

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

---

**Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und erhöhten  
linksventrikulären Füllungsdrücken als pathophysiologisches  
Korrelat einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion –  
Pulswellenanalyse und Pulswellengeschwindigkeit in einem  
kardiovaskulären Risikokollektiv**

INAUGURAL - DISSERTATION

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

vorgelegt von  
Sebastian Seeländer

aus  
Erfurt

Göttingen 2015

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

1. Berichterstatter: PD Dr. F. Edelmann
2. Berichterstatter: Prof. Dr. mult. T. Meyer

Tag der mündlichen Prüfung: 15.09.2015

## Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung .....	1
1.1 Funktion und Aufbau von Blutgefäßen .....	1
1.1.1 Funktion und Aufbau der Arterien .....	2
1.1.2 Aufbau der großen Arterien.....	5
1.2 Arterielle Steifigkeit.....	6
1.2.1 Epidemiologie, Risikofaktoren, Pathophysiologie .....	6
1.2.2 Arterielle Steifigkeit und Gefäßwandveränderungen .....	9
1.2.3 Messung von arterieller Steifigkeit .....	9
1.2.4 Arterielle Steifigkeit als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Therapie .....	11
1.3 Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion .....	11
1.3.1 Herzzyklus, Definition und Terminologie – diastolische versus systolische Funktionsstörung .....	11
1.3.2 Prävalenz, Epidemiologie und Ursachen.....	13
1.3.3 Pathophysiologie .....	14
1.3.4 Diagnostik.....	14
1.3.5 Therapie und Prognose .....	16
1.4 Fragestellungen.....	17
2 Material und Methoden.....	18
2.1 Probandenkollektiv .....	18
2.2 Anamnese .....	19
2.3 Elektrokardiogramm.....	19
2.4 Körperliche Untersuchung .....	19
2.5 Tonometrie - Pulswellenanalyse und Pulswellengeschwindigkeit.....	20
2.5.1 Pulswellenanalyse .....	21
2.5.2 Pulswellengeschwindigkeit.....	24
2.5.3 Referenzwerte Tonometrie.....	27
2.6 Laboranalytik - Bestimmung von NTproBNP und GFR .....	28
2.7 Echokardiographie.....	29
2.7.1 Bestimmung der diastolischen Funktion.....	30
2.7.2 Normalwerte Echokardiographie.....	32
2.8 Klassifizierung nach linksventrikulären Füllungsdrücken als pathophysiologisches Korrelat einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion .....	33
2.9 Untersuchungsprotokoll .....	34
2.10 Mathematisch-statistische Methoden.....	34

3 Ergebnisse .....	35
3.1 Verteilung nach Vorliegen erhöhter linksventrikulärer Füllungsdrücke .....	35
3.2 Deskriptive Statistik des Probandenkollektivs .....	35
3.2.1 Grundlegende Probandendaten und Risikofaktoren.....	36
3.2.2 Medikation .....	38
3.2.3 Echokardiographiedaten .....	39
3.2.4 Tonometriedaten.....	41
3.3 Parameter der arteriellen Steifigkeit im Vergleich zwischen den Geschlechtern und anamnestisch bekannten Risikofaktoren.....	44
3.4 Korrelationen zwischen den Parametern der arteriellen Steifigkeit und bekannten Risikofaktoren.....	48
3.5 Korrelationen von Tonometrie und Echokardiographie .....	51
3.6 Regressionsmodelle .....	56
3.6.1 Ergebnisse der Regressionsanalysen .....	57
4 Diskussion .....	59
4.1 Studiendesign, Probandenkollektiv und Klassifizierung im Kontext anderer Studien..	60
4.2 Echokardiographie im Kontext anderer Studien .....	65
4.3 Tonometrieparameter sowie deren Korrelationen mit HFpEF im Kontext anderer Studien .....	68
4.4 Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und HFpEF unter Berücksichtigung des untersuchten Kollektivs und Klassifizierungsbesonderheiten, Besonderheiten der Tonometrieparameter .....	70
4.5 Ventrikulär-arterielle Kopplung.....	74
4.6 Limitierungen der Arbeit.....	75
5 Zusammenfassung .....	77
6 Anhang.....	79
6.1 Abkürzungsverzeichnis.....	79
7 Literaturverzeichnis .....	81

# 1 Einleitung

Mit einem Anteil von 40,2 % aller Verstorbenen im Jahre 2005 in Deutschland sind die Komplikationen von kardiovaskulären Erkrankungen führend in der Todesursachenstatistik (Statistisches Bundesamt 2013). Von der Erstbeschreibung der Blutzirkulation durch William Harvey im Jahr 1628 bis in unsere Zeit sind sehr viele neue Erkenntnisse zum Verständnis kardiovaskulärer Erkrankungen gewonnen worden, welche dazu beitragen, die Mortalität und Morbidität zu senken. Betrachtet man die Subgruppen der kardiovaskulären Erkrankungen, so gibt es zum Beispiel im Themenschwerpunkt der Herzinsuffizienz weiterhin viele Unklarheiten und oft nur unzureichende Therapieoptionen. Diese Arbeit versucht einen weiteren Mosaikstein zum Verständnis beizutragen, zu klären, inwieweit Änderungen der mechanischen Eigenschaften von Arterien mit einer Störung der diastolischen Funktion des Herzens in Verbindung zu bringen sind.

## 1.1 Funktion und Aufbau von Blutgefäßen

Die allgemeine Funktion der Blutgefäße im Kreislaufsystem besteht im schnellen Substanztransport über lange Strecken, der Verteilung des Blutes sowie in der Bedarfsanpassung. Es wird durch die Pumpleistung des Herzens ein Druckgefälle aufgebaut, daraus resultiert der Blutfluss. Es wird unterschieden zwischen Hochdrucksystem, repräsentiert durch den linken Ventrikel in Systole, die diesem folgenden großen elastischen Arterien bis zu den Kapillaren und dem folgenden Bereich der Austauschgefäße und dem Niederdrucksystem mit den venösen Gefäßen. Das Hochdrucksystem dient dazu, die durch das Herz entstehenden rhythmischen Druck- und Stromschwankungen in einen kontinuierlichen Blutfluss umzuwandeln und somit nachgeschaltete Organe kontinuierlich zu versorgen. Dies wird hauptsächlich durch die mechanischen Eigenschaften der großen, herznahen Arterien gewährleistet. Es muss dabei ein ausreichend hoher Druck zur Erhaltung des Druckgefälles unter verschiedenen Anforderungen erhalten bleiben. Dies wird sichergestellt durch eine variable Pumpleistung des Herzens und durch den variablen Widerstand des Hochdrucksystems. Zum Gesamtwiderstand tragen unter physiologischen Bedingungen die kleinen Arterien, Arteriolen und Kapillaren insgesamt zu 74 % bei, die größeren Arterien zu 19 %. Das Niederdrucksystem dient der Volumenspeicherung mit einem Anteil der Venen von 64 % an der Volumenverteilung (Silbernagl und Despopoulos 2003).

Vom Lumen nach außen gehend ist ein Blutgefäß aus der Endothelzellschicht, Tunica intima, Tunica media und Tunica adventitia aufgebaut. Jede dieser konzentrisch angeordneten Wandschichten hat eine charakteristische Materialzusammensetzung mit spezifischer Funktion, wobei der jeweilige relative Wandanteil in zentralen und peripheren

Gefäßen differiert. Im Folgenden wird der Fokus auf die Arterien und das Hochdrucksystem gerichtet.

### 1.1.1 Funktion und Aufbau der Arterien

Die dem Herzen nachgeschalteten großen Arterien, im Besonderen die Aorta, sind nicht einfach starre Rohre, die nur dem Blutfluss dienen. Vielmehr existiert ein notwendiges Zusammenspiel zwischen Herz und Arterien, eine ventrikulär-arterielle Kopplung. Während der Systole des linken Ventrikels wird ein Schlagvolumen in die Aorta ascendens ausgeworfen. Es entsteht der systolische Blutdruck (SBD) und somit zwischen dem zentralvenösen Druck ein arteriovenöser Druckgradient: der Blutfluss resultiert. Des Weiteren wird eine Pulswelle beziehungsweise Druckwelle mit einer bestimmten Laufzeitgeschwindigkeit fortgeleitet, davon abzugrenzen ist die stets geringere Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Voraussetzung dafür ist die Tatsache, dass das Blut eine nicht komprimierbare, inhomogene Suspension ist. Das Herz leistet entsprechend der Beziehung Druck mal Volumen eine Druck-Volumen-Arbeit. Rund 80 % der Herzarbeit entfallen in Ruhe auf die Druck-Volumen-Arbeit während der Systole beider Herzkammern, circa 1 % ist Beschleunigungsarbeit zur Erhöhung der Stromstärke von 0 auf 500 ml/s bei jeder Systole (Klinke und Silbernagl 1996). Rund 20 % der Arbeit dient der Aufbringung der Pulswelle, genauer der Dehnung der Arterienwand und der Fortpflanzung der Welle über die Wand. Durch die gesamte Herzarbeit kommt es nun dazu, dass circa 67 % - 80 % des Blutes zeitweise während der Systole in der herznahen Aorta gespeichert wird, nur circa 20 % - 33 % des Blutvolumens werden direkt in die Peripherie weitergeleitet (Levick 2003). Diese passive Dehnung ist nur durch die mechanisch elastischen Eigenschaften und daraus resultierende Volumendehnbarkeit der Aorta möglich. Der intravasale Druck der Aorta ist stets höher als der Umgebungsdruck, es entsteht ein transmuraler Druck  $[N/m^2]$ . Dieser erzeugt eine Dehnung der Gefäßwand, welcher die Wandeigenschaften entgegenstehen.

Es gilt die Laplace-Beziehung (transmuraler Druck =  $S \times w/ri$ ) mit folgenden Parametern:  $S$   $[N/m^2]$ , die auf die Wandquerschnittsfläche bezogene Wandspannung;  $w$   $[m]$ , die Wanddicke und  $ri$   $[m]$ , der Innenradius. Dies erklärt, warum Abweichungen von der Physiologie der Aorta in Bezug auf Wanddicke und Innenradius direkte Auswirkungen auf die mechanischen Eigenschaften haben. Auch die Wandspannung beziehungsweise der Grad der Materialbeanspruchung, die von den Komponenten der Arterien-schichten abhängt, steht in diesem direkten Zusammenhang. Die Arteriole kann so Teil des Hochdrucksystems sein und gleichzeitig dünnwandig, da ihr Innenradius klein ist. Eine Möglichkeit, die mechanischen Wandeigenschaften von Arterien zu beschreiben, ist die Volumendehnbarkeit [%] oder Compliance [absoluter Wert]. Compliance ist der Quotient aus der Volumendifferenz und der Differenz des transmuralen Druckes (Compliance =  $\Delta\text{Volumen}/\Delta\text{transmurale Druck}$ ). Ändert sich zum Beispiel der transmurale Druck durch eine Änderung der Wanddicke, dann nimmt

die Compliance ab. Ändert sich die Wandspannung, zum Beispiel durch Alterungsprozesse der Gefäßstrukturen, so ändert sich mit dem transmuralen Druck wiederum auch die Compliance.

Während der Ventrikeldiastole wird das Blutvolumen entspeichert, es wirkt die elastische Retraktion der Gefäßwand, dies in Abhängigkeit zur Compliance. Der durch den Herzzyklus vorgegebene zyklisch-pulsatile Blutfluss wird in einen phasisch-kontinuierlichen umgewandelt. Dies wird als sogenannte Windkesselfunktion der großen elastischen Arterien beschrieben (Belz 1995, Frank 1920, McVeigh et al. 2002). Ein Windkessel ist eine Vorrichtung aus der Feuerwehrtechnik, der analog als Puffer dient, ein kontinuierlicher Wasserfluss wird erreicht. Diese Funktion ist den großen Arterien vorbehalten. Die kleineren, peripher liegenden Blutgefäße sind Arterien beziehungsweise Arteriolen vom muskulären Typ, die aktiv in ihrem Gefäßtonus steuerbar sind, eine niedrigere Compliance aufweisen und so den Widerstandsgefäßen zuzuordnen sind. Die Windkesselfunktion beruht auf einem Modell, wobei die Pufferfunktion der großen Arterien und die Funktion eines einfachen Leitungsrohres separiert werden. Die Pufferfunktion kann so hinreichend erklärt werden. Jedoch gilt weiterhin beim Windkesselmodell die Annahme, dass der Wert der Laufzeitgeschwindigkeit der Druck- beziehungsweise Pulswelle entlang des Arterienbaumes unendlich sei. Um die Einflussgrößen der im Folgenden auch verwendeten Pulswellengeschwindigkeit (PWV) zu erfassen, benutzt man daher ein Modell, das die sich entlang der Gefäße fortpflanzende Charakteristik der Pulswelle berücksichtigt und nicht die oben genannte Trennung beinhaltet. Die von Franck, Bramwell und Hill erstellte Gleichung arbeitet mit einem Parameter, der die Gefäßwandeigenschaften mathematisch fasst. Dieser steht in Abhängigkeit von der Wanddicke, dem Radius und beinhaltet die Druckdifferenz, welche die Volumenänderung bewirkt. Das Wichtigste hierbei ist, je steifer ein Gefäß, desto schneller die PWV und umgekehrt. Die Herzarbeit fließt im steiferen Gefäß nun weniger in die Dehnung der Arterienwand als in die Erhöhung der PWV. Auch bei Gefäßgesunden wird die PWV zur Peripherie hin größer. Dies ist, in Übereinstimmung mit der Franck-Bramwell-Hill-Gleichung, erklärbar durch die verringerte Compliance der kleinen muskulären Arterien und Arteriolen. Diese sind es auch, die einen Anteil von fast 50 % am totalen peripheren Widerstand haben. Trifft nun die Pulswelle auf diesen Widerstand, dann entsteht eine Wellenreflexion (Nürnberger et al. 2003, O'Rourke und Gallagher 1996). Weiterhin tragen die Gefäßabgänge entlang der Aorta und auch die Aortenbifurkation zur Entstehung einer Wellenreflexion bei (Greenwald et al. 1990). In einer Aorta mit verringerter Volumendehnbarkeit wird es also durch die schnellere Pulswelle rascher zu Wellenreflexion kommen, zusätzlich läuft die reflektierte Welle schneller retrograd entlang des Gefäßbaumes. Auch der Pulsdruck (PP) ist direkt abhängig von den elastischen Eigenschaften der Blutgefäße. Der Pulsdruck ist die Amplitude der Blutdruckkurve oder

anders die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck (DBD). Der Pulsdruck erfährt eine Amplifikation zur Peripherie (Bortolotto und Safar 2006, Silbernagel und Despopoulos 2003), diese beträgt bis zu 60 % in der A. femoralis des jungen Menschen (Levick 2003). Gründe für die Amplifikation sind Verringerung der Compliance zur Peripherie und Verringerung des Radius der Aorta. Die Wände der den Widerstandsgefäßen nachgeschalteten Kapillaren und Venolen werden immer dehnbarer, der Pulsdruck fällt stark ab und ist dort bald nicht mehr vorhanden. Weiterhin von Bedeutung ist der mittlere arterielle Druck (MAP). In einer Druckkurve ist die Fläche über der MAP-Linie gleich der darunter, also ist der MAP nicht das arithmetische Mittel aus diastolischem und systolischem Druck. Dementsprechend liegt dieser Wert näher am diastolischen Druck, da die Diastole länger ist. Zwischen der Compliance und dem MAP existiert eine Interaktion, da die großen elastischen Arterien eine nicht lineare Druck-Compliance-Kurve aufweisen. Steigt der intravasale Druck, so verringert sich die Compliance und umgekehrt. Der MAP ist also ein wichtiger Faktor des komplexen Zusammenspiels der Gefäßeigenschaften (McEniery et al. 2007).

Die genannten Parameter tragen unter physiologischen Bedingungen maßgeblich dazu bei, eine optimale ventrikulär-arterielle Kopplung zu erzielen. Die Windkesselfunktion reduziert bedeutend die Herzarbeit, das Blutvolumen muss nicht mit jeder Systole von Null beschleunigt werden. Außerdem wird damit die Blutversorgung des Herzens sichergestellt. Dies ist speziell beim linken Ventrikel der Fall, da hier der Druck in der Systole dazu führt, dass die Gefäße nahe am Endokard komprimiert werden. Der kontinuierliche Blutfluss während der Diastole stellt nun die Hauptkomponente der Blutversorgung dar (Silbernagl und Despopoulos 2003). Das Eintreffen der reflektierten Welle zum Zeitpunkt der Diastole fördert somit die Koronardurchblutung (Levick 2003).

Das Hochdrucksystem ist steuerbar, um die Kreislaufregulation optimal zu gewährleisten. Die Organdurchblutung muss an den Bedarf angepasst werden. Durch Änderungen der Gefäßwandeigenschaften wird die Steuerbarkeit gewährleistet. Variation des Gefäßdurchmessers ist hier von vorrangiger Bedeutung. Die Regulation wird hauptsächlich durch die glatte Gefäßmuskulatur in den kleinen peripheren Gefäßen vorgenommen. Dortige Vasokonstriktion oder Vasodilatation hat jedoch durch die veränderte Hämodynamik Auswirkungen auf das gesamte Blutdrucksystem und ist somit bedeutungsvoll auch für die ventrikulär-arterielle Kopplung.

Der Tonus der glatten Gefäßmuskulatur und somit der Gefäßdurchmesser wird durch lokal-gefäßaktive Substanzen und Hormone beeinflusst. Diese wirken teils direkt, teils wiederum durch lokal-gefäßaktive Mediatoren. Auch die neuronale Steuerung spielt eine wesentliche Rolle. Zum Beispiel wirkt ein lokaler Sauerstoffmangel im Myokard vasodilatierend. Die Bereitstellung von mehr oxygeniertem Blut ist somit gewährleistet. Bunting et al. (1976) haben gezeigt, dass Blutgefäße den Mediator Prostazyklin freisetzen, das vasoaktiv wirkt.



1980 wurde gezeigt, dass Acetylcholin in Anwesenheit des Endothels vasodilatierend wirkt (Furchgott und Zawadzki 1980). Acetylcholin setzt aus dem Endothel Stickstoffmonoxid frei, ebenso die anderen hier auszugsweise genannten vasodilatierenden Botenstoffe Adenosintriphosphat, Endothelin-1, Bradykinin und Histamin. Stickstoffmonoxid hat eine Halbwertszeit von wenigen Sekunden, diffundiert aber schnell in benachbarte, glatte Muskelzellen. Dort führt es zur Erhöhung des Spiegels an cyclischem Guanosinmonophosphat mit dann konsekutiver Absenkung des intrazellulären Kalzium-Spiegels, was die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur bewirkt, es kommt zur Vasodilatation (Axelsson et al. 1979, Silbernagl und Despopoulos 2003). Für Stickstoffmonoxid ist gezeigt worden, dass es auch Einfluss auf die Gefäßwandeigenschaften der großen elastischen Arterien hat (Schmitt et al. 2005). Beim Endothelin-1 zum Beispiel wird deutlich, dass die Wirkung der Substanzen auch davon abhängt, an welchen Rezeptor diese binden. So wurde 1988 entdeckt, dass es über den ET1-A-Rezeptortyp vasokonstriktorisch wirkt (Yanagisawa et al. 1988), während es am ET1-B-Rezeptortyp Stickstoffmonoxid-vermittelt erweiternd wirkt (Cardillo et al. 2000). Gleiches gilt für das gefäßaktive Hormon Adrenalin. Die neuronale Kreislaufregulation bedient sich des Sympathikus, wobei das vasokonstriktorische Noradrenalin wirkt. Vasodilatation wird durch Verringerung des sympathischen Reizes erzielt. Es existieren in Aorta, A. carotis, V. cava, in den Vorhöfen und im linken Ventrikel Druck- und Dehnungssensoren. Im Gebiet der Medulla oblongata und des Pons werden im Sinne einer Rückkopplungsschleife die Informationen dieser Sensoren integriert und im Falle einer Abweichung vom Sollwert Herzfrequenz und Gefäßweite reguliert.

### **1.1.2 Aufbau der großen Arterien**

Die gesunde Aorta eines Erwachsenen hat eine Wanddicke von circa 2,5 mm, einen Innenradius von 12,5 mm und damit eine relative Wanddicke von 0,2, die relative Wanddicke einer Arteriole beträgt 1,0 (Burton 1966). Die mechanischen Eigenschaften wie Steifigkeit beziehungsweise Dehnbarkeit werden hauptsächlich durch die Komponenten Elastin, Kollagen und die glatten Muskelzellen bestimmt. Elastin ist ein sehr stark hydrophobes Protein der extrazellulären Matrix und liegt, aufgebaut zu elastischen Lamellen, größtenteils in der Tunica media. Die Dehnbarkeit des Elastins ist mit der eines Gummibandes vergleichbar. Das um das 100fache steifere Kollagen befindet sich größtenteils in der Tunica adventitia (Shadwick 1999). Die glatten Muskelzellen befinden sich hauptsächlich in der Tunica media. Im Zusammenspiel entsteht eine komplexe dreidimensionale Struktur (Vonesh et al. 1997), welche die nicht lineare Elastizität der Arterien bedingt. So sind für den Gefäßtonus im intravasalen unteren Druckbereich die elastischen Elastinlamellen verantwortlich. Daraus resultiert die größere Dehnbarkeit des Blutgefäßes im unteren Druckbereich im Vergleich zum hohen Druckbereich, wo Kollagenfasern rekrutiert werden, die Dehnbarkeit nimmt dann stark ab (Roach und Burton 1957).

Weiterhin haben die glatten Muskelzellen per se einen modifizierenden Anteil (Bank et al. 1996), ihre Funktion ist im Bereich der großen Arterien nicht so ausgeprägt wie in den kleinen peripheren Gefäßen.

## 1.2 Arterielle Steifigkeit

Die mechanischen Wandeigenschaften der Arterien sind von Geburt an und besonders im Alter stetigen Änderungen unterworfen, die ihre Funktion im Kreislaufsystem beeinflussen. Schon 1881 hat Roy die im Alter steifer werdenden Arterienwände beschrieben (Roy 1881). Die nachlassende Dehnbarkeit der großen elastischen Arterien, die jedoch auch durch verschiedene Erkrankungen entstehen kann, wird immer mehr als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse erkannt. Arterielle Steifigkeit ist also das Unvermögen der Arterienwand, auf eine Volumenänderung mit einer gewissen Dehnung der Gefäßwand zu reagieren, die Wand bleibt starr. Im Deutschen wird analog der Begriff arterielle Steifheit oder verminderte Volumendehnbarkeit verwendet. Im Englischen wird hauptsächlich der Begriff *arterial stiffness* gebraucht.

### 1.2.1 Epidemiologie, Risikofaktoren, Pathophysiologie

Ein Hauptrisikofaktor für arterielle Steifigkeit ist das Alter, womit deutlich wird, dass auch die Prävalenz im Alter nahezu regelhaft deutlich zunimmt. Anhand der PWV als einer Messgröße von arterieller Steifigkeit wurde dies an Personen im Alter von 3 – 89 Jahren gezeigt (Avolio et al. 1983). Es ist zu beachten, dass die Probanden Asiaten waren, dort ist Atherosklerose selten. Ebenso konnte an einer gesunden Subkohorte der Framingham Studie gezeigt werden, dass das Lebensalter der stärkste unabhängige Prädiktor für arterielle Steifigkeit ist (Mitchell et al. 2004). Auch anhand der Pulswellenreflexion wurde an 4001 gesunden Probanden im Alter von 18 – 90 Jahren gezeigt, dass das Alter signifikant die arterielle Steifigkeit beeinflusst, hier in einer nicht linearen Funktion (McEniery et al. 2005). In einer Längsschnittstudie über 6 Jahre wurde gezeigt, dass die PWV zusätzlich ab dem 50. Lebensjahr nochmals deutlicher zunimmt (Benetos et al. 2002). Hypertonus ist ein weiterer entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung von arterieller Steifigkeit. Durch die nicht lineare Beziehung von intravasalem Druck und Compliance ist erklärbar, warum es eine komplexe Interaktion zwischen Hypertonus und arterieller Steifigkeit gibt. Liegt arterielle Steifigkeit vor, da Hypertonus vorliegt, oder umgekehrt, ist die Frage. Beim essentiellen Hypertonus wurde eine erhöhte PWV im Vergleich zur normotonen Kontrollgruppe festgestellt (Safar und Laurent 1993). Die invasive, aortale Impedanzmessung, welche ein Index der Compliance ist, zeigte entsprechend eine arterielle Steifigkeit in der hypertensiven Gruppe (Nichols et al. 1986). Der Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und dem Vorliegen eines isoliert systolischen Hypertonus wurde mehrfach gezeigt (McEniery et al. 2007). Es wurde durch PWV-Messung zudem auch an

Gesunden gezeigt, dass der MAP invers mit der aortalen Compliance korreliert. Dies ist alters- und geschlechtskorrigiert (Lehmann et al. 1993).

Diabetes mellitus ist des Weiteren ein wichtiger Risikofaktor für die eventuelle Entstehung von arterieller Steifigkeit, es korreliert arterielle Steifigkeit mit der diabetischen Stoffwechsellage (Henry et al. 2003). Mit Hilfe von Messung des Pulsdrucks und der PWV haben Lacy et al. einen deutlichen Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 gezeigt (Lacy et al. 2004).

Ablagerungen von Lipidplaques und inflammatorische Prozesse, bedingt durch Atherosklerose beziehungsweise Hyperlipidämie, führen nicht konsequenterweise zu arterieller Steifigkeit. Van Popele et al. zeigten den Zusammenhang von arterieller Steifigkeit der großen Arterien und Atherosklerose (van Popele et al. 2001). Doch im Gegensatz dazu war keine pathologische arterielle Steifigkeit in einem jungen Kollektiv mit isolierter familiärer Hypercholesterinämie nachweisbar (Lehmann et al. 1992). Da der Prozess der Atherosklerose die Eigenschaft der Gefäßwand in einer variablen und komplexen Weise ändert und zudem die Lipidplaques an der Aortenwand stellenweise auftreten, bleiben bei der Klärung der Assoziation mit arterieller Steifigkeit Unklarheiten.

Aortale Steifigkeit ist vermehrt zu finden bei Patienten mit einer zwei- und dreifach koronaren Herzkrankheit (KHK), dies im Vergleich zu Probanden mit normalen Koronarien und einfach-KHK (Triposkiadis et al. 1993). Das Vorliegen einer KHK ist zum einen ein Risikofaktor für arterielle Steifigkeit, doch ist es auch bereits eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung. In dieser Arbeit ist das Vorliegen einer KHK ein Ausschlusskriterium, da der Zusammenhang von arterieller Steifigkeit mit der diastolischen Funktionsstörung untersucht wird.

Weiterhin ein unabhängiger Risikofaktor, besonders unter Ausschluss von Blutdruck und Alter, ist eine reduzierte Kreatinin-Clearance. Dies legt die Verknüpfung zwischen Gefäßsteifigkeit der großen Arterien und gestörter renaler Funktion nahe (Safar et al. 2004). Geschlecht und Körpergröße sind schwer trennbar, wenn es um ihren Zusammenhang mit arterieller Steifigkeit geht. Zusätzlich ist der Menopausenstatus bei Frauen zu beachten. Durch die durchschnittlich geringere Körpergröße von Frauen kommt es zum früheren Eintreffen der reflektierten Welle zurück in die Aorta ascendens. Es wurde gezeigt, dass dies mit arterieller Steifigkeit assoziiert ist (Smulyan et al. 1998). Dies ist hier jedoch nicht mit verringerter Compliance in Verbindung zu bringen. Vielmehr ist die Compliance bei prämenopausalen Frauen in den Femoralarterien erhöht, aber nicht in der Aorta. Bei postmenopausalen Frauen und gleich alten Männern ist die Compliance überall gleich. Der Effekt der frühen Wellenreflexion bleibt bestehen (London et al. 1995). Erbkrankheiten, wie das Marfan-Syndrom, Williams-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom Typ 4 geben durch ihren Einfluss auf arterielle Steifigkeit Einblick auf genetische Faktoren. Diese als Risikofaktoren sind jedoch noch weitgehend unklar (Laurent et al. 2005).

Als bedeutende Risikofaktoren des Lebensstils sind bestimmte Ernährungsgewohnheiten, Adipositas und Bewegungsmangel zu nennen. Sowohl verringerte Salzaufnahme (Avolio et al. 1986) als auch erhöhte Aufnahme von Knoblauchpulver (Breithaupt-Grögler et al. 1997) wirken sich positiv auf die Gefäßwandeigenschaften aus, was auf bestimmte Ernährungsgewohnheiten als Risikofaktor für arterielle Steifigkeit schließen lässt. Übergewicht und speziell ein übermäßiger Anteil von viszeralem Fett ist assoziiert mit arterieller Steifigkeit (Sutton-Tyrrell et al. 2001). Es wurde gezeigt, dass physische Fitness mit verringerter arterieller Steifigkeit korreliert. Athleten gleichen Alters hatten eine geringere arterielle Steifigkeit als die Untrainierten (Vaitkevicius et al. 1993).

Es ist zu beachten, dass zwischen arterieller Steifigkeit und den Risikofaktoren komplexe Interaktionen bestehen, die teilweise nicht vollständig verstanden sind. Auch die Risikofaktoren selbst stehen in einem komplexen Zusammenspiel. Es ist also notwendig, einzelne Risikofaktoren zur Klärung von Zusammenhängen auszuschließen oder rechnerisch eine Adjustierung vorzunehmen.

Arterielle Steifigkeit führt im Kreislaufsystem zu pathophysiologischen Prozessen, diese sind gut an Veränderungen des PP zu zeigen. Die im Alter vorliegende beziehungsweise durch andere Risikofaktoren bedingte arterielle Steifigkeit führt zur geringer werdenden Amplifikation des PP. Dies ist durch den isolierten Anstieg des systolischen Blutdrucks zu erklären. Es ist zu beachten, dass der zentrale, aortale Pulsdruck steigt und nicht die Amplifikation in der Peripherie nachlässt. Der diastolische Blutdruck, also der Blutdruck bei geschlossener Aortenklappe, hängt ab von Compliance und Wellenreflexion. Trotz geringerer Compliance erhöht sich dieser relativ zum systolischen Druck weniger (Smulyan et al. 2001). Dies da zum einen aufgrund der gestörten Windkesselfunktion, in der Diastole weniger Volumen abgegeben wird. Zum anderen, da die Erhöhung der Druckkurve durch die verfrüht eintreffende, reflektierte Welle nun den systolischen Wert erhöht (Mackenzie et al. 2002). Die Blutdruckkurve steigt wenig an der Basis, sondern nur der systolische Gipfel steigt, somit der PP. Auch das Schlagvolumen des Herzens bedingt den systolischen Blutdruck, das Schlagvolumen bleibt jedoch in diesem Zusammenhang unverändert.

Durch die frühe Wellenreflexion in die Systole muss das Herz nun zusätzlich gegen diese Drucksteigerung arbeiten, es steigt die Herzarbeit (O'Rourke und Kelly 1993). Arterielle Steifigkeit bedingt weitere Steigerung der Herzarbeit dadurch, dass weniger ein kontinuierlicher Blutfluss vorliegt, es muss also bei jeder Systole mehr Beschleunigungsarbeit geleistet werden. Dies alles zusätzlich unter dem Vorzeichen einer verminderten Blutversorgung durch die Koronararterien. Deren Blutfluss ist, bedingt durch die frühe Wellenreflexion, nun in der wichtigen Phase der Diastole verringert.

