

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

# Dissertation

Neue Biomarker zur Differenzierung von systolischer und  
diastolischer Herzinsuffizienz

Zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Susann-Kathrin Gazarek  
aus Stassfurt

Datum der Promotion: 04. September 2015



Meiner Familie



# I Inhaltsverzeichnis

I Inhaltsverzeichnis .....	5
II Abkürzungsverzeichnis .....	7
III Abstrakt .....	9
IV Abstract .....	10
1. Einleitung .....	11
1.1 Diagnostik der Herzinsuffizienz.....	15
1.2 Die Echokardiographie zur Diagnostik der Herzinsuffizienz in den aktuellen Leitlinien der ESC.....	15
1.2.1 Die Echokardiographie zur Beurteilung der systolischen Funktion.....	15
1.2.2 Die Echokardiographie zur Beurteilung der diastolischen Funktion .....	16
1.3 Weitere echokardiographische Parameter zur Einschätzung diastolischer und systolischer Funktion .....	18
1.4 Biomarker zur Diagnostik der Herzinsuffizienz .....	21
1.4.1 Brain Natriuretic Peptid – BNP und NT-proBNP .....	21
1.5 Weitere Biomarker zur Einschätzung systolischer und diastolischer Funktion.....	22
1.5.1 Atriales Natriuretisches Peptid - ANP und MR-proANP.....	22
1.5.2 Adrenomedullin – ADM und MR-proADM .....	23
1.5.3 Vasopressin und Copeptin.....	23
1.5.4 Endothelin und CT-proET-1 .....	24
2. Aufgabenstellung .....	25
3. Methodik .....	27
3.1 Patienten.....	27
3.2 Echokardiographie .....	29
3.3 Statistik.....	31
4. Ergebnisse .....	37

4.1 Epidemiologische Daten, Baseline.....	37
4.2 Echokardiographische Parameter.....	39
4.3 Biomarker.....	45
4.4 Korrelation von Echoparametern und Biomarkern.....	51
4.4.1 MR-proADM und Echoparameter.....	51
4.4.2 MR-proANP und Echoparameter.....	52
4.4.3 Copeptin und Echoparameter.....	53
4.4.4 Endothelin und Echoparameter.....	54
4.5 Verknüpfung von Biomarkern und Echoparametern.....	55
4.6 Weitere Einflussgröße: Nierenfunktion.....	57
4.6.1 Multivariate Regressionsanalyse zur Nierenfunktion.....	57
5. Diskussion.....	59
5.1 Echoparameter zur Erkennung der Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion.....	59
5.2 Echoparameter zur Erkennung der Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion.....	63
5.3 Korrelation Biomarker und Echoparameter bei Patienten mit HFREF oder HFPEF.....	64
5.4 Verknüpfung von Biomarkern.....	69
5.5 Verknüpfung von Biomarkern und Echoparametern.....	70
6. Limitationen.....	73
7. Zusammenfassung.....	75
8. Literaturverzeichnis.....	79
9. Lebenslauf.....	85
10. Danksagung.....	87
11. Eidesstattliche Versicherung.....	89

## II Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
ADM	Adrenomedullin
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ANP	Atrial natriuretic peptide
AUC	Area under the curve (Fläche unter der ROC-Kurve)
BMI	Body mass index
BNP	Brain natriuretic peptide
CO	Cardiac output (syn: Herzzeitvolumen)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EF	Ejektionsfraktion; synonym für LVEF
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
HF	Heart failure (Herzinsuffizienz)
HFH	Heart failure hospitalization (Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz)
HFPEF	Heart failure with preserved ejection fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion; synonym: diastolische Herzinsuffizienz)
HFREF	Heart failure with reduced ejection fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion; synonym: systolische Herzinsuffizienz; eingeschränkte LV-Funktion)
HZV	Herzzeitvolumen (Schlagvolumen x Herzfrequenz)
IQR	Interquartile range
IVA	Isovolumetrische Akzelerationszeit
IVRT	Isovolumetrische Relaxationzeit
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Left ventricular ejection fraction (Linksventrikuläre Auswurfleistung, synonym: Ejektionsfraktion, auch nur als EF aufgeführt)
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MR-proANP	Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide
NO	Stickstoffmonoxid
NPV	Negative Predictive Value

NT-pro***	N-terminaler Abschnitt einer Aminosäurekette des Typs ***
NYHA	New York Heart Association
PAP	Pulmonalarterieller Druck
ROC	Receiver operating characteristics
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SR	Strain rate
TASPE	Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion
TDI	Tissue Doppler Imaging – Gewebedoppler
TT	Tissue Tracking
VTI	Velocity time integral (Geschwindigkeits-Zeit-Integral zur CO-Bestimmung)

