHg)	-0.24 (-0.45 to -0.02)	0.03	-0.10 (-0.32 to +0.12)	0.38
Ruheherzfrequenz (pro +10 bpm)	-0.25 (-0.51 to +0.01)	0.06	-0.25 (-0.49 to 0.00)	0.05
chronotrope Inkompetenz	-1.42 (-2.83 to -0.01)	0.05	-1.92 (-3.14 to -0.70)	0.002
ventrikulär-vaskulärer Kopplungsindex (pro +0.05)	+0.13 (+0.03 to +0.23)	0.009	+0.04 (-0.04 to +0.13)	0.29
Hämoglobin (pro +1 g/dl)	+0.59 (+0.33 to +0.86)	<0.001	+0.19 (-0.08 to +0.46)	0.16
eGFR (pro +10 ml/min/1.73m ²)	+0.18 (0.00 to +0.36)	0.05	-0.09 (-0.25 to +0.07)	0.29
ACE-Hemmer/AT1-Rez.-Blocker	-0.80 (-1.59 to -0.01)	0.05	+0.50 (-0.30 to +1.30)	0.22
Beta-Blocker	-1.19 (-1.92 to -0.46)	0.001	-0.60 (-1.30 to +0.10)	0.10
Diuretika	-1.41 (-2.06 to -0.75)	<0.001	-0.17 (-0.80 to +0.46)	0.59

3.3 Zusammenhang zwischen E/e' und demographischen und klinischen Charakteristika des Patientenkollektivs

Tabelle 13 zeigt den Zusammenhang zwischen dem echokardiographisch bestimmten E/e' und den anderen demographischen und klinischen Parametern vor und nach Adjustierung.

In der unadjustierten Regressionsanalyse besteht ein signifikanter Zusammenhang eines höheren E/e' mit höherem Patientenalter, weiblichem Geschlecht, Hypertonus, Diabetes mellitus, höherem Pulsdruck, niedrigerer Herzfrequenz in Ruhe, chronotroper Inkompetenz, einem niedrigen Hämoglobingehalt, einer eingeschränkten Nierenleistung sowie der Einnahme von ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika.

Nach Adjustierung besteht dieser nur noch für Alter und weibliches Geschlecht, erhöhten Pulsdruck, niedrigere Ruheherzfrequenzen, eine chronotrope Inkompetenz sowie die Therapie mit Betablockern.

Tabelle 13: Querschnittsbeziehung zwischen E/e' und Basischarakteristika: Es wurde zunächst mit einfacher Regression und anschließend mit multipler Regression untersucht, wobei für alle Variablen adjustiert wurde. Ausgenommen war nur das jeweilige Merkmal selber.

assoziierte Unterschiede von E/e' (Echokardiographie)				
Variable	unadjustierte (simple Regression)		adjustierte (multiple Regression)	
	Koeffizient (95% KI)	p-Wert	Koeffizient (95% KI)	p-Wert
Alter (pro +10 Jahre)	+1.05 (+0.55 to +1.55)	< 0.001	+0.73 (+0.18 to +1.28)	0.009
weibliches Geschlecht	+1.23 (+0.47 to +2.00)	0.002	+1.18 (+0.30 to +2.05)	0.008
KHK	+0.45 (-0.33 to +1.24)	0.26	-0.11 (-1.02 to +0.80)	0.81
Bluthochdruck	+1.83 (+0.44 to +3.21)	0.01	+0.37 (-1.15 to +1.88)	0.64
Hyperlipidämie	+0.66 (-0.15 to +1.46)	0.11	+0.18 (-0.70 to +1.07)	0.69
Diabetes mellitus	+1.18 (+0.15 to +2.21)	0.03	+0.81 (-0.23 to +1.84)	0.13
zerebrovaskuläre Krankheit	+0.83 (-0.42 to +2.08)	0.19	+0.82 (-0.38 to +2.01)	0.18
pAVK	+0.21 (-1.75 to +2.17)	0.84	+0.59 (-1.27 to +2.46)	0.53
COPD	+0.43 (-1.73 to +2.58)	0.70	+0.03 (-2.09 to +2.14)	0.98
Vorhofflimmern	+0.31 (-1.43 to +2.04)	0.73	+0.68 (-1.12 to +2.49)	0.46
vorbeschriebene Depression	+0.26 (-0.96 to +1.49)	0.67	+0.44 (-0.74 to +1.63)	0.47
Schlafapnoe-Syndrom	-0.56 (-1.75 to +0.63)	0.36	-0.32 (-1.48 to +0.84)	0.59
BMI (pro +5 kg/m ²)	+0.47 (-0.07 to +1.01)	0.09	+0.45 (-0.10 to +1.00)	0.11
MAP (pro +10 mmHg)	-0.15 (-0.48 to +0.18)	0.38	-0.01 (-0.38 to +0.36)	0.97

Fortsetzung Tabelle 13

assozierte Unterschiede im peak VO ₂ (Spiroergometrie)				
Variable	unadjustierte (simple Regression)		adjustierte (multiple Regression)	
	Koeffizient (95% KI)	p-Wert	Koeffizient (95% KI)	p-Wert
Pulsdruck (pro +10 mmHg)	+0.47 (+0.22 to +0.72)	< 0.001	+0.30 (+0.01 to +0.59)	0.04
Ruheherzfrequenz (pro +10 bpm)	-0.47 (-0.77 to -0.17)	0.002	-0.36 (-0.68 to -0.04)	0.03
chronotrope Inkompetenz	+1.93 (+0.31 to +3.56)	0.02	+1.74 (+0.15 to +3.33)	0.03
ventrikulär-vaskulärer Kopplungsindex (pro +0.05)	-0.03 (-0.14 to +0.09)	0.65	0.00 (-0.11 to +0.11)	1.00
Hämoglobin (pro +1 g/dl)	-0.45 (-0.76 to -0.14)	0.005	-0.09 (-0.45 to +0.26)	0.60
eGFR (pro +10 ml/min/1.73m ²)	-0.24 (-0.44 to -0.03)	0.02	-0.02 (-0.23 to +0.20)	0.89
ACE-Hemmer / AT1-Rez.-Blocker	+1.05 (+0.14 to +1.96)	0.02	+0.14 (-0.90 to +1.18)	0.79
Betablocker	+2.28 (+1.45 to +3.10)	< 0.001	+1.59 (+0.67 to +2.50)	0.001
Diuretika	+1.50 (+0.74 to +2.26)	< 0.001	+0.44 (-0.38 to +1.27)	0.29

3.4 Zusammenhang zwischen NT-proBNP und den demographischen und klinischen Charakteristika des Patientenkollektivs

Tabelle 14 veranschaulicht den Zusammenhang von der Höhe des im Blut gemessenen NT-proBNP-Spiegels und den demographischen und klinischen Parametern der untersuchten Kohorte. In der unadjustierten Regressionsanalyse ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Erhöhung des NT-proBNPs und höherem Patientenalter, einer koronaren Herzkrankheit, dem Vorliegen eines Vorhofflimmerns, einem niedrigeren BMI, niedrigeren Hämoglobinspiegeln, einer herabgesetzten Nierenfunktion, einem höheren Pulsdruck und der Einnahme von Betablockern und Diuretika.

Ein Trend lässt sich für den Zusammenhang von einem höheren NT-proBNP und einem Hypertonus (p= 0.08) sowie zerebrovaskulären (p= 0.08) Erkrankungen erkennen. Ein

Schlafapnoe-Syndrom geht dagegen tendenziell eher mit einem niedrigeren NT-proBNP einher ($p= 0.05$).

In der adjustierten Regressionsanalyse bleibt der Zusammenhang von erhöhtem NT-proBNP mit Alter, Vorhofflimmern, chronotroper Inkompetenz, einem niedrigeren BMI, niedrigeren Hämoglobinspiegeln und Betablockereinnahme signifikant bestehen. Ein Trend für erhöhte Werte lässt sich bei niedrigeren Ruheherzfrequenzen ($p= 0.05$), herabgesetzter Nierenfunktion ($p= 0.05$) und einer Therapie mit Diuretika ($p= 0.05$) erkennen.

Tabelle 14: Querschnittsbeziehung zwischen NT-proBNP und Basischarakteristika: Es wurde zunächst mit einfacher Regression und anschließend mit multipler Regression untersucht, wobei für alle Variablen adjustiert wurde, ausgenommen war nur das jeweilige Merkmal selber.

assoziertes Verhältnis von NT-proBNP				
Variable	unadjustierte (simple Regression)		adjustierte (multiple Regression)	
	Koeffizient (95% KI)	p-Wert	Koeffizient (95% KI)	p-Wert
Alter (pro +10 Jahre)	x1.63 (1.45 to 1.85)	< 0.001	x1.31 (1.16 to 1.49)	< 0.001
weibliches Geschlecht	x1.10 (0.90 to 1.34)	0.36	x0.89 (0.73 to 1.08)	0.24
KHK	x1.29 (1.05 to 1.58)	0.02	x1.18 (0.96 to 1.45)	0.12
Bluthochdruck	x1.37 (0.96 to 1.97)	0.08	x1.01 (0.73 to 1.42)	0.93
Hyperlipidämie	x1.02 (0.82 to 1.26)	0.87	x0.94 (0.77 to 1.14)	0.53
Diabetes mellitus	x0.80 (0.62 to 1.05)	0.11	x0.81 (0.65 to 1.02)	0.07
Zerebrovaskuläre Krankheit	x1.34 (0.97 to 1.85)	0.08	x1.15 (0.88 to 1.49)	0.31
pAVK	x1.03 (0.61 to 1.85)	0.91	x1.03 (0.67 to 1.58)	0.89
COPD	x0.78 (0.44 to 1.37)	0.38	x0.74 (0.46 to 1.19)	0.21
Vorhofflimmern	x6.04 (3.90 to 9.37)	< 0.001	x5.87 (3.89 to 8.90)	< 0.001
Vorbeschriebene Depression	x0.79 (0.58 to 1.08)	0.14	x0.90 (0.70 to 1.17)	0.43
Schlafapnoe-Syndrom	x0.74 (0.54 to 1.00)	0.05	x0.78 (0.60 to 1.01)	0.06
BMI (pro +5 kg/m ²)	x0.83 (0.72 to 0.96)	0.01	x0.87 (0.77 to 0.98)	0.03
MAP (pro +10 mmHg)	x0.96 (0.88 to 1.04)	0.30	x1.03 (0.95 to 1.12)	0.42
Pulsdruck (pro +10 mmHg)	x1.07 (1.00 to 1.14)	0.04	x1.02 (0.96 to 1.09)	0.53
Ruheherzfrequenz (pro +10 bpm)	x0.94 (0.87 to 1.02)	0.16	x0.93 (0.87 to 1.00)	0.05
Chronotrope Inkompetenz	x1.43 (0.94 to 2.18)	0.10	x1.51 (1.06 to 2.14)	0.02
Ventrikulär-vaskulärer Kopplungsindex (pro +0.05)	x1.00 (0.97 to 1.03)	0.93	x1.01 (0.99 to 1.03)	0.43
Hämoglobin (pro +1 g/dl)	x0.83 (0.77 to 0.90)	< 0.001	x0.85 (0.79 to 0.92)	< 0.001
eGFR (pro +10 ml/min/1.73m ²)	x0.89 (0.85 to 0.94)	< 0.001	x0.95 (0.91 to 1.00)	0.05
ACE-Hemmer / AT1-Rez.-Blocker	x1.11 (0.88 to 1.41)	0.39	x0.92 (0.73 to 1.15)	0.46
Betablocker	x2.03 (1.64 to 2.50)	< 0.001	x1.65 (1.35 to 2.02)	< 0.001
Diuretika	x1.34 (1.10 to 1.64)	0.004	x1.20 (1.00 to 1.44)	0.05