### 1.2.2 Arterielle Steifigkeit und Gefäßwandveränderungen

Verantwortlich für arterielle Steifigkeit sind pathologische Prozesse innerhalb der extrazellulären Matrix, verbunden mit Zunahme der Intima-Media-Dicke und Endotheldysfunktion. Es besteht unter physiologischen Bedingungen ein optimales Verhältnis von Kollagenfasern und Elastin; ein dynamischer Prozess von Synthese und Abbau hält dieses in Balance. Bei arterieller Steifigkeit steigt der Anteil des Kollagens, das zudem nach Synthetisierung zu einem unorganisierten Verband mit gestörter Funktion zusammengelagert wird. Durch eine hohe Anzahl an Dehnungen kommt es zu Änderungen beim Elastin, was im Alter eine Rolle spielt. Aber auch durch zu starke Dehnung kommt es zu ungünstigen Veränderungen, beachte Hypertonus. Die Elastinfasern brechen und die mechanischen Eigenschaften der großen Gefäße werden nun hauptsächlich durch das steifere Kollagen bedingt. Matrix-Metalloproteasen spalten Kollagen und Elastin und beeinflussen so auch das Gleichgewicht der extrazellulären Matrix (Zieman et al. 2005). Makrophagen als Spiegel inflammatorischer Prozesse, produzieren Matrix-Metalloproteasen sowie Zellen des Gefäßes selbst. Eine weitere Rolle spielen *advanced glycation endproducts*, die pathologische Querverknüpfungen zwischen Kollagenfasern sowie zwischen Elastin herstellen. Es wird so Kollagen noch steifer und das elastischere Elastin nicht funktionsgerecht verknüpft. Schäden der Endothelfunktion machen sich durch veränderten Tonus der glatten Muskelzellen bemerkbar. So ist die vasodilatierende Reaktion auf Acetylcholin verringert. Die Produktion von Mediatoren wie Prostazyklin oder Stickstoffmonoxid ist erniedrigt, zusätzlich die des vasokonstriktorischen Endothelin erhöht. Eventuell vorliegende Atherosklerose spielt eine Rolle, indem diese eine erhöhte Intima-Media-Dicke zur Folge hat und mit Endotheldysfunktion vergesellschaftet ist (Najjar et al. 2005).

### 1.2.3 Messung von arterieller Steifigkeit

Bei der Messung von arterieller Steifigkeit ist zu unterscheiden zwischen Methoden, welche die systemischen, regionalen oder lokalen Gefäßwandeigenschaften widerspiegeln. Weiterhin gibt es eine indirekte Methode über Wellenreflexion. Es liegen invasive und nicht invasive Methoden vor und es gibt je nach Messtechnik eine Vielzahl von Parametern, diese sind nur eingeschränkt miteinander vergleichbar (McVeigh et al. 2002).

Systemischen Messungen liegen Modelle analog der Elektrik mit Kapazität und Widerstand zugrunde, wobei viele theoretische Annahmen getroffen werden. Die PWV ist der führende Parameter bei Messung von regionaler arterieller Steifigkeit. Diese Methode ist weit verbreitet und bietet eine direkte Messung von arterieller Steifigkeit. Regional bedeutet hier meist Erhebung an Aorta ascendens bis A. femoralis. Es werden Pulswellenkurven aufgezeichnet, meist an Messpunkten von A. carotis und A. femoralis. Die Zeitdifferenz ( $\Delta t$ )

zwischen dem Fuß der beiden Pulscurven und die Distanz zwischen den jeweiligen Aufzeichnungsstellen (D) ergibt die aorto-femorale-PWV ( $PWV [m/s] = D [m] / \Delta t [s]$ ).

Die synchrone Aufzeichnung der Pulswellen kann durch zwei transkutane Drucksensoren an den Arterien synchron erfolgen. Die sequenzielle Messung erfolgt Elektrokarogramm (EKG) getriggert (SphygmoCor®). Diese nicht-invasive Methode steht der selten verwendeten, invasiven Aufzeichnung mittels Katheter gegenüber. Die Wellenaufzeichnung kann auch durch Ultraschall-doppler-Sonden vorgenommen werden. Insgesamt eignet sich die PWV-Messung am besten zur Verwendung in größeren Kohorten.

Lokale arterielle Steifigkeit wird hauptsächlich an oberflächlich liegenden Arterien, zum Beispiel der A. carotis oder A. brachialis, mittels Ultraschall gemessen. Bestimmte Bereiche der Aorta werden auch per Magnetresonanztomographie vermessen. Grundlage ist die möglichst simultane Messung von Änderungen des Gefäßdurchmessers und die gleichzeitige Erfassung der Druckänderungen während der Systole. Unter der Annahme, das gemessene Gefäß ist kreisförmig, lässt sich auch die Differenz der Lumenfläche errechnen. Als Parameter dient die *distensibility*, die relative Veränderung der Lumenfläche bei gegebener lokaler Druckänderung. *Peterson elastic modulus* ist der Kehrwert der *distensibility*. Compliance beschreibt in diesem Zusammenhang den absoluten Wert der Lumenänderung (Laurent et al. 2006). Es ist zu beachten, dass die hier beschriebene Compliance nicht mit der oben verwendeten gleichzusetzen ist. Der *stiffness index*  $\beta$  bezieht die Änderungen zwischen Diastole und Systole mit ein. Die beschriebenen Parameter erfassen die Wandeigenschaften des gesamten Arterienabschnitts. Da Ultraschall auch die Möglichkeit bietet, die Intima-Media-Dicke zu ermitteln, kann auch die mechanische Eigenschaft der Wand selbst ermittelt werden, repräsentiert durch *Young's elastic modulus* (Mackenzie et al. 2002). Lokal gemessene arterielle Steifigkeit ist eine direkte Methode ohne theoretische Modelle und eignet sich für pathophysiologische, pharmakologisch, therapeutische Fragestellungen.

Die Pulswellenanalyse (PWA) ist eine indirekte Methode. Sie kann mittels Katheter invasiv erfolgen oder über einen transkutanen Drucksensor nicht invasiv an der A. carotis oder A. radialis. Bei Messung an der A. radialis wird unter Verwendung einer general-transfer-function die zentrale, aortale Druckkurve errechnet (SphygmoCor®). Es ist als Maß der arteriellen Steifigkeit von Bedeutung der zentrale Pulsdruck, der zentrale systolische Druck sowie der *augmentation index* (AIx). Der AIx beschreibt prozentual die durch Wellereflexion bedingte Erhöhung der systolischen Kurve in Bezug auf den Pulsdruck. Liegt aortal Gefäßsteifigkeit vor, so trifft die reflektierte Welle früher zurück ein, erhöht den systolischen Anteil der Pulscurve, der AIx steigt. Der AIx wird auch beeinflusst durch Änderungen des peripheren Widerstandes, Körpergröße und der Herzfrequenz, dies ist bei der Auswertung zu beachten.

Die Kombination von PWV-Messung, durch PWA erhobene, zentrale Druckwerte und Alx bieten sich ergänzende Informationen über arterielle Steifigkeit.

#### **1.2.4 Arterielle Steifigkeit als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Therapie**

Arterielle Steifigkeit, erhoben durch verschiedene Methoden, stellt einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Zum Beispiel stehen PP und kardiovaskuläre Mortalität im Zusammenhang (Benetos et al. 1998, Williams et al. 2006). Es ist gezeigt worden, dass die aortale PWV ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist (Willum-Hansen et al. 2006). Weiterhin wurde gezeigt, dass der Alx mit dem Auftreten von KHK assoziiert ist (Weber et al. 2004).

Im Hinblick auf die Therapie der arteriellen Steifigkeit gibt es mehrere Ansätze (McVeigh et al. 2002, Zieman et al. 2005). So ist einmal der Bereich der Lebensstiländerungen zu nennen, mit Gewichtsreduktion, reduzierter Salzaufnahme oder auch sportlicher Aktivität. Auf pharmakologischer Seite sind die klassischen Antihypertensiva, wie Diuretika, beta-Blocker, ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten und Kalziumkanalblocker zu nennen. Weiterhin spielen eine Rolle Nitrate, den Lipidstatus modifizierende Statine, Antidiabetika wie die Glitazone und neuere Medikamente, die ihren Ansatzpunkt an den *advanced glycation end products* haben. Es wurde an allen genannten Medikamenten gezeigt, dass diese arterielle Steifigkeit reduzieren (Laurent et al. 2006).

### **1.3 Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion**

#### **1.3.1 Herzzyklus, Definition und Terminologie – diastolische versus systolische Funktionsstörung**

In dieser Arbeit wird der Schwerpunkt auf den linken Vorhof und die linke Kammer gelegt. Die für den Blutfluss wesentliche Pumpfunktion des Herzens lässt sich in unterschiedliche Aktionsphasen gliedern. Schließen sich die Segelklappen zwischen Vorhof und Kammer, so beginnt die Systole mit der isovolumetrischen Anspannungsphase, gefolgt von der Austreibungsphase. Es entsteht hierbei der systolische Blutdruck. Da die Flussgeschwindigkeit ebenfalls ihr Maximum erreicht, wird jetzt der größte Teil des Schlagvolumens ausgeworfen. Das Blut der linken Kammer wird nicht komplett ausgeworfen, ein Restvolumen verbleibt. Das Verhältnis zwischen ausgeworfenem Volumen und Restvolumen ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF), sie beträgt in Ruhe circa 65 % - 70 %. Der Druck der linken Herzkammer wird geringer als derjenige in der Aorta ascendens, die Aortenklappe schließt und die Systole endet.

Es beginnt die Diastole mit der isovolumetrischen Entspannungsphase. Der Druck in den wieder gefüllten Vorhöfen steigt, die Segelklappen öffnen und die frühdiastolische rasche

Füllungsphase beginnt, in welcher die Ventrikel bereits zu 80 % wieder passiv gefüllt werden. Die spätdiastolische Füllungsphase mit der Vorhofkontraktion schließt sich an, die zu circa 15 % aktiv zur Füllung beiträgt. Dies alles in Ruhe, bei erhöhter Herzfrequenz wird die Diastole zulasten der passiven Füllungsphasen verkürzt (Silbernagl und Despopoulos 2003). Die Diastole wird maßgeblich beeinflusst durch die aktive Relaxation des Ventrikels und dessen passive Steifigkeit.

Herzinsuffizienz ist der klinische Symptomkomplex, bedingt durch eine Funktionsstörung des Herzens. Grundlegend ist dabei, dass zum einen ungenügender Blutabtransport mit Stauung in Organen und Interstitium vorliegt. Zum anderen werden Organe nicht genügend perfundiert. Es liegen standardisierte Kriterien zur klinischen Diagnose einer Herzinsuffizienz vor, so die Framingham Kriterien (McKee et al. 1971). Die dem zugrunde liegende Pathophysiologie lässt systolische Herzinsuffizienz und diastolische Herzinsuffizienz unterscheiden.

Liegt eine systolische Störung vor, so findet ein Umbau des Ventrikels hin zu exzentrischer Hypertrophie und folgender Dilatation statt. Die Kontraktilität der Kardiomyozyten ist vermindert. Das Ventrikelvolumen steigt und es kann weniger Blutvolumen in das Hochdrucksystem gepumpt werden. Der endsystolische Druck ist vermindert, die Ejektionsfraktion sinkt (Kitzman et al. 2002).

Bei der diastolischen Störung sind die systolischen Eigenschaften des Herzens wenig bis überhaupt nicht beeinträchtigt (Baicu et al. 2005), die LV-EF liegt bei über 50 %, welches die Grenze für eine normale systolische Funktion darstellt (Vasan und Levy 2000). Das enddiastolische Volumen ist im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nicht erhöht beziehungsweise etwas vermindert. Eine wesentliche Beobachtung ist, dass der Druck im linken Ventrikel zu jeder Zeit der Diastole erhöht ist. Hervorzuheben ist der hauptsächlich verwendete linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) (Zile et al. 2004). Treten zur diastolischen Funktionsstörung Herzinsuffizienzsymptome hinzu, so spricht man von Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF). Der linke Ventrikel ist bei der diastolischen Funktionsstörung häufiger hypertrophiert. Definitionsgemäß liegt bei einem linksventrikulären Masseindex (LVMI) größer 95/125 g/m<sup>2</sup> (Frauen/Männer) Hypertrophie vor, was bei 40 % der Patienten mit HFpEF der Fall war. Des Weiteren hatten 40 % einen erhöhten Wanddurchmesser sowie 60 % eine relative Wanddicke von über 45 %, was in Zusammenfassung für eine konzentrische Hypertrophie spricht. Jedoch war bei 34 % kein erhöhter Wanddurchmesser, noch ein erhöhter LVMI feststellbar (Baicu et al. 2005).

Die aktive Relaxation des linken Ventrikels ist gestört, gezeigt durch invasive Messungen. So ist die frühdiaastolische Phase der isovolumetrischen Entspannung verlängert und der Druckabfall unvollständig. Die spätdiastolische Phase der Vorhofkontraktion ist kompensatorisch verlängert. Weiterhin ist gezeigt, dass die passive Kammersteifigkeit oder



auch Kammercompliance gestört ist, es wurde eine erhöhte Kammersteifigkeitskonstante gemessen (Zile et al. 2004).

Es existiert bis jetzt keine einheitliche Terminologie bezüglich der diastolischen Funktionsstörung. Der in dieser Arbeit verwendete Terminus diastolische Dysfunktion (DDF) beschreibt die asymptomatische Form der diastolischen Störung, sie ist nur durch spezielle Diagnostik fassbar. Die hier ebenso verwendete Begrifflichkeit HFpEF umschreibt das zusätzliche Vorliegen von Symptomen der Herzinsuffizienz bei vorliegender diastolischer Dysfunktion; in anderen Arbeiten wird auch der Begriff diastolische Herzinsuffizienz eingesetzt. Herzinsuffizienz, verursacht durch Klappenerkrankungen, pathologische Prozesse am Perikard oder anderweitige Stauungen innerhalb des Kreislaufs sollte aufgrund anderer Pathophysiologie von genannten Begrifflichkeiten differenziert werden.

### **1.3.2 Prävalenz, Epidemiologie und Ursachen**

Die Rotterdam-Studie mit 5540 Probanden zeigt eine Prävalenz von chronischer Herzinsuffizienz im Mittel von 3,9 % in der Allgemeinbevölkerung, dies ohne Geschlechtsunterschied und mit dem Alter zunehmend (Mosterd et al. 1999). In einer Studie an 556 Herzinsuffizienzpatienten lag zu 84 % ein Hypertonus und zu 79 % Hyperlipidämie vor. 62 % waren oder sind Raucher und 37 % hatten Diabetes mellitus (Bursi et al. 2006). Bei Unterteilung der Patienten mit Symptomen der Herzinsuffizienz ist wiederum im Mittel eine Prävalenz der HFpEF von 54 % (40 % - 71 %) festzustellen (Owan und Redfield 2005). Es steigt der prozentuale Anteil der HFpEF an allen Herzinsuffizienzpatienten deutlich mit dem Alter (Zile und Brutsaert 2002). Im Vergleich zwischen HFpEF und systolischer Herzinsuffizienz ist gezeigt, dass Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion häufiger Frauen sind, häufiger einen Hypertonus haben und älter sind (Bursi et al. 2006).

Die pathophysiologischen Zusammenhänge einer DDF sind weiter nicht ausreichend geklärt. Aus rein epidemiologischer Sicht lassen sich als Hauptursachen eine altersbedingte Compliancestörungen des linken Ventrikels (Arbab-Zadeh et al. 2004) und arterielle Hypertonie mit folgendem Umbau des linken Ventrikels (Angeja und Grossman 2003) feststellen. Weiterhin als Ursache kommen in Frage die KHK mit Myokardischämie und damit verbundener Relaxationsstörung. Weitere mögliche Ursachen können die diabetische, hypertrophe oder restriktive Kardiomyopathie sein. Auch das obstruktive Schlafapnoesyndrom ist mit DDF assoziiert (Fung et al. 2002). Störungen der ventrikulär-arteriellen Kopplung bedingt durch arterielle Steifigkeit und die damit verbundenen Veränderungen des Ventrikels sind eine mögliche Ursache. Die Untersuchung dieses möglichen Zusammenhanges ist Gegenstand dieser Arbeit.

### 1.3.3 Pathophysiologie

Pathologische Veränderungen der Kardiomyozyten, der extrazellulären Matrix und der nachfolgenden Gefäße können der DDF zugrunde liegen. So findet eine Hypertrophie der Kardiomyozyten statt. Dieses zelluläre Remodelling führt auch zu funktionellen Veränderungen. Dies betrifft unter anderem die für die regelrechte Kontraktion wichtige Kalziumhomöostase. Es wurde gezeigt, dass bei DDF der systolische Kalziumabfall verzögert ist und folgend die diastolische Konzentration zu hoch ist (Hasenfuß und Pieske 2002). Es wurde weiterhin eine erhöhte Steifigkeit von Kardiomyozyten aus Herzen mit diastolischer Störung nachgewiesen (Borbély et al. 2005). Das Interstitium ist beteiligt durch verstärkte Fibrosierung und Verschiebungen der Kollagenfaserbalance hin zu steiferen Kollagentypen. Weiterhin spielen hier, wie auch bei arterieller Steifigkeit, *advanced glycation endproducts* eine Rolle. Es entstehen unerwünschte Kollagenquervernetzungen (Kass et al. 2004). Auch eine erhöhte Nachlast, zum Beispiel bedingt durch arterielle Steifigkeit beziehungsweise Wellenreflexion, interagiert mit der Relaxationsfähigkeit des Ventrikels (Iketani et al. 1998).

Aufgrund der beschriebenen Veränderungen kommt es dazu, dass der in der Diastole gestörte Ventrikel bei gleichem Volumen höhere Füllungsdrücke aufweist, die Druck-Volumen-Kurve verschiebt sich aufwärts. Aufgrund dessen wird sich bei einer Druckänderung eine nur geringe Änderung des Volumens ergeben. Dies erklärt unter anderem das Herzinsuffizienzsymptom Dyspnoe, da nun die Entstehung einer pulmonalvenösen Stauung begünstigt wird. Der ähnliche Mechanismus spielt eine Rolle bei der Entstehung der Belastungsunfähigkeit. Im Herz mit diastolisch gestörter Funktion ist somit auch der Frank-Starling-Mechanismus zur Regulation des Herzschlagvolumens eingeschränkt. Es kann durch die erhöhten Ventrikeldrücke der Ventrikel unter Belastung nicht mehr Volumen aufnehmen, das endsystolische Volumen kann der Belastung nicht angepasst werden (Zile et al. 2004).

### 1.3.4 Diagnostik

Zur Diagnose einer DDF müssen eine normale Ejektionsfraktion und die gestörte Kammercompliance nachgewiesen werden. Zur Diagnose der HFpEF müssen zusätzlich Symptome von Herzinsuffizienz vorliegen, die hauptsächlich durch klinische Untersuchungen zu eruieren sind. EKG und Röntgen-Thorax können weitere Informationen liefern. Die LV-EF lässt sich durch standardisierte echokardiographische Messungen bestimmen (Lang et al. 2005).

Zum Nachweis einer DDF können invasive und nicht invasive Verfahren benutzt werden.

Die technisch-apparativ aufwendige Herzkatheteruntersuchung liefert zwar zuverlässige hämodynamische Messungen, ist jedoch zu dieser Fragestellung nicht im großen Maße einsetzbar.

Folgende Parameter sind in diesem Zusammenhang bedeutend: Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) oder des pulmonalkapillären Verschlussdrucks, Verminderung der Druckabfallgeschwindigkeit, Verlängerung der Zeitkonstante des isovolumetrischen linksventrikulären Druckabfalls (Tau). Weiter relevant ist die Verminderung der schnellen frühdiastolischen Füllungsrate und Zunahme der myokardialen Steifigkeitskonstante (Pieske 2006).

Das nicht invasive Verfahren der Wahl ist die transthorakale Echokardiographie. Es können zunächst einmal nicht den Herzmuskel betreffende Ursachen einer DDF ausgeschlossen werden. Es können die Ventrikeldimensionen vermessen werden und so kann festgestellt werden, ob eine Hypertrophie vorliegt und ob diese konzentrisch oder exzentrisch ist, was für eine systolische Störung sprechen würde. Doch die konzentrische Hypertrophie liegt nicht regelhaft bei DDF vor. Mithilfe der Doppler-Echokardiographie kann die Geschwindigkeit des Blutflusses bestimmt werden. Die Technik der Erhebung der relevanten Parameter ist im Methodenteil aufgeführt. Das transmitrale Einstromprofil, repräsentiert durch E- und A-Welle, liefert Hinweise auf DDF dahingehend, dass die passive frühdiastolische Füllung vermindert ist und die aktive Füllung durch den Vorhof steigt. Im schweren Stadium der DDF ist diese gegen die hohen Ventrikeldrücke erschöpft. Die Dezelerationszeit der E-Welle (EDT), die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), Pulmonalvenenflussgeschwindigkeit zum Zeitpunkt der Systole (S) und Diastole (D), sowie die Geschwindigkeit der Flusspropagation während initialer Füllung ( $V_p$ ) liefern weitere Informationen. Diagnostisch entscheidende Hinweise gibt der Gewebedoppler im Bereich des medialen beziehungsweise lateralen Mitralanulus. Es wird die frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit gemessen ( $e'$ ). Der Quotient aus der frühdiastolischen mitralen Einstromgeschwindigkeit (E) und  $e'$  korreliert sehr gut mit dem LVEDP. Da beide Parameter altersabhängig und von den diastolischen Eigenschaften des Ventrikels beeinflusst werden, ist  $E/e'$  als Quotient unabhängig davon. Es ist gezeigt worden, dass  $E/e'$  zur nichtinvasiven Bestimmung des LVEDP dient (Nagueh et al. 1997). Ein  $E/e'$  über 15 zeigt erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck an (Ommen et al. 2000). Es existieren mehrere Diagnostikschemas zur Bestimmung und Graduierung der DDF beziehungsweise HFpEF. In dem von uns verwendeten Schema nach Nagueh et al. (2009) sind die am stärksten etablierten Annahmen vereint.

Bei hämodynamischer Belastung von Vorhof und/oder Ventrikel werden natriuretische Peptide frei. Darunter das *brain natriuretic peptide* (BNP) beziehungsweise das N-terminale Fragment der Vorform des *brain natriuretic peptide* (NTproBNP), die in einigen Schemata zur Diagnose der DDF eingesetzt werden, die Grenzwerte sind teils unterschiedlich. Magnetresonanztomographie des Herzens bietet der Echokardiographie gleichwertige Möglichkeiten zur Erfassung von DDF. Die freie Wahl der Schnittachse, bessere Messbarkeit kleiner Masse- und Volumenänderung und einige der Magnetresonanztomographie

vorbehaltene Parameter machen es der Echokardiographie überlegen. Aufgrund von Kosten und Verfügbarkeit ist es noch nicht im Routineeinsatz.

### **1.3.5 Therapie und Prognose**

Es konnte für HFpEF bis heute keine effektive Therapie in Bezug auf eine Reduzierung von Mortalität und Morbidität etabliert werden. Es wird die leitliniengerechte Einstellung von Hypertonus und einer myokardialen Ischämie empfohlen. Die Herzfrequenz-beziehungsweise Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern, zum Beispiel mittels beta-Blocker, sollte erfolgen (McMurray et al. 2012). Durch körperliches Training konnten positive Effekte erzielt werden (Edelmann et al. 2011). Eine Therapie der Symptome sollte erfolgen.

Es wurde gezeigt, dass HFpEF unabhängig von Alter, Geschlecht und LV-EF mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist (Redfield et al. 2003). Die Prognose der HFpEF ist insgesamt eher schlecht. So zeigten Bhatia et al., dass die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit HFpEF bei 22,2 % liegt (Bhatia et al. 2006). In einer anderen Studie betrug die 6-Monate Mortalitätsrate 16 %, sowohl bei HFpEF-Patienten als auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion. Die erwartete Mortalität bei den Probanden ohne Herzinsuffizienz beträgt 3 % - 4 % (Bursi et al. 2006).

Aufgrund dieser Daten erscheint es notwendig, weiter nach ätiologischen Zusammenhängen in Bezug auf die DDF zu suchen, um potenzielle Therapien zu entwickeln.

## 1.4 Fragestellungen

Der Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und DDF beziehungsweise HFpEF als symptomatischer Form ist trotz einiger Studien zu diesem Thema bisher nicht vollständig verstanden worden. Es existieren Untersuchungen zur Erueierung dieses Zusammenhanges, jedoch liegt ein heterogenes Studiendesign vor. Die untersuchten Kollektive unterscheiden sich ebenso, wie die Verfahren zur Bestimmung der arteriellen Steifigkeit. Auch die Methoden zur Diagnose einer HFpEF sind heterogen, beziehungsweise wurden unterschiedlichste Definitionen angewandt. Aus diesem Grund war es Ziel der vorliegenden Arbeit, den Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und HFpEF an einem gering vorselektierten, größeren Kollektiv und unter Verwendung eines aktuellen, stark etablierten Diagnostikschemas zu beleuchten.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

In welchem Maße wirken sich kardiovaskuläre Risikofaktoren auf die verschiedenen durch Tonometrie gewonnenen Parameter der arteriellen Steifigkeit aus?

Gibt es einen Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken als pathophysiologisches Korrelat einer HFpEF in einem kardiovaskulären Risikokollektiv?

Wie ist, insbesondere im Hinblick auf die unterschiedlichen Klassifizierungsverfahren hinsichtlich der HFpEF, ein möglicher Zusammenhang von arterieller Steifigkeit und HFpEF im Kontext anderer Studien zu bewerten?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Probandenkollektiv

Die untersuchten Probanden sind alle Teil des Kollektivs des „Kompetenznetzwerk Herzinsuffizienz“ (KNHI), genauer des Teilprojekt 7, diastolische Herzinsuffizienz, Studienzentrum Göttingen. Hierbei handelt es sich um ein hausärztlich rekrutiertes Risikokollektiv, in welchem die Probanden mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen. Die Risikofaktoren wurden mithilfe eines vom Untersucher auszufüllenden Fragebogens erfragt. Eine arterielle Hypertonie besteht in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (Whitworth et al. 2003), wenn arterieller Blutdruck > 140 mmHg systolisch und/oder > 90 mmHg diastolisch hausärztlich dokumentiert sind oder bereits eine antihypertensive Therapie besteht. Der Risikofaktor Diabetes mellitus liegt vor zum einen, wenn eine Therapie mit Insulin beziehungsweise Antidiabetika durchgeführt wird, zum anderen anamnestisch erfragt. Eine Hyperlipidämie liegt vor bei medikamentöser Therapie oder bei positiver anamnestischer Angabe. Momentaner Nikotinabusus wurde erfragt und als Nichtraucher sind Probanden erfasst, die niemals geraucht haben. Zeitraum der Datenerhebung war Ende 2006 bis Mai 2007.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter ≥ 50 Jahre</li> <li>- Vorliegen von mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor</li> <li>- LV-EF ≥ 50 %</li> <li>- Sinusrhythmus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dokumentierte KHK</li> <li>- signifikante Stenose der Art. brachialis</li> <li>- signifikante Stenose der Art. subclavia</li> <li>- primär pulmonale Erkrankung</li> <li>- Arrhythmien</li> <li>- höhergradige Herzklappenvitien (&gt; Grad II)</li> <li>- Marfan-Syndrom</li> </ul>

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien des Probandenkollektivs

Ein Teil der Probanden hatte anamnestisch keine Risikofaktoren nach den genannten Kriterien, eine Kontrollgruppe war initial vorgesehen. Es zeigte sich jedoch, dass eine große Zahl dieser Probanden eine diastolische Funktionsstörung aufweist. Aus diesem Grund erfolgte eine Zusammenführung und eine Gruppierung erfolgte in Gruppen mit normalen und erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken, siehe Punkt 2.8.

Die schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme liegt bei allen Probanden vor. Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission geprüft und bestätigt.

## 2.2 Anamnese

In der anfangs durchgeführten Anamnese wurden Zeichen der Herzinsuffizienz anhand eines standardisierten Fragebogens durch den Untersucher erfragt. In Anlehnung an die Framingham-Kriterien für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz (McKee et al. 1971) wurde das Vorliegen von Ruhe- und Belastungsdyspnoe erfragt. Weiterhin wurde erfragt, ob paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Orthopnoe, nächtlicher Husten, Müdigkeit/Leistungsschwäche und/oder Nykturie vorliegt. Mit der Frage nach einer eventuell neu durchgeführten Herzkatheteruntersuchung wurde das Ausschlusskriterium der KHK trotz der hausärztlichen Information nochmals überprüft. Bei Frauen wurde zudem der Menopausenstatus erfragt. Regelmäßig eingenommene Medikamente wurden anhand des aktuellen Medikamentenplans beziehungsweise der Medikamentenpackung dokumentiert.

## 2.3 Elektrokardiogramm

Zum Ausschluss von Arrhythmien oder Zeichen einer kardialen Ischämie wurde ein EKG durchgeführt. Dabei wurden die Standardableitungen nach Einthoven sowie die unipolaren Extremitätenableitungen nach Wilson und Goldberger mithilfe eines Diagnosesystems (Schiller, Cardiovit CS-200) aufgezeichnet und durch einen erfahrenen Untersucher beurteilt.

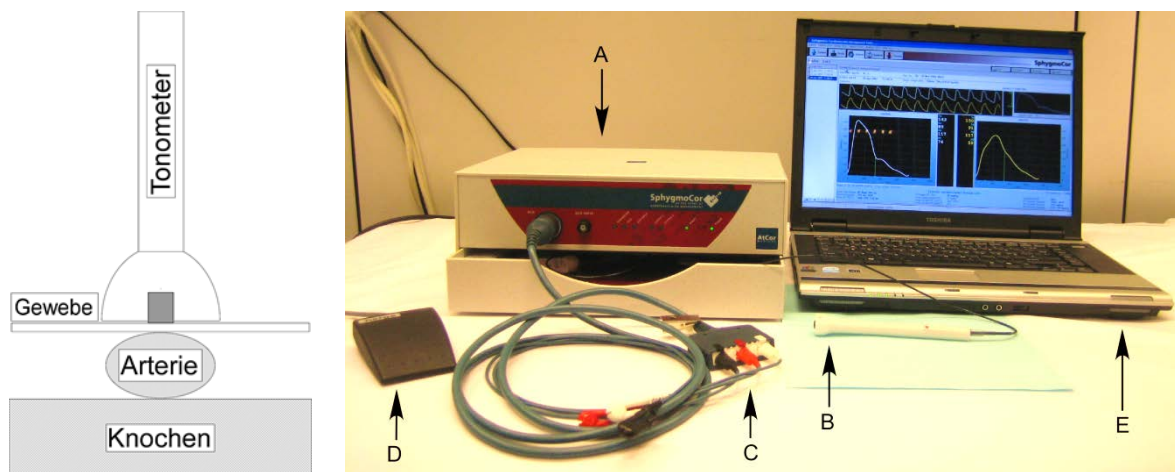
## 2.4 Körperliche Untersuchung

Zunächst erfolgt die Erfassung von Körpergröße (KGR) [cm] (Seca Größenmaß) mit einer Genauigkeit von 1 cm und Körpergewicht (KG) [kg] (Seca Standwaage, Modell 701, geeicht) mit einer Genauigkeit von 0,1 kg. Die Berechnung der Körperoberfläche (KOF) [m<sup>2</sup>] erfolgte mit Hilfe von Körpergröße und Körpergewicht ( $KOF = \sqrt{KGR \cdot 100 \cdot KG / 3600}$ ). Der Body-Mass-Index (BMI) [kg/m<sup>2</sup>] wurde errechnet ( $BMI = KG / KGR^2$ ). Taillen- und Hüftumfang wurden im Stehen und nach Expiration mithilfe eines Maßbandes zwischen unterem Rippenbogen und Beckenkamm beziehungsweise an der prominentesten Stelle der Hüfte gemessen. Taillenumfang/Hüftumfang bilden das *waist to hip ratio*. Die körperlichen Untersuchungen dienten der Feststellung etwaiger Herzinsuffizienzsymptome. Dazu zählen Vorliegen von peripheren Ödemen, Halsvenenstauung, pulmonale Rasselgeräusche, hepatojugulärer Reflux, weiterhin 3. Herzton, Hepatomegalie und Aszites. Anschließend legte sich die untersuchende Person auf eine Liege und es wurden EKG Elektroden angelegt, die mit einem Kabel- und Ableitungssystem (CONMED) verbunden wurden, um die für die PWV-Messung erforderlichen EKG Ableitungen zu gewährleisten.