### III Abstrakt

**Hintergrund:** Teil der Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren ist ihre gründliche Evaluierung vor einer möglichen Anwendung in der klinischen Routine. Echokardiographische Parameter und die Bestimmung kardiospezifischer Biomarker gehören zu den nicht- bzw. gering invasiven Methoden der kardialen Diagnostik. Der Diagnostikpfad für Patienten mit dem Verdacht auf eine kardiale Dysfunktion (HF) sieht vor, nichtkardiale Gründe der Symptomatik auszuschließen, und eine Herzinsuffizienz mit reduzierter (HFREF) oder erhaltener systolischer Funktion (HFPEF) voneinander abzugrenzen. Während HFREF über die echokardiographisch ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfunktion (LVEF) bestimmt werden kann, ist die Diagnose von HFPEF ein komplexes Verfahren, bei dem die Echokardiographie nur einen Mosaikstein der Diagnostik beisteuert. In der vorliegenden Arbeit werden neue echokardiographische und biochemische Parameter auf ihre Eignung untersucht, HFREF und HFPEF zu identifizieren und voneinander zu unterscheiden.

**Methode:** Ausgewertet wurden Daten von 145 klinisch stabilen Patienten (64% männlich) mit einer Indikation zur Echokardiographie. In der Kontrollgruppe (herzgesund) waren 44 Patienten, eine HFREF zeigten 57 Patienten (davon 28 Pat. in der Subgruppe mit einer LVEF<30%). Eine HFPEF fand sich bei 44 Patienten. Erfasst wurden neben konventionellen echokardiographischen Messwerten die Parameter longitudinaler septaler Strain, Tissue tracking sowie septal, rechts- und links-lateral bestimmte Gewebedopplergeschwindigkeiten (TDI). Als Biomarker wurden MR-proANP, MR-proADM, Copeptin und Endothelin evaluiert (Assays: Thermofischer AG). Statistische Untersuchungen wurden mit SPSS (Version 12.0, Chicago, USA) durchgeführt.

#### Ergebnisse:

	Septaler longitudinaler Strain	Tracking	TDI	MR-proANP	MR-proADM	Copeptin	Endothelin
LVEF<30%	++	++	++	++	++	++	+
LVEF 30-55%	+	+	++	++	+	+	-
HFPEF	++	-	++	-	+	-	-

**Tabelle 1: Sensitivität neuer Echoparameter und Biomarker zur Unterscheidung von HFREF- und HFPEF-Patienten von der Kontrollgruppe: ++stark sensitiv, + sensitiv, - kein signifikanter Unterschied**

**Diskussion:** Zur Diagnose einer HFREF bleibt die Bestimmung der LVEF der Leitparameter; neue Parameter können bei Patienten mit HFREF beitragen, die Diagnose zu sichern und den Schweregrad der Dysfunktion zu differenzieren. Für die Diagnostik der HFPEF tragen die neuen Parameter über das bekannte E/E<sup>s</sup> und Strainmessungen hinaus nicht bei.

Das wichtigste Ergebnis der Biomarkeranalyse ist, dass das MR-proADM als einziger der untersuchten Biomarker bei allen HF-Formen signifikant erhöht ist.

In der Folge wird ein neues diagnostisches Verfahren als Kombination von LVEF-Messung und MR-proADM Bestimmung vorgeschlagen: Zeigt ein erhöhtes MR-proADM eine HF an, ergibt sich aus der LVEF Messung die Diagnose Herzinsuffizienz mit erhaltener oder reduzierter Ejektionsfraktion. Für die Etablierung dieser Methode sind weitere Untersuchungen notwendig.

## IV Abstract

**Background:** The evaluation of new diagnostic methods before their introduction into daily routine is part of their developmental process.

Echocardiographic parameters and the assessment of cardiac biomarkers belong to the non- or minimally invasive methods of cardiac diagnostics.

The diagnostic approach for patients suspected to suffer from heart failure (HF) intends to exclude non-cardiac causes for the symptoms and to differentiate between heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) and heart failure with reduced ejection fraction (HFREF). While HFREF is diagnosed by simple quantification of the left ventricular ejection fraction (LVEF) the diagnosis of HFPEF is more complex and echocardiography is only one part of the diagnostic process. This thesis evaluates novel echocardiographic and biochemic parameters concerning their applicability to detect and differentiate between HFREF and HFPEF.