3.5 Zusammenhang zwischen dem linksatrialen Volumenindex (LAVI) und den Charakteristika des Patientenkollektivs

In der folgenden Tabelle 15 wird das Volumen des linken Vorhofs mit Merkmalen der untersuchten Patienten verglichen.

Es zeigt sich in der einfachen Regressionsanalyse, dass höheres Alter, Vorhofflimmern, höherer Blut- und Pulsdruck sowie die Einnahme von ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika mit einem höheren LAVI einhergehen. Eine Tendenz für einen höheren LAVI lässt sich außerdem für höhere mittlere arterielle Drücke (MAP) ($p= 0.06$) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ($p= 0.08$) erkennen.

Ein weibliches Geschlecht hingegen korreliert mit einem niedrigeren LAVI.

In der multiplen Regressionsanalyse ergibt sich außerdem noch ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer niedrigen Ruheherzfrequenz sowie einem niedrigen Hämoglobingehalt und einem höheren LAVI.

Der Zusammenhang zwischen höherem Alter, männlichem Geschlecht, Vorhofflimmern, höherem MAP sowie der Einnahme von ACE-Hemmern, Betablockern und höheren LAVI-Werten bleibt bestehen.

Tabelle 15: Querschnittsbeziehung zwischen linksatrialem Volumenindex und Basischarakteristika: Es wurde zunächst mit einfacher Regression und anschließend mit multipler Regression untersucht, wobei für alle Variablen adjustiert wurde. Ausgenommen war nur das jeweilige Merkmal selber.

assozierte Unterschiede im linksatrialen Volumenindex				
Variable	Unadjustierte (simple Regression)		Adjustierte (multiple Regression)	
	Koeffizient (95% KI)	p-Wert	Koeffizient (95% KI)	p-Wert
Alter (pro +10 Jahre)	+2.40 (+1.37 to +3.44)	< 0.001	+1.58 (+0.53 to +2.63)	0.003
weibliches Geschlecht	-2.88 (-4.47 to -1.29)	< 0.001	-3.49 (-5.18 to -1.80)	< 0.001
KHK	+1.25 (-0.39 to +2.89)	0.14	-0.17 (-1.94 to +1.59)	0.85
Bluthochdruck	+3.05 (+0.14 to +5.95)	0.04	-0.53 (-3.45 to +2.39)	0.72
Hyperlipidämie	-0.20 (-1.89 to +1.49)	0.82	-0.76 (-2.47 to +0.94)	0.38
Diabetes mellitus	-0.34 (-2.50 to +1.83)	0.76	-0.83 (-2.82 to +1.16)	0.41
zerebrovaskuläre Krankheit	+0.91 (-1.69 to +3.52)	0.49	-0.06 (-2.36 to +2.24)	0.96
pAVK	+3.65 (-0.43 to +7.73)	0.08	+3.07 (-0.51 to +6.65)	0.09
COPD	+1.45 (-3.04 to +5.95)	0.53	+2.58 (-1.50 to +6.65)	0.22
Vorhofflimmern	+13.48 (+10.10 to +16.86)	< 0.001	+15.02 (+11.56 to +18.49)	< 0.001
vorbeschriebene Depression	+0.37 (-2.21 to +2.96)	0.78	+0.77 (-1.53 to +3.07)	0.51
Schlafapnoe-Syndrom	+1.71 (-0.77 to +4.20)	0.18	+1.24 (-0.99 to +3.46)	0.28
BMI (pro +5 kg/m ²)	-0.06 (-1.19 to +1.07)	0.92	-0.63 (-1.69 to +0.43)	0.25

Fortsetzung Tabelle 15

assozierte Unterschiede im peak VO ₂ (Spiroergometrie)				
Variable	unadjustierte (simple Regression)		adjustierte (multiple Regression)	
	Koeffizient (95% KI)	p-Wert	Koeffizient (95% KI)	p-Wert
MAP (pro +10 mmHg)	+0.66 (-0.03 to +1.34)	0.06	+0.83 (+0.12 to +1.54)	0.02
Pulsdruck (pro +10 mmHg)	+0.76 (+0.24 to +1.28)	0.004	+0.42 (-0.14 to +0.97)	0.14
Ruheherzfrequenz (pro +10 bpm)	-0.50 (-1.12 to +0.13)	0.12	-1.05 (-1.66 to -0.44)	0.001
chronotrope Inkompetenz	+2.33 (-1.08 to +5.73)	0.18	+2.13 (-0.92 to +5.19)	0.17
ventrikulär-vaskulärer Kopplungsindex (pro +0.05)	+0.16 (-0.07 to +0.40)	0.18	+0.11 (-0.09 to +0.32)	0.28
Hämoglobin (pro +1 g/dl)	-0.33 (-0.99 to +0.32)	0.32	-0.96 (-1.63 to -0.28)	0.006
eGFR (pro +10 ml/min/1.73m ²)	+0.02 (-0.41 to +0.46)	0.91	+0.32 (-0.09 to +0.73)	0.12
ACE-Hemmer / AT1-Rez.-Blocker	+2.58 (+0.68 to +4.49)	0.008	+2.14 (+0.12 to +4.16)	0.04
Betablocker	+3.38 (+1.62 to +5.14)	< 0.001	+2.20 (+0.44 to +3.97)	0.01
Diuretika	+2.11 (+0.50 to +3.71)	0.01	+1.35 (-0.24 to +2.94)	0.10

3.6 Zusammenhang zwischen linksventrikulärem Massenindex und Daten des Patientenkollektivs

Die Tabelle 16 zeigt in der unadjustierten Regressionsanalyse einen Zusammenhang zwischen einem höheren LVMI und Alter, höherem Pulsdruck, niedrigeren Ruheherzfrequenzen und Hämoglobinspiegeln im Blut.

Für weibliches Geschlecht und zerebrovaskuläre Erkrankungen zeigt sie einen niedrigeren LVMI.

In der adjustierten Regressionsanalyse bleibt ein Zusammenhang von einem höheren LVMI mit höherem Alter, höherem Pulsdruck und niedrigeren Ruheherzfrequenzen sowie einem

niedrigeren LVMI mit weiblichem Geschlecht und zerebrovaskulären Erkrankungen bestehen.

Tabelle 16: Querschnittsbeziehung zwischen linksventrikulärem Massenindex und Basischarakteristika: Es wurde zunächst mit einfacher Regression und anschließend mit multipler Regression untersucht, wobei für alle Variablen adjustiert wurde. Ausgenommen war nur das jeweilige Merkmal selber.

assozierte Unterschiede im linksventrikulären Massenindex				
Variable	unadjustierte (simple Regression)		adjustierte (multiple Regression)	
	Koeffizient (95% KI)	p-Wert	Koeffizient (95% KI)	p-Wert
Alter (pro +10 Jahre)	+3.93 (+0.42 to +7.44)	0.03	+4.48 (+0.69 to +8.28)	0.02
weibliches Geschlecht	-16.20 (-21.34 to -11.06)	< 0.001	-16.44 (-22.47 to -10.41)	< 0.001
KHK	+2.41 (-3.06 to +7.87)	0.79	-7.04 (-13.37 to -0.71)	0.03
Bluthochdruck	+5.37 (-4.34 to +15.07)	0.28	-1.74 (-12.18 to +8.71)	0.75
Hyperlipidämie	+3.44 (-2.16 to +9.04)	0.23	+4.08 (-2.04 to +10.20)	0.19
Diabetes mellitus	+1.96 (-5.24 to +9.16)	0.59	-0.12 (-7.26 to +7.02)	0.97
zerebrovaskuläre Krankheit	-9.56 (-18.19 to -0.93)	0.03	-10.83 (-19.09 to -2.58)	0.01
pAVK	+7.89 (-6.11 to +21.90)	0.27	+7.76 (-5.41 to +20.94)	0.25
COPD	-8.89 (-23.82 to +6.05)	0.24	-9.99 (-24.57 to +4.60)	0.18
Vorhofflimmern	-0.25 (-12.57 to +12.07)	0.97	+6.79 (-5.80 to +19.39)	0.29
vorbeschriebene Depression	+2.58 (-5.93 to +11.10)	0.55	+4.86 (-3.32 to +13.03)	0.24
Schlafapnoe-Syndrom	-0.11 (-8.40 to +8.18)	0.98	-1.67 (-9.70 to +6.35)	0.68
BMI (pro +5 kg/m ²)	+1.26 (-2.48 to +5.01)	0.51	+0.14 (-3.66 to +3.93)	0.94
MAP (pro +10 mmHg)	+1.83 (-0.45 to +4.11)	0.12	-0.06 (-2.61 to +2.49)	0.96

Fortsetzung Tabelle 16

assozierte Unterschiede im peak VO ₂ (Spiroergometrie)				
Variable	unadjustierte (simple Regression)		adjustierte (multiple Regression)	
	Koeffizient (95% KI)	p-Wert	Koeffizient (95% KI)	p-Wert
Pulsdruck (pro +10 mmHg)	+3.67 (+1.95 to +5.39)	< 0.001	+2.83 (+0.85 to +4.81)	0.005
Ruheherzfrequenz (pro +10) bpm)	-4.13 (-6.25 to -2.00)	< 0.001	-3.19 (-5.43 to -0.95)	0.005
chronotrope Inkompetenz	+9.51 (-1.81 to +20.82)	0.10	+5.82 (-5.13 to +16.77)	0.30
ventrikulär-vaskulärer Kopplungsindex (pro +0.05)	+0.54 (-0.24 to +1.32)	0.18	+0.22 (-0.52 to + 0.97)	0.56
Hämoglobin (pro +1 g/dl)	+2.85 (+0.67 to +5.02)	0.01	+0.16 (-2.27 to +2.59)	0.90
eGFR (pro +10 ml/min/1.73m ²)	+1.30 (-0.13 to +2.73)	0.08	+1.31 (-0.15 to +2.76)	0.08
ACE-Hemmer/ AT1-Rez.-Blocker	+4.79 (-1.57 to +11.14)	0.14	+1.73 (-5.45 to +8.91)	0.64
Betablocker	+4.63 (-1.31 to +10.57)	0.13	+2.07 (-4.25 to +8.38)	0.52
Diuretika	+4.14 (-1.23 to +9.50)	0.13	+4.72 (-0.96 to +10.39)	0.10

3.7 Bivariate und partielle Korrelation der diagnostischen Parameter untereinander

Tabelle 17 stellt das Verhältnis von peak VO₂, E/e^c, NT-proBNP, LAVI und LVMI untereinander dar.