## 2.5 Tonometrie - Pulswellenanalyse und Pulswellengeschwindigkeit

Um die arteriellen Gefäßigenschaften untersuchen zu können, bedienen wir uns der nicht invasiven Methode der Applanationstonometrie von Blutgefäßen. Der linke Ventrikel erzeugt durch seine rhythmischen Kontraktionen einen pulsatilen Auswurf eines Blutvolumens, wobei die Pulswelle im arteriellen Gefäßsystem entsteht. Diese ist zum Beispiel an der A. radialis palpabel, jedoch nur ungenau qualitativ. Für unsere Untersuchungen benutzten wir das Gerät SphygmoCor® von AtCor Medical, Sydney, das mit einem hochsensiblen Tonometer ausgestattet war (Mikro Tip Tonometer, SPT-301B von Millar, Houston, Texas), Sensitivität 5 Mikrovolt/Volt/mmHg und Abtastrate 128 Hertz. Es wurde zusammen mit einem Laptop betrieben, auf welchem die zur Auswertung erforderliche Software „SphygmoCor® Pulswellenanalyse-System SCOR-Px“ und „SphygmoCor® Pulswellenlaufzeit-System SCOR-Vx“ in der Version 8.0 installiert war, siehe Abbildungen 1 und 2. Durch Aufsetzen des Tonometers auf die Arterie erreicht man unter leichtem Druck eine Kompression des Gefäßes gegen den unterliegenden Knochen.

Es wurde darauf zu geachtet, dass die Arterie nicht okkludiert wurde, um die Aufzeichnung einer fehlerhaften Pulswelle zu vermeiden. Nun wurde erreicht, dass tangentielle Kräfte an der Wand der Arterie ausgeschaltet wurden und eine direkte Übertragung der intraarteriellen Drücke an das Tonometer erreicht wurde.



Abbildungen 1 und 2:

Schematische Darstellung der Tonometrie und Geräteübersicht (selbst erstellt);

A SphygmoCor Device; B Tonometer; C EKG; D Fußtaster; E Datenaufzeichnung

Es wurde eine hoch aufgelöste und qualitative Aufzeichnung der Pulswelle gewährleistet. Mithilfe dieser Technik war die Methode der Pulswellenanalyse und die Messung der Pulswellengeschwindigkeit möglich.



### 2.5.1 Pulswellenanalyse

Zu Beginn wurde der stärkste Pulsschlag der Radialisarterie der linken Hand ertastet. Um bessere Untersuchungsbedingungen zu erhalten, wurde die Hand mittels einer unter das Handgelenk gebrachten Rolle nach dorsal flektiert und der Proband wurde angehalten, die Hand möglichst stillzuhalten. Das Tonometer wird senkrecht über der Radialisarterie platziert (siehe Abbildung 3) und unter Anpassung des durch das Tonometer applizierten Druckes eine kräftige, genaue und reproduzierbare Pulswellenform erfasst.

Die Pulswellen wurden anhand des zuvor sphygmomanometrisch am linken Oberarm ermittelten systolischen und diastolischen Blutdruckwertes kalibriert (Boso Medicus). Die Eingabe dieser Blutdruckwerte in das System erfolgte durch den Untersucher. Es folgte eine Wartezeit von 2 Minuten nach der Kalibrierung. Aus den arteriellen Pulswellen während einer Messperiode von 12 Sekunden berechnete das System die gemittelte arterielle Pulswellenkurve. Zur sofortigen Qualitätskontrolle der aufgezeichneten Kurven beurteilte der Untersucher zum einen die Form der Pulswellen, zum anderen errechnete die Software einen Anwenderindex (*operator index*, zusammengesetzt aus: Durchschnitt der Amplitude der Pulswellenkurven, Variation der höchsten Punkte der Pulswellenkurven (maximal 5 %), Variation der Höhe des Abschwungs der Pulswelle (maximal 5 %), Abweichung der Pulswellenform untereinander, Maximum der Steigung der Pulswelle), wobei nur Pulswellen mit einem *operator index*  $\geq 85$  verwendet wurden. Es wurden drei den Qualitätskriterien entsprechende Messzyklen aufgezeichnet.



Abbildung 3: Messvorgang an der Arteria radialis (selbst erstellt)

Die nicht invasive Aufzeichnung einer Pulswellendruckkurve an der A. radialis durch Tonometrie wurde als nahezu identisch zur invasiv ermittelten Kurve validiert (Sato et al. 1993). Bei der an der A. radialis aufgezeichneten Pulswelle handelt es sich um eine periphere Druckkurve, die nun durch die Software mithilfe einer *general transfer function* in eine zentrale, aortale Pulsdruckkurve transformiert wurde, siehe Abbildungen 4 und 5. Der hierbei angewandte Algorithmus wurde durch invasive Druckmessung an der A. radialis bei gleichzeitiger invasiver Druckmessung der Aorta ascendens evaluiert (Söderström et al. 2002, Pauca et al. 2001). Weiterhin wurde die *general transfer function* validiert durch Tonometrie der A. radialis bei gleichzeitiger invasiver Druckmessung in der Aorta ascendens (Chen et al. 1997). O'Rourke et al. benutzten in Studien vorhandene gleichzeitige Pulswellenmessungen von zentral, aortal und radial/brachial, um diese dann mit denen durch die *general transfer function* errechneten Druckwerten zu vergleichen, die Übereinstimmung war gut (O'Rourke und Gallagher 1996). Es wurden die sphygmomanometrisch bestimmten, peripheren als auch die errechneten, zentralen, aortalen Werte von diastolischem Blutdruck [mmHg], systolischem Blutdruck [mmHg] (SBD), Pulsdruck [mmHg] und mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg] dokumentiert. PP ist die Differenz aus SBD und DBD ( $PP=SBD-DBD$ ). Der MAP wird sowohl für peripher, als auch für zentral errechnet, indem das System die Druckpunkte entlang der gesamten Kurve addiert und durch die Anzahl der Druckpunkte dividiert werden, dies ergibt einen genauen MAP. Die zentrale, aortale Pulswelle enthält verschiedene Informationen, so zeigt deren Beginn, der Zeitpunkt  $T_0$ , den diastolischen Blutdruck, der Gipfel zeigt den systolischen Blutdruck.  $T_E$  ist der Zeitpunkt zum Ende der Pulswelle. Weiterhin tritt eine Inzisierung auf, welche durch den Schluss der Aortenklappe bedingt ist. Die Inzisierung trennt auf der Zeitskala den Bereich der Diastole und der Systole. Die Zeit von  $T_0$  bis zur Inzisierung ist die Ejektionszeit (EZ) [msec] an. Der Einfluss der in der Einleitung beschriebenen Pulswellenreflexion zeigt sich in der Dikrotie der Pulswelle. Die Schulter des Pulswellenanstiegs zeigt zum Zeitpunkt  $T_1$  den Beginn der reflektierten Welle. Durch Überlagerung der reflektierten Welle mit der initialen Welle entsteht bei  $T_2$  der Gipfel der Pulswelle.  $D_1$  gibt den Druck zum Zeitpunkt  $T_1$  an, was dem Druck ohne Einfluss der Pulswellenreflexion entspricht. Das Programm detektiert automatisch und sehr genau den Zeitpunkt  $T_1$  und damit  $D_1$ , indem es die vierte Ableitung der zentralen Pulswelle bildet, um somit Steigungen zu differenzieren. Quantitativ wird die reflektierte Welle durch den Vergrößerungsdruck beziehungsweise *augmentation pressure* (AP) [mmHg] erfasst ( $AP=SBD-D_1$ ). Als relativer Wert dient der Vergrößerungsindex beziehungsweise *augmentation index* (Alx) [%] ( $Alx=(AP)/PP$ ) (Kelly et al. 1989). Da Alx durch die Herzfrequenz beeinflusst wird (Wilkinson et al. 2000), wird zudem der auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute normalisierte  $Alx@75$  [%] verwendet.

*Subendocardial viability ratio* [%] ist das Verhältnis der Fläche unter dem diastolischen Kurvenabschnitt und der Fläche unter dem systolischen Kurvenabschnitt (*subendocardial viability ratio*=FD/FS).

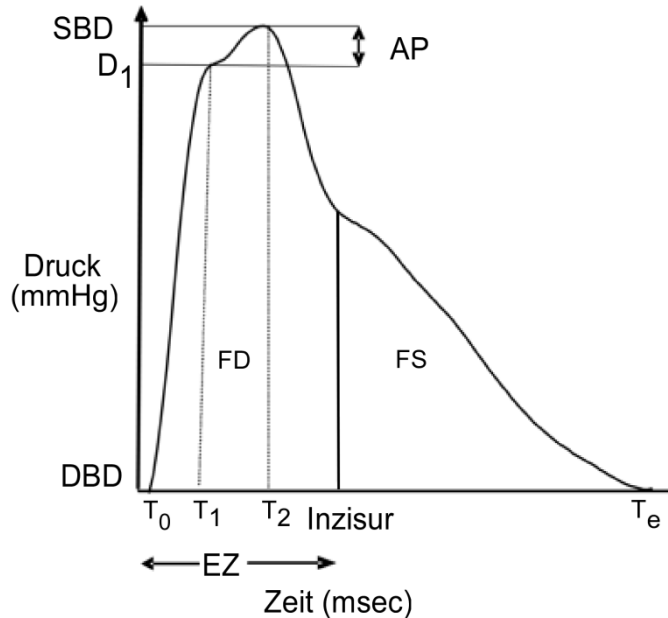


Abbildung 4:

Zentrale Pulswellenkurve, modifiziert nach Williams et al. 2006;

SBD systolischer Blutdruck, DBD diastolischer Blutdruck,  $D_1$  Druckmaximum vor Wellenreflexion, AP *augmentation pressure*, FD/FS Fläche unter der Kurve diastolisch/systolisch,  $T_0$  Zeitpunkt Beginn der Herzaktion,  $T_1$  Zeitpunkt des Eintreffens der Wellenreflexion,  $T_2$  Zeitpunkt des Druckmaximums, resultierend durch antegrade Pulswelle und Wellenreflexion, Inzisur ist der Zeitpunkt resultierend durch Schluss der Aortenklappe,  $T_e$  Zeitpunkt Ende der Herzaktion

(Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Wolters Kluwer Health Verlages.)

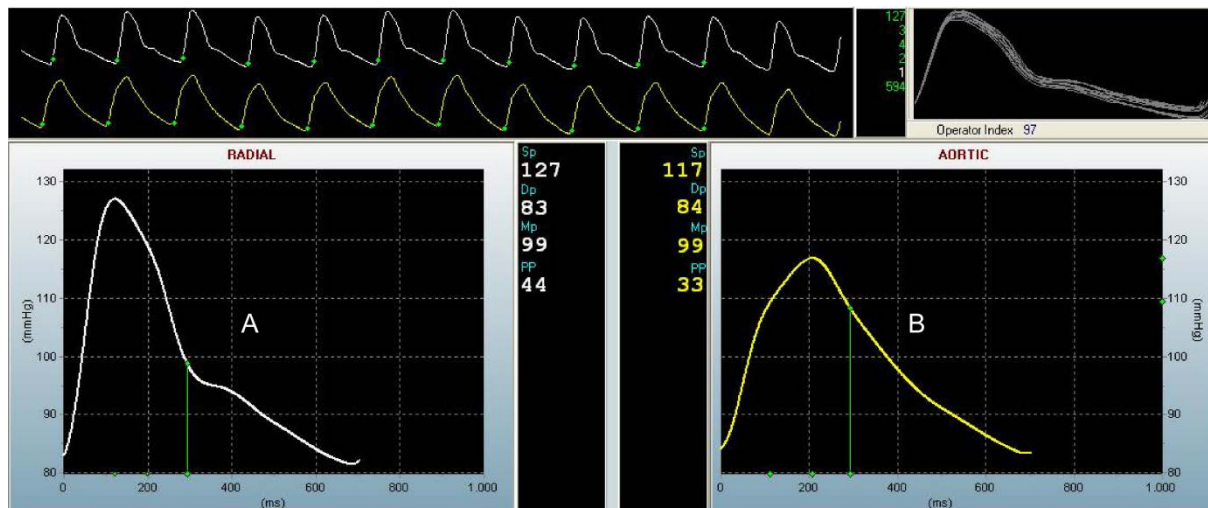


Abbildung 5:

Bildschirmdarstellung mit erhobenen Pulswellenkurven

(mit freundlicher Genehmigung von AtCor Medical Pty Limited),

A periphere Pulswellenkurve, B zentrale Pulswellenkurve per *general transfer function* generiert

Validität und gute Reproduzierbarkeit sind mehrfach gezeigt worden, so an gesunden Probanden (Filipovsky et al. 2000, Siebenhofer et al. 1999). Weiterhin zusätzlich auch an erkrankten Probanden die niedrige *inter observer* und *intra observer* Variabilität (Wilkinson et al. 1998). Es wurde gezeigt, dass die PWA unabhängig ist von der Einnahme einer bestimmten Klasse von Antihypertensiva (Cameron et al. 1998). Eine Subgruppe des Anglo Scandinavian Cardiac Trial (ASCOT) durchlief die Conduit-Artery-Function-Evaluation (CAFE) study (n=2073 durchgeführte Tonometrien), wobei die PWA auch hier wertvolle Ergebnisse lieferte (Williams et al. 2006).

### 2.5.2 Pulswellengeschwindigkeit

Bei 166 Probanden wurde die Pulswellengeschwindigkeit [m/s] gemessen.

Zur direkten Beurteilung der arteriellen Steifigkeit ohne Verwendung der *general transfer function* nutzten wir den auch durch Applanationstonometrie zu messenden Parameter PWV. Es wurden in Verbindung mit einem 3-Kanal-EKG, das im Gerät (SphygmoCor® von AtCor Medical, Sydney) integriert ist, an zwei arteriellen Messpunkten sequenziell Messungen durchgeführt. Die Zeitverzögerung von R-Zacke bis zum Beginn der Pulswelle ( $\Delta t$ ) wurde zum einen an der A. femoralis links und an der A. carotis communis links gemessen. Diese wurden jeweils vom System gemittelt zu  $\text{mean}\Delta t_{\text{fem}}$  beziehungsweise  $\text{mean}\Delta t_{\text{car}}$ . Des Weiteren wurde die Laufzeitdifferenz zwischen den Messpunkten gebildet ( $\text{mean}\Delta t_{\text{fem}} - \text{mean}\Delta t_{\text{car}} = \Delta t_{\text{fem-car}}$ ).

Es wurde die Distanz zwischen den Messstellen  $d_{\text{Messpunkte}}$  ermittelt. Der Quotient aus dem Abstand der Messpunkte und der Laufzeitdifferenz stellt die PWV dar ( $\text{PWV}_{\text{carotid-femoral}} = d_{\text{Messpunkte}} / \Delta t_{\text{fem-car}}$ ). Bei der Durchführung wurden zunächst die EKG-Elektroden am liegenden Probanden am rechten Arm, linken Arm sowie linken Bein angebracht. Anschließend wurde das linke Bein leicht nach außen rotiert, um eine geeignete Messstelle an der A. femoralis zu finden. Der Proband wurde gebeten, den Kopf nach rechts zu rotieren, ein Kissen wurde unter den Hals platziert, um die Extension des Kopfes zu erreichen und ein Messpunkt an der A. carotis communis wurde aufgesucht. Es wurde mittels Bandmaß die Entfernung von Messpunkt femoral zur Incisura jugularis sterni in Millimeter akkurat gemessen, ebenso Messpunkt carotid zur Incisura jugularis sterni. Die Differenz aus proximaler Distanz femoral und distaler Distanz carotid ergibt  $d_{\text{Messpunkte}}$ . Nach Überprüfung der Qualität des EKG Signals wurde das Tonometer über der jeweiligen Arterie platziert und wiederum überprüft, ob die Pulswellenkurve stabil, gut reproduzierbar und einen deutlich abgrenzbaren Aufschwung beziehungsweise Fuß enthielt, siehe Abbildung 6. Der Messzyklus lief über mindestens 10 Sekunden. Das System detektiert anschließend den Zeitpunkt zur Berechnung von  $\Delta t$  im EKG, indem die Spitze der R-Zacke als Messpunkt erkannt wurde. Zur Erkennung des Fußes der Pulswelle wurde der Algorithmus *intersecting tangents* vom System verwendet. Dabei galt der Schnittpunkt einer Tangente am initialen systolischen Aufschwung mit einer horizontalen Linie am Minimum der Kurve als Messpunkt für die Erkennung des  $\Delta t$  (Chiu et al. 1991). Neben der sofortigen optischen Qualitätskontrolle der aufgezeichneten Kurven durch den Untersucher ermittelte die Software die Standardabweichung von  $\text{mean}\Delta t_{\text{fem}}$  und  $\text{mean}\Delta t_{\text{car}}$ . Es wurden nur Messungen mit der jeweiligen Standardabweichung von unter 6 % verwendet. Die Standardabweichung der PWV selbst durfte maximal 15 % betragen. Die  $\text{PWV}_{\text{carotid-femoral}}$  wurde mindestens zweifach innerhalb der Qualitätskriterien ermittelt und dokumentiert.

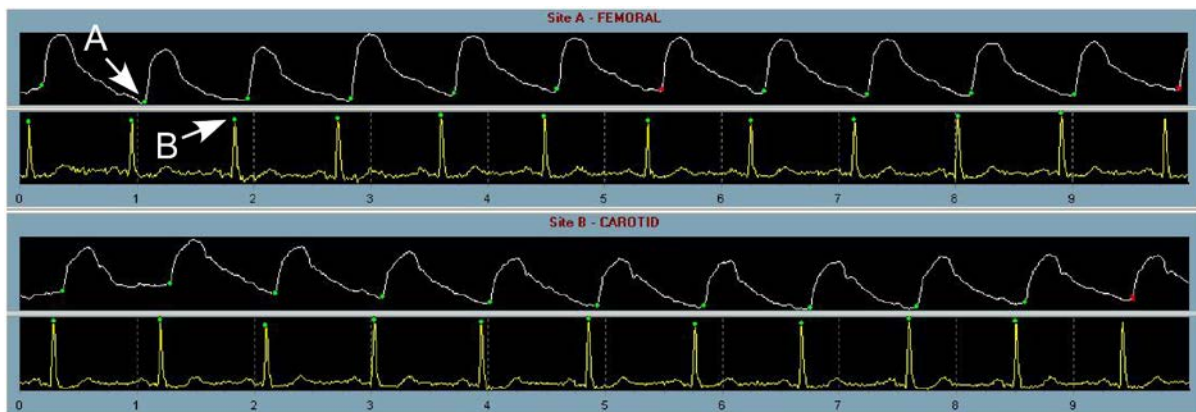


Abbildung 6:

Bildschirmdarstellung bei Messung der Pulswellengeschwindigkeit (mit freundlicher Genehmigung von AtCor Medical Pty Limited),

A Messpunkt Pulswelle, B Messpunkt EKG

Das europäische Netzwerk für nicht invasive Erforschung großer Arterien erachtet die  $PWV_{\text{carotid-femoral}}$  als Goldstandard zur Ermittlung der arteriellen Steifigkeit (Laurent et al. 2006). Die  $PWV_{\text{carotid-femoral}}$  ist in den aktuellen Leitlinien der European Society of Hypertension/European Society of Cardiology als über die klassische Blutdruckmessung hinausgehender prognostischer Faktor für kardiovaskuläre Erkrankungen aufgeführt, ein Wert von  $> 10$  m/s gilt als asymptomatischer Organschaden (Mancia et al. 2013).

### 2.5.3 Referenzwerte Tonometrie

Parameter erhoben an gesunden, normotensiven Probanden mit dem SphygmoCor® System (n=2510 aller Altersdekaden) nach McEniery et al. (2005):

Parameter	Altersdekade	Frauen	Männer
zentral SBD (mmHg)	50 – 59	115 ± 9	115 ± 11
	60 – 69	117 ± 9	118 ± 10
	70 – 79	118 ± 9	119 ± 9
	80 – 90	120 ± 8	120 ± 11
zentral MAP (mmHg)	50 – 59	95 ± 7	93 ± 8
	60 – 69	94 ± 7	93 ± 8
	70 – 79	93 ± 7	92 ± 8
	80 – 90	92 ± 8	90 ± 8
zentral PP (mmHg)	50 – 59	35 ± 7	38 ± 8
	60 – 69	39 ± 7	43 ± 8
	70 – 79	42 ± 7	56 ± 8
	80 – 90	45 ± 9	49 ± 12
AP (mmHg)	50 – 59	9 ± 5	13 ± 5
	60 – 69	11 ± 5	13 ± 5
	70 – 79	13 ± 5	16 ± 5
	80 – 90	14 ± 5	18 ± 7
Alx (%)	50 – 59	24 ± 10	33 ± 9
	60 – 69	28 ± 9	34 ± 9
	70 – 79	30 ± 9	35 ± 9
	80 – 90	30 ± 10	37 ± 10

Tabelle 2: Tonometrisch erhobene, zentrale Blutdruckparameter gesunder Probanden nach McEniery et al. (2005)

Wojciechowska et al. (2006) haben ebenfalls an gesunden, normotensiven Probanden mit dem SphygmoCor® System zentrale Blutdruckparameter erhoben.

(n=90 aller Altersdekaden):

Parameter	Altersdekade	Frauen	Männer
zentral PP (mmHg)	≥ 50	33,5	38,5
Alx (%)	≥ 50	23,1	31,1

Tabelle 3: Tonometrisch erhobene, zentrale Blutdruckparameter gesunder Probanden nach Wojciechowska et al. (2006)

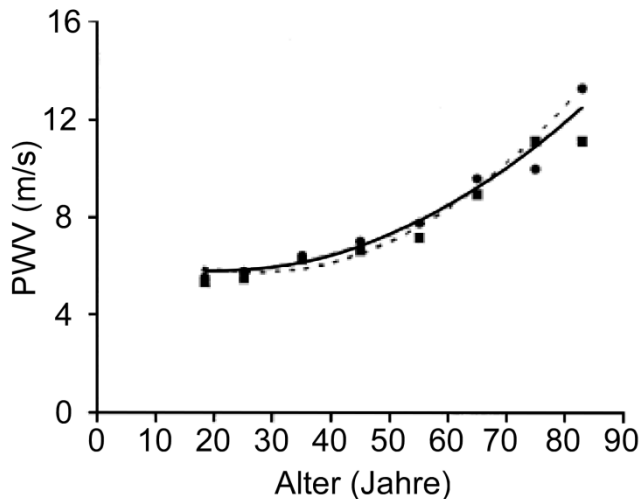


Abbildung 7:

Referenzparameter Pulswellengeschwindigkeit nach McEniery et al. (2005); n=998;

♂: Kreise, durchgezogene Linie; ♀: Quadrate, gestrichelte Linie; Datenpunkte repräsentieren den Mittelwert der jeweiligen Altersdekade (Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlages.)

## 2.6 Laboranalytik - Bestimmung von NTproBNP und GFR

Es wurden NTproBNP und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bestimmt.

Die Probanden waren zur Blutabnahme nüchtern und diese erfolgte nach durchgeführter Tonometrie und Echokardiographie. Das Blut wurde in Ethylendiamintetraacetat-Röhrchen gefüllt und anschließend in einer Kühlzentrifuge (Eppendorf 5702R) für 10 Minuten zentrifugiert. Das Plasma wurde abpipettiert und bei -80 Grad Celsius eingefroren. Eine lückenlose Kühlkette war gegeben. Die NTproBNP-Werte wurden mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassy bestimmt (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland).

Zur Berechnung der GFR wurde die vereinfachte Formel der MDRD-Studie von Levey et al. verwendet:

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times \text{Serum-Kreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} [\times 0,742 \text{ falls weiblich}]$$

(Levey et al. 1999).



## 2.7 Echokardiographie

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden von einer Assistenzärztin der Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Universität Göttingen auf dem Gerät HP Sonos 5500 der Firma Philips durchgeführt. Die Untersuchungen der Probanden wurden in Linksseitenlage mit leicht erhöhtem Oberkörper durchgeführt.

Die Auswertung der echokardiographischen Untersuchung erfolgte nach den Bestimmungen der American Society for Echocardiography (*leading-edge-Methode*) (Lang et al. 2005).

Für die Bestimmung der diastolischen Funktion existieren noch keine einheitlichen Leitlinien, es wurde eine Einteilung angelehnt an Empfehlungen der European Association of Echocardiography/American Society of Echocardiography nach Nagueh et al. vorgenommen (Nagueh et al. 2009), siehe auch Abbildung 12.

### Apikaler 4 - Kammerblick

Im apikalen 4 - Kammerblick (A4B) erfolgte zunächst die Bestimmung der linksventrikulären Pumpfunktion. Dazu wurde jeweils endsystolisch und enddiastolisch die Längsschnittfläche bestimmt und die entsprechenden Volumina und die LV-EF [%] nach Simpson monoplan errechnet.

Die visuelle Klassifizierung von Herzklappenvitien erfolgte mittels Farbdoppler-Methode.

### Apikaler 2 - und 3 - Kammerblick

Im apikalen 2 - Kammerblick (A2B) und apikalen 3 - Kammerblick erfolgte die Beurteilung von Wandbewegungsstörungen der anterioren, anteroseptalen, posterioren und inferioren Herzwände.

Für die Bestimmung der Dimensionen und des Volumens des linken Vorhofes sowie des linksatrialen Volumen-Index (LAVI) [ $\text{ml}/\text{m}^2$ ] wurden der A4B und A2B verwendet. Folgende Formeln wurden verwendet: LA Volumen =  $\frac{8}{3} \pi [(A_1) \times (A_2)] / (L)$ ;

$A_1$  ist die im A4B maximale durch Planimetrie gemessene Fläche und  $A_2$  diese im A2B; L ist der kürzeste linksatriale Durchmesser im A4B oder A2B.

$$\text{LAVI} = \text{LA-Volumen} / \text{KOF}$$

### 5 - Kammerblick

Mithilfe des Farbdopplers wurde die Aortenklappe auf Vitien untersucht. Des Weiteren erfolgte eine Beurteilung des linksventrikulären Ausflusstraktes.

#### Parasternal lange Achse

In der parasternalen langen Achse auf Höhe der Aortenklappe wurden die Durchmesser der Aortenwurzel [mm], des linken Vorhofs [mm], des Septums [mm] und der Hinterwand [mm] gemessen. Anschließend wurden der linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Durchmesser [mm] gemessen. Die LV-Masse [g] wurde mithilfe einer validierten Formel berechnet:  $(LV\text{-Masse} = 0,8 \times \{1,04 [(\text{linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser} + \text{Hinterwand} + \text{Septum})^3 - (\text{linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser})^3] + 0,6g)$ .

Der LV-Masseindex (LVMI) [g/m<sup>2</sup>] wurde berechnet (LVMI=LV-Masse/KOF).

Außerdem wurden die Aorten- und die Mitralklappe auf Vitien untersucht.

#### Parasternal kurze Achse

In der parasternal kurzen Achse wurden die Pulmonal- und die Trikuspidalklappe auf Vitien untersucht. Weiterhin wurden die Dimensionen der Aorta, des linken Vorhofs, des Septums, der Hinterwand, der linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Durchmesser erneut bestimmt.

Es erfolgte des Weiteren die Beurteilung folgender Parameter:

- Vorliegen einer rechtsventrikuläre Dilatation
- Thrombus
- spontaner Echokontrast
- Aneurysma
- Septumdefekt
- Perikarderguss

#### **2.7.1 Bestimmung der diastolischen Funktion**

Die echokardiographische Beurteilung der diastolischen LV-Funktion besteht in erster Linie aus Messungen der LV-Füllung, der LV-Füllungsdrücke und Messungen mittels Gewebedoppler. Die Messungen sind EKG-getriggert.

#### 4 - Kammerblick

Im 4 - Kammerblick erfolgt die Beurteilung des Einstromprofils über der Mitralklappe (E/A), siehe Abbildung 8.

Die E-Welle (E) [cm/s] entspricht der passiven frühdiaastolischen Füllung des LV, die A-Welle (A) [cm/s] der aktiven Füllung des linken Ventrikels durch den Vorhof. Die Dezelerationszeit (EDT) [msec] entspricht der Dauer des Geschwindigkeitsabfalls der E-Welle und wird von der Spitze der E-Welle bis zur Nulllinie gemessen.

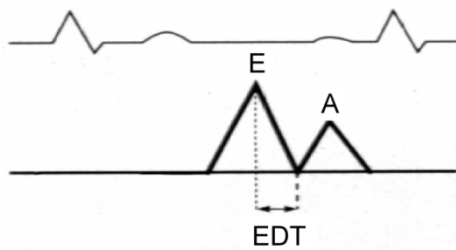


Abbildung 8: Einstromprofil über der Mitralklappe; E, A, EDT Bestimmung;  
Abbildung des KNHI

Des Weiteren erfolgte die Messung der diastolischen Flussgeschwindigkeit (*velocity propagation time, Vp*) [cm/s] im Farbdoppler-Modus.

#### Pulmonalveneneinstrom

Im Pulmonalvenendoppler wurden die Flussgeschwindigkeiten, also die Höhe der systolischen S-Welle (S) [cm/s], der diastolischen D-Welle (D) [cm/s] bestimmt, siehe Abbildung 9.

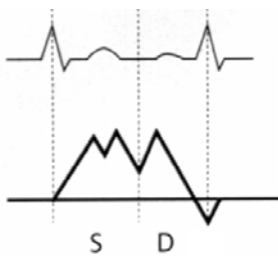


Abbildung 9: Pulmonalveneneinstrom; S, D Bestimmung; Abbildung des KNHI

#### Gewebedoppler

Der Gewebedoppler am medialen und lateralen Mitralanulus zeigt die Höhe der e'-Welle [cm/s] (passive Ventrikelfüllung) und der a'-Welle [cm/s] (Vorhofkontraktion), siehe Abbildung 10. Zur Auswertung wurden unter anderem die Mittelwerte des Gewebedopplers aus der Messung des lateralen (e'lat.) und medialen (e'med.) Mitralanulus verwendet.

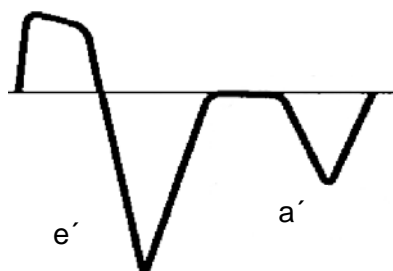


Abbildung 10: Gewebedoppler; e', a' Bestimmung; Abbildung des KNHI

## 5 - Kammerblick

Die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) [msec] wird im 5 - Kammerblick zwischen LV-Ausflußtrakt und der Basis des vorderen Mitralklappensegels gemessen, siehe Abbildung 11.

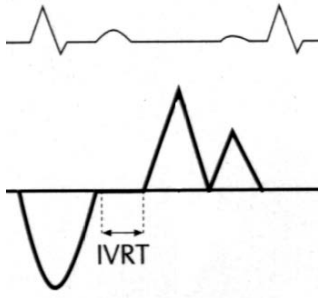


Abbildung 11: 5-Kammerblick, isovolumetrische Relaxationszeit, Abbildung des KNHI

## 2.7.2 Normalwerte Echokardiographie

Parameter	Normwert Frauen	Normwert Männer
LV-EF (%)	≥ 55	
LA Volumen (ml)	22 - 52	18 - 58
LA Volumen-Index (ml/m <sup>2</sup> )	22 ± 6	
Hinterwanddicke (cm)	0,6 - 0,9	
LV-Masse (g)	67 - 162	88 - 224
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	43 - 95	49 - 115
E-Welle (cm/s)	62 ± 14	
A-Welle (cm/s)	59 ± 14	
EDT (ms)	210 ± 36	
IVRT (ms)	< 90	
Vp (cm/s)	> 40	
e´med. (cm/s)	10,0 ± 1,3	
E/A	1,1 ± 0,3	
E/e´med.	< 10	
S/D	≥ 1	

Tabelle 4: Normalwerte Echokardiographie (Lang et al. 2005), (Gilman et al. 2007), (Quiñones 2005)

## 2.8 Klassifizierung nach linksventrikulären Füllungsdrücken als pathophysiologisches Korrelat einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion

Es wurde der Parameter  $E/e'_{med.}$ ,  $E/e'_{lat}$  berechnet. Weiterhin wurde der Mittelwert aus  $e'_{med.}$  und  $e'_{lat}$  gebildet und  $E/MW_{e'}$  berechnet. Es wurde gezeigt, dass  $E/e'$  als nicht invasiver Parameter zur Bestimmung des LVEDP sehr gut korreliert mit der invasiven Bestimmung dessen (Nagueh et al. 1997). Zur Beurteilung eines Vorliegens einer diastolischen Dysfunktion wurde als pathophysiologisches Korrelat das Kriterium einer linksventrikulären Druckerhöhung verwendet. Zu diesem Zweck wurde ein Diagnostikschema, angelehnt an Nagueh et al. (2009), unter Verwendung der ermittelten  $E/e'$ - und LAVI-Werte benutzt, siehe Abbildung 12. Ab einem Wert von 16 mmHg wird von einer Erhöhung der linksventrikulären Füllungsdrücke ausgegangen (Nagueh et al. 2009), und somit liegt dann das pathophysiologische Korrelat einer DDF beziehungsweise HFpEF vor.