**Method:** Data from 145 clinically stable patients (64% male) with an indication for echocardiographic assessment were evaluated. The control group (no heart failure) consisted of 44 patients. 57 patients suffered from HFREF (subgroup with a LVEF<30% 28 pts.) and 44 patients presented with HFPEF.

In addition to conventional echocardiographic parameters, septal strain, tissue tracking as well as septal, right-, and left-lateral derived TDI (tissue doppler imaging) tissue velocities were measured. Moreover, the biomarkers MR-proANP, MR-proADM, copeptin and endothelin were evaluated (assays: Thermofischer). Statistics were performed with SPSS8 V. 12.0, Chicago, USA).

### Results:

	Septal longitudinal Strain	Tracking	TDI	MR-proANP	MR-proADM	Copeptin	Endothelin
LVEF<30%	++	++	++	++	++	++	+
LVEF 30-55%	+	+	++	++	+	+	-
HFPEF	++	-	++	-	+	-	-

**Table 1: Sensitivity of novel echocardiographic parameters and biomarkers to differentiate between HFREF and HFPEF in relation to the control group. ++ highly sensitive, + sensitive, - no significant difference**

**Discussion:** The main marker to diagnose HFREF remains the LVEF. Novel parameters are useful to substantiate the diagnosis and to describe the severity of HFREF but do not contribute to diagnosing HFPEF beyond the established parameters E/E' and longitudinal strain.

The most important result of the analysis of biomarkers is the observation that MR-proADM is the only parameter which is elevated in both entities of HF. This suggests the feasibility of a novel diagnostic approach in HF patients by combining LVEF and MR-proADM: if an elevated concentration of MR-proADM indicates HF, simple assessment of the LVEF can differentiate patients with HFREF und HFPEF. Further studies are needed to confirm this approach.

## 1. Einleitung

Das komplexe Syndrom Herzinsuffizienz wird in seiner aktuellen Definition (1) durch die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) beschrieben als eine Abnormalität von Herzstruktur oder -funktion, die dazu führt, dass das Herz nicht in der Lage ist, den Bedarf des Metabolismus an Sauerstoff zu decken. Weiterhin, dass die Herzinsuffizienz ein Syndrom sei, das durch klinische Symptome wie z.B. Atemnot, pulmonale Rasselgeräusche, Knöchelödeme und klinische Zeichen wie u.a. einem erhöhten Druck der V. jugularis gekennzeichnet ist. Etwa 1-2% der erwachsenen Bevölkerung der westlichen Welt entwickeln diese Erkrankung. Die Prävalenz für Personen im Alter über 70 Jahren beträgt >10% (2, 3, 4).

In Deutschland ist die Entwicklung vergleichbar: Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (5) zeigt bei der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HFH) einen Anteil der >65jährigen Patienten von 91,4%. Seit 2006 ist sie in Deutschland häufigste Hauptdiagnose stationärer Krankenhausaufnahme, als Todesursache ist sie im Zeitraum 1998 bis 2007 durchgehend an dritthäufigster Stelle genannt (nach chronisch ischämischer Herzkrankheit und akutem Myokardinfarkt (6)).

Die Analyse einer Datenerhebung der gesetzlichen Krankenkassen der Bundesrepublik aus dem Jahr 2002 ergab, dass die Ausgaben der Kassen im Rahmen der Herzinsuffizienz in Höhe von 1073 Euro pro Jahr und Patient etwa drei mal höher waren, als für Patienten der Grundgesamtheit mit 366 Euro (7).

In ihrem zeitlichen Verlauf ist die Entwicklung der Herzinsuffizienz zunächst asymptomatisch. Nach dem erstmaligen Auftreten von Symptomen ist sie geprägt von einer zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes, abnehmender körperlicher Leistungsfähigkeit und Lebensqualität bis hin zu kardialer Dekompensation und stationärer Krankenhausaufnahme. Basierend auf der Schwere der Symptome und der körperlicher Einschränkung werden Patienten in verschiedene Klassen eingeteilt, die von der New York Heart Association (NYHA) definiert wurden. Sie beginnen bei NYHA Klasse I ohne Symptome, es folgen mit zunehmender Symptomatik die Klassen II und III mit leichter bzw. moderater Symptomatik. Die Klasse NYHA IV umfasst Patienten mit schwerster Beeinträchtigung, der Unfähigkeit auch nur leichte körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben und Symptomen bereits in körperlicher Ruhe.