Vergleicht man peak VO₂ mit den Endpunkten, stellt sich für E/e^c (r= -0.16, p= 0.001) und logNT-proBNP (r= -0.16, p= 0.001) in der bivariaten Korrelation ein signifikanter negativer Zusammenhang dar.

In der adjustierten Analyse hebt sich dieser für E/e^c völlig auf, während sich für logNT-proBNP noch ein Trend erkennen lässt (r= -0,09, p= 0,08).

Für E/e' lässt sich in der unadjustierten Analyse eine signifikante Korrelation mit allen Parametern erkennen (peak VO_2 ($r = -0.16$, $p = 0.001$), logNT-proBNP ($r = +0.31$, $p = <0.001$), LAVI ($r = +0.31$, $p = <0.001$), LVMI ($r = +0.08$, $p = 0.09$)).

In der adjustierten Analyse bleibt diese für NT-proBNP ($r = +0.21$, $p = <0.001$) und LAVI ($r = +0.29$, $p = <0.001$) signifikant bestehen, während sich für LVMI ($r = +0.09$, $p = 0.06$) nur ein Trend erkennen lässt.

LogNT-proBNP korreliert in der bivariaten Analyse signifikant mit allen anderen Endpunkten (peak VO_2 ($r = -0.16$, $p = 0.001$), E/e' ($r = +0.31$, $p = <0.001$), LAVI ($r = +0.43$, $p = <0.001$), LVMI ($r = +0.11$, $p = 0.03$)).

In der adjustierten Analyse bleibt der Zusammenhang mit E/e' ($r = +0.21$, $p = <0.001$) und LAVI ($r = +0.24$, $p = <0.001$) signifikant.

Der LAVI korreliert unadjustiert signifikant mit E/e' ($r = +0.31$, $p = <0.001$), NT-proBNP ($r = +0.43$, $p = <0.001$) und LVMI ($r = +0.29$, $p = <0.001$). Nach Adjustierung bleibt dieser Zusammenhang bestehen (E/e' ($r = +0.29$, $p = <0.001$), NT-proBNP ($r = +0.24$, $p = <0.001$), LVMI ($r = +0.20$, $p = <0.001$)).

Der LVMI korreliert in der bivariaten Analyse signifikant mit E/e' ($r = +0.12$, $p = 0.02$), NT-proBNP ($r = +0.11$, $p = 0.03$) und LAVI ($r = +0.29$, $p = <0.001$).

In der partiellen Analyse fällt der signifikante Zusammenhang mit E/e' und NT-proBNP weg, während der Zusammenhang mit dem LAVI ($r = 0.20$, $p = <0.001$) signifikant bestehen bleibt.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass zum einen E/e' , NT-proBNP und LAVI und zum anderen auch LVMI und LAVI unabhängig von anderen Faktoren miteinander korrelieren, während kein Wert unabhängig von anderen Faktoren mit der Leistungsfähigkeit korreliert.

Tabelle 17: Bivariate (über der Diagonalen) und partielle Korrelation (unter der Diagonalen) der diagnostischen Parameter untereinander

	peak VO ₂	E/e'	Log ₁₀ NT-proBNP	LAVI	LVMI
	Pearson-Korrelationskoeffizient (p-Wert)				
peak VO ₂	–	–0.16 (0.001)	–0.16 (0.001)	–0.02 (0.66)	+0.08 (0.09)
E/e'	+0.01 (0.87)	–	+0.31 (<0.001)	+0.31 (<0.001)	+0.12 (0.02)
Log ₁₀ NT-proBNP	–0.09 (0.08)	+0.21 (<0.001)	–	+0.43 (<0.001)	+0.11 (0.03)
LAVI	+0.03 (0.55)	+0.29 (<0.001)	+0.24 (<0.001)	–	+0.29 (<0.001)
LVMI	+0.05 (0.37)	+0.09 (0.06)	+0.07 (0.18)	+0.20 (<0.001)	–
	Partieller Korrelationskoeffizient (p-Wert)				

Die partielle Korrelation wurde für Alter, Geschlecht, KHK, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, zerebrovaskuläre Krankheit, pAVK, COPD, Vorhofflimmern, vorbeschriebene Depression, Schlafapnoe-Syndrom, BMI, mittleren arteriellen Druck, Pulsdruck, Herzfrequenz, chronotrope Inkompetenz, ventrikuläre-vaskuläre Kopplung, Hämoglobin, eGFR, ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Blocker, Betablocker und Diuretika adjustiert.

3.8 Relation von E/e' und von NT-proBNP zur peak VO₂ und AT VO₂ anhand empfohlener diagnostischer Grenzwerte

3.8.1 Einteilung der Kohorten

Zum Vergleich wurden die Patienten zunächst in Kohorten mit NT-proBNP-Spiegeln ≤ 220 ng/L und > 220 ng/L eingeteilt.

Anschließend wurden diese Gruppen jeweils ein weiteres Mal in Patienten mit einem E/e' ≤ 15 und > 15 geteilt.

Abbildung 2 veranschaulicht die in Tabellen 18 und 19 beschriebenen Werte. Die Tabellen 20 und 21 vergleichen die Leistungen der unterschiedlichen Gruppen und prüfen die Differenz der errechneten Mittelwerte auf dem 0.05-Niveau auf Signifikanz.

3.8.2 Relation von E/e' und von NT-proBNP zur peak VO₂

Die oberen Abschnitte der Abbildung 2 sowie die Tabellen 18 und 20 zeigen und vergleichen die maximale Sauerstoffaufnahme (peak VO₂) der oben beschriebenen Kohorten.

Die höchste maximale Sauerstoffaufnahme haben Patienten mit NT-proBNP-Spiegeln < 220 ng/l und E/e' ≤ 15 (Mittelwert= 16.941).

Es zeigt sich, dass bei Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel < 220 ng/l ein hohes E/e' eine signifikant niedrigere maximale Sauerstoffaufnahme provoziert (p= 0.003), während E/e' bei

Patienten mit hohem NT-proBNP-Spiegel keinen signifikanten Einfluss mehr auf die maximale Sauerstoffaufnahme hat ($p= 0.6336$).

Bei Patienten mit $E/e' \leq 15$ ist die Höhe des NT-proBNP-Spiegels entscheidend, da hier Patienten mit niedrigem NT-proBNP-Spiegel signifikant besser abschneiden ($p= 0.003$).

Bei Patienten mit $E/e' > 15$ führen unterschiedliche NT-proBNP-Spiegel dagegen nicht mehr zu einer signifikant unterschiedlichen maximalen Sauerstoffaufnahme ($p= 0.428$).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die peak VO_2 signifikant herabgesetzt ist, wenn auch nur einer der beiden Werte seinen empfohlenen Grenzwert überschreitet.

3.8.3 Relation von E/e' und von NT-proBNP zur AT VO_2

Die unteren Abschnitte der Abbildung 2 sowie die Tabellen 19 und 21 zeigen und vergleichen die Sauerstoffaufnahme zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle (AT VO_2) der oben genannten Kohorten.

Hier lässt sich der gleiche Effekt wie bei der peak VO_2 beobachten.

Die höchste Sauerstoffaufnahme zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle (AT VO_2) haben Patienten mit NT-proBNP-Spiegeln $< 220\text{ng/l}$ und $E/e' \leq 15$ (Mittelwert= 12.190).

In der Kohorte mit niedrigem NT-proBNP-Spiegel ist E/e' entscheidend für die Höhe der AT VO_2 ($p= 0.009$), während die Gruppen mit erhöhtem NT-proBNP-Spiegel bei unterschiedlichem E/e' eine nicht signifikant unterschiedliche AT VO_2 erreichen ($p= 0.551$).

Bei Patienten mit $E/e' \leq 15$ ist die Höhe des NT-proBNP-Spiegels entscheidend, da hier Patienten mit niedrigem NT-proBNP-Spiegel signifikant besser abschneiden ($p= 0.001$).

Bei Patienten mit $E/e' > 15$ führen unterschiedliche NT-proBNP-Spiegel dagegen nicht mehr zu einer signifikant unterschiedlichen Sauerstoffaufnahme zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle (AT VO_2) ($p= 0.541$).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die AT VO_2 signifikant reduziert ist, wenn auch nur einer der beiden Werte seinen empfohlenen Grenzwert überschreitet.

