

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Zusammenhang zwischen kardiovaskulärem Risikoprofil, diastolischer
Dysfunktion und klinischer Symptomatik bei echokardiographisch evaluierten
Patienten mit und ohne Herzinsuffizienzsymptomatik

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas Fengler

aus Schwedt/Oder

Datum der Promotion: 08.12.2017

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	i
II.	Abstrakt	iii
III.	Abstract	v
1.	Einleitung	1
1.1	Definition, Klinik und Ätiologie der Herzinsuffizienz.....	1
1.2	Epidemiologie und ökonomische Last der Herzinsuffizienz.....	1
1.3	Klassifikationen	3
1.3.1	NYHA-Klassifikation.....	4
1.3.2	ACCF/AHA-Stadien der Herzinsuffizienz.....	5
1.4	Diagnostik.....	6
1.4.1	Echokardiographie	7
1.5	HFpEF und HFrEF	10
1.6	Pharmakologische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	12
1.7	Präklinische systolische und diastolische Dysfunktion	14
1.8	Bedeutung von Risikoscores und CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	16
2.	Fragestellung/Hypothesen.....	18
3.	Methodik	19
3.1	Studiendesign.....	19
3.2	Basisdaten.....	20
3.2.1	Angaben zur Person	20
3.2.2	Komorbiditäten.....	21
3.2.3	Medikation	22
3.2.4	Laborchemische Parameter	22
3.2.5	EKG-Parameter	23
3.2.6	Echokardiographische Parameter.....	23
3.3	Verarbeitete Daten	24
3.4	Definitionen.....	26
3.5	Statistische Auswertungen.....	27

4.	Ergebnisse	29
4.1	Überblick über das Patientenkollektiv und Datenqualität	29
4.2	Verteilung des kardiovaskulären Risikoprofils anhand des CHA ₂ DS ₂ -VASc Scores in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und der diastolischen Funktion.....	32
4.2.1	Korrelation CHA ₂ DS ₂ -VASc Score und klinische Symptomatik	33
4.2.2	Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren in Relation zur diastolischen Funktion	34
4.2.3	CHA ₂ DS ₂ -VASc Score in Abhängigkeit von der diastolischen Funktion	36
4.3	Prävalenz der Herzinsuffizienz und Korrelation mit dem CHA ₂ DS ₂ -VASc Score.....	38
4.4	Parameter der diastolischen Dysfunktion in Relation zum CHA ₂ DS ₂ -VASc Score und in Abhängigkeit ausgewählter Komorbiditäten.....	42
4.4.1	Prävalenz der diastolischen Dysfunktion, Assoziation mit Herzinsuffizienz und Korrelation mit dem CHA ₂ DS ₂ -VASc Score im symptomatischen Patientenkollektiv	42
4.4.2	Diastolische Dysfunktion und atriale Arrhythmien/Niereninsuffizienz.....	45
4.5	HFpEF vs. HFrEF.....	46
4.5.1	Komorbiditäten.....	46
4.5.2	Laborchemische und echokardiographische Parameter	49
4.5.3	Parameter der diastolischen Funktion in Relation zur Nierenfunktion	51
4.6	Myokardiales Remodeling und diastolische Dysfunktion.....	52
4.7	Therapie	55
4.7.1	Prävalenz der optimalen medikamentösen Therapie bei HFrEF.....	55
4.7.2	Bestehende Therapie bei HFpEF.....	55
5.	Diskussion	57
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	57
5.2	Studiendesign.....	57
5.3	Kardiovaskuläres Risikoprofil in Relation zur klinischen Symptomatik und zur diastolischen Funktion	60
5.3.1	Korrelation von CHA ₂ DS ₂ -VASc Score und NYHA-Klassifikation.....	60
5.3.2	Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren in Bezug zur diastolischen Funktion	61
5.4	Prävalenz der Herzinsuffizienz und Korrelation mit dem CHA ₂ DS ₂ -VASc Score.....	64
5.5	Parameter der diastolischen Dysfunktion in Relation zum CHA ₂ DS ₂ -VASc Score sowie in Abhängigkeit ausgewählter Komorbiditäten und Assoziation mit Herzinsuffizienz.....	67

5.6	Vergleich von HFpEF und HFrEF hinsichtlich Komorbiditäten, laborchemischer und echokardiographischer Parameter.....	70
5.7	Myokardiales Remodeling und diastolische Funktion	73
5.8	Pharmakotherapie	77
6.	Schlussfolgerungen	80
7.	Literaturverzeichnis.....	82
8.	Anhang	94
8.1	Abbildungsverzeichnis	94
8.2	Tabellenverzeichnis	96
8.3	Eidesstaatliche Versicherung.....	97
8.4	Danksagung	98
8.5	Lebenslauf	99

I. Abkürzungsverzeichnis

ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACE	Angiotensin converting enzyme
ASE	American Society of Echocardiography
ASS	Acetylsalicylsäure
AT ₁	Angiotensin II Rezeptor Subtyp 1
AV	Atrioventricular (atrioventrikulär)
BMI	Body mass index
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstructive Lungenerkrankung)
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy (Kardiale Resynchronisationstherapie)
EACI	European Association of Cardiovascular Imaging
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator (Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)
IVSD	Interventrikuläre Septumdicke
KHK	Koronare Herzkrankheit

LAVI	Left atrial volume index (Linksatrialer Volumenindex)
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Left ventricular ejection fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, auch nur als EF ausgeführt)
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
LVPWD	Linksventrikuläre posteriore Wanddicke
NYHA	New York Heart Association
NSTEMI	Non-ST-segment elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt)
NT-proBNP	N-terminales Fragment des Prohormons von brain natriuretic peptide
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDD	Präklinische diastolische Dysfunktion
p-Wert	Signifikanzwert
RWD	Relative Wanddicke
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction (ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TDI	Tissue Doppler Imaging (Gewebe-Doppler Verfahren der Echokardiographie)

II. Abstrakt

Einleitung: Die komplexen Syndrome der Herzinsuffizienz, mit reduzierter (HFrEF) und insbesondere mit erhaltener (HFpEF) Ejektionsfraktion, stellen ein wachsendes Gesundheitsproblem dar und verursachen erhebliche Kosten sowie hohe Morbidität und Mortalität. Beide Entitäten sind oftmals assoziiert mit systemischen Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und dem metabolischen Syndrom, welche jeweils die Prognose beeinflussen können. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik (Dyspnoe, Belastungsintoleranz) wird eine diastolische Dysfunktion (DD), eine der Hauptursachen der HFpEF, oftmals nicht bestimmt und die Diagnose HFpEF nicht gestellt. Ein in der Therapie des Vorhofflimmerns etablierter simpler Risikoscore, der CHA₂DS₂-VASc Score, beinhaltet zahlreiche Risikofaktoren einer DD sowie einer Herzinsuffizienz. Die vorliegende Arbeit untersucht, ob sich der CHA₂DS₂-VASc Score eignet, Patienten mit einem hohen Risiko für eine DD, HFrEF und HFpEF zu identifizieren.

Methoden: Es wurden Krankengeschichte, laborchemische und echokardiographische Daten von insgesamt 623 Patienten, davon 521 mit Herzinsuffizienzsymptomatik zum Zeitpunkt der Echokardiographie (NYHA \geq II) sowie 102 Patienten ohne, mit einer Indikation zur Echokardiographie untersucht. Daten zur Evaluation der diastolischen Funktion lagen in 286 symptomatischen sowie 82 asymptomatischen Patienten vor. Anzeichen einer DD wurden definiert als E/e^c-Ratio > 8 , eine fortgeschrittene DD als E/e^c-Ratio ≥ 15 sowie bei einer E/e^c-Ratio zwischen 9 und 14 mit einem LAVI (linksatrialer Volumenindex) ≥ 34 ml/m². Die Definition der HFpEF erfolgte angelehnt an die Diagnosekriterien von Paulus et al. (Eur Heart J. 2007;28:2539-50).

Ergebnisse: Symptomatische Patienten besaßen einen durchschnittlich höheren CHA₂DS₂-VASc Score als asymptomatische Patienten ($3,78 \pm 1,80$ vs. $1,85 \pm 1,32$ (Mittelwert \pm Standardabweichung), $p < 0,01$). Patienten mit Anzeichen für bzw. einer fortgeschrittenen DD verfügten über ein ausgeprägteres kardiovaskuläres Risikoprofil als Patienten mit normaler diastolischer Funktion. Eine signifikante Korrelation von klinischer Symptomatik (NYHA-Klasse) und dem CHA₂DS₂-VASc Score konnte dargestellt werden. Sowohl in symptomatischen Patienten als auch im Gesamtkollektiv konnte eine statistisch signifikante Korrelation von CHA₂DS₂-VASc Score und den Parametern der DD (E/e^c-Ratio, LAVI) nachgewiesen werden. Innerhalb der symptomatischen Patienten erfüllten 207 (39,7%) die HFrEF- (EF $< 50\%$) sowie 107 (20,5%) die

HFpEF-Kriterien. Mit steigendem CHA₂DS₂-VASC Score nahm die Prävalenz der Herzinsuffizienz sukzessive zu. Für den LAVI, jedoch nicht die E/e'-Ratio, konnte bei HFpEF-Patienten, bei denen die Diagnose in der Mehrheit (72%) vormals nicht bekannt war, eine inverse Korrelation mit der Nierenfunktion (eGFR) demonstriert werden. Ein CHA₂DS₂-VASC Score ≥ 4 identifizierte die Mehrheit der HFpEF-Patienten, sehr hohe Scores verbesserten die Identifikation hingegen nicht.

Schlussfolgerung: Der CHA₂DS₂-VASC Score korreliert mit der DD und kann helfen, Patienten mit hohem Risiko für eine DD und Herzinsuffizienz zu identifizieren.

III. Abstract

Introduction: The complex clinical syndromes of heart failure (HF), with reduced (HFrEF) and especially with preserved ejection fraction (HFpEF) are a growing health problem, causing substantial costs as well as high mortality and morbidity. Both are frequently associated with systemic comorbidities, such as arterial hypertension, diabetes, and metabolic syndrome which have an impact on the prognosis of patients. As symptoms are unspecific (dyspnea, exercise intolerance), diastolic dysfunction (DD), which is one of the main causes for HFpEF, often is not assessed and a diagnosis of HFpEF is not made. CHA₂DS₂-VASc, a simple and established risk score in the therapy of atrial fibrillation, includes several risk factors for DD and HF. This paper evaluates whether the CHA₂DS₂-VASc score identifies patients bearing a high risk for DD, HFrEF and HFpEF.

Methods: Medical history, laboratory, and echocardiographic data from 623 consecutive patients, 521 with symptoms of HF at the time of echocardiography (NYHA \geq II) and 102 without, all of which had an indication for echocardiography, were analyzed. Data on diastolic function was available in 286 symptomatic and 82 asymptomatic patients. Signs of DD was defined as E/e'²-ratio > 8 , advanced DD as E/e'²-ratio ≥ 15 or E/e'²-ratio between 9 and 14 with LAVI (Left Atrial Volume Index) ≥ 34 ml/m². Definition of HFpEF was based on the criteria proposed by Paulus et al. (Eur Heart J. 2007;28:2539-50).

Results: CHA₂DS₂-VASc score was higher in symptomatic than asymptomatic patients (3.78 ± 1.80 vs. 1.85 ± 1.32 (mean \pm standard deviation), $p < 0.01$). Patients with signs of DD and advanced DD presented a more pronounced cardiovascular risk profile than patients having a normal diastolic function. A significant correlation between clinical symptoms (NYHA class) and CHA₂DS₂-VASc score could be shown. Both in symptomatic patients and the entire cohort, a significant correlation between the CHA₂DS₂-VASc score and the parameters of DD (E/e'²-ratio, LAVI) was found. Among symptomatic patients, 207 (39.7%) met the criteria for HFrEF (EF $< 50\%$) and 107 (20.5%) for HFpEF. Prevalence of HF rose successively with increasing CHA₂DS₂-VASc score. LAVI, but not E/e'²-ratio was significantly inversely correlated with kidney function (eGFR) in HFpEF-patients, in which the diagnosis predominantly was not documented before. A CHA₂DS₂-VASc score ≥ 4 identified the majority of HFpEF-patients, whereas very high scores did not improve the discrimination.

Conclusion: CHA₂DS₂-VASc score correlates with DD and can help to identify patients with a high risk for DD and HF.

1. Einleitung

1.1 Definition, Klinik und Ätiologie der Herzinsuffizienz

Anhand der ESC-Leitlinien ist die Herzinsuffizienz definiert als klinisches Syndrom, welches aus einer Störung der kardialen Struktur und Funktion entsteht und dazu führt, dass das Herz den metabolisierenden Geweben Sauerstoff nicht in ausreichender Menge zur Verfügung stellen kann, trotz normaler Füllungsdrücke oder nur auf Kosten erhöhter Füllungsdrücke.¹ Die typischen klinischen Manifestationen dieses komplexen Syndroms sind Luftnot, verminderte Belastbarkeit, Abgeschlagenheit und Zeichen einer Salz- und Flüssigkeitsretention, beispielsweise periphere Ödeme und Zeichen einer pulmonal-venösen Stauung, welche zu typischen klinischen Zeichen wie gestauten Jugularvenen oder pulmonalen Rasselgeräuschen führen.^{1,2} Die Ursachen einer Herzinsuffizienz sind ebenso zahlreich wie verschieden und umfassen unter anderem eine ischämische Genese (akuter Myokardinfarkt, KHK), Erkrankungen der Herzklappen, Arrhythmien wie Vorhofflimmern, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Noxen wie Alkohol oder eine Chemotherapie, virale Infektionen und hereditäre Kardiomyopathien.^{1,2}

1.2 Epidemiologie und ökonomische Last der Herzinsuffizienz

Aktuelle Daten gehen davon aus, dass etwa 23 Millionen Menschen weltweit^{3,4} sowie zirka 15 Millionen Menschen aus Europa^{1,5} an einer Herzinsuffizienz leiden. In Deutschland sind schätzungsweise 1,8 Millionen Patienten an diesem komplexen klinischen Syndrom erkrankt.⁶ Die Prävalenz beträgt in den westlichen Industrienationen etwa 1-2% an der Gesamtpopulation, wobei sich eine deutliche Zunahme der Prävalenz mit steigendem Alter zeigt.⁷ Daten der prospektiven bevölkerungsbasierten Rotterdam Kohortenstudie basierend auf 7983 Patienten mit einem Alter über 55 Jahren geben eine altersabhängige Punktprävalenz der Herzinsuffizienz von 0,9% für Patienten zwischen 55 und 64 Jahren sowie von 17,4% für über 85-jährige Patienten an.⁸ Diese Beobachtung wird durch Daten aus Schottland gestützt, die einen altersabhängigen Anstieg der Prävalenz von etwa 0,4% bei Patienten unter 65 Jahren auf etwa 9% bei Patienten über 85 Jahren demonstrierten.⁹ Eine Zunahme der Prävalenz der Herzinsuffizienz im Verlauf der vergangenen Jahrzehnte wurde von diversen Autoren beschrieben.^{2,3,10} Als Ursachen dessen werden sowohl ein verlängertes Überleben der Patienten durch verbesserte Therapiemaßnahmen als auch eine zunehmende demographische Altersverschiebung angesehen.^{2,3,10}

Ein ähnlicher Zusammenhang lässt sich zwischen Inzidenz der Herzinsuffizienz und dem Patientenalter nachweisen. Murphy et al. geben eine nach Alter und Geschlecht angepasste

Inzidenz von 2 pro 1000 Personen an, die jedoch altersabhängig deutlich variiert.⁹ So zeigte sich eine Steigerung der Inzidenz von 0,1% bei Patienten zwischen 45 und 64 Jahren auf nahezu 1,8% bei Patienten mit einem Altern von mindestens 75 Jahren.⁹ Daten der Rotterdam Studie demonstrierten einen gleichwertigen Trend mit einer Erhöhung der Inzidenzraten (jeweils angeben pro 1000 Personenjahre) von 1,4 in der Altersgruppe zwischen 55 und 59 Jahren auf 17 in der Altersgruppe der 75-79-Jährigen.⁸ Betrachtet man die Entwicklung der Inzidenz im Verlauf der vergangenen Dekaden, so ist von einer stabilen oder sogar leicht sinkenden Inzidenz der Herzinsuffizienz auszugehen, wie Levy et al. anhand der Framingham-Kohorte darlegten und zudem Roger in ihrer Übersichtsarbeit schlussfolgerte.^{4,11}

Eine weitere epidemiologische Kenngröße ist das Lebenszeitrisko, welches das kumulative Risiko eines Individuums angibt, an einer definierten Erkrankung während seiner bzw. ihrer verbliebenen Lebenszeit zu erkranken.¹² Daten der Framingham Heart Study geben ein vom Alter der Patienten nahezu unabhängiges Lebenszeitrisko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz im Bereich von etwa 20% für Frauen als auch für Männer an.¹² In der Rotterdam Studie betrug das Lebenszeitrisko etwa 30%, wobei erwähnenswert ist, dass in dieser Studie Frauen ein niedrigeres Risiko hatten als Männer in den gleichen Altersstufen von 55, 65 und 75 Jahren.⁸

Nach Angaben des statistischen Bundesamtes war die Herzinsuffizienz die häufigste Ursache für eine stationäre Behandlung (nach Ausschluss der Kodierung von gesunden Neugeborenen) mit mehr als 430.000 Behandlungsfällen in Deutschland im Jahr 2014.¹³ Vergleicht man diese Angaben mit den Fallzahlen aus dem Jahr 2000 (239.694 Behandlungen aufgrund einer Herzinsuffizienz), zeigte sich innerhalb von 14 Jahren ein Anstieg der Behandlungsfälle um annähernd 80%.^{13,14} Des Weiteren weisen Patienten mit der Diagnose Herzinsuffizienz eine der höchsten Wiederaufnahmezahlen ins Krankenhaus auf, mit Raten von erneuten stationären Einweisungen von 25% innerhalb 30 Tagen.^{15,16} Erwähnenswert ist hierbei, dass nur in knapp einem Drittel die Herzinsuffizienz bzw. eine Symptomprogredienz dieser ursächlich für eine erneute stationäre Einweisung war¹⁵, was die Auswirkungen dieses komplexen Syndroms auf verschiedene andere Organsysteme bzw. die Last an weiteren Komorbiditäten der Patienten widerspiegelt.

Mit kumulierten Gesamtkosten in Höhe von etwa 2,9 Milliarden Euro im Jahr 2006, die sich zum Großteil aus Kosten für stationäre Behandlungen zusammensetzen, stellt die Herzinsuffizienz eine bedeutende Belastung für das deutsche Gesundheitssystem dar.¹⁴ Analysen aus dem Jahr 2002 demonstrierten überdies, dass die Kosten je Herzinsuffizienzpatient im Vergleich zur

Grundgesamtheit im ambulanten Sektor mehr als doppelt so hoch lagen und zudem die Arzneimittelkosten pro Herzinsuffizienzpatient etwa um den Faktor 3 erhöht waren.⁶

Obwohl die Herzinsuffizienz-Mortalität durch Fortschritte in der medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapie im Verlauf der vergangenen Dekaden gesenkt werden konnte, besteht weiterhin ein hohes Mortalitätsrisiko.^{3,4,10,11,17} Analysen der Framingham Heart Study beschrieben altersadjustierte Mortalitätsraten für den Beobachtungszeitraum von 1990-1999 von etwa 10%, 25% sowie 45% bzw. 59% jeweils innerhalb von 30 Tagen, einem Jahr sowie fünf Jahren nach Herzinsuffizienzdiagnose für Frauen bzw. Männer.¹¹ Hervorzuheben ist die Tatsache, dass weibliche Patienten stets eine niedrigere Mortalitätsrate aufwiesen.¹¹ Demgegenüber stehen geringere altersadjustierte Mortalitätsraten von 11% innerhalb eines Jahres und 41% innerhalb von fünf Jahren in der Rotterdam Studie.¹⁸ Dennoch ist die Prognose von Patienten mit einer diagnostizierten Herzinsuffizienz kläglich, was auch ein Blick auf die Todesursachenstatistik belegt. Im Jahr 2014 ist die Herzinsuffizienz mit insgesamt 44.551 Verstorbenen die vierthäufigste Todesursache in Deutschland.¹⁹ Betrachtet man nur Frauen, so ist die Herzinsuffizienz gar die zweithäufigste Todesursache.¹⁹

1.3 Klassifikationen

Eine Klassifikation der Herzinsuffizienz kann anhand verschiedener Parameter vorgenommen werden, wobei die Haupteinteilung anhand der echokardiographisch ermittelten LVEF in Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) erfolgt.¹ Als Grenzwert für eine noch erhaltene EF, wird in den Leitlinien ein Wert von 50% definiert.¹ Auf spezifische Aspekte von HFpEF und HFrEF wird in Kapitel 1.5 näher eingegangen.

Eine deskriptive Einteilung besteht hinsichtlich der Zeitverlaufs der Herzinsuffizienz. So kann eine Herzinsuffizienz akut auftreten, beispielsweise infolge eines akuten Myokardinfarktes oder durch Arrhythmien ausgelöst, sich eher schleichend entwickeln oder chronisch bestehen.¹ Von einer stabilen Herzinsuffizienz spricht man, wenn die Symptomatik über eine definierte Zeitspanne von einem Monat konstant ist.¹ Eine sich verschlechternde Symptomatik kann als Dekompensation bezeichnet werden, vor allem, wenn dies akut geschieht, und führt häufig zur Notwendigkeit einer stationären Behandlung.¹

1.3.1 NYHA-Klassifikation

Ursprünglich im Jahr 1928 zur Evaluation des einschränkenden Effekts einer kardialen Erkrankung auf die alltäglichen Tätigkeiten entwickelt, wurde der Nutzen der NYHA-Klassifikation stetig erweitert.²⁰ So diente diese Einteilung auch zur Patientenauswahl in einer Vielzahl von randomisierten klinischen Studien und zur Evaluation eines möglichen Nutzens einer Therapie der Herzinsuffizienz.¹ Basierend auf dem subjektiven Schweregrad der klinischen Symptomatik, typischerweise Belastungsdyspnoe, Erschöpfung/Leistungsminderung oder Palpitationen, erfolgt eine Einteilung der Patienten in die verschiedenen Graduierungen, welche in Tabelle 1 dargestellt werden.¹

Tabelle 1: Darstellung und Definition der NYHA-Klassifikation entsprechend der ESC-Leitlinien. (übersetzt und modifiziert nach ¹)

NYHA-Klasse	Definition
I	Keine Einschränkungen der körperlichen Aktivität. Alltägliche Tätigkeiten lösen keine Symptomatik* aus.
II	Leichte Einschränkungen der körperlichen Aktivität. Alltägliche Tätigkeiten resultieren in einer klinischen Symptomatik*, jedoch besteht Beschwerdefreiheit in Ruhe.
III	Ausgeprägte Einschränkungen der körperlichen Aktivität. Bereits leichte alltägliche Tätigkeiten resultieren in einer klinischen Symptomatik*, jedoch besteht Beschwerdefreiheit in Ruhe.
IV	Unfähigkeit zur Durchführung einer körperlichen Aktivität ohne klinische Symptomatik* oder vorhandene Symptomatik* in Ruhe.
* Als Symptomatik gelten in diesem Zusammenhang Belastungsdyspnoe, Palpitationen oder inadäquate Erschöpfung/Leistungsminderung	

Obwohl sich eine Validierung dieser Klassifikation aufgrund der Subjektivität schwierig gestaltet^{2,20}, ist die Bedeutung, insbesondere im Rahmen der Herzinsuffizienz, evident. So bietet die NYHA-Klassifikation die Möglichkeit einen positiven Therapieeffekt zu objektivieren ebenso wie eine Verschlechterung der Symptomatik.¹ Die Bedeutung der NYHA-Klassifikation als starker unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei Herzinsuffizienzpatienten, sowohl bei HFrEF als auch bei HFpEF, konnte in diversen Studien demonstriert werden.²¹⁻²⁵ Der Stellenwert der NYHA-Klassen wird auch anhand der Ausrichtung der pharmakologischen Therapie der HFrEF in den

zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuellen Leitlinien der ACCF/AHA und ESC deutlich.^{1,2} Aufgrund dieser Merkmale und der einfachen sowie schnellen Bestimmbarkeit ist die NYHA-Klassifikation fester Bestandteil der klinischen Routine der Behandlung der Herzinsuffizienz.²

1.3.2 ACCF/AHA-Stadien der Herzinsuffizienz

Die Stadieneinteilung der ACCF/AHA berücksichtigt die progrediente Entwicklung einer Herzinsuffizienz, sich entwickelnd aus etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren wie beispielsweise einer arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, einer Dyslipidämie und Adipositas (Stadium A).^{2,26,27} Auf Grundlage dieser Risikofaktoren können sich strukturelle Veränderungen entwickeln - beispielsweise durch ein pathologisches Remodeling eine linksventrikuläre Hypertrophie bzw. valvuläre Dysfunktionen - oder ein Myokardinfarkt resultieren.^{2,26,27} Sind diese Veränderungen nicht mit einer Herzinsuffizienzsymptomatik assoziiert, werden sie unter dem Stadium B zusammengefasst.^{2,26,27} Einen besonderen Stellenwert innerhalb dieses Stadiums nehmen die asymptomatische bzw. präklinische linksventrikuläre systolische und diastolische Dysfunktion ein, weshalb auf diese im Detail in Kapitel 1.7 eingegangen wird. Treten bei Patienten des Stadiums B Symptome im Sinne einer Herzinsuffizienz auf, werden diese im Folgenden ins Stadium C hochgestuft.^{2,27} Die einzelnen Stadien werden in Tabelle 2 beschrieben.

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz gemäß ACCF/AHA-Klassifikation (übersetzt und modifiziert nach ²)

ACCF/AHA-Stadium	Definition
A	Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz Weder strukturelle Herzerkrankung noch Symptome der Herzinsuffizienz
B	Bestehende strukturelle Herzerkrankung, aber keine Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz
C	Strukturelle Herzerkrankung mit vormals oder gegenwärtig bestehenden Zeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz
D	therapierefraktäre Herzinsuffizienz, welche spezialisierte Therapie erfordert

Eine Progression innerhalb dieser Stadien ist dabei ebenso irreversibel, d.h. wenn ein Patient ein höheres Stadium erreicht, ist eine Regression nicht mehr möglich, wie prognoserelevant, da ein höheres Stadium mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist.^{2,26,27} Des Weiteren wird die Therapie in den ACCF/AHA-Leitlinien anhand dieser Stadien ausgerichtet und besteht aus der Behandlung von etablierten Risikofaktoren im Stadium A sowie der Behandlung der strukturellen Herzerkrankungen im Stadium B.² Ziel ist jeweils, eine weitere Progression zu verhindern und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz vorzubeugen.² Schließlich wird eine Reduktion der Morbidität und Mortalität in den Stadien C und D angestrebt.²

1.4 Diagnostik

Die ACCF/AHA- und ESC-Leitlinien empfehlen eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung bei Verdacht auf eine Herzinsuffizienz.^{1,2} Da viele Symptome und klinische Zeichen nicht pathognomonisch sind und zudem die interindividuelle Ausprägung dieser sich deutlich voneinander unterscheiden kann, ist die diagnostische Aussagekraft deutlich vermindert und die Diagnosestellung erschwert.^{1,2} So empfehlen die ESC-Leitlinien als initiale Basisdiagnostik die Echokardiographie, ein 12-Kanal-EKG und ein Basislabor, jeweils mit einer Klasse I-C Empfehlung.¹ Einen besonders hohen Stellenwert nimmt dabei die Echokardiographie ein, die deshalb detaillierter in Kapitel 1.4.1 beschrieben wird. Das EKG dient dabei vor allem zur Detektion von Veränderungen des Herzrhythmus sowie von Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen, welche eine ähnliche Symptomatik auslösen können.¹ Der Nutzen des Basislabors liegt in der Erfassung von Komorbiditäten sowie im Ausschluss von Kontraindikationen für eine pharmakologische Herzinsuffizienztherapie.¹ Ferner können Differentialdiagnosen wie beispielsweise eine Anämie, Schilddrüsenfunktionsstörungen sowie Elektrolytentgleisungen erfasst werden, welche die Symptomatik verschlechtern können.¹ Natriuretische Peptide wie BNP und NT-proBNP sind aufgrund des hohen negativen prädiktiven Wertes geeignet, nichtkardiale Differentialdiagnosen auszuschließen (Empfehlung der Klasse IIa, Evidenzlevel C).¹ Eine Röntgenuntersuchung des Thorax kann vor allem bei akut aufgetretener Symptomatik hilfreich sein, um pulmonale Differentialdiagnosen auszuschließen und möglicherweise eine pulmonal-venöse Stauung bzw. ein Lungenödem zu detektieren (Klasse IIa Level C).¹ Weitere Untersuchungen werden nur in ausgewählten Patientenkollektiven und bei spezifischen Fragestellungen empfohlen.¹

Die Diagnose HF_rEF erfordert gemäß ESC-Leitlinien zum Zeitpunkt der Datenerhebung typische Symptome und klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz sowie eine reduzierte LVEF (< 50%) und ist somit klar definiert.¹ Im Gegensatz dazu setzt die Diagnose einer HF_pEF das Vorhandensein von typischen Symptomen und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz, eine maximal leicht reduzierte EF ($\geq 50\%$) bei einem nichtdilatierten linken Ventrikel und das Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion bzw. von relevanten strukturellen Herzerkrankungen (linksventrikuläre Hypertrophie oder linksatriale Vergrößerung) voraus.¹ Es werden zwar typische Veränderungen angegeben, die mit einer diastolischen Dysfunktion assoziiert sind, ein exakter Algorithmus zur Diagnose existiert hingegen nicht, sodass die Diagnose HF_pEF eine Herausforderung ist.¹

1.4.1 Echokardiographie

Als Echokardiographie bezeichnet man die verschiedenen Techniken und Modalitäten der kardialen Ultraschallbildgebung, einschließlich der zwei- und dreidimensionalen Echokardiographie, der Stress- und transösophagealen Echokardiographie, M-Mode-Verfahren, Gewebe-, Farb-, sowie gepulste (pulsed wave) und kontinuierliche (continuous wave) Doppler Techniken.¹ In den ACCF/AHA-Leitlinien wird die transthorakale Echokardiographie als wertvollste Untersuchungsmodalität für Patienten mit einer Herzinsuffizienz oder mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer solchen angesehen.² Auch in den ESC-Leitlinien wird die Echokardiographie als bevorzugte Methode für die Diagnose einer Herzinsuffizienz angesehen¹, vor allem aufgrund von Nichtinvasivität, Portabilität, Patientensicherheit, Kosteneffektivität sowie einer breiten Verfügbarkeit im stationären Setting.^{1,28} Durch die Echokardiographie werden sowohl Information zur kardialen Anatomie (z.B. Geometrie, Volumen, Wandstärken) als auch zur kardialen Funktion (z.B. Kinetikstörungen, Klappenfunktion, rechtsventrikuläre Funktion) gewonnen.¹ Eine besondere Gewichtung wird in den ESC-Leitlinien auf die Beurteilung der systolischen und diastolischen Funktion des linken Ventrikels gelegt.¹

Wichtigster und in der klinischen Routine am häufigsten genutzter Parameter zur Beurteilung der globalen linksventrikulären systolischen Funktion ist die LVEF, welche sich aus der Differenz von enddiastolischem und endsystolischem Volumen geteilt durch das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels errechnet und damit dem Verhältnis von ausgestoßenem Blutvolumen während der Systole und dem Füllungsvolumen des linken Ventrikels am Ende der Diastole entspricht.^{1,28,29} Dabei ist die EF nicht gleichzusetzen mit dem Schlagvolumen des linken Ventrikels, welches beispielsweise durch Dilatation des Ventrikels erhalten oder im Rahmen einer konzentrischen

Hypertrophie durch Abnahme des enddiastolischen Volumens vermindert sein kann.¹ Eine LVEF unter 50% wird als eingeschränkt angesehen.¹ Die Bestimmung der LVEF ist von entscheidender Bedeutung für die Diagnose, Klassifikation, Behandlung und Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz.^{1,29,30} Ein inverser Zusammenhang zwischen EF und Mortalität konnte in verschiedenen Studien demonstriert werden.^{25,31,32}

Neben der Evaluation der systolischen Funktion ist die Beurteilung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels klinisch relevant. Allerdings existiert im Gegensatz zur systolischen Funktionsbeurteilung kein einzelner Parameter, der akkurat und gleichzeitig hinreichend reproduzierbar ist, um alleinig die Diagnose einer diastolischen Dysfunktion zu stellen.¹ Eine zusammenhängende Beurteilung der verschiedenen Parameter der diastolischen Funktion wird empfohlen, wobei das Vorliegen von mindestens zwei pathologischen Messwerten die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose einer diastolischen Dysfunktion erhöht.¹ Bekannte Indikatoren einer diastolischen Dysfunktion, die im Folgenden genauer dargestellt werden, stellen sowohl strukturelle Veränderungen im Sinne einer linksventrikulären Hypertrophie oder linksatrialen Dilatation als auch Abweichungen von funktionellen Parametern, bestimmt beispielsweise durch eine Kombination aus den transmitralen Flussgeschwindigkeiten der frühdiastolischen Ventrikelfüllung (E-Welle) und der frühdiastolischen Mitralanulusschwindigkeiten im Gewebedoppler (e'), dar.^{1,33}

Linksventrikuläre Hypertrophie ist definiert als Zunahme der LVM, welche der meistgenutzte Parameter einer linksventrikulären Hypertrophie in klinischen Studien ist.³⁴ Eine echokardiographische Kalkulation der LVM ist durch Messung der Stärken der posterioren Wand des linken Ventrikels und des interventrikulären Septums, jeweils enddiastolisch, in Kombination mit Ermittlung des enddiastolischen Durchmessers des linken Ventrikels möglich.^{28,34} Aufgrund variierender Werte der LVM bezüglich der Körpergröße und des Geschlechts, werden die Normwerte in den Leitlinien in Relation zur Körperoberfläche gesetzt (=LVMI) und geschlechtsspezifisch angegeben.^{1,28} Als pathologisch gilt ein LVMI größer als 95 bzw. 115 g/m² für Frauen bzw. Männer.^{1,28} Die Verknüpfung von LVMI und relativer Wanddicke, welche dem Verhältnis von zweifacher Stärke der posterioren Wand des linken Ventrikels zum LVEDD entspricht, erlaubt die Phänotypisierung des myokardialen Remodelings.^{28,34} Abweichungen von der Norm stellen ein konzentrisches Remodeling (normaler LVMI bei vergrößerter RWD), eine konzentrische Hypertrophie (vergrößerter LVMI und vergrößerte RWD) und eine exzentrische Hypertrophie (vergrößerter LVMI bei normaler RWD) dar.^{28,34} Der spezifische Mechanismus, der die Verbindung zwischen dem Vorhandensein einer linksventrikulären Hypertrophie und einer

diastolischen Dysfunktion erklärt, ist bis heute nicht komplett verstanden.³⁴ Nichtsdestoweniger ist eine linksventrikuläre Hypertrophie (bzw. eine vergrößerte LVM) ein starker Risikofaktor und ebenso bedeutsamer Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse.^{28,35-37}

Aufgrund der direkten Verbindung über die Mitralklappe mit dem linken Ventrikel ist das linke Atrium direkt dem linksventrikulären diastolischen Druck ausgesetzt.³⁸ Erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke im Rahmen systolischer und diastolischer Funktionsstörungen haben somit Einfluss auf die linksatriale Größe³⁸, welche laut Empfehlungen der ESC und EACI durch Angabe des linksatrialen Volumens in Bezug zur Körperoberfläche (= LAVI) angegeben werden sollte.²⁸ Als pathologisch erhöht gilt ein LAVI > 34ml/m².²⁸ Der LAVI gilt dabei als stabiler Repräsentant der Dauer und Schwere von erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken²⁸ und erwies sich als bedeutender Prädiktor für Mortalität und unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse in verschiedenen kardialen Erkrankungen.^{28,38-41} Interessanterweise konnte sogar die Bedeutung des LAVI als Prädiktor für die Entstehung einer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden.³⁶

Die E/e'-Ratio ist der ermittelte Quotient aus transmitraler frühdiastolischer Flussgeschwindigkeit (E) und der frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit im Gewebedoppler (e').^{1,33} Es besteht Evidenz, dass die E/e'-Ratio gut mit invasiv gemessenen linksventrikulären Füllungsdrücken korreliert und diese mit hoher Sensitivität und Spezifität identifizieren kann.⁴² Eine Erhöhung der linksventrikulären Füllungsdrücke stellt ein wesentliches Merkmal einer diastolischen Dysfunktion dar.^{1,43} Im Gegensatz zum LAVI repräsentiert die E/e'-Ratio vielmehr die akuten Füllungsdrücke.^{42,43} Leitliniengemäß bestätigt eine E/e'-Ratio > 15 das Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion, während ein Wert < 8 als normal angesehen wird.¹ Liegt die E/e'-Ratio zwischen 8 und 15, wird empfohlen, weitere Parameter zur Evaluation der diastolischen Funktion zu erheben.¹ Die E/e'-Ratio ist ein starker Prädiktor für das erste (tödliche oder nicht tödliche) kardiale Ereignis in kardiovaskulären Hochrisikopatienten, wie in einer Substudie der ASCOT-Studie (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) dargestellt wurde.⁴⁴ Zudem prädiziert die E/e'-Ratio nicht nur kardiovaskuläre Mortalität bei HFrEF-Patienten⁴⁵, sondern auch kombinierte Endpunkte aus Herzinsuffizienz-Hospitalisierung und kardialer Mortalität in Herzinsuffizienzpatienten.^{35,46}

1.5 HFpEF und HFrEF

Ob es sich bei HFrEF und HFpEF um zwei distinkte Krankheitsbilder oder die beiden extremen Ausprägungen eines Kontinuums der Herzinsuffizienz handelt, ist letztlich nicht vollständig geklärt.⁴⁷ Unabhängig davon bestehen zahlreiche Aspekte, in denen sich HFrEF und HFpEF unterscheiden.