Ist das Herz nicht in der Lage, dem Sauerstoffbedarf des Metabolismus durch Bereitstellen eines adäquaten Herzzeitvolumens (HZV) zu entsprechen, kann die Ursache entweder eine

unzureichende Füllung der Ventrikel z.B. aufgrund höherer Gewebesteifigkeit des Myokards sein, sie kann aber auch auf eine Verminderung der Pumpleistung, insbesondere der des linken Ventrikelmyokards zurückzuführen sein.

Im ersteren Fall spricht man bei gut erhaltener Pumpfunktion von einer diastolischen Herzinsuffizienz (HFPEF), anderenfalls von systolischer Herzinsuffizienz (HFREF).

Während die Pathogenese der systolischen Herzinsuffizienz als bekannt betrachtet wird, bleibt die Ätiologie (11) der diastolischen Herzinsuffizienz in weiten Teilen Gegenstand der Diskussion, deren wichtige Probleme in (12) beschrieben werden: a) diagnostische Kriterien der HFPEF führen zu sehr heterogenen Patientengruppen, die in klinischen Studien nur schwer zu erfassen sind, b) verschiedene Hypothesen zur Entwicklung der HFPEF können aufgrund der Unzugänglichkeit lebendigen kardialen Gewebes experimentell nicht oder nur schwer überprüft werden c) es gibt keine guten experimentellen Modelle, die die Komplexität des Syndroms erfassen und d) HFPEF-Patienten haben eine Vielzahl von Komorbiditäten, wie z.B. arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, Vorhofflimmern, metabolisches Syndrom, die sowohl die Erkrankung selbst, als auch die Mortalität beeinflussen.

Dieser zunächst stille Prozess führt mit beständigem hämodynamischem Stress auf das Myokard zu dessen Remodelling: Zu Beginn, bei (noch) kompensierter Insuffizienz, zu einer Hypertrophie der Ventrikel, diese werden in ihrer Form mehr konzentrisch, mit fortschreitender Dilatation mehr kugelförmig. Bei weiterer Progression ist die Kompensation nicht mehr ausreichend, und die Veränderung der Morphologie der Ventrikel führt zu zunehmendem Verlust der Funktion und damit zur Ausprägung der Symptomatik. Einhergehend mit dem Remodelling sind Veränderungen des endogenen neurohumoralen Systems, am wichtigsten die des Renin-Angiotensin-Aldosteron- sowie die des adrenergen Systems (8).

Dem Stress auf das Myokard folgen Verletzungen auf zellulärer Ebene und damit die Aktivierung des Immunsystems. Proinflammatorische Zytokine, z.B. Interleukin-1 und Interleukin-6 werden produziert, und tragen zu weiterem Remodelling bei. Sie beeinflussen Insulinresistenz, Kachexie und Anorexie (9). Die relative Mangelversorgung der Gewebe an Sauerstoff führt zu gesteigerter Ausschüttung von Norepinephrin, beeinträchtigt das sympathische Nervensystem und führt zu Abgeschlagenheit, Muskelatrophie, zu Angst und Depressionen (10, 14).

Die Herzinsuffizienz wird in der Regel erst in einem verhältnismäßig späten Stadium bei Auftreten der Symptomatik diagnostiziert. Die Therapie fokussiert vor allem auf die Vermeidung oder Verminderung der Symptomatik.

Aktuelle Leitlinien (1, 14) enthalten für die Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFPEF) keine evidenten Therapien und fordern lediglich, besonders auf die Therapien von Komorbiditäten sowie deren mögliche Nebenwirkungen und auf eine weitere Verschlechterung der HF Symptomatik zu achten.

Eine möglichst frühzeitige Erkennung der Herzinsuffizienz und damit mögliche frühzeitige Interventionen verhindern die Entwicklung der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz bzw. verzögern deren Progression (14).



## 1.1 Diagnostik der Herzinsuffizienz

Die aktuellen Leitlinien der ESC (1) und die Kommentare der DGK (13) zu Diagnostik und Therapie beginnen mit der Erkennung und Zuordnung von Symptomen und charakteristischer klinischer Zeichen der Herzinsuffizienz.

Viele der typischen Symptome wie Atemnot, Belastungsintoleranz oder auch Knöchelödeme sind nicht spezifisch, so dass nach anamnestischer Überprüfung eines erhöhten Herzinsuffizienzrisikos als Basisdiagnostik Laborparameter sowie ein Echo- und ein Elektrokardiogramm (EKG) gefordert werden.