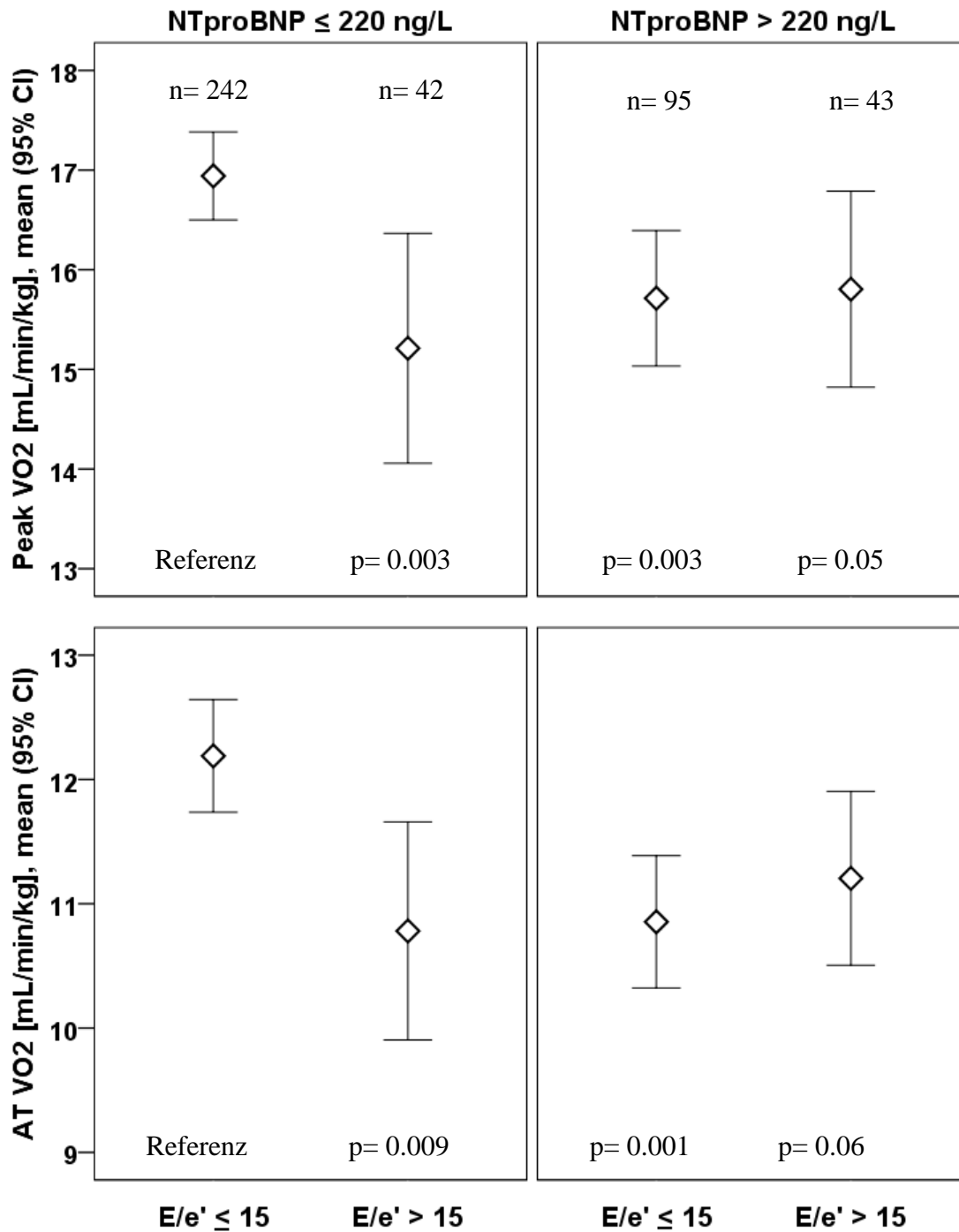


Abbildung 2: Zusammenhang von E/e' und peak VO₂ sowie AT VO₂ in Gruppen mit unterschiedlich hohem NT-proBNP-Spiegel

Tabelle 18: peak VO₂ in Kohorten mit unterschiedlich hohem NT-proBNP und E/e'

		n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den		Minimum	Maximum
						Mittelwert			
						Untergrenze	Obergrenze		
peak VO ₂ [ml/min/kg]	NT-proBNP<220, E/e'<15	242	16,941	3,4868	,2241	16,499	17,382	7,9	25,1
	NT-proBNP<220, E/e'>15	42	15,212	3,7007	,5710	14,059	16,365	8,6	24,6
	NT-proBNP>220, E/e'<15	95	15,714	3,3366	,3423	15,034	16,393	7,5	23,9
	NT-proBNP>220, E/e'>15	43	15,805	3,1967	,4875	14,821	16,788	10,2	24,9
	Gesamt	422	16,377	3,5000	,1704	16,042	16,712	7,5	25,1

Tabelle 19: AT VO₂ in Kohorten mit unterschiedlich hohem NT-proBNP und E/e'

		n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den		Minimum	Maximum
						Mittelwert			
						Untergrenze	Obergrenze		
AT VO ₂ [ml/min/kg]	NT-proBNP<220, E/e'<15	241	12,190	3,5688	,2299	11,737	12,642	2,2	23,4
	NT-proBNP<220, E/e'>15	42	10,781	2,8140	,4342	9,904	11,658	5,9	17,5
	NT-proBNP>220, E/e'<15	95	10,855	2,6135	,2681	10,322	11,387	5,5	20,2
	NT-proBNP>220, E/e'>15	43	11,205	2,2707	,3463	10,506	11,903	5,9	18,6
	Gesamt	421	11,647	3,2406	,1579	11,337	11,958	2,2	23,4

Tabelle 20: Mehrfachvergleiche der erzielten Mittelwerte des peak VO₂ in Kohorten mit unterschiedlich hohem NT-proBNP und E/e'. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

abhängige Variable	(I) Group	(J) Group	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
						Untergrenze	Obergrenze
peakVO ₂ [ml/min/kg]	NT-proBNP<220, E/e'<15	NT-proBNP<220, E/e'>15	1,7290*	,5762	,003	,596	2,862
		NT-proBNP>220, E/e'<15	1,2272*	,4174	,003	,407	2,048
		NT-proBNP>220, E/e'>15	1,1363*	,5705	,047	,015	2,258
	NT-proBNP<220, E/e'>15	NT-proBNP<220, E/e'<15	-1,7290*	,5762	,003	-2,862	-,596
		NT-proBNP>220, E/e'<15	-,5018	,6388	,433	-1,757	,754
		NT-proBNP>220, E/e'>15	-,5927	,7479	,428	-2,063	,877
	NT-proBNP>220, E/e'<15	NT-proBNP<220, E/e'<15	-1,2272*	,4174	,003	-2,048	-,407
		NT-proBNP<220, E/e'>15	,5018	,6388	,433	-,754	1,757
		NT-proBNP>220, E/e'>15	-,0910	,6336	,886	-1,336	1,154
	NT-proBNP>220, E/e'>15	NT-proBNP<220, E/e'<15	-1,1363*	,5705	,047	-2,258	-,015
		NT-proBNP<220, E/e'>15	,5927	,7479	,428	-,877	2,063
		NT-proBNP>220, E/e'<15	,0910	,6336	,886	-1,154	1,336

Tabelle 21: Mehrfachvergleiche der erzielten Mittelwerte des AT VO₂ in Kohorten mit unterschiedlich hohem NT-proBNP und E/e'. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

abhängige Variable	(I) Group	(J) Group	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
						Untergrenze	Obergrenze
AT VO ₂ [ml/min/kg]	NT-proBNP<220, E/e'<15	NT-proBNP<220, E/e'>15	1,4087*	,5332	,009	,361	2,457
		NT-proBNP>220, E/e'<15	1,3349*	,3863	,001	,576	2,094
		NT-proBNP>220, E/e'>15	,9850	,5279	,063	-,053	2,023
	NT-proBNP<220, E/e'>15	NT-proBNP<220, E/e'<15	-1,4087*	,5332	,009	-2,457	-,361
		NT-proBNP>220, E/e'<15	-,0738	,5909	,901	-1,235	1,088
		NT-proBNP>220, E/e'>15	-,4237	,6918	,541	-1,784	,936
	NT-proBNP>220, E/e'<15	NT-proBNP<220, E/e'<15	-1,3349*	,3863	,001	-2,094	-,576
		NT-proBNP<220, E/e'>15	,0738	,5909	,901	-1,088	1,235
		NT-proBNP>220, E/e'>15	-,3499	,5861	,551	-1,502	,802
	NT-proBNP>220, E/e'>15	NT-proBNP<220, E/e'<15	-,9850	,5279	,063	-2,023	,053
		NT-proBNP<220, E/e'>15	,4237	,6918	,541	-,936	1,784
		NT-proBNP>220, E/e'<15	,3499	,5861	,551	-,802	1,502

4 Diskussion

4.1 Kernaussagen der Arbeit

Aldo-DHF ist die erste große randomisierte, kontrollierte Studie zur Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion mit strengen Ein- und Ausschlusskriterien für kardiales Remodeling bzw. diastolischer Dysfunktion und umfassender Phänotypisierung aller Patienten.

In der vorliegenden Arbeit werden Baselinedaten von allen $n= 422$ Patienten präsentiert, die in die Studie eingeschlossen wurden. Anhand dieser Daten wurden die Zusammenhänge zwischen demographischen und klinischen Charakteristika mit Werten der Leistungsfähigkeit (peak VO_2), Werten der diastolischen Dysfunktion (E/e'), Höhe der neurohumoralen Aktivität (NT-proBNP), Höhe des linksatrialen Volumenindex und des linksventrikulären Massenindex ermittelt.

Es ergeben sich folgende Kernaussagen:

- 1) Das Alter ist der einzige Faktor, der sich signifikant negativ auf alle fünf untersuchten Werte auswirkt: die peak VO_2 , das E/e' , das NT-proBNP, den LAVI und den LVMI.
- 2) Leistungsfähigkeit: Das Alter, weibliches Geschlecht, chronotrope Inkompetenz und einzelne Begleiterkrankungen (KHK, DM, Schlafapnoe-Syndrom) wirken sich signifikant negativ auf die peak VO_2 und somit auf die Leistungsfähigkeit aus.
- 3) Diastolische Funktion: Ein höherer Pulsdruck, eine niedrigere Ruheherzfrequenz und die Behandlung mit Betablockern gehen mit einem erhöhten E/e' und somit mit einer schlechteren diastolischen Funktion einher.
- 4) Neurohumorale Aktivität: Ein höherer BMI ist signifikant mit einem niedrigeren NT-proBNP-Spiegel assoziiert.

Ein höheres Alter, Vorhofflimmern, eine niedrige Ruheherzfrequenz, chronotrope Inkompetenz, eine schlechte Nierenfunktion, niedrigere Hämoglobinspiegel, die Einnahme von Diuretika und Betablockern sind hingegen signifikant mit einem erhöhten NT-proBNP-Spiegel assoziiert.