Epidemiologische Analysen von Owan et al. zeigten, dass die Prävalenz der HFpEF im Zeitraum zwischen 1987 und 2001 deutlich angestiegen ist, während die Prävalenz der HFrEF über dem gleichen Untersuchungszeitraum nahezu konstant war.⁴⁸ Daten bezüglich des prozentualen Anteils der HFpEF an allen Herzinsuffizienzpatienten variieren zum Teil stark.²⁶ Ursachen dafür liegen zum einen im Studiendesign (gemeindebasiert vs. Krankenhaus-basiert) und in der Studienpopulation (stationär vs. ambulant vs. gemischt), zum anderen in den unterschiedlichen Diagnosekriterien einer HFpEF einschließlich der Definition einer erhaltenen EF, welche zwischen 43% und 55% variierte.^{26,48} In der Übersichtsarbeit von Owan und Redfield geben die Autoren einen Überblick über den Anteil der HFpEF an allen Patienten mit Herzinsuffizienz zwischen verschiedenen epidemiologischen Studien.²⁶ Der prozentuale Anteil der HFpEF lag innerhalb der verschiedenen Studien zwischen 40-71% mit einem Mittelwert von 54%.²⁶ Während sich die Prognose der HFrEF im Verlauf der letzten Dekaden zu verbessern scheint, zeigten Owan et al., dass sich das Überleben von HFpEF-Patienten in der Zeit von 1987 bis 2001 nicht signifikant verbessert hat.⁴⁸ Allerdings war in selbiger Studie eine HFpEF mit einer geringeren Mortalität assoziiert.⁴⁸ Ob HFpEF jedoch generell eine bessere Prognose als HFrEF besitzt, ist kontrovers diskutiert. Die Ergebnisse einer Metaanalyse von 17 prospektiven Studien mit insgesamt 24501 eingeschlossenen Herzinsuffizienzpatienten demonstrierten eine deutlich verminderte Gesamtmortalität der HFpEF im Vergleich zu Patienten mit HFrEF (Odds Ratio = 0,51).⁴⁹ Im Gegensatz dazu verglichen Bhatia et al. die Gesamtmortalität von 1570 HFrEF- und 880 HFpEF-Patienten in einem populationsbasierten Setting und beschrieben keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen nach 30 Tagen und nach einem Jahr.⁵⁰ Analysen des Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD) demonstrierten ebenso keinen Unterschied zwischen beiden Herzinsuffizienzentitäten hinsichtlich des Überlebens.⁵¹ Daten aus verschiedenen Studien weisen allerdings darauf hin, dass sich die Todesursachen zwischen beiden Herzinsuffizienzgruppen unterscheiden.⁵¹⁻⁵³ Nichtkardiovaskuläre Todesursachen treten demnach bei der HFpEF signifikant häufiger auf.⁵¹⁻⁵³

Obwohl sich HFrEF und HFpEF die gleichen kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten teilen, zeigt sich ein unterschiedliches Verteilungsmuster dieser in verschiedenen

Studien.⁵⁴⁻⁵⁷ Während nahezu unisono ein höheres Alter, ein höherer Frauen-, Adipositas- und Hypertonieanteil sowie weniger erlittene Myokardinfarkte in der Gruppe der HFpEF-Patienten verglichen mit HFrEF-Patienten nachgewiesen werden konnten, so differieren die Angaben bezüglich weiterer Komorbiditäten zwischen den Studien.⁵⁴⁻⁵⁷ Daten von Lund et al. deuten darauf hin, dass nicht-kardiovaskuläre im Vergleich zu kardiovaskulären Komorbiditäten die Prognose der HFpEF stärker beeinflussen.²¹ Zudem scheint der Einfluss der Komorbiditäten auf die klinische Symptomatik sowie auf die Einschränkung der physischen Aktivität bei der HFpEF stärker zu sein als bei der HFrEF.⁵⁵

Hinsichtlich des myokardialen Remodelings unterscheiden sich beide Subtypen darin, dass sich die HFpEF vor allem durch eine konzentrische Hypertrophie auszeichnet, während die HFrEF mehrheitlich durch eine exzentrische Hypertrophie gekennzeichnet ist.^{33,34,43}

Am Anfang des pathophysiologischen Konzepts der HFrEF vermutet man mehrheitlich einen myokardialen Schaden bzw. den Verlust von Kardiomyozyten, beispielsweise durch einen Myokardinfarkt oder eine Myokarditis ausgelöst.^{1,27} Der initiale Verlust der kardialen Funktion führt zu einer neurohumoralen Aktivierung und zu weiteren kompensatorischen Mechanismen, die kurzfristig die Homöostase erhalten.^{1,27} Im Folgenden werden in den überlebenden Kardiomyozyten und in der Extrazellulärmatrix Umbauprozesse induziert (Remodeling), die zu einer Fibrosierung und Dilatation des Ventrikels führen und letztlich in einer eingeschränkten Kontraktilität und damit reduzierten systolischen Funktion, gemessen anhand einer reduzierten LVEF, resultieren.^{1,27} Diese Umbauprozesse führen unbehandelt zu einer progredienten Verschlechterung der systolischen Funktion, welche unter anderem durch die übermäßige Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems vermittelt wird.^{1,27} Diese neurohumorale Aktivierung kann eine weitere myokardiale Schädigung auslösen und/oder über systemische Effekte weitere Organsysteme schädigen.¹ Während der pathophysiologische Mechanismus der HFrEF demnach gut verstanden zu sein scheint^{1,27}, legen zahlreiche Studien eine komplexere Pathophysiologie der HFpEF dar, die bisher nicht im Detail verstanden ist.^{58,59} Als Hauptmechanismus der HFpEF wurde die diastolische Dysfunktion identifiziert^{1,60}, gekennzeichnet durch eine verlängerte aktive Relaxationszeit sowie eine verlangsamte Füllung und erhöhte passive Steifigkeit des linken Ventrikels.^{58,59} Hieraus resultiert ist ein linker Ventrikel mit verminderter Compliance, sodass höhere Drücke für die Füllung des linken Ventrikels mit gleichem Volumen notwendig wird.^{33,58,60} Da das linke Atrium nicht in der Lage ist, entsprechend hohe Füllungsdrücke aufzuwenden, resultiert daraus eine Unfähigkeit zur Steigerung der linksventrikulären Vorlast bei Belastung.^{33,58,60} Entsprechend des Frank-Starling-

Mechanismus kann somit das Schlagvolumen nicht erhöht werden.^{33,58} Da sowohl Schlagvolumen als auch Füllungsvolumen reduziert sind, bleibt die ermittelte EF annähernd normal. Gleichwohl ist eine diastolische Dysfunktion nicht pathognomonisch für eine HFpEF, sie tritt zudem oft bei HFrEF-Patienten^{59,61,62} und auch bei älteren Individuen ohne Herzinsuffizienzsymptomatik^{58,59} auf. Die Komplexität des Syndroms HFpEF unterstützend wurden diverse Mechanismen diskutiert, deren Zusammenwirken ebenso Teil des pathophysiologischen Konzepts zu sein scheint. Berichtet wurde in diesem Zusammenhang unter anderem über eine möglicherweise eingeschränkte systolische Funktion, die durch die Ermittlung von longitudinalen und radialen Strains, nicht aber durch die EF erfasst wird^{58,59}, eine chronotrope Inkompetenz^{58,59,63}, Störungen der ventrikuloarteriellen Kopplung^{58,59,63}, eine systolische und diastolische Dyssynchronität⁶³ sowie eine verminderte kardiovaskuläre Reserve^{58,59}. Letztere resultiert als Konsequenz aus Dysfunktionen der systolischen, diastolischen und Vasodilatator-Reserve und führt dazu, dass das Schlagvolumen bei Belastung nicht adäquat gesteigert werden kann, weil aufgrund einer gestörten diastolischen Reserve das Vorlastvolumen aufgrund der erhöhten Füllungsdrücke nicht gesteigert und das endsystolische Volumen aufgrund von Störungen der systolischen Reserve nicht zusätzlich vermindert werden kann.⁵⁹

1.6 Pharmakologische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Die Ziele der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz entsprechend der zum Erhebungszeitpunkt geltenden ESC-Leitlinien sind die Reduktion der Mortalität, die Vermeidung von Hospitalisierungen, die Abschwächung der klinischen Symptomatik und eine Steigerung der Lebensqualität und Belastbarkeit der Patienten.¹ Während bei der HFrEF eine evidenzbasierte medikamentöse Therapie existiert, konnte bislang keine Evidenz für eine mortalitäts- und morbiditätsverbessernde Therapie für die HFpEF nachgewiesen werden.¹

Angriffspunkt der medikamentösen Therapie der HFrEF ist eine Blockade der neurohumoralen Aktivierung, insbesondere des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems.¹ Leitliniengerecht wird die Anwendung von drei Medikamentengruppen in allen symptomatischen HFrEF-Patienten empfohlen.¹ Der prognoseverbessernde Nutzen der ACE-Hemmer und β -Blocker in Bezug auf eine Verminderung der Mortalität und der herzinsuffizienzbezogenen Hospitalisationen konnte in verschiedenen randomisierten placebo-kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen werden, sodass diese Medikamentengruppen bei allen HFrEF-Patienten mit nachgewiesener EF $\leq 40\%$ unabhängig von der NYHA-Klasse, also auch bei asymptomatischen Patienten, mit einer Empfehlung der Klasse I Evidenzlevel A

angewendet werden sollten.¹ Die dritte Medikamentengruppe mit einer Klasse IA evidenten Empfehlung zur Reduktion der Mortalität und der herzinsuffizienzbezogenen Hospitalisationen umfasst die Mineralokortikoidantagonisten.¹ Allerdings werden diese nur bei Patienten mit persistierenden Symptomen (entsprechend NYHA II-IV) und einer EF \leq 35% trotz bestehender medikamentöser Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern und β -Blockern empfohlen.¹ Eine Anwendung aller genannten Medikamente sollte stets unter Beachtung der jeweiligen spezifischen Kontraindikationen erfolgen.¹ Als Alternative bei vorliegender ACE-Hemmer-Intoleranz werden die AT₁-Blocker bei Patienten mit einer EF \leq 40% mit einer Evidenz der Klasse IA empfohlen, um Mortalität und Hospitalisationen aufgrund der Herzinsuffizienz zu reduzieren.¹ Aufgrund der Überlegenheit der Mineralokortikoidantagonisten hinsichtlich einer nachgewiesenen Mortalitätsverbesserung bei Patienten mit persistierender Symptomatik und einer EF \leq 40% trotz Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern und β -Blockern, werden AT₁-Blocker als zusätzliche Medikation nur empfohlen, sollten diese Patienten die Mineralokortikoidantagonisten nicht tolerieren (Empfehlung Klasse IA).¹ Weitere Therapieoptionen eignen sich in spezifischen Konstellationen, konnten aber bei verminderter herzinsuffizienzbezogener Hospitalisationsrate keine Verbesserung der Mortalität nachweisen.¹ Dazu zählen beispielsweise Ivabradin oder die Digitalisglykoside.¹ Morbiditäts- und mortalitätsverbessernde Effekte einer Diuretikatherapie wurden im Gegensatz zu den vorangehend erwähnten Medikamentengruppen bislang nicht untersucht.¹ Dennoch werden Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika, zur symptomatischen Therapie von peripheren Ödemen und weiteren Zeichen der Hypervolämie sowie zur Verbesserung der Belastungsdyspnoe empfohlen und stellen auch im Stadium der akuten Dekompensation eine wichtige Therapieoption dar.¹

Im Gegensatz zur HFrEF konnte bislang keine evidenzbasierte Therapie der HFpEF etabliert werden.¹ Übersichtsarbeiten zur pharmakologischen Therapie der HFpEF fassen zusammen, dass eine Übertragung des pharmakologischen Therapiekonzepts der HFrEF auf das Kollektiv der HFpEF-Patienten keine mortalitäts- und morbiditätsverbessernden Resultate erbringt.^{1,58,64} Weder ACE-Hemmer noch AT₁-Blocker konnten in den jeweiligen randomisierten placebokontrollierten und doppelt verblindeten Studien den primären Endpunkt erreichen.^{1,58,64} Die Einnahme von Candesartan bzw. Irbesartan war indes mit einer signifikant höheren Hyperkaliämierate und einem signifikant höheren Kreatininanstieg assoziiert.⁶⁴ Auch die in der HFrEF-Therapie empfohlenen β -Blocker konnten für Herzinsuffizienzpatienten mit erhaltener Ejektionsfraktion keine Vorteile demonstrieren.^{58,64} Zumindest Spironolacton zeigte Ansätze von positiven Effekten. In der ALDO-DHF Studie (Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure) konnte von den beiden

primären Endpunkten zumindest eine Verbesserung der diastolischen Funktion, gemessen anhand der E/e'-Ratio, dargelegt werden.^{58,64} Ungeachtet dessen war auch diese Studie hinsichtlich einer Verbesserung der Belastbarkeit nach 12 Monaten, objektiviert anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung, neutral.^{58,64} Die TOPCAT-Studie (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) erreichte nicht den kombinierten primären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, herzinsuffizienzbezogener Hospitalisation oder überlebtem Herzstillstand, jedoch zeigte sich in der Spironolactongruppe eine geringere Hospitalisationsrate durch die Herzinsuffizienz.^{58,64} In beiden letztgenannten Studien war der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion und erhöhten Kaliumspiegeln in der Spironolactongruppe signifikant erhöht.⁶⁴ Gleichmaßen stellten sich weder Digoxin noch Sildenafil als prognoseverbessernd heraus.^{58,64}

Die Therapie der HFpEF orientiert sich daher an der leitliniengerechten Behandlung der Komorbiditäten und zugrundeliegenden Risikofaktoren (Diabetes mellitus, KHK, arterielle Hypertonie, etc.) sowie Auslöser, wie beispielsweise Vorhofflimmern.¹ Diuretika eignen sich, ebenso wie bei der HFrEF, zur symptomatischen Behandlung von Zeichen der Volumenüberladung und zur Besserung der Luftnotsymptomatik.¹

1.7 Präklinische systolische und diastolische Dysfunktion

Aufgrund fehlender evidenzbasierter Therapieoptionen bei Patienten mit HFpEF ist es einerseits wichtig, die Entstehung von HFpEF zu verhindern und andererseits die Patienten zu identifizieren, die ein hohes Risiko für die Entwicklung einer HFpEF besitzen. Als Vorstufe für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz gilt gemäß ACCF/AHA-Klassifikation das Patientenkollektiv des Stadiums B, welches unter anderem Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer systolischer sowie diastolischer Dysfunktion beinhaltet.^{2,26,27} Einleitend soll angemerkt werden, dass viele Patienten mit systolischer oder diastolischer Dysfunktion keinerlei Herzinsuffizienzsymptomatik aufweisen.^{27,65}

Eine asymptomatische oder präklinische systolische Dysfunktion liegt in schätzungsweise 3-6% der adulten Population vor.^{27,65,66} Redfield et al. untersuchten diesbezüglich 2042 zufällig ausgewählte Einwohner Olmsted Countys ab 45 Jahren in einer Querschnittsstudie.⁶⁵ In dieser Population lag die Prävalenz einer präklinischen systolischen Dysfunktion bei 1,1% bzw. 4,9%, je nachdem ob eine EF \leq 40% oder \leq 50% als Referenz festgelegt wurde.⁶⁵ In der Hochrisikogruppe, welche Patienten enthielt, die zumindest 65-jährig waren und eine arterielle Hypertonie oder KHK

als Risikofaktoren aufwiesen, stieg die Prävalenz auf 2,8% bzw. 10,9% an.⁶⁵ Erwähnenswert ist, dass Männer deutlich häufiger betroffen waren als Frauen.^{65,66} Daten der Framingham Kohorte legten ein fast fünffach erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei bestehender präklinischer systolischer Dysfunktion ($EF \leq 50\%$) verglichen mit Patienten mit normaler systolischer Funktion dar.⁶⁶ Obwohl diese Patienten keinerlei klinische Symptomatik aufweisen, besteht eine deutlich erhöhte Mortalität. Wang et al. beschrieben basierend auf den Daten der Framingham Studie für asymptomatische Patienten mit leichtgradig eingeschränkter systolischer Funktion ($EF 40-50\%$) eine Gesamtmortalitätsrate (angegeben jeweils pro 100 Personenjahre) von 6,5, welche bei asymptomatischen Patienten mit einer $EF < 40\%$ sogar auf 11 anstieg, verglichen mit einer Gesamtmortalitätsrate von 2,1 bei Patienten ohne systolische Dysfunktion.⁶⁶

Verglichen mit der präklinischen systolischen Dysfunktion, scheint die präklinische diastolische Dysfunktion in der Gesamtpopulation häufiger zu bestehen.⁶⁵ Prävalenzangaben zur PDD variieren aufgrund fehlender einheitlicher Diagnosekriterien, unterschiedlicher Patientenkollektive und verschiedener Studiendesigns stark.^{65,67} Die Prävalenz einer milden bzw. moderaten bis schweren PDD betrug in der Olmsted County Population 20,6% bzw. 6,8%.⁶⁵ Ein Prävalenzanstieg wurde sowohl mit steigendem Alter als auch in der Hochrisikogruppe verzeichnet.⁶⁵ In der Hochrisikogruppe (Patienten mit einem Alter von mindestens 65 Jahren und bestehender arterieller Hypertonie oder KHK) stieg die Prävalenz einer zumindest milden diastolischen Dysfunktion auf fast 48% und die Prävalenz einer moderaten bis schweren diastolischen Dysfunktion auf 16,5%.⁶⁵ Im Gegensatz dazu betrug die Gesamtprävalenz diastolischer Funktionsstörungen in der MONICA Augsburg Studie, einer populationsbasierten Querschnittsstudie zur Untersuchung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten zwischen 25 und 75 Jahren, 11,1%.⁶⁷ Dennoch wurde auch in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Prävalenz von diastolischen Funktionsstörungen und steigendem Patientenalter sowie vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren demonstriert.⁶⁷ Das Vorhandensein einer PDD prädisponiert die Patienten für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz.^{65,68,69} Shan et al. untersuchten retrospektiv die Daten von 7878 Patienten ohne Herzinsuffizienzdiagnose mit erhaltener $EF (\geq 50\%)$ sowie diastolischer Dysfunktion ersten Grades, definiert als $E/A\text{-Ratio} \leq 0,75$, $E/e'\text{-Ratio} < 10$ und einem geschätzten pulmonal-kapillären Verschlussdruck $< 10\text{mmHg}$, hinsichtlich des Auftretens einer Herzinsuffizienz.⁶⁸ Die kumulative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz innerhalb eines, fünf und zehn Jahren betrug 5,9%, 15,7% und 23,9%.⁶⁸ Vergleichbar mit diesen Daten zeigten auch Analysen von Vogel et al., dass die kumulative Wahrscheinlichkeit bei bestehender diastolischer Dysfunktion nach 3 Jahren eine

Herzinsuffizienz zu entwickeln, etwa 12% beträgt.⁶⁹ Interessanterweise wiesen die Patienten, die eine Herzinsuffizienz entwickelten und nach Diagnosestellung nochmals echokardiographiert wurden, keine signifikanten Veränderungen der EF und der Parameter der diastolischen Dysfunktion auf.⁶⁹ Dass eine Progression der PDD in eine Herzinsuffizienz nicht mit einer Veränderung der EF und der diastolischen Funktion verbunden ist, konnten auch Correa de Sa et al. demonstrieren.⁷⁰ Ein Trigger als Auslöser der Herzinsuffizienzsymptomatik konnte in selbiger Studie jedoch nur in knapp der Hälfte der Fälle identifiziert werden.⁷⁰ Die Prognoserelevanz einer PDD spiegeln auch Daten von Redfield et al. wider, welche ein deutlich erhöhtes Gesamtmortalitätsrisiko selbst bei einer milden diastolischen Dysfunktion (Hazard Ratio = 8,31) im Vergleich zu Personen mit normaler diastolischer Funktion nachwiesen.⁶⁵

1.8 Bedeutung von Risikoscores und CHA₂DS₂-VASc Score

Die Identifikation von Patienten mit bestehender präklinischer systolischer oder diastolischer Dysfunktion gestaltet sich schwierig, da diese Patienten über keine Einschränkungen ihrer Belastbarkeit und keine weitere klinische Symptomatik klagen.^{2,27} Auch die Diagnosestellung der HFpEF ist herausfordernd, da keine einheitlichen Diagnosekriterien existieren^{1,58,59}, aufgrund der unspezifischen Symptomatik zahlreiche Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden müssen¹ und echokardiographisch vorhandene Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion oft keine klinische Symptomatik verursachen^{58,59,65}. Zugang zur Echokardiographie, welche als Goldstandard zur Beurteilung der systolischen und diastolischen Funktion gilt^{27,43}, ist somit unumgänglich, um diese Patienten zu erkennen^{27,71}. In der Primärversorgung steht die Echokardiographie allerdings vielfach nicht zur Verfügung.^{71,72} Als Screeningwerkzeug für die Gesamtbevölkerung eignet sich die Echokardiographie aber angesichts diesbezüglich recht hoher Kosten und der Notwendigkeit eines qualifizierten Untersuchers nicht.²⁷ Somit ist eine Selektion von Patienten erforderlich, die eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer präklinischen systolischen oder diastolischen Dysfunktion bzw. einer HFpEF besitzen. Eine Möglichkeit, diese Patienten auszuwählen, bietet die Anwendung von Risikoscores. Obwohl verschiedene Risikoscores für die Prädiktion einer inzidenten Herzinsuffizienz existieren, wird bislang keiner in den Leitlinien empfohlen.^{1,2} In der Übersichtsarbeit von Echouffo-Tcheugui et al. wurden 28 Risikoscores verglichen, von denen insgesamt nur fünf extern validiert wurden.⁷³ Die verschiedenen Scores zeigten zwar eine moderate bis gute Diskrimination, enthielten aber zumeist Laborparameter und/oder verfügten über einen komplexen Berechnungsalgorithmus⁷³, sodass sie sich nicht für die Anwendung in der Primärversorgung eignen.

Der CHA₂DS₂-VASc Score ist ein in der klinischen Routine häufig genutzter Risikoscore, anhand dessen bei Patienten mit Vorhofflimmern das Risiko eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie stratifiziert und die Indikation für eine protektive Antikoagulationstherapie geprüft wird.⁷⁴ Dieser Score beinhaltet zahlreiche bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren, deren Kombination als Akronym den Namen ergibt: chronische Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahre (doppelt gewertet), Diabetes mellitus, Schlaganfall/TIA (doppelt gewertet), vaskuläre Erkrankungen (definiert als vorausgegangener akuter Myokardinfarkt, pAVK oder Aortenplaque), Alter zwischen 65 und 74 Jahren und weibliches Geschlecht („sex category“ im Englischen).^{74,75} Für jeden Risikofaktor wird jeweils ein Punkt, bei Zustand nach Schlaganfall bzw. TIA oder einem Alter von mindestens 75 Jahren jeweils zwei Punkte, addiert, sodass der Score Punktwerte von 0 bis 9 annehmen kann.^{74,75} Der klinische Nutzen des CHA₂DS₂-VASc Scores neben seiner ursprünglichen Bedeutung konnte in zahlreichen Studien der letzten Jahre dokumentiert werden. So erwies sich der CHA₂DS₂-VASc Scores als Prädiktor für die erste kardiovaskuläre Hospitalisation bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern.⁷⁶ Bei Patienten mit neu aufgetretener Herzinsuffizienz wurde ein Zusammenhang zwischen steigendem CHA₂DS₂-VASc Score und erhöhtem Risiko für einen Schlaganfall oder eine Thrombembolie, auch in Patienten ohne Vorhofflimmern, beschrieben.⁷⁷ In selbiger Studie war ein steigender CHA₂DS₂-VASc Score sowohl in Herzinsuffizienzpatienten mit als auch ohne Vorhofflimmern mit einer sukzessive erhöhten Gesamtmortalität, dem sekundären Endpunkt, assoziiert.⁷⁷ Sciacqua et al. konnten zudem demonstrieren, dass der CHA₂DS₂-VASc Score ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung von Vorhofflimmerns ist.⁷⁸

2. Fragestellung/Hypothesen

Die Herzinsuffizienz stellt ein zunehmendes Gesundheitsproblem dar, insbesondere unter Berücksichtigung der demographischen Entwicklung der kommenden Jahre.²⁶ Da die Symptomatik oft unspezifisch ist und die Patienten häufig über mehrere Komorbiditäten verfügen, die zur Symptomprogredienz beitragen können, ist die Diagnosestellung in der Primärversorgung oft erschwert, da der Goldstandard der Diagnostik, die Echokardiographie, oftmals nicht zur Verfügung steht. Somit ist es wichtig, Patienten mit hohem Risiko für eine Herzinsuffizienz (z.B. Patienten mit präklinischer systolischer bzw. diastolischer Dysfunktion) anhand des klinischen Phänotyps und Komorbiditätenspektrums zu erkennen und diesen Zugang zur Echokardiographie zu verschaffen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Korrelation zwischen kardiovaskulärem Risikoprofil, laborchemischen Parametern sowie echokardiographisch erfasster systolischer bzw. diastolischer linksventrikulärer Funktion und der klinischen Präsentation der Patienten. Es soll untersucht werden, ob sich der CHA₂DS₂-VASc Score eignet, Patienten mit einem hohen Risiko für eine diastolische Dysfunktion, HFrEF bzw. HFpEF zu identifizieren. Ferner sollen klinische und paraklinische Charakteristika von Patienten mit HFpEF identifiziert werden, die sie von Patienten mit HFrEF unterscheiden.

Für die vorliegende Arbeit wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Die Kombination von klinischer Symptomatik anhand der NYHA-Klassifikation und kardiovaskulärem Risikoprofil anhand des CHA₂DS₂-VASc Scores erlaubt die Identifikation von Patientengruppen mit erhöhter Prävalenz systolischer und diastolischer Funktionsstörungen.
2. Es besteht eine Korrelation von echokardiographischen Markern einer diastolischen Dysfunktion (E/e'-Ratio, LAVI) mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil (CHA₂D₂-VASc-Score).
3. Der echokardiographische Phänotyp des myokardialen Remodelings unterscheidet sich zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten, zwischen Patienten mit und ohne diastolische Dysfunktion ebenso wie zwischen HFrEF- und HFpEF-Patienten.
4. Es besteht ein hoher Anteil an Patienten mit klinischer Symptomatik, laborchemischen und echokardiographischen Veränderungen im Sinne einer HFpEF, bei denen diese jedoch nicht diagnostiziert wurde.

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Bei vorliegender Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie. Die Rekrutierung der Patienten für die vorliegende Arbeit erfolgte über das Echokardiographielabor der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Standort Campus Virchow-Klinikum. Dort werden sowohl stationäre Patienten der verschiedenen medizinischen Stationen des Universitätsklinikums als auch ambulante Patienten, beispielsweise aus den verschiedenen kardiologischen (Rhythmusambulanz, Herzschrittmacher- und ICD-Ambulanz, Herzkatheter- und Herzinsuffizienzambulanz) und weiteren internistischen Ambulanzen, echokardiographiert. Der Untersuchungszeitraum der Index-Echokardiographie wurde auf die Zeit zwischen dem 01.06.2015 und dem 30.09.2015 festgelegt. Als Einschlusskriterien wurden eine vorliegende Echokardiographie am Campus Virchow-Klinikum im Untersuchungszeitraum und ein Patientenalter ≥ 18 Jahre definiert. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, welche das 18. Lebensjahr zum Zeitpunkt der Echokardiographie nicht vollendet hatten, sowie alle Patienten mit nicht auswertbaren echokardiographischen Befunden, fehlender Angabe bezüglich der NYHA-Klassifikation oder ohne vorhandenen Arztbrief. Die Patienten wurden von den echokardiographierenden Ärzten hinsichtlich einer vorliegenden Belastungsdyspnoe zum Zeitpunkt der Untersuchung als Hinweis auf eine möglicherweise bestehende Herzinsuffizienzsymptomatik befragt. Objektiviert wurde die Angabe der Belastungsdyspnoe anhand der im klinischen Alltag genutzten NYHA-Klassifikation. Daraufhin wurde die entsprechende NYHA-Klasse dokumentiert. Zudem wurden Patienten eingeschlossen, in deren Echokardiographieanforderung eine Dyspnoesymptomatik und in der elektronischen Patientenakte die NYHA-Klassifikation dokumentiert wurde. Patienten mit Angabe einer Luftnotsymptomatik bei Belastung entsprechend NYHA II-IV bildeten die Gruppe der Patienten mit möglicher Herzinsuffizienzsymptomatik und somit die Untersuchungsgruppe. Als Kontrollgruppe dienten die Patienten ohne Angabe von Dyspnoe bei Belastung, entsprechend der NYHA-Klasse I. Bei Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes mehrere echokardiographische Untersuchungen vorwiesen, wurde jeweils die erste als Index-Echokardiographie gewertet und in die Datenbank aufgenommen. Ausgewertet wurden die Daten von allen Patienten mit dokumentierter Angabe bezüglich einer Belastungsdyspnoe entsprechend der NYHA-Klassifikation, es handelt sich dementsprechend um ein nichtselektiertes Patientenkollektiv. Davon ausgehend erfolgte eine systematische retrospektive Analyse der elektronischen Krankenakte der Patienten über das klinikinterne SAP-Dokumentationssystem.

Sämtliche für die Analyse erforderlichen Daten wurden dabei handschriftlich oder elektronisch im Rahmen der klinischen Routine erhoben. Nach Akquirierung der Daten vor Ort erfolgte die Datenverarbeitung indirekt personenbezogen. Dabei wurde jedem Patienten eine Studiennummer zugewiesen. Die Auswertung der Daten erfolgte mit Datensätzen, die nur die Studiennummern, nicht aber die Daten der Patienten enthalten, die eine zweifelsfreie Identifikation dieser ermöglichen. Die Dokumentation der Primärdaten wurde mithilfe von Microsoft Excel® (Version 2013) durchgeführt.

3.2 Basisdaten

Die in die Studie aufgenommenen Basisdaten umfassen Angaben zur Person, zu Komorbiditäten und bezüglich bestehender kardiovaskulär relevanter medikamentöser Therapie sowie EKG-, laborchemische und echokardiographische Parameter. Pro Patient wurden so bei Vorhandensein aller Informationen insgesamt 84 Parameter erfasst. Die entsprechenden Daten wurden aus der elektronischen Krankenakte sowie aus dem Arztbrief der Index-Echokardiographie extrahiert. Sofern kein Arztbrief im Zeitraum der Index-Echokardiographie existierte, wurde, wenn möglich, auf sukzessive zurückliegende Arztbriefe zurückgegriffen, um Komorbiditäten und die zuletzt bestehende medikamentöse Therapie zu erfassen.

3.2.1 Angaben zur Person

Die Angaben zur Person umfassten das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Index-Echokardiographie sowie das Geschlecht, die Größe und das Gewicht. Zudem wurde erhoben, ob die Patienten die Echokardiographie im Rahmen eines stationären Aufenthaltes oder über die verschiedenen Ambulanzen als Überweiser erhielten und welche Station bzw. Ambulanz als Überweiser fungierte. Des Weiteren wurde die von den echokardiographierenden Ärzten ermittelte Graduierung der Belastungsdyspnoe anhand der NYHA-Klassifikation in die Datenbank aufgenommen. Wurden die Patienten im Untersuchungszeitraum bereits echokardiographiert, wurde dies ebenfalls dokumentiert. Darüber hinaus wurde das Datum der Index-Echokardiographie erfasst.

3.2.2 Komorbiditäten

Hinsichtlich bestehender Komorbiditäten wurden Daten zum Vorhandensein der folgenden Erkrankungen dichotom (vorhanden ja oder nein) aus den kodierten Diagnosen in der elektronischen Patientenakte oder des Arztbriefes erfasst: arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Diabetes mellitus, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, diabetisches Fußsyndrom, zentrale arterielle Verschlusskrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall/Transitorische ischämische Attacke, Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz, kardiale Dekompensation, Koronare Herzerkrankung, Koronararterieller Bypass, Zustand nach Lungenarterienembolie, Zustand nach tiefer Venenthrombose, Zustand nach Myokarditis, dialysepflichtige Niereninsuffizienz und maligne Erkrankung. Weiterhin wurden folgende bestehende Komorbiditäten in die Datenbank der Studie aufgenommen, jeweils angegeben mit den Kategorien dieser Parametern in Klammern: Typ des Vorhofflimmerns/Vorhofflatterns (paroxysmal, persistierend, permanent), zuletzt dokumentierter Herzrhythmus (Sinusrhythmus, Vorhofflimmern/Vorhofflattern, andere Rhythmen), Diagnose eines akutes Koronarsyndroms (nein, NSTEMI, STEMI), vorhandenes Device (nein, implantierter Schrittmacher, ICD, CRT-System, LifeVest®), Kardiomyopathie (nein, ischämisch, dilatativ, inflammatorisch, tachykardieinduziert, valvulär, non-compaction, chemotoxisch), Schilddrüsenerkrankungen (Euthyreose, Hypothyreose, Hyperthyreose), strukturelle Lungenerkrankung (nein, COPD, Asthma bronchiale, Lungenemphysem, exogen allergische Alveolitis, Lungenfibrose) und schlafbezogene Atmungsstörung (nein, obstruktives Schlafapnoesyndrom, zentrales Schlafapnoesyndrom).

Als weitere Variable wurde bei vorhandener Diagnose eines Vorhofflimmerns oder -flatterns das Datum der jeweiligen Erstdiagnose, falls vorhanden, dokumentiert. Als zAVK wurde eine diagnostizierte Stenose der Arteria carotis interna $\geq 50\%$, einseitig bzw. beidseitig, der intrakraniellen Gefäße oder der Nachweis eines ischämischen Schlaganfalls gewertet. Bei bestehender pAVK erfolgte eine Stadieneinteilung anhand der Klassifikation nach Fontaine in die Stadien I, IIa, IIb, III und IV. Die Diagnose chronische Herzinsuffizienz wurde sowohl bei HFpEF als auch bei HFrEF als vorhanden gewertet. Bei Bestehen der Diagnose einer kardialen Dekompensation wurde darüber hinaus der Zeitpunkt der letzten Dekompensation erfasst. Bei diagnostizierter KHK wurde eine weitere Subklassifikation in 1-Gefäß-KHK, 2-Gefäß-KHK, 3-Gefäß-KHK oder KHK mit Hauptstambeteiligung durchgeführt. Das Vorhandensein einer malignen Erkrankung war bei Diagnose jeglicher Malignome erfüllt, auch wenn diese bereits therapiert wurden. Hinsichtlich bestehender Erkrankungen der Schilddrüse wurde als

Hypothyreose eine medikamentöse Substitutionstherapie mittels L-Thyroxin oder eine bestehende Diagnose einer Hypothyreose gewertet. Hyperthyreose wurde definiert als kodierte Diagnose in der elektronischen Patientenakte, als Diagnose im Arztbrief oder bei vorhandener thyreostatischer Medikation. Zudem wurde der Raucherstatus, klassifiziert als Nichtraucher, ehemaliger Raucher oder aktueller Raucher, als Parameter dokumentiert. Im Detail ist weiterhin die Nierenfunktion der Patienten erfasst worden. Bei bestehender Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz oder anhand der zum Zeitpunkt der Index-Echokardiographie vorliegenden GFR bei Nichtvorliegen einer Niereninsuffizienzdiagnose erfolgte eine Einteilung der Nierenfunktion entsprechend der 2012 veröffentlichten KDIGO-Leitlinien.⁷⁹ Die Stadien 3a und 3b sind in der vorliegenden Arbeit als Stadium 3 zusammengefasst worden.