Das Echokardiogramm ermöglicht die unmittelbare Einschätzung kardialer Parameter wie Wandbewegungen und -dicken, Schlagvolumina und die Beurteilung systolischer und diastolischer Funktion (Kapitel 1.2).

EKG und Laborparameter enthalten Informationen zum Abgrenzen der HF Symptomatik von z.B. identischen Symptomen aufgrund bradykarder Herzrhythmusstörungen oder z.B. einer Anämie. Darüber hinaus enthalten Laborparameter verschiedene HF-bezogene Biomarker (Kapitel 1.4), die bereits bei gering ausgeprägter Symptomatik zu Therapieführung und Monitoring eingesetzt werden können (15).

## 1.2 Die Echokardiographie zur Diagnostik der Herzinsuffizienz in den aktuellen Leitlinien der ESC

Echokardiographie ist die Anwendung bildgebender Ultraschallverfahren zur Darstellung von Herzstrukturen und -funktion. Sie ermöglicht die Einschätzung anatomischer und physiologischer Merkmale wie z.B. Wanddicken und Wandbewegungen und die Beurteilung möglicher pathologischer Veränderungen.

### 1.2.1 Die Echokardiographie zur Beurteilung der systolischen Funktion

Wichtigster Parameter zur Beurteilung der systolischen Funktion ist die linksventrikuläre Auswurfleistung (LVEF), errechnet als die Differenz aus linksventrikulärem enddiastolischem und endsystolischem Volumen, geteilt durch das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (Formel 1).

$$LVEF = \frac{LVEDV - LVESV}{LVEDV}. \quad (\text{Formel 1})$$

Die LVEF beschreibt den prozentualen Anteil des während der Systole aus dem linken Ventrikel ausgetriebenen Volumens in Bezug auf das maximale Volumen des linken Ventrikels am Ende der diastolischen Füllungsphase (42). Damit ist die LVEF nicht mit dem absoluten Schlagvolumen gleichzusetzen, dies kann bei kompensierter Herzinsuffizienz und gleichzeitiger Dilatation des linken Ventrikels konstant bleiben, während sich das Verhältnis von Schlagvolumen und Maximalvolumen verschlechtert.

Die in den Leitlinien vorgesehene Methode zu Bestimmung der LVEF ist die modifizierte Simpson'sche Regel bzw. Scheibchensummationsmethode, bei unzulänglicher Darstellbarkeit des linken Ventrikels auch unter Anwendung von Kontrastmittelechokardiographie.

Die Leitlinien gehen von schwerer LV-Dysfunktion bei einer Ejektionsfraktion von  $<35\%$  aus; eine LVEF von  $>55\%$  wird als normal angesehen (1).

Als weitere Methoden zur Einschätzung der LV-Funktion sehen die Leitlinien die 3D-Echokardiographie, die Bestimmung des Schlagvolumens (CO), den LV-Wandbewegungsindex, Wandbewegungsgeschwindigkeiten im TDI Doppler, sowie die Bestimmung der Wandverformung (strain und strain-rate) vor, wobei für strain und strain rate eine hohe Sensitivität auch für kleine Änderungen der LV-Funktion festgestellt wird, jedoch unter der Einschränkung, dass (noch) keine Standards zur Messung vorliegen, und somit nur eine bedingte Reproduzierbarkeit gegeben ist.

Alternative zweidimensionale Methoden (Teichholzmethode, fractional shortening) werden aufgrund erhöhter Ungenauigkeit nicht empfohlen.

Zum Beurteilen der rechtsventrikulären systolischen Funktion wird die Exkursion des Trikuspidalklappenringes bestimmt: TASPE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion). Bei einem Wert  $<16\text{mm}$  wird von einer rechtsventrikulären systolischen Dysfunktion ausgegangen (1).

### **1.2.2 Die Echokardiographie zur Beurteilung der diastolischen Funktion**

Zur Bestimmung der diastolischen Funktion und der Diagnose der Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfleistung (HFPEF;  $EF > 55\%$ ) wird eine umfassende Bestimmung sämtlicher zweidimensionaler und Dopplermesswerte empfohlen, kein einzelner Parameter allein ermöglicht die Einschätzung der diastolischen Funktion (44).