- 5) Obgleich signifikant, korrelieren die peak VO_2 , E/e' und NT-proBNP unadjustiert lediglich moderat miteinander, während LAVI und LVMI gar nicht mit der Leistungsfähigkeit assoziiert sind. Nach Adjustierung entfällt auch die Signifikanz des zuvor genannten Zusammenhangs von peak VO_2 mit E/e' und NT-proBNP. D.h. die Leistungsfähigkeit steht mit keinem der anderen Schlüsselparameter, unabhängig von demographischen und klinischen Faktoren, in Zusammenhang. Der Zusammenhang von E/e' , NT-proBNP und LAVI sowie LVMI und LAVI bleibt auch nach Adjustierung bestehen.
- 6) Patienten mit entsprechend den vorgegebenen Grenzwerten niedrigen NT-proBNP-Spiegeln und niedrigen E/e' -Werten hatten signifikant bessere peak VO_2 - und AT VO_2 -Werte als Patienten, bei denen auch nur einer dieser beiden Werte erhöht war.

4.2 Studiendesign und Patientenkollektiv

Es wurden 422 Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Ejektionsfraktion und echokardiographisch nachgewiesener diastolischer Dysfunktion eingeschlossen.

Unsere Studienpopulation ähnelt Patienten mit Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion aus epidemiologischen Studien, welche überwiegend weiblich und fortgeschrittenen Alters waren und eine hohe Last an Komorbiditäten hatten (Lenzen et al. 2004; Guazzi et al. 2005; McMurray et al. 2008; Cleland et al. 2006; Ahmed et al. 2006; Edelmann et al. 2010).

Verglichen mit anderen großen Interventionsstudien waren die in die Aldo-DHF-Studie eingeschlossenen Patienten ähnlichen Alters (CHARM preserved) oder jünger (I-PRESERVE) und repräsentieren somit eine typische ambulante, klinisch stabile Kohorte mit HFPEF (McKelvie et al. 2010; Edelmann et al. 2011a; Thomas et al. 2006; Zile et al. 2011). Dieses spiegelt sich auch in der Aufteilung der Patienten in die verschiedenen NYHA-Klassen wider, da sich die Teilnehmer größtenteils dem NYHA-Stadium II zuordnen ließen.

Die zahlreichen Ein- und Ausschlusskriterien und das komplexe Studiendesign, welches mehrere Spiroergometrien vorsieht, haben möglicherweise ältere und kränkere Patienten von der Teilnahme an Aldo-DHF abgehalten und dazu geführt, dass einige Begleiterkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus und Vorhofflimmern in der Aldo-DHF-Studie unterrepräsentiert sind.

Da fortgeschrittene HFPEF allerdings mit einer hohen Mortalität einhergeht (Henkel et al. 2008), ist es auch besonders sinnvoll und effektiv, jüngere Patienten in früheren Stadien der HFPEF zu therapieren (Anand et al. 2011; Edelmann et al. 2011a). Daher repräsentieren die in Aldo-DHF untersuchten Patienten ein durchaus wichtiges Kollektiv.

4.3 Leistungsfähigkeit

Die in die Aldo-DHF-Studie eingeschlossenen Patienten wurden alle mittels Fahrradergometrie spiroergometrisch untersucht. Die so ermittelte peak VO_2 spiegelt die individuelle Leistungsfähigkeit wider. Eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit ist das Hauptsymptom der HFPEF, so dass die Einflüsse, denen die Leistungsfähigkeit bei Patienten mit HFPEF unterliegt, identifiziert und bewertet werden müssen. Durch die hohe Teilnehmerzahl und die umfassende Charakterisierung der Patienten bieten Daten aus Aldo-DHF erstmals die Möglichkeit zu untersuchen, welche Einflüsse auf die Leistungsfähigkeit auch nach einer multivariaten Analyse noch Bestand haben.

Nach multivariater Adjustierung waren in Aldo-DHF höheres Alter, weibliches Geschlecht, eine koronare Herzkrankheit, Schlafapnoe-Syndrom, ein hoher BMI und eine chronotrope Inkompetenz signifikant mit einem Abfall der Leistungsfähigkeit vergesellschaftet. Weitere Komorbiditäten wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, ein erhöhter Pulsdruck, ein niedriger Hämoglobingehalt oder die Einnahme von Betablockern und Diuretika hielten der multivariaten Analyse nicht stand.

Dieses bestätigt und unterstreicht ein weiteres Mal, dass Altern ein entscheidender Faktor für Patienten mit HFPEF ist, wie es auch aus vorherigen Studien hervorgeht (Kane et al. 2011).

Die starke Korrelation von chronotroper Inkompetenz (obgleich in unserer Kohorte gering vertreten, $n= 25$) und Leistungsfähigkeit unterstützt die Annahmen von Borlaug et al., dass die Ursache einer herabgesetzten Leistungsfähigkeit bei Patienten mit HFPEF u.a. in einer fehlerhaften Interaktion zwischen Herzfunktion und Eigenschaften des Gefäßsystems liegt (Borlaug et al. 2006; Borlaug et al. 2010). Außerdem steht Aldo-DHF durch Nachweis des Zusammenhangs einer herabgesetzten Leistungsfähigkeit und chronotroper Inkompetenz im Einklang mit Studien, die aussagen, dass eine chronotrope Inkompetenz mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist (Thomas et al. 2006). Deshalb ist dieses eine wichtige Patientengruppe, die identifiziert und ggf. intensiver behandelt werden muss.

Der in unserer Kohorte gezeigte Zusammenhang von peak VO_2 mit Diabetes mellitus ($p= 0.05$) und Hypertonus ($p= 0.06$) entspricht vorangegangenen Untersuchungen zur

körperlichen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit DD, so dass die limitierenden Faktoren der Leistungsfähigkeit bei diastolischer Dysfunktion und HFPEF teilweise übereinzustimmen scheinen (Grewal et al. 2009). Eher überraschend ist allerdings, dass dieser Zusammenhang in der multivariaten Analyse grenzwertig nicht mehr signifikant war. Denn es wurde bereits in anderen Studien gezeigt, dass diese Begleiterkrankungen die Symptome und Prognose von Patienten mit HFPEF wesentlich beeinflussen (Henkel et al. 2008; Edelmann et al. 2011b).

4.4 Diastolische Dysfunktion bzw. linksventrikulärer Füllungsindex in Ruhe

Die in die Aldo-DHF-Studie eingeschlossenen Patienten wurden alle echokardiographisch umfangreich auf das Vorliegen einer DD gemäß den aktuellen Empfehlungen untersucht (Paulus et al. 2007).

Da angenommen wird, dass die DD hauptsächlich ursächlich für die Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion ist, ist dies ein wichtiger Aspekt, der die Aldo-DHF-Studie von vorangegangenen klinischen Studien über HFPEF unterscheidet (Zile et al. 2011; Persson et al. 2007).

Allerdings wurde bisher noch nicht untersucht, ob eine noch genauere echokardiographische Diagnostik, neben klinischer Symptomatik und festgestellter erhaltener Ejektionsfraktion, in der Diagnosefindung tatsächlich überlegen ist und so die korrekte Identifizierung der Patienten mit Herzinsuffizienz bei erhaltener EF verbessert (Borlaug und Paulus 2011; Paulus et al. 2007).

In unserer Studie waren höheres Alter, weibliches Geschlecht, chronotrope Inkompetenz, niedrigere Ruheherzfrequenzen und die Therapie mit Betablockern unabhängig von anderen Faktoren signifikant mit einem höheren E/e' und somit mit einer schlechteren diastolischen Funktion vergesellschaftet.

Unsere Daten stehen somit im Konsens mit Ergebnissen anderer Studien, die beobachteten, dass die echokardiographisch messbare diastolische Funktion im Alter abnimmt (Kane et al. 2011). Da auch die chronotrope Inkompetenz mit einer schlechteren diastolischen Funktion korreliert, bekräftigen unsere Beobachtungen Studien, die zeigten, dass eine chronotrope Inkompetenz die Morbidität bei Patienten mit HFPEF erhöht (Borlaug et al. 2006).

Überraschend und widersprüchlich ist hingegen die Korrelation von niedrigeren Ruheherzfrequenzen und der Therapie mit Betablockern mit einer schlechteren diastolischen Funktion, da bislang die adäquate Frequenzkontrolle, z.B. mittels Betablockade, als sinnvolles Therapiekonzept angenommen wurde.

So zeigten Daten der SENIORS-Studie und von zwei weiteren kleinen Studien einen prognostischen Vorteil für die Betablockertherapie bei Patienten mit HFPEF (van Veldhuisen et al. 2009; Aronow et al. 1997; Takeda et al. 2004).

Im Gegensatz dazu wurde in der ELANDD-Studie gezeigt, dass eine Therapie mit dem Betablocker Nebivolol bei Patienten mit HFPEF zu einer Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit führt (Conraads et al. 2012).

Auch unsere Daten können diese kontroverse Datenlage nicht klären. Die Aldo-DHF-Teilnehmer litten nicht unter inadäquat hohen Ruheherzfrequenzen, so dass der negative Zusammenhang zwischen Ruheherzfrequenz, Betablockertherapie und der DD in unserer Studie nicht auf ein beliebiges Patientengut mit HFPEF übertragen werden kann. Deshalb bleibt die Rolle der Herzfrequenz und ihre therapeutische Relevanz sowie ihr Einfluss auf die diastolische Funktion weiter unklar und muss in nachfolgenden Studien umfassender untersucht werden.

Ein kritisch zu betrachtender Aspekt unserer Studie, bezogen auf die echokardiographisch ermittelte diastolische Funktion, ist, dass die diastolische Funktion bzw. E/e' lediglich in Ruhe gemessen wurde.

E/e' ist zwar ein akzeptierter Marker für die fortschreitende DD und ein Indikator für einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck (Ommen et al. 2000), und somit ist er bei bestehender klinischer Symptomatik alleine oder in Verbindung mit anderen Parametern zur Diagnostizierung einer HFPEF empfohlen (Paulus et al. 2007; Bursi et al. 2006). Doch Ergebnisse anderer Untersuchungen deuten darauf hin, dass auch ein entscheidender Anteil der Patienten mit HFPEF nur unter Belastung eine gestörte diastolische Funktion aufweist (Thomas et al. 2006). Diese Patienten wurden aufgrund der in Aldo-DHF vorausgesetzten Einschlussbedingungen und der nur in Ruhe durchgeführten Messung der diastolischen Funktion nicht besonders berücksichtigt.