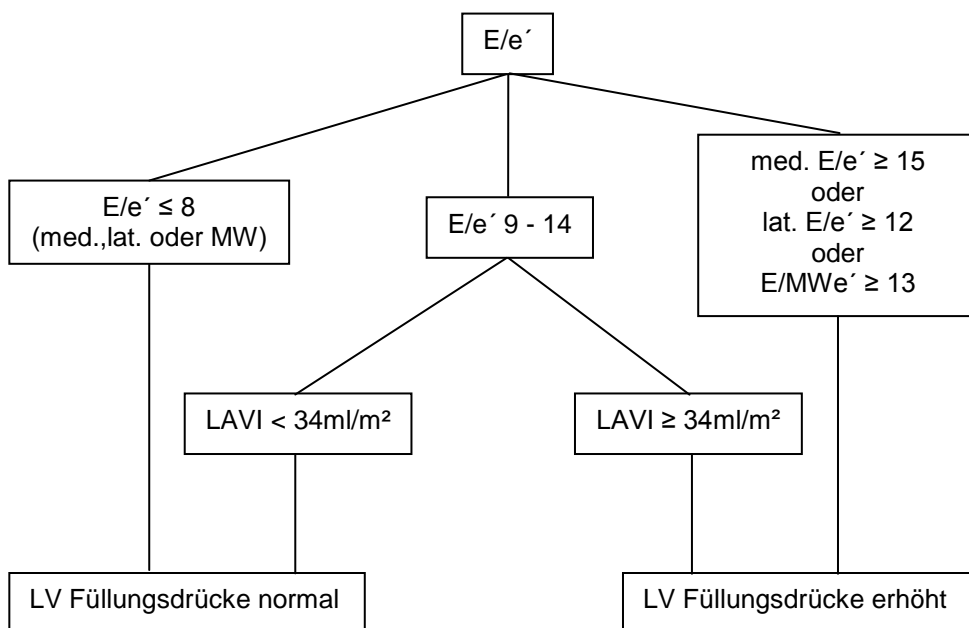


Abbildung 12:

Algorithmus zur Bestimmung des linksventrikulären Füllungsdruckes, modifiziert, nach Nagueh et al. (2009, S. 187)

## 2.9 Untersuchungsprotokoll

Alle Untersuchungen wurden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt, um Störvariablen gering zu halten.

Untersuchungsbedingung	Durchführung
- Raumtemperatur	> konstant bei $22 \pm 1^\circ\text{C}$
- Ruhepause	> 10 Minuten liegend
- Tageszeit	> jeweils immer vormittags durchgeführt
- Nikotin, Nahrung, Alkohol	> jeweils Karenz über Nacht, keine koffeinhaltigen Getränke
- Medikamente	> keine Medikamenteneinnahme am Morgen der Untersuchung
- Sprechen, Schlafen	> nicht sprechend oder schlafend
- Position	> auf dem Rücken liegend
- Herzrhythmus, -frequenz	> keine Störung von außen

Tabelle 5: Untersuchungsprotokoll (Laurent et al. 2006)

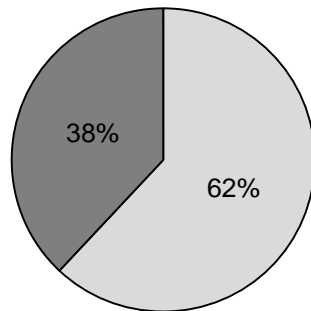
## 2.10 Mathematisch-statistische Methoden

Die Auswertungen erfolgten mit STATISTICA für Windows, StatSoft, Inc. (2011), Version 10.0. Eine Beratung durch das Institut für Medizinische Statistik, Göttingen, Direktor Prof. Dr. Tim Friede, fand statt.

Es wurden die Mittelwerte mit den Standardabweichungen für jede Gruppe berechnet und mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Nominale Parameter wurden mit dem *two-sided* Fisher-Test verglichen. Statistische Signifikanzen sind mit  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$  und  $p < 0,05$  angegeben. Es wurden ergänzend zum Vergleich zwischen den Gruppen mit normalen und erhöhten LV-Füllungsdrücken Box Plots erstellt. Es ist dort der Median dargestellt, die Box wird durch das untere und obere Quartil begrenzt, es wurden Whisker bis zu einer Länge des 1,5-fachen Interquartilabstandes erstellt, Ausreißer und Extremwerte sind angegeben. Zur bivariaten Analyse wurden Scatterplots erstellt, Pearson's  $r$  und der dazugehörige  $p$ -Wert sind angegeben. Es wurden zur Adjustierung etwaiger Confounder mittels multipler linearer Regressionsanalysen (schrittweise rückwärts) Modelle mit den abhängigen Variablen E/MWe', LAVI und dem Vorliegen normaler/erhöhter Füllungsdrücken gerechnet. Die Prädiktorvariablen ergaben sich aus den vorausgegangenen Berechnungen. Es werden das adjustierte  $R^2$  und die Konfidenzintervalle angegeben.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Verteilung nach Vorliegen erhöhter linksventrikulärer Füllungsdrücke



□ normale LV-Füllungsdrücke ■ erhöhte LV-Füllungsdrücke

Abbildung 13: Verteilung nach LV-Füllungsdrücken im untersuchten Kollektiv

In Abbildung 13 wird die Verteilung der Probanden nach erfolgter Einteilung bezüglich der LV-Füllungsdrücke dargestellt,  $n=257$ . Normale LV-Füllungsdrücke weisen 62 % ( $n=160$ ) aller untersuchten Probanden auf, 38 % ( $n=97$ ) haben erhöhte LV-Füllungsdrücke.

#### 3.2 Deskriptive Statistik des Probandenkollektivs

In den folgenden Tabellen sind die Mittelwerte mit Standardabweichung oder relative Häufigkeiten angegeben.

### 3.2.1 Grundlegende Probandendaten und Risikofaktoren

LV Füllungsdrücke	normal	erhöht	Signifikanz
Fallzahl	n=160	n=97	
Alter (Jahre)	63,5 ± 7,6	68,3 ± 7,4	p<0,001
Geschlecht (% , männlich)	46,9	39,2	n.s.
Körpergröße (cm)	167,9 ± 16,0	166,3 ± 9,5	p<0,05
Körpergewicht (kg)	80,0 ± 15,9	82,6 ± 16,3	n.s.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,0 ± 5,0	29,8 ± 4,6	p<0,01
waist to hip ratio	0,92 ± 0,08	0,99 ± 0,62	n.s.
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	72,5 ± 10,5	70,0 ± 13,3	p<0,05
BD sys., klassisch (mmHg)	145,5 ± 20,6	149,9 ± 21,3	n.s.
BD dia., klassisch (mmHg)	84,1 ± 11,5	83,4 ± 11,4	n.s.
<b>Risikofaktoren</b>			
art. Hypertonus (%)	73,1	89,7	p<0,01
Hyperlipidämie (%)	21,3	32,0	p<0,05
Diabetes mellitus (%)	13,8	16,5	n.s.
Nikotinabusus/Ex (%)	35,2	41,2	n.s.
<b>Symptome</b>			
Belastungsdyspnoe (%)	16,6	28,4	p<0,05
Ruhedyspnoe, Orthopnoe (%)	1,3	4,3	n.s.
Nykturie (%)	49,0	52,6	n.s.
Ödeme (%)	10,2	25,3	p<0,01
pulm. Rasselgeräusche (%)	2,6	1,0	n.s.
<b>Labor</b>			
NTproBNP (pg/ml)	105,0 ± 104,4	164,5 ± 184,6	p<0,001
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	74,0 ± 13,8	71,2 ± 15,6	n.s.

Tabelle 6: Soziodemografische Daten und Risikofaktoren des Probandenkollektivs

Das Kollektiv ist Teil des Gesamtkollektivs „Kompetenznetzwerk Herzinsuffizienz“, Teilprojekt 7, diastolische Herzinsuffizienz, mit Studienzentrum Göttingen.

Die Pulswellengeschwindigkeit konnte bei 166 (64,6 %) Probanden erhoben werden. Es wurden insgesamt 257 Probanden tonometrisch untersucht, davon waren 56 % Frauen.

Im Kollektiv mit normalen LV-Füllungsdrücken (KnF) lag das Durchschnittsalter bei 63,5±7,6 Jahren und im Kollektiv mit erhöhten LV-Füllungsdrücken (KeF) bei 68,3±7,4 Jahren, p<0,001.

Die Körpergröße unterscheidet sich mit p<0,05 zwischen den Gruppen (167,9±16,0 cm versus 166,3±9,5 cm im KeF). Das Körpergewicht unterscheidet sich nicht statistisch signifikant. Anders beim Body-Mass-Index, dieser ist im KeF mit 29,8±4,6 kg/m<sup>2</sup> signifikant höher (p<0,01) als im KnF mit 28,0±5,0 kg/m<sup>2</sup>.



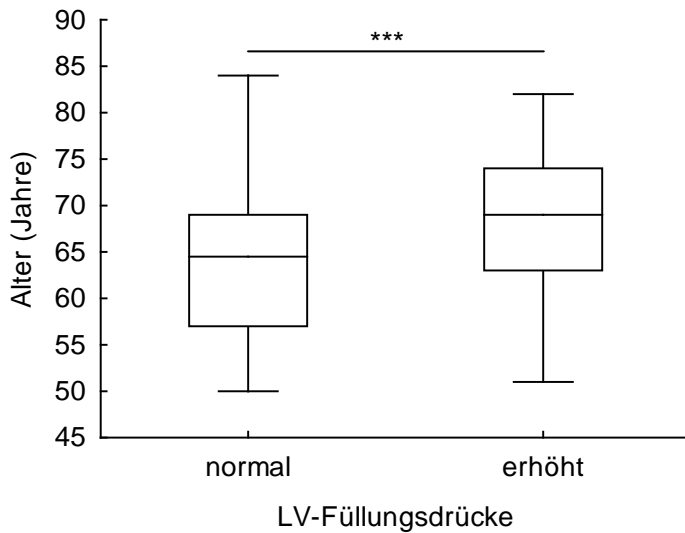


Abbildung 14: Altersverteilung (Jahre) bei normalen und erhöhten LV-Füllungsdrücken, \*\*\*  $p < 0,001$

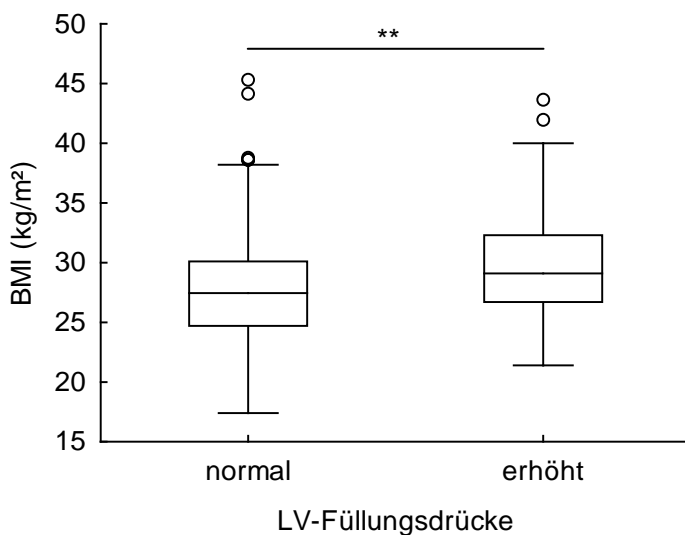


Abbildung 15: BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) bei normalen und erhöhten LV-Füllungsdrücken, \*\*  $p < 0,01$

Der detailliertere Vergleich zwischen den beiden Gruppen zeigt beim Alter (siehe Abbildung 14), dass im KnF der Streubereich größer ist, die Box jedoch im KeF deutlich höher liegt, der Median beträgt 69 Jahre versus 64,5 Jahre,  $p < 0,001$ . Auch der BMI ist im KeF höher (siehe Abbildung 15), im KnF gibt es zwei Ausreißer nach oben, welche die Maximalwerte aller Probanden darstellen. Der Median im KnF ist  $27,5 \text{ kg}/\text{m}^2$  versus  $29,1 \text{ kg}/\text{m}^2$ ,  $p < 0,01$ .

Das *waist to hip ratio* ist KeF höher, dies jedoch nicht signifikant.

Die Herzfrequenz ist im KnF geringfügig höher ( $72,5 \pm 10,5 \text{ min}^{-1}$  versus  $70,0 \pm 13,3 \text{ min}^{-1}$ ),  $p < 0,05$ . Der klassisch gemessene systolische und diastolische Blutdruck unterscheiden sich nicht relevant zwischen den Gruppen.

Als führender Risikofaktor zeigt sich in beiden Kollektiven die anamnestisch bekannte arterielle Hypertonie, wobei der Anteil im KnF bei 73 % liegt und im KeF mit fast 90 % nochmals erhöht ist. Es folgt mit einem Anteil von 35 % im KnF und 41 % im KeF aktueller und/oder ehemaliger Nikotinabusus. Fast ein Drittel im KeF weist eine Hyperlipidämie auf, der Anteil ist im KnF mit 21 % mit  $p < 0,05$  signifikant niedriger. Der Anteil eines Diabetes mellitus liegt in beiden Kollektiven um 15 %.

An für Herzinsuffizienz typischer Symptomatik steht an erster Stelle mit circa 50 % in beiden Gruppen die Nykturie. Im KeF ist der Anteil der Probanden mit Belastungsdyspnoe mit  $p < 0,05$  signifikant höher mit 28,4 % (KnF 16,6 %). Ödeme hatten im KeF 25,3 %, im KnF nur 10,2 %, dieser Unterschied ist mit  $p < 0,01$  signifikant.

NTproBNP ist deutlich erhöht im KeF mit  $164,5 \pm 184,6$  pg/ml im Vergleich zu  $105,0 \pm 104,4$  pg/ml im KnF,  $p < 0,001$ . Die GFR ist im KnF mit  $74,0$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$  geringfügig höher als im KeF, dies ist nicht statistisch signifikant.

### 3.2.2 Medikation

LV-Füllungsdrücke	normal	erhöht	Signifikanz
ACE-Hemmer (%)	35,0	43,3	n.s.
Diuretika (%)	11,4	15,5	n.s.
beta-Blocker (%)	31,3	50,5	$p < 0,01$
Thiazide (%)	30,6	50,5	$p < 0,01$
AT1-Antagonisten (%)	11,5	20,0	n.s.
Kalzium-Antagonisten (%)	11,3	21,6	$p < 0,05$
Aldosteron (%)	1,3	1,0	n.s.
Glykoside (%)	1,0	3,1	n.s.
Nitrate (%)	2,5	4,2	n.s.
Statine (%)	14,3	21,6	n.s.
orale Antidiabetika/ Insulin (%)	13,2	14,4	n.s.
ASS (%)	16,3	27,8	$p < 0,05$

Tabelle 7: Medikation im Probandenkollektiv

Bezüglich der Häufigkeitsverteilung der von den Probanden eingenommenen, kardiovaskulär relevanten Pharmaka ist hervorzuheben, dass im KeF über alle Medikamentengruppen ein höherer Anteil an Medikation zu finden war. So nahmen 50,5 % in dieser Gruppe einen beta-Blocker und/oder Thiazide, im Vergleich zum KnF (31,3 % und 30,6 %) ein mit  $p < 0,01$  signifikant höherer Anteil. Im KeF sind an zweiter Stelle die Gruppe der ACE Hemmer (43,3 %) zu nennen, dies ist gleichzeitig im KnF auch die häufigste Medikation (35 %). Ein zwischen den Gruppen mit  $p < 0,05$  signifikant höherer Anteil ist weiter bei den Kalzium-Antagonisten (11,3 % versus 21,6 %) und bei ASS zu sehen (16,3 % versus 27,8 %).

### 3.2.3 Echokardiographiedaten

LV-Füllungsdrücke	normal	erhöht	Signifikanz
LV-EF (%)	61,7 ± 6,5	61,2 ± 6,4	n.s.
HW (mm)	10,8 ± 1,4	11,6 ± 1,5	p<0,001
LA-Volumen (ml)	40,5 ± 13,0	55,8 ± 21,1	p<0,001
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	20,8 ± 5,4	28,5 ± 9,9	p<0,001
LV-Masse (g)	213,8 ± 61,8	235,4 ± 68,6	p<0,05
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	109,7 ± 24,2	120,7 ± 27,6	p<0,001
<b>Diastolische Funktion</b>			
E (cm/s)	65,2 ± 13,8	76,3 ± 16,2	p<0,001
A (cm/s)	73,9 ± 14,6	89,0 ± 21,2	p<0,001
E/A	0,92 ± 0,3	0,93 ± 0,4	n.s.
EDT (ms)	242,7 ± 55,2	243,7 ± 55,0	n.s.
S/D	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,4	n.s.
e´med. (cm/s)	6,3 ± 1,4	4,7 ± 1,1	p<0,001
e´lat. (cm/s)	8,7 ± 2,5	6,5 ± 1,7	p<0,001
MW e´med., e´lat. (cm/s)	7,5 ± 1,8	5,6 ± 1,2	p<0,001
E/MW e´med., e´lat.	9,0 ± 1,9	14,0 ± 3,9	p<0,001
IVRT (ms)	109,8 ± 32,3	110,8 ± 32,3	n.s.
Vp (cm/s)	33,1 ± 10,3	33,1 ± 10,6	n.s.

Tabelle 8: Echokardiographiedaten des Probandenkollektivs

Beide Kollektive weisen eine normale global systolische LV-Funktion auf (LV-EF 61,7±6,5 % versus 61,2±6,4 %). Im Gegensatz dazu waren hinsichtlich der morphologischen echokardiographischen Parameter deutliche Unterschiede erkennbar. Dies natürlich beim zur Klassifizierung verwendete Parameter LAVI, das heißt im KeF hatten signifikant mehr Probanden eine LA-Dilatation (20,8±5,4 ml/m<sup>2</sup> versus 28,5±9,9 ml/m<sup>2</sup>, p<0,001).

Im KeF war auch der LVMI deutlich erhöht (109,7±24,2 g/m<sup>2</sup> versus 120,7±27,6 g/m<sup>2</sup>, p<0,05). Ebenso war die Hinterwanddicke im KeF größer mit 11,6±1,5 mm versus 10,8±1,5 mm im KnF, der Unterschied ist mit p<0,001 signifikant. Die zur Verifizierung der diastolischen Funktion erhobenen echokardiographischen Parameter sind unter Berücksichtigung der vorgenommenen Klassifizierung zu betrachten, es stellt sich bei den zur Klassifizierung verwendeten Parameter ein mit p<0,001 signifikanter Unterschied dar. So ist der Mittelwert aus e´med. und e´lat. im KeF deutlich niedriger (7,5±1,8 cm/s versus 5,6±1,2 cm/s, p<0,001).

Der Parameter E/MWe´med.,e´lat. ist entsprechend im KeF deutlich erhöht (9,0±1,9 versus 14,0±3,9, p<0,001). Die Parameter E/A, EDT, S/D, IVRT und Vp sind im Vergleich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

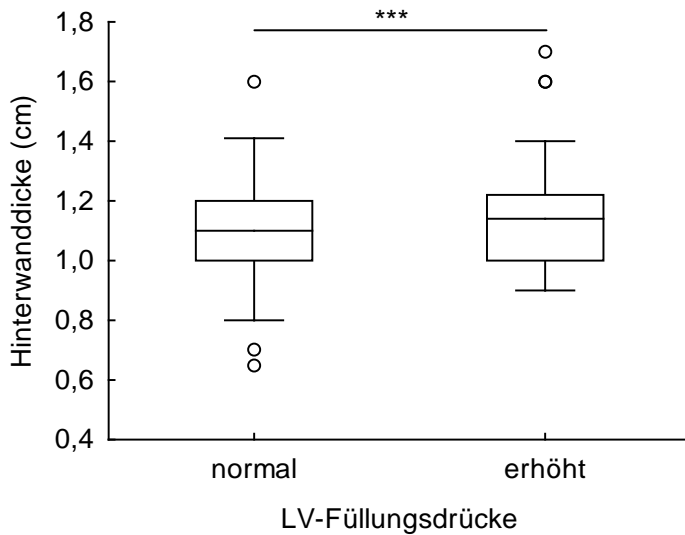


Abbildung 16: Hinterwanddicke (cm) bei normalen und erhöhten LV-Füllungsdrücken,  
 \*\*\*  $p < 0,001$

Ein mit  $p < 0,001$  signifikanter Unterschied ergibt sich bei der Hinterwanddicke, wobei die 50 % Verteilung der Werte in beiden Gruppen im ähnlichen Bereich liegt. Im KnF ist der Median 1,1 cm versus 1,14 cm, siehe Abbildung 16.

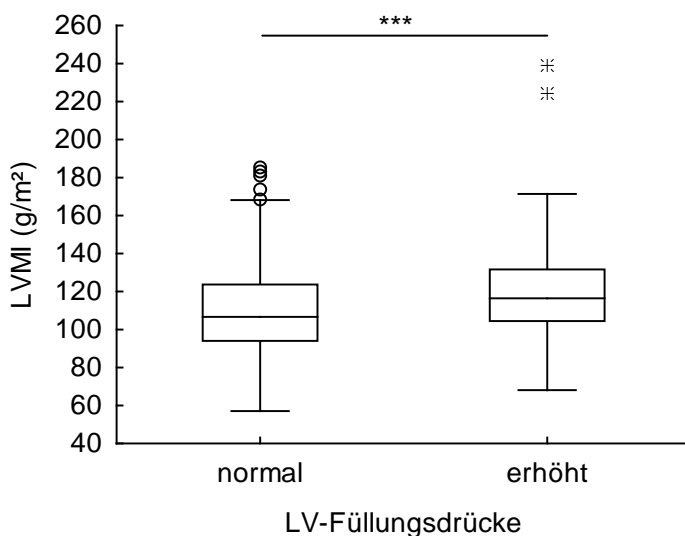


Abbildung 17: LVMI ( $\text{g}/\text{m}^2$ ) bei normalen und erhöhten LV-Füllungsdrücken,  
 \*\*\*  $p < 0,001$

Auch der LVMI ist mit  $p < 0,001$  im KeF höher, die Werte sind auf dem jeweiligen Niveau in beiden Gruppen ähnlich verteilt, der Median im KnF ist  $106,6 \text{ g}/\text{m}^2$  und  $116,4 \text{ g}/\text{m}^2$  im KeF, hier sind zwei Extremwerte nach oben zu finden, siehe Abbildung 17.

### 3.2.4 Tonometriedaten

LV-Füllungsdrücke	normal	erhöht	Signifikanz
BD sys., zentral (mmHg)	136,7 ± 18,4	147,0 ± 18,9	p<0,001
BD dia., zentral (mmHg)	85,6 ± 10,0	87,0 ± 9,6	n.s.
MAP, zentral (mmHg)	107,2 ± 12,6	111,8 ± 11,9	p<0,01
PP, zentral (mmHg)	51,2 ± 13,7	60,0 ± 16,5	p<0,001
Ejection Duration (ms)	333,0 ± 22,3	340,9 ± 29,4	p<0,01
AP (mmHg)	17,0 ± 6,74	21,8 ± 9,2	p<0,001
Alx (%)	24,4 ± 5,1	26,5 ± 6,4	p<0,01
AIX@75 (%)	27,4 ± 6,7	29,2 ± 6,7	p<0,05
PWV (m/s), n=166	10,5 ± 2,6	12,2 ± 2,7	p<0,001

Tabelle 9: Tonometriedaten des Probandenkollektivs

Die PWV wurde bei 166 Probanden gemessen. Es bestehen zwischen den beiden Gruppen größtenteils signifikante Unterschiede im Hinblick auf die per Tonometrie erhobenen Parameter. So ist der tonometrisch gemessene, zentrale systolische Blutdruck im KeF circa 10mmHg höher mit  $147,0 \pm 18,9$  mmHg,  $p < 0,001$ ; beim entsprechend erhobenen, zentralen diastolischen Blutdruck ist dies nicht der Fall, jedoch die weiteren Parameter wie der MAP zentral und PP zentral sind im KeF signifikant höher ( $p < 0,01$  und  $p < 0,001$ ).

Die hauptsächlich relevanten Parameter AIX@75 und PWV sind signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. So ist AIX@75 im KnF  $27,4 \pm 6,7$  % und im KeF  $29,2 \pm 2,7$  %,  $p < 0,05$ . Die PWV ist eindeutig signifikant höher im KeF ( $10,5 \pm 2,6$  m/s versus  $12,2 \pm 2,7$  m/s,  $p < 0,001$ ).

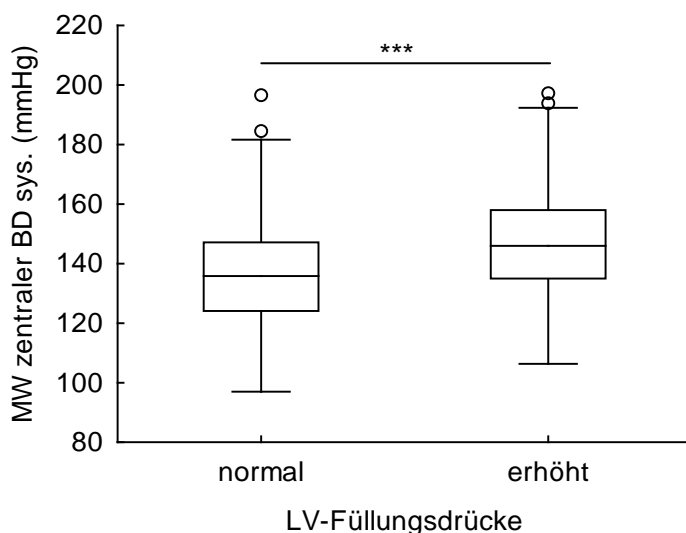


Abbildung 18: Zentraler systolischer Blutdruck (mmHg) bei normalen und erhöhten LV-Füllungsdrücken, \*\*\*  $p < 0,001$

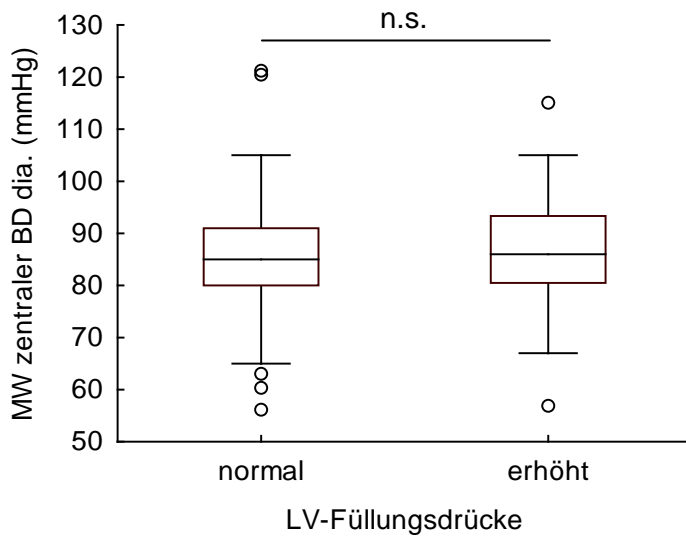


Abbildung 19: Zentraler diastolischer Blutdruck (mmHg) bei normalen und erhöhten LV-Füllungsdrücken, Unterschied nicht signifikant

Die tonometrisch erhobenen, systolischen Blutdruckwerte sind im KeF höher, Median 146 mmHg versus 135,8 mmHg, diese liegen größtenteils über 140 mmHg und der obere Whisker in dieser Gruppe liegt bei über 190 mmHg, siehe Abbildung 18. Der diastolische Blutdruck ist als etwas höher liegend im KeF zu sehen, es ergibt sich keine statistische Signifikanz, siehe Abbildung 19.

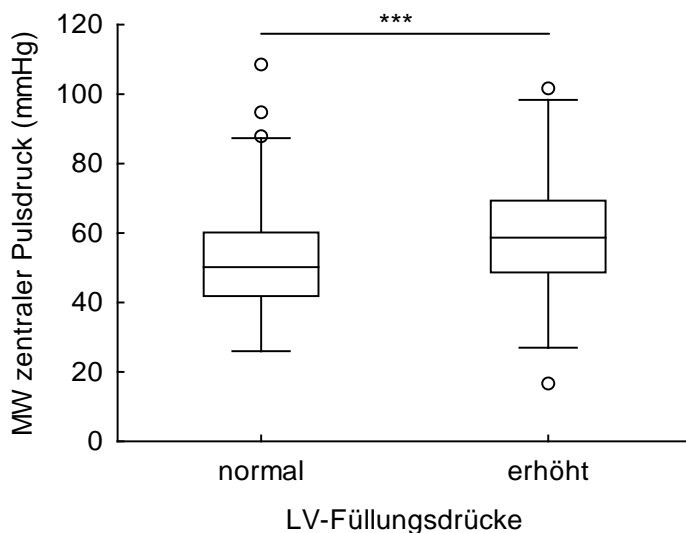


Abbildung 20: Zentraler Pulsdruck (mmHg) bei normalen und erhöhten LV-Füllungsdrücken, \*\*\*  $p < 0,001$

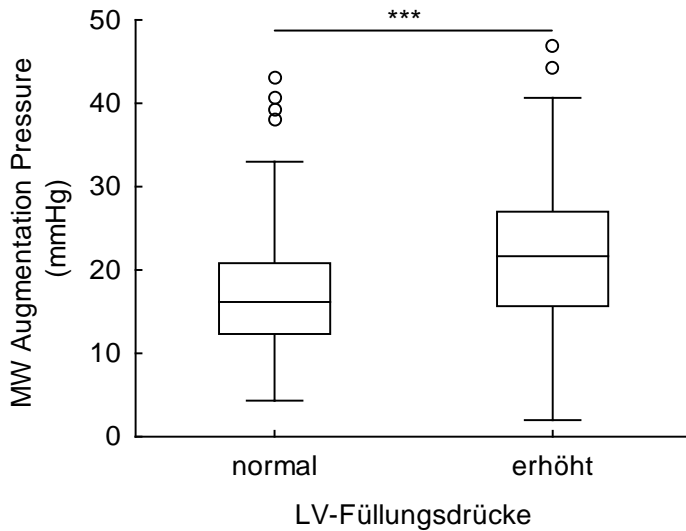


Abbildung 21: *augmentation pressure* (mmHg) bei normalen und erhöhten LV-Füllungsdrücken, \*\*\*  $p < 0,001$

Der Pulsdruck ist im KeF signifikant höher beziehungsweise Median 50,2 mmHg versus 58,7 mmHg, siehe Abbildung 20. Auch der AP ist im KeF deutlich höher, Median 16,2 mmHg versus 21,2 mmHg, siehe Abbildung 21.