3.2.3 Medikation

Betreffend kardiovaskulär relevanter Medikation wurde geprüft, ob die Patienten über einen ACE-Hemmer, einen AT₁-Blocker, einen β -Blocker, einen Mineralokortikoidantagonisten (Spironolacton oder Eplerenon), ein Antiarrhythmikum, ein Digitalispräparat, einen Calciumantagonisten, einen Thrombozytenaggregationshemmer (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor), ASS, eine orale Antikoagulation bzw. einen Cholesterinsynthesehemmer („Statin“) in der Medikation verfügten. Die Dokumentation erfolgte jeweils dichotom, definiert als vorhanden oder nicht vorhanden. Befand sich zusätzlich ein Diuretikum in der Medikation, wurde auch dies in die Datenbank aufgenommen und zusätzlich gruppiert als Schleifendiuretikum, sonstiges Diuretikum oder nicht vorhanden.

3.2.4 Laborchemische Parameter

Der Zeitpunkt der Erhebung der laborchemischen Parameter wurde auf den Tag der Index-Echokardiographie festgelegt. Sofern an diesem Tag keine laborchemischen Daten der Patienten zur Verfügung standen, wurden die Daten der Laborbestimmung dokumentiert, die den geringsten zeitlichen Abstand zur Index-Echokardiographie aufwiesen. Bei jeweils vorhandenen Labordaten im gleichen Zeitraum vor und nach der Index-Echokardiographie wurden die Daten des Labors vor der Echokardiographie aufgenommen. Erfasst wurden das Datum der zur Verfügung stehenden Labordaten, der Hämoglobin-Wert in g/dl, die Serumkonzentrationen der Elektrolyte Natrium und Kalium in mmol/l, NT-proBNP in ng/l, Serumkreatinin in mg/dl sowie die GFR in ml/min/1,73m². Die Bestimmung der geschätzten GFR (eGFR) erfolgte über das Routinelabor basierend auf den

Kreatininwerten durch Anwendung der Methode gemäß Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).⁷⁹ Zusätzlich wurde separat das Datum des zuletzt verfügbaren NT-proBNP-Wertes dokumentiert.

3.2.5 EKG-Parameter

Als EKG-Parameter wurden spezifische Blockbilder sowie die QRS-Breite in ms erfasst. Spezifische Blockbilder umfassten in der vorliegenden Arbeit das Vorhandensein eines linksanterioren Hemiblockes (vorhanden ja oder nein), eines intraventrikulären Blockbildes (eingeteilt in inkompletter Rechtsschenkelblock, inkompletter Linksschenkelblock, kompletter Rechtsschenkelblock, kompletter Linksschenkelblock oder nicht vorhanden) sowie eines AV-Blockes (nicht vorhanden, erstgradig, zweitgradig, drittgradig).

3.2.6 Echokardiographische Parameter

Anhand der vorliegenden digitalisierten Echokardiographiebefunde wurden die Basisdaten bezüglich des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) in mm, der interventrikulären Septumdicke (IVSD) in mm, der linksventrikulären posterioren Wanddicke (LVPWD) in mm, der E/A-Ratio, der E/e'-Ratio, des echokardiographisch ermittelten pulmonal-arteriellen Druckes sowie hinsichtlich des Vorhandenseins einer linksatrialen Dilatation und der linksatrialen Größe (sowohl angegeben als Durchmesser in mm, Fläche in cm² und/oder Volumen in ml). Ein weiterer Parameter bestand in der Existenz echokardiographischer Indizien für eine pulmonal-arterielle Hypertonie. Auch Aspekte hinsichtlich valvulärer Veränderungen wurden erfasst. Bei Vorliegen einer Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Pulmonalklappeninsuffizienz und/oder einer Trikuspidalklappeninsuffizienz wurde jeweils eine Gradierung in geringgradig, mittelgradig oder hochgradig anhand des Befundes durchgeführt. Bei Bestehen einer Hypertrophie des linken Ventrikels wurde erfasst, ob es sich um eine homogene oder septal betonte Form der Hypertrophie handelte. Letztlich wurde auch die ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in % dokumentiert. Wurde die EF als Bereich angegeben, z.B. 50-55%, wurde für die weitere Auswertung der Mittelwert zwischen den beiden angegebenen Grenzen genutzt (52,5% im obigen Beispiel).

3.3 Verarbeitete Daten

Die Berechnung der LVM (Angabe in Gramm) erfolgte entsprechend den aktuellen Empfehlungen der ASE/EACI anhand der nach Devereux korrigierten cube-Formel²⁸:

$$\text{LVM (g)} = 0,8 * 1,04 * [(\text{LVEDD} + \text{IVSD} + \text{LVPWD})^3 - \text{LVEDD}^3] + 0,6\text{g}$$

Diese Methode wird für Untersuchungen an größeren Patientenpopulationen empfohlen, ist akkurat und zudem basierten die meisten Studien, die die prognostische Wertigkeit der LVM untersuchten, auf dieser Methode.²⁸

Da die Werte der LVM sowohl geschlechts- und altersabhängig sind als auch durch die Körpergröße beeinflusst werden, erfolgte die Bestimmung des linksventrikulären Massenindex entsprechend den Richtlinien der ASE/EACI, indem die LVM in Bezug zur Körperoberfläche gesetzt wurde.²⁸ Für die Ermittlung der Körperoberfläche wurde die Formel nach Mostellar genutzt.²⁸

$$\text{LVMI (g/m}^2\text{)} = \frac{\text{LVM}}{\text{Körperoberfläche}}$$

$$\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Größe (cm)} * \text{Gewicht (kg)}}{3600}}$$

Die Einteilung hinsichtlich der echokardiographisch ermittelten Geometrie des linken Ventrikels erfolgte ebenfalls gemäß den zuletzt veröffentlichten Referenzen der ASE/EACI (Abbildung 1).²⁸

Relative Wanddicke	$> 0,42$	Konzentrisches Remodeling	Konzentrische Hypertrophie
	$\leq 0,42$	Normale Geometrie	exzentrische Hypertrophie
		≤ 95 (♀) ≤ 115 (♂)	> 95 (♀) > 115 (♂)
		Linksventrikulärer Massenindex (g/m²)	

Abbildung 1: Einteilung der linksventrikulären Geometrie basierend auf der relativen Wanddicke und dem linksventrikulären Massenindex. (modifiziert und übersetzt nach ²⁸)

Die Kalkulation der relativen Wanddicke (RWD) geschah durch folgende Formel²⁸:

$$RWD = \frac{(2 * LVPWD)}{LVEDD}$$

Für die Bestimmung des LAVI wurde, bei vorliegender Angabe eines linksatrialen Volumens in ml, dieses in Relation zur Körperoberfläche (bestimmt wiederum mithilfe der Monstallar-Formel) gesetzt, wie in den aktuellen Leitlinien empfohlen wird.²⁸

Der BMI wurde ermittelt, indem das Körpergewicht in kg durch das Quadrat der Körpergröße in Metern geteilt wurde.

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{(\text{Körpergröße (m)})^2}$$

Die Berechnung des CHA₂DS₂-VASc-Scores erfolgte, indem jeweils ein Punkt für die bestehende Diagnose einer Herzinsuffizienz, einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus, von vaskulären Vorerkrankungen, bei weiblichem Geschlecht und einem Patientenalter im Bereich von

einschließlich 65-74 Jahren sowie zwei Punkte für die Diagnose eines Schlaganfalls bzw. einer TIA oder bei einem Alter ≥ 75 Jahren addiert wurden.^{74,75} Als Herzinsuffizienz für die Berechnung des CHA₂DS₂-VASc-Scores wurde sowohl die vorhandene Diagnose HFrEF als auch die Diagnose HFpEF gewertet, weil auch HFpEF Patienten ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko besitzen.⁸⁰ Als relevante vaskuläre Vorerkrankungen wurden in diesem Zusammenhang eine pAVK jeglichen Stadiums sowie die Anamnese eines akuten Myokardinfarkts (STEMI oder NSTEMI) entsprechend Lip et al. und den zum Zeitpunkt der Datenerhebung geltenden ESC-Leitlinien zur Behandlung von Vorhofflimmern angesehen.^{74,75}

3.4 Definitionen

Als Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion wurde in der vorliegenden Arbeit eine E/e'-Ratio > 8 gewertet. Eine fortgeschrittene diastolische Dysfunktion wurde definiert anhand der Kombination aus erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken und einem erhöhten LAVI als möglichem Ausdruck eines chronischen Bestehens solcher, angelehnt an die Empfehlungen zur echokardiographischen Evaluation der linksventrikulären diastolischen Funktion von Nagueh et al.⁴³ Demzufolge galt eine E/e'-Ratio ≥ 15 sowie eine E/e'-Ratio zwischen 9 und 14 bei gleichzeitig bestehendem LAVI $\geq 34\text{ml/m}^2$ als fortgeschrittene diastolische Dysfunktion.⁴³ Da nicht für alle Patienten das linksatriale Volumen ermittelt wurde, wurden die äquivalenten Werte des linksatrialen Diameters ($\geq 43\text{mm}$ bei Frauen bzw. $\geq 47\text{mm}$ bei Männern) oder der linksatrialen Fläche ($\geq 30\text{cm}^2$) einer moderaten linksatrialen Vergrößerung (LAVI $\geq 34\text{ml/m}^2$) gemäß Khoo et al. bei nichtvorhandenem LAVI zur Evaluation der diastolischen Funktion genutzt.⁸¹ Es wurde eine Subklassifizierung der Herzinsuffizienzpatienten in ein HFrEF- und HFpEF-Kollektiv vorgenommen. Die Definition der HFrEF-Subgruppe erfolgte anhand der zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuellen ESC-Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz.¹ HFrEF erforderte somit das Vorliegen von Symptomen und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz, hier Belastungsdyspnoe objektiviert durch die NYHA-Klassifikation, und eine EF unter 50% in der Echokardiographie.¹ Die HFpEF-Definition erfolgte angelehnt an die Diagnosekriterien von Paulus et al.⁴⁷ HFpEF wurde bei Patienten identifiziert bei vorliegenden Symptomen und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz, hier Belastungsdyspnoe objektiviert durch die NYHA-Klassifikation, einer EF von mindestens 50% sowie dem Nachweis einer diastolischen Dysfunktion oder strukturellen Herzerkrankung.⁴⁷ Als diastolische Dysfunktion oder strukturelle Herzerkrankung wurde eine ermittelte E/e'-Ratio größer 15 sowie die Kombination aus E/e'-Ratio zwischen 9 und 15 und bestehender Diagnose von

Vorhofflimmern oder einem NT-proBNP-Wert $> 220\text{ng/l}$ oder einem LAVI größer als 40ml/m^2 oder einem LVMI größer 149g/m^2 bei männlichen bzw. größer als 122g/m^2 bei weiblichen Patienten angesehen (modifiziert nach ⁴⁷). War die Bestimmung des LAVI aufgrund fehlender Daten nicht möglich, wurden für die Einteilung die äquivalenten Werte für einen LAVI $> 40\text{ml/m}^2$ auf Basis des linksatrialen Diameters ($> 52\text{mm}$ für männliche bzw. $> 47\text{mm}$ für weibliche Patienten) oder der Fläche des linken Atriums ($> 40\text{cm}^2$), gemäß Khoo et al.⁸¹, genutzt. Das Vorliegen einer Niereninsuffizienz wurde definiert als vorhandene Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz zumindest dritten Grades nach KDIGO-Klassifikation oder als mehrfach dokumentierte laborchemisch ermittelte GFR unter 60ml/min/1,73m^2 analog zu den aktuellen Leitlinien zur Evaluation und Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz.⁷⁹ Hyponatriämie wurde definiert als Natriumkonzentration im Serum $< 135\text{mmol/l}$, Hypernatriämie als Natriumkonzentration im Serum $> 145\text{mmol/l}$. Als Hypokaliämie wurde eine Serumkaliumkonzentration $< 3,4\text{mmol/l}$ und als Hyperkaliämie eine Serumkaliumkonzentration $> 4,5\text{mmol/l}$ angesehen. Eine Anämie wurde in der vorliegenden Arbeit als vorhanden angesehen bei einem Hämoglobinwert $< 11,8\text{g/dl}$ bei weiblichen bzw. $< 12,5\text{g/dl}$ bei männlichen Patienten.

3.5 Statistische Auswertungen

Die statistischen Auswertungen erfolgten unter Verwendung von SPSS® Statistics Version 23 (IBM® Inc.) für Windows® (Microsoft). Die deskriptive Statistik erfolgte unter Angabe der absoluten und prozentualen Häufigkeiten, des Mittelwertes (\pm Standardabweichung) und/oder des Medians. Für den Vergleich der Mittelwerte des CHA₂DS₂-VASc Scores in Abhängigkeit von der diastolischen Funktion wurden zudem in SPSS® die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für die entsprechenden Subkollektive kalkuliert. Da es sich bei vorliegender Arbeit um eine Querschnittsstudie handelt und jeder Patient nur einmalig eingeschlossen wurde, sind alle Variablen als unverbunden zu betrachten. Gruppenvergleiche erfolgten spezifisch unter Beachtung der Variablenart und des Verteilungsmusters. Die Prüfung auf eine vorhandene Normalverteilung der verschiedenen Parameter erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Signifikanztest. Für dichotom verteilte bzw. kategorial skalierte Variablen erfolgte der Vergleich zwischen zwei Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test. Bei stetigen und normalverteilten Variablen erfolgte der Gruppenvergleich mittels Student's t-test, bei Vergleich von mehr als zwei Gruppen mittels einfaktorierlicher Varianzanalyse (ANOVA). Bei stetigen, nicht-normalverteilten, aber mindestens ordinalskalierten Variablen wurde für den Gruppenvergleich der Mann-Whitney-U-Test genutzt, bei mehr als zwei Gruppen

kam der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung. Wurde bei dem Vergleich von mehreren Gruppen mittels einfaktorieller Varianzanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden, erfolgte zur detaillierteren Aufschlüsselung ein Paarvergleich zwischen den einzelnen Gruppen mittels Scheffé-Test als Post-Hoc Verfahren im Anschluss an die einfaktorielle Varianzanalyse bei normalverteilten Variablen. Für die Korrelationsanalysen wurden jeweils spezifisch nach Verteilungsmuster der Variablen der Korrelationskoeffizient nach Pearson bzw. der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet und angegeben. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ für alle durchgeführten Analysen angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Überblick über das Patientenkollektiv und Datenqualität

Im Untersuchungszeitraum zwischen dem 01.06.2015 und 30.09.2016 konnten insgesamt 869 Patienten für die vorliegende Studie eingeschlossen werden. 521 Patienten dieses ursprünglichen Gesamtkollektivs gaben eine Belastungsdyspnoe entsprechend den NYHA-Klassen II-IV an und bildeten die Untersuchungsgruppe. Die übrigen 348 Patienten gaben keine Luftnotsymptomatik an und bildeten die Kontrollgruppe. Für die nachfolgenden Analysen wurde aus den 348 asymptomatischen Patienten eine unselektierte Stichprobe von 102 Patienten gebildet, welche sich in den demographischen Variablen mittleres Alter ($55,2 \pm 17,5$ Jahre bzw. $56,8 \pm 16,5$ Jahre in allen asymptomatischen Patienten, $p=0,384$) und Männeranteil (58,8% bzw. 62,1%, $p=0,554$) statistisch nicht signifikant vom Ursprungskollektiv unterschied. Insgesamt 60 Patienten wurden während des Untersuchungszeitraumes mehrfach echokardiographiert. 80% der mehrfach echokardiographierten Patienten entstammten der Gruppe der symptomatischen Patienten. Angaben zur Charakterisierung der Kollektive der symptomatischen sowie asymptomatischen Patienten bezüglich des mittleren Alters, dem Anteil männlicher, kardiologischer sowie stationär behandelter Patienten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Überblick über das Patientenkollektiv. Die Angaben entsprechen den absoluten Werten (prozentualer Anteil) bzw. dem Mittelwert (\pm Standardabweichung) mit dazugehörigem Signifikanzwert im Kollektivvergleich.

Merkmal	Symptomatische Patienten	Asymptomatische Patienten	p-Wert
Alter:			
Mittelwert	69,4 (\pm 12,5) Jahre	55,2 (\pm 17,5) Jahre	< 0,001
Median	71,6 Jahre	54,6 Jahre	
Bandbreite	22,6- 97,1 Jahre	18,8-94 Jahre	
männliche Patienten	305 (58,5%)	60 (58,8%)	0,958
stationäre Patienten	396 (76,0%)	67 (65,7%)	0,029
kardiologische Patienten	361 (69,3%)	42 (41,2%)	< 0,001

In Abbildung 2 ist die prozentuale Verteilung aller in die Studie aufgenommenen Patienten hinsichtlich der dokumentierten NYHA-Klasse dargestellt. Innerhalb der symptomatischen Patienten gab etwa die Hälfte eine Belastungsdyspnoe entsprechend NYHA-Klasse II an. Knapp

40% der symptomatischen Patienten klagten über eine Symptomatik gemäß NYHA-Klasse III und rund 13% über eine NYHA-Klasse IV-Symptomatik.

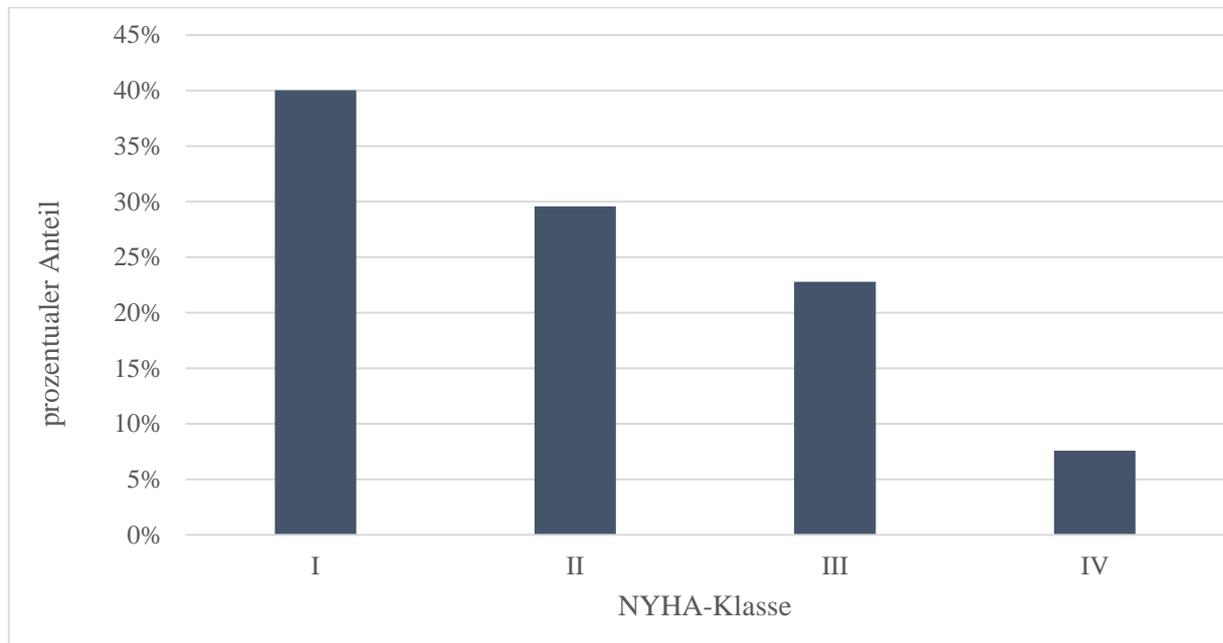


Abbildung 2: Prozentuale Verteilung aller echokardiographierten Patienten hinsichtlich der NYHA-Klasse.

Abbildung 3 gibt einen Überblick über die Altersverteilung innerhalb der symptomatischen Patienten.

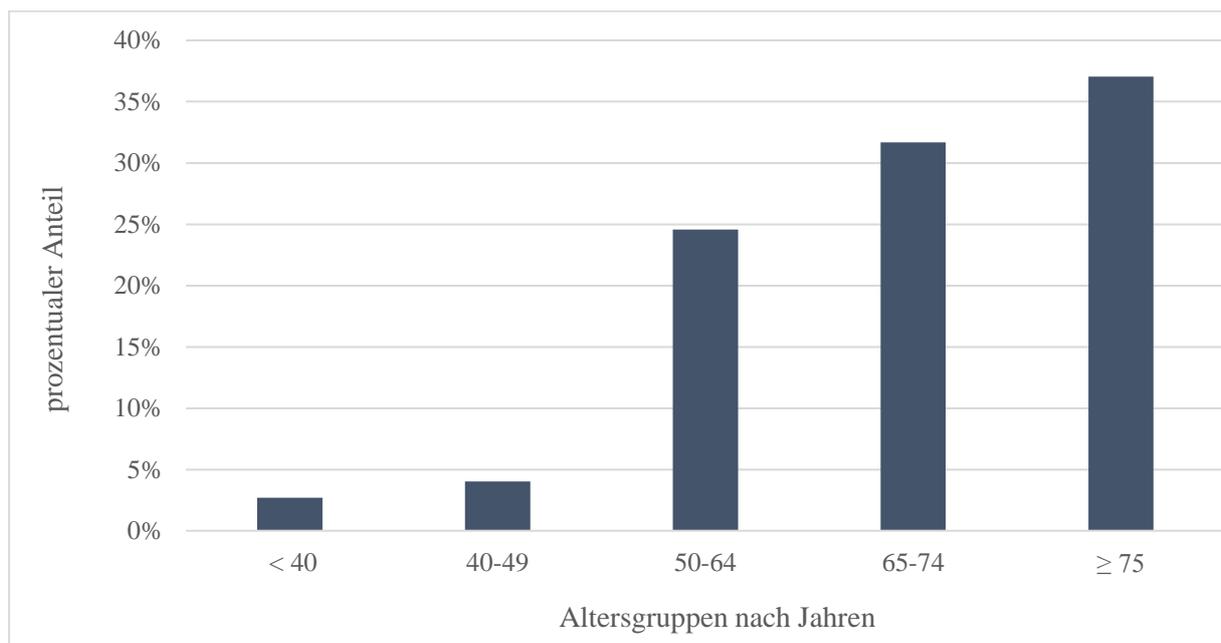


Abbildung 3: Altersverteilung der symptomatischen Patienten (NYHA \geq II), eingeteilt nach Altersgruppen, in %.

Dementsprechend setzte sich das Kollektiv der symptomatischen Patienten vorwiegend aus stationär behandelten kardiologischen Patienten zusammen, besaß einen leicht höheren Anteil an männlichen Patienten und bestand zudem zum Großteil aus Patienten, die zum Zeitpunkt der Index-Echokardiographie mindestens 65 Jahre alt waren. Im Vergleich dazu war die Gruppe der asymptomatischen Patienten signifikant jünger und wies weniger kardiologisch und stationär behandelte Patienten auf. Der etwas erhöhte Anteil männlicher Patienten war hingegen praktisch identisch zur Untersuchungsgruppe der symptomatischen Patienten. Innerhalb des asymptomatischen Patientenkollektivs lag eine eingeschränkte LVEF bei etwa 3% der Patienten vor, was demnach der Prävalenz einer präklinischen systolischen Dysfunktion entsprach.

Die Angaben zur Häufigkeit von fehlenden Daten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Überblick über die fehlenden Daten in den jeweiligen Patientenkollektiven. Angegeben sind die absoluten Häufigkeiten, der prozentuale Anteil an allen Patienten des jeweiligen Kollektivs in Klammern dahinter sowie der Signifikanzwert des Kollektivvergleichs.

Parameter	Symptomatische Patienten	Asymptomatische Patienten	p-Wert
Größe	58 (11,1%)	30 (29,4%)	< 0,001
Gewicht	57 (10,9%)	28 (27,5%)	< 0,001
EKG-Parameter	105 (20,2%)	69 (67,6%)	< 0,001
Hämoglobin	4 (0,8%)	5 (4,9%)	0,001
Natrium	6 (1,2%)	8 (7,8%)	< 0,001
Kalium	5 (1%)	8 (7,8%)	< 0,001
NT-proBNP	247 (47,4%)	85 (83,3%)	< 0,001
GFR	9 (1,7%)	6 (5,9%)	0,012
Kreatinin	4 (0,8%)	6 (5,9%)	< 0,001
E/A-Ratio	273 (52,4%)	18 (17,6%)	< 0,001
E/e'-Ratio	235 (45,1%)	20 (19,6%)	< 0,001
Linkes Atrium:			
Diameter	83 (15,9%)	2 (2%)	< 0,001
Fläche	375 (72%)	83 (81,4%)	0,049
Volumen	390 (74,9%)	93 (91,2%)	< 0,001
PAP (+ZVD)	163 (31,3%)	44 (43,1%)	0,020

4.2 Verteilung des kardiovaskulären Risikoprofils anhand des CHA₂DS₂-VASc Scores in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und der diastolischen Funktion

Im Vergleich von asymptomatischen mit symptomatischen Patienten waren bei letzteren jegliche kardiovaskulären Risikofaktoren, die im CHA₂DS₂-VASc Score enthalten sind, deutlich häufiger prävalent. Der Frauenanteil beider Subkollektive war nahezu identisch (Tabelle 5).

Tabelle 5: Vergleich der asymptomatischen und symptomatischen Patienten hinsichtlich der einzelnen im CHA₂DS₂-VASc Score enthaltenen Risikofaktoren. Die Angaben entsprechen den prozentualen Häufigkeiten innerhalb des jeweiligen Patientenkollektivs mit dem entsprechenden Signifikanzwert des Kollektivvergleichs.

Risikofaktor	Prävalenz in symptomatischen Patienten	Prävalenz in asymptomatischen Patienten	p-Wert
Diagnose Herzinsuffizienz	46,8%	2,0%	< 0,001
Arterielle Hypertonie	84,5%	57,8%	< 0,001
Alter ≥ 75 Jahre	37,0%	11,8%	< 0,001
Diabetes mellitus	36,7%	18,6%	< 0,001
Schlaganfall/TIA	15,7%	5,9%	0,009
Vaskuläre Erkrankung	31,7%	8,8%	< 0,001
Alter zwischen 65 und 74 Jahren	31,7%	21,6%	0,042
Weibliches Geschlecht	41,5%	41,2%	0,958

229 symptomatische Patienten (44%) sowie 16 asymptomatische Patienten (15,7%) hatten eine Anamnese von oder aktuell bestehendes Vorhofflimmern oder Vorhofflattern. Zum Zeitpunkt der Echokardiographie lag bei 94 symptomatischen (18%) und 5 asymptomatischen Patienten (4,9%) Vorhofflimmern als dokumentierter Rhythmus vor. 50,3% der symptomatischen Patienten und 21,6% der asymptomatischen Patienten wurden als niereninsuffizient klassifiziert. Die unterschiedlichen Prävalenzen zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten war jeweils statistisch signifikant ($p < 0,001$ für die vorangehend genannten Analysen). Ein signifikanter Unterschied im Raucherstatus zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten, sowohl im Anteil der Nichtraucher (69,5% vs. 78,4% bei asymptomatischen Patienten, $p=0,069$), der aktiven Raucher (16,7% vs. 9,8%, $p=0,079$) und auch der ehemaligen Raucher (13,8% vs. 11,8%, $p=0,578$) ergab sich nicht.

4.2.1 Korrelation CHA₂DS₂-VASc Score und klinische Symptomatik

Jeweils 13,7%, 29,4%, 32,4%, 12,7%, 6,9%, 3,9% und 1% der asymptomatischen Patienten verfügten über einen CHA₂DS₂-VASc Score von 0, 1, 2, 3, 4, 5 und 6. Im Kollektiv der symptomatischen Patienten lag die Prävalenz für einen CHA₂DS₂-VASc Score von 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 bzw. 9 bei jeweils bei 2,7%, 8,8%, 12,1%, 21,3%, 20,2%, 18,2%, 9,6%, 5,2%, 1,5% bzw. 0,4%. Der Mittelwert des CHA₂DS₂-VASc Scores betrug 1,85 (\pm 1,32; Median: 2; Bereich von 0-6) bei asymptomatischen Patienten. Einen signifikant höheren CHA₂DS₂-VASc Score von durchschnittlich 3,78 (\pm 1,80; Median: 4; Bereich von 0-9) wiesen die symptomatischen Patienten auf (p-Wert < 0,001).

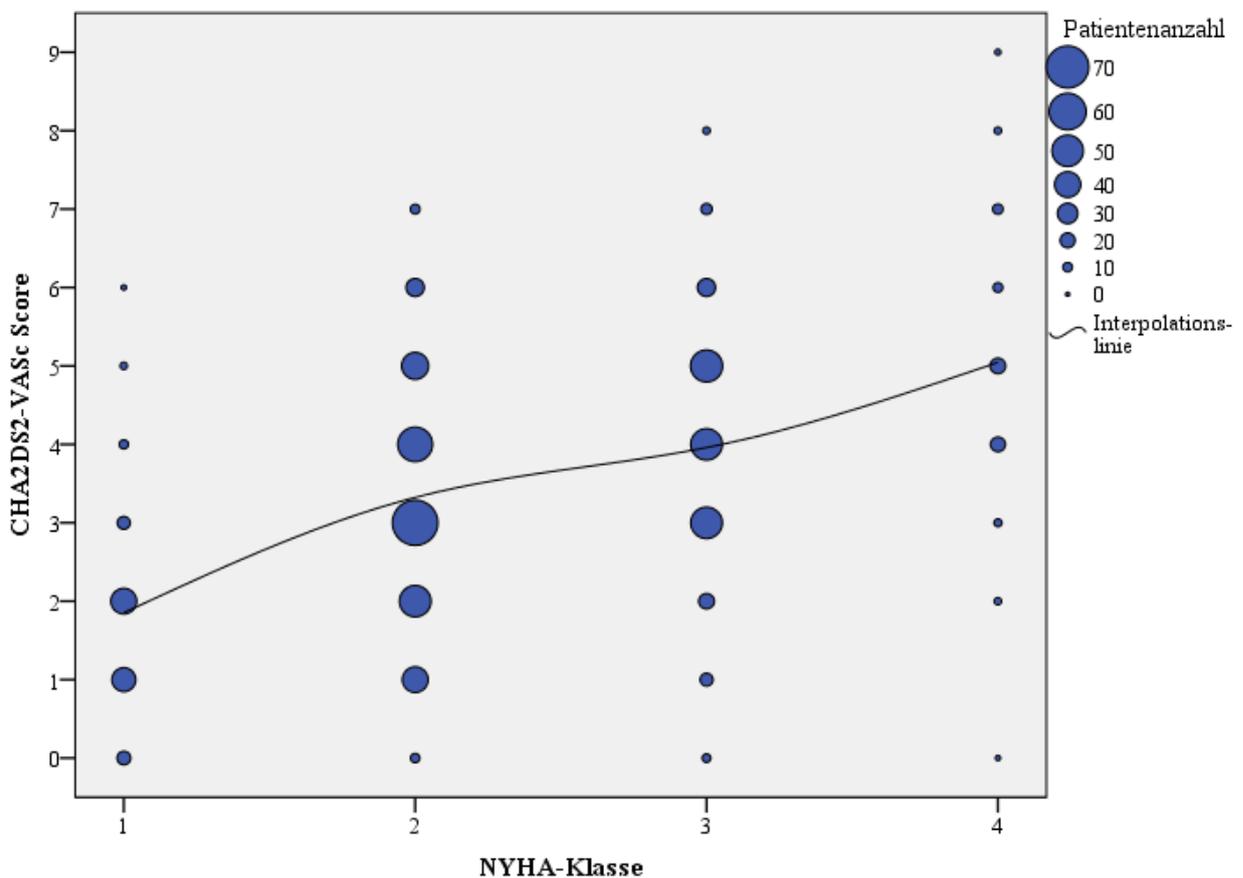


Abbildung 4: Verteilung des CHA₂DS₂-VASc Scores in Relation zur NYHA-Klassifikation im Gesamtkollektiv mit graphischer Darstellung der Interpolation dieser beiden Parameter.

In Abbildung 4 ist die Verteilung des CHA₂DS₂-VASc Scores in Bezug zur klinischen Symptomatik anhand der NYHA-Klassifikation des untersuchten Gesamtkollektivs dargestellt.

Die Schwere der klinischen Symptomatik korrelierte statistisch signifikant mit dem CHA₂DS₂-VASc Score. Der entsprechende Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug 0,45 ($p < 0,001$).

4.2.2 Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren in Relation zur diastolischen Funktion

Daten zur Evaluation der diastolischen Funktion (E/e'-Ratio) waren bei 286 symptomatischen (54,9%) und 82 (80,4%) asymptomatischen Patienten verfügbar. Anzeichen für eine diastolische Dysfunktion lagen in 84,3% der symptomatischen und in 39% der asymptomatischen Patienten mit vorhandenen Angaben zur diastolischen Funktion vor. Von diesen erfüllten wiederum jeweils 139 symptomatische (48,6%) und 8 asymptomatische (9,8%) Patienten die Kriterien für eine fortgeschrittene diastolische Dysfunktion.

Die Prävalenz der im CHA₂DS₂-VASc Score enthaltenen klinischen Charakteristika und Komorbiditäten sowie die Prävalenz von Vorhofflimmern/-flattern und einer Niereninsuffizienz in Abhängigkeit von der diastolischen Funktion sind in Abbildung 5, jeweils innerhalb des asymptomatischen sowie des symptomatischen Subkollektivs, dargestellt.

Bei asymptomatischen Patienten mit vorhandenen Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion zeigte sich im Vergleich zu Patienten mit normaler diastolischer Funktion eine erhöhte Prävalenz von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, einer Niereninsuffizienz sowie von Patienten mit einem Alter ≥ 65 und ≥ 75 Jahren. Eine weitere Zunahme der Prävalenz der arteriellen Hypertonie und chronischen Niereninsuffizienz sowie ein Prävalenzanstieg von Vorhofflimmern/-flattern fanden sich bei Vorhandensein einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion. Die Prävalenz von vaskulären Erkrankungen (entsprechend der Definition des CHA₂DS₂-VASc Scores) und eines Schlaganfalls bzw. einer TIA waren bei Patienten ohne und mit Anzeichen für eine diastolische Dysfunktion nahezu äquivalent, bei asymptomatischen Patienten mit fortgeschrittener diastolischer Dysfunktion verfügte kein Patient über diese Risikofaktoren.

Bei der Analyse der symptomatischen Patienten waren sowohl die kardiovaskulären Risikofaktoren, die Bestandteil des CHA₂DS₂-VASc Scores sind, als auch Vorhofflimmern/-flattern und eine Niereninsuffizienz bei Patienten mit Anzeichen für eine diastolische Funktionsstörung häufiger prävalent. Bei Vorhandensein einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion nahm die Prävalenz von allen untersuchten Komorbiditäten nochmals diskret zu. Der Anteil der Frauen war innerhalb der symptomatischen Patienten ohne bzw. mit Anzeichen für eine diastolische Dysfunktion oder mit fortgeschrittener diastolischer Dysfunktion annäherungsweise

unverändert. Bemerkenswert ist eine nahezu vergleichbare Prävalenz von arterieller Hypertonie und chronischer Niereninsuffizienz bei Vorliegen einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion unabhängig von der klinischen Symptomatik.