4.5 Neurohumorale Aktivität

In unserer Untersuchung zeigte sich eine Reihe von Zusammenhängen demographischer und klinischer Variablen und dem NT-proBNP-Spiegel. Insbesondere konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten NT-proBNP-Spiegeln und höherem Alter, dem Vorliegen eines Vorhofflimmerns, chronotroper Inkompetenz, schlechterer Nierenfunktion, niedrigerem BMI sowie

niedrigeren Hämoglobinspiegeln nachgewiesen werden. Der Zusammenhang höherer Spiegel natriuretischer Peptide und Alter ist bekannt und so unterstützen unsere Ergebnisse Forderungen nach Festlegung von diagnoseweisenden Grenzwerten unter Berücksichtigung des Alters (Redfield et al. 2002). Auch die Korrelation von höheren NT-proBNP-Spiegeln mit einer herabgesetzten Nierenfunktion und dem Vorliegen eines Vorhofflimmerns war bekannt (Dickstein et al. 2008). Überraschend ist hingegen, dass Frauen und KHK-Patienten in unseren Ergebnissen keine signifikant höheren Spiegel aufwiesen, da hier zuvor ein Zusammenhang beobachtet wurde (Redfield et al. 2002; Dickstein et al. 2008).

Außerdem konnte in unserer Untersuchung gezeigt werden, dass niedrigere Herzfrequenzen und Betablockereinnahme auch unabhängig von anderen Variablen mit erhöhtem NT-proBNP-Spiegel einhergehen. Dieses stellt ein weiteres Mal die zuvor genannte Hypothese in Frage, dass die therapeutische Senkung der Herzfrequenz bei Patienten mit HFPEF automatisch einen klinischen Vorteil bringt (Conraads et al. 2012; McKelvie et al. 2010).

Im Schnitt waren die gemessenen NT-proBNP-Werte der in die Aldo-DHF-Studie eingeschlossenen Patienten niedriger als die Werte, die bei Patienten der I-PRESERVE-Studie beobachtet wurden (McKelvie et al. 2010).

Das könnte daran liegen, dass die Patienten der Aldo-DHF-Kohorte einerseits jünger als die Patienten der I-PRESERVE-Studie waren und andererseits alle unsere Patienten gemäß Ausschlusskriterien eine weitestgehend erhaltene Nierenfunktion hatten und nur bei 5% der Patienten ein Vorhofflimmern vorlag (26% in der I-PRESERVE-Studie). All dies sind Faktoren, die in unseren Ergebnissen mit einem niedrigeren NT-proBNP-Spiegel einhergehen.

Außerdem konnten unsere Patienten niedrigeren NYHA-Stadien zugeordnet werden und kein Patient in Aldo-DHF litt unter einer pulmonalen Stauung (39% in der I-PRESERVE-Studie), was auf ein weniger fortgeschrittenes Krankheitsstadium hindeutet, so dass die niedrigeren NT-proBNP-Spiegel durchaus zu erwarten und zu erklären sind.

Obwohl ebenfalls empfohlen, ist das NT-proBNP bei Patienten mit HFPEF vermutlich weniger aussagekräftig als bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter EF. Für die Herzinsuffizienz mit erhaltener EF spielen wahrscheinlich neuere kardiale Marker (MR-proADM, GDF-15) eine größere Rolle (Stahrenberg et al. 2010; Edelmann et al. 2011c). Dies muss in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

4.6 Kardiales Remodeling

Der LAVI und der LVMI sind Parameter, die das kardiale Remodeling reflektieren. Der LAVI spielt in Bezug auf die DD eine noch wichtigere Rolle, da er dem LVMI zum Beispiel in seiner prognostischen Bedeutung überlegen ist (Tsang et al. 2003).

Der LAVI hat nicht nur große prognostische Relevanz für Patienten mit HFPEF (Zile et al. 2011), sondern stellt auch einen verlässlichen Parameter zur Bestimmung der DD dar (Douglas 2003). Deshalb dienen LVMI und LAVI in den Empfehlungen der ESC zur Diagnosefindung der HFPEF (Paulus et al. 2007). Es ist daher wichtig, die Einflüsse, denen das linksventrikuläre und linksatriale Remodeling unterliegen, zu eruieren und zu untersuchen.

Wie auch bei Pritchett et al. konnte in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden, dass LAVI und LVMI unabhängig von anderen Faktoren untereinander und auch jeweils mit der diastolischen Funktion korrelieren (Pritchett et al. 2005). Während Pritchett allerdings einen Zusammenhang mit dem Schweregrad der DD beschrieb, wurde bei uns nur der Zusammenhang mit E/e' gemessen.

Außerdem gehen in der Aldo-DHF-Studie ein höheres Alter, männliches Geschlecht und niedrigere Ruheherzfrequenzen jeweils mit erhöhten LAVI und LVMI-Werten einher. Das Vorliegen eines Vorhofflimmerns, eines höheren MAP, die Einnahme von ACE-Hemmern und Betablockern sowie ein niedrigerer Hämoglobingehalt spiegeln sich hingegen nur in einer Erhöhung des LAVI wider. Der LVMI hingegen steigt durch einen höheren Pulsdruck und ist bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen niedriger als bei Patienten ohne diese Begleiterkrankungen.

Auch Pritchett et al. stellten fest, dass der LAVI bei höherem Alter und LVMI steigt, während er bei Frauen und niedrigerer EF im Durchschnitt niedriger ist (Pritchett et al. 2005). Unsere Ergebnisse stehen also in Einklang mit Beobachtungen anderer Untersucher.

4.7 Leistungsfähigkeit, diastolische Dysfunktion, neurohumorale Aktivität, linksatrialer Volumenindex und linksventrikulärer Massenindex

Inwiefern die peak VO_2 , E/e' , NT-proBNP, linksatrialer Volumenindex und linksventrikulärer Massenindex bei Patienten mit HFPEF untereinander korrelieren, wurde noch nie untersucht.

In unseren Ergebnissen zeigten sich in der bivariaten Analyse signifikante Korrelationen, doch waren die Zusammenhänge lediglich mäßig.

Schlüsselparameter des linksatrialen und linksventrikulären Remodelings und der Leistungsfähigkeit standen im Zusammenhang mit E/e' und NT-proBNP.

Bekannt war, dass die peak VO_2 bei Patienten mit HFPEF unabhängig von Alter und Geschlecht reduziert ist (Kitzman et al. 2010; Witte et al. 2006; Guazzi et al. 2005; Edelmann et al. 2011b).

Von besonderem Interesse in diesem Zusammenhang ist jedoch, dass die peak VO_2 , die als einziger unserer Werte die Leistungsfähigkeit und somit die Schwere der Symptomatik anzeigt, ihren signifikanten Zusammenhang mit E/e' sowie NT-proBNP nach Adjustierung verlor.

Deshalb muss davon ausgegangen werden, dass die herabgesetzte Leistungsfähigkeit (peak VO_2) durch andere Faktoren als die DD oder eine Volumenüberlastung des linken Ventrikels (NT-proBNP) erklärt werden kann, die in das multivariate Modell eingeschlossen wurden, und dass die Schwere der Symptomatik der HFPEF nicht direkt mit den von uns untersuchten Werten abschätzbar ist.

Die Beobachtung, dass die echokardiographisch messbare diastolische Funktion in Ruhe (E/e') und die neurohumorale Aktivität (NT-proBNP) nicht unabhängig von anderen Faktoren mit der Leistungsfähigkeit (peak VO_2) verbunden waren, unterstützt die Annahme der symptomatischen HFPEF als einer multikausalen Erkrankung, da viele Faktoren limitierend auf die Leistungsfähigkeit einwirken.

Diese Ergebnisse stehen allerdings im Widerspruch zu anderen Untersuchungen. Es gibt zwar nur wenig Evidenz bezüglich des Zusammenhangs von maximaler Leistungsfähigkeit und DD und keine Evidenz bezüglich des Zusammenhangs von neurohumoraler Aktivierung und maximaler Leistungsfähigkeit, doch Guazzi et al. zeigten zum Beispiel, dass die Schwere der diastolischen Dysfunktion sich in dem Abfallen der Leistungsfähigkeit widerspiegelt (Guazzi et al. 2010). Allerdings handelte es sich bei dieser Studie um eine vergleichsweise kleine Studienpopulation von $n=32$ Patienten. Auch in einer klinischen Studie, die die Effekte von Training bei Patienten mit HFPEF untersuchte, konnte gezeigt werden, dass es bei einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit auch zu einer Verbesserung der echokardiographisch messbaren diastolischen Funktion in Ruhe kommt, während die NT-proBNP-Spiegel unverändert blieben (Edelmann et al. 2011a).

Im Gegensatz dazu zeigen die Daten der vorliegenden Studie, dass die herabgesetzte Leistungsfähigkeit bei Patienten mit HFPEF nicht einfach durch die herabgesetzte echokardiographisch bestimmbare diastolische Funktion in Ruhe oder messbare neurohumorale Aktivität erklärt werden kann. Dieses muss berücksichtigt und ggf. nochmals überprüft werden, da die Verbesserung der Leistungsfähigkeit ein Behandlungsziel bei

HFPEF darstellt und unsere Ergebnisse aussagen, dass die Therapie weder durch die Echokardiographie noch durch die Messung der natriuretischen Peptide überwachbar ist.

4.8 Grenzwerte zur diastolischen Dysfunktion und neurohumoralen Aktivität in Bezug auf die peak VO₂ und AT VO₂

Obleich die mittlere peak VO₂ unserer Kohorte weit unter dem empfohlenen Grenzwert zur Diagnose einer HFPEF von < 25 ml/kg/min lag, fanden wir heraus, dass Patienten mit einer deutlichen Einschränkung von nur einem Parameter, NT-proBNP oder E/e', verglichen mit Patienten mit normalen Werten dieser beiden Eigenschaften, ein niedrigere Leistungsfähigkeit hatten. Sowohl die peak VO₂ als auch die AT VO₂ sind signifikant herabgesetzt, wenn auch nur einer der Parameter seinen von der ESC empfohlenen Grenzwert von E/e' > 15 bzw. NT-proBNP > 220 pg/ml überschreitet.