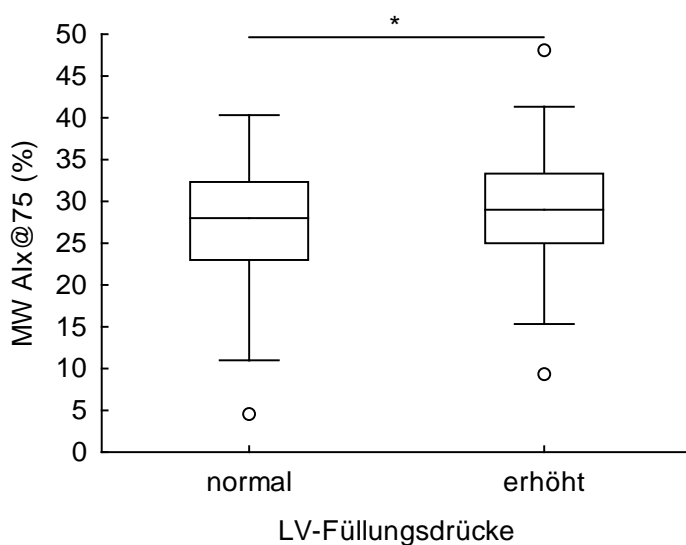


Abbildung 22: *augmentation index@75* (%) bei normalen und erhöhten LV-Füllungsdrücken, \*  $p < 0,05$

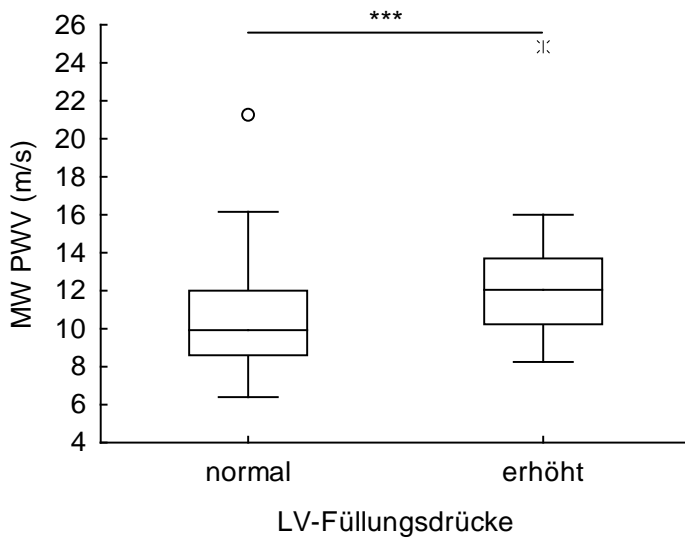


Abbildung 23: Pulswellengeschwindigkeit (m/s) bei normalen und erhöhten LV-Füllungsdrücken, \*\*\*  $p < 0,001$

Beide hauptsächlich relevanten Tonometrieparameter sind im KeF höher, siehe Abbildungen 22 und 23. Der Unterschied ist bei der PWV (Median 9,9 m/s ( $n=104$ ) versus 12,0 m/s ( $n=62$ )) deutlicher, hier ist  $p < 0,001$ , beim  $Alx@75$   $p < 0,05$  und nahezu 50 % der PWV-Werte sind im KeF höher als im KnF. Es existiert ein Ausreißer im KeF mit einer PWV von über 24 m/s, auch ohne diesen bleibt das Signifikanzniveau erhalten.

### 3.3 Parameter der arteriellen Steifigkeit im Vergleich zwischen den Geschlechtern und anamnestisch bekannten Risikofaktoren

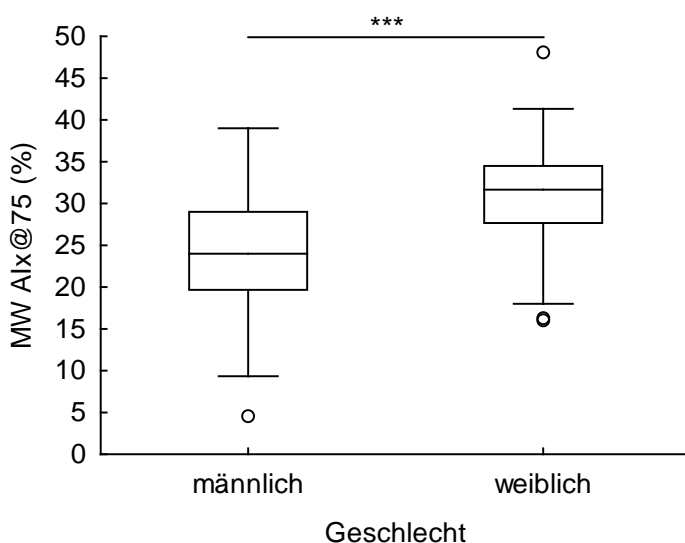


Abbildung 24: *augmentation index@75* (%), Geschlechtsverteilung, \*\*\*  $p < 0,001$



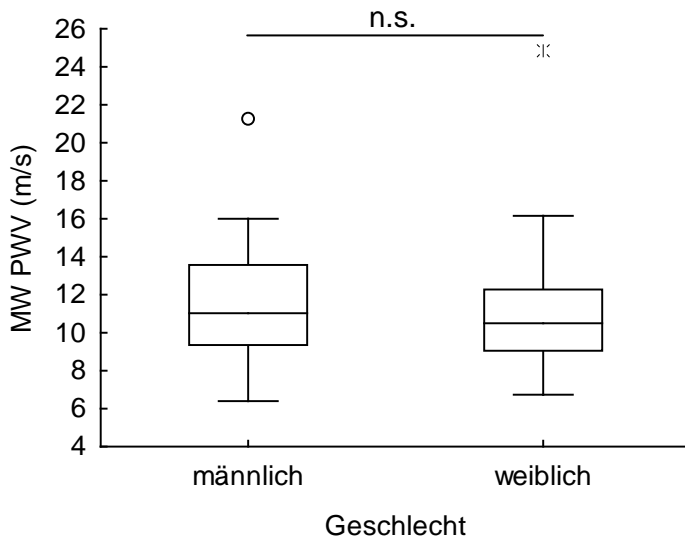


Abbildung 25: Pulswellengeschwindigkeit (m/s), Geschlechtsverteilung, Unterschied nicht signifikant

Bezüglich des Faktors Geschlecht zeigt sich, dass  $AIx@75$  bei Frauen mit  $p < 0,001$  deutlich höher liegt, Median 24 % ( $n=113$ ) versus 31,7 % ( $n=144$ ) bei Männern, die Werte sind weniger gestreut, siehe Abbildung 24. Bei der PWV gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern, wenngleich das Niveau der Messwerte bei Frauen niedriger liegt, siehe Abbildung 25.

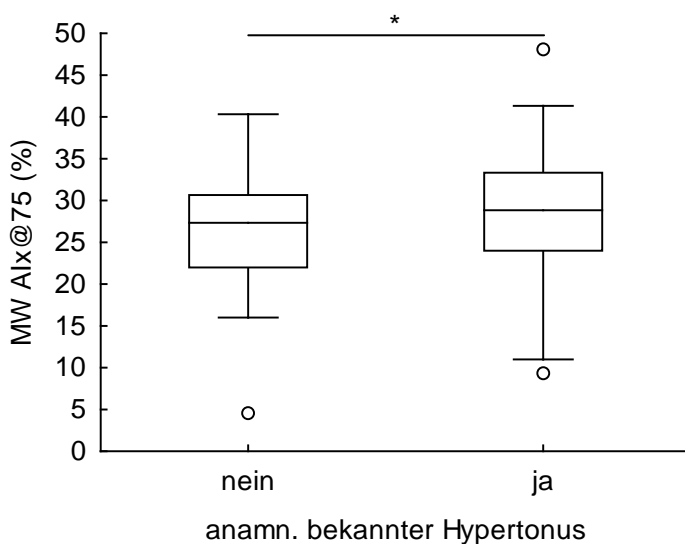


Abbildung 26: Vergleich des *augmentation index@75* (%) im Zusammenhang mit dem Risikofaktor Hypertonus, \*  $p < 0,05$

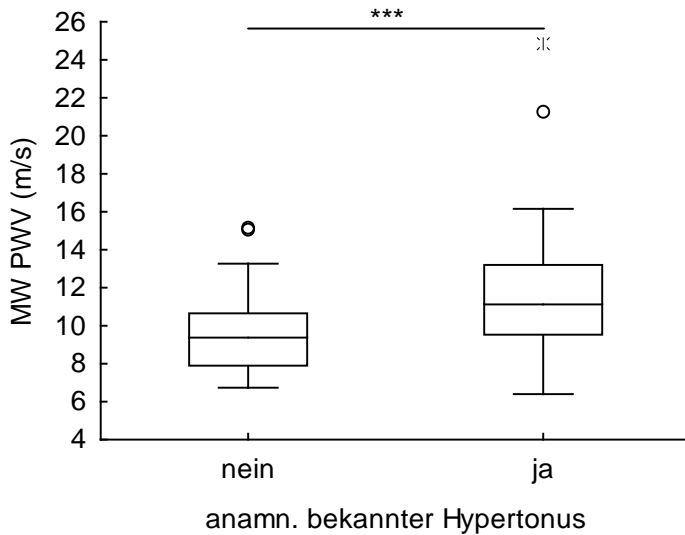


Abbildung 27: Vergleich der Pulswellengeschwindigkeit (m/s) im Zusammenhang mit dem Risikofaktor Hypertonus, \*\*\*  $p < 0,001$

Beim anamnestisch bekanntem Hypertonus hingegen ist sichtbar, dass bei Angabe eines bekannten Hypertonus sowohl  $Alx@75$  als auch die PWV erhöht sind, siehe Abbildungen 26 und 27. Der Median  $Alx@75$  ohne anamnestisch bekannten Hypertonus beträgt 27,3 % ( $n=53$ ) versus 28,8 % ( $n=204$ ) bei anamnestisch bekanntem Hypertonus,  $p < 0,05$ . Dieser Zusammenhang ist bei der PWV ausgeprägter ( $p < 0,001$ ), der Median beträgt hier 9,4 m/s ( $n=38$ ) versus 11,1 m/s ( $n=128$ ) mit anamnestisch bekanntem Hypertonus.

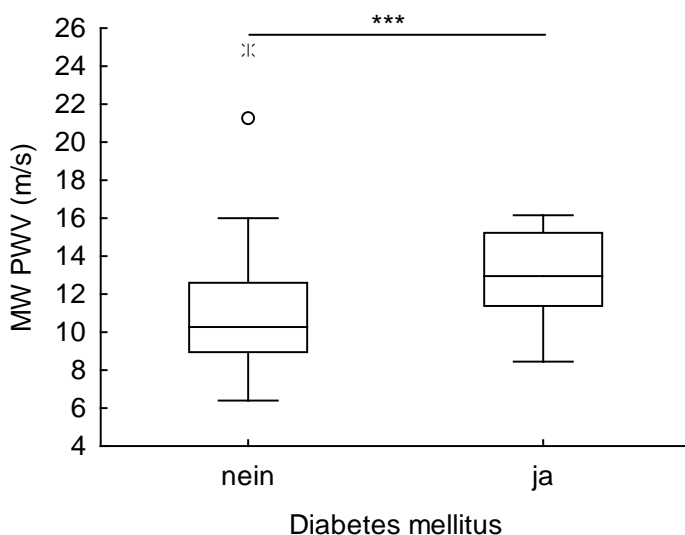


Abbildung 28: Vergleich der Pulswellengeschwindigkeit (m/s) im Zusammenhang mit dem Risikofaktor Diabetes mellitus, \*\*\*  $p < 0,001$

Beim Vorliegen des Risikofaktor Diabetes mellitus, zeigt sich bei Betrachtung der PWV (siehe Abbildung 28) eine mit  $p < 0,001$  signifikante Erhöhung, Median ohne Diabetes mellitus

9,4 m/s (n=142) und bei vorliegendem Diabetes mellitus 13,0 m/s (n=24). Die 75 % Quartile bei vorliegendem Diabetes mellitus liegt bei PWV 15,3 m/s. Der Alx@75 zeigt hier keinen statistisch signifikanten Unterschied.

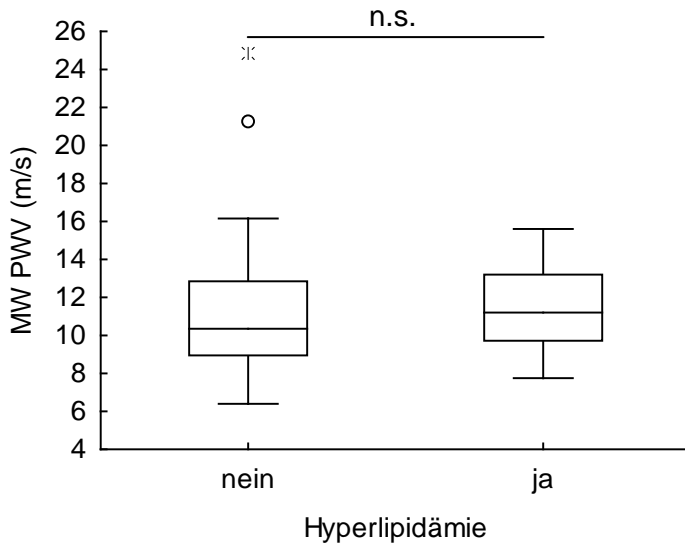


Abbildung 29: Vergleich der Pulswellengeschwindigkeit (m/s) im Zusammenhang mit dem Risikofaktor Hyperlipidämie, Unterschied nicht signifikant

Bei Betrachtung des Risikofaktors einer Hyperlipidämie zeigt sich weder bei der PWV (siehe Abbildung 29) noch beim Alx@75 ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Die PWV ist tendenziell höher beim Vorliegen einer Hyperlipidämie.

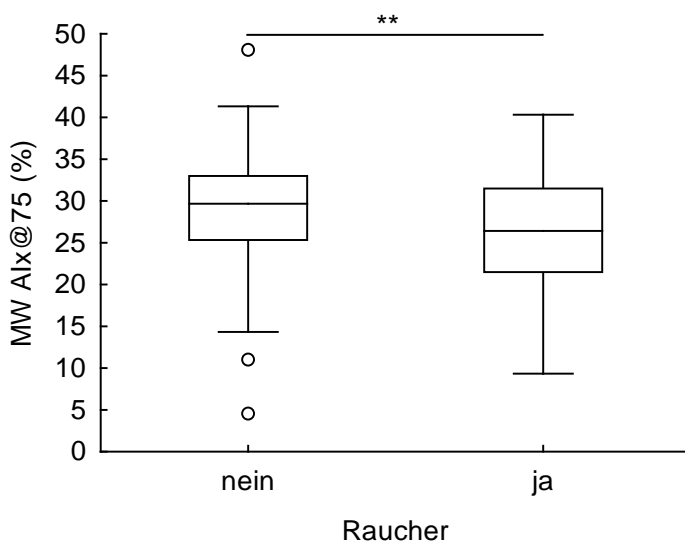


Abbildung 30: Vergleich des *augmentation index@75* (%) im Zusammenhang mit dem Risikofaktor Rauchen, \*\* p<0,01

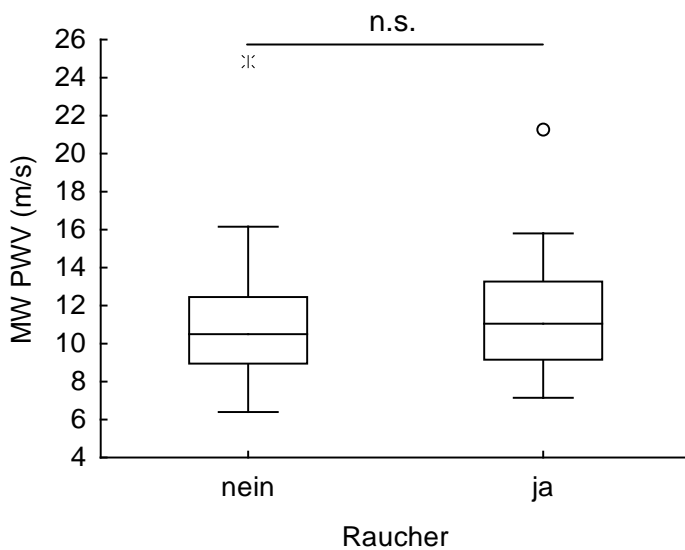


Abbildung 31: Vergleich der Pulswellengeschwindigkeit (m/s) im Zusammenhang mit dem Risikofaktor Rauchen, Unterschied nicht signifikant

Liegt der Risikofaktor Rauchen vor, so verringert sich der  $Alx@75$  beziehungsweise Median bei Nichtrauchern 29,7 % ( $n=160$ ) und 26,4% ( $n=96$ ) bei Rauchern,  $p<0,01$ , siehe Abbildung 30. Bei Betrachtung der PWV in diesem Zusammenhang zeigt sich eine Tendenz zur Erhöhung bei Rauchern, jedoch nicht statistisch signifikant, siehe Abbildung 31.

### 3.4 Korrelationen zwischen den Parametern der arteriellen Steifigkeit und bekannten Risikofaktoren

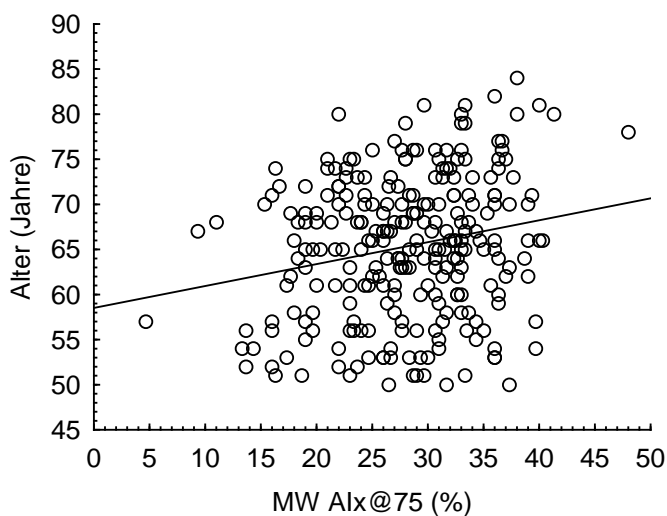


Abbildung 32: Korrelation von *augmentation index@75* (%) und Alter (Jahre),  $p<0,001$ ,  $r=0,208$

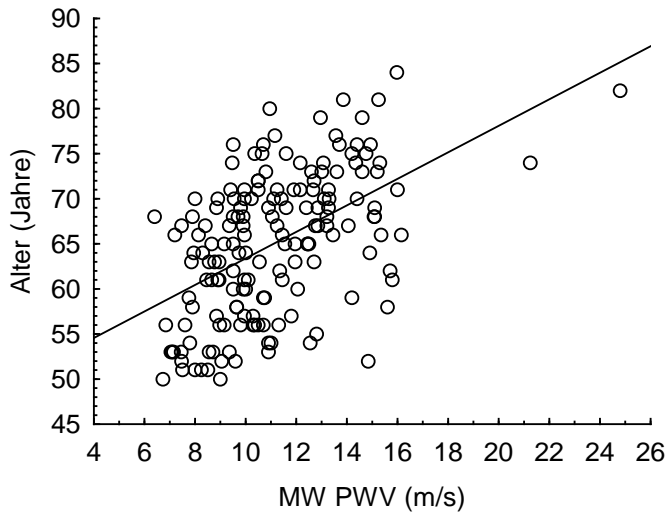


Abbildung 33: Korrelation von Pulswellengeschwindigkeit (m/s) und Alter (Jahre),  
 $p < 0,001$ ,  $r = 0,512$

Erkennbar ist, dass  $Alx@75$  erwartungsgemäß mit zunehmendem Alter ansteigt ( $p < 0,05$ ), siehe Abbildung 32. Dieser Zusammenhang ist bei der PWV auch und deutlicher zu sehen ( $p < 0,001$ ), siehe Abbildung 33.

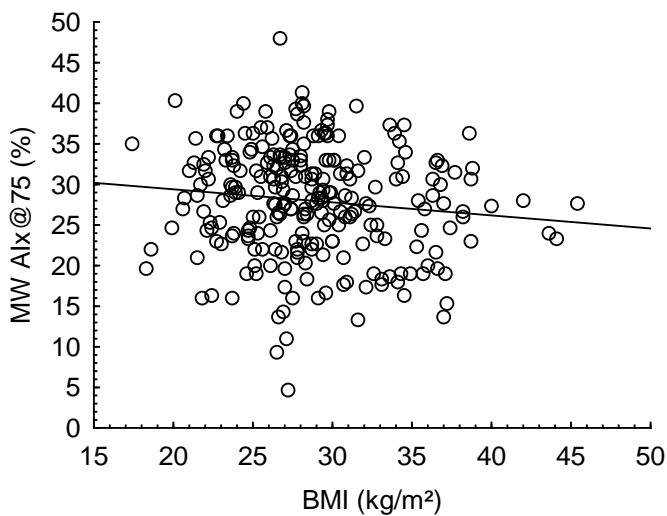


Abbildung 34: Korrelation von *augmentation index@75* (%) und BMI (kg/m<sup>2</sup>),  
nicht signifikant,  $r = -0,117$

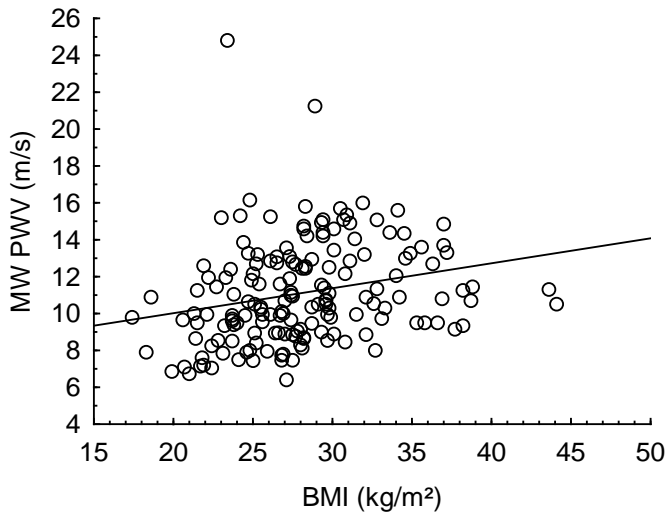


Abbildung 35: Korrelation von Pulswellengeschwindigkeit (m/s) und BMI (kg/m<sup>2</sup>),  
 $p < 0,01$ ,  $r = 0,239$

Bei Risikofaktor Übergewicht beziehungsweise BMI ist beim  $Aix@75$  mit zunehmendem BMI eine fallende Tendenz zu sehen, siehe Abbildung 34. Bei der PWV zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang ( $p < 0,01$ ) dahin gehend, dass mit steigendem BMI auch die PWV erkennbar steigt, siehe Abbildung 35.

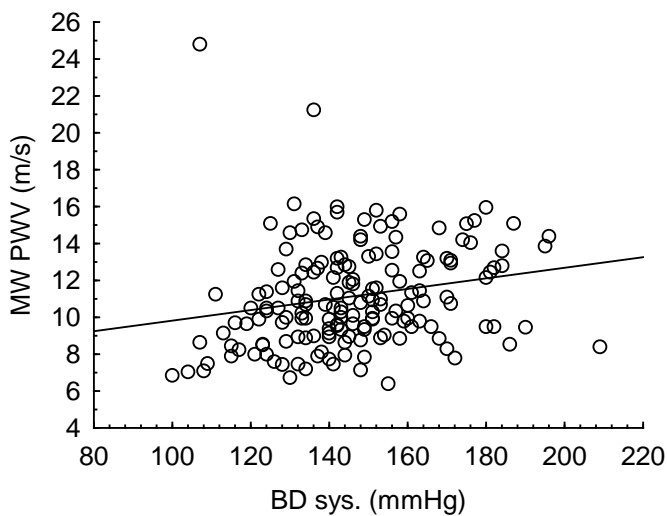


Abbildung 36: Korrelation von Pulswellengeschwindigkeit (m/s) und klassischem systolischem Blutdruck (mmHg),  $p < 0,01$ ,  $r = 0,211$

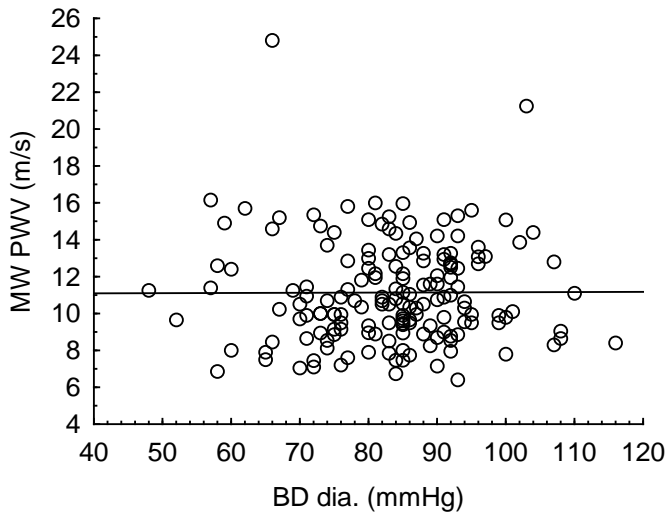


Abbildung 37: Korrelation von Pulswellengeschwindigkeit (m/s) und klassischem diastolischen Blutdruck (mmHg), nicht signifikant,  $r=0,004$

Bei Betrachtung der klassisch beziehungsweise nicht tonometrisch erhobenen Blutdruckwerte zeigt sich bei zunehmendem systolischem Blutdruck eine steigende PWV (siehe Abbildung 36), der Zusammenhang ist mit  $p<0,01$  signifikant. Die PWV und der diastolische Blutdruck zeigen keine Tendenz in der Korrelation, siehe Abbildung 37. Beim  $AIx@75$  stellt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit diesen Risikofaktoren dar, siehe jedoch Folgendes.

### 3.5 Korrelationen von Tonometrie und Echokardiographie

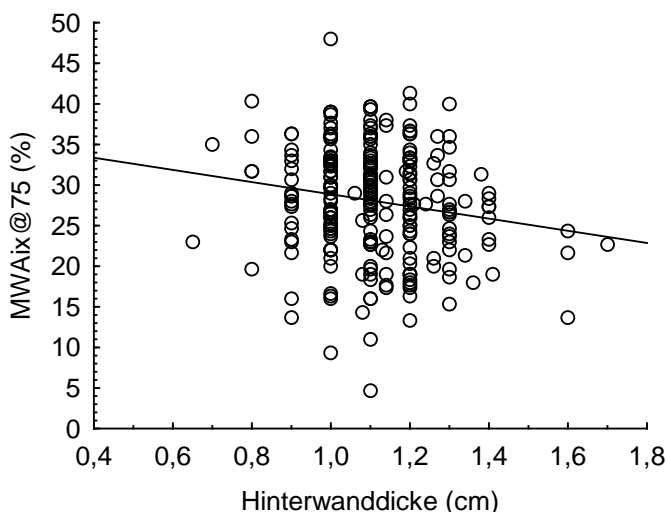


Abbildung 38: Korrelation von *augmentation index@75* (%) und Hinterwanddicke (cm),  $p<0,01$ ,  $r=-0,167$

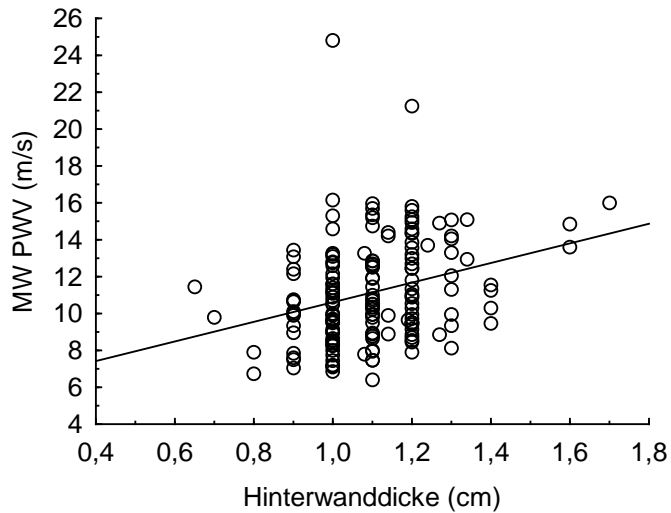


Abbildung 39: Korrelation von Pulswellengeschwindigkeit (m/s) und Hinterwanddicke (cm),  $p < 0,001$ ,  $r = 0,292$

Mit zunehmender Hinterwanddicke fällt der  $Alx@75$  deutlich ab,  $p < 0,01$ , siehe Abbildung 38. Die PWV wiederum steigt mit zunehmender Wanddicke, es ist  $p < 0,001$ , siehe Abbildung 39.

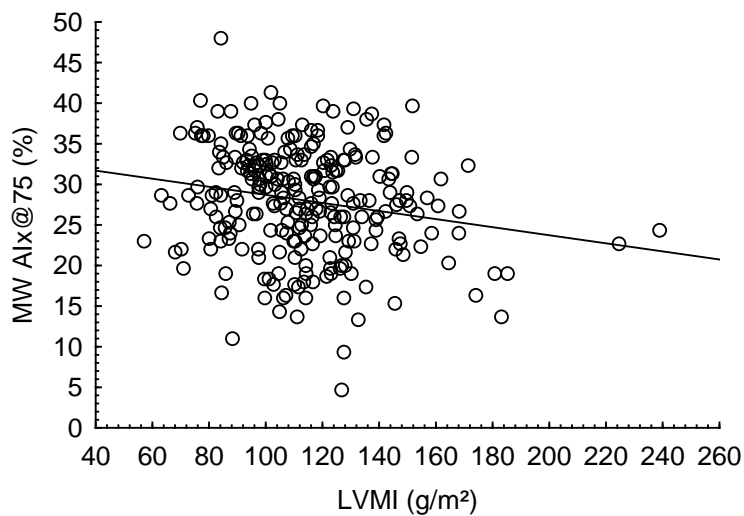


Abbildung 40: Korrelation von *augmentation index@75* (%) und LVMI ( $g/m^2$ ),  $p < 0,01$ ,  $r = -0,192$



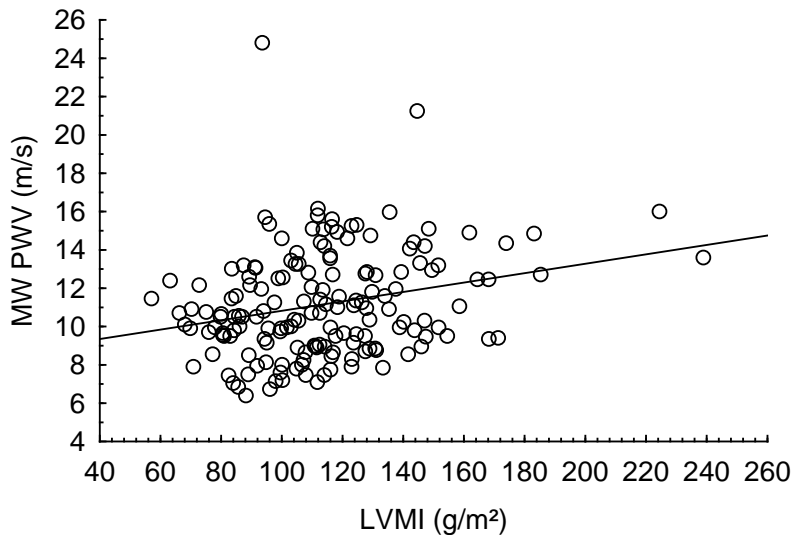


Abbildung 41: Korrelation von Pulswellengeschwindigkeit (m/s) und LVMI (g/m<sup>2</sup>),  
 $p < 0,001$ ,  $r = 0,255$

Auch der LVMI zeigt signifikante Korrelationen mit den Tonometrieparametern. Der Alx@75 fällt mit zunehmendem LVMI,  $p < 0,01$ , siehe Abbildung 40. Die PWV wiederum steigt mit  $p < 0,001$  mit zunehmendem LVMI, siehe Abbildung 41.