#### ***E und A Werte***

Während der diastolischen Phase des Herzzyklus füllen sich die Ventrikel mit Blut, der linke Ventrikel wird durch den transmitralen Fluss in der frühen Diastole (E=early; transmitrale „E-

Welle“) durch passiven Einstrom und in der späten diastolischen Phase durch den aktiven Vorhofbeitrag aufgrund der Vorhofkontraktion (A=atrial) gefüllt (42). Altersabhängig gelten folgende Werte des E/A Verhältnisses als pathologisch (Tabelle 1):

<i>Alter in Jahren</i>	<i>Pathologisches E/A</i>
<30	<2,08
30-39	<1,75
40-49	<1,44
50-59	<1,29
60-69	<1,03
>70	<0,84

**Tabelle 1: altersabhängiges pathologisches E/A Verhältnis**

### ***E' und A'***

Die myokardiale Bewegung ist in der diastolischen Phase dem Blutstrom entgegengerichtet und lässt sich als Dehnungsgeschwindigkeit in Gewebedopplermessungen echokardiographisch quantifizieren; die frühe Phase E' wird von der Bewegung der späteren Phase A' abgegrenzt. Das Verhältnis von frühdiastolischem Einstrom E zur frühdiastolischen Wandbewegung E' ist ein Maß für die Myokardrelaxation während der Diastole. Bei zunehmender „Steifigkeit“ des linksventrikulären Myokards aufgrund Hypertrophie oder zunehmender Fibrosierung nimmt die Wandbewegung E' ab, der Quotient E/E' nimmt zu.

Das Verhältnis aus frühdiastolischem passivem Einstrom durch die Mitralklappe („E-Welle“ Flussmessung durch pw-Doppler) und der Geschwindigkeit der Wandbewegung am Anulus der Mitralklappe („E' Messung“ über Gewebedoppler) erlaubt eine Bewertung der Relaxation des Myokards während der Diastole. Ist das E/E' Verhältnis erhöht (erhöhter Einstrom E bei erhöhtem Füllungsdruck und/oder verringerter Wandbewegung E'), wird von beeinträchtigter diastolischer Funktion ausgegangen. Grenzwerte sind: E/E' <8 keine diastolische Funktionsstörung; E/E' >15: diastolische Funktionsstörung gesichert.

### ***Dezelerationszeit***

Die Dezelerationszeit ist das Zeitintervall zwischen Maximum der E-Welle und ihrem Ende, und beschreibt die Dauer, die der linke Ventrikel bis zur vollständigen Entspannung benötigt. Sie ist bei einer Compliance-Störung verlängert. Normwert bei Herzgesunden ist 180ms ± 20ms.

### **1.3 Weitere echokardiographische Parameter zur Einschätzung diastolischer und systolischer Funktion**

Neben dem Quotienten E/E' wird die diastolische Funktion durch die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) und die Dezelerationszeit des E (DT) beschrieben.

#### ***Displacement und Tissue Doppler Imaging (TDI)***

Displacement beschreibt die Bewegung einzelner Myokardabschnitte während des Herzzyklus und gibt die jeweilige absolute Positionsänderung in Millimeter an. TDI bezieht diese Positionsänderung auf die Zeit, und gibt die Wandbewegungsgeschwindigkeit in cm/s an.

#### ***S'***

Mit S' wird die maximale systolische, durch Gewebedopplermessung bestimmte Myokardgeschwindigkeit beschrieben.

#### ***Fractional shortening***

Fractional shortening, auch als Verkürzungsfraction bezeichnet, kann aus endsystolischem Durchmesser ESD und enddiastolischem Durchmesser EDD errechnet werden (Formel 2). Die Angabe erfolgt in Prozent (45).

$$FS = \frac{EDD - ESD}{EDD} * 100. \quad \text{(Formel 2)}$$

Fractional shortening beschreibt die Größenverringerng des linken Ventrikels während der Systole, errechnet sich ähnlich, wie die LV-Ejektionsfraction, nur, dass bei der Bestimmung des fractional shortening keine Volumina, sondern nur Längen ins Verhältnis gesetzt werden. Als pathologisch werden Werte <25% angesehen (1).

#### ***Isovolumetrische Akzelerationszeit (IVA)***

Die isovolumetrische Akzelerationszeit ist definiert als der Quotient von maximaler isovolumetrischer Kontraktionsgeschwindigkeit IVV und der Akzelerationszeit AT und wird über Gewebedoppler ermittelt. Sie ist ein Parameter zur Beurteilung der systolischen Funktion beider Ventrikel.