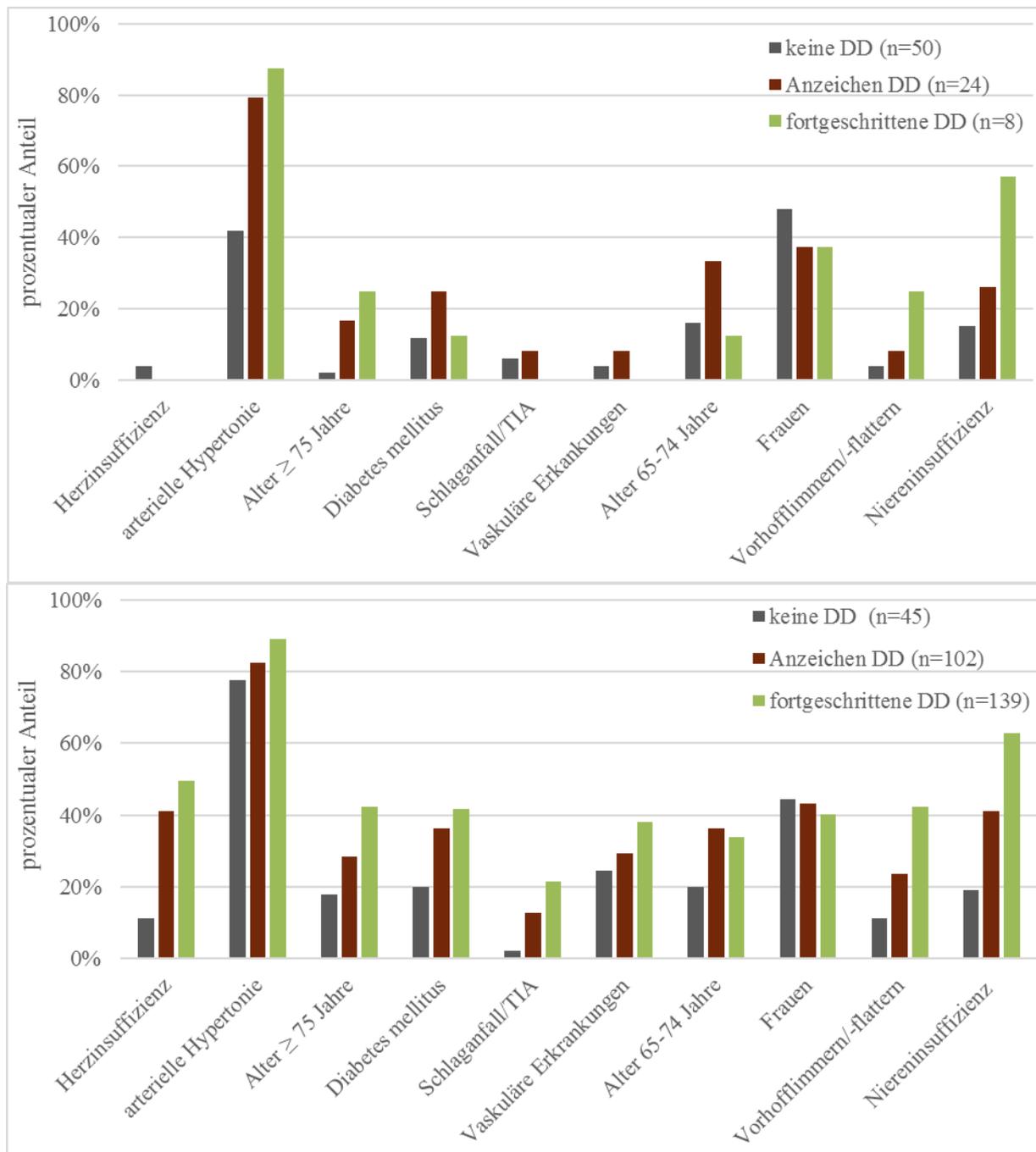


Abbildung 5: Prävalenz der im CHA₂DS₂-VASc Score enthaltenen klinischen Charakteristika und Komorbiditäten sowie von Vorhofflimmern und Niereninsuffizienz in Abhängigkeit von der diastolischen Funktion in asymptomatischen (oben) sowie symptomatischen (unten) Patienten. DD indiziert diastolische Dysfunktion

4.2.3 CHA₂DS₂-VASc Score in Abhängigkeit von der diastolischen Funktion

Patienten ohne diastolische Dysfunktion (n=95 im Gesamtkollektiv) hatten im Mittel signifikant niedrigere CHA₂DS₂-VASc Scores ($1,87 \pm 1,27$; 95%-Konfidenzintervall: 1,61-2,13 vs. $3,29 \pm 1,66$; 95%-Konfidenzintervall: 2,99-3,58) als Patienten mit Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion (n=126 im Gesamtkollektiv). Patienten, die die Kriterien für eine fortgeschrittene diastolische Dysfunktion erfüllten (n=147 im Gesamtkollektiv), verfügten im arithmetischen Mittel über signifikant höhere CHA₂DS₂-VASc Scores ($4,09 \pm 1,81$; 95%-Konfidenzintervall: 3,79-4,38) als Patienten ohne und mit Anzeichen für eine diastolische Dysfunktion ($p < 0,001$ für alle vorangehend erwähnten Gruppenvergleiche).

Innerhalb der asymptomatischen Patienten lag der mittlere CHA₂DS₂-VASc Score bei Patienten ohne diastolische Dysfunktion bei $1,42 (\pm 1,09$; 95%-Konfidenzintervall: 1,11-1,73; n=50), bei Patienten mit Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion bei $2,33 (\pm 1,40$; 95%-Konfidenzintervall: 1,74-2,93; n=24) und bei Patienten mit einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion bei $2,00 (\pm 1,20$; 95%-Konfidenzintervall: 1,00-3,00; n=8). Der Kruskal-Wallis-Test offenbarte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,010$). Der Vergleich der einzelnen Gruppen ergab einen signifikanten Unterschied im Vergleich der Gruppen der asymptomatischen Patienten ohne und mit Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion ($p=0,004$), jedoch nicht im Vergleich von Patienten ohne und mit fortgeschrittener diastolischer Dysfunktion ($p=0,142$) sowie von Patienten mit Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion und einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion ($p=0,717$).

Abbildung 6 veranschaulicht die Mittelwerte des CHA₂DS₂-VASc Scores mit Darstellung des jeweiligen 95%-Konfidenzintervalls in Abhängigkeit von der diastolischen Funktion im Kollektiv der symptomatischen Patienten.

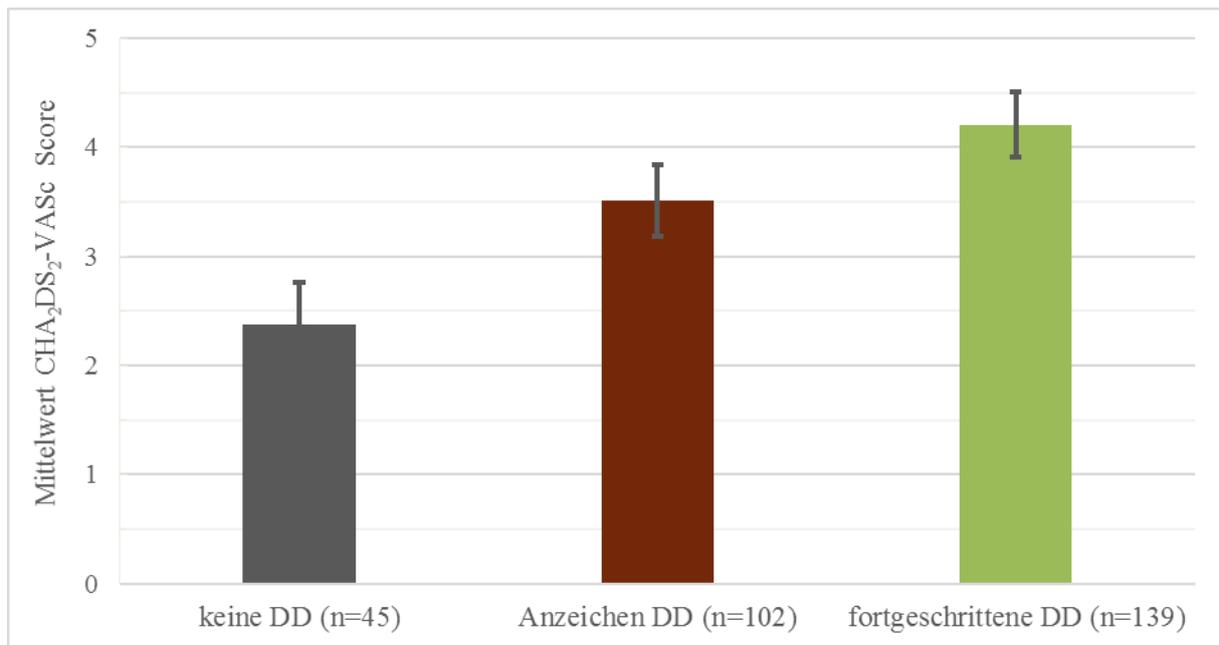


Abbildung 6: Mittelwerte des CHA₂DS₂-VASc Scores bei symptomatischen Patienten in Abhängigkeit von der diastolischen Funktion mit Darstellung des 95%- Konfidenzintervalls. DD indiziert diastolische Dysfunktion.

Ebenso wie innerhalb der asymptomatischen Patientengruppe fand sich auch in der Gruppe der symptomatischen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Kruskal-Wallis-Test ($p < 0,001$). Der direkte Gruppenvergleich ergab zwischen allen Gruppen einen signifikanten Unterschied des mittleren CHA₂DS₂-VASc Scores ($p < 0,001$ im Vergleich von symptomatischen Patienten ohne und mit Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion; $p < 0,001$ im Vergleich von symptomatischen Patienten ohne und mit fortgeschrittener diastolischer Dysfunktion; $p=0,002$ im Vergleich von symptomatischen Patienten mit Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion und einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion).

4.3 Prävalenz der Herzinsuffizienz und Korrelation mit dem CHA₂DS₂-VASc Score

Die Verteilung der EF sowie die Prävalenz von HFpEF und HFrEF im Gesamtkollektiv der symptomatischen Patienten werden in Abbildung 7 verdeutlicht.

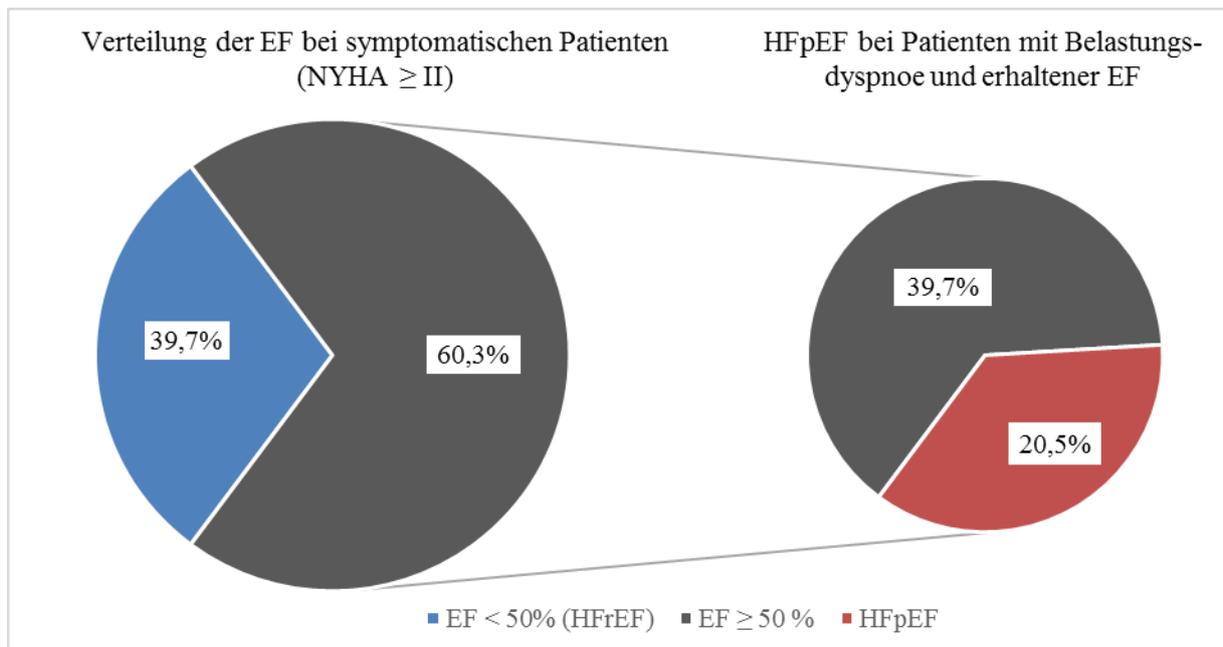


Abbildung 7: Verteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) bei allen symptomatischen Patienten (NYHA \geq II) sowie Prävalenz der HFrEF und HFpEF. Alle Angaben entsprechen dem prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv der symptomatischen Patienten.

Fast 40% der symptomatischen Patienten hatten eine eingeschränkte EF und erfüllten somit die Kriterien für eine HFrEF. Von den symptomatischen Patienten mit einer EF von mindestens 50% erfüllten 34,1% die festgelegten HFpEF-Kriterien, was zirka einem Fünftel am Gesamtkollektiv der symptomatischen Patienten entspricht. Insgesamt konnten 314 Herzinsuffizienzpatienten identifiziert werden. Der Anteil der Herzinsuffizienzpatienten an allen echokardiographierten Patienten, die über eine Belastungsdyspnoe gemäß den NYHA-Klassen II-IV klagten, betrug somit etwa 60%.

Abbildung 8 demonstriert den prozentualen Anteil von HFpEF und HFrEF am Gesamtkollektiv aus asymptomatischen und symptomatischen Patienten in Bezug zum CHA₂DS₂-VASc Score (100% entsprechen allen Patienten mit dem jeweiligen CHA₂DS₂-VASc Score).

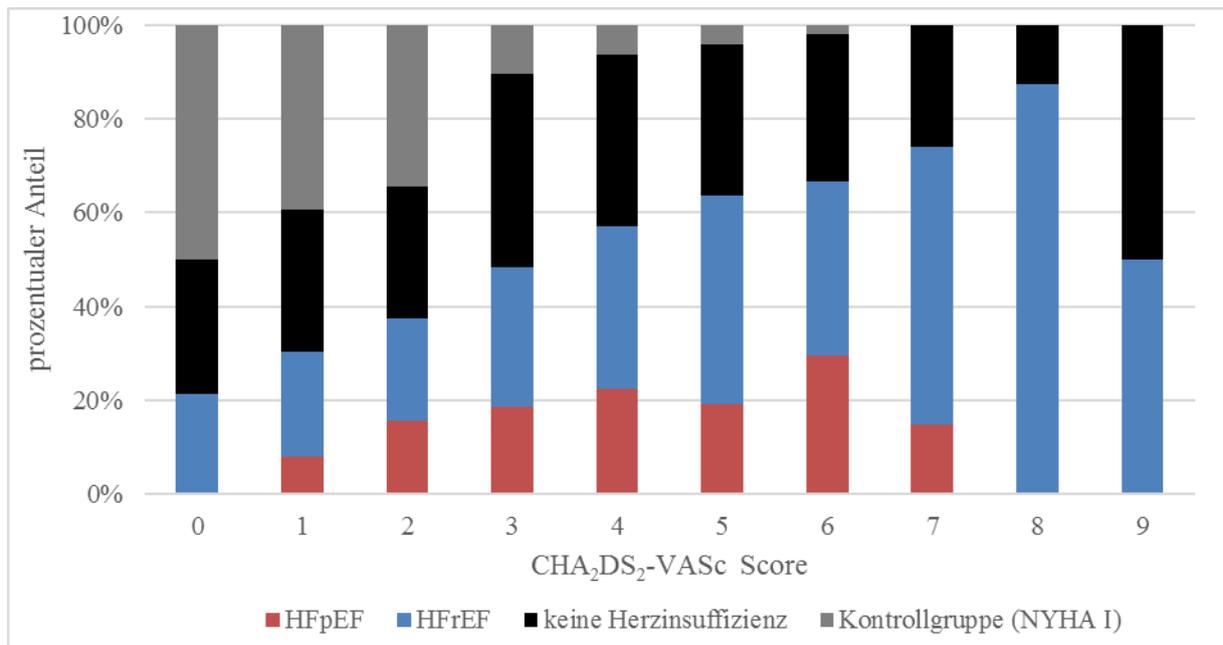


Abbildung 8: Prozentualer Anteil von HFrEF und HFpEF an allen untersuchten Patienten pro jeweiligem CHA₂DS₂-VASc Score.

Es stellte sich heraus, dass der relative Anteil der HFrEF bei jedem CHA₂DS₂-VASc Score im Vergleich zum relativen Anteil der HFpEF erhöht war. Besonders bei niedrigem CHA₂DS₂-VASc Score von 0 und 1 sowie bei einem Score > 6 nahm der relative Anteil der HFrEF im Vergleich zur HFpEF zu. Im Gegensatz dazu war der relative Anteil der HFpEF bei einem CHA₂DS₂-VASc Score im Bereich von 2-5 vergleichbar. Auffallend war zudem der Aspekt, dass mit steigendem CHA₂DS₂-VASc Score der Anteil der Patienten ohne Herzinsuffizienz sukzessive abnahm, wenn man beachtet, dass nur zwei Patienten einen Score von 9 aufwiesen.

Während die relative kumulierte Häufigkeit der HFpEF-Patienten an allen kumulieren Patienten pro CHA₂DS₂-VASc Score bei mittlerem bis hohem Score nahezu konstant blieb und sich im Bereich von 13-18% befand (Abbildung 9), demonstriert Abbildung 10, dass sich ein CHA₂DS₂-VASc Score ≥ 4 dazu eignete, als Cut-Off die Mehrheit der HFpEF-Patienten zu identifizieren.

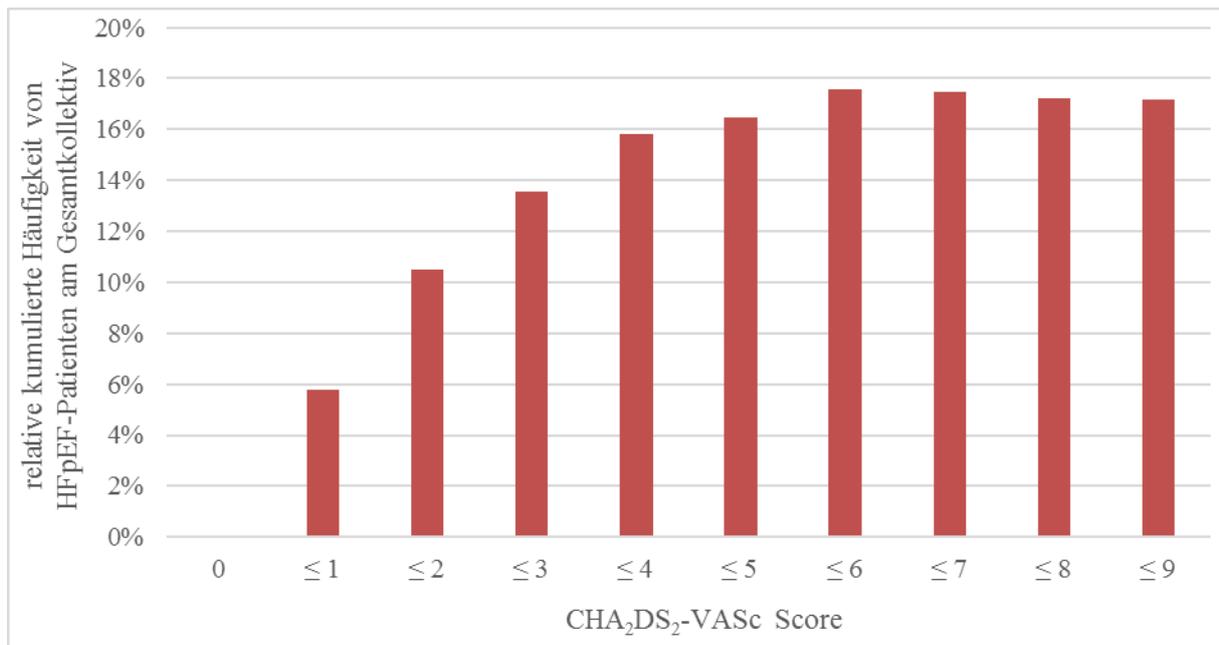


Abbildung 9: Kumulierter prozentualer Anteil der HFpEF-Patienten an allen kumulierten Patienten pro jeweiligem CHA₂DS₂-VASc Score.

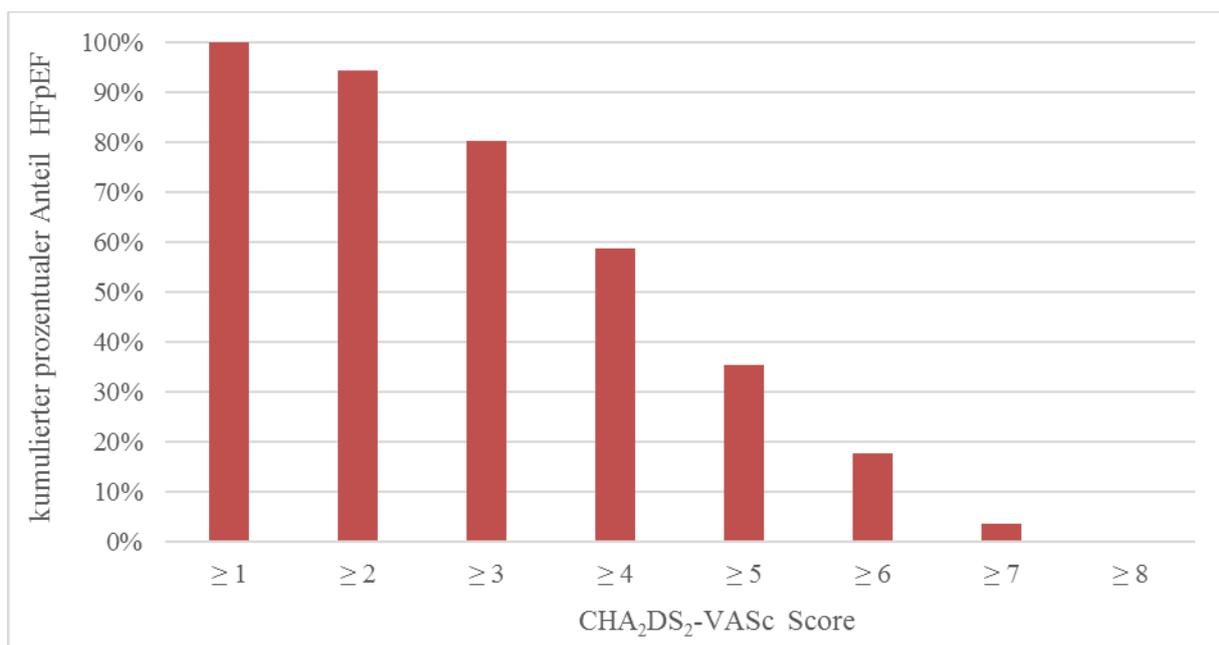


Abbildung 10: Kumulierter prozentualer Anteil der HFpEF-Patienten in Bezug zum CHA₂DS₂-VASc Score.

Wurden nur Patienten mit vorhandenen Angaben bezüglich der E/e'-Ratio und der linksatrialen Dimensionen in die Analyse eingeschlossen (365 Patienten), in denen die HFpEF-Diagnosestellung nach den festgelegten Kriterien möglich war, betrug der Anteil der HFpEF am Gesamtkollektiv aus symptomatischen und asymptomatischen Patienten 29%. Die Prävalenz der

HFrEF lag bei 26%. Eine HFpEF lag somit in diesem speziellen Subkollektiv in 52,7% aller Herzinsuffizienzpatienten vor. In diesem Subkollektiv war der Anteil identifizierter HFrEF-Patienten bei einem CHA₂DS₂-VASc Score von 0-1 sowie 7-8 höher als der Anteil der HFpEF-Patienten. Bei einem CHA₂DS₂-VASc Score im Bereich von 2-6 nahm die HFpEF einen größeren Anteil an den identifizierten Herzinsuffizienzpatienten ein (Abbildung 11).

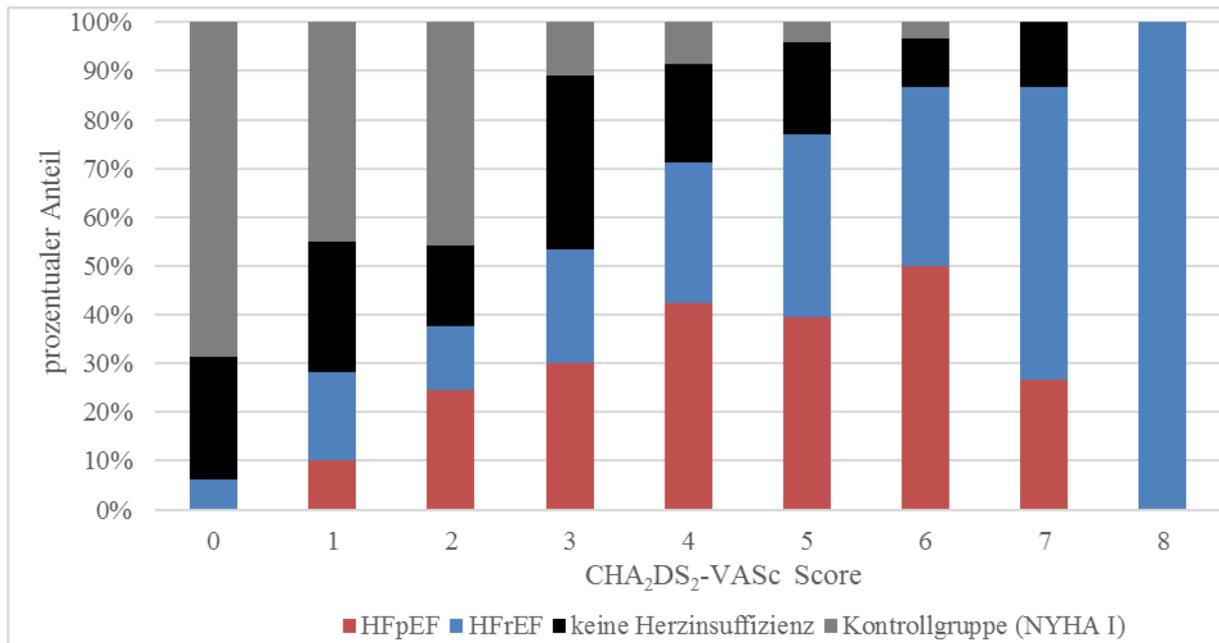


Abbildung 11: Prozentualer Anteil von HFrEF und HFpEF an allen Patienten mit vorhandenen Angaben zur E/e'-Ratio und zu den linksatrialen Dimensionen pro jeweiligem CHA₂DS₂-VASc Score.

Der mit steigendem CHA₂DS₂-VASc Score beobachtete Rückgang des Anteils der Patienten ohne Herzinsuffizienz konnte auch in diesem speziellen Kollektiv nachgewiesen werden. Die kumulierte Prävalenz der HFpEF an allen kumulierten Patienten pro CHA₂DS₂-VASc Score präsentierte sich weiterhin bei mittlerem bis hohem Score, nun im Bereich von 25 bis knapp 30 Prozent, annäherungsweise konstant.

4.4 Parameter der diastolischen Dysfunktion in Relation zum CHA₂DS₂-VASc Score und in Abhängigkeit ausgewählter Komorbiditäten

4.4.1 Prävalenz der diastolischen Dysfunktion, Assoziation mit Herzinsuffizienz und Korrelation mit dem CHA₂DS₂-VASc Score im symptomatischen Patientenkollektiv

Abbildung 12 visualisiert die Verteilung der diastolischen Funktion bei symptomatischen Patienten und ihre Relation zu HFpEF und HFrEF. Während alle Patienten mit HFpEF per definitionem über zumindest Anzeichen für eine diastolische Dysfunktion verfügten, besaß auch ein Großteil (ungefähr 94%) der Patienten mit identifizierter HFrEF und vorliegenden Angaben Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion. Die Kriterien für eine fortgeschrittene diastolische Dysfunktion erfüllten 59,8% der HFpEF- und 69,5% der HFrEF-Patienten. 63,1% aller symptomatischen Patienten mit Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion verfügten über eine EF \geq 50%, von diesen erfüllten wiederum etwa 70% die für die vorliegende Arbeit festgelegten HFpEF-Kriterien.

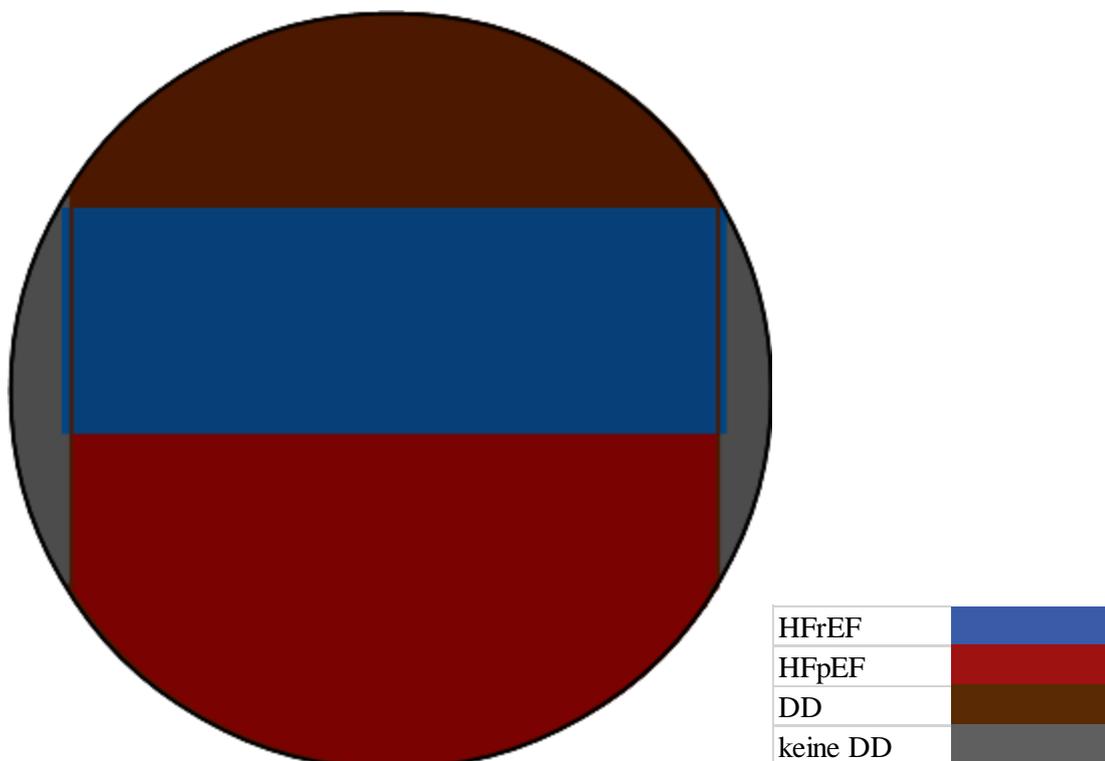


Abbildung 12: Grafischer Überblick über die Verteilung der diastolischen Funktion aller symptomatischen Patienten mit Angaben zur E/e'-Ratio und über die Beziehung von diastolischer Funktion, HFrEF und HFpEF zueinander. Die Fläche des gesamten Kreises entspricht allen symptomatischen Patienten mit entsprechenden Angaben zur Evaluation der diastolischen Funktion. DD indiziert diastolische Dysfunktion

Des Weiteren wurde evaluiert, in welcher Relation die Parameter der diastolischen Dysfunktion, im Speziellen die E/e'-Ratio und der LAVI, mit dem CHA₂DS₂-VASc Score bei symptomatischen Patienten stehen. Diese Relationen werden in den Abbildungen 13 und 14 anhand der Mittelwerte der E/e'-Ratio und des LAVI pro CHA₂DS₂-VASc Score dargestellt.

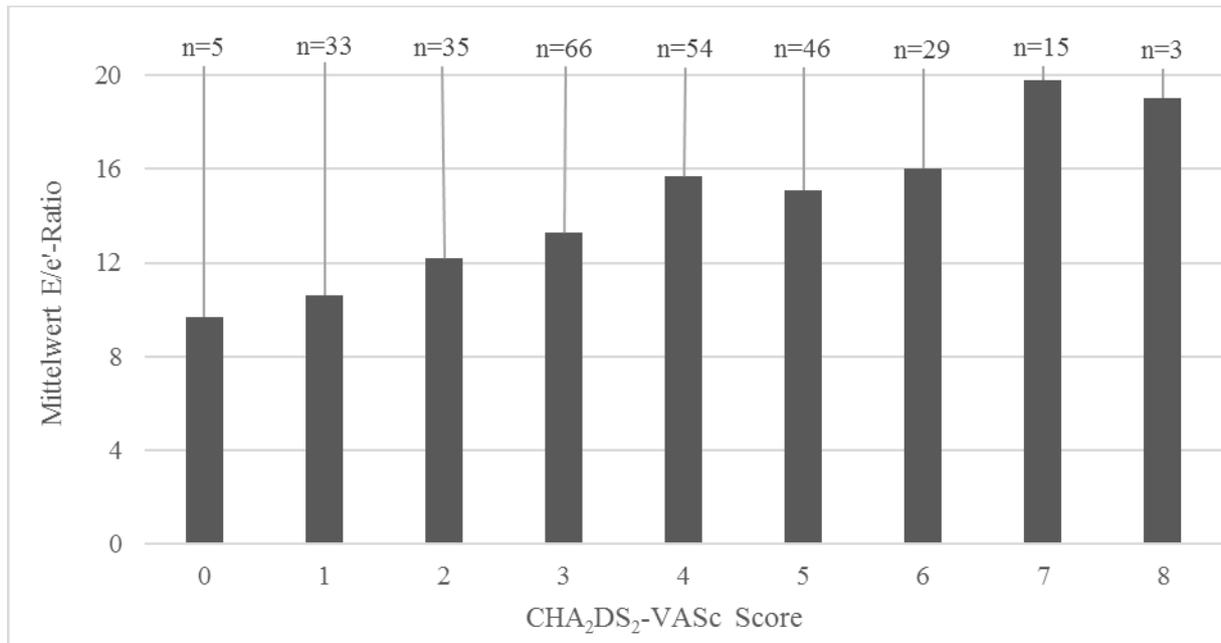


Abbildung 13: Mittelwerte der E/e'-Ratio in Relation zum CHA₂DS₂-VASc Score bei allen symptomatischen Patienten mit entsprechenden vorliegenden Daten (insgesamt 286 Patienten), inklusive Angabe der Patientenzahl (n) pro CHA₂DS₂-VASc Score.

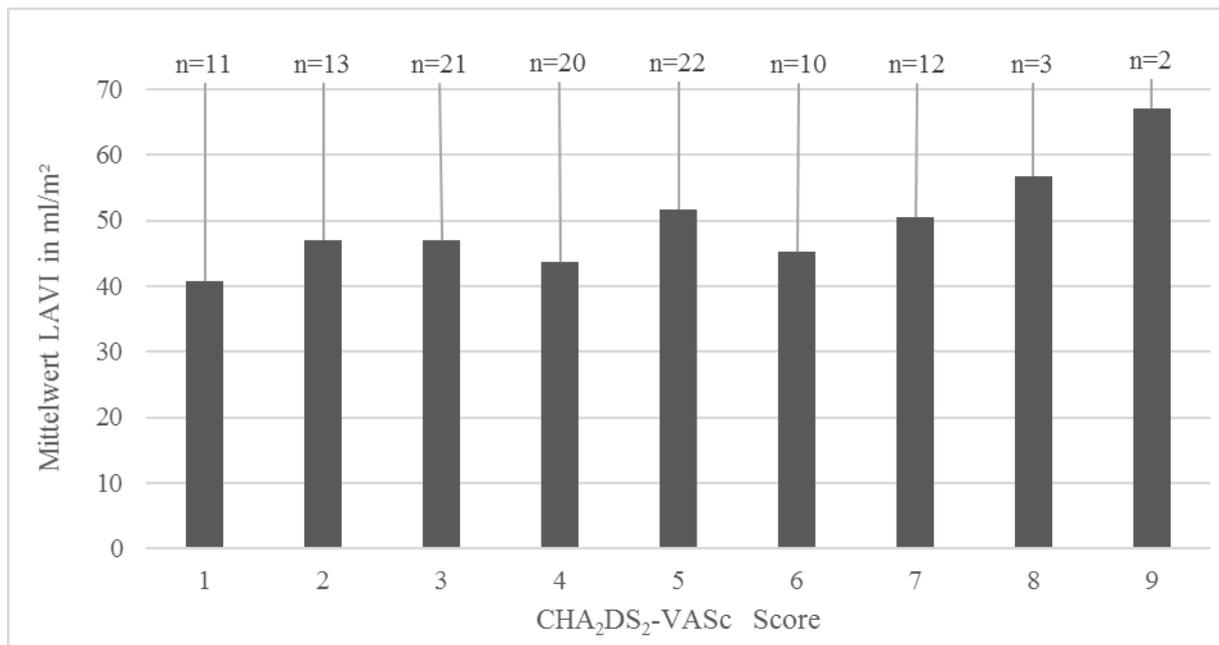


Abbildung 14: Mittelwerte des LAVI in Relation zum CHA₂DS₂-VASc Score bei allen symptomatischen Patienten mit entsprechenden vorliegenden Daten (insgesamt 114 Patienten), inklusive Angabe der Patientenzahl (n) pro CHA₂DS₂-VASc Score.