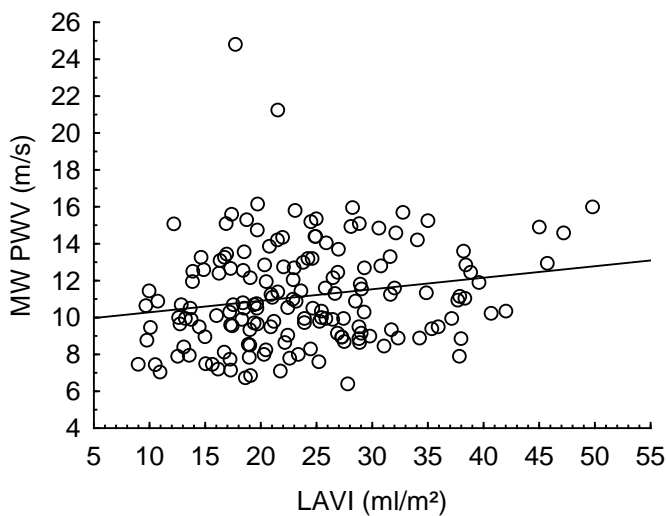


Abbildung 42: Korrelation von Pulswellengeschwindigkeit (m/s) und LAVI (ml/m<sup>2</sup>),  
 $p < 0,05$ ,  $r = 0,189$

Der zur Klassifizierung verwendete Parameter LAVI ist in der Korrelation mit der PWV mit  $p < 0,05$  signifikant, mit zunehmendem LAVI steigt die PWV, siehe Abbildung 42. Beim Alx@75 zeigt sich die Korrelation nicht statistisch signifikant.

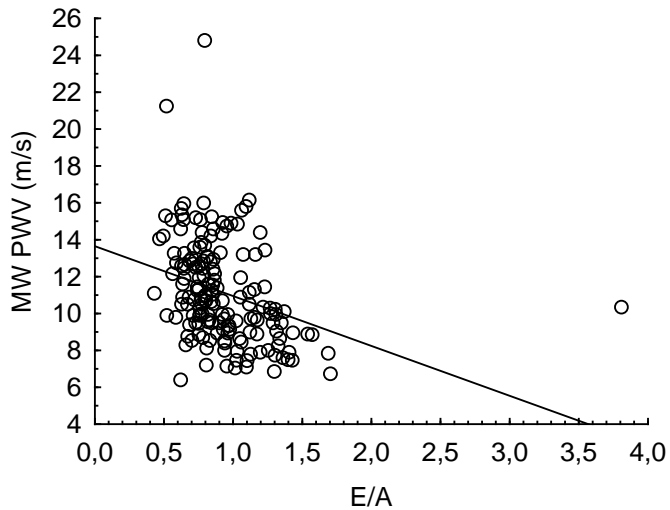


Abbildung 43: Korrelation von Pulswellengeschwindigkeit (m/s) und E/A,  
 $p < 0,001$ ,  $r = -0,334$

Bei Korrelation der PWV mit dem E/A-Verhältnis fällt die PWV mit  $p < 0,001$  bei steigendem E/A, siehe Abbildung 43. Aix@75 zeigt in diesem Zusammenhang keinen statistisch relevanten Zusammenhang.

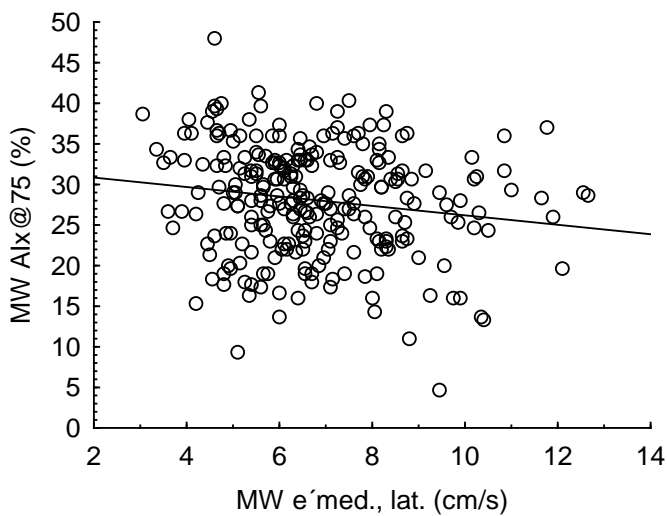


Abbildung 44: Korrelation von *augmentation index@75* (%) und  
 MWe' med., lat. (cm/s),  $p < 0,05$ ,  $r = -0,159$

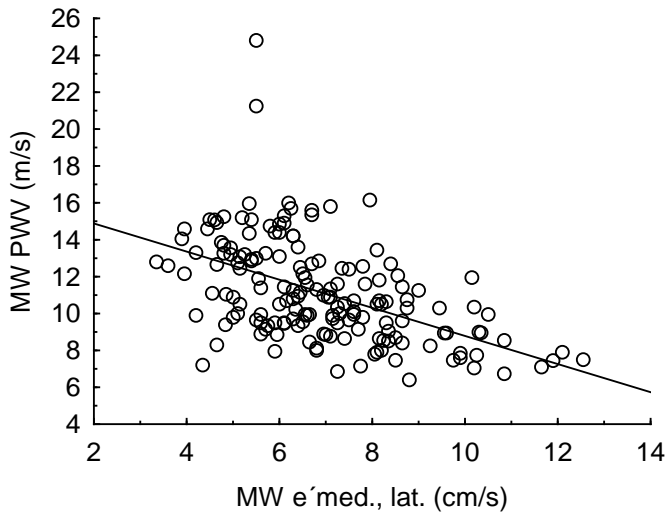


Abbildung 45: Korrelation von Pulswellengeschwindigkeit (m/s) und MWe' med., lat. (cm/s),  $p < 0,001$ ,  $r = -0,508$

In der Korrelation mit der Mitralannulusgeschwindigkeit zeigt sich bei geringer werdendem MW e' med., e' lat. eine Erhöhung des  $Alx@75$ ,  $p < 0,05$ , siehe Abbildung 44. Die PWV erhöht sich mit fallendem MW e' med., e' lat., dies ist mit  $p < 0,001$  signifikant, siehe Abbildung 45. Der Zusammenhang ist deutlicher als beim  $Alx@75$ .

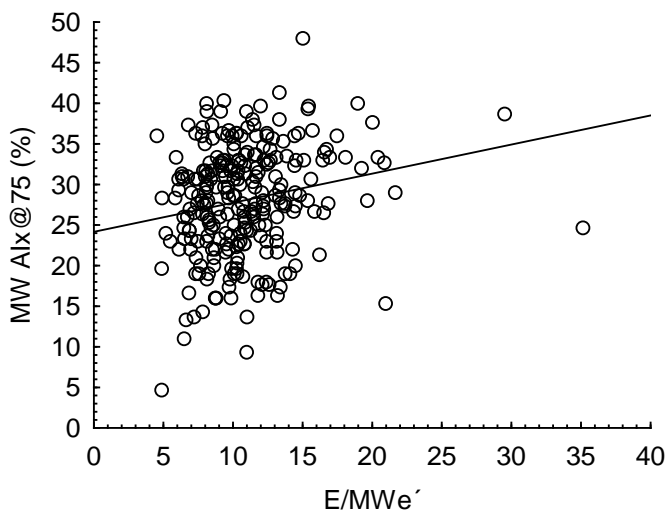


Abbildung 46: Korrelation von *augmentation index@75* (%) und E/MWe',  $p < 0,01$ ,  $r = 0,200$

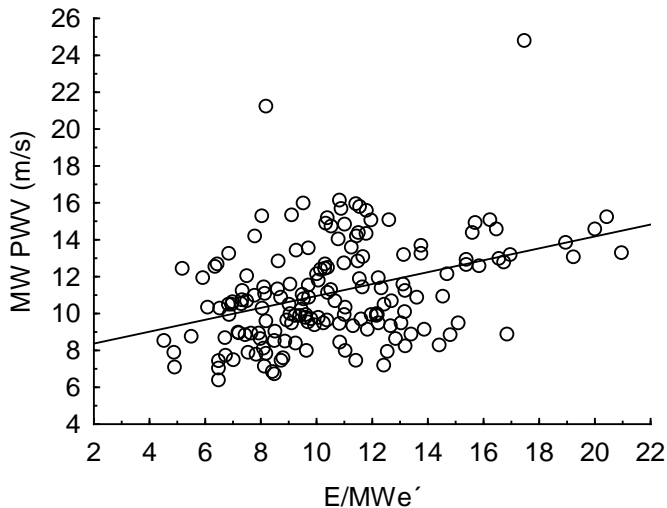


Abbildung 47: Korrelation von Pulswellengeschwindigkeit (m/s) und  $E/MWe'$ ,  
 $p < 0,001$ ,  $r = 0,380$

Der zur Beurteilung der diastolischen Funktion relevante Parameter  $E/MWe'$  und die beiden tonometrisch erhobenen, die arteriellen Gefäßeigenschaften repräsentierenden Parameter zeigen statistisch signifikante Zusammenhänge. Mit steigendem  $E/MWe'$  steigt der  $AIx@75$ ,  $p < 0,01$ , siehe Abbildung 46. Bei der PWV ist der Zusammenhang noch deutlicher, auch diese steigt mit zunehmendem  $E/MWe'$ , hier jedoch  $p < 0,001$ , siehe Abbildung 47.

### 3.6 Regressionsmodelle

Es soll geklärt werden, in welcher Form ein Zusammenhang zwischen den Echokardiographieparametern zur Bestimmung einer DDF beziehungsweise HFpEF und den Tonometrieparametern zur Bestimmung einer arteriellen Steifigkeit besteht. Zur Adjustierung auf bekannte Einflussvariablen und zur Klärung, welchen Einfluss die Parameter der arteriellen Steifigkeit auf die LV-Füllungsdrücke haben, wurden multiple lineare Regressionsmodelle verwendet.

Genauer wurde analysiert, ob die Tonometrieparameter  $AIx@75$  und die PWV Prädiktorvariablen bezüglich der relevanten Echokardiographieparameter darstellen. Es wurde entsprechend analysiert, ob  $AIx@75$  eine Vorhersagevariable für  $E/MWe'$ , LAVI und die erfolgte Klassifizierung beziehungsweise das Vorliegen von erhöhten LV-Füllungsdrücken darstellt. Analog wurde analysiert, ob die PWV als Prädiktor bezüglich der drei genannten Echokardiographiezielvariablen dient.

Die folgenden bekannten Einflussparameter beziehungsweise Prädiktorvariablen wurden in die Modelle eingeschlossen.

Risikofaktoren	Medikamente	Echokardiographie	Tonometrie
Geschlecht	ACE-Hemmer	LV-Masseindex	BD sys., zentral
Alter	AT1-Anagonisten	LV-EF	BD dia., zentral
Körpergröße	beta-Blocker	S/D	entweder Aix@75
Körpergewicht	Thiazide		oder PWV
waist to hip ratio	Diuretika		
Herzfrequenz	andere Diuretika		
Hypertonus	Kalzium-Antagonisten		
Diabetes mellitus	Aldosteron		
Hyperlipidämie	Glykoside		
Rauchen	Nitrate		
	Statine		
	ASS		
	Insulin/orale Antidiabetika		

Tabelle 10: In die Regressionsmodelle eingeschlossene Variablen

Andere Echokardiographieparameter wurden nicht in die Modelle eingeschlossen, da diese für die erfolgte Klassifizierung relevant sind. Die weiteren Tonometrieparameter wurden nicht eingeschlossen, da diese mit den verwendeten Blutdruckwerten überlappende Informationen beinhalten.

### 3.6.1 Ergebnisse der Regressionsanalysen

In der folgenden Tabelle ist in der Übersicht dargestellt, inwiefern ein statistischer Zusammenhang zwischen den Parametern zur Evaluierung einer arteriellen Steifigkeit und erhöhten LV-Füllungsdrücken besteht.

Prädiktorvariable per Tonometrie	Zielvariable		
	E/MWe´	LAVI	erhöhte LV-Füllungsdrücke ja/nein
<b>PWV</b>	ja	nein	ja
<b>Aix@75</b>	nein	nein	nein

Tabelle 11: Übersicht über die Ergebnisse der Regressionsmodelle

Die PWV ist Prädiktor sowohl für E/MWe´ als auch für das Vorliegen erhöhter LV-Füllungsdrücke. In den beiden folgenden Tabellen sind die weiteren im Modell errechneten Prädiktorvariablen aufgeführt.

Das Regressionsmodell zur Klärung der Einflussfaktoren von E/MWe´ besitzt ein korrigiertes R<sup>2</sup> von 0,37 und das Modell besitzt eine statistische Signifikanz von p<0,001. Den stärksten Einfluss auf E/MWe´ hat das Alter, gefolgt vom Geschlecht. Es folgt die Medikation mit Thiaziden. Rechnerisch den etwa gleichen Einfluss haben die PWV, die Medikation mit anderen Diuretika (nicht Schleifendiuretika) und der tonometrisch gemessene systolische Blutdruck.

errechnete Prädiktorvariablen	beta ± Standardabweichung	95% - Konfidenzintervall	korrigiertes R <sup>2</sup> , p-Wert
PWV	0,16 ± 0,08	0,002 – 0,31	0,37, p<0,001
Geschlecht	0,25 ± 0,06	0,13 – 0,38	
Alter	0,34 ± 0,07	0,20 – 0,49	
Thiazide	0,23 ± 0,07	0,10 – 0,36	
andere Diuretika	-0,17 ± 0,07	-0,30 – -0,04	
BD sys., zentral	0,18 ± 0,07	0,04 – 0,32	

Tabelle 12: Durch das Regressionsmodell errechnete Einflussvariablen auf das E/MWe´

Im Regressionsmodell zur Bestimmung der Einflussfaktoren im Hinblick auf das Vorliegen erhöhter LV-Füllungsdrücke ist R<sup>2</sup> korrigiert 0,23, dies mit einem p<0,001. Die PWV ist hinter dem Alter der stärkste Einflussfaktor im Hinblick auf eine Erhöhung der LV-Füllungsdrücke. Ungefähr ähnlichen Einfluss haben die weiteren im Modell enthaltenen Prädiktorvariablen (absteigend) Medikation mit anderen Diuretika, Geschlecht, Herzfrequenz und Thiazidmedikation.

errechnete Prädiktorvariablen	beta ± Standardabweichung	95%- Konfidenzintervall	korrigiertes R <sup>2</sup> , p-Wert
PWV	0,20 ± 0,09	0,03 – 0,37	0,23, p<0,001
Geschlecht	0,17 ± 0,08	0,02 – 0,33	
Alter	0,26 ± 0,08	0,09 – 0,42	
Herzfrequenz	-0,16 ± 0,07	-0,31 – -0,01	
Thiazide	0,15 ± 0,07	0,009 – 0,30	
andere Diuretika	-0,18 ± 0,07	-0,32 – -0,03	
LVMI	0,17 ± 0,08	0,03 – 0,37	

Tabelle 13: Durch das Regressionsmodell errechnete Einflussvariablen auf das Vorliegen von erhöhten LV-Füllungsdrücken

Die PWV ist nicht als Prädiktor im gerechneten Regressionsmodell zur Klärung von Einflussfaktoren bezüglich des LAVI enthalten.

Der Alx@75 ist in den gerechneten Modellen kein Prädiktor für E/MWe´, LAVI oder das Vorliegen erhöhter LV-Füllungsdrücke.

## 4 Diskussion

Circa fünfzig Prozent der Patienten mit Zeichen einer Herzinsuffizienz haben eine erhaltene Pumpfunktion, also eine HFpEF. Die Pathophysiologie, welche dieser Erkrankung zugrunde liegt, ist weiterhin nur teilweise geklärt und entsprechende Therapien sind nur ansatzweise vorhanden. Es ist anzunehmen, dass neben der diastolischen Dysfunktion als Hauptfaktor weitere ätiologische Faktoren einer HFpEF zugrunde liegen (Tschöpe und Lam 2012). Gleichzeitig ist in den letzten Jahren die Rolle der arteriellen Gefäßeigenschaften in den Fokus gerückt. So ist arterielle Steifigkeit ein anerkannter unabhängiger Prädiktor bei der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen (Vlachopoulos et al. 2010). Ziel dieser Arbeit war es zu überprüfen, ob es in einem gering vorselektierten Risikokollektiv und nach aktueller Klassifizierung einen Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken als pathophysiologisches Korrelat einer HFpEF gibt. Es wurden dazu in einem kardiovaskulären Risikokollektiv etablierte echokardiographische Parameter erhoben (Nagueh et al. 2009) und eine Klassifizierung der Probanden bezüglich des Vorliegens erhöhter LV-Füllungsdrücke vorgenommen. Daneben wurden durch Tonometrie nicht invasive Parameter zur Bestimmung der Arterieneigenschaften gemessen, speziell der *augmentation index* und die Pulswellengeschwindigkeit. Die Untersuchung der arteriellen Gefäßeigenschaften im Zusammenhang mit HFpEF ist nicht völlig neu. Jedoch sind die spezifischen Besonderheiten dieses Themas zu beachten. Zum einen liegen natürlich Unterschiede bezüglich der untersuchten Kollektive vor. Zum anderen wurden zur Bestimmung einer HFpEF teilweise heterogene diagnostische Kriterien verwendet und auch bei der Evaluation einer arteriellen Steifigkeit existieren eine Vielzahl möglicher Parameter. Es ist aus diesem Grund erforderlich, die in den Studien verwendeten Klassifizierungen genau zu beleuchten.

Bis jetzt existiert keine einheitliche Terminologie bezüglich der diastolischen Funktionsstörung. Es werden in der vorliegenden Arbeit zur Benennung der diastolischen Funktionsstörung mit oder ohne vorliegende Symptomatik die Begriffe HFpEF beziehungsweise DDF verwendet. In der von uns herausgearbeiteten Gruppe mit erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken sind zum größten Teil Herzinsuffizienzsymptome vorhanden. Dementsprechend liegt also in dieser Gruppe immer eine DDF vor und zum größten Teil eine HFpEF. Bei inhaltlichem Bezug werden im Folgenden die jeweils innerhalb der Studien verwendeten Begrifflichkeiten wiedergegeben.

#### **4.1 Studiendesign, Probandenkollektiv und Klassifizierung im Kontext anderer Studien**

In der von uns durchgeführten Querschnittsstudie setzt sich das Probandenkollektiv aus Personen mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor zusammen. Einschlusskriterien waren unter anderem Alter  $\geq 50$  Jahre, LV-EF  $\geq 50$  %. Eine Kontrollgruppe ohne Risikofaktoren wurde initial etabliert, jedoch zeigte sich, dass in dieser auch ein sehr großer Anteil eine diastolische Funktionsstörung haben, entsprechend waren diese Probanden in das Gesamtkollektiv zu integrieren; gesamt  $n=257$ . Die Einteilung der Gruppen erfolgte anschließend nach Vorhandensein von erhöhten LV-Füllungsdrücken, zu oben Genanntem siehe auch Material und Methoden.

Die gewählte Vorgehensweise ermöglicht die Untersuchung des möglichen Zusammenhangs von DDF beziehungsweise HFpEF und arterieller Steifigkeit in einem breiten und gering vorselektierten Kollektiv. Es ist so ein Abbild gegeben, das auch dem klinischen Alltag entspricht und der auch in dieser Arbeit gezeigte Zusammenhang stützt die Ergebnisse aus Arbeiten mit stärker selektierten Kollektiven.

Weber et al. führten 2008 eine Studie mit einer sehr ähnlichen Fragestellung durch. Es wurden Patienten eingeschlossen ( $n=336$ ), bei denen eine Herzkatheteruntersuchung bei mutmaßlicher KHK nötig war, wesentliche Bedingung war eine LV-EF  $> 50$  %. Anschließend wurden zwei Gruppen gebildet, je nachdem ob Dyspnoe vorlag oder nicht. Diese NYHA ähnliche Einteilung unterscheidet sich von unserer nach LV-Füllungsdrücken vorgenommenen Klassifizierung, jedoch weist auch unser Kollektiv mit erhöhten LV-Füllungsdrücken eine signifikant höhere Dyspnoerate auf. Wie bei der systolischen Herzinsuffizienz ist auch bei der HFpEF die Belastungsdyspnoe ein wesentliches, frühes Symptom (Schmidt und Pieske 2012); erhöhte LV-Füllungsdrücke beziehungsweise die Tendenz zur Pulmonalvenenstauung können Gründe für die Dyspnoe sein. Es liegt dennoch nur eine bedingte Vergleichbarkeit bezüglich der Gruppeneinteilungen vor, die Differenzierung und Graduierung einer DDF beziehungsweise HFpEF indes ist in beiden Fällen vorgenommen worden. Wie auch in der vorliegenden Arbeit sind die Patienten mit HFpEF älter, wobei unser Kollektiv insgesamt älter ist, so in der HFpEF-Gruppe bei Weber et al. (2008) 64,9 Jahre versus 68,3 Jahre in unserer vergleichbaren Gruppe. In beiden Arbeiten steigt der Anteil der Frauen in der HFpEF-Gruppe, bei Weber et al. (2008) signifikant. Dies ist in unserem Kollektiv nicht der Fall, was im Sinne einer Gleichverteilung von Einflussfaktoren als günstig zu werten ist. Sowohl höheres Alter als auch weibliches Geschlecht sind typisch für HFpEF (Schmidt et al. 2006). Hypertonus hatten bei Weber et al. (2008) in der HFpEF-Gruppe ( $n=193$ ) 78,2 % versus 89,7 % in der ähnlichen Gruppe bei uns. Dies ist mutmaßlich auf die verschiedenen Einschlusskriterien zurückzuführen.



42,6 % der Patienten bei Weber et al. (2008) haben eine KHK. Das Vorliegen einer KHK war bei uns Ausschlusskriterium, eine wichtige interagierende Variable ist somit ausgeschlossen, so sind zum Beispiel die mitralen Flussgeschwindigkeiten bei KHK nur eingeschränkt verwendbar (Nagueh et al. 2009). Weitere wesentliche Unterschiede zwischen den Arbeiten sind, dass in der HFpEF-Gruppe von Weber et al. (2008) sowohl der Anteil von Diabetikern höher war (22,8 % versus 16,5 % bei uns; in beiden Arbeiten zwischen den Gruppen nicht signifikant) als auch die Medikation mit Nitraten höher war (22,3 % versus 4,2 % bei uns; in beiden Arbeiten zwischen den Gruppen nicht signifikant). Auch NTproBNP war deutlich höher mit 308 pg/ml in der HFpEF-Gruppe von Weber et al. (2008) versus 164,5 pg/ml in unserer vergleichbaren Gruppe. Dieser Unterschied ist bedingt durch die von Weber et al. (2008) gewählte Einteilung nach Symptomatik beziehungsweise wurden damit mutmaßlich höhergradige HFpEF-Patienten selektiert.

Auch 2013 führten Weber et al. eine Studie mit ähnlichem Studiendesign durch, allerdings wurden nun erstrangig Patienten mit Belastungsdyspnoe eingeschlossen mit der Frage, ob Messungen zur Beurteilung der arteriellen Gefäßeigenschaften neben der klassischen Echokardiographie einen diagnostischen Mehrwert haben. Es wurde eine Klassifizierung anhand des invasiv erhobenen LVEDP und des NTproBNP-Wertes vorgenommen, Gruppen bezüglich des Vorliegens einer HFpEF und eine intermediäre Gruppe wurden gebildet. In die HFpEF-Gruppe wurden Patienten mit LVEDP > 16 mmHg und NTproBNP-Werten > 220 pg/ml eingeordnet. In der vorliegenden Arbeit stand der invasiv erhobene LVEDP nicht zur Verfügung, es wurde das Verhältnis  $E/MW_e'$  als wesentliches Kriterium verwendet, das gut mit invasiven Druckmessungen korreliert (Nagueh et al. 2009). Es ist hervorzuheben, dass nach Klassifizierung durch Weber et al. (2013) 223 von 359 Patienten in die intermediäre Gruppe mit möglicher HFpEF gruppiert wurden. Dies spiegelt die Problematik der Klassifizierung und Graduierung der HFpEF wider. Weber et al. (2013) verwendeten mit dem invasiv bestimmten LVEDP und NTproBNP einen anderen Algorithmus und damit nicht den an die Leitlinien der European Society of Cardiology von 2012 angelehnten Algorithmus, der in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde (Mc Murray et al. 2012, Nagueh et al. 2009). Es ist zu erwähnen, dass in unserer Arbeit auf eine weitere Graduierung verzichtet wurde, da nur auf diese Weise eine scharfe Trennung zwischen den Gruppen möglich war. Das Alter in der HFpEF-Gruppe bei Weber et al. (2013) (n=71) ist vergleichbar unserer Gruppe, es sind die Patienten ohne HFpEF jedoch jünger (56,7 Jahre versus 63,5 Jahre bei uns). Der Anteil von Frauen in der HFpEF-Gruppe in der vorliegenden Arbeit ist deutlich höher (33,8 % versus 60,8 % bei uns, in beiden Arbeiten zwischen den Gruppen nicht signifikant). Der prozentuale Anteil von bekanntem Hypertonus in der HFpEF-Gruppe bei Weber et al. ist nochmals höher als in der vorliegenden Arbeit (98,6 % versus 89,7 % bei uns,

jeweils signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen). Dies könnte damit zusammenhängen, dass je nach Gruppe 40 % bis 57,7 % der Patienten eine KHK bei Weber et al. (2013) vorweisen und somit ein anderes Profil in Bezug auf die Komorbiditäten vorliegt. So ist auch der Anteil von Diabetes mellitus in der HFpEF-Gruppe bei Weber et al. (2013) höher (29,6 % versus 16,5 % bei uns, in beiden Arbeiten zwischen den Gruppen nicht signifikant). Ein weiterer Indikator dafür ist die Medikation. Der Anteil von Diuretika (33,8 % versus 15,5 % bei uns), beta-Blockern (71,8 % versus 50,5 % bei uns) und Nitraten (21,1 % versus 4,2 % bei uns) ist bei den HFpEF-Patienten in der Studie von Weber et al. (2013) deutlich höher, was bereits Erwähntes stützt. Ein anderer wesentlicher Unterschied im Vergleich zwischen diesen beiden Arbeiten ist der NTproBNP-Wert. In der HFpEF-Gruppe von Weber et al. (2013) liegt ein Wert von 412 pg/ml versus 164,5 pg/ml bei uns vor, die Unterschiede jeweils zwischen den Gruppen sind jedoch in beiden Arbeiten signifikant. Es wird hier deutlich, wie heterogen die verwendeten Klassifizierungen sind, denn bei dem in unserer HFpEF-Gruppe vorliegenden NTproBNP-Wert wäre eine Klassifizierung in die HFpEF-Gruppe nach Definition von Weber et al. (2013) nicht erfolgt. Der von uns gewählte Ansatz der Klassifizierung allein mittels Echokardiographie nach Nagueh et al. (2009) ist jedoch allgemein praktikabler, stärker etabliert und liefert keine intermediäre Gruppe.

Des Weiteren sind zwei von Abhayaratna et al. 2006 und 2008 durchgeführte Arbeiten relevant. Abhayaratna et al. (2006) untersuchten, inwiefern ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer diastolischen Dysfunktion und Parametern arterieller Gefäßsteifigkeit besteht und ob diese zur Risikostratifizierung dienen können. Die dargestellte Studienpopulation (n=188) ist  $\geq 65$  Jahre alt und hat mindestens zwei Risikofaktoren. Zur Klassifizierung wurde eine Gruppe mit normaler diastolischer Funktion und eine zweifache Graduierung einer diastolischen Dysfunktion vorgenommen, dies auch nach Ommen et al. (2002). Die verwendeten Grenzwerte sind vergleichbar unserer Einteilung, wobei jedoch insbesondere im von Abhayaratna et al. (2006) verwendeten Grad 1 eine eingeschränkte Vergleichbarkeit besteht beziehungsweise ist in dieser Gruppe ein LAVI von  $38 \pm 11$  ml/m<sup>2</sup> beschrieben. Dies bedeutet, dass eine Differenzierung mit der von uns verwendeten LAVI-Grenze von 34ml/m<sup>2</sup> nicht stattfand. Die Patienten waren insgesamt deutlich älter (> 73 Jahre) und hatten nahezu alle einen Hypertonus und der Anteil der Diabetiker betrug annähernd 50 % (versus 16,5 % in unserer ähnlichen Gruppe). Weiter relevant ist, dass ca. 25 % aller Probanden bereits einen Myokardinfarkt hatten. In der vorliegenden Arbeit ist dies nicht der Fall, denn unter anderem regionale Wandbewegungsstörungen können die Beurteilbarkeit der diastolischen Funktion maßgeblich beeinflussen. Insgesamt handelt es sich somit um ein älteres Kollektiv mit ausgeprägteren Komorbiditäten.

In der weiteren Studie von Abhayaratna et al. (2008) wurde zwischen der PWV und PP verglichen bezüglich der jeweiligen Fähigkeit, eine frühe Form der diastolischen Dysfunktion zu detektieren. Zu diesem Zweck wurden Probanden (n=233) mit diagnostizierter diastolischer Funktionsstörung zufällig aus einer Basisstudie ausgewählt. Es wurde eine Klassifizierung gemäß Abhayaratna et al. (2006 b) vorgenommen, die zunächst den diastolischen Mitraleinfluss, den Pulmonalvenenfluss und schließlich das E/e' mit Grenzwert von 10 verwendete. Das heißt, auch hier ergeben sich Unterschiede in der Klassifizierung und damit eine bedingte Vergleichbarkeit der Arbeiten. Wesentliche Unterschiede zum vorliegenden Probandenkollektiv sind, dass Probanden schon ab LV-EF > 45 % und nur ohne offensichtliche Zeichen einer Herzinsuffizienz eingeschlossen wurden. Die höhergradige DDF Gruppe (n=50) der Studie von Abhayaratna et al. (2008) war im Vergleich mit unserer ähnlichen Gruppe älter (76 Jahre versus 68,3 Jahre) und es waren mehr Männer (46 % versus 39,2 %), jedoch hatten weniger einen Hypertonus (72 % versus 89,7 %). Der Risikofaktor Diabetes mellitus ist in einem ähnlichen Anteil vorhanden, ebenso die Hyperlipidämie und der Anteil von Rauchern. Auch in dieser Studie ist eine KHK mit einem Anteil von 24 % in den beiden DDF Gruppen vorhanden, sogar in der Normalgruppe ist ein KHK Anteil von 11 % zu finden.

In einer großen Querschnittsstudie einer asiatischen Allgemeinbevölkerung von Kang et al. (2010) wurde eruiert, ob auch die PWV mit Messpunkten an Oberarm und Knöchel (*brachial-ankle-PWV*) eine Beziehung zu diastolischer Herzinsuffizienz zeigt. Daten von n=1764 Personen wurden ausgewertet, mit Fokus auf Personen mittleren und höheren Alters. Weitere Ein- oder Ausschlusskriterien sind nicht benannt. Die von Kang et al. (2010) verwendete Klassifizierung soll sehr frühe, milde Formen einer diastolischen Herzinsuffizienz diagnostizieren, schwerere Formen wurden ausgeschlossen. Dies ist mit der von uns verwendeten Klassifizierung nicht vergleichbar. Es wurden in die Gruppe mit diastolischer Herzinsuffizienz Probanden mit einer LV-EF > 50 %, E/e' ≤ 8 und einem E/A < 0,8 eingeschlossen, dies ist konträr zu unserem Vorgehen, denn ein E/e' ≤ 8 ist ein klares Kriterium für normale LV-Füllungsdrücke und das E/A Verhältnis ist nicht relevant (Nagueh et al. 2009) in unserer Arbeit. Indes ist aufgrund des Studiendesign mit der geringsten Vorselektion und der hohen Anzahl der Probanden diese Studie relevant. Ein direkter Vergleich mit den Gruppen in der vorliegenden Arbeit ist aufgrund der bereits erwähnten Klassifizierungsdifferenzen ansatzweise möglich. Tendenziell sind die Probanden (jeweils Daten der Gesamtheit) bei Kang et al. (2010) jünger (58 Jahre), mehr Frauen sind vertreten und alle Risikofaktoren sind weniger oft vorhanden im Vergleich zu unserer Arbeit. Letzteres ist natürlich durch die verschiedenen Einschlusskriterien zu erklären. Die Diagnose einer sehr frühen Form einer diastolischen Herzinsuffizienz in dem von Kang et al. (2010)

gewählten Kollektiv kann als schwierig gewertet werden, eventuell bedingt dies die hier verwendete Klassifizierung. Es ist ferner zu erwähnen, dass ein geringer Anteil der Probanden KHK (4,7 %), eine Herzklappenerkrankung (3,3 %) und einen anamnestisch bekannten Herzinfarkt (0,6 %) hatten.