#### ***LV-Masseindex***

Bei arteriellem Hochdruck, Aortenstenose und hypertropher Kardiomyopathie nimmt die Masse des linksventrikulären Myokards zu. Für die Berechnung des LV-Masseindex wird die ermittelte LV-Masse auf die Körperoberfläche bezogen. Ein LV-Masseindex von >95g/m<sup>2</sup> bei Frauen und >115g/m<sup>2</sup> bei Männern wird als pathologisch angesehen (1).

Zur Berechnung der linksventrikulären Masse werden zwei Berechnungsmethoden verwendet, die ASE cube Formel (Formel 3) und die Berechnung nach Devereux (Formel 4)(46).

Die ASE cube Formel:

$$\text{LV-Masse} = 0,8 \times (1,04 \times (\text{LVEDD} + \text{Septum} + \text{Hinterwand})^3 - (\text{LEDD})^3) + 0,6 \quad (\text{Formel 3})$$

Angaben in [g] und [cm]

LV-Masseberechnung nach Devereux:

$$\text{LV-Masse} = 1,04 \times ((\text{Septumdicke} + \text{Hinterwanddicke} + \text{LVEDD})^3 - (\text{Septumdicke})^3) - 13,6 \quad (\text{Formel 4})$$

Angaben in [g] und [cm]

Zur Berechnung der Körperoberfläche wird die Formel nach Mosteller (Formel 5) verwendet.

$$\text{Körperoberfläche} = \sqrt{(\text{Grösse} \times \text{Gewicht})} \quad (\text{Formel 5})$$

Angaben in [kg] und [cm]

### ***Tracking (TT: Tissue Tracking Imaging)***

Tracking ist ein Verfahren zur Erfassung der systolischen myokardialen Wandbewegung einer bestimmten Myokardregion. Das Messverfahren basiert auf dem Gewebedoppler und ist damit auf die Position des Schallkopfes bezogen. Die Bestimmung des Tracking ermöglicht Aussagen über die Kontraktionslänge der Myokardbewegung (64).

### ***Strain und Strain Rate***

Mit Strain wird die Verformung des Myokards beschrieben, speziell die fraktionelle Längenänderung eines Myokardsegmentes. Strain ist einheitenlos und wird in Prozent angegeben und kann mit positivem oder negativem Vorzeichen eine Verlängerung oder Verkürzung bedeuten. Strain korreliert mit der Ejektionsfraktion, zur Erfassung werden Gewebedoppler und Speckle Tracking verwendet.

Die Verkürzungsgeschwindigkeit oder Strain Rate (SR) ist die Geschwindigkeit myokardialer Verformung entlang der Echoausbreitungsrichtung (eindimensionaler Strain) über einen kompletten Herzzyklus. Sie ist ein Maß für die Kontraktilität des Myokards. Aufgrund geringer Wanddicken des rechten Ventrikels werden Strain und Strain Rate nicht für die RV Beurteilung herangezogen.

Vorteil der Strain- und Strain Rate-Messungen ist, dass rein translatorische Bewegungen das Messergebnis nicht beeinflussen; zu beachten ist, dass auch mit dieser Messung nicht zwischen aktiver und passiver Verformung differenziert werden kann.



## **1.4 Biomarker zur Diagnostik der Herzinsuffizienz**

Unter dem Begriff Biomarker können prinzipiell alle Ergebnisse von Analysen biologischer Substrate zusammengefasst werden, beginnend bei Labormessungen von Körperflüssigkeiten, Biopsien, über physiologische Tests bis zu Genanalysen.

Als Biomarker im engeren Sinn werden verschiedene Proteine bezeichnet, die in engem Zusammenhang zu verschiedenen Grunderkrankungen stehen. Für die Herzinsuffizienz sind das Hormone, die von Myozyten direkt, aber auch vom kardialen Umfeld wie dem Gefäßsystem oder neurohormonell abgegeben werden.

Wird das Vorliegen einer Herzinsuffizienz vermutet, sehen die Leitlinien der ESC nach dem EKG als zweiten Schritt zur Bestätigung oder zum Ausschluss der Diagnose die Echokardiographie oder alternativ die Bestimmung der Biomarker brain natriuretic peptide (BNP), N-terminales proBNP (NT-proBNP) oder mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) vor.

### **1.4.1 Brain Natriuretic Peptid – BNP und NT-proBNP**

Durch Belastung des Myokards, speziell linksventrikuläre Druck- oder Volumenerhöhung, wird das Prohormon BNP (pr-proBNP) synthetisiert, freigesetzt und anschließend enzymatisch aufgespalten in das aktive Hormon BNP (C-terminal) und das inaktive Fragment NT-proBNP (N-terminal). Die sofortige physiologische Antwort auf das aktive BNP sind Myokardrelaxation, Regulation des Ventrikelvolumens durch Natriuresis (Verringerung der tubulären Natriumreabsorption), periphere Vasodilatation, Reduktion von Aldosteronproduktion, Reninfreisetzung und sympathoadrenerger Aktivität (16).