Da sie also eine relevante Aussage über die Leistungsfähigkeit haben, scheinen die von der ESC gewählten Grenzwerte in ihren Empfehlungen zur Diagnose einer HFPEF prinzipiell sehr sinnvoll (Paulus et al. 2007).

Fraglich sinnvoll ist es allerdings, für die Diagnose einer HFPEF eine peak VO₂ ≤ 25 ml/kg/min vorauszusetzen bzw. anhand dieses Wertes eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit objektivieren zu wollen. Selbst in unserer Kohorte, die überwiegend aus Patienten im NYHA-Stadium II besteht und somit ein noch relativ gesundes Kollektiv repräsentiert, betrug die peak VO₂ im Mittel nur 16,377 ml/kg/min. Bei Patienten, die sowohl den von der ESC empfohlenen Grenzwert für E/e' als auch den für NT-proBNP überschritten, betrug die mittlere peak VO₂ im Mittel nur 15,805 ml/kg/min bei Patienten, die beide empfohlenen Grenzwerte der ESC unterschritten, 16,941 ml/kg/min. Es sollte also diskutiert werden, ob der gewählte *Cut-Off*-Wert für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit mit ≤ 25 ml/kg/min nicht zu hoch gewählt ist.

4.9 Stärken und Limitation der Arbeit

Bisher ist die Aldo-DHF-Studie die größte prospektive, randomisierte, multizentrische Studie mit Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener EF sowie echokardiographisch bewiesener diastolischer Dysfunktion. Ein weiterer Vorteil ist die standardisierte Auswertung der Belastungsfähigkeit aller Patienten durch ein Core-Lab zertifiziertes Studienzentrum.

Die geographische Verteilung der Studienorte (Deutschland und Österreich) und eine ausschließlich hellhäutige Studienpopulation begrenzen die Übertragung der Studienergebnisse auf andere ethnische Gruppen und Länder.

Es wurden überwiegend Patienten im NYHA-Stadium II eingeschlossen. Durch das Studiendesign waren in unserer Kohorte einige Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder Vorhofflimmern unterrepräsentiert. Auch die Durchführung der Fahrradergometrie als verpflichtenden Bestandteil der Untersuchung hat möglicherweise eine relevante Anzahl von Patienten (z.B. diejenigen mit orthopädischen Problemen) von der Teilnahme abgehalten. Das bedeutet, dass unsere Ergebnisse nicht einfach generalisiert oder auf ein schwerer erkranktes Kollektiv übertragen werden können.

Außerdem wurde die diastolische Funktion lediglich durch den linksventrikulären Füllungsindex als stellvertretendes Maß für die diastolische Funktion und dieser zudem nur in Ruhe bestimmt. Eine Messung der diastolischen Funktion unter Belastung hätte in dieser ambulanten und klinisch stabilen Kohorte vielleicht noch mehr Aussagekraft gehabt, da bekannt ist, dass sich die diastolische linksventrikuläre Steifheit und der linksventrikuläre Füllungsdruck während einer Belastung verändern (Maeder et al. 2010).

Des Weiteren reflektiert E/e' , als singulärer Wert zur Beurteilung der diastolischen Funktion, nicht adäquat das linksventrikuläre enddiastolische Volumen. Auch wurden andere Faktoren, die bekanntermaßen die Leistungsfähigkeit und die diastolische Funktion beeinflussen, wie die endotheliale Funktion, in dieser Studie nicht untersucht.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Bei etwa der Hälfte aller Patienten mit Herzinsuffizienz kann die Symptomatik auf eine Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFPEF) zurückgeführt werden. Lange Zeit wurde der Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion eine bessere Prognose nachgesagt als der systolischen Herzinsuffizienz. Neuere Untersuchungen zeigen allerdings, dass die Prognose vergleichbar schlecht und gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich herabgesetzt ist.

Trotz großer klinischer Relevanz gibt es weder eine allgemeingültige Leitlinie zur Diagnostik der HFPEF noch eine überzeugende Therapie, die Morbidität und Mortalität reduziert.

Auch ist bislang nicht geklärt, inwieweit sich demographische und klinische Faktoren auf die den Empfehlungen zugrunde liegenden Zielparameter auswirken. Ebenfalls ungeklärt ist, ob und wie diese krankheitstypischen, für die Diagnose wegweisenden Schlüsselparameter wie Leistungsfähigkeit, diastolische Funktion, neurohumorale Aktivierung und linksatriales und linksventrikuläres Remodeling auch unabhängig von demographischen und klinischen Faktoren untereinander assoziiert sind.

Dieses ist von großem Interesse, da man die Parameter, anhand derer man eine Krankheit diagnostizieren und den Effekt einer Therapie messen will, gut kennen sollte und die Einflüsse, denen sie unterliegen, bekannt sein sollten.

Material und Methoden: In der vorliegenden Arbeit werden Baseline-Daten der Aldo-DHF-Studie präsentiert, die 422 ambulante Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion einschloss (mittleres Alter 67 Jahre, 48% männlich). Anhand dieser Daten wurden die Zusammenhänge zwischen zahlreichen demographischen und klinischen Charakteristika und Werten der Leistungsfähigkeit (peak VO_2), Werten der diastolischen Dysfunktion (E/e'), Höhe der neurohumoralen Aktivität (NT-proBNP) und Werten des kardialen Remodelings (linksatrialer Volumenindex und linksventrikulärer Massenindex) ermittelt sowie ihre Assoziation untereinander geprüft. Dazu wurden die Patienten nach ihrem jeweiligen NYHA-Stadium in zwei Gruppen unterteilt (NYHA-Stadium II, n= 363 Patienten; NYHA-Stadium III, n= 59 Patienten). Beziehungen zwischen Basischarakteristika und dem jeweiligen Zielparameter wurden zunächst mit einfacher Regression und anschließend mit multipler Regression untersucht. Beziehungen der Zielparameter untereinander wurden zum einen durch den Pearson-Korrelationskoeffizienten

und zum anderen nach Adjustierung durch einen partiellen Korrelationskoeffizienten dargestellt.

Ergebnisse: Wir stellten fest, dass das Alter der einzige Faktor ist, der sich auch unabhängig von demographischen und klinischen Faktoren signifikant negativ auf alle fünf untersuchten Schlüsselparameter auswirkt: die peak VO_2 ($p < 0.001$), das E/e' ($p = 0,009$), das NT-proBNP ($p < 0.001$), den LAVI ($p = 0.003$) und den LVMI ($p = 0.02$).

Die Leistungsfähigkeit (peak VO_2) wird negativ durch ein weibliches Geschlecht ($p < 0.001$), chronotrope Inkompetenz ($p = 0.002$) und einzelne Begleiterkrankungen wie KHK ($p = 0.002$), DM ($p = 0.05$) und das Schlafapnoe-Syndrom ($p = 0.02$) beeinflusst.

Außerdem wird die diastolische Funktion (E/e') durch weibliches Geschlecht ($p = 0.008$), durch einen höheren Pulsdruck ($p = 0.04$), eine niedrigere Ruheherzfrequenz ($p = 0.03$) und die Behandlung mit Betablockern ($p = 0.001$) herabgesetzt.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs von Charakteristika des Patientenkollektivs und der neurohumoralen Aktivität zeigte sich, dass ein höherer BMI ($p = 0.03$) mit einem niedrigeren NT-proBNP-Spiegel assoziiert ist.

Vorhofflimmern ($p < 0.001$), eine niedrige Ruheherzfrequenz ($p = 0.05$), chronotrope Inkompetenz ($p = 0.02$), eine schlechte Nierenfunktion ($p = 0.05$), niedrige Hämoglobinspiegel ($p < 0.001$), die Einnahme von Diuretika ($p = 0.05$) und Betablockern ($p < 0.001$) sind hingegen mit einem erhöhten NT-proBNP-Spiegel assoziiert.

Obgleich signifikant, korrelieren die peak VO_2 , E/e' und NT-proBNP unadjustiert lediglich moderat miteinander, während LAVI und LVMI gar nicht mit der Leistungsfähigkeit assoziiert sind. Nach Adjustierung entfällt die Signifikanz des zuvor genannten Zusammenhangs von peak VO_2 mit E/e' und NT-proBNP. Das bedeutet, dass die Leistungsfähigkeit mit keinem der anderen Schlüsselparameter in Zusammenhang steht, wenn man sie unabhängig von demographischen und anderen klinischen Faktoren betrachtet. Der Zusammenhang von E/e' , NT-proBNP und LAVI sowie LVMI und LAVI bleibt auch nach Adjustierung bestehen.

Patienten mit einem entsprechend den vorgegebenen Grenzwerten niedrigen NT-proBNP-Spiegel (NT-proBNP ≤ 220 ng/l) und niedrigen E/e' -Werten ($E/e' \leq 15$) hatten signifikant bessere peak VO_2 - und AT VO_2 -Werte als Patienten, bei denen auch nur einer dieser beiden Werte erhöht war.

Schlussfolgerung: Wir untersuchten, welche demographischen und klinischen Faktoren mit der körperlichen Leistungsfähigkeit, der diastolischen Funktion, der neurohumoralen

Aktivierung und dem linksatrialen sowie linksventrikulären Remodeling bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener systolischer Funktion assoziiert sind.

Besonders interessant war, dass die maximale Leistungsfähigkeit mit keinem der anderen diagnostischen Schlüsselparameter, unabhängig von demographischen und klinischen Faktoren, in Zusammenhang steht. Dennoch scheinen empfohlene Grenzwerte bei NT-proBNP und E/e' zur Diagnose einer HFPEF sinnvoll, da sie grundsätzlich Patienten mit einer niedrigeren peak VO_2 selektieren.

Die Herzinsuffizienz mit erhaltener EF ist ein multifaktoriell beeinflusstes klinisches Syndrom. Da die eingeschränkte Leistungsfähigkeit nicht unabhängig von anderen Faktoren mit den diagnostischen Parametern assoziiert ist, ist die individuelle Bewertung von Faktoren, die zu den Symptomen der Patienten beitragen, obligatorisch für die klinische Beurteilung und Therapie bei Patienten mit HFPEF.