Desai et al. (2009) haben eine prospektive Studie mit letztlich 16 HFpEF-Patienten, 23 asymptomatischen Probanden mit Hypertonus und 14 gesunden Probanden durchgeführt. Ziel war auch hier die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen arterieller Steifigkeit und HFpEF zu überprüfen, hier speziell altersangepasst zwischen den Gruppen. Die HFpEF-Gruppe besteht aus Patienten, welche eine Herzinsuffizienz haben und eine LV-EF  $\geq 50$  %. Es wurden zudem andere Ursachen einer Herzinsuffizienz ausgeschlossen, wie zum Beispiel Herzklappen- oder restriktive Herzerkrankungen. Eine KHK per se war nicht Ausschlusskriterium, eine so genannt signifikante KHK wurde ausgeschlossen. So haben auch in der Studie von Desai et al. (2009) in der HFpEF-Gruppe 25 % eine KHK. Eine klassische echokardiographische Klassifizierung ist meines Erachtens nach nicht durchgeführt worden, dies ist bei der weiteren Beurteilung zu beachten. Die Patienten der HFpEF-Gruppe in dieser Studie sind mit 62,4 Jahren jünger als in unserer vergleichbaren Gruppe (68,3 Jahre), das Geschlechterverhältnis ist etwa gleich verteilt. Bei Desai et al. (2009) haben alle Patienten der HFpEF-Gruppe einen Hypertonus (versus 89,7 % bei uns) und 81 % haben einen Diabetes mellitus (versus 16,5 % bei uns); weiterhin ist der BMI höher mit 33,9 kg/m<sup>2</sup> (versus 29,8 kg/m<sup>2</sup> bei uns), ebenso ist der Anteil der Medikation jeweils höher. Es zeigt sich also, dass im Kollektiv von Desai et al. (2009) bis auf das Alter mehr Risikofaktoren vorliegen. Es ist zu erwähnen, dass unter den gesunden Probanden 14 % Raucher sind. Rauchen ist als ein bedeutender Faktor bezüglich der Gefäßeigenschaften anzusehen, was die Aussagekraft dieser Kontrollgruppe schmälern kann; es ist zu beachten, dass diese prospektiv gebildet wurde.

Die einzige Studie mit zum Teil gegensätzlichen Ergebnissen im Vergleich zu den bisher genannten Studien ist von Hsu et al. (2010) aus Taiwan. Ein differenter Ansatz wurde bei der Probandenauswahl getroffen in der Weise, dass Probanden mit sowohl diastolischer Dysfunktion als auch mit gestörter systolischer Funktion betrachtet wurden. Es handelt sich nach dortigen Angaben um eine longitudinale Kohortenstudie. Es werden keine weiteren Angaben gemacht, außer den Ausschlusskriterien Vorhofflimmern, Aorten- und Mitralklappenerkrankungen. Es sind keine Angaben zu etwaigen Herzinsuffizienzsymptomen vorhanden. Vier Gruppen wurden gebildet unter Einbeziehung des E/A Verhältnis, der lateralen Mitralanulusgeschwindigkeit, entsprechendem E/e'<sub>lat</sub> und der LV-EF.

Grenzwert für  $E/e'_{lat.}$  war 10 und Kriterium der höchstgradigen Gruppe mit DDF war eine LV-EF < 50 %. So ist zu beachten, dass von n=267 eingeschlossenen und gruppierten Patienten 75 eine LV-EF < 50 % hatten. Dies ist kritisch zu beurteilen, denn eine normale EF über 50 % ist allgemein für die Diagnose einer DDF beziehungsweise HFpEF als definitionsgemäß anzunehmen (Tschöpe und Lam 2012), so auch in der vorliegenden Arbeit. Aus diesem Grund ist die höchstgradige Gruppe der Studie von Hsu et al. (2010) nicht einzubeziehen. Die anderen Gruppen bieten eine eingeschränkte Vergleichbarkeit. Die von Hsu et al. (2010) gebildete Normalgruppe ist mit 51 Jahren deutlich jünger (versus 63,5 Jahre in unserer vergleichbaren Gruppe), weist weniger Risikofaktoren auf und der Medikationsanteil ist geringer. Die Patienten der beiden einzubeziehenden DDF Gruppen sind jünger, es sind mehr Männer vorhanden, weniger haben einen Hypertonus, es sind etwa gleich viele Raucher vorhanden und im Gegensatz zu unserer Arbeit ist der Anteil der Diabetiker mehr als doppelt so hoch. Bezüglich relevanter Unterschiede der Medikation ist zu nennen, dass in der Studie von Hsu et al. (2010) in allen Gruppen der Anteil der ACE-Hemmer Medikation deutlich geringer ist, hingegen ist der Anteil der AT1-Antagonisten in unserer Arbeit höher.

#### **4.2 Echokardiographie im Kontext anderer Studien**

Alle zur Bestimmung der diastolischen Funktion allgemein etablierten Echokardiographieparameter wurden in der vorliegenden Arbeit erhoben. Es existieren darüber hinaus weitergehende spezielle Echokardiographieparameter, die jedoch nicht allgemein etabliert sind. Die Algorithmen zur Bestimmung einer HFpEF beziehungsweise deren Graduierung sind zum Teil uneinheitlich zwischen den Studien. Dies ist zum einen bedingt durch die zeitliche Entwicklung mit stattfindenden Korrekturen der Schemata. Zum anderen beziehen manche Studien neben der Echokardiographie invasive Messungen ein oder auch Laborwerte wie NTproBNP. Die Messung der Mitralanulusgeschwindigkeit mittels Gewebedoppler zum Beispiel ist lateral oder medial (septal) möglich. Im Konsensusartikel von Paulus et al. (2007) war dies ohne weitere Konsequenz, nach Nagueh et al. (2009) und weiter in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (McMurray et al. 2012) ist eine Differenzierung dieser Messungen vorzunehmen.

Zur Minimierung der diagnostischen Unsicherheiten haben wir ein anwendungsbezogenes Schema gewählt, was allgemein und längerfristig akzeptierte Kriterien beinhaltet (Nagueh et al. 2009). Stichprobenartig wurde die dort angegebene Graduierung vorgenommen, die jedoch inkongruente Klassifizierungsmöglichkeiten aufwarf. Ein breiter Konsens herrscht, dass ein  $E/e'_{(med., lat., Durchschnitt)} \leq 8$  normale LV-Füllungsdrücke zeigt beziehungsweise eine DDF ausschließt und ein Wert  $E/e' \geq 15$  erhöhte LV-Füllungsdrücke beziehungsweise das Vorliegen einer DDF zeigt.

Nach Nagueh et al. (2009) ist eine Differenzierung zwischen der lateralen und medialen Mitralanulusgeschwindigkeit beziehungsweise deren Durchschnitt vorzunehmen. Es ist zu beachten, dass die Klassifizierungen in den hier vorgestellten Studien teilweise davon abweichen, somit sind diese im Sinne unserer Fragestellung zu beachten. Der Bereich von  $15 > E/e' > 8$  gilt als Grauzone. Hier kommt der LAVI zum Tragen mit einem Grenzwert von  $\geq 34 \text{ ml/m}^2$ , welcher dann den Hinweis für erhöhte LV-Füllungsdrücke darstellt. 2007 lag dieser Grenzwert noch bei  $29 \text{ ml/m}^2$  (Paulus et al. 2007). Insgesamt resultieren also in unserer Arbeit eine Gruppe mit normalen und eine Gruppe mit erhöhten LV-Füllungsdrücken. Die nötige Verwendung von LAVI zur weiteren Differenzierung der Gruppen spiegelt sich in der Tatsache wider, dass letztlich in unserer Gruppe mit normalen LV-Füllungsdrücken  $E/MWe' 9,0 \pm 1,9$  ist. Andererseits ist  $E/MWe' 14,0 \pm 3,9$  in der Gruppe mit erhöhten LV-Füllungsdrücken. Das heißt auch, dass ein deutlich erhöhtes  $E/e'$  nicht zwangsläufig mit einem  $LAVI \geq 34 \text{ ml/m}^2$  verbunden ist. Nach Nagueh et al. (2009) ist eine eindeutige Zuordnung aber möglich. Das mitrale Einstromprofil  $E/A$  war in mehreren hier diskutierten Studien ein relevanter Parameter, doch dieser Parameter ist vorlastabhängig und  $E/e'$  ist in der Diagnostik einer HFpEF diesem überlegen (Kasner et al. 2007).

In der Studie von Weber et al. (2008) wurde das  $E/e'$  medial gemessen, der Unterschied zwischen den verwendeten Gruppen ist weniger deutlich als in unserer Arbeit. Die Gruppe, die hier HFpEF repräsentiert, hat ein  $E/e'$  von 12,5 versus 14,0 in unserer ähnlichen Gruppe. Das  $E/A$  ist in beiden Arbeiten ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. LAVI wird nicht angeführt.

Weber et al. (2013) haben ebenso auch  $E/MWe'$  erhoben, hier mit 8,3 in der Gruppe ohne HFpEF und 12,6 in der HFpEF-Gruppe. In der Weber et al. Studie von 2013 liegt also bezüglich  $E/MWe'$  eine unserer Arbeit ähnliche Differenzierung der Gruppen vor. Allerdings ist der LAVI zwar in beiden Arbeiten in der HFpEF beziehungsweise unserer vergleichbaren Gruppe signifikant höher, dabei sind jedoch in unserer Gruppe die Werte insgesamt höher, so in der HFpEF-Gruppe  $22,7 \text{ ml/m}^2$  versus  $28,5 \text{ ml/m}^2$ .  $E/A$  ist bei Weber et al. (2013) signifikant höher in der HFpEF-Gruppe.

In beiden hier angeführten Studien von Weber et al. liegt die LV-EF bei 68 % und ist damit höher als in unserem Kollektiv mit ca. 61 %, es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede jeweils zwischen den Gruppen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wäre ein Hinweis auf fehlerhafte Klassifizierungen gewesen.

Abhayaratna et al. (2006) haben keine  $E/e'$ -Werte angegeben, die LAVI-Werte sind jedoch durchgängig höher, mit mindestens  $32 \pm 6 \text{ ml/m}^2$  bereits in der dortigen Normalgruppe.

Dies ist fragwürdig, zumindest gemäß der Einteilung nach Nagueh et al. (2009) ist, ohne Kenntnis von  $E/e'$ , zu vermuten, dass erhöhte LV-Füllungsdrücke auch schon in der Normalgruppe vorlagen.

In der Arbeit von Abhayaratna et al. (2008) beträgt die LV-EF etwa 65 %. Dies ist relevant, da hier ein eher unübliches Einschlusskriterium von LV-EF > 45 % verwendet wurde. Es werden leider keine weiteren der besprochenen Echokardiographiewerte direkt angegeben, was wohl an der Fragestellung dieser Studie liegt.

Ziel der Arbeit von Kang et al. (2010) war die Untersuchung des Zusammenhangs sehr früher Formen von diastolischer Herzinsuffizienz und arterieller Steifigkeit. Letztlich liegen in den dort angegebenen Gruppen mit und ohne diastolische Herzinsuffizienz  $E/MWe'$ -Werte von 7,0 und 6,0 vor. Das heißt, die eigentliche Unterscheidung der Gruppen erfolgte über E/A. Leider sind keine LAVI-Werte angegeben, was bedeutet, dass nach der von uns verwendeten Einteilung das gesamte dort verwendete Kollektiv in die Gruppe mit normalen LV-Füllungsdrücken eingeordnet worden wäre, also ohne DDF. Die LVMI-Werte sind zudem in beiden dortigen Gruppen eher gering mit maximal 98,0 g/m<sup>2</sup> in der Gruppe mit diastolischer Herzinsuffizienz versus 120,7 g/m<sup>2</sup> in unserer Gruppe mit erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken. Es bleibt zu fragen, ob die von Kang et al. (2010) verwendete Klassifizierung heute noch so durchgeführt werden würde.

Auch bei Desai et al. (2009) zeigt sich, wie wichtig die Berücksichtigung der erfolgten Klassifizierung ist, denn in der gesunden Gruppe ist hier ein dafür recht hohes  $E/e'$  von  $11,7 \pm 4,3$  angegeben, E/A unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den dort verwendeten Gruppen. LAVI-Werte sind nicht angeführt. Jedenfalls sind in der HFpEF-Gruppe hier und in unserer ähnlichen Gruppe die  $E/e'$ -Werte mit 14,2 und 14,0 sehr ähnlich. Daher kann eine gute Vergleichbarkeit angenommen werden.

Bezüglich der Studie von Hsu et al. (2010) ist zunächst anzuführen, dass die LV-EF von der Normalgruppe mit 67 % beginnend, stetig fällt zu höherer Graduierung der diastolischen Dysfunktion, um dann 50 % in der höchstgradigen hier betrachteten Gruppe zu erreichen. Dies ist allein in der Studie von Hsu et al. (2010) der Fall und ist kritisch zu betrachten. Die LAVI-Werte hingegen nehmen zu von 28 ml/m<sup>2</sup> in der Normalgruppe bis zu Werten um 45 ml/m<sup>2</sup>. Auch  $E/e'_{lat}$  ist mit 6,8 in der Normalgruppe plausibel und mit 14,2 in der höchsten hier betrachteten Gruppe mit dem von uns erhobenen Wert fast identisch. So lässt sich feststellen, dass eine Vergleichbarkeit gegeben ist.

### 4.3 Tonometrieparameter sowie deren Korrelationen mit HFpEF im Kontext anderer Studien

Zur Evaluierung der zentralen arteriellen Gefäßeigenschaften haben wir die nicht invasive Methode der Applanationstonometrie verwendet. Auf diese Weise sind die zentralen beziehungsweise herznahen Blutdruckwerte bestimmbar und die entsprechende Pulsdruckkurve kann gezeigt werden. Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt einerseits auf dem *augmentation index* (standardisiert auf eine Herzfrequenz von  $75 \text{ min}^{-1}$  beziehungsweise  $\text{Alx}@75$ ). Andererseits wurde die Pulswellengeschwindigkeit mit den Messpunkten A. carotis und A. femoralis bestimmt, dadurch ist eine etwaige arterielle Steifigkeit direkt und unabhängig von Wellenreflexionen messbar. Die PWV gilt dabei als Goldstandard.  $\text{Alx}@75$  und PWV liefern ergänzende Informationen beziehungsweise sind die jeweiligen Ergebnisse nicht gleichzusetzen (Laurent et al. 2006, Van Bortel et al. 2012). Auch ist die Messung von  $\text{Alx}@75$  eher bei jüngeren Menschen relevant, hingegen ist die PWV Messung bei älteren Menschen aussagekräftiger.

Weber et al. (2008) haben mittels invasiver Messungen (initial zum Ausschluss einer KHK) den PP bestimmt, dieser unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, im Gegensatz zu unseren Messungen. Ursächlich dafür ist, dass der BD sys. signifikant zwischen unseren beiden Gruppen erhöht ist, jedoch nicht bei Weber et al. (2008). Dies ist eher ungewöhnlich, da ein höherer Anteil von arteriellem Hypertonus bei HFpEF zu finden ist und dies ein klassischer Risikofaktor ist.  $\text{Alx}@75$  unterscheidet sich in beiden Arbeiten signifikant zwischen den Gruppen, wenngleich das Niveau der Werte in unserer Arbeit höher liegt (HFpEF-Gruppen: 25,2 % versus 29,2 % in unserer vergleichbaren Gruppe). Ebenso verhält es sich mit der PWV, der Unterschied zwischen den Gruppen ist bei uns jedoch deutlicher und das Niveau liegt insgesamt höher (HFpEF-Gruppen: 9,4 m/s versus 12,2 m/s bei uns). Dies ist beachtlich, denn bei Weber et al. haben 42,6 % der Patienten eine KHK und eine  $\text{Alx}$ -Erhöhung gilt als Risikofaktor für KHK (Weber et al. 2004). Letztlich zeigte sich bei Weber et al. (2008), ähnlich wie in unserer Arbeit, dass ein steigender  $\text{Alx}$ , und mehr noch die steigende PWV, mit höheren LV-Füllungsdrücken assoziiert sind, wobei bei Weber et al. (2008) diese mittels  $E/e'$  und invasiv (als LVEDP) gemessen wurden.

Ein ähnliches Bild ergibt sich in der Studie von Weber et al. (2013). Die PWV (nicht invasiv, A. carotis – A. femoralis) unterscheidet sich signifikant zwischen den Gruppen, aber liegt in der dortigen HFpEF-Gruppe auch bei vergleichsweise niedrigen 9,8 m/s; KHK ist hier bei sogar 57,7 % vorliegend. Der  $\text{Alx}@75$  zeigt ebenso, wie bei uns, einen signifikanten Unterschied mit einem  $\text{Alx}$  von 31 % in der HFpEF-Gruppe von Weber et al. (2013). Der relativ große Altersunterschied zwischen den Gruppen ist hier sicherlich auch relevant.



Insgesamt ist auch hier der Zusammenhang gezeigt, dass Alx und PWV ansteigen mit steigendem E/e´ beziehungsweise in der HFpEF-Gruppe.

Beiden dargestellten Arbeiten von Weber et al. ist gemeinsam, dass ein niedrigeres PWV-Niveau als in unserer Arbeit vorliegt. Hier könnte das tendenziell höhere Alter unseres Kollektivs und eventuell die differente PWV-Messmethode relevant sein. Weber et al. (2008) haben invasiv mit Messpunkten an Aorta ascendens und Aortenbifurkation gemessen, jedoch 2013 wurden die nicht invasiven PWV-Werte angegeben. Entscheidender dürfte zum einen aber sein, dass in unserem Kollektiv mehr Probanden mit Hypertonus zu finden sind, was sich auch in den höheren zentralen Blutdruckwerten im Vergleich mit den oben genannten Arbeiten zeigt. Die PWV Referenzwerte steigen mit zunehmendem Alter und auch mit zunehmendem Blutdruck (Boutouyrie und Vermeersch 2010). Zum anderen ist natürlich von Bedeutung, dass auch die LV-Füllungsdrücke in unseren Gruppen höher sind und entsprechend die PWV.

Die Studie von Abhayaratna et al. (2006) zeigt keinen Anstieg von Alx (Alx@75 ist nicht angegeben) zwischen den dort verwendeten Gruppen. Hier ist die PWV zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, wenngleich die Werte den von uns erhobenen Werten sehr ähnlich sind; Normalgruppe: PWV 10,7 m/s versus 10,5 m/s bei uns; höchstgradige Gruppe: PWV 12,0 m/s versus 12,2 m/s in unserer vergleichbaren Gruppe. Der Unterschied ist bei uns mit  $p < 0,001$  signifikant.

Die Studie von Abhayaratna et al. (2008) liefert leider wenig absolute Werte. Die PWV-Werte sind alters- und geschlechtsdifferenziert; Männer sind 62 bis 74 Jahre alt und haben in der dort verwendeten höchstgradigen DDF Gruppe eine PWV von 12,3 m/s. Ein Zusammenhang zwischen PWV und dem dort erhobenen Grad einer DDF wurde bei Abhayaratna et al. (2008) gezeigt.

Kang et al. (2010) verwendeten die an Oberarm und Knöchel (*brachial-ankle*-PWV) gemessene PWV. Es wurde gezeigt, dass diese gut mit der *carotid-femoral*-PWV korreliert, die Werte der *brachial-ankle*-PWV jedoch um 20 % höher liegen (Tanaka et al. 2009). Es ergeben sich nun widersprüchliche Ergebnisse, jedoch die gleiche Schlussfolgerung bei Kang et al. (2010). Die *brachial-ankle*-PWV, respektive die um 20 % reduzierten PWV-Werte, sind in beiden dort verwendeten Gruppen höher (reduzierte Werte: Gruppe mit versus ohne diastolische Herzinsuffizienz 11,6 m/s versus 13,4 m/s) als in unseren beiden Gruppen. Dies ist umso erstaunlicher, als es sich um eine unselektierte Querschnittsstudie handelt und der E/MWe´-Wert auch in der Gruppe mit diastolischer Herzinsuffizienz nur 7 beträgt. Alter und Risikofaktoren können diese Beobachtung nicht erklären. Dessen ungeachtet

folgern Kang et al. (2010), dass eine erhöhte arterielle Steifigkeit mit höheren LV-Füllungsdrücken assoziiert ist.

Desai et al. (2009) zeigen auch einen deutlichen Anstieg der PWV mit steigendem E/MWe'. Von allen hier besprochenen Arbeiten zeigt sich die größte PWV-Differenz zwischen der gesunden Gruppe und der dortigen HFpEF-Gruppe (9,4 m/s versus 16,6 m/s). Auch die PP Differenz ist sehr hoch zwischen diesen Gruppen (51 mmHg Differenz). Dies und die Tatsache, dass 25 % in der dortigen HFpEF-Gruppe eine KHK haben, sind wohl dafür verantwortlich und schmälern meines Erachtens die Aussagekraft. Der Alx ist geringer in der HFpEF-Gruppe und beträgt nur 15 %, dies ist für mich aufgrund des niedrigen Wertes unplausibel.

Hsu et al. (2010) verwendeten auch die *brachial-ankle*-PWV. E/e'lat. ist vergleichbar mit unseren Gruppen, jedoch die korrigierte PWV ist 12,1 m/s in der Normalgruppe und mit 13,9 m/s in der hier relevanten höchstgradigen Gruppe auf höherem Niveau. Es ist bemerkenswert, dass bei Hsu et al. (2010) in der Gruppe mit leichtgradig gestörter diastolischer Funktion die PWV höher ist als in der folgenden Gruppe, dies korreliert nicht mit dem E/MWe'lat. und ist mutmaßlich blutdruck- und altersbedingt. Hsu et al. (2010) sehen in der Gesamtbetrachtung keinen Zusammenhang zwischen der PWV und steigender diastolischer Störung.

#### **4.4 Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und HFpEF unter Berücksichtigung des untersuchten Kollektivs und Klassifizierungsbesonderheiten, Besonderheiten der Tonometrieparameter**

Bis auf Hsu et al. (2010) zeigen alle Arbeiten einen Zusammenhang zwischen HFpEF und den hier verwendeten Parametern zur Bestimmung einer arteriellen Steifigkeit. Eine Vielzahl von Faktoren interagieren mit arterieller Steifigkeit und HFpEF. Es ist also nötig, mittels Regressionsmodellen eine Adjustierung auf die relevanten Faktoren vorzunehmen.

Der *augmentation index* ist zwischen unseren beiden Gruppen signifikant unterschiedlich und eher im oberen Niveau angesiedelt. Interessanterweise ist Alx@75 in keinem Modell letztlich eingeschlossen. Das heißt ein Zusammenhang von Alx@75 mit erhöhten LV-Füllungsdrücken ist nach Adjustierung anderer relevanter Faktoren nicht mehr gegeben. Dies könnte durch den vergleichsweise hohen Altersquerschnitt unseres Kollektivs bedingt sein, denn der *augmentation index* steigt bis zu einem Alter von 60 Jahren stetig an und erreicht bei Personen über 60 Jahren eher ein Plateau. So ist bei Weber et al. (2013) der Altersunterschied zwischen den Gruppen deutlich ausgeprägter und hier zeigt sich ein

signifikanter Unterschied des Alx. Auch Weber et al. (2008) haben einen Zusammenhang zwischen dem Alx@75 und erhöhten LV-Füllungsdrücken beobachtet. Das Regressionsmodell dieser Studie ist unserer Rechnung ähnlich. Insbesondere bei Weber et al. (2008), hier unter Einbeziehung von KHK, zeigt sich Alx@75 als schwacher Prädiktor in Bezug auf den nicht invasiv bestimmten LV-Füllungsdruck (Regressionskoeffizient 0,059,  $p < 0,05$ ). Abhayaratna et al. (2006) haben von allen Arbeiten das älteste Kollektiv und hier werden letztlich unsere Ergebnisse bezüglich des Alx@75 bestätigt, denn es zeigte sich kein Zusammenhang mit dem Grad der diastolischen Dysfunktion. Die Altersunterschiede bei Desai et al. (2009) sind nicht statistisch signifikant und es ergibt sich ein nur sehr geringer Alx-Unterschied zwischen den Gruppen. Auch unter Berücksichtigung der Regressionsmodelle dürfte wohl hauptsächlich der Faktor Alter für diese Beobachtungen verantwortlich sein. Dies bedeutet, dass der Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit, erhoben durch den *augmentation index*, und HFpEF in einem älteren Kollektiv kritisch zu betrachten ist beziehungsweise der Alx dann ungeeignet ist (McEniery et al. 2005).

Auch in einem Kollektiv mit DDF haben Russo et al. (2012) insbesondere beim Alx gezeigt, dass dieser bei Frauen höher ist. Bei einer ähnlichen Geschlechtsverteilung beziehungsweise auch abnehmendem Frauenanteil ist dies hier wohl nachrangig.

Ein anderer Faktor könnte die beta-Blocker-Medikation sein, denn der Alx wird auch beeinflusst durch die Herzfrequenz. Dem entgegen steht, dass der herzfrequenzkorrigierte Alx@75 verwendet wurde und die Tatsache, dass Weber et al. (2013) einen höheren Anteil an beta-Blocker-Medikation in ihrer HFpEF-Gruppe haben. Die Unterschiede zwischen der PWV und dem *augmentation index* sind zu bedenken. Der *augmentation index* wird bestimmt durch die Größe der reflektierten Welle und den Zeitpunkt deren Eintreffens am Herzen. Die Kenntnis der zentralen Pulsdruckkurve ist nötig. Da nicht invasiv gemessen wird, ist eine Berechnung dieser aus peripheren Werten nötig. Obwohl die dazu verwendete Transferfunktion validiert ist, so ist die direkte Messung mittels PWV hier eventuell vorteilhafter. Die Wellenreflexion findet zum einen an Gefäßabgängen oder der Aortenbifurkation statt. Zum anderen wird diese bedingt durch die Abnahme des Gefäßquerschnittes in der Peripherie (Baulmann et al. 2010). Dementsprechend liegen zum Beispiel durch unterschiedlichen Muskeltonus der peripheren arteriellen Gefäße viele mögliche Einflussfaktoren auf den Alx vor. Die abnehmende Pulsdruckamplifikation, also das frühere Eintreffen der retrograden Welle mit Erhöhung des systolischen Blutdruckes, ist bereits unter physiologischen Bedingungen eine Beobachtung des Alterns.

Diese multifaktorielle Entstehungsweise des Alx stützt die Vermutung, dass dieser Parameter womöglich ungeeignet zur Bestimmung der arteriellen Steifigkeit in einem älteren Risikokollektiv ist.

Bei Betrachtung der PWV als weiteren Parameter zur Bestimmung der arteriellen Steifigkeit, ist ein Zusammenhang zwischen erhöhten LV-Füllungsdrücken und arterieller Steifigkeit ungeachtet dessen gegeben.

Die PWV als zweiten Parameter zur Evaluierung der Gefäßeigenschaften haben wir tonometrisch mit Messpunkten an A. carotis und A. femoralis bestimmt. Die PWV spiegelt durch eine direkte Messung die Gefäßeigenschaft der zentralen Gefäße wider. Ein Zusammenhang zwischen steigender arterieller Steifigkeit und erhöhten LV-Füllungsdrücken beziehungsweise HFpEF stellt sich dar, dies auch nach Adjustierung auf die interagierenden Faktoren mittels multiplen linearen Regressionsmodellen. Dabei zeigt sich dieser Zusammenhang direkt in Bezug auf den einzelnen Parameter E/MWe', also die echokardiographisch bestimmten LV-Füllungsdrücke.

Ebenso konnte gezeigt werden, dass erhöhte arterielle Steifigkeit ein unabhängiger Prädiktor für die Differenzierung zwischen normalen und erhöhten LV-Füllungsdrücken ist, dies auf Grundlage eines aktuellen und stark etablierten Schemas beziehungsweise nach Nagueh et al. (2009). Somit konnte, in Erweiterung zu den bisherigen Arbeiten, der Zusammenhang zwischen erhöhter arterieller Steifigkeit und HFpEF auch in unserem gering vorselektierten Kollektiv gezeigt werden.

Erwartungsgemäß zeigten sich erstrangig Alter und auch das Geschlecht als weitere Einflussvariablen bezüglich der LV-Füllungsdrücke. HFpEF ist gehäuft bei Frauen und im Alter zu finden (Redfield et al. 2005).

Weber et al. (2008) haben in ihrem Modell ( $R^2$  0,26,  $p < 0,001$ ) zur Bestimmung des invasiv bestimmten LVEDP auch gezeigt, dass arterielle Steifigkeit ein unabhängiger prädiktiver Faktor für erhöhte LV-Füllungsdrücke ist. Dieser Zusammenhang wird auch hier mittels PWV deutlicher, allerdings gilt dies in diesem Modell nicht für Alter und Geschlecht, was einen Kontrast zu unseren Ergebnissen darstellt. Es ist zu vermuten, dass dies mit den tatsächlichen LVEDP-Werten zusammenhängt, diese differieren nicht stark beziehungsweise liegt zwischen den dortigen Gruppen nur eine LVEDP-Differenz von 0,9 mmHg vor. Interessanterweise ist bei Weber et al. (2008) unter Einschluss von KHK der Einfluss der Parameter der arteriellen Steifigkeit auf die LV-Füllungsdrücke geringer werdend. In unserer Studie ist KHK ein Ausschlusskriterium, ein stärkerer Fokus auf die isolierte arterielle Steifigkeit der zentralen Gefäße ist somit gegeben.

Bei Weber et al. (2013) ist die PWV auch zur Differenzierung zwischen den dort gebildeten Gruppen geeignet, die hier auf Basis des invasiv bestimmten LVEDP und von NTproBNP-Werten gebildet wurden. Es ist relevant, dass hier von 359 Patienten 223 in eine intermediäre Gruppe klassifiziert wurden, was meines Erachtens eine potenzielle Limitierung darstellt. Ebenso ist das Geschlechterverhältnis relativ ungleich mit hohem Männeranteil in der Normalgruppe. Beim volladjustierten Modell zur Bestimmung der drei Gruppen ist die

nicht invasive PWV nicht enthalten, die kathetergestützte PWV hingegen schon. Letztlich wurde ein Teil der Patienten klassisch mittels Echokardiographie differenziert und hier zeigt sich wieder ein Zusammenhang zwischen HFpEF und arterieller Steifigkeit. Es zeigt sich, dass die Aussagekraft des von uns eher pragmatisch gewählten Ansatz zur Klassifizierung deutlichere Ergebnisse zeigt.

Die notwendige genaue Betrachtung der Arbeiten im Hinblick auf die Klassifizierungen wird auch bei Abhayaratna et al. (2006) deutlich. Denn nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht, BMI, bekanntem Hypertonus, Diabetes mellitus und KHK hat die PWV keine Assoziierung mit dem Grad der hier benannten diastolischen Dysfunktion. Beachtlich ist, dass hier zwischen steigender PWV und LAVI-Erhöhung nach Adjustierung, unter anderem für Alter und Geschlecht, eine Relation besteht, dies im Unterschied zu unseren Ergebnissen. Die Schlussfolgerung dieser Studie ist dennoch, dass die PWV zur Risikoabschätzung im Hinblick auf die diastolische Funktion dienen kann.

Abhayaratna et al. (2008) zeigen nach Berechnung mit einem multivariaten Modell, dass PWV zur Differenzierung der diastolischen Dysfunktion geeignet ist. Ebenso wie in unserer Arbeit ist im Modell das Alter und Geschlecht eingeschlossen. Keine Rolle spielt der allein in dieser Studie angeführte Risikofaktor Rauchen, dies in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen.