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen von CHA₂DS₂-VASc Score und E/e⁻-Ratio sowie von CHA₂DS₂-VASc Score und LAVI mit Angabe der jeweiligen Korrelationskoeffizienten nach Spearman im Gesamtkollektiv sowie jeweils innerhalb des symptomatischen bzw. asymptomatischen Patientenkollektivs sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Auf eine Korrelation von CHA₂DS₂-VASc Score und LAVI im Kollektiv der asymptomatischen Patienten wurde aufgrund von nur sieben verfügbaren LAVI-Werten verzichtet.

Tabelle 6: Ergebnisse der Korrelationsanalysen von CHA₂DS₂-VASc Score mit der E/e⁻-Ratio bzw. dem LAVI. Angegeben sind jeweils für das Gesamtkollektiv und für die symptomatischen bzw. asymptomatischen Patienten die Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman mit Angabe der zweiseitigen Signifikanz in Klammern dahinter.

Untersuchte Korrelation	Kollektiv	Korrelation nach Spearman (zweiseitige Signifikanz)
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score + E/e ⁻ -Ratio	Gesamtkollektiv	0,504 (p < 0,001)
	symptomatische Patienten	0,377 (p < 0,001)
	asymptomatische Patienten	0,451 (p < 0,001)
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score + LAVI	Gesamtkollektiv	0,214 (p=0,018)
	symptomatische Patienten	0,213 (p=0,023)

Ein erhöhter CHA₂DS₂-VASc Score war demnach sowohl im Gesamtkollektiv als auch im Kollektiv der symptomatischen Patienten statistisch signifikant mit einer höheren E/e'-Ratio und einem höheren LAVI assoziiert, wobei sich dieser Zusammenhang zwischen CHA₂DS₂-VASc Score und E/e'-Ratio ausgeprägter demonstrierte und in allen untersuchten Kollektiven vorhanden war. Darüber hinaus korrelierte der CHA₂DS₂-VASc Score schwach, allerdings statistisch signifikant, invers mit der LVEF, nicht nur im Gesamtkollektiv (Korrelationskoeffizient: -0,269; p < 0,001), sondern auch im Subkollektiv der symptomatischen Patienten (Korrelationskoeffizient: -0,144; p=0,001).

4.4.2 Diastolische Dysfunktion und atriale Arrhythmien/Niereninsuffizienz

Innerhalb des gesamten untersuchten Patientenkollektivs erfolgten weitere Analysen hinsichtlich der diastolischen Funktionsparameter in zwei Subkollektiven, den Patienten mit bestehender eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit diagnostiziertem Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern. In Abbildung 15 sind die Mittelwerte der untersuchten Parameter der diastolischen Funktion in Abhängigkeit einer Vorgeschichte von Vorhofflimmern/-flattern dargestellt.

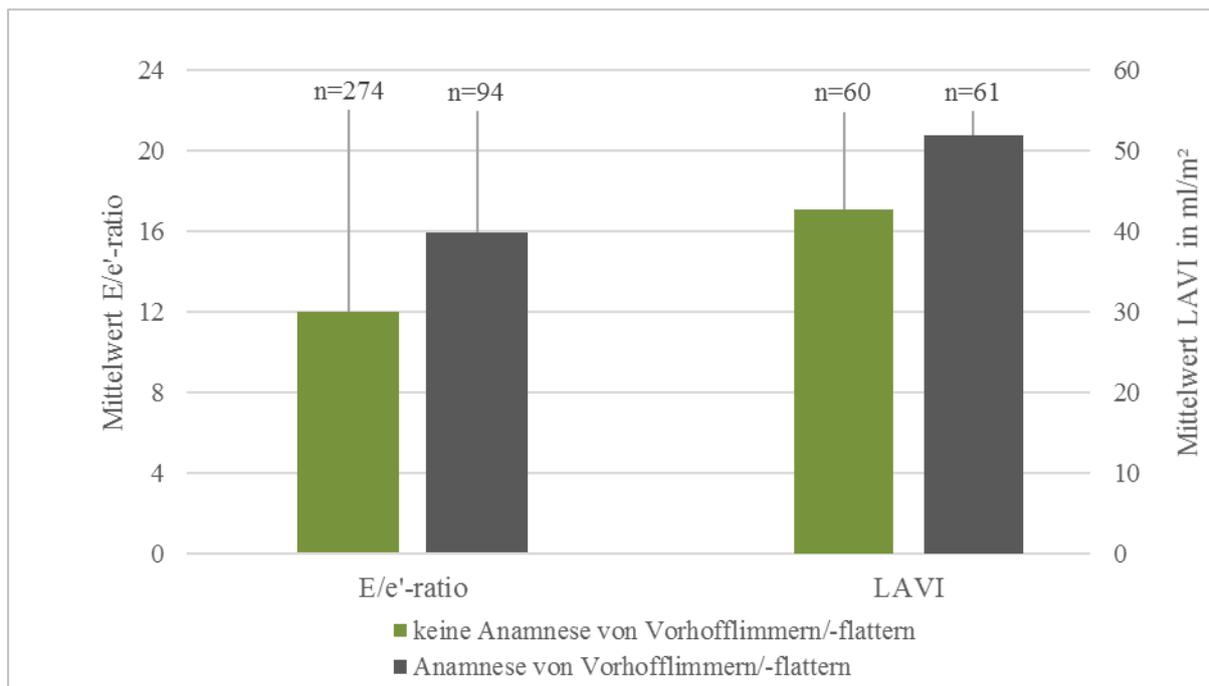


Abbildung 15: Mittelwerte der E/e'-Ratio und des LAVI im Vergleich von Patienten mit und ohne Anamnese von Vorhofflimmern/-flattern, inklusive Angabe der jeweiligen Patientenzahl (n).

Sowohl die durchschnittliche E/e'-Ratio ($p < 0,001$) als auch der durchschnittliche LAVI ($p=0,002$) waren bei Patienten mit einer Vorgeschichte von oder bestehendem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern signifikant erhöht im Vergleich zu Patienten ohne Anamnese dieser Arrhythmien.

Signifikant höhere Werte der E/e'-Ratio [$15,5 \pm 7,2$ ($n=152$) vs. $11,3 \pm 5,2$ ($n=203$); $p < 0,001$] und des LAVI [$50,5 \pm 14,4$ ($n=58$) vs. $43,3 \pm 18,3$ ($n=62$); $p=0,004$], jeweils im Mittel, fanden sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten ohne Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz bzw. einer $GFR \geq 60\text{ml/min/1,73m}^2$. Die Analyse der diastolischen Funktionsparameter in Abhängigkeit von der GFR zum Zeitpunkt der Index-Echokardiographie demonstrierte einen Trend zum Anstieg der E/e'-Ratio und des LAVI mit zunehmender Kategorie der GFR-Einschränkung im Gesamtkollektiv (siehe Tabelle 9 in Kapitel 4.5.3).

4.5 HFpEF vs. HFrEF

4.5.1 Komorbiditäten

Die Verteilung der klinischen Charakteristika und die Prävalenz von Komorbiditäten der identifizierten Herzinsuffizienzpatienten sind spezifisch für das HFrEF- und das HFpEF-Kollektiv in Tabelle 7 zusammengefasst. HFpEF-Patienten waren häufiger Frauen und besaßen eine signifikant höhere Prävalenz von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und insulinpflichtigem Diabetes mellitus, jedoch eine geringere Prävalenz an koronararteriellen Bypass-Operationen und wiesen seltener Myokardinfarkte in der Anamnese sowie eine Raucheranamnese auf. HFpEF-Patienten wurden zudem häufiger auf nichtkardiologischen Stationen behandelt und wiesen häufiger einen BMI ab 30kg/m^2 sowie über 35kg/m^2 auf. Die Diagnose einer Herzinsuffizienz wurde bei den identifizierten HFpEF-Patienten signifikant seltener gestellt. Vaskuläre Erkrankungen (gemäß Definition des $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ Scores) waren im Kollektiv der HFrEF-Patienten häufiger vorhanden. Obwohl der Bereich des $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ Scores zwischen beiden Krankheitsbildern variierte, fand sich im Mittel kein signifikanter Unterschied. Die durchschnittliche NYHA-Klasse der HFrEF-Patienten lag über der selbigen der HFpEF-Patienten, dies erreichte, wenn auch knapp, keine statistische Signifikanz. Hinsichtlich des Alters der Patienten sowie der Prävalenz weiterer untersuchter Komorbiditäten ergaben sich keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Entitäten (Tabelle 7).

Tabelle 7: Klinische Charakteristika und Prävalenz von Komorbiditäten von HFrEF und HFpEF im Vergleich. Die Angaben entsprechen dem prozentualen Anteil oder dem Mittelwert (\pm Standardabweichung) im jeweiligen Subkollektiv. Zudem ist der jeweilige Signifikanzwert (p-Wert) des Vergleichs von HFpEF und HFrEF angegeben.

Parameter	HFrEF	HFpEF	p-Wert
Alter	69,6 (\pm 12,1)	71,2 (\pm 10,8)	0,476
Frauenanteil	27,1%	51,4%	< 0,001
NYHA-Klasse	2,77 (\pm 0,73)	2,60 (\pm 0,66)	0,058
Anteil kardiologisch behandelter Patienten	82,6%	68,2%	0,004
Arterielle Hypertonie	77,8%	95,3%	< 0,001
Raucheranamnese	40,6%	25,2%	0,007
Anamnese von Vorhofflimmern/Vorhofflattern	49,8%	45,8%	0,505
Diabetes mellitus	31,9%	45,8%	0,015
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus	18,4%	31,8%	0,007
Diabetisches Fußsyndrom	2,9%	1,9%	0,583
zAVK	18,4%	18,7%	0,942
pAVK	15,9%	15,9%	0,990
Schlaganfall/TIA	19,3%	15,9%	0,454
Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz	79,2%	28%	< 0,001
Vaskuläre Erkrankungen	43,5%	27,1%	0,005
KHK	56,5%	48,6%	0,182
Vorhandensein eines koronararteriellen Bypasses	18,8%	10,3%	0,049
Zustand nach Myokarditis	6,8%	6,5%	0,941
Chronische Niereninsuffizienz	52,2%	54,8%	0,664
Dialysepflichtigkeit	4,8%	9,3%	0,120
Zustand nach Thrombose	7,7%	6,5%	0,702
Zustand nach Lungenarterienembolie	3,9%	2,8%	0,628
Maligne Erkrankung	14,5%	18,7%	0,335
Schlafbezogene Atmungsstörung	5,3%	9,3%	0,175
Zustand nach akutem Myokardinfarkt	37,2%	19,6%	0,001
BMI \geq 30 kg/m ²	29,3%	42,4%	0,025
BMI > 35 kg/m ²	11,0%	20,2%	0,033
Schilddrüsenfunktionsstörungen	21,3%	26,2%	0,326
Strukturelle Lungenerkrankungen	26,6%	28,0%	0,782

Parameter	HFrEF	HFpEF	p-Wert
CHA₂DS₂-VASc Score:			
Mittelwert	4,04 (± 1,93)	3,91 (± 1,54)	0,532
Median	4	4	
Bereich	0-9	1-7	
Anämie	44,7%	45,3%	0,917
Natrium:			
Normonatriämie	86,5%	80,2%	0,148
Hyponatriämie	8,7%	14,2%	0,137
Hypernatriämie	4,8%	5,7%	0,753
Kalium:			
Normokaliämie	74,4%	67,9%	0,226
Hypokaliämie	4,3%	9,4%	0,075
Hyperkaliämie	21,3%	22,6%	0,778

Obwohl ein Großteil der identifizierten HFrEF-Patienten eine Herzinsuffizienzdiagnose aufwies, war diese bei 43 Patienten in diesem Kollektiv nicht vorhanden. Eine Analyse der verschriebenen Medikation innerhalb dieser Patienten ergab, dass 17 Patienten entsprechend der optimalen medikamentösen Therapie der HFrEF bestehend aus einer Kombination aus ACE-Hemmer bzw. AT₁-Blocker, Betablocker und Mineralokortikoidantagonist behandelt wurden. Weitere 9 Patienten aus diesem Kollektiv wurden sowohl mit einem ACE-Hemmer bzw. AT₁-Blocker, mit einem Betablocker und einem Schleifendiuretikum therapiert. Lediglich drei der 43 Patienten wiesen nicht einen Vertreter aus den vier vorhergehend genannten Substanzgruppen in der verschriebenen Medikation auf. Zusätzlich war lediglich bei einem weiteren Patienten kein Betablocker und bei zwei weiteren Patienten kein Medikament aus der Gruppe der ACE-Hemmer bzw. AT₁-Blocker Bestandteil der Medikation.

Die Unterschiede in der Prävalenz der kardiovaskulären Komorbiditäten zwischen HFrEF und HFpEF spiegeln sich in einem unterschiedlichen Anteil der einzelnen Risikofaktoren am Gesamt-CHA₂DS₂-VASc Score im jeweiligen Kollektiv wider (Abbildung 16).

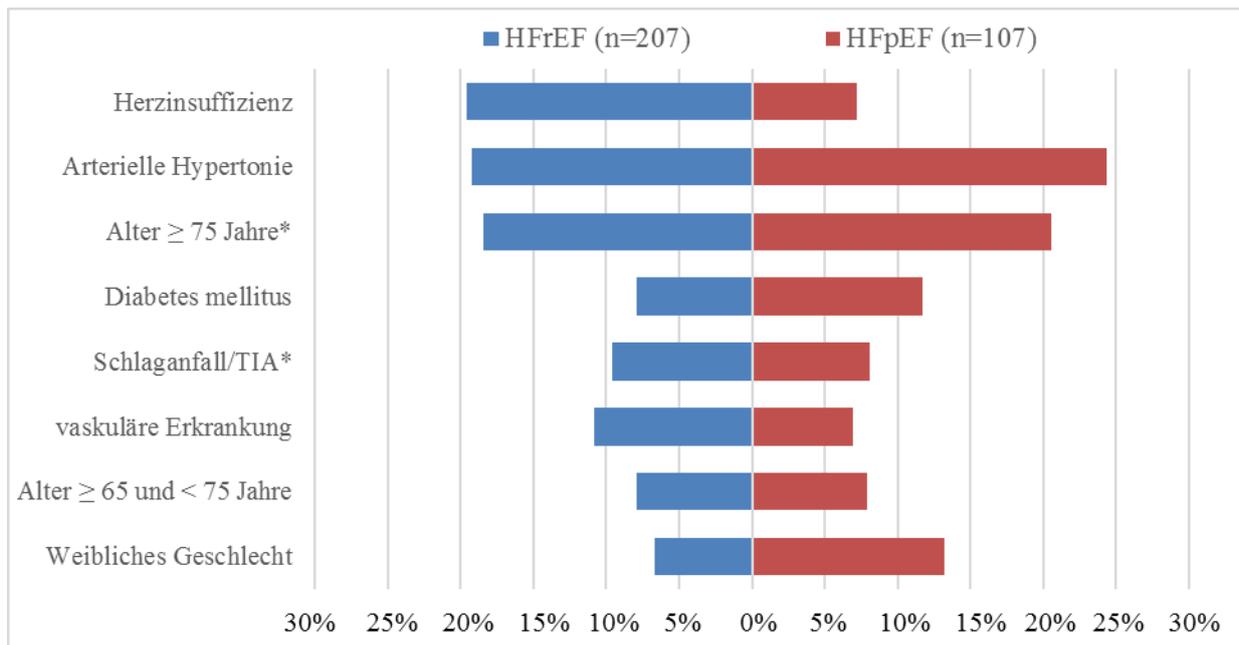


Abbildung 16: Grafische Darstellung des relativen Anteils der jeweiligen Einzelfaktoren am Gesamt-CHA₂DS₂-VASc Score im Vergleich zwischen HFrEF und HFpEF.

* die Faktoren Alter ≥ 75 Jahre sowie Schlaganfall/TIA wurden entsprechend der Definition des CHA₂DS₂-VASc Scores doppelt gewertet

Während im Kollektiv der HFpEF-Patienten die Faktoren arterielle Hypertonie ($p=0,034$), Diabetes mellitus ($p=0,026$) und weibliches Geschlecht ($p < 0,001$) einen größeren Beitrag zum Gesamt-CHA₂DS₂-VASc Score leisteten, hatten bei HFrEF-Patienten die Diagnose einer Herzinsuffizienz ($p < 0,001$) und vaskuläre Erkrankungen ($p=0,030$) einen größeren Anteil am Gesamt-CHA₂DS₂-VASc Score. Der Faktor Schlaganfall/TIA ($p=0,408$) sowie die Faktoren des Alters ($p=0,356$ für Alter ≥ 75 Jahre, $p=0,995$ für Alter ≥ 65 und < 75 Jahre) besaßen in beiden Kollektiven einen vergleichbaren Anteil am Gesamt-CHA₂DS₂-VASc Score.

4.5.2 Laborchemische und echokardiographische Parameter

Daten bezüglich des LVEDD lagen von allen Herzinsuffizienzpatienten vor. 24,3% bzw. 56,1% der HFpEF-Patienten sowie 24,2% bzw. 65,2% der HFrEF-Patienten verfügten über vorliegende Werte zur Evaluation des LAVI bzw. des NT-proBNP-Spiegels. In den Abbildungen 17-19 sind die Verteilungen der Parameter LVEDD (Abbildung 17), LAVI (Abbildung 18) und NT-proBNP (Abbildung 19) im Vergleich der beiden Herzinsuffizienzentitäten dargestellt. Die Mittelwerte betrugen jeweils 56,8 ($\pm 8,9$) mm, 56,9 ($\pm 17,2$) ml/m² und 11206,8 ($\pm 17441,9$) ng/l bei HFrEF-Patienten sowie 45,2 ($\pm 6,5$) mm, 39,5 ($\pm 11,0$) ml/m² und 5462,2 ($\pm 13055,9$) ng/l in der Gruppe der HFpEF-Patienten.

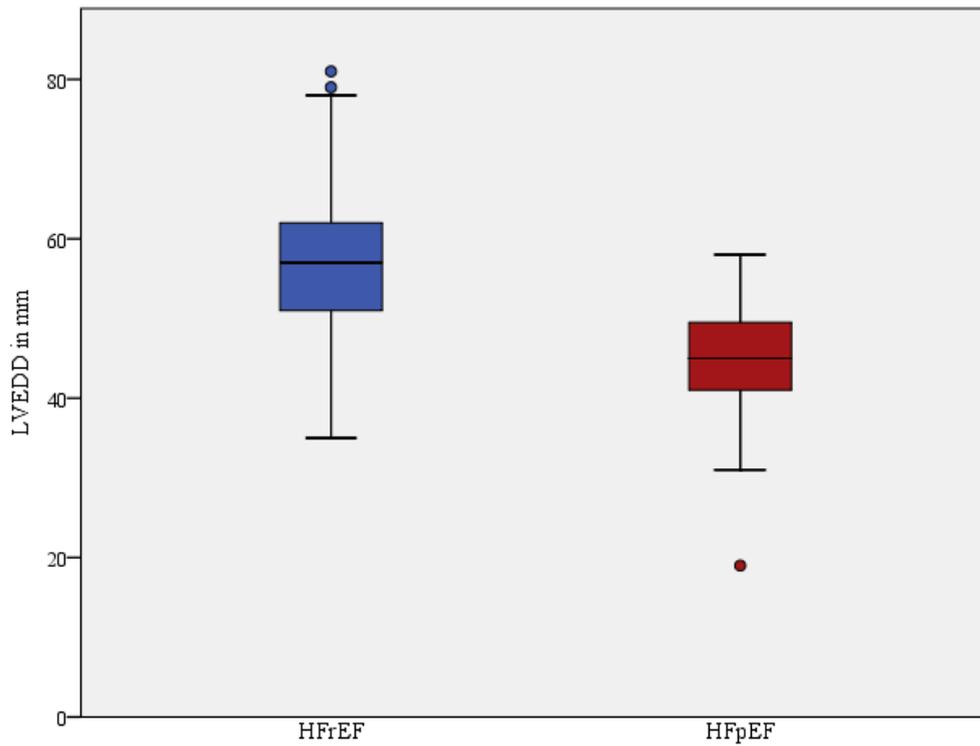


Abbildung 17: Verteilung des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVEDD) bei HFrEF- und HFpEF-Patienten.

○ indiziert Ausreißer (1,5-3 Interquartilsabstände außerhalb der Box)

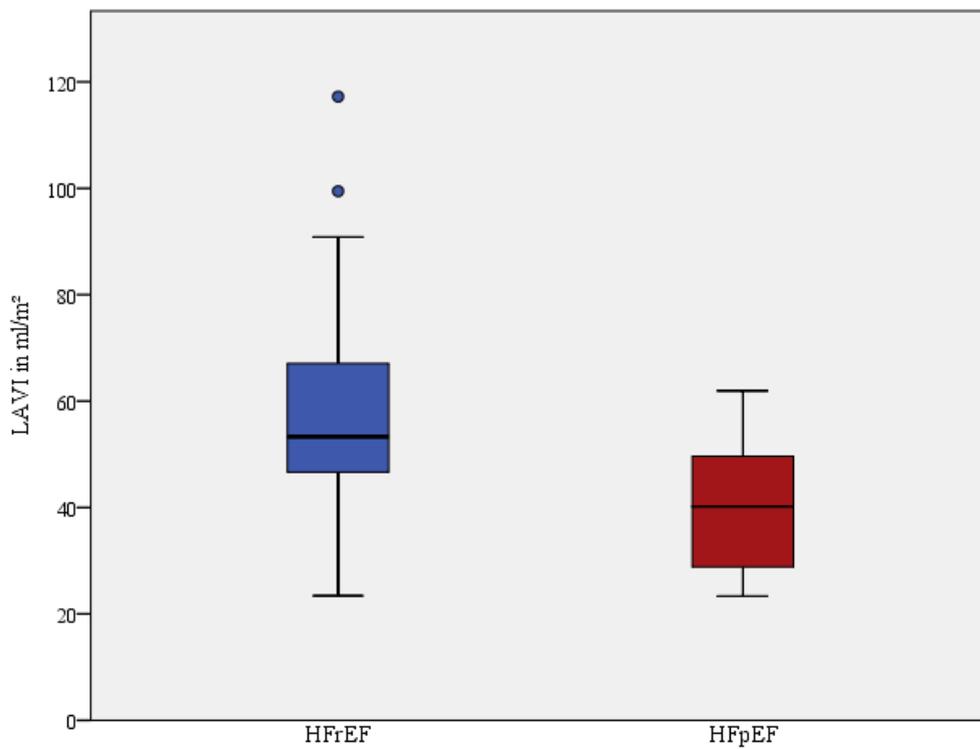


Abbildung 18: Verteilung des LAVI bei HFrEF- und HFpEF-Patienten.

○ indiziert Ausreißer (1,5-3 Interquartilsabstände außerhalb der Box)

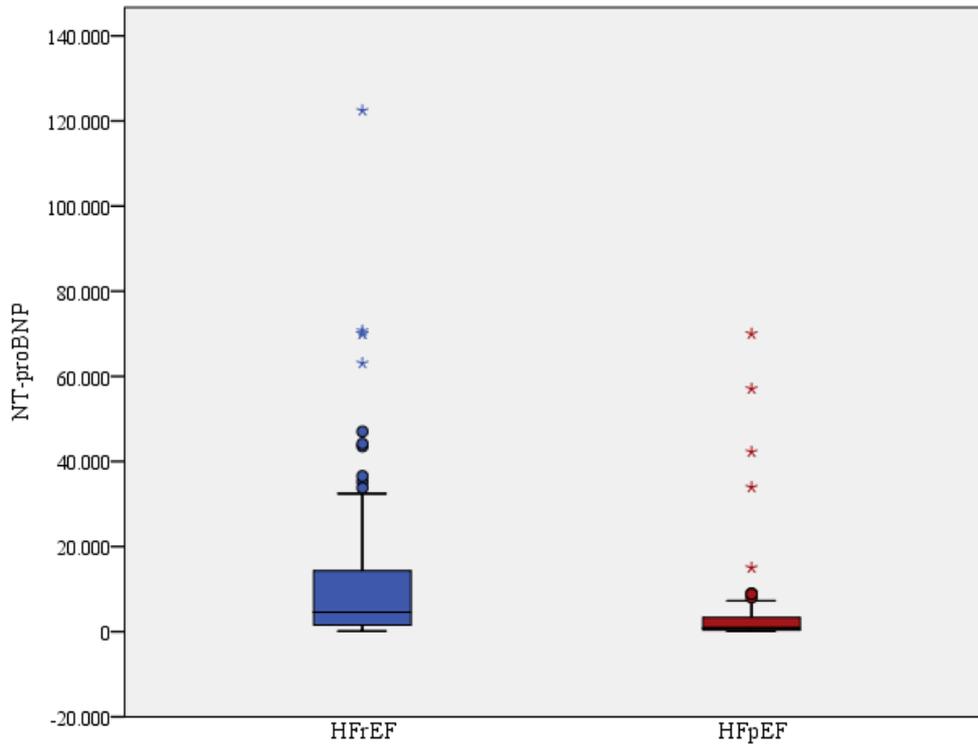


Abbildung 19: Verteilung des NT-proBNP-Wertes bei HFrEF- und HFpEF-Patienten. ○ indiziert Ausreißer (1,5-3 Interquartilsabstände außerhalb der Box), * indiziert Extremwerte (> 3 Interquartilsabstände außerhalb der Box)

HFrEF war im Mittel mit einem höheren LVEDD und LAVI sowie mit höheren NT-proBNP-Spiegeln (jeweils $p < 0,001$) assoziiert. Bezog man LVEDD und LAVI aufeinander, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mehr ($0,96 \pm 0,29$ vs. $0,87 \pm 0,23$, $p=0,278$ für LAVI/LVEDD bzw. $1,13 \pm 0,31$ vs. $1,23 \pm 0,34$, $p=0,278$ für LVEDD/LAVI bei HFrEF- vs. HFpEF-Patienten).

4.5.3 Parameter der diastolischen Funktion in Relation zur Nierenfunktion

In den identifizierten HFpEF-Patienten zeigte sich eine deutliche Korrelation von Graduierung der Nierenfunktionseinschränkung (entsprechend der KDIGO-Klassifikation in Kategorien) mit dem LAVI, jedoch nicht mit der E/e'-Ratio (Abbildung 20, Tabelle 9). Konträre Ergebnisse zeigten sich in der Gruppe der HFrEF-Patienten, in der sich eine schwache Korrelation von Kategorie der Nierenfunktionseinschränkung mit der E/e'-Ratio, aber nicht mit dem LAVI darstellte (Tabelle 9).

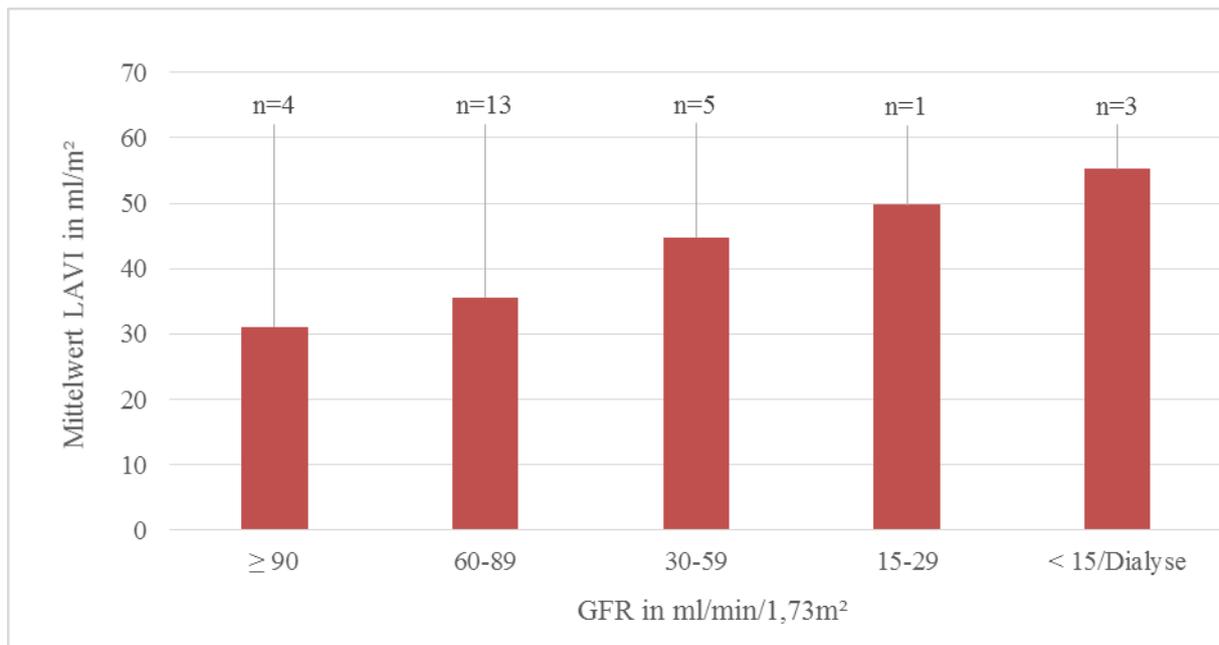


Abbildung 20: Mittelwerte des LAVI in Relation zur Nierenfunktion (eingeteilt nach Kategorien) mit Angabe der Patientenzahl (n) pro Kategorie bei HFpEF-Patienten.

Tabelle 8: Ergebnisse der Korrelationsanalysen der diastolischen Funktionsparameter und der Nierenfunktion (eingeteilt entsprechend der KDIGO-Kategorien). Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten nach Spearman inklusive der jeweiligen Signifikanzwerte für die verschiedenen Kollektive.

Korrelationsparameter	Kollektiv	Korrelationskoeffizient (Spearman) mit Angabe der Signifikanzwerte
E/e'-Ratio und Grad der Nierenfunktionseinschränkung (KDIGO-Kategorien)	Gesamtkollektiv	0,411 (p < 0,001)
	HFrEF	0,380 (p < 0,001)
	HFpEF	0,134 (p=0,174)
LAVI und Grad der Nierenfunktionseinschränkung (KDIGO-Kategorien)	Gesamtkollektiv	0,298 (p=0,001)
	HFrEF	0,024 (p=0,870)
	HFpEF	0,662 (p < 0,001)

4.6 Myokardiales Remodeling und diastolische Dysfunktion

Daten zur Evaluation der linksventrikulären Geometrie lagen von 72 asymptomatischen und 462 symptomatischen Patienten vor. Für die weiterführenden Analysen erfolgte eine Einteilung der asymptomatischen sowie symptomatischen Patienten hinsichtlich der diastolischen Funktion in drei Gruppen (keine Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion, Anzeichen für eine diastolische Dysfunktion und fortgeschrittene diastolische Dysfunktion) sowie ein Vergleich der Verteilung

des echokardiographisch bestimmten myokardialen Remodelings zwischen diesen Gruppen und ebenso zwischen HFrEF und HFpEF.

Im Kollektiv der asymptomatischen Patienten waren bei insgesamt 54 Patienten die entsprechenden Daten zur Evaluation der diastolischen Funktion und der linksventrikulären Geometrie verfügbar. Das Vorhandensein von Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion war mit einer Zunahme des Anteils des konzentrischen Remodelings assoziiert. Verglichen mit Patienten mit normaler diastolischer Funktion nahm der Anteil der konzentrischen Hypertrophie bei Patienten mit Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion ab. Ein Prävalenzanstieg der konzentrischen Hypertrophie fand sich bei Patienten mit fortgeschrittener diastolischer Dysfunktion. Im asymptomatischen Kollektiv lag eine linksventrikuläre Hypertrophie bei etwa 7% der Patienten mit Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion bzw. bei etwa 30% der Patienten mit fortgeschrittener diastolischer Dysfunktion vor. Eine exzentrische Hypertrophie war in diesem Kollektiv bei keinem Patienten vorhanden (Abbildung 21-A).

Im Kollektiv der symptomatischen Patienten unter Ausschluss der Herzinsuffizienzpatienten lagen von 64 Patienten die erforderlichen Daten zum linksventrikulären Remodeling und zur diastolischen Funktion vor. Bei vorhandenen Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion zeigte sich ein erhöhter Anteil des konzentrischen Remodelings und der exzentrischen Hypertrophie bei abnehmender Häufigkeit der konzentrischen Hypertrophie. Die Prävalenz der konzentrischen Hypertrophie stieg erst bei fortgeschrittener diastolischer Dysfunktion, ein weiterer Prävalenzanstieg der exzentrischen Hypertrophie zeigte sich im Vergleich zu symptomatischen Patienten mit Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion hingegen nicht. Ventrikuläre Umbauprozesse im Sinne einer Hypertrophie lagen bei einem Viertel der Patienten mit Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion sowie bei etwas mehr als die Hälfte der Patienten mit fortgeschrittener diastolischer Dysfunktion in diesem Kollektiv vor (Abbildung 21-B).

Gleichermaßen verfügten asymptomatische und symptomatische Patienten ohne diastolische Dysfunktion über ein vielfältiges Muster des kardialen Remodelings, wobei in beiden Subkollektiven ein konzentrisches Remodeling am häufigsten vorlag. In beiden Kollektiven fand sich eine Abnahme der Prävalenz der normalen linksventrikulären Geometrie bei Patienten mit Anzeichen für bzw. mit fortgeschrittener diastolischer Dysfunktion im Vergleich zu Patienten ohne diastolische Dysfunktion (Abbildung 21-A und 21-B).

Bei Patienten mit identifizierter HFrEF repräsentierte eine exzentrische Hypertrophie den größten Teil des ventrikulären Remodelingphänotyps, allerdings war bei etwa einem Drittel der Patienten

eine konzentrische Hypertrophie vorhanden. Im Gegensatz dazu war HFpEF bei der Mehrheit der Patienten mit einer konzentrischen Hypertrophie assoziiert. Bei einem Drittel der HFpEF-Patienten bestand ein konzentrisches Remodeling, bei einem kleinen Anteil eine exzentrische Hypertrophie sowie eine normale linksventrikuläre Geometrie (Abbildung 21-C).