6 Literaturverzeichnis

(1994): AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 90, 644–645

(2001): Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur. Heart J.* 22, 37–45

Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghide M (2006): Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 114, 397–403

Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, Persson H, McMurray JJ, Zile MR, Komajda M, Massie BM et al. (2011): Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial. *Circ Heart Fail* 4, 569–577

Aronow WS, Ahn C, Kronzon I (1997): Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction or = 40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am. J. Cardiol.* 80, 207–209

Aurigemma GP, Gaasch WH (2004): Clinical practice. Diastolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 351, 1097–1105

Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ (1986): A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J. Appl. Physiol.* 60, 2020–2027

Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Adams-Huet B, Pacini EL, Shibata S, Palmer MD, Newcomer BR et al. (2011): Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 13, 1296–1304

Borg G, Dahlstrom H (1962): A case study of perceived exertion during a work test. *Acta Soc Med Ups* 67, 91–93

Borlaug BA, Paulus WJ (2011): Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur. Heart J.* 32, 670–679

Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, Kass DA (2006): Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 114, 2138–2147

Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, Redfield MM (2010): Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56, 845–854

Brubaker PH, Kitzman DW (2011): Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation* 123, 1010–1020

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

- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR et al. (2003): ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr* 16, 1091–1110
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J (2006): The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur. Heart J.* 27, 2338–2345
- Conraads VM, Metra M, Kamp O, Keulenaer GW de, Pieske B, Zamorano J, Vardas PE, Böhm M, Dei Cas L (2012): Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur. J. Heart Fail.* 14, 219–225
- Dawber T, Meadors G, Moore F (1951): Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 41, 279–281
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N (1986): Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.* 57, 450–458
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW et al. (2008): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. Heart J.* 29, 2388–2442
- Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, Nagueh SF (2004): Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation* 109, 2432–2439
- Douglas PS (2003): The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 42, 1206–1207
- Edelmann F, Gelbrich G, Düngen H, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Lashki DJ, Schwarz S et al. (2011a): Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, 1780–1791
- Edelmann F, Schmidt AG, Gelbrich G, Binder L, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Wachter R, Pieske B (2010): Rationale and design of the 'aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure' trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *Eur. J. Heart Fail.* 12, 874–882
- Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, Durstewitz K, Angermann CE, Düngen H, Scheffold T, Zugck C, Maisch B, Regitz-Zagrosek V et al. (2011b): Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 100, 755–764

- Edelmann F, Stahrenberg R, Polzin F, Kockskämper A, Düngen H, Duvinage A, Binder L, Kunde J, Scherer M, Gelbrich G et al. (2011c): Impaired physical quality of life in patients with diastolic dysfunction associates more strongly with neurohumoral activation than with echocardiographic parameters: quality of life in diastolic dysfunction. *Am. Heart J.* 161, 797–804
- Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, Duvinage A, Stahrenberg R, Durstewitz K, Löffler M et al. (2013): Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 309, 781–791
- Elshaer F, Hassan W, Fawzy ME, Lockyer M, Kharabsheh S, Akhras N, Shahid M, Elwidaa H, Elkum N, Canver C (2009): The prevalence, clinical characteristics, and prognosis of diastolic heart failure: a clinical study in elderly Saudi patients with up to 5 years follow-up. *Congest Heart Fail* 15, 117–122
- Ennezat PV, Lefetz Y, Maréchaux S, Six-Carpentier M, Deklunder G, Montaigne D, Bauchart JJ, Mounier-Véhier C, Jude B, Nevière R et al. (2008): Left ventricular abnormal response during dynamic exercise in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction at rest. *J. Card. Fail.* 14, 475–480
- European Study Group on Diastolic Heart Failure. (1998): 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
- Fitzgibbons TP, Meyer TE, Aurigemma GP (2009): Mortality in diastolic heart failure: an update. *Cardiol Rev* 17, 51–55
- Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC (2005): Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 112, 357–363
- Grewal J, McCully RB, Kane GC, Lam C, Pellikka PA (2009): Left ventricular function and exercise capacity. *JAMA* 301, 286–294
- Guazzi M, Myers J, Arena R (2005): Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 46, 1883–1890
- Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R (2010): Cardiopulmonary exercise testing variables reflect the degree of diastolic dysfunction in patients with heart failure-normal ejection fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 30, 165–172
- The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. (1995): Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur. Heart J.* 16, 741–751
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB (1985): The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 132, 919–923
- Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL (2008): Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail* 1, 91–97
- Holland DJ, Kumbhani DJ, Ahmed SH, Marwick TH (2011): Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. A meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 57, 1676–1686

- Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, Wang CH (2002): Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int. J. Clin. Pract.* 56, 57–62
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K et al. (2005): ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 112, e154-235
- Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ (2011): Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA* 306, 856–863
- Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Schultheiss H, Pauschinger M et al. (2007): Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation* 116, 637–647
- Kass DA, Kitzman DW, Alvarez GE (2010): The restoration of chronotropic competence in heart failure patients with normal ejection fraction (RESET) study: rationale and design. *J. Card. Fail.* 16, 17–24
- Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ (1991): Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 17, 1065–1072
- Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, Morgan TM, Stewart KP (2002): Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 288, 2144–2150
- Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC (2010): Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail* 3, 659–667
- Lam CSP, Lyass A, Kraigher-Krainer E, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, Levy D, Redfield MM, Pieske BM, Benjamin EJ et al. (2011): Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation* 124, 24–30
- Lemos JA de, McGuire DK, Drazner MH (2003): B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 362, 316–322
- Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, Vantrimpont PJMJ, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Komajda M (2004): Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur. Heart J.* 25, 1214–1220
- Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca H, Kaye DM (2010): Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56, 855–863

- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB et al. (2002): Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 347, 161–167
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C et al. (2008): Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 359, 2456–2467
- McKelvie RS, Komajda M, McMurray J, Zile M, Ptaszynska A, Donovan M, Carson P, Massie BM (2010): Baseline plasma NT-proBNP and clinical characteristics: results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction trial. *J. Card. Fail.* 16, 128–134
- McMurray JJV, Carson PE, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Ptaszynska A, Staiger C, Donovan JM, Massie BM (2008): Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur. J. Heart Fail.* 10, 149–156
- Najjar SS, Schulman SP, Gerstenblith G, Fleg JL, Kass DA, O'Connor F, Becker LC, Lakatta EG (2004): Age and gender affect ventricular-vascular coupling during aerobic exercise. *J. Am. Coll. Cardiol.* 44, 611–617
- Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H (2004): N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur. J. Heart Fail.* 6, 63–70
- Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ (2000): Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 102, 1788–1794
- 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, 251–259
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, Keulenaer G de, Leite-Moreira AF et al. (2007): How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 28, 2539–2550
- Persson H, Lonn E, Edner M, Baruch L, Lang CC, Morton JJ, Ostergren J, McKelvie RS (2007): Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49, 687–694
- Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM (2005): Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45, 87–92
- Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE (2009): The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J* 39, 495–501
- Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC (2002): Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40, 976–982
- Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R (1990): Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am. J. Cardiol.* 66, 981–986

- Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J et al. (2012): The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 380, 1387–1395
- Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Düngen H, Lüers C, Binder L, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Hasenfuss G et al. (2010): The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 12, 1309–1316
- Takeda Y, Fukutomi T, Suzuki S, Yamamoto K, Ogata M, Kondo H, Sugiura M, Shigeyama J, Itoh M (2004): Effects of carvedilol on plasma B-type natriuretic peptide concentration and symptoms in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 94, 448–453
- Thomas MD, Fox KF, Wood DA, Gibbs JSR, Coats AJS, Henein MY, Poole-Wilson PA, Sutton GC (2006): Echocardiographic features and brain natriuretic peptides in patients presenting with heart failure and preserved systolic function. *Heart* 92, 603–608
- Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, Slama M, Massy Z (2008): Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur. Heart J.* 29, 339–347
- Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Takemoto Y, Rosales AG, Bailey KR, Seward JB (2003): Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 42, 1199–1205
- van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Flather MD (2009): Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J. Am. Coll. Cardiol.* 53, 2150–2158
- Vasan RS, Levy D (2000): Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 101, 2118–2121
- 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: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J. Am. Coll. Cardiol.* 33, 1948–1955
- Whalley GA, Wright SP, Pearl A, Gamble GD, Walsh HJ, Richards M, Doughty RN (2008): Prognostic role of echocardiography and brain natriuretic peptide in symptomatic breathless patients in the community. *Eur. Heart J.* 29, 509–516
- Witte KKA, Nikitin NP, Cleland JGF, Clark AL (2006): Excessive breathlessness in patients with diastolic heart failure. *Heart* 92, 1425–1429
- Yturralde RF, Gaasch WH (2005): Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 47, 314–319
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J (2003): Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 362, 777–781
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH (2004): Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N. Engl. J. Med.* 350, 1953–1959

Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Baicu CF, Massie BM, Carson PE (2011): Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 124, 2491–2501

Danksagung:

Mein Dank gilt vor allem Herrn PD Dr. med. F. Edelmann, der mich während der Datenerhebung und Niederschrift betreute und mit seinen Anregungen sehr zum Gelingen dieser Dissertation beitrug.

Außerdem bedanke ich mich bei den Mitarbeitern sowie allen anderen DoktorandInnen des KNHI und nicht zuletzt natürlich auch bei den zahlreichen Patienten, die an der Aldo-DHF-Studie teilgenommen haben.

Lebenslauf:

Ich wurde am 29.09.1986 in Itzehoe geboren. Nach der Einschulung 1993 besuchte ich die Grund- und Hauptschule Hanerau-Hademarschen und ab 1995 die Grundschule Weddingstedt, bis ich 1997 auf das Werner-Heisenberg-Gymnasium in Heide wechselte, um dort 2006 meine Allgemeine Hochschulreife zu erwerben.

Zum Wintersemester 2006/2007 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen auf und schloss den vorklinischen Studienabschnitt im Sommer 2008 erfolgreich ab.

Meine viermonatigen Famulaturen absolvierte ich in den Fächern Psychiatrie, Notfallmedizin, Dermatologie und Kardiologie.

Die Arbeit an der nun vorliegenden Dissertation nahm ich 2010 in der Abteilung Kardiologie und Pneumologie an der Universität Göttingen unter der Betreuung von Herrn PD Dr. med. Frank Edelmann auf. Im Rahmen der Aldo-DHF-Studie arbeitete ich von April 2010 bis Februar 2011 als wissenschaftliche Hilfskraft, wobei ich das Wintersemester 2011/2012 ausschließlich für die klinische Datenerfassung nutzte.

Im Sommersemester 2013 schloss ich mein Studium erfolgreich mit dem 2. Staatsexamen ab. Seit dem 01.10.2013 arbeite ich in der Internistischen Abteilung des Klinikums Links der Weser in Bremen.