Auch bei Kang et al. (2010) ist die hier verwendete, steigende *brachial-ankle*-PWV ein Einflussfaktor bezüglich der unterschiedlichen Gruppen, also für das speziell hier definierte Stadium einer diastolischen Herzinsuffizienz. Zur Klassifizierung wurden hier E/A und auch E/e' verwendet, diese Faktoren waren scheinbar in den Regressionsmodellen auch enthalten, was die Aussagekraft meines Erachtens herabsetzt. Wir haben keine überschneidenden Variablen eingeschlossen. Unter Berücksichtigung des Studiendesign sind meiner Meinung nach die in dieser Studie beobachteten Zusammenhänge zwischen sehr früher diastolischer Herzinsuffizienz und erhöhter arterieller Steifigkeit differenziert zu betrachten. Diese Studie stützt die Tatsache, dass die heterogenen Klassifizierungsmethoden einer HFpEF unbedingt zu beachten sind.

Desai et al. (2009) folgern, dass erhöhte zentral aortale Gefäßsteifigkeit (mittels *carotid-femoral*-PWV) mit erhöhten LV-Füllungsdrücken/HFpEF assoziiert ist, aber nicht mit dem Alx, der als Globalparameter der Gefäßeigenschaften bezeichnet wird. Dies deckt sich mit unseren Schlussfolgerungen.

Hsu et al. (2010) zeigen keinen Zusammenhang von arterieller Steifigkeit (hier repräsentiert durch *brachial-ankle*-PWV) und dem Schweregrad einer diastolischen Dysfunktion. In dieser Studie sind Patienten mit LV-EF von 11-82 % zu finden. Durch die Regressionsanalyse in der Gruppe mit erhaltener LV-EF zeigten sich Alter, BD sys. und E als *brachial-ankle*-PWV bestimmend.

Eine Assoziation von erhöhter zentraler arterieller Steifigkeit und steigendem linksatrialen Volumen zeigte sich in unserer Arbeit nicht. Es ist anzunehmen, dass dies mit der Ausprägung der LAVI-Erhöhung zu erklären ist, denn insbesondere bei Hsu et al. (2010) und Abhayaratna et al. (2006) zeigte sich dieser Zusammenhang. In den Normalgruppen liegen hier linksatriale Volumina vor, die höher als in unserer vergleichbaren Gruppe liegen.

#### **4.5 Ventrikulär-arterielle Kopplung**

Es wird allgemein davon ausgegangen, dass eine gestörte ventrikulär-arterielle Kopplung bei der HFpEF ätiologisch bedeutsam ist. Arterielle Steifigkeit erhöht die kardiale Nachlast durch früheres Eintreffen der reflektierten Welle noch in die Systole. Das heißt, der zentrale, systolische Blutdruck steigt und somit fällt gleichzeitig dieser Anteil des zentralen, diastolischen Blutdruckes weg, dieser sinkt. Insgesamt erhöht sich der Pulsdruck. Durch die nötige Mehrarbeit des Herzens steigt der myokardiale Sauerstoffverbrauch. Gleichzeitig sinkt jedoch durch den verminderten diastolischen Blutdruck die koronare Perfusion, die zum größten Teil (circa 70 %) während der Diastole erfolgt. Diese Vorgänge führen zu einer Veränderung der myokardialen Struktur. Auf funktionaler Ebene ist gezeigt worden, dass die diastolische Relaxation bei erhöhter Nachlast gestört ist (Borlaug et al. 2007, Iketani et al. 1998). Dies korreliert mit unseren Ergebnissen, denn bei steigendem  $Alx@75$  und bei steigender PWV verringern sich die Mitralanulusgeschwindigkeiten.

Auf struktureller Ebene kommt es zur konzentrischen Hypertrophie. So ist in unserer Gruppe mit erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken als Korrelat einer HFpEF der LVMI signifikant höher und dieser steigt mit zunehmender arterieller Steifigkeit, repräsentiert durch die PWV. Ebenso verhält es sich mit der Hinterwanddicke. Es sind bei der HFpEF Veränderungen der Kardiomyozyten, der extrazellulären Matrix und am Endothel gezeigt worden, so zum Beispiel Zytokin-vermittelte Störungen, welche auf unterschiedlichen Wegen zu Störungen der myozytären Dehnungseigenschaften führen oder auch zu Störungen der Myofibroblasten mit folgender linksventrikulärer Fibrose (Tschöpe und Lam 2012). Die gestörte ventrikulär-arterielle Kopplung ist auch ein wesentlicher Faktor für die Insuffizienzsymptomatik bei HFpEF-Patienten unter Belastung (Borlaug et al. 2006).

In der vorliegenden Arbeit wird die Annahme eines Zusammenhanges von erhöhter arterieller Steifigkeit und HFpEF in Form von erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken gestützt, und zwar in einem gering vorselektierten Kollektiv und unter Anwendung eines etablierten Diagnoseschemas.

Unabhängig von diesen pathophysiologischen Beobachtungen und Annahmen bleibt dennoch zu fragen, ob eine erhöhte PWV, respektive arterielle Steifigkeit, überhaupt eine eigene Entität in der Ätiologie der HFpEF darstellt. Es wird davon ausgegangen, dass eine erhöhte PWV oder  $Alx$  arterielle Steifigkeit repräsentiert.

Aber ist arterielle Steifigkeit eine eigene Pathologie oder nur eine Folge anderer Erkrankungen und die PWV und der Alx nur ein Indikator dessen? Es sind in dieser Arbeit zahlreiche Faktoren aufgezeigt worden, die mit diesen Parametern interagieren. Genannt seien Alter, Geschlecht und die beschriebenen Risikofaktoren, insbesondere Hypertonus. In unserer Arbeit war eine bekannte KHK ein Ausschlusskriterium, dies war in mehreren besprochenen Arbeiten nicht der Fall, jedoch kann eine KHK ein Hinweis für eine generalisierte Atherosklerose sein. Dann wäre der Zusammenhang zwar in Form von erhöhter arterieller Steifigkeit zu sehen, dies jedoch nur als Indikator. In den vorgestellten Studien und auch in unserer Arbeit wurden statistische Methoden angewendet, um einen eventuellen Zusammenhang nach Adjustierung von Kovariablen herzustellen. Bis auf eine Studie haben alle hier vorgestellten Studien den Zusammenhang von arterieller Steifigkeit und diastolischer Funktionsstörung/HFpEF herausgearbeitet. Aber es ist dabei meines Erachtens keine uneingeschränkte Vergleichbarkeit gegeben. Insbesondere die Kriterien zur Diagnose einer diastolischen Funktionsstörung/HFpEF sind sehr heterogen und nicht alle sind etabliert. Und auch die Kollektive sind unterschiedlich, dies speziell im Hinblick auf interagierende Faktoren. Es wurden eine Vielzahl von Methoden zur Bestimmung der arteriellen Steifigkeit eingesetzt. Obwohl schon mehrere Arbeiten zu dem Thema existieren, so ist es im Hinblick auf etwaige Therapieansätze meines Erachtens nach wichtig, den Zusammenhang der arteriellen Gefäßeigenschaften und HFpEF weiter zu beleuchten, dies vor allem unter Berücksichtigung der dynamischen und sich weiter entwickelnden Diagnostikschemas und interagierender Faktoren. Diesbezüglich sind weitergehende Studien mit Matching der Probanden in Erwägung zu ziehen.

#### **4.6 Limitierungen der Arbeit**

Die Parameter zur Eruiierung der Gefäßeigenschaften sind mit potenziellen Fehlerquellen behaftet. Die korrekte manuelle Distanzmessung zwischen den Messpunkten ist maßgeblich bei der Bestimmung der PWV. Individuelle Besonderheiten, wie zum Beispiel Aortenknickung, Wirbelsäulendeformitäten oder Adipositas, können die Messungen verfälschen. Van Bortel et al. (2012) haben einen Wert von 80 % der direkten Distanzmessung zwischen den Messpunkten als optimal vorgeschlagen. Generell überwiegt die PWV-Messung als Goldstandard die Alx-Messung zur Eruiierung der zentralen aortalen Gefäßeigenschaften. Der Alx ist ein multifaktoriell beeinflusster Parameter. So ist eine manuelle Blutdruckkalibrierung nötig, bevor mittels einer Transferfunktion die zentrale Pulsdruckkurve errechnet wird, aus welcher dann der Alx bestimmt wird. Die Pulswellenreflexion selbst ist unter anderem abhängig von Alter, Geschlecht, Körpergröße und dem Blutdruck beziehungsweise dem PP selbst, wobei alle Faktoren miteinander interagieren. Ebenso die Herzfrequenz, hier könnte die beta-Blocker-Medikation ein Bias darstellen, auch bei Verwendung des herzfrequenzadjustierten Alx@75.

Insgesamt sind beide nicht-invasiven Messverfahren jedoch mittels invasiver Messungen validiert. Nicht eindeutig ist der Einfluss der Medikation auf die Messungen, die Probanden sollten zwar am Abend vor der Untersuchung letztmals ihre Medikamente nehmen, doch schließt dieser Zeitraum eine Interaktion nicht aus. Warum Thiazide und andere Diuretika (nicht Schleifendiuretika) auch einen prädiktiven Wert in unseren Modellen haben, bleibt unklar.

Keine Limitation im eigentlichen Sinne ist die Tatsache, dass eine weitere Differenzierung des Kollektivs nach HFpEF-Graden nur inkongruent möglich war. Es ist nicht davon auszugehen, dass die echokardiographischen Messungen inkorrekt waren, denn zum Beispiel wurde zur Minimierung des Einflusses von Wandbewegungsstörungen der Gewebedoppler am lateralen und medialen Mitralanulus durchgeführt. Vielmehr ist wohl die Tatsache relevant, dass die Diagnosekriterien einer HFpEF weiter dynamisch sind. Insofern kann der von uns gewählte pragmatische Ansatz zur Bestimmung der LV-Füllungsdrücke auch als Stärke gesehen werden.

Letztlich ist es wie in jeder Querschnittsstudie nicht möglich, Kausalitäten direkt zu erfassen, es sind statistische Annahmen wiedergegeben.



## 5 Zusammenfassung

Mit einem relativen Anteil von circa 50 % aller Herzinsuffizienzerkrankungen ist die Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) von hoher klinischer und sozioökonomischer Bedeutung. Eine diastolische Funktionsstörung bei normaler oder erhaltener linksventrikulärer Funktion ist das pathophysiologische Korrelat einer HFpEF. Die ätiologischen Zusammenhänge bei der HFpEF sind bis jetzt nicht grundsätzlich verstanden und dementsprechend nur ansatzweise, vor allem symptomorientierte Therapien verfügbar. Als extrakardialer, ätiologisch bedeutsamer Faktor werden veränderte Gefäßeigenschaften der dem Herzen nachgeschalteten Arterien diskutiert. Mithilfe der Tonometrie besteht die Möglichkeit, nicht invasiv eine eventuell vorliegende arterielle Steifigkeit zu detektieren. Zwar ist der mögliche Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und dem Krankheitsbild HFpEF bereits untersucht worden, jedoch existieren zum einen bezüglich der Charakterisierung der HFpEF sehr heterogene Diagnostik-schemata und zum anderen wurden unterschiedliche Methoden zur Beurteilung der Gefäßeigenschaften verwendet. Aus diesem Grund war es Ziel der vorliegenden Arbeit, den tatsächlichen Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und HFpEF an einem nur gering vorselektierten, größeren Kollektiv zu untersuchen, und zwar unter Verwendung von Diagnoseverfahren, die den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften entsprechen.

Die hierfür untersuchten Probanden sind Teil des Kollektivs des „Kompetenznetzwerk Herzinsuffizienz“ (KNHI), Teilprojekt 7, Diastolische Herzinsuffizienz, Studienzentrum Göttingen. Es handelt sich um ein hausärztlich rekrutiertes Risikokollektiv, in welchem die Probanden mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen. Es wurden detaillierte echokardiographische Untersuchungen durchgeführt und außerdem tonometrisch die arteriellen Gefäßeigenschaften bestimmt. Anhand des *augmentation index* und der Pulswellenlaufzeitgeschwindigkeit wurde die arterielle Steifigkeit bestimmt. Auf Basis der Empfehlung der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (ASE, Nagueh et al. 2009) erfolgte eine Einteilung der Probanden in eine Gruppe mit normalen versus erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken als Korrelat der hämodynamisch relevanten diastolischen Dysfunktion.

Es wurden insgesamt 257 Probanden eingeschlossen, von diesen wiesen 38 % erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke auf. Diese Gruppe war signifikant älter, der Anteil des führenden Risikofaktors Hypertonus war höher, ebenso hatten mehr Probanden dieser Gruppe eine Belastungsdyspnoe und Ödeme. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, der linksventrikuläre Masseindex war jedoch bei Patienten mit erhöhten Füllungsdrücken ebenfalls erhöht.

Es zeigte sich, dass der *augmentation index* und die Pulswellenlaufzeitgeschwindigkeit in der Gruppe mit erhöhten Füllungsdrücken signifikant erhöht waren, was auf eine erhöhte arterielle Steifigkeit hindeutet. Auch nach Adjustierung für verschiedene bekannte Einflussgrößen mittels Regressionsmodellen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Pulswellenlaufzeitgeschwindigkeit und dem echokardiographisch relevanten Parameter zur Diagnose einer HFpEF (E/e') sowie dem Vorliegen linksventrikulär erhöhter Füllungsdrücke.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in einem wenig vorselektierten Kollektiv und unter Anwendung aktueller und etablierter Methoden ein Zusammenhang zwischen erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken als pathophysiologisches Korrelat der HFpEF und erhöhter arterieller Steifigkeit aufgezeigt werden kann. Obwohl sich der in dieser Arbeit herausgestellte Zusammenhang weniger deutlich als in vergleichbaren Studien darstellt, was unter anderem durch die geringe Vorselektion der Patienten in der vorliegenden Studie begründet werden kann, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die arterielle Steifigkeit eine relevante ätiologische Entität im Zusammenhang mit dem Auftreten der HFpEF darstellt. Daher sollte dieser mögliche Zusammenhang in größeren Kollektiven weitergehend untersucht und auf tatsächliche pathophysiologische und klinische Relevanz kritisch geprüft werden.

## 6 Anhang

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

a´	Mitralanulusgeschwindigkeit bei Vorhofkontraktion
A	spätdiastolische mitrale Einstromgeschwindigkeit
A.	Arteria
A2B	apikaler 2 - Kammerblick
A4B	apikaler 4 - Kammerblick
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AIx	<i>augmentation index</i>
AIx@75	<i>augmentation index</i> herzfrequenzkorrigiert
AP	<i>augmentation pressure</i>
art.	arteriell
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
BD	Blutdruck
BMI	Body Mass Index
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i>
cm	Zentimeter
D	diastolische Pulmonalvenenflussgeschwindigkeit
DBD	diastolischer Blutdruck
dia.	diastolisch
DDF	diastolische Dysfunktion
e´	frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit
e´med.	frühdiastolische Geschwindigkeit am medialen Mitralanulus
e´lat.	frühdiastolische Geschwindigkeit am lateralen Mitralanulus
E	frühdiastolische mitrale Einstromgeschwindigkeit
EDT	Dezelerationszeit
EKG	Elektrokardiogramm
EZ	Ejektionszeit
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
KeF	Kollektiv mit erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KGR	Körpergröße
KHK	koronare Herzkrankheit

KnF	Kollektiv mit normalen linksventrikulären Füllungsdrücken
KNHI	Kompetenznetzwerk Herzinsuffizienz
KOF	Körperoberfläche
LA	linksatrial
LAP	linksatrialer Druck
LAVI	linksatrialer Volumenindex
LV	linksventrikulär
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVMi	linksventrikulärer Masseindex
m	Meter
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
msec	Millisekunden
MW	Mittelwert
MWe´	Mittelwert aus medialer und lateraler Mitralanulusgeschwindigkeit
N	Newton
NTproBNP	N-terminales Fragment der Vorform des <i>brain natriuretic peptide</i>
NYHA	New York Heart Association
pg	Pikogramm
PP	Pulsdruck
PWA	Pulswellenanalyse
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
s	Sekunde
S	systolische Pulmonalvenenflussgeschwindigkeit
SBD	systolischer Blutdruck
sys.	systolisch
V.	Vena
Vp	Geschwindigkeit der Flusspropagation

## 7 Literaturverzeichnis

Abhayaratna WP, Barnes ME, O'Rourke MF, Gersh BJ, Seward JB, Miyasaka Y, Bailey KR, Tsang TSM (2006): Relation of Arterial Stiffness to Left Ventricular Diastolic Function and Cardiovascular Risk Prediction in Patients  $\geq 65$  Years of Age. *Am J Cardiol* 98, 1387-1392

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

Abhayaratna WP, Srikusalanukul W, Budge MM (2008): Aortic stiffness for the detection of preclinical left ventricular diastolic dysfunction: pulse wave velocity versus pulse pressure. *J Hypertens* 26, 758-764

Angeja BG, Grossman W (2003): Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 107, 659-663

Arbab-Zadeh A, Dijk E, Prasad A, Fu Q, Torres P, Zhang R, Thomas JD, Palmer D, Levine BD (2004): Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation* 110, 1799-1805

Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF (1983): Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 68, 50-58

Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, Cooke HM, Ho KKL, O'Rourke MF (1986): Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis* 6, 166-169

Axelsson KL, Wikberg JE, Andersson RG (1979): Relationship between nitroglycerin, cyclic GMP and relaxation of vascular smooth muscle. *Life Sci* 24, 1779-86

Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH (2005): Left Ventricular Systolic Performance, Function, and Contractility in Patients With Diastolic Heart Failure. *Circulation* 111, 2306-2312

Bank AJ, Wang H, Holte JE, Mullen K, Shammass R, Kubo SH (1996): Contribution of Collagen, Elastin, and Smooth Muscle to In Vivo Human Brachial Artery Wall Stress and Elastic Modulus. *Circulation* 94, 3263-3270

Baulmann J, Nürnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksäss A, Baumgart D, Cremerius P, Hess O, Mortensen K, Weber T (2010): Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. *Dtsch Med Wochenschr* 135, 4-14

Belz GG (1995): Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther* 9, 73-83

Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L (1998): Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 32, 560-564

Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier, Asmar R, Zureik M (2002): Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period. *Circulation* 105, 1202-1207

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

Borbély A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JGF, Edes I, Stienen GJM, Paulus WJ (2005): Cardiomyocyte Stiffness in Diastolic Heart Failure. *Circulation* 111, 774-781

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, 2138-47

Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, Kessler K, Chang HJ, Abraham TP, Kass DA (2007): Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. *J Am Coll Cardiol* 50, 1570-7

Bortolotto LA, Safar ME (2006): Blood Pressure Profile Along the Arterial Tree and Genetics of Hypertension. *Arq Bras Cardiol* 86, 166-169

Boutouyrie P, Vermeersch SJ (2010): Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. *Eur Heart J* 31, 2338-2350

Breithaupt-Grögler K, Ling M, Boudoulas H, Belz GG (1997): Protective effect of chronic garlic intake on the elastic properties of the aorta in the elderly. *Circulation* 96, 2649-2655

Bunting S, Gryglewski R, Moncada S, Vane JR (1976): Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and coeliac arteries and inhibits platelet aggregation. *Prostaglandins* 12, 897-913

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

Burton AC: *Physiology and Biophysics of the Circulation*. Year Book Medical Publishers, Chicago 1966

Cameron JD, McGrath BP, Dart AM (1998): Use of radial artery applanation tonometry and a generalized transfer function to determine aortic pressure augmentation in subjects with treated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 32, 1214-1220

Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO 3rd, Panza JA (2000): Interactions between nitric oxide and endothelin in the regulation of vascular tone of human resistance vessels in vivo. *Hypertension* 35, 1237-41

Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FCP, Maughan L, Kass DA (1997): Estimation of Central Aortic Pressure Waveform by Mathematical Transformation of Radial Tonometry Pressure Validation of Generalized Transfer Function. *Circulation* 95, 1827-1836

Chiu YC, Arand WP, Shroff SG, Feldman T, Carroll JD (1991): Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. *Am Heart J* 121, 1460-1470

Desai AS, Mitchell GF, Fang JC, Creager MA (2009): Central Aortic Stiffness is Increased in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Cardiac Fail* 15, 658-664

Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Lashki DJ, Schwarz S (2011): 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, 1780-91

Filipovsky J, Svobodova V, Pecen L (2000): Reproducibility of radial pulse wave analysis in healthy subjects. *J Hypertens* 18, 1033-1040

Frank O (1920): Die Elasticität der Blutgefäße. *Z Biol* 71, 255-272

Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, Hui DS (2002): Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 121, 422-9

Furchgott RF, Zawadzki JV (1980): The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288, 373-6

Gilman G, Nelson TA, Hansen WH, Khandheria BK, Ommen SR (2007): Diastolic function: a sonographer's approach to the essential echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 20, 199-209

Greenwald SE, Carter AC, Berry CL (1990): Effect of Age on the in Vitro Reflection Coefficient of the Aortoiliac Bifurcation in Humans. *Circulation* 82, 114-123

Hasenfuß G, Pieske B (2002): Calcium cycling in congestive heart failure. *J Moll Cell Cardiol* 34, 951-969

Henry RMA, Kostense PJ, Spijkerman AMW, Dekker JM, NijpelsG, Heine RJ, Kamp O, Westerhof N, Bouter LM, Stehouwer CDA (2003): Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation* 107, 2089-2095

Hsu PC, Lin TH, Lee CS, Lee HC, Chu CY, Su HM, Voon WC, Lai WT, Sheu SH (2010): Mismatch between arterial stiffness increase and left ventricular diastolic dysfunction. *Heart Vessels* 25, 485-492



Iketani T, Takazawa K, Ibukiyama C (1998): The influence of changes in loading patterns on left ventricular relaxation in humans. *Jpn Circ J* 62, 581-585

Kang S, Fan HM, Li J, Fan LY, Miao AY, Bao Y, Wu LZ, Zhu Y, Zhang DF, Liu ZM (2010): Relationship of arterial stiffness and early mild diastolic heart failure in general middle and aged population. *Eur Heart J* 31, 2799-2807

Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Schultheiss HP, Pauschinger M (2007): Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Diastolic Function in Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *Circulation* 116, 637-647

Kass DA, Bronzwaer JGF, Paulus WJ (2004): What Mechanisms Underlie Diastolic Dysfunction in Heart Failure?. *Circ Res* 94, 1533-1542

Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M (1989): Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 80, 1652-1659

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

Klinke R, Silbernagl S: *Lehrbuch der Physiologie*. 2. neu gestaltete und überarbeitete Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1996

Lacy PS, O'Brien DG, Stanley AG, Dewar MM, Swales PP, Williams B (2004): Increased pulse wave velocity is not associated with elevated augmentation index in patients with diabetes. *J Hypertens* 22, 1937-44

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS (2005): Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18, 1440-1463

Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P (2005): Structural and Genetic Bases of Arterial Stiffness. *Hypertension* 45, 1050-1055

Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Stuijker-Boudier H (2006): Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27, 2588-2605

Lehmann ED, Watts GF, Fatemi-Langroudi B, Gosling RG (1992): Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)* 83, 717-721

Lehmann ED, Gosling RG, Parker JR, Desilva T, Taylor M (1993): A blood pressure independent index of aortic distensibility. *Br J Radiol* 66, 126-131

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999): A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 130, 461-470

Levick JR: *An Introduction to Cardiovascular Physiology*. 4. überarbeitete Auflage; Hodder Arnold, London 2003

London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Stimpel M (1995): Influence of Sex on Arterial Hemodynamics and Blood Pressure. *Hypertension* 26, 514-519

Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR (2002): Assessment of arterial stiffness in clinical practice. 95, 67-74

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redo'n J, Zanchetti A, Boehm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A (2013): 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 31, 1281-1357

McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR (2005): Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 46, 1753-1760

McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP (2007): Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 34, 665-671

McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB (1971): The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 285, 1441-1446

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA (2012): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 33, 1787-847

McVeigh GE, Hamilton PK, Morgan DR (2002): Evaluation of mechanical properties: clinical, experimental and therapeutic aspects. *Clin Sci (Lond)* 102, 51-67

Mereles D (2006), Echobasics: [www.echobasics.de](http://www.echobasics.de), Version 3.1

Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D (2004): Changes in Arterial Stiffness and Wave Reflection With Advancing Age in Healthy Men and Women: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 43, 1239-1245

Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE (1999): Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 20, 447-55

Mottram PM, Haluska BA, Leano R, Carlier S, Case C, Marwick TH (2005): Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. *Heart* 91, 1551-1556

Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA (1997): Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 30, 1527-33

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A (2009): Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 10, 165-93

Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG (2005): Arterial Aging: Is It an Immutable Cardiovascular Risk Factor?. *Hypertension* 46, 454-462

Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, Yaginuma T, Pepine CJ, Conti CR (1986): Ventricular/vascular interaction in patients with mild systemic hypertension and normal peripheral resistance. *Circulation* 74, 455-62

Nürnberg J, Mitchell A, Wenzel RR, Philipp T, Schäfer RF (2003): Pulswellenreflexion. *Dtsch Med Wochenschr* 128, 97-102

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, 1788-94

O'Rourke MF, Kelly RP (1993): Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function. *J Hypertens* 11, 327-37

O'Rourke MF, Gallagher DE (1996): Pulse wave analysis. *J Hypertens* 14, 147-157

Owan TE, Redfield MM (2005): Epidemiology of Diastolic Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis* 47, 320-332

Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND (2001): Prospective Evaluation of a Method for Estimating Ascending Aortic Pressure From the Radial Artery Pressure Waveform. *Hypertension* 38, 932-937

Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF (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

Pieske B (2006): Diastolische Herzinsuffizienz. *Kardio up* 2006 2, 27-45; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2006

Quiñones MA (2005): Assessment of Diastolic Function. *Prog Cardiovasc Dis* 47, 340-355

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

Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA (2005): Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation* 112, 2254-62

Roach MR, Burton AC (1957): The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Can J Biochem Physiol* 35, 181-190

Roy CS (1881): The Elastic Properties of the Arterial Wall. *J Physiol* 3, 125-159

Russo C, Jin Z, Palmieri V, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR (2012): Arterial stiffness and wave reflection: sex differences and relationship with left ventricular diastolic function. *Hypertension* 60, 362-8

Safar ME, Laurent S (1993): Behaviour of conduit arteries in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 15, 1033-1045

Safar ME, London GM, Plante GE (2004): Arterial Stiffness and Kidney Function. *Hypertension* 43, 163-168

Sato T, Nishinaga M, Kawamoto A, Ozawa T, Takatsuji H (1993): Accuracy of a continuous blood pressure monitor based on arterial tonometry. *Hypertension* 21, 866-874

Schmidt AG, Pieske B (2012): Die diastolische Herzinsuffizienz – Pathophysiologische Grundlagen, diagnostische Strategien, therapeutische Optionen. *J Kardiol* 19, 107–17

Schmitt M, Avolio A, Qasem A, McEniery CM, Butlin M, Wilkinson IB, Cochroft JR (2005): Basal NO Locally Modulates Human Iliac Artery Function In Vivo. *Hypertension* 46, 227-231

Shadwick RE (1999): Mechanical Design in Arteries. *J Exp Biol* 202, 3305-3313

Siebenhofer A, Kemp CRW, Sutton AJ, Williams B (1999): The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *J Hum Hypertens* 13, 625-629

Silbernagl S, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. 6. korrigierte Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003

Smulyan H, Marchais SJ, Pannier B, Guerin AP, Safar ME, London GM (1998): Influence of Body Height on Pulsatile Arterial Hemodynamic Data. *J Am Coll Cardiol* 31, 1103-1109

Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, London GM, Safar ME (2001): Comparative Effects of Aging in Men and Women on the Properties of the Arterial Tree. *Am J Cardiol* 37, 1374-1380

Söderström S, Nyberg G, O'Rourke MF, Sellgren J, Pontén J (2002): Can a clinically useful aortic pressure wave be derived from a radial pressure wave?. *Br J Anaesth* 88, 481-488

Statistisches Bundesamt (2013): Sterbefälle nach ausgewählten Todesursachen, Altersgruppen und Geschlecht; Gestorbene in Deutschland. Fachserie 12 Reihe 4

Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, Spurgeon H, Vaitkevicius P (2001): Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension* 38, 429-33

Tanaka H, Munakata M, Kawano Y, Ohishi M, Shoji T, Sugawara J, Tomiyama H, Yamashina A, Yasuda H, Sawayama T (2009): Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *J Hypertens* 27, 2022-7

Triposkiadis F, Kallikazaros I, Trikas A, Stefanadis C, Stratos C, Tsekura D, Toutouzas P (1993): A comparative study of the effect of coronary artery disease on ascending and abdominal aorta distensibility and pulse wave velocity. *Acta Cardiol* 48, 221-233

Tschöpe C, Lam CS (2012): Diastolic heart failure: What we still don't know. Looking for new concepts, diagnostic approaches, and the role of comorbidities. *Herz* 37, 875-879

Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC, Lakatta EG (1993): Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 88, 1456-1462

Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FU, Protogerou AD (2012): Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 30, 445-48

van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks AP, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC (2001): Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 32, 454-460

Vasan RS, Levy D (2000): Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 101, 2118-2121

Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C (2010): Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 55, 1318-27

Vonesh MJ, Cho CH, Pinto Jr. JV, Kane BJ, Lee DS, Roth SI, Chandran KB, McPherson DD (1997): Regional vascular mechanical properties by 3-D intravascular ultrasound with finite-element analysis. *Am J Physiol* 272, H425-H437

Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B (2004): Arterial Stiffness, Wave Reflections, and the Risk of Coronary Artery Disease. *Circulation* 109, 184-189

Weber T, O'Rourke MF, Ammer M, Kvas E, Punzengruber C, Eber B (2008): Arterial Stiffness and Arterial Wave Reflections Are Associated With Systolic and Diastolic Function in Patients With Normal Ejection Fraction. *Am J Hypertens* 21, 1194-1202

Weber T, Wassertheurer S, O'Rourke MF, Haiden A, Zweiker R, Rammer M, Hametner B, Eber B (2013): Pulsatile Hemodynamics in Patients With Exertional Dyspnea. *J Am Cardiol* 61, 1874-83

Whitworth JA (2003): 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 21, 1983-1992

Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, Webb DJ (1998): Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 16, 2079-2084

Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ (2000): The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 525, 263-270

Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M (2006): Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 113, 1213-1225

Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J (2006): Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 113, 664-670

Wojciechowska W, Staessen JA, Nawrot T, Cwynar M, Seidlerová J, Stolarz K, Gąsowski J, Tichá M, Richart T, Thijs L, Grodzicki T (2006): Reference Values in White Europeans for the Arterial Pulse Wave Recorded by Means of the SphygmoCor Device. *Hypertens Res* 29, 475-483

Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T (1988): A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332, 411-5

Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA (2005): Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25, 932-43

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

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



## Danksagung

Herrn Prof. Dr. G. Hasenfuß, Direktor der Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen, möchte ich danken für die Ermöglichung meiner Dissertation in seiner Abteilung.

Auch Herrn Univ.-Prof. Dr. B. Pieske, zunächst Doktorvater der vorliegenden Arbeit, möchte ich danken, ebenso wie Frau Dr. A. Kockskämper, die die vorliegende Studie mit initiiert hat und einen entscheidenden Anteil an der Datenerhebung hat. Weiterhin danke ich Frau Dr. A. Kockskämper, die in der Anfangsphase meiner Doktorarbeit meine Betreuerin war und der ich wertvolle Hilfe bei der Erstellung der ersten Teile dieser Arbeit verdanke. Auch, da Herr Univ.-Prof. Dr. B. Pieske und Frau Dr. A. Kockskämper nicht mehr in Göttingen tätig sind, erfolgte ein Betreuerwechsel.

Herrn PD Dr. F. Edelmann danke ich in besonderer Weise, da er die Fortführung der vorliegenden Arbeit als letztendlicher, habilitierter Betreuer möglich machte. Mit seinen äußerst hilfreichen Denkanstößen und durch die Möglichkeit, entstandene Unklarheiten rasch klären zu können, hat er einen maßgeblichen Anteil am Gelingen meiner Dissertation.

Weiterhin danke ich allen teilnehmenden Probanden und allen Mitarbeitern des KHNI, Göttingen, besonders auch den weiteren Doktorandinnen und Doktoranden sowie den Studienassistentinnen.

Außerdem danke ich den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik, Universitätsmedizin Göttingen, welche mir bei den statistischen Auswertungen beratend zur Seite gestanden haben.