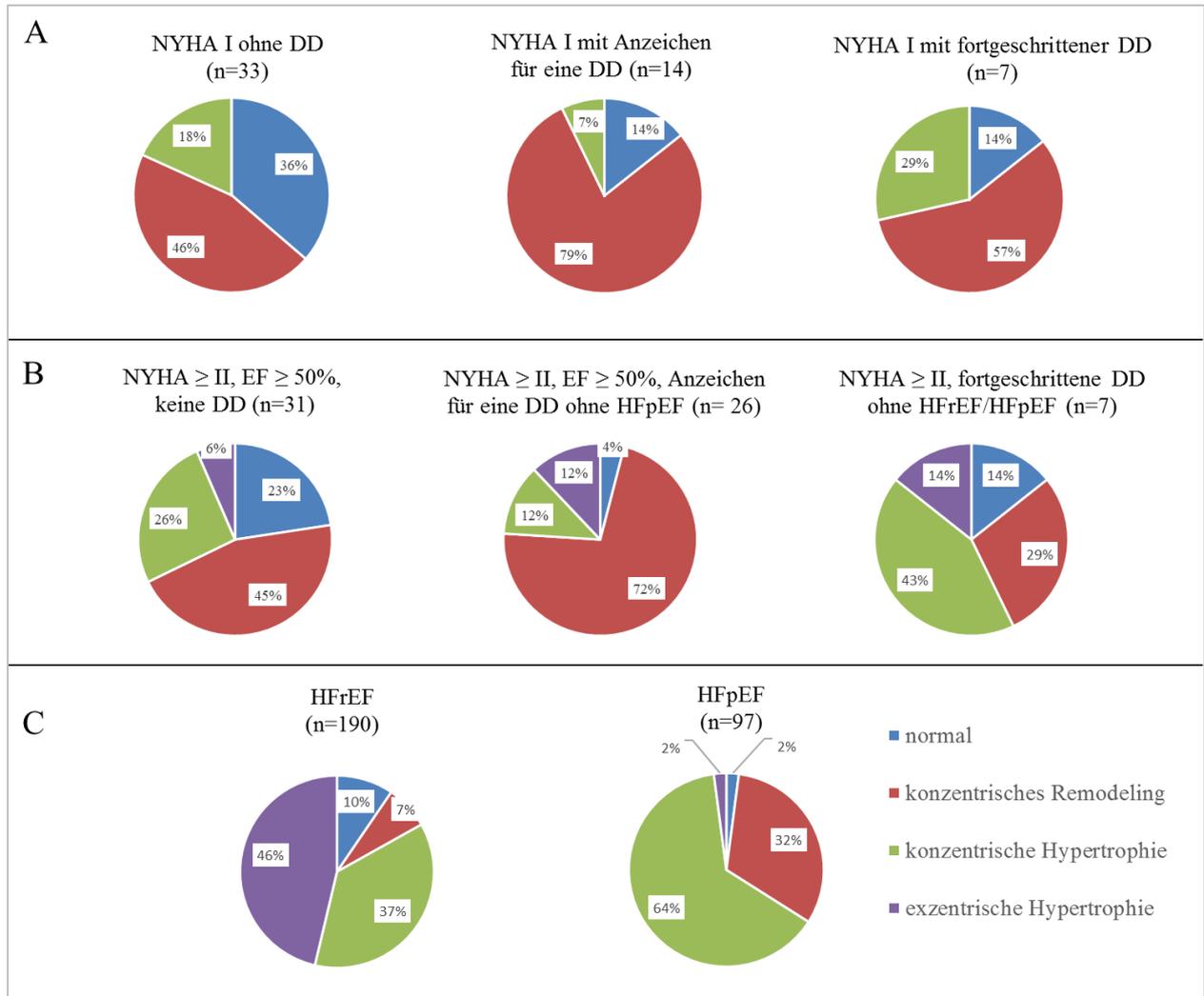


Abbildung 21: Vergleich der Prävalenz des echokardiographisch bestimmten myokardialen Remodelingphänotyps in asymptomatischen (NYHA=I) Patienten (A) und symptomatischen (NYHA ≥ II) Patienten mit einer Ejektionsfraktion ≥ 50% ohne HFrEF und HFpEF (B) in Abhängigkeit von der diastolischen Funktion sowie von HFrEF und HFpEF (C), jeweils mit Angabe der Patientenzahl (n). DD indiziert diastolische Dysfunktion

4.7 Therapie

4.7.1 Prävalenz der optimalen medikamentösen Therapie bei HFrEF

Von den insgesamt 207 HFrEF-Patienten besaßen 93,7% einen ACE-Hemmer oder einen AT₁-Blocker in der Medikation. Aufgeteilt nach einzelnen Medikamentengruppen wurde ein ACE-Hemmer 68,1% und ein AT₁-Blocker 26,1% der Patienten verordnet, ein Patient nahm Substanzen aus beiden Medikamentengruppen ein. Die am häufigsten verschriebene Medikamentengruppe im Kollektiv der HFrEF-Patienten waren die β -Blocker, welche von 96,6% der HFrEF-Patienten eingenommen wurden. Ein Mineralokortikoidantagonist war bei 58,9% der Patienten Bestandteil der Medikation. 9,7% bzw. 71,5% der HFrEF-Patienten wurde ein Digitalispräparat bzw. ein Schleifendiuretikum verordnet. Mit einem Calciumantagonisten wurden 12,6% der HFrEF-Patienten behandelt, ein Präparat aus der Familie der Cholesterinsynthesehemmer („Statin“) wurde 61,8% der HFrEF-Patienten verschrieben. ASS war bei 54,1%, ein zusätzlicher Thrombozytenaggregationshemmer bei 22,7% und eine orale Antikoagulation bei 52,2% der Patienten in diesem Subkollektiv Bestandteil der verschriebenen Medikation.

Bei 92,3% der Patienten dieses Kollektivs war eine Kombination aus ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker und β -Blocker Bestandteil der zuletzt bestehenden Medikation. Eine optimale medikamentöse Therapie bestehend aus jeweils einem Medikament der Gruppen ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker, β -Blocker und Mineralokortikoidantagonisten bestand in 117 der 207 Patienten (56,5%). Unter Beachtung der jeweiligen Kontraindikationen für die spezifischen Medikamentengruppen, die in der vorliegenden Arbeit erfasst wurden, beispielsweise Asthma bronchiale und pAVK für die Gruppe der β -Blocker sowie eine GFR unter 30ml/min/1,73m², eine Hyperkaliämie, Hyponatriämie und ein akutes Nierenversagen bei Spironolacton, lag die Prävalenz der optimalen medikamentösen Therapie bei 74,9%.

4.7.2 Bestehende Therapie bei HFpEF

In der 107 Patienten umfassenden HFpEF-Gruppe wurden jeweils 50,5% bzw. 41,1% mit einem ACE-Hemmer bzw. einem AT₁-Blocker behandelt. Einem Patienten wurden Medikamente aus beiden Gruppen verschrieben, sodass insgesamt 90,7% einen ACE-Hemmer oder einen AT₁-Blocker in der Medikation aufwiesen. Mit einem β -Blocker wurden 83,2% der HFpEF-Patienten behandelt. Ein Mineralokortikoidantagonist war bei 15% und ein Schleifendiuretikum bei 56,1% der Patienten Bestandteil der verordneten Medikation. Mit einem Digitalispräparat wurden 2,8% behandelt. Ein Medikament aus der Gruppe der Calciumantagonisten wurde 35,5%, ein

Cholesterinsynthesehemmer („Statin“) 54,2% der HFpEF-Patienten verordnet. ASS, ein zusätzlicher Thrombozytenaggregationshemmer bzw. ein Medikament aus der Gruppe der oralen Antikoagulantien befand sich bei jeweils 49,5%, 22,4% bzw. 42,1% der Patienten, welche die Kriterien für HFpEF erfüllten, in der verordneten Medikation.

Im Vergleich der beiden Herzinsuffizienzentitäten wurden HFpEF-Patienten signifikant seltener mit einem ACE-Hemmer ($p=0,002$), β -Blocker ($p < 0,001$), Mineralokortikoidantagonisten ($p < 0,001$), Schleifendiuretikum ($p=0,006$) und Digitalispräparat ($p=0,027$), aber häufiger mit einem AT_1 -Blocker ($p=0,006$) und Calciumkanalblocker ($p < 0,001$) behandelt. Keine Unterschiede bestanden hinsichtlich einer Therapie mit einem Cholesterinsynthesehemmer ($p=0,192$), ASS ($p=0,442$), einem zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmer ($p=0,956$), einem Antiarrhythmikum ($p=0,288$) oder oralen Antikoagulantien ($p=0,089$). Wurde eine Therapie mit ACE-Hemmern oder AT_1 -Blockern zusammengefasst, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen HFpEF und HFrEF mehr ($p=0,323$) (Abbildung 22).

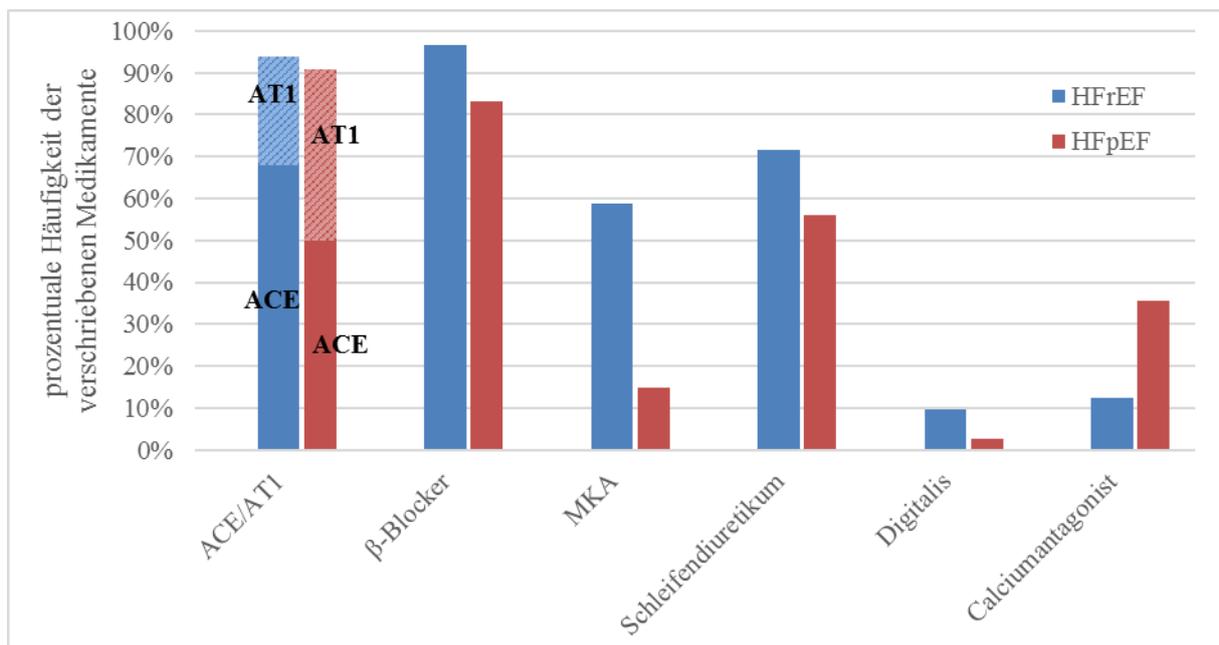


Abbildung 22: Prozentuale Häufigkeiten spezifischer Pharmaka in der Medikation von HFrEF- und HFpEF-Patienten.

ACE = ACE-Hemmer; AT_1 = AT_1 -Blocker; MKA = Mineralokortikoidantagonist

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden retrospektiven Querschnittsstudie von Patienten mit einer Indikation zur Echokardiographie konnte gezeigt werden, dass der einfach zu bestimmende und in der klinischen Routine etablierte CHA₂DS₂-VASc Score sowohl mit der Schwere der klinischen Herzinsuffizienzsymptomatik (bestimmt anhand der NYHA-Klassifikation) als auch mit echokardiographischen Parametern der diastolischen Funktion (E/e'-Ratio und LAVI) statistisch signifikant korreliert. Mit steigendem CHA₂DS₂-VASc Score nahm die Prävalenz der Herzinsuffizienz zu. In den identifizierten HFpEF-Patienten konnte eine inverse Korrelation von der Nierenfunktion (eingeteilt nach den Kriterien der KDIGO basierend auf der GFR) mit dem LAVI demonstriert werden. In der Mehrzahl der identifizierten HFpEF-Patienten war die Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz bislang nicht dokumentiert.

5.2 Studiendesign

Eine Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ist nur in Zusammenhang mit dem vorliegenden Studiendesign möglich. Retrospektive Querschnittsanalysen wie die vorliegende Studie gelten als Methode der Wahl zur Untersuchung von Prävalenzen.⁸² Zudem ist mit diesem Studiendesign möglich, verschiedene Zusammenhänge und Outcomes zu untersuchen.^{82,83} Eine Stärke der vorliegenden Arbeit liegt im untersuchten Patientenkollektiv, welches sowohl aus ambulanten und stationären Patienten als auch Patienten von kardiologischen und nichtkardiologischen Stationen und Ambulanzen besteht. Da kein Ausschluss von Patienten aufgrund von Komorbiditäten oder des Alters erfolgte und alle Parameter im Rahmen der klinischen Routine erfasst wurden, handelt es sich um „real world“ Daten, die einen Eindruck vom generellen Patientenkollektiv, welches in der Charité am Campus Virchow-Klinikum echokardiographiert wird, vermitteln. Weitere Vorteile sind das Vorhandensein einer asymptomatischen Kontrollgruppe sowie die klar definierten Kriterien für die Diagnosen HFpEF (angelehnt an die Kriterien von Paulus et al.)⁴⁷ und HFrEF (entsprechend den ESC-Leitlinien von 2012)¹. Angaben bezüglich der EF und der Komorbiditäten waren für alle untersuchten Patienten vorhanden, was ebenso einen Vorzug der vorliegenden Arbeit darstellt.

Demgegenüber existieren in der vorliegenden Arbeit einige Limitierungen. Zum Ersten ist das untersuchte Patientenkollektiv kritisch zu diskutieren. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden über das Echokardiographielabor der Charité am Standort Campus Virchow-

Klinikum rekrutiert. Das untersuchte Kollektiv entspricht somit dem eines Universitätsklinikums. Dieses Kollektiv besteht unter anderem auch aus Patienten, die sehr komplexe Krankheitsbilder (mit vielen Komorbiditäten) oder seltene Erkrankungen aufweisen und/oder auf spezialisierte Therapieformen angewiesen sind, welche vorwiegend nur in Universitätskliniken angeboten werden.⁸⁴ Daraus ergibt sich, dass das Patientenkollektiv eines Universitätsklinikums nicht repräsentativ für die generelle Population ist und die Ergebnisse somit nicht uneingeschränkt auf die Gesamtbevölkerung generalisierbar sind. Alle eingeschlossenen Patienten verfügten überdies über eine Indikation zur Echokardiographie. Eine Identifikation von Herzinsuffizienzpatienten ist ohne Echokardiographie jedoch nicht möglich. Durch das Vorhandensein von ambulanten und nicht auf kardiologischen Stationen behandelten Patienten wurde dennoch ein weitgehend repräsentatives Patientenkollektiv untersucht. Zwei weitere Limitierungen ergeben sich aus dem Studiendesign einer retrospektiven Querschnittsstudie. Veränderungen der echokardiographischen Parameter, insbesondere der EF⁸⁵⁻⁸⁷ und der E/e'-Ratio⁸⁶, im Verlauf der Herzinsuffizienz sowie unter entsprechender Therapie wurden von verschiedenen Autoren beschrieben, ebenso wie Veränderungen in der NYHA-Klasse^{1,2,85}, im Rahmen der vorliegenden Arbeit hingegen nicht erfasst. Eine Aussage über die Kausalität der gefundenen Zusammenhänge ist aufgrund des Studiendesigns oft nicht möglich.^{82,83} Dennoch kann diese Studienart dazu dienen, Hypothesen für weiterführende Studien zu generieren.⁸³ Fehlende Angaben stellen eine vierte Limitierung dar. Aufgrund des Studiendesigns einer retrospektiven Querschnittsanalyse, in der alle Daten im Rahmen der klinischen Routine erhoben wurden, ist der Anteil an fehlenden Daten naturgemäß höher als in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien.⁸⁸ Dies könnte eine Ursache für ein Bias (Verzerrung der Ergebnisse) sein. Es ist aber auch anzumerken, dass die in randomisierten klinischen Studien eingeschlossenen Patienten oft intensiver überwacht und (nach-)betreut werden als in der klinischen Routine.^{83,88} Darüber hinaus korrespondiert das in randomisierten klinischen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv nur selten mit Zielkollektiv, also den Patienten, die täglich in den Krankenhäusern der Routineversorgung abseits von klinischen Studien behandelt werden.⁸⁸⁻⁹¹ Fünftens, da Daten zu den echokardiographischen Parametern im Rahmen der klinischen Routine erhoben wurden, erfolgten die Untersuchungen nicht nach einem speziellen und strikten Protokoll und durch verschiedene Untersucher. Eine mögliche daraus resultierende Fehlerquelle stellt die Anwendung inter- und intraindividuell verschiedener Methoden (z.B. modifizierte Simpson-Methode, Teichholz-Methode oder rein visuelle Beurteilung)¹ der echokardiographierenden Ärzte zur Bestimmung der Ejektionsfraktion in verschiedenen Patienten dar. Dies entspricht jedoch auch dem Arbeiten in der klinischen Routine.⁹² Eine sechste Limitierung ist, dass die Kontrollgruppe nicht durch ein geeignetes Matching ausgewählt wurde.

Die Patienten der asymptomatischen Kontrollgruppe waren im Durchschnitt signifikant jünger, wiesen signifikant weniger Komorbiditäten auf und wurden seltener stationär sowie auf kardiologischen Stationen behandelt. Bei der Bewertung der Aussagekraft des Gruppenvergleichs zwischen asymptomatischen und symptomatischen sollte berücksichtigt werden, dass die Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen mit steigendem Alter zunimmt.^{67,93} Allerdings ist das Alter auch nach Adjustierung von traditionellen Risikofaktoren ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor.⁹³ Das Patientenalter ist demnach als Confounder zu diskutieren. Zudem wurden die Parameter E/A-Ratio sowie E/e'-Ratio bei asymptomatischen Patienten signifikant häufiger bestimmt. Die Ursache hierfür ist letztlich nicht bekannt. Möglicherweise besteht eine Assoziation mit der höheren Prävalenz von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern im Kollektiv der symptomatischen Patienten. Da die E/A-Ratio bei Patienten mit diesen Arrhythmien nicht bestimmt werden kann, ist es möglich, dass auch die E/e'-Ratio nicht bestimmt wurde. Eine denkbare Ursache für die seltenere Bestimmung der diastolischen Funktionsparameter bei symptomatischen Patienten könnte auch die höhere Prävalenz von Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion sein. Durch die reduzierte LVEF scheint die Dyspnoesyndromatik erklärbar, was möglicherweise dazu geführt hat, dass die diastolische Funktion nicht bestimmt wurde. Außerdem ist ein Selektionsbias auch hier nicht auszuschließen. Siebentens ist die für Querschnittsanalysen geringe Patientenzahl anzumerken. Aufgrund der geringen Fallzahl ist es möglich, dass vorhandene Unterschiede im Gruppenvergleich noch keine statistische Signifikanz erreichten. Für eine Bestätigung der in der vorliegenden Arbeit nachgewiesenen Korrelationen und Unterschiede in der Demographie, im Komorbiditätenspektrum sowie hinsichtlich der echokardiographischen Parameter zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten, zwischen Patienten ohne und mit diastolischer Dysfunktion sowie zwischen HFpEF- und HFrEF-Patienten ist es notwendig, weitere Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen durchzuführen und die Ergebnisse in verschiedenen Studiendesigns zu verifizieren.

5.3 Kardiovaskuläres Risikoprofil in Relation zur klinischen Symptomatik und zur diastolischen Funktion

5.3.1 Korrelation von CHA₂DS₂-VASc Score und NYHA-Klassifikation

Eine Korrelation zwischen klinischer Symptomatik (anhand der NYHA-Klasse) und kardiovaskulärem Risikoprofil (anhand des CHA₂DS₂-VASc Scores) in einem Patientenkollektiv, welches nicht ausschließlich aus Herzinsuffizienzpatienten besteht, ist nach Wissen des Autors der vorliegenden Arbeit bisher noch nicht untersucht worden. Edelmann et al. untersuchten den Einfluss von Komorbiditäten auf die NYHA-Klasse in Patienten mit HFrEF und HFpEF.⁵⁵ Als Bestandteile des CHA₂DS₂-VASc Scores waren dabei zerebrovaskuläre Erkrankungen (Schlaganfall, TIA) und das Vorhandensein eines Diabetes mellitus, das Patientenalter und auch weibliches Geschlecht in beiden Herzinsuffizienzkollektiven sowie eine pAVK im Kollektiv der HFpEF-Patienten mit einem negativen Einfluss auf die NYHA-Klasse assoziiert.⁵⁵ Interessanterweise war bei HFrEF-Patienten eine arterielle Hypertonie mit einer niedrigeren NYHA-Klasse assoziiert.⁵⁵ Die Autoren folgerten daraus, dass niedrige Blutdruckwerte möglicherweise Ausdruck einer fortgeschrittenen Erkrankung sind, welche mit einer progredienten Symptomatik assoziiert ist.⁵⁵ Dass eine Zunahme von kardiovaskulären und nichtkardiovaskulären Komorbiditäten, einschließlich Diabetes mellitus, Schlaganfall, akuter Myokardinfarkt, pAVK und arterielle Hypertonie, mit einer signifikant erhöhten Prävalenz der NYHA-Klassen III und IV einhergeht, konnten Böhm et al. auf Basis der Daten der SHIFT-Studie (Systolic Heart failure treatment with the I_finhibitor ivabradine) bei HFrEF-Patienten mit einer EF ≤ 35% sowie bestehendem Sinusrhythmus nachweisen.⁹⁴

Eine Verschlechterung der klinischen Symptomatik führt häufig zu einer Hospitalisierung der Herzinsuffizienzpatienten.¹ Verschiedene Studien konnten demonstrieren, dass die Einzelfaktoren des CHA₂DS₂-VASc Scores Prädiktoren für eine Hospitalisierung von Herzinsuffizienzpatienten sind.^{31,54,95} Die vorliegende Arbeit erweitert bisherige Untersuchungen um ambulante Patienten sowie Patienten ohne Herzinsuffizienz und demonstrierte eine statistisch signifikante Korrelation von NYHA-Klasse und CHA₂DS₂-VASc Score im gesamten untersuchten Kollektiv, welche den Einfluss von kardiovaskulären Komorbiditäten auf der Schwere der klinischen Symptomatik unterstreicht. Patienten mit einer hohen Last an kardiovaskulären Komorbiditäten scheinen ein hohes Risiko für eine Herzinsuffizienz mit einer schweren klinischen Symptomatik zu besitzen, welche wiederum die Prognose dieser Patienten beeinflusst.²¹⁻²⁵

5.3.2 Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren in Bezug zur diastolischen Funktion

In der vorliegenden Arbeit konnte ein Anstieg der Prävalenz von kardiovaskulären Komorbiditäten, welche Bestandteil des CHA₂DS₂-VASc Scores sind, und gleichermaßen des mittleren CHA₂DS₂-VASc Scores mit steigendem Grad einer diastolischen Dysfunktion (unter Berücksichtigung, dass nur 8 asymptomatische Patienten über eine fortgeschrittene diastolische Dysfunktion verfügten) nachgewiesen werden. Das symptomatische war gegenüber dem asymptomatischen Patientenkollektiv durch eine höhere Prävalenz an kardiovaskulären Komorbiditäten gekennzeichnet. Damit einher ging auch ein höherer Anteil an Patienten mit Anzeichen bzw. einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion im symptomatischen Kollektiv. Die Prävalenz einer präklinischen systolischen Dysfunktion lag im untersuchten Kollektiv bei etwa 3%. Im Gegensatz dazu lag eine PDD je nach Definition in 39% bzw. 10% der Patienten vor. Verglichen mit Patienten ohne diastolische Dysfunktion verfügten asymptomatische und symptomatische Patienten mit Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion und solche mit einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion über eine höhere Prävalenz einer Niereninsuffizienz und einer Anamnese von Vorhofflimmern/-flattern. Patienten mit diastolischer Dysfunktion verfügten demnach über eine hohe Prävalenz an kardiovaskulären Risikofaktoren. Diese scheinen, vor allem in Kombination, wiederum für die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion zu prädisponieren.

Auch in der vorliegenden Arbeit lag die Prävalenz einer PDD über derselbigen einer präklinischen systolischen Dysfunktion. Dies korrespondiert mit Daten anderer Studien, beispielsweise von Redfield et al.⁶⁵ Die Prävalenz der präklinischen systolischen Dysfunktion in der vorliegenden Arbeit steht zudem im Einklang mit Prävalenzangaben, wie sie von anderen Arbeitsgruppen bzw. in Übersichtsarbeiten beschrieben wurden.^{27,65,66} Gleiches trifft auf die Prävalenz der PDD im Vergleich mit anderen Studien zu, auch wenn die Prävalenzangaben in Abhängigkeit des jeweils untersuchten Kollektivs deutlich stärker differierten.^{65,67}

Ein direkter Vergleich der Prävalenzen von kardiovaskulären Risikofaktoren in Abhängigkeit der diastolischen Funktion mit anderen Studien ist aufgrund der fehlenden einheitlichen Definition der diastolischen Dysfunktion nur schwer möglich. Die Komplexität der echokardiographischen Evaluation einer diastolischen Dysfunktion unterstützend, werden in den ESC-Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz von 2012 zwei morphologische (LAVI und LVMI) sowie vier funktionelle Parameter erwähnt, die eine diastolische Funktionsstörung anzeigen können.¹ Weitere echokardiographische Indikatoren

einer diastolischen Funktionsstörung, unter anderem die Dezelerationszeit der E-Welle und die isovolumetrische Relaxationszeit, werden in den Empfehlungen zur Evaluation der diastolischen Funktion des linken Ventrikels durch die Echokardiographie der ASE und der European Association of Echocardiography erwähnt.⁴³

Trotz unterschiedlicher Kriterien für die Definition einer diastolischen Dysfunktion demonstrierten auch Fischer et al. in der MONICA Augsburg Studie einen Anstieg der Prävalenz von arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus bei Patienten mit diastolischen Anomalitäten bzw. diastolischer Dysfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler diastolischer Funktion.⁶⁷ Patienten mit diastolischen Anomalitäten und diastolischer Dysfunktion waren überdies signifikant älter und wiesen eine höhere Prävalenz erlittener Myokardinfarkte, welche ein Bestandteil der vaskulären Erkrankungen im CHA₂DS₂-VASc Score sind, auf.⁶⁷ Kuznetsova et al. beschrieben ebenso einen Zusammenhang zwischen bestehender diastolischer Dysfunktion und höherem Durchschnittsalter der Patienten sowie einer erhöhten Prävalenz von arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus, statistisch signifikant vor allem in der Gruppe der Patienten mit einer E/e'-Ratio > 8,5.⁹⁶ Eine erhöhte Prävalenz der Herzinsuffizienz bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion verglichen mit Patienten ohne solche war auch in der Olmsted County Population mit verfügbaren Angaben bezüglich der erforderlichen diastolischen Funktionsparameter vorhanden.⁶⁵ In gleicher Studie wiesen Patienten mit diastolischer Dysfunktion zudem eine höhere Prävalenz von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und erlittener Myokardinfarkte auf und waren häufiger älter als 65 Jahre.⁶⁵ Eine diastolische Dysfunktion scheint demnach häufig mit kardiovaskulären Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus), einem Myokardinfarkt sowie einem hohen Patientenalter assoziiert zu sein.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung im Vergleich von Patienten mit und ohne diastolische Dysfunktion zeigten Studien kontroverse Ergebnisse.^{65,67,96} Während der Frauenanteil in der MONICA Augsburg Studie bei Patienten mit diastolischen Anomalitäten und diastolischer Dysfunktion signifikant niedriger war⁶⁷, beschrieben Kuznetsova et al. einen erhöhten Frauenanteil im Kollektiv der Patienten mit erhöhter E/e'-Ratio.⁹⁶ Im Gegensatz zu diesen Studien fand sich in der Olmsted County Population kein Unterschied im Frauenanteil⁶⁵, wie auch in der vorliegenden Arbeit. Diese Studienergebnisse einbeziehend scheint eine diastolische Dysfunktion keine Geschlechtsspezifität aufzuweisen. Unterschiede in der Geschlechterverteilung sind möglicherweise durch die verschiedenen Definitionen einer diastolischen Dysfunktion bedingt.

Eine Assoziation zwischen diastolischer Dysfunktion und der Entwicklung von Vorhofflimmern wird in der Arbeit von Rosenberg et al. diskutiert.⁹⁷ Die diastolische Dysfunktion wird von den Autoren als mögliches Bindeglied zwischen etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren und der Entstehung von Vorhofflimmern angesehen.⁹⁷ Daten der Framingham-Kohorte demonstrierten zudem, dass mehrere Risikofaktoren des CHA₂DS₂-VASc Scores auch Risikofaktoren für neuentstehendes Vorhofflimmern sind.⁹⁸ In einer prospektiven Studie erwies sich der CHA₂DS₂-VASc Score darüber hinaus als unabhängiger Prädiktor für neu auftretendes Vorhofflimmern.⁷⁸ Eine erhöhte Prävalenz von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern bei Patienten mit Anzeichen für bzw. einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion wie in der vorliegenden Arbeit korrespondiert somit mit bestehenden Daten. Durch die erhöhte Prävalenz von Vorhofflimmern besteht im Patientenkollektiv mit diastolischer Dysfunktion ein hohes Risiko für einen Schlaganfall bzw. eine TIA.⁷⁴ Dies drückt sich in der erhöhten Prävalenz dieses Bestandteils des CHA₂DS₂-VASc Scores im Vergleich zu Patienten mit normaler diastolischer Funktion aus. Eine Assoziation zwischen erhöhter E/e⁻-Ratio als Marker der diastolischen Dysfunktion und einem gesteigerten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall konnten Lee et al. in einer 330 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und einer EF > 40% umfassenden Studie demonstrieren.⁹⁹ Diese Daten interpretierend scheint eine diastolische Dysfunktion mit einer erhöhten Prävalenz von Vorhofflimmern/-flattern und eines Schlaganfalls bzw. einer TIA assoziiert zu sein. Ursächlich hierfür können gemeinsame Risikofaktoren sein, die sich diese Erkrankungen teilen. Zudem scheint eine komplexe Wechselwirkung zwischen diastolischer Dysfunktion und Vorhofflimmern zu bestehen, auf welche in Kapitel 5.5 detaillierter eingegangen wird.

Eine erhöhte Prävalenz einer eingeschränkten Nierenfunktion bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion ist von Castro et al. beschrieben worden.¹⁰⁰ Darüber hinaus war in selbiger Studie eine chronische Niereninsuffizienz ein unabhängiger Prädiktor einer diastolischen Dysfunktion.¹⁰⁰ Risikofaktoren für eine Niereninsuffizienz umfassen bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie ein hohes Patientenalter, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus.⁷⁹ Da die Prävalenz dieser Faktoren bei Patienten mit Anzeichen für bzw. einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion erhöht war, ist auch eine höhere Prävalenz einer Nierenfunktionseinschränkung wahrscheinlich. In einer Studie von Correa de Sa et al. lag die Prävalenz einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-clearance < 60ml/min) bei Patienten mit PDD bei 51%⁷⁰, vergleichbar mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit. Diese Daten unterstreichen, dass diastolische Funktionsstörungen und Einschränkungen der Nierenfunktion häufig koexistieren. Diese Assoziation scheint wiederum durch gemeinsame kardiovaskuläre Risikofaktoren erklärbar,

allerdings sind auch komplexe pathophysiologische Wechselwirkungen zwischen renaler und kardialer Funktion zu diskutieren (Vergleich Kapitel 5.5).

Wie bereits die Autoren der MONICA Augsburg Studie anmerkten, scheint sich eine diastolische Dysfunktion durch eine Kumulation von verschiedenen Risikofaktoren über die Zeit zu entwickeln, da die Prävalenz vieler dieser Risikofaktoren mit dem Alter ansteigt.^{67,93} Das entspricht zudem dem Konzept der ACCF/AHA-Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz, wonach eine diastolische Dysfunktion als strukturelle Herzerkrankung aus bestehenden Risikofaktoren resultiert.²

5.4 Prävalenz der Herzinsuffizienz und Korrelation mit dem CHA₂DS₂-VASc Score

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei Patienten mit bestehender Dyspnoe lag in der vorliegenden Arbeit bei etwa 60%. Mit steigendem CHA₂DS₂-VASc Score nahm die Prävalenz von Herzinsuffizienzpatienten stetig zu. Der mögliche Nutzen des CHA₂DS₂-VASc Scores in der Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko für eine Herzinsuffizienz konnte somit demonstriert werden. Die Prävalenz der HFrEF war im Vergleich zur HFpEF im gesamten untersuchten Kollektiv annähernd doppelt so hoch. Bei Analyse nur derjenigen Patienten mit Angaben zur E/e'-Ratio und zu den Dimensionen des linken Atriums, demnach den Patienten, in denen die Diagnosestellung HFpEF nach den ausgewählten Kriterien möglich war, ergab sich eine höhere Prävalenz der HFpEF, welche die Prävalenz der HFrEF sogar überstieg. Der Anteil der HFpEF an allen Herzinsuffizienzpatienten dieses speziellen Kollektivs lag bei fast 53%. Der Anteil der HFrEF überwog vor allem bei sehr niedrigen oder sehr hohen CHA₂DS₂-VASc Scores. Zudem konnte dargestellt werden, dass ein sehr hoher CHA₂DS₂-VASc Score die Identifikation von HFpEF-Patienten nicht erleichtert. Die dargelegten Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten mit besonders vielen kardiovaskulären Risikofaktoren eher eine Prädisposition für eine HFrEF aufweisen. Gleiches gilt für Patienten mit einem sehr geringen kardiovaskulären Risikoprofil. Letzteres ist möglicherweise Ausdruck dessen, dass eine dilatative Kardiomyopathie sowie virale Myokarditiden für eine HFrEF prädisponieren¹, aber auch bei jüngeren Patienten sowie bei Patienten ohne ausgeprägtes Komorbiditätenspektrum auftreten können. Eine HFpEF scheint sich im Gegensatz dazu nicht gänzlich ohne begleitende (kardiovaskuläre) Komorbiditäten zu entwickeln. Eine Differenzierung zwischen HFrEF und HFpEF ausschließlich auf Basis des CHA₂DS₂-VASc Scores erscheint allerdings nicht möglich. Zudem lässt sich folgern, dass sich

der CHA₂DS₂-VASc Score eignet, Patienten mit hohem Risiko für eine Herzinsuffizienz zu identifizieren, da die Prävalenz der Herzinsuffizienz besonders bei Patienten mit einem Score > 3 hoch ist. Kritisch anzumerken ist, dass die Berechnung des CHA₂DS₂-VASc Scores ausschließlich auf Basis bestehender Diagnosen, einschließlich der Diagnose Herzinsuffizienz, erfolgte. Bei Patienten, die bisher nicht über die Diagnose einer Herzinsuffizienz verfügten, jedoch die festgelegten Kriterien für HFrEF oder HFpEF erfüllten, wurde somit kein Punkt für eine vorhandene Herzinsuffizienz in der Kalkulation des CHA₂DS₂-VASc Scores addiert. Dies ist auch die Ursache dafür, dass in der vorliegenden Arbeit Herzinsuffizienzpatienten vorhanden sind, die einen Score von 0 aufweisen, obwohl dies theoretisch nicht möglich ist. Zur Überprüfung der nachgewiesenen Zusammenhänge, Korrelationen sowie von Unterschieden zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten und auch zwischen den identifizierten HFrEF- und HFpEF-Patienten wurden sämtliche Analysen nochmals unter Berücksichtigung der Addition eines Punktes zum CHA₂DS₂-VASc Score bei den identifizierten HFrEF- und HFpEF-Fällen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analysen bestätigten die nachgewiesenen statistisch signifikanten Zusammenhänge, Korrelationen sowie Unterschiede. In der Identifikation der HFpEF-Patienten verschob sich allerdings der Cut-Off-CHA₂DS₂-VASc Score zur Identifikation der Mehrheit der Patienten auf einen Wert ≥ 5 .

Im Vergleich mit anderen Studien lag die Herzinsuffizienzprävalenz der vorliegenden Arbeit höher. Van Mourik et al. berichteten über eine Prävalenz der Herzinsuffizienz von etwa 38% bei mindestens 65-jährigen Patienten mit bestehender Dyspnoe bzw. einer eingeschränkten Belastbarkeit, die über mindestens drei chronische oder potentiell vitalbedrohende Erkrankungen verfügten und/oder mehr als vier verschriebene Medikamente besaßen.⁷¹ Burri et al. fanden in einer randomisierten klinischen Studie von insgesamt 323 Patienten, die sich aufgrund von Dyspnoe in der Primärversorgung vorstellten, eine Prävalenz der Herzinsuffizienz von 34%.¹⁰¹ Als Erklärung für die deutlich höhere Prävalenz der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Belastungsdyspnoe in der vorliegenden Arbeit sind verschiedene Kriterien für die Diagnose einer Herzinsuffizienz, eine geringere Prävalenz an Komorbiditäten und der Ausschluss von bestimmten Patientengruppen in den Vergleichsstudien und das Studiensetting zu diskutieren. In den Studien von Burri et al. und van Mourik et al. wurden jeweils Patienten der Primärversorgung untersucht.^{71,101} Im Gegensatz dazu bestand das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit vorwiegend aus stationären Patienten einer Universitätsklinik, die zum Großteil auf kardiologischen Stationen behandelt wurden, sowie Patienten aus den verschiedenen Ambulanzen.

Eine gesteigerte Prävalenz der Herzinsuffizienz in diesem spezifischeren Kollektiv ist zu erwarten und wurde demonstriert.

Der Nutzen des CHA₂DS₂-VASc Scores als Prädiktor einer Herzinsuffizienz ist bisher nicht untersucht worden. Erwähnenswert ist diesbezüglich, dass eine Herzinsuffizienz bereits in der Definition des CHA₂DS₂-VASc Scores enthalten und somit eine Assoziation logischerweise gegeben ist. Dass die im CHA₂DS₂-VASc Score enthaltenen Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Alter, Diabetes mellitus, zerebrovaskuläre Erkrankungen (Schlaganfall, TIA) und erlittene Myokardinfarkte (im CHA₂DS₂-VASc Score in vaskuläre Erkrankungen eingeschlossen) gleichwohl Prädiktoren für eine Herzinsuffizienz sind, demonstrierten Daten der Framingham Studie.¹⁰² In einer Substudie der prospektiven Heart and Soul Kohortenstudie, in der ambulante Patienten mit einer stabilen KHK eingeschlossen wurden, nahm der Anteil der Herzinsuffizienzpatienten mit steigender Kategorie des CHADS₂ Scores, welcher einige der Risikofaktoren mit dem CHA₂DS₂-VASc Score teilt, signifikant zu.¹⁰³ Die Prävalenz der Herzinsuffizienz betrug dabei in der Gruppe mit einem CHADS₂ Score von 0-1 2,6% und stieg auf 28,3% und sogar 51% in den Gruppen mit einem CHADS₂ Score von 2-3 bzw. 4-6.¹⁰³

Die unterschiedlichen Anteile von HFpEF und HFrEF im Vergleich von Gesamtkollektiv sowie bei allen Patienten mit Angaben zur E/e[']-Ratio und zu den linksatrialen Dimensionen bedürfen weiterer Diskussion. Aufgrund fehlender Daten ist die Diagnose HFpEF in einigen Patienten nicht möglich gewesen. In dem Subkollektiv mit vorhandenen Daten erfüllte etwa ein Drittel der Patienten die Kriterien für HFpEF. Nicht auszuschließen ist ein Selektionbias aufgrund der fehlenden Randomisierung. Weiterhin diskutabel sind die angewandten HFpEF-Kriterien, welche möglicherweise zu unspezifisch waren und somit eventuell durch zu viele Patienten erfüllt wurden. Allerdings waren für die Diagnose HFpEF neben Symptomen einer Herzinsuffizienz, einer EF ≥ 50% und Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion zusätzlich echokardiographische Anzeichen einer strukturellen Herzerkrankung und/oder erhöhte natriuretische Peptide erforderlich. Außerdem stimmt der Anteil der HFpEF an allen Herzinsuffizienzen mit Angaben bezüglich der E/e[']-Ratio und der Dimensionen des linken Atriums mit den Ergebnissen der Übersichtsarbeit von Owan und Redfield überein, in der ein Anteil der HFpEF an allen Herzinsuffizienzpatienten im Bereich von 40-71% angegeben wird.²⁶

5.5 Parameter der diastolischen Dysfunktion in Relation zum CHA₂DS₂-VASc Score sowie in Abhängigkeit ausgewählter Komorbiditäten und Assoziation mit Herzinsuffizienz

Anzeichen für eine diastolische Funktionsstörung lagen bei einem Großteil der symptomatischen Patienten vor, während die Mehrzahl der asymptomatischen Patienten eine normale diastolische Funktion besaß. Die überwiegende Mehrheit der identifizierten HFrEF-Patienten wies zumindest Anzeichen für eine diastolische Dysfunktion auf, im Vergleich zum Kollektiv der HFpEF-Patienten bestand sogar eine höhere Prävalenz einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion. Diese Ergebnisse deuten an, dass eine Herzinsuffizienz in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit Einschränkungen der diastolischen Funktion einhergeht, unabhängig von einer Einschränkung der LVEF.

Dies korrespondiert mit den Ergebnissen von Melenovsky et al., die das Remodeling und die Funktion des linken Atriums bei insgesamt 238 Patienten (101 HFpEF-, 97 HFrEF- sowie 40 Kontrollpatienten ohne Herzinsuffizienz) untersuchten und demonstrierten, dass alle HFrEF-Patienten mit Angaben zur Graduierung der diastolischen Funktion über eine, zumindest erstgradige, diastolische Dysfunktion verfügten.⁶² Ohara et al. untersuchten den Einfluss der diastolischen Funktion auf die Belastbarkeit von Patienten mit einer EF < 35% und auch in dieser Studie hatte die überwiegende Mehrzahl der Patienten eine diastolische Dysfunktion, welche zudem die Belastbarkeit der Patienten relevant beeinflusste.⁶¹ Die Ursache der erhöhten Prävalenz einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion im Kollektiv der HFrEF-Patienten ist unklar, eine Assoziation mit dem im Durchschnitt höheren LAVI, der in diesem Kollektiv deutlich über dem Cut-Off für eine fortgeschrittene diastolische Dysfunktion lag, scheint möglich. Im Gegensatz dazu lag der durchschnittliche LAVI bei HFpEF-Patienten nur knapp über dem festgelegten Cut-Off einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion.

Nach Wissen des Autors der vorliegenden Arbeit konnte erstmalig eine signifikante positive Korrelation von CHA₂DS₂-VASc Score und echokardiographischen Parametern der diastolischen Funktion nachgewiesen werden. Zudem konnte eine statistisch signifikante inverse Korrelation von CHA₂DS₂-VASc Score und der linksventrikulären EF im Gesamtkollektiv sowie bei symptomatischen Patienten demonstriert werden. Diese Ergebnisse deuten an, dass die im CHA₂DS₂-VASc Score enthaltenen kardiovaskulären Risikofaktoren einzeln, aber vor allem in Kombination die systolische und diastolische Funktion (negativ) beeinflussen und zu einer systolischen und diastolischen Dysfunktion und deren Progression beitragen können.

Den Einfluss von Komorbiditäten auf verschiedene Outcomeparameter untersuchend, wurde basierend auf den Daten der SHIFT-Studie ein Anstieg der durchschnittlichen EF mit steigender Anzahl an Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, akuter Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, pAVK, Schlaganfall, eingeschränkte Nierenfunktion, COPD, Anämie) beschrieben.⁹⁴ Diese Daten stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Allerdings wurden in der SHIFT-Studie nur stabile HFrEF-Patienten mit bestehendem Sinusrhythmus und einer EF \leq 35% eingeschlossen und ein jüngeres Patientenkollektiv sowie auch Komorbiditäten, die nicht im CHA₂DS₂-VASc Score enthalten sind, untersucht.⁹⁴ Untersuchungen der Framingham-Kohorte fanden dagegen heraus, dass die im CHA₂DS₂-VASc Score enthaltenen Risikofaktoren Alter (pro Jahr), arterielle Hypertonie, Zustand nach Myokardinfarkt (enthalten in vaskuläre Erkrankungen), Schlaganfall/TIA sowie Diabetes mellitus allesamt unabhängige Prädiktoren für eine HFrEF (EF \leq 45%) und somit mit einer verringerten EF assoziiert waren.¹⁰² Allerdings waren Alter und Diabetes mellitus in selbiger Studie auch unabhängige Prädiktoren einer HFpEF, welche zudem im Vergleich häufiger mit dem weiblichen Geschlecht assoziiert war.¹⁰²

Die in der vorliegenden Arbeit demonstrierten signifikant höheren Mittelwerte des LAVI und der E/e'-Ratio bei Patienten mit einer Anamnese von atrialen Arrhythmien konnten die Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen bestätigen. Russo et al. untersuchten 680 mindestens 50-jährige Patienten, alle zu Studienbeginn im Sinusrhythmus befindlich, und stellten in der 32 Patienten umfassenden Gruppe mit neudiagnostiziertem, durch EKG oder Krankenakte bestätigtem, Vorhofflimmern während des Follow-ups eine signifikant höhere E/e'-Ratio sowie einen signifikant höheren LAVI, jeweils im Mittel, fest.⁴¹ Auch in einem Kollektiv von Herzinsuffizienzpatienten konnte eine erhöhte E/e'-Ratio sowie ein erhöhter LAVI bei Patienten demonstriert werden, die Vorhofflimmern entwickelten.¹⁰⁴ Daraus ergibt sich jedoch die Frage, ob es sich bei der Vergrößerung des linken Atriums um die Ursache oder die Folge eines Vorhofflimmerns handelt. In diesem Zusammenhang konnte in einer prospektiven Studie von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern eine signifikante Abnahme des Volumens des linken Atriums und weiterer Parameter der linksatrialen Dimensionen bei denjenigen Patienten nachgewiesen werden, welche im gesamten Follow-up-Zeitraum von fünf Jahren nach erfolgter Kardioversion einen Sinusrhythmus aufwiesen.¹⁰⁵ Im Gegensatz dazu stiegen sowohl der linksatriale Diameter als auch das linksatriale Volumen in der Gruppe, die während des Follow-ups ein Vorhofflimmerrezidiv erlitten.¹⁰⁵ Ein Zusammenhang zwischen den Parametern der diastolischen Funktion, vor allem der linksatrialen Größe, und Vorhofflimmern scheint demnach evident. Eine diastolische Dysfunktion scheint die Entstehung von Vorhofflimmern zu

begünstigen, während ein bestehendes Vorhofflimmern die Parameter der diastolischen Funktion und die linksatrialen Dimensionen beeinflusst.

In der vorliegenden Arbeit war das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion ebenso mit einer signifikant höheren E/e'-Ratio wie mit einem signifikant höheren LAVI assoziiert. Zudem konnte eine inverse Korrelation zwischen GFR (eingeteilt nach Kategorien) und der E/e'-Ratio sowie dem LAVI demonstriert werden. In einer retrospektiven Observationsstudie mit insgesamt 289 eingeschlossenen Patienten, die zur Echokardiographie überwiesen wurden, entdeckten Hee et al. ebenso einen signifikant höheren LAVI bei Patienten mit einer GFR < 60ml/min/1,73m².⁴⁰ In gleicher Studie waren Veränderungen, die auf eine diastolische Dysfunktion hindeuteten, bei Patienten mit einer GFR < 60ml/min/1,73m² signifikant häufiger vorhanden.⁴⁰ Eine Zunahme der E/e'-Ratio und des linksatrialen Diameters mit zunehmender Einschränkung der GFR konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden.^{106, 107} Otsuka et al. konnten diesen Zusammenhang in einem Kollektiv von 242 Patienten mit einer EF ≥ 50% ohne eine Anamnese von Vorhofflimmern, einem akuten Myokardinfarkt bzw. einer Herzinsuffizienz, valvulären Erkrankungen oder Kardiomyopathien feststellen.¹⁰⁶ In einer insgesamt 118 Patienten umfassenden Querschnittsstudie aus Lodz wurden ebenso höhere Mittelwerte der E/e'-Ratio und des Diameters des linken Atriums mit höherem Grad der Niereninsuffizienz nachgewiesen.¹⁰⁷ Allerdings wurden in beiden Studien zahlreiche Patienten mit verschiedenen Komorbiditäten, darunter unter anderem Vorhofflimmern, stattgefundene Myokardinfarkte, eine chronische Herzinsuffizienz, eine EF < 50%¹⁰⁶ bzw. < 45% sowie Patienten mit einem Herzschrittmacher oder ICD und mit malignen Erkrankungen¹⁰⁷, ausgeschlossen. Auch in einem Kollektiv von HFrEF-Patienten konnte eine statistisch signifikante inverse Korrelation von geschätzter GFR und E/e'-Ratio nachgewiesen werden.¹⁰⁸ Die vorliegende Arbeit erweitert diese Studien und demonstriert einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und den Parametern der diastolischen Funktion des Herzens in einem breiteren Patientenkollektiv. Da, wie bereits vorangehend erwähnt, eine diastolische Dysfunktion in der vorliegenden Arbeit mit einer erhöhten Prävalenz von Nierenfunktionseinschränkungen assoziiert war, scheint eine Assoziation aufgrund der zugrundeliegenden Risikofaktoren, die sich sowohl Niereninsuffizienz als auch diastolische Dysfunktion teilen, beispielsweise arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und hohes Patientenalter^{67,79,109}, denkbar. Überdies ist eine Interpretation im Sinne eines komplexen pathophysiologischen Zusammenspiels zwischen kardialer und renaler Funktion, welches vor allem bei Herz- und Niereninsuffizienzpatienten in Form des kardiorenenalen Syndroms beschrieben wurde¹⁰⁹, aber auch bei Vorstufen dieser Erkrankungen (diastolische Dysfunktion als strukturelle Herzerkrankung

ohne Herzinsuffizienzsymptomatik - Stadium B der Herzinsuffizienzklassifikation nach ACCF/AHA²) bestehen könnte, möglich.

5.6 Vergleich von HFpEF und HFrEF hinsichtlich Komorbiditäten, laborchemischer und echokardiographischer Parameter

Verglichen mit der HFrEF-Gruppe wies die Gruppe der HFpEF-Patienten in der vorliegenden Arbeit einen signifikant höheren Anteil an Frauen sowie Individuen mit arterieller Hypertonie auf. Dies steht im Einklang mit verschiedenen zuvor durchgeführten Studien anderer Arbeitsgruppen.^{54-57,110,111} Allerdings ist anzumerken, dass in der vorliegenden Arbeit weibliche Patienten nur etwas mehr als 50% aller HFpEF-Fälle ausmachten. Diese Erkenntnis wurde bereits von anderen Arbeitsgruppen^{55,56} beschrieben und deutet an, dass eine HFpEF Männer und Frauen gleichermaßen betreffen kann. Darüber hinaus konnte auch ein höherer Anteil an adipösen Patienten in der Gruppe der HFpEF-Patienten die Ergebnisse anderer Studien bestätigen^{54,55,57}, ebenso wie die gefundene niedrigere Prävalenz erlittener Myokardinfarkte bei HFpEF-Patienten.^{54,56,110} Im Kollektiv der HFrEF-Patienten war in der vorliegenden Studie der Anteil an Patienten mit einer Raucheranamnese signifikant erhöht, was mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen übereinstimmt.^{57,110} Hinsichtlich der Prävalenz von Diabetes mellitus im Vergleich von HFrEF und HFpEF existieren in der Literatur divergente Resultate. Während eine höhere Prävalenz von Diabetes mellitus bei HFpEF-Patienten beschrieben wurde⁵⁴, wiesen Daten anderer Studien auf eine vergleichbare Prävalenz¹¹¹ oder eine niedrigere Prävalenz^{55,110} im Vergleich mit HFrEF-Patienten hin. In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikant höhere Prävalenz des Vorhandenseins eines koronararteriellen Bypasses im Kollektiv der HFrEF-Patienten bei ähnlich häufig bestehender KHK verglichen mit HFpEF-Patienten demonstriert werden. Damit unterscheiden sich diese Resultate von denen anderer Studien, da sowohl Steinberg et al.⁵⁷, Edelmann et al.⁵⁵ und Yap et al.¹¹⁰ eine zum Teil deutlich höhere Prävalenz einer KHK bei HFrEF-Patienten im Vergleich mit HFpEF-Patienten beschrieben. Dennoch deckt sich der höhere Anteil an koronararteriellen Bypassen in der HFrEF-Gruppe, möglicherweise als Ausdruck einer weiter fortgeschrittenen KHK, mit den Daten früherer Studien, die eine im Vergleich häufigere ischämische Genese der Herzinsuffizienz in diesem Kollektiv beschrieben.^{56,111} Im Vergleich beider Entitäten hinsichtlich der klinischen Symptomatik konnte eine niedrigere durchschnittliche NYHA-Klasse im Kollektiv der HFpEF-Patienten demonstriert werden, auch wenn dies knapp eine statistische Signifikanz verfehlte. Auch Edelmann et al. verglichen in einer retrospektiven Querschnittsstudie insgesamt 4079 HFrEF- und HFpEF-Patienten hinsichtlich der klinischen

Symptomatik und demonstrierten eine im arithmetischen Mittel niedrigere NYHA-Klasse im HFpEF-Kollektiv.⁵⁵ Eine Metaanalyse von insgesamt 31 Studien mit 50991 eingeschlossenen Herzinsuffizienzpatienten beschrieb einen höheren Anteil an Patienten mit den NYHA-Klassen I und II im Kollektiv der HFpEF-Gruppe, wohingegen eine Symptomatik der NYHA-Klasse III bei HFrEF-Patienten häufiger bestand.⁵⁶ Eine Symptomatik der NYHA-Klasse IV war wiederum im Kollektiv der HFpEF-Patienten vergleichsweise häufiger vorhanden.⁵⁶ In nahezu allen durchgeführten Studien verschiedener Arbeitsgruppen war das HFpEF-Kollektiv durch ein höheres Durchschnittsalter charakterisiert.^{54-57,110,111} Während auch in der vorliegenden Arbeit HFpEF-Patienten im Durchschnitt älter als HFrEF-Patienten waren, erreichte dies keine statistische Signifikanz. Ebenso ergaben sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der weiteren untersuchten Komorbiditäten, einschließlich der Prävalenz von Vorhofflimmern, chronischer Niereninsuffizienz, strukturellen Lungenerkrankungen sowie eines Schlaganfalls/TIA bzw. einer Anämie. Studien anderer Arbeitsgruppen bezüglich dieser Komorbiditäten im Vergleich von HFrEF und HFpEF resultierten in divergenten Verteilungsmustern.^{54-57,110,111} Unterschiede zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Arbeitsgruppen und der vorliegenden Studie erklären sich möglicherweise aus Unterschieden im Patientenkollektiv, beispielsweise im Einschluss ausschließlich stationärer Patienten^{57,110,111} sowie hinsichtlich der Altersstruktur. Weiterhin begründen sich Unterschiede durch die Verwendung von verschiedenen HFpEF-Definitionen innerhalb der verschiedenen Arbeitsgruppen^{54-57,110,111} sowie zwischen diesen und der vorliegenden Studie, mit strikteren Kriterien für die Diagnose HFpEF in der vorliegenden Arbeit.

Zudem konnte festgestellt werden, dass die Diagnose HFpEF im klinischen Alltag signifikant seltener gestellt wurde als die Diagnose HFrEF. Die vorliegenden Daten demonstrierten, dass HFrEF zum Großteil (zirka 80%) auch als solche diagnostiziert wurde. Zudem ist es wahrscheinlich, dass zumindest bei den HFrEF-Patienten ohne Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz, die ungeachtet dessen alle drei Medikamente der optimalen medikamentösen Therapie verschrieben bekamen oder mit einer Kombination aus ACE-Hemmer bzw. AT₁-Blocker, Betablocker und Schleifendiuretikum behandelt wurden, die Diagnose einer Herzinsuffizienz bestand, jedoch nicht in die elektronische Krankenakte bzw. den Arztbrief übernommen wurde. In Anbetracht dieser Erkenntnis würden insgesamt über 90% der HFrEF-Patienten auch als Herzinsuffizienzpatienten identifiziert werden. Im Gegensatz dazu war eine Herzinsuffizienzdiagnose bei weniger als 30% der HFpEF-Patienten vorhanden. Obwohl auch die Mehrzahl der HFpEF-Patienten auf kardiologischen Stationen behandelt wurde, ist der signifikant

niedrigere Anteil an kardiologisch betreuten Patienten zu berücksichtigen. Eine hohe Prävalenz einer nicht diagnostizierten HFpEF bei älteren Patienten mit Belastungsdyspnoe⁷² sowie bei älteren multimorbiden und/oder polypharmazierten Patienten⁷¹ konnten allerdings verschiedene Arbeitsgruppen aus den Niederlanden demonstrieren. In Zusammenschau legen diese Studien sowie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Vermutungen nahe, dass erstens die Diagnosestellung einer HFpEF in der klinischen Routine schwierig ist und zweitens, dass das Bewusstsein zur Identifikation einer HFpEF bei Patienten mit Belastungsdyspnoe und einer erhaltenen LVEF in der klinischen Routine bislang noch nicht etabliert zu sein scheint.

Die Unterschiede in der Verteilung der Komorbiditäten sowie in den demographischen Kriterien zwischen HFrEF und HFpEF resultierten in einem unterschiedlich starken Beitrag dieser zum Gesamt-CHA₂DS₂-VASC Score, sodass im Kollektiv der HFpEF-Patienten das weibliche Geschlecht, Diabetes mellitus und eine arterielle Hypertonie, im Kollektiv der HFrEF-Patienten dagegen eine diagnostizierte Herzinsuffizienz sowie vaskuläre Erkrankungen jeweils einen größeren Beitrag leisteten.

Des Weiteren wiesen die 107 identifizierten HFpEF-Patienten in der vorliegenden Arbeit einen geringeren linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (hier nicht in der Definition einer HFpEF enthalten), einen geringeren LAVI sowie geringere NT-proBNP Spiegel, jeweils im Mittel, verglichen mit den insgesamt 207 HFrEF-Patienten auf. Bezog man LVEDD und LAVI jeweils aufeinander, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Herzinsuffizienzgruppen mehr. Dass HFrEF-Patienten durchschnittlich über höhere NT-proBNP Spiegel verfügen, konnte in zahlreichen anderen Studien bereits nachgewiesen werden^{57,62,110,111}, sogar nach Adjustierung von möglichen Confoundern.¹¹² Edelmann et al. und Melenovsky et al. konnten zudem ebenso wie die vorliegende Arbeit eine geringere linksventrikuläre Dilatation, ausgedrückt durch einen niedrigeren LVEDD, bei HFpEF-Patienten dokumentieren, wobei erwähnenswert ist, dass der LVEDD jeweils nicht im Diagnosealgorithmus für HFpEF enthalten war.^{55,62} Letztgenannte Arbeitsgruppe wies weiterhin einen signifikant höheren LAVI sowie größere linksatriale Volumina bei HFrEF-Patienten nach.⁶² Melenovsky et al. interpretierten diese Veränderungen als Ausdruck differierender pathophysiologischer Veränderungen zwischen HFpEF und HFrEF, welche sich nicht nur auf den linken Ventrikel, sondern auch auf das linke Atrium auswirken.⁶² Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bekräftigt und erweitert in der Hinsicht, dass sich das Verhältnis von LVEDD und LAVI bzw. vice versa zwischen beiden Herzinsuffizienzgruppen nicht unterscheidet, was ebenso auf vergleichbare Auswirkungen der jeweiligen Herzinsuffizienzentität auf den linken Vorhof und den linken Ventrikel hindeutet.

Hinsichtlich der Korrelationen der diastolischen Funktionsparameter mit der Nierenfunktion konnten konträre Resultate im Vergleich der beiden Herzinsuffizienzkollektive nachgewiesen werden. Bei HFrEF-Patienten fand sich eine inverse Korrelation zwischen Nierenfunktion und E/e'-Ratio, bei HFpEF-Patienten hingegen eine inverse Korrelation zwischen Nierenfunktion und LAVI. Die detaillierten pathophysiologischen Ursachen für diese Ergebnisse sind unbekannt. Eine Interpretation dahingehend, dass die Nierenfunktion bei HFrEF-Patienten eher mit den akuten Füllungsdrücken und bei HFpEF-Patienten besser mit der chronischen Volumenbelastung korreliert, ist denkbar. Zusammenfassend unterstützen die Resultate der vorliegenden Arbeit die Annahme von verschiedenen zugrundeliegenden pathophysiologischen Veränderungen von HFpEF und HFrEF, da sich beide Krankheitsbilder hinsichtlich demographischer Variablen, der Prävalenz von Komorbiditäten (insbesondere arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Raucher- sowie Myokardinfarktanamnese) sowie laborchemischer und echokardiographischer Parameter unterscheiden.

5.7 Myokardiales Remodeling und diastolische Funktion

Patienten ohne diastolische Dysfunktion verfügten in der vorliegenden Arbeit über ein gemischtes Bild der linksventrikulären Geometrie, wobei ein konzentrisches Remodeling die häufigste Form des myokardialen Phänotyps darstellte. Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion waren in der vorliegenden Arbeit sowohl bei asymptomatischen als auch bei symptomatischen Patienten mit einer Zunahme der Prävalenz des konzentrischen Remodelings bei abnehmender Häufigkeit einer konzentrischen Hypertrophie assoziiert. Die Prävalenz der konzentrischen Hypertrophie nahm erst bei fortgeschrittener diastolischer Dysfunktion in beiden Subkollektiven zu. Die Mehrheit der Patienten mit Anzeichen für bzw. einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion verfügte allerdings nicht über echokardiographische Veränderungen im Sinne einer linksventrikulären Hypertrophie. Nur in den beiden Herzinsuffizienzsubkollektiven sowie bei symptomatischen Patienten mit fortgeschrittener diastolischer Dysfunktion lag bei mehr als der Hälfte der Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie vor. Bei HFrEF-Patienten war eine exzentrische Hypertrophie die häufigste Form des ventrikulären Remodelings, dennoch konnte bei etwa einem Drittel dieser Patienten eine konzentrische Hypertrophie nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu war der Remodelingphänotyp bei HFpEF-Patienten mehrheitlich durch eine konzentrische Hypertrophie gekennzeichnet, ein konzentrisches Remodeling lag allerdings auch bei einem Drittel der HFpEF-Patienten vor. Eine erhöhte Prävalenz eines geschlechtsspezifisch erhöhten LVMI bei gleichzeitig erhöhter RWD (konzentrische Hypertrophie) war mit einer fortgeschrittenen diastolischen

Dysfunktion sowie HFpEF assoziiert. Das Vorliegen einer konzentrischen Hypertrophie ist allerdings nicht gleichzusetzen mit dem Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion bzw. HFpEF. Die Resultate der vorliegenden Arbeit interpretierend scheint eine diastolische Dysfunktion stärker von der RWD als von der LVM abhängig zu sein.

Bislang existieren nach Wissen des Autors der vorliegenden Arbeit keine Untersuchungen bezüglich des echokardiographisch bestimmten myokardialen Remodelingphänotyps von Patienten mit verschiedenen Stadien einer diastolischen Dysfunktion, jedoch ohne Herzinsuffizienzsymptomatik. Eine Assoziation von linksventrikulärer Hypertrophie und diastolischer Dysfunktion wird von verschiedenen Autoren beschrieben^{1,34,43}, obwohl die zugrundeliegenden Mechanismen bislang nicht eindeutig identifiziert werden konnten.^{1,34,43} Anhand der Daten einer randomisiert ausgewählten Bevölkerungsstichprobe von insgesamt 539 Bewohnern aus dem Norden Belgiens beschrieben Kuznetsova et al. eine Zunahme der RWD sowie des LVMI bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion, insbesondere solchen mit einer E/e'-Ratio > 8,5, im Vergleich zu Patienten mit normaler diastolischer Funktion.¹¹³ In der MONICA Augsburg Studie konnte ebenso eine höhere LVM sowie ein höherer LVMI bei Patienten mit jeglichen diastolischen Anomalitäten bzw. diastolischer Dysfunktion nachgewiesen werden.⁶⁷ Zudem wiesen die erwähnten Patientengruppen signifikant höhere septale und posteriore Wanddicken auf, was eine höhere relative Wanddicke nahelegen könnte.⁶⁷ In beiden Studien wurde aber keine Einteilung des ventrikulären Remodeling vorgenommen.^{67,113} Chillo et al. konnten zudem demonstrieren, dass bei afrikanischen Patienten mit bestehendem Diabetes mellitus Typ II eine Zunahme der RWD statistisch signifikant mit der E/e'-Ratio und der Dezelerationszeit der E-Welle sowie invers mit systolischen Funktionsparametern korreliert und somit mit einer systolischen und diastolischen Dysfunktion assoziiert war.¹¹⁴ Eine Zunahme der Herzinsuffizienzinzidenz bei Patienten mit konzentrischem Remodeling im Vergleich zu Patienten mit normaler linksventrikulärer Geometrie ergaben Analysen des Patientenkollektivs der Cardiovascular Health Study.¹¹⁵ Diese Studien weisen ebenso daraufhin, dass eine diastolische Dysfunktion häufig mit einer Zunahme der RWD sowie der LVM und damit auch mit einem pathologischen linksventrikulären Remodeling assoziiert ist.

Hinweise auf Unterschiede im ventrikulären Remodeling zwischen HFpEF und HFrEF konnten verschiedene Studien darlegen. In einer retrospektiven Analyse der Population der ARIC (Atherosclerotic Risk In Communities) Studie waren jeweils nach multivariater Adjustierung nur eine konzentrische Hypertrophie mit einer diastolischen Dysfunktion bzw. eine exzentrische Hypertrophie mit einer systolischen Dysfunktion assoziiert.¹¹⁶ In einer retrospektiven

Kohortenstudie mit insgesamt 180 stationär behandelten Herzinsuffizienzpatienten aus Japan konnte ein signifikanter Unterschied zwischen HFrEF und HFpEF hinsichtlich einer konzentrischen Geometrie, welche deutlich häufiger bei HFpEF-Patienten bestand, doch nicht bezüglich einer linksventrikulären Hypertrophie nachgewiesen werden.¹¹⁷ In selbiger Studie war zudem die RWD in der multivariaten Regressionsanalyse der Parameter mit dem höchsten Risiko für HFpEF (Odds Ratio \approx 18).¹¹⁷ Untersuchungen der Framingham Kohorte zeigten, dass die HFrEF-Inzidenz bei Patienten mit exzentrischer Hypertrophie am größten ist, wohingegen Patienten mit konzentrischer Hypertrophie ein hohes HFpEF-Risiko aufwiesen.¹¹⁸ Eine exzentrische Hypertrophie war im Vergleich zu Patienten mit normaler linkventrikulärer Geometrie nach multivariater Adjustierung in der Framingham Kohorte mit einem mehr als doppelt so hohen Risiko für die Entwicklung einer HFrEF assoziiert.¹¹⁸ Zudem ergab die multivariate Analyse für die Entwicklung einer HFpEF einen wachsenden Risikogradienten von konzentrischem Remodeling zu konzentrischer Hypertrophie.¹¹⁸ Jedoch besaßen Patienten der Framingham Kohorte mit einer exzentrischen Hypertrophie ein vergleichbar großes HFpEF-Risiko wie solche mit konzentrischer Hypertrophie.¹¹⁸ Ebenso waren nur diese beiden Formen des ventrikulären Remodelings mit einem signifikant erhöhten HFpEF-Risiko assoziiert.¹¹⁸ Hinsichtlich des Remodelingphänotyps der HFpEF verglich Shah Daten aus acht Registern bzw. epidemiologischen Studien sowie aus sechs klinischen Studien, von denen insgesamt nur fünf eine Einteilung der linksventrikulären Geometrie vornahmen, und demonstrierte im Studienvergleich ein sehr heterogenes Bild des myokardialen Remodelings.¹¹⁹ Im Vergleich mit den Studien mit gleichem EF-Grenzwert für die Diagnose HFpEF wie in der vorliegenden Arbeit zeigten sich Gemeinsamkeiten mit der ARIC/Jackson Studie und dem Northwestern HFpEF Register, in denen jeweils die konzentrische Hypertrophie die höchste Prävalenz aufwies, gefolgt vom konzentrischen Remodeling.¹¹⁹ Konträre Ergebnisse wurden dagegen in der Olmsted County Kohorte beschrieben, in der in absteigender Häufigkeit eine normale Geometrie, ein konzentrisches Remodeling, eine konzentrische Hypertrophie sowie eine exzentrische Hypertrophie vorlagen.¹¹⁹ Analysen des TOPCAT-Patientenkollektivs unterstützen trotz niedrigerem EF-Cut-Off (\geq 45%) die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, da auch dort eine konzentrische Hypertrophie vor dem konzentrischen Remodeling am häufigsten bei HFpEF-Patienten zu beobachten war.¹²⁰ Diese Beobachtungen konnten in anderen klinischen Studien nicht dokumentiert werden, dennoch war eine exzentrische Hypertrophie in jeglichen Studien am seltensten.¹¹⁹ Die Ursachen für die teils konträren Ergebnisse hinsichtlich des ventrikulären Remodelings zwischen den verschiedenen Studien sind nicht geklärt. Demographische Unterschiede in den Patientenkollektiven, auch hinsichtlich der ethnischen Herkunft, sowie

Disparitäten bezüglich der Häufigkeit von Komorbiditäten und der Definition der HFpEF scheinen zumindest mitverantwortlich zu sein.^{119,120} Alle erwähnten Studien und auch die vorliegende Arbeit einschließlich scheinen HFpEF und HFrEF jeweils durch spezielle Muster des ventrikulären Remodelings gekennzeichnet zu sein, wobei erstere überwiegend durch eine konzentrische Hypertrophie, letztere hingegen mehrheitlich durch eine exzentrische Hypertrophie charakterisiert ist. Diese Unterschiede können wiederum Ausdruck unterschiedlicher zugrundeliegender pathophysiologischer Mechanismen zwischen beiden Krankheitsbildern sein.

Dass die Ausprägung des ventrikulären Remodelings nicht starr ist, sondern vielmehr dynamischen Veränderungen unterliegt, konnten Lieb et al. in der Framingham Nachkommen Studie feststellen.³⁷ Bei knapp über der Hälfte aller 4492 beobachteten Fälle bzw. bei knapp einem Drittel der Patienten mit pathologischem Remodeling veränderte sich das ventrikuläre Remodeling vier Jahre nach der Ausgangsuntersuchung nicht.³⁷ Eine Progression von normaler Geometrie bzw. konzentrischem Remodeling zu konzentrischer und exzentrischer Hypertrophie wurde jeweils in weniger als 10% der Patienten festgestellt.³⁷ Während etwa 50% der Patienten mit konzentrischem Remodeling bzw. exzentrischer Hypertrophie in der Ausgangsuntersuchung über eine normale Geometrie in der Follow-up Untersuchung nach 4 Jahren verfügten, lag der Anteil von Patienten, bei denen ein Übergang von konzentrischer Hypertrophie zu normaler Geometrie zu beobachten war, bei weniger als 30%.³⁷ Diese Daten implizieren ein erhöhtes Potential zur Reversibilität sowohl des konzentrischen Remodelings als auch der exzentrischen Hypertrophie gegenüber der konzentrischen Hypertrophie. Das Vorhandensein einer exzentrischen und konzentrischen Hypertrophie war zudem in der Framingham Nachkommen Studie mit dem höchsten Risiko für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz bzw. KHK-assoziiertes Tod) verbunden.³⁷ In Zusammenschau scheinen vor allem Patienten mit einer exzentrischen sowie konzentrischen Hypertrophie über ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz zu verfügen, letztere insbesondere für HFpEF. Bedeutsam könnten diese Ergebnisse vor allem für Patienten mit PDD und zugleich bestehender konzentrischer Hypertrophie sein, da diese potentiell ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz aufweisen könnten.

5.8 Pharmakotherapie

Hinsichtlich der bestehenden pharmakologischen Therapie wurden weit über 90% der HFrEF-Patienten der vorliegenden Arbeit mit einem β -Blocker behandelt. Gleiches gilt für eine Therapie mit einem Medikament entweder aus der Gruppe der ACE-Hemmer oder der AT₁-Blocker, sodass mehr als 90% der Patienten mit einer Kombination aus den beiden Medikamentengruppen behandelt wurden, die für alle HFrEF-Patienten unabhängig von der klinischen Symptomatik empfohlen wurden. Ein Mineralokortikoidantagonist war in fast 60% dieser Patienten Bestandteil der Medikation, sodass insgesamt 56,5%, unter Beachtung von erfassten Kontraindikationen sogar etwa drei Viertel, der HFrEF-Patienten entsprechend der optimalen leitliniengerechten medikamentösen Therapie (jeweils Klasse IA-Empfehlungen in den im Untersuchungszeitraum gültigen ESC-Leitlinien)¹ behandelt wurden. Auch bei HFpEF-Patienten waren Pharmaka aus der Gruppe der β -Blocker die am häufigsten verschriebenen Medikamente, ein Großteil wurde allerdings auch mit einem ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker behandelt. Signifikante Unterschiede zwischen HFrEF und HFpEF ergaben sich bezüglich der Behandlung mit Schleifendiuretika, Digitalisglykosiden sowie Calciumantagonisten, erstere beiden wurden bei HFrEF- und letztgenannte Medikamentengruppe bei HFpEF-Patienten häufiger verschrieben, jedoch nicht hinsichtlich der Verordnung eines Präparates aus der Familie der Statine, Thrombozytenaggregationshemmer, Antiarrhythmika, oralen Antikoagulantien sowie von ASS.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Mehrheit der HFrEF-Patienten leitliniengemäß mit einer optimalen pharmakologischen Therapie behandelt wurde, wobei dies vor allem durch die Mineralokortikoidantagonisten limitiert wurde. Eine mögliche Erklärungsursache sind die Kontraindikationen der Mineralokortikoidantagonisten, allen voran höhergradige chronische Einschränkungen der Nierenfunktion, die in dem untersuchten Kollektiv eine hohe Prävalenz aufwiesen, sowie ein akutes Nierenversagen mit jeweils konsekutiven Störungen des Elektrolythaushaltes. Aufgrund des Nichtvorhandenseins einer evidenzbasierten leitliniengerechten Therapie der HFpEF wurden erwartungsgemäß HFrEF-Patienten signifikant häufiger mit einem ACE-Hemmer, β -Blocker und Mineralokortikoidantagonisten, jeweils Bestandteil der evidenzbasierten Therapie der HFrEF, therapiert. Dass auch die Mehrheit der Patienten im HFpEF-Kollektiv mit einem Medikament aus den Gruppen der ACE-Hemmer/AT₁-Blocker und β -Blocker behandelt wurden, kann als Resultat einer bestehenden arteriellen Hypertonie bei nahezu sämtlichen Patienten dieses Kollektivs gewertet werden. Über die Gründe für die vergleichbar häufigere Therapie der HFpEF-Patienten mit einem Pharmakon der Gruppe der AT₁-Blocker kann nur spekuliert werden, allerdings werden diese in der Therapie der HFrEF

nur bei Patienten mit einer Intoleranz gegenüber den ACE-Hemmern empfohlen.¹ Eine wahrscheinliche Erklärung für die geringere Häufigkeit von Calciumantagonisten bei HFrEF-Patienten könnte die Tatsache sein, dass diese mit Ausnahme von Amlodipin und Felodipin über negativ inotrope Effekte verfügen und somit eine Herzinsuffizienz mit reduzierter EF weiter verschlechtern können.¹ Im Gegensatz dazu verfügten Calciumantagonisten bei HFpEF-Patienten nicht über negative Effekte auf den primären Endpunkt aus Gesamtmortalität oder Hospitalisation aufgrund der Herzinsuffizienz.¹²¹ Darüber hinaus könnte auch eine schwieriger einzustellende arterielle Hypertonie im HFpEF-Kollektiv mitverantwortlich sein, da eine fortgeschrittene HFrEF häufiger mit hypotonen Blutdruckwerten assoziiert ist.^{2,55} Gemäß den 2012 veröffentlichten ESC-Leitlinien konnten zwei kleine Studien Verbesserungen der Belastbarkeit und Symptomatik durch den Calciumkanalblocker Verapamil bei HFpEF-Patienten andeuten.¹ Eine Ursache der häufigeren Verschreibung von Digitalisglykosiden bei HFrEF-Patienten findet sich ebenso in den ESC-Leitlinien, in welchen diese Substanzen in spezifischen Konstellationen zur Verminderung herzinsuffizienzbezogener Hospitalisationen empfohlen werden (Klasse IIb Evidenzlevel B).¹ Dass keine signifikanten Unterschiede zwischen HFpEF und HFrEF bezüglich des Vorhandenseins von ASS, Antiarrhythmika, zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmern, oralen Antikoagulantien sowie Statinen bestanden, ist als Folge einer ähnlichen Prävalenz von Komorbiditäten, hauptsächlich einer KHK und Vorhofflimmern/-flattern, anzusehen, die in beiden Kollektiven gleichwertig therapiert werden. Die geringere Häufigkeit von verschriebenen Schleifendiuretika bei HFpEF-Patienten erscheint möglicherweise durch die etwas geringere klinische Symptomatik (NYHA-Klasse) erklärbar. Weiterhin könnte dies auch Ausdruck dafür sein, dass dieses Syndrom häufig nicht diagnostiziert und somit keine entsprechende symptomverbessernde Therapie mittels Diuretika eingeleitet wird.

Analysen der Daten des Deutschen Kompetenznetzes Herzinsuffizienz durch Edelmann et al. ergaben ebenfalls, dass im Kollektiv der HFpEF-Patienten signifikant seltener Diuretika verschrieben wurden (52,6% vs. 79,5% im Kollektiv der HFrEF-Patienten, $p < 0,001$), bei einer zugleich signifikant geringeren klinischen Symptomatik und seltener auskultierbaren pulmonalen Rasselgeräuschen, aber häufigerer Existenz peripherer Ödeme im Vergleich zu HFrEF-Patienten.⁵⁵ Des Weiteren beschrieben auch Yap et al., dass Diuretika bei HFpEF-Patienten signifikant seltener Bestandteil der Entlassungsmedikation waren¹¹⁰, während Melenovsky et al. eine signifikant geringere Dosierung von Schleifendiuretika bei durchschnittlich geringerer NYHA-Klasse im untersuchten HFpEF-Kollektiv verglichen mit HFrEF-Patienten vorfanden.⁶² In beiden letztgenannten Studien waren jeweils β -Blocker die Pharmaka (verglichen mit ACE-

Hemmern, AT₁-Blockern und Mineralokortikoidantagonisten), welche sich am häufigsten in der Medikation sowohl von HFrEF- als auch von HFpEF-Patienten befanden.^{62,110} Untersuchungen in speziellen HFrEF-Kollektiven beschrieben auch β -Blocker als die häufigste singuläre Pharmakongruppe.¹²²⁻¹²⁴ Dass Mineralokortikoidantagonisten unter HFrEF-Patienten seltener in der Medikation enthalten waren als β -Blocker oder eine Substanz aus den Gruppen der ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker, beschrieben unterschiedliche Arbeitsgruppen übereinstimmend.^{55,62,110,122,123} Heywood et al. demonstrierten basierend auf Daten der prospektiven IMPROVE-HF Studie, dass der Anteil an Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber den Mineralokortikoidantagonisten mehr als 2,5-fach über dem Anteil der Patienten mit einer solchen gegenüber β -Blockern oder ACE-Hemmern bzw. AT₁-Blockern liegt.¹²² Eine Analyse der Prävalenz einer optimalen medikamentösen Therapie bei Herzinsuffizienzpatienten mit einer EF \leq 45% wurde durch Atwater et al. durchgeführt.¹²³ Mineralokortikoidantagonisten waren auch in dieser Kohorte die Medikamentengruppe mit dem größten Anteil an Patienten, die eine Kontraindikation gegen eine der mit einer Klasse I-A Indikation empfohlenen Medikamentengruppen in den zum Untersuchungszeitpunkt gültigen ESC-Leitlinien aufwiesen.¹²³ Die Prävalenz der leitliniengetreuen pharmakologischen Therapie wurde von den Autoren mit 44% angegeben¹²³ und war somit geringer ist als in der vorliegenden Arbeit. Nach Ausschluss von Patienten mit Kontraindikationen gegen spezifische Pharmaka stieg der Anteil an Patienten mit einer leitliniengetreuen pharmakologischen Therapie auf 72%¹²³, ein Wert, der dem der vorliegenden Arbeit von fast 75% gleichwertig ist. Allerdings ist dabei zu beachten, dass in der Mehrheit der vorangehend erwähnten Studien der Untersuchungszeitraum vor Veröffentlichung der Leitlinien von ESC (2012¹) und ACCF/AHA (2013²) lag, in denen die Empfehlung zur Therapie von HFrEF-Patienten mit Mineralokortikoidantagonisten hochgestuft und erweitert wurde.^{1,2,122-127}

6. Schlussfolgerungen

Im Folgenden sollen die eingangs aufgestellten Hypothesen zusammenfassend beantwortet werden:

1. Es konnte demonstriert werden, dass die Kombination aus klinischer Symptomatik anhand der NYHA-Klassifikation und dem CHA₂DS₂-VASC Score als Ausdruck des kardiovaskulären Risikoprofils helfen kann, Patienten mit einem hohen Risiko für systolische und diastolische Funktionsstörungen zu identifizieren.
2. Eine statistisch signifikante positive Korrelation von echokardiographischen Parametern der diastolischen Funktion (E/e'-Ratio und LAVI) mit dem CHA₂DS₂-VASC Score konnte sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei symptomatischen Patienten nachgewiesen werden.
3. Hinsichtlich des echokardiographischen Remodelingphänotyps konnten distinkte Muster zwischen verschiedenen Patientengruppen identifiziert werden. Patienten mit Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion verfügten über eine erhöhte Prävalenz von konzentrischem Remodeling. Ein Prävalenzanstieg der konzentrischen Hypertrophie fand sich erst bei fortgeschrittener diastolischer Dysfunktion. Eine diastolische Dysfunktion scheint somit stärker von der relativen Wanddicke als von der LVM abhängig zu sein. HFrEF war vor allem durch eine exzentrische Hypertrophie, HFpEF hingegen in der Mehrheit durch eine konzentrische Hypertrophie gekennzeichnet.
4. In der überwiegenden Mehrheit der identifizierten HFpEF-Patienten war die Diagnose einer Herzinsuffizienz zuvor nicht bekannt, sodass von einer hohen Dunkelziffer an HFpEF-Patienten auszugehen ist.

Die Herzinsuffizienz ist ein komplexes klinisches Syndrom und erfordert Zugang zur Echokardiographie für die Diagnosestellung. Aufgrund des Nichtvorhandenseins von einheitlichen Diagnosekriterien und der Überlagerung von Symptomen der häufig begleitenden Komorbiditäten gestaltet sich die Diagnose der HFpEF in der klinischen Routine schwierig und wird somit häufig nicht gestellt. Ebenfalls existieren keine einheitlichen Kriterien einer diastolischen Dysfunktion, jedoch verfügen Patienten mit einer diastolischen Funktionsstörung, auch wenn sie keinerlei klinische Symptomatik aufweisen, über ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Der CHA₂DS₂-VASC Score als schnell und einfach zu bestimmender Risikoscore ermöglicht die Identifikation von Patientengruppen mit hohem Risiko für eine Herzinsuffizienz (HFpEF und HFrEF) und korreliert zudem mit echokardiographischen

Parametern der systolischen und diastolischen Funktion. Bedeutsam können diese Ergebnisse vor allem in der Primärversorgung sein, wo die Patienten zuerst vorstellig werden, die Echokardiographie aber häufig nicht direkt zur Verfügung steht. Insbesondere Patienten mit Belastungsdyspnoe unklarer Genese und einem CHA₂DS₂-VASc Score > 3 sollten zur Echokardiographie überwiesen werden, da die Prävalenz einer Herzinsuffizienz in diesem Kollektiv hoch ist. Eine Differenzierung zwischen HFrEF und HFpEF durch den CHA₂DS₂-VASc Score ist allerdings nicht möglich. Einheitliche Kriterien zur Definition einer diastolischen Dysfunktion und HFpEF sind notwendig, um die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien zu verbessern und die Diagnosen in der klinischen Routine zu etablieren. Dies könnte zudem helfen, Therapieoptionen für eine diastolische Dysfunktion und insbesondere für die HFpEF zu evaluieren.

7. Literaturverzeichnis

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. 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 J Heart Fail* 2012;14:803-69.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:e240-327.
3. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11:404-15.
4. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113:646-59.
5. Borlaug BA. Heart failure with preserved and reduced ejection fraction: different risk profiles for different diseases. *Eur Heart J* 2013;34:1393-5.
6. Zugck C, Müller A, Helms TM, Wildau HJ, Becks T, Hacker J, Haag S, Goldhagen K, Schwab JO. Gesundheitsökonomische Bedeutung der Herzinsuffizienz: Analyse bundesweiter Daten. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135:633-8.
7. Edelmann F. Epidemiologie und Prognose der Herzinsuffizienz. *Herz* 2015;40:176-84.
8. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614-9.
9. Murphy NF, Simpson CR, McAlister FA, Stewart S, MacIntyre K, Kirkpatrick M, Chalmers J, Redpath A, Capewell S, McMurray JJ. National survey of the prevalence, incidence, primary care burden, and treatment of heart failure in Scotland. *Heart* 2004;90:1129-36.
10. Bytyçi I, Bajraktari G. Mortality in heart failure patients. *Anadolu Kardiyol Derg* 2015;15:63-8.
11. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-402.

12. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D, Study FH. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:3068-72.
13. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2014. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2015. (Accessed February 10, 2016, at <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus.html>.)
14. Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:269-75.
15. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* 2009;360:1418-28.
16. Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, Schreiner GC, Chen J, Bradley EH, Wang Y, Wang Y-F, Lin Z, Straube BM, Rapp MT, Normand SL, Drye EE. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:407-13.
17. Laribi S, Aouba A, Nikolaou M, Lassus J, Cohen-Solal A, Plaisance P, Pavillon G, Jois P, Fonarow GC, Jouglu E, Mebazaa A. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail* 2012;14:234-9.
18. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001;22:1318-27.
19. Todesursachen in Deutschland 2014. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2016. (Accessed February 2, 2016 at <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>.)
20. Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung* 2002;31:262-70.
21. Lund LH, Donal E, Oger E, Hage C, Persson H, Haugen-Löfman I, Ennezat PV, Sportouch-Dukhan C, Drouet E, Daubert JC, Linde C. Association between cardiovascular vs. non-cardiovascular co-morbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014;16:992-1001.
22. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J* 2006;151:444-50.
23. Muntwyler J, Abetel G, Gruner C, Follath F. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J* 2002;23:1861-6.

24. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003;89:605-9.
25. Scrutinio D, Lagioia R, Ricci A, Clemente M, Boni L, Rizzon P. Prediction of mortality in mild to moderately symptomatic patients with left ventricular dysfunction: The role of the New York Heart Association classification, cardiopulmonary exercise testing, two-dimensional echocardiography and Holter monitoring. *Eur Heart J* 1994;15:1089-95.
26. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:320-32.
27. Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure: management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006;113:2851-60.
28. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-70.
29. Cameli M, Mondillo S, Solari M, Righini FM, Andrei V, Contaldi C, De Marco E, Di Mauro M, Esposito R, Gallina S, Montisci R, Rossi A, Galderisi M, Nistri S, Agricola E, Mele D. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: from ejection fraction to torsion. *Heart Fail Rev* 2016;21:77-94.
30. Prastaro M, D'Amore C, Paolillo S, Losi M, Marciano C, Perrino C, Ruggiero D, Gargiulo P, Savarese G, Trimarco B, Perrone Filardi P. Prognostic role of transthoracic echocardiography in patients affected by heart failure and reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev* 2015;20:305-16.
31. Ford I, Robertson M, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Tavazzi L, Swedberg K, SHIFT Investigators. Top ten risk factors for morbidity and mortality in patients with chronic systolic heart failure and elevated heart rate: The SHIFT Risk Model. *Int J Cardiol* 2015;184:163-9.
32. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, Portnay EL, Marshalko SJ, Radford MJ, Krumholz HM. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:736-42.
33. Schmidt AG, Pieske B. Die diastolische Herzinsuffizienz - Pathophysiologische Grundlagen, diagnostische Strategien, therapeutische Optionen. *J Kardiol* 2012;19:107-17.
34. Heinzl FR, Hohendanner F, Jin G, Sedej S, Edelmann F. Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* (1985) 2015;119:1233-42.

35. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Ambriz E, Patel R, Quinones MA, Nagueh SF. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1223-6.
36. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, Bailey KR, Tsang TS. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients \geq 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2005;96:832-6.
37. Lieb W, Gona P, Larson MG, Aragam J, Zile MR, Cheng S, Benjamin EJ, Vasan RS. The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:870-8.
38. Tamura H, Watanabe T, Nishiyama S, Sasaki S, Arimoto T, Takahashi H, Shishido T, Miyashita T, Miyamoto T, Nitobe J, Hirono O, Kubota I. Increased left atrial volume index predicts a poor prognosis in patients with heart failure. *J Card Fail* 2011;17:210-6.
39. Leung DY, Chi C, Allman C, Boyd A, Ng AC, Kadappu KK, Leung M, Thomas L. Prognostic implications of left atrial volume index in patients in sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2010;105:1635-9.
40. Hee L, Nguyen T, Whatmough M, Descallar J, Chen J, Kapila S, French JK, Thomas L. Left atrial volume and adverse cardiovascular outcomes in unselected patients with and without CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1369-76.
41. Russo C, Jin Z, Sera F, Lee ES, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR. Left Ventricular Systolic Dysfunction by Longitudinal Strain Is an Independent Predictor of Incident Atrial Fibrillation: A Community-Based Cohort Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e003520.
42. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Schultheiss HP, Pauschinger M, Tschöpe C. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation* 2007;116:637-47.
43. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-93.
44. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV, Zambanini A, O'Brien E, Chaturvedi N, Lyons S, Byrd S, Poulter NR, Sever PS, Mayet J. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy. *Eur Heart J* 2010;31:747-52.
45. Olson JM, Samad BA, Alam M. Prognostic value of pulse-wave tissue Doppler parameters in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2008;102:722-5.

46. Acil T, Wichter T, Stypmann J, Janssen F, Paul M, Grude M, Scheld HH, Breithardt G, Bruch C. Prognostic value of tissue Doppler imaging in patients with chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2005;103:175-81.
47. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. 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* 2007;28:2539-50.
48. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
49. Somaratne JB, Berry C, McMurray JJ, Poppe KK, Doughty RN, Whalley GA. The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2009;11:855-62.
50. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260-9.
51. Hamaguchi S, Kinugawa S, Sobirin MA, Goto D, Tsuchihashi-Makaya M, Yamada S, Yokoshiki H, Tsutsui H. Mode of death in patients with heart failure and reduced vs. preserved ejection fraction: report from the registry of hospitalized heart failure patients. *Circ J* 2012;76:1662-9.
52. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail* 2008;1:91-7.
53. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
54. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XH, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:998-1005.
55. Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, Durstewitz K, Angermann CE, Düngen HD, Scheffold T, Zugck C, Maisch B, Regitz-Zagrosek V, Hasenfuss G, Pieske BM, Wachter R. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2011;100:755-64.
56. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:1750-7.

57. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, Hernandez AF, Fonarow GC. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012;126:65-75.
58. Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies. *Circ Res* 2014;115:79-96.
59. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670-9.
60. Wachter R. Diastolische Herzinsuffizienz und Multimorbidität. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140:402-5.
61. Ohara T, Iwano H, Thohan V, Kitzman DW, Upadhyya B, Pu M, Little WC. Role of Diastolic Function in Preserved Exercise Capacity in Patients with Reduced Ejection Fractions. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1184-93.
62. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2015;8:295-303.
63. Tschöpe C, Westermann D. Heart failure with normal ejection fraction: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Herz* 2009;34:89-96.
64. Basaraba JE, Barry AR. Pharmacotherapy of heart failure with preserved ejection fraction. *Pharmacotherapy* 2015;35:351-60.
65. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
66. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977-82.
67. Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, Döring A, Broeckel U, Riegger G, Schunkert H. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community: Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 2003;24:320-8.
68. Shan J, Zhang L, Holmes AA, Taub CC. The Impact of Race on the Prognosis of Preclinical Diastolic Dysfunction: A Large Multiracial Urban Population Study. *Am J Med* 2016;129:222.e1-222.e10.
69. Vogel MW, Slusser JP, Hodge DO, Chen HH. The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Circ Heart Fail* 2012;5:144-51.

70. Correa de Sa DD, Hodge DO, Slusser JP, Redfield MM, Simari RD, Burnett JC, Chen HH. Progression of preclinical diastolic dysfunction to the development of symptoms. *Heart* 2010;96:528-32.
71. van Mourik Y, Bertens LC, Cramer MJ, Lammers JW, Reitsma JB, Moons KG, Hoes AW, Rutten FH. Unrecognized heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in frail elderly detected through a near-home targeted screening strategy. *J Am Board Fam Med* 2014;27:811-21.
72. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014;16:772-7.
73. Echouffo-Tcheugui JB, Greene SJ, Papadimitriou L, Zannad F, Yancy CW, Gheorghiu M, Butler J. Population risk prediction models for incident heart failure: a systematic review. *Circ Heart Fail* 2015;8:438-47.
74. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
75. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
76. Naccarelli GV, Panaccio MP, Cummins G, Tu N. CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk factors to predict first cardiovascular hospitalization among atrial fibrillation/atrial flutter patients. *Am J Cardiol* 2012;109:1526-33.
77. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, Rasmussen LH, Larsen TB, Lip GY. Assessment of the CHA2DS2-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation. *JAMA* 2015;314:1030-8.
78. Sciacqua A, Perticone M, Tripepi G, Tassone EJ, Cimellaro A, Mazzaferro D, Sesti G, Perticone F. CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores are independently associated with incident atrial fibrillation: the Catanzaro Atrial Fibrillation Project. *Intern Emerg Med* 2015;10:815-21.
79. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl* 2013;3:1-150.
80. Oluleye OW, Rector TS, Win S, McMurray JJ, Zile MR, Komajda M, McKelvie RS, Massie B, Carson PE, Anand IS. History of atrial fibrillation as a risk factor in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014;7:960-6.

81. Khoo CW, Krishnamoorthy S, Lim HS, Lip GY. Assessment of left atrial volume: a focus on echocardiographic methods and clinical implications. *Clin Res Cardiol* 2011;100:97-105.
82. Mann CJ. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg Med J* 2003;20:54-60.
83. Ho PM, Peterson PN, Masoudi FA. Evaluating the evidence: is there a rigid hierarchy? *Circulation* 2008;118:1675-84.
84. Shahian DM, Liu X, Meyer GS, Normand SL. Comparing teaching versus nonteaching hospitals: the association of patient characteristics with teaching intensity for three common medical conditions. *Acad Med* 2014;89:94-106.
85. Kaufmann BA, Goetschalckx K, Min SY, Maeder MT, Bucher U, Nietlispach F, Bernheim AM, Pfisterer ME, Brunner-La Rocca HP. Improvement in left ventricular ejection fraction and reverse remodeling in elderly heart failure patients on intense NT-proBNP-guided therapy. *Int J Cardiol* 2015;191:286-93.
86. Weiner RB, Baggish AL, Chen-Tournoux A, Marshall JE, Gaggin HK, Bhardwaj A, Mohammed AA, Rehman SU, Barajas L, Barajas J, Gregory SA, Moore SA, Semigran MJ, Januzzi JL. Improvement in structural and functional echocardiographic parameters during chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: mechanistic insights from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) study. *Eur J Heart Fail* 2013;15:342-51.
87. Francis GS, Johnson TH, Ziesche S, Berg M, Boosalis P, Cohn JN. Marked spontaneous improvement in ejection fraction in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1990;89:303-7.
88. Elliott L, Fidler C, Ditchfield A, Stissing T. Hypoglycemia Event Rates: A Comparison Between Real-World Data and Randomized Controlled Trial Populations in Insulin-Treated Diabetes. *Diabetes Ther* 2016;7:45-60.
89. Hannan EL. Randomized clinical trials and observational studies: guidelines for assessing respective strengths and limitations. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:211-7.
90. von Scheidt W, Zugck C, Pauschinger M, Hambrecht R, Bruder O, Hartmann A, Rauchhaus M, Zahn R, Brachmann J, Tebbe U, Neumann T, Strasser RH, Böhm M, Störk S, Hochadel M, Heidemann P, Senges J. Characteristics, management modalities and outcome in chronic systolic heart failure patients treated in tertiary care centers: results from the Evidence based Treatment in Heart Failure (EVITA-HF) registry. *Clin Res Cardiol* 2014;103:1006-14.
91. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med* 2002;162:1682-8.

92. Shahgaldi K, Gudmundsson P, Manouras A, Brodin LA, Winter R. Visually estimated ejection fraction by two dimensional and triplane echocardiography is closely correlated with quantitative ejection fraction by real-time three dimensional echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:41.
93. Dhingra R, Vasan RS. Age as a risk factor. *Med Clin North Am* 2012;96:87-91.
94. Böhm M, Robertson M, Ford I, Borer JS, Komajda M, Kindermann I, Maack C, Lainscak M, Swedberg K, Tavazzi L. Influence of Cardiovascular and Noncardiovascular Co-morbidities on Outcomes and Treatment Effect of Heart Rate Reduction With Ivabradine in Stable Heart Failure (from the SHIFT Trial). *Am J Cardiol* 2015;116:1890-7.
95. Giamouzis G, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Laskar S, Smith AL, Dunbar S, Triposkiadis F, Butler J. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *J Card Fail* 2011;17:54-75.
96. Kuznetsova T, Thijs L, Knez J, Herbots L, Zhang Z, Staessen JA. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000789.
97. Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: a mechanistic appraisal. *Circulation* 2012;126:2353-62.
98. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB, Newton-Cheh C, Yamamoto JF, Magnani JW, Tadros TM, Kannel WB, Wang TJ, Ellinor PT, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009;373:739-45.
99. Lee SH, Choi S, Chung WJ, Byun YS, Ryu SK, Pyun WB, Rim SJ. Tissue Doppler index, E/E', and ischemic stroke in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *J Neurol Sci* 2008;271:148-52.
100. Castro CE, Lyapin A, Pattathan M, Negrin J, Mukherjee D. Prevalence and predictors of left ventricular diastolic dysfunction in a Hispanic patient population. *Int J Angiol* 2013;22:229-34.
101. Burri E, Hochholzer K, Arenja N, Martin-Braschler H, Kaestner L, Gekeler H, Hatzisaak T, Büttiker M, Fräulin A, Potocki M, Breidhardt T, Reichlin T, Socrates T, Twerenbold R, Mueller C. B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of dyspnoea in primary care. *J Intern Med* 2012;272:504-13.
102. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasan RS, Kannel WB, Larson MG, Levy D. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013;6:279-86.
103. Azarbal F, Welles CC, Wong JM, Whooley MA, Schiller NB, Turakhia MP. Association of CHADS2, CHA2DS2-VASc, and R2CHADS2 scores with left atrial dysfunction in patients with coronary heart disease (from the Heart and Soul study). *Am J Cardiol* 2014;113:1166-72.

104. Mornos C, Petrescu L, Cozma D, Ionac A, Pescariu S, Dragulescu SI. A new tissue doppler index in predicting future atrial fibrillation in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2011;97:468-77.
105. Wozakowska-Kapłon B. Changes in left atrial size in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study with a 5-year follow-up period. *Int J Cardiol* 2005;101:47-52.
106. Otsuka T, Suzuki M, Yoshikawa H, Sugi K. Left ventricular diastolic dysfunction in the early stage of chronic kidney disease. *J Cardiol* 2009;54:199-204.
107. Franczyk-Skóra B, Gluba A, Olszewski R, Banach M, Rysz J. Heart function disturbances in chronic kidney disease - echocardiographic indices. *Arch Med Sci* 2014;10:1109-16.
108. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M, Wichter T, Scheld HH, Breithardt G, Gradaus R. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure--impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis. *Int J Cardiol* 2007;118:375-80.
109. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008;34:957-62.
110. Yap J, Sim D, Lim CP, Chia SY, Go YY, Jaufeerally FR, Sim LL, Liew R, Ching CK. Predictors of two-year mortality in Asian patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2015;183:33-8.
111. Casado Cerrada J, Carrasco Sánchez FJ, Pérez-Calvo JI, Manzano L, Formiga F, Aramburu Bodas O, Conde A, Quirós R, Pérez Bocanegra C, Montero-Pérez-Barquero M. Prognostic value of glomerular filtration rate estimation equations in acute heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Int J Clin Pract* 2015;69:829-39.
112. de Denuis S, Lavoie J, Ducharme A, O'Meara E, Racine N, Sirois MG, Neagoe PE, Zhu L, Rouleau JL, White M. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction. *Can J Cardiol* 2012;28:62-8.
113. Kuznetsova T, Herbots L, López B, Jin Y, Richart T, Thijs L, González A, Herregods MC, Fagard RH, Díez J, Staessen JA. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail* 2009;2:105-12.
114. Chillo P, Lwakatare J, Lutale J, Gerds E. Increased relative wall thickness is a marker of subclinical cardiac target-organ damage in African diabetic patients. *Cardiovasc J Afr* 2012;23:435-41.
115. Zile MR, Gaasch WH, Patel K, Aban IB, Ahmed A. Adverse left ventricular remodeling in community-dwelling older adults predicts incident heart failure and mortality. *JACC Heart Fail* 2014;2:512-22.

116. Fox ER, Taylor J, Taylor H, Han H, Samdarshi T, Arnett D, Myerson M. Left ventricular geometric patterns in the Jackson cohort of the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) Study: clinical correlates and influences on systolic and diastolic dysfunction. *Am Heart J* 2007;153:238-44.
117. Uchino K, Ishigami T, Ohshige K, Sugano T, Ishikawa T, Kimura K, Umemura S. Left ventricular geometry, risk factors, and outcomes of hospitalized patients with diastolic heart failure in Japan. *J Cardiol* 2009;54:101-7.
118. Velagaleti RS, Gona P, Pencina MJ, Aragam J, Wang TJ, Levy D, D'Agostino RB, Lee DS, Kannel WB, Benjamin EJ, Vasan RS. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 2014;113:117-22.
119. Shah AM. Ventricular remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep* 2013;10:341-9.
120. Shah AM, Shah SJ, Anand IS, Sweitzer NK, O'Meara E, Heitner JF, Sopko G, Li G, Assmann SF, McKinlay SM, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. *Circ Heart Fail* 2014;7:104-15.
121. Patel K, Fonarow GC, Ahmed M, Morgan C, Kilgore M, Love TE, Deedwania P, Aronow WS, Anker SD, Ahmed A. Calcium channel blockers and outcomes in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014;7:945-52.
122. Heywood JT, Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Gheorghide M, Inge PJ, McBride ML, Mehra MR, O'Connor CM, Reynolds D, Walsh MN. Comparison of medical therapy dosing in outpatients cared for in cardiology practices with heart failure and reduced ejection fraction with and without device therapy: report from IMPROVE HF. *Circ Heart Fail* 2010;3:596-605.
123. Atwater BD, Dai D, Allen-Lapointe NM, Al-Khatib SM, Zimmer LO, Sanders GD, Peterson ED. Is heart failure guideline adherence being underestimated? The impact of therapeutic contraindications. *Am Heart J* 2012;164:750-755.e1.
124. Schneider PM, Pellegrini CN, Wang Y, Fein AS, Reynolds MR, Curtis JP, Masoudi FA, Varosy PD. Prevalence of guideline-directed medical therapy among patients receiving cardiac resynchronization therapy defibrillator implantation in the National Cardiovascular Data Registry during the years 2006 to 2008. *Am J Cardiol* 2014;113:2052-6.
125. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-89.

126. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
127. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:1977-2016.

8. Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der linksventrikulären Geometrie basierend auf der relativen Wanddicke und dem linksventrikulären Massenindex. (modifiziert und übersetzt nach ²⁸).....	25
Abbildung 2: Prozentuale Verteilung aller echokardiographierten Patienten hinsichtlich der NYHA-Klasse.	30
Abbildung 3: Altersverteilung der symptomatischen Patienten (NYHA \geq II), eingeteilt nach Altersgruppen, in %.....	30
Abbildung 4: Verteilung des CHA ₂ DS ₂ -VASc Scores in Relation zur NYHA-Klassifikation im Gesamtkollektiv mit graphischer Darstellung der Interpolation dieser beiden Parameter.....	33
Abbildung 5: Prävalenz der im CHA ₂ DS ₂ -VASc Score enthaltenen klinischen Charakteristika und Komorbiditäten sowie von Vorhofflimmern und Niereninsuffizienz in Abhängigkeit von der diastolischen Funktion in asymptomatischen (oben) sowie symptomatischen (unten) Patienten.	35
Abbildung 6: Mittelwerte des CHA ₂ DS ₂ -VASc Scores bei symptomatischen Patienten in Abhängigkeit von der diastolischen Funktion mit Darstellung des 95%- Konfidenzintervalls....	37
Abbildung 7: Verteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) bei allen symptomatischen Patienten (NYHA \geq II) sowie Prävalenz der HFrEF und HFpEF. Alle Angaben entsprechen dem prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv der symptomatischen Patienten.	38
Abbildung 8: Prozentualer Anteil von HFrEF und HFpEF an allen untersuchten Patienten pro jeweiligem CHA ₂ DS ₂ -VASc Score.....	39
Abbildung 9: Kumulierter prozentualer Anteil der HFpEF-Patienten an allen kumulierten Patienten pro jeweiligem CHA ₂ DS ₂ -VASc Score.	40
Abbildung 10: Kumulierter prozentualer Anteil der HFpEF-Patienten in Bezug zum CHA ₂ DS ₂ -VASc Score.	40
Abbildung 11: Prozentualer Anteil von HFrEF und HFpEF an allen Patienten mit vorhandenen Angaben zur E/e'-Ratio und zu den linksatrialen Dimensionen pro jeweiligem CHA ₂ DS ₂ -VASc Score.....	41

Abbildung 12: Grafischer Überblick über die Verteilung der diastolischen Funktion aller symptomatischen Patienten mit Angaben zur E/e'-Ratio und über die Beziehung von diastolischer Funktion, HFrEF und HFpEF zueinander.....	42
Abbildung 13: Mittelwerte der E/e'-Ratio in Relation zum CHA ₂ DS ₂ -VASc Score bei allen symptomatischen Patienten mit entsprechenden vorliegenden Daten (insgesamt 286 Patienten), inklusive Angabe der Patientenanzahl (n) pro CHA ₂ DS ₂ -VASc Score.....	43
Abbildung 14: Mittelwerte des LAVI in Relation zum CHA ₂ DS ₂ -VASc Score bei allen symptomatischen Patienten mit entsprechenden vorliegenden Daten (insgesamt 114 Patienten), inklusive Angabe der Patientenanzahl (n) pro CHA ₂ DS ₂ -VASc Score.....	44
Abbildung 15: Mittelwerte der E/e'-Ratio und des LAVI im Vergleich von Patienten mit und ohne Anamnese von Vorhofflimmern/-flattern, inklusive Angabe der jeweiligen Patientenanzahl (n).	45
Abbildung 16: Grafische Darstellung des relativen Anteils der jeweiligen Einzelfaktoren am Gesamt-CHA ₂ DS ₂ -VASc Score im Vergleich zwischen HFrEF und HFpEF.	49
Abbildung 17: Verteilung des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVEDD) bei HFrEF- und HFpEF-Patienten.	50
Abbildung 18: Verteilung des LAVI bei HFrEF- und HFpEF-Patienten.	50
Abbildung 19: Verteilung des NT-proBNP-Wertes bei HFrEF- und HFpEF-Patienten.	51
Abbildung 20: Mittelwerte des LAVI in Relation zur Nierenfunktion (eingeteilt nach Kategorien) mit Angabe der Patientenanzahl (n) pro Kategorie bei HFpEF-Patienten.	52
Abbildung 21: Vergleich der Prävalenz des echokardiographisch bestimmten myokardialen Remodelingphänotyps in asymptomatischen (NYHA=I) Patienten (A) und symptomatischen (NYHA ≥ II) Patienten mit einer Ejektionsfraktion ≥ 50% ohne HFrEF und HFpEF (B) in Abhängigkeit von der diastolischen Funktion sowie von HFrEF und HFpEF (C), jeweils mit Angabe der Patientenanzahl (n).	54
Abbildung 22: Prozentuale Häufigkeiten spezifischer Pharmaka in der Medikation von HFrEF- und HFpEF-Patienten.	56

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung und Definition der NYHA-Klassifikation entsprechend der ESC-Leitlinien. (übersetzt und modifiziert nach ¹).....	4
Tabelle 2: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz gemäß ACCF/AHA-Klassifikation (übersetzt und modifiziert nach ²).....	5
Tabelle 3: Überblick über das Patientenkollektiv.	29
Tabelle 4: Überblick über die fehlenden Daten in den jeweiligen Patientenkollektiven.	31
Tabelle 5: Vergleich der asymptomatischen und symptomatischen Patienten hinsichtlich der einzelnen im CHA ₂ DS ₂ -VASc Score enthaltenen Risikofaktoren.....	32
Tabelle 6: Ergebnisse der Korrelationsanalysen von CHA ₂ DS ₂ -VASc Score mit der E/e'-Ratio bzw. dem LAVI.....	44
Tabelle 7: Klinische Charakteristika und Prävalenz von Komorbiditäten von HFrEF und HFpEF im Vergleich.....	47
Tabelle 9: Ergebnisse der Korrelationsanalysen der diastolischen Funktionsparameter und der Nierenfunktion (eingeteilt entsprechend der KDIGO-Kategorien).....	52

8.3 Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, Andreas Fengler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Zusammenhang zwischen kardiovaskulärem Risikoprofil, diastolischer Dysfunktion und klinischer Symptomatik bei echokardiographisch evaluierten Patienten mit und ohne Herzinsuffizienzsymptomatik“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

10.04.2017

Andreas Fengler

8.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Frank Heinzl, der mir die Erstellung dieser Dissertation erst ermöglichte und mich mit seinem Fachwissen zu jeder Zeit beratend unterstützte sowie für die Themenstellung, die vielseitigen Anregungen und die enorme Unterstützung und den umfangreichen Zeitaufwand während aller Phasen dieser Dissertation und das stetige unmittelbare Feedback.

Zudem danke ich Herrn PD Dr. med. Florian Blaschke, meinem Zweitbetreuer, ebenfalls für die Themenerstellung, die konstruktiven Ratschläge sowie die Hilfestellung bei formalen Anliegen.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des Echokardiographielabors der Charité am Campus Virchow-Klinikum, sowohl den pflegerischen als auch den ärztlichen Mitarbeitern sowie den anderen Doktorandinnen und Doktoranden, für die freundliche, kollegiale und unkomplizierte Zusammenarbeit und Unterstützung, die die zügige Datenakquise erst ermöglichte.

Ganz besonderer Dank gebührt ebenfalls meinen Eltern Birgit und Dietmar Fengler sowie meinen Großeltern Rosemarie und Rudolf Hinz für ihre ununterbrochene moralische und finanzielle Unterstützung und Motivation.

Weiterhin danke ich meiner Lebensgefährtin Judith Krispin für den andauernden Rückhalt, die Unterstützung sowie die große Geduld während der Anfertigung dieser Dissertation.

8.5 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