Das BNP selbst wird durch neutrale Endopeptidase und rezeptorvermittelte Endozytose inaktiviert. Das Fragment des Prohormons NT-proBNP wird renal abgebaut, der Spiegel hängt von der glomerulären Filtrationsrate ab. Die Halbwertszeit des BNP beträgt ca. 20min, die des NT-proBNP ca. 60 bis 120min (17).

Die Aktivierung von proBNP im linksventrikulären Myokard korreliert invers mit der linksventrikulären Pumpfunktion. Bei reduzierter Pumpfunktion sind die Plasmakonzentrationen des Markers bereits im Stadium NYHA I erhöht und steigen mit zunehmendem Schweregrad teilweise überproportional stark an (18).

Das Bestehen einer Herzinsuffizienz wird als unwahrscheinlich angesehen, wenn bei nicht akut symptomatischen Patienten die BNP Konzentration  $<35\text{pg/ml}$  bzw. die NT-proBNP

Konzentration  $<125\text{pg/ml}$  liegt, und bei Patienten mit akuter Symptomatik die BNP Konzentration  $<100\text{pg/ml}$  bzw. die NT-proBNP Konzentration  $<300\text{pg/ml}$  ist. Der Bereich zwischen diesen Eckwerten ist nicht klar definiert und wird als „Grauzone“ bezeichnet (17).

## **1.5 Weitere Biomarker zur Einschätzung systolischer und diastolischer Funktion**

Nach der erstmaligen Beschreibung des BNP als kardialen Marker im Jahr 1991 (19) sind eine Reihe neuer Biomarker zu Diagnose, Stratifizierung und Risikomanagement der Herzinsuffizienz hinzugekommen (20).

### **1.5.1 Atriales Natriuretisches Peptid - ANP und MR-proANP**

Das atriale natriuretische Peptid (ANP) wird nach Druck- und Dehnungsbelastung von den atrialen Myozyten bei Gesunden ausgeschüttet; während fetaler Entwicklung und bei kardialer Hypertrophie auch in den Ventrikeln (21).

Bei Freisetzung des ANP wird Pro-ANP durch die Serinprotease Corin in das N-terminale Pro-ANP und das wirksame Hormon ANP aufgespalten (22).

Aufgrund seiner kurzen Plasmahalbwertszeit von 2-5 Minuten ist die Messung des ANP für Routineuntersuchungen wenig geeignet (23). Der N-terminale Abschnitt des Prohormons hat eine längere Halbwertszeit, unterliegt dabei weiteren Fragmentationen, so dass Bestimmungen des NT-proANP die tatsächliche Serumkonzentration des ANP unterschätzen.

Die Messung des mittregionalen Abschnittes des Prohormons (MR-proANP) besitzt diesen Nachteil nicht (24). MR-proANP ist als exakter Marker zur Diagnose der Herzinsuffizienz nachgewiesen (25, 17); es wurde als Laborparameter neu in die Leitlinien des ESC aufgenommen. Grenzwert für physiologische MR-proANP Konzentrationen ist  $120\text{pmol/l}$  (25).

In einer Vergleichsanalyse von NT-proBNP und MR-proANP konnte gezeigt werden, dass Analysen der Plasmakonzentration des MR-proANP zu vergleichbaren Ergebnissen kommen wie die des NT-proBNP als etabliertem Biomarker, und darüber hinaus zuverlässiger sind bei Patienten mit Übergewicht und/oder Nierenfunktionsstörungen, bei denen die NT-proBNP Messung nicht, oder nur eingeschränkt verlässlich ist (28).

### **1.5.2 Adrenomedullin – ADM und MR-proADM**

Adrenomedullin (ADM) ist ein Peptidhormon mit natriuretischer, vasodilatatorischer und blutdrucksenkender Wirkung, die über Adenosinmonophosphat, Stickstoffmonoxid (NO) und das renale Prostaglandinsystem vermittelt wird. Arterieller Hypertonus, eingeschränkte Nierenfunktion sowie akute wie chronische Herzinsuffizienz führen zu erhöhter ADM-Serumkonzentration (29).

Adrenomedullin ist aufgrund seiner kurzen Serumhalbwertszeit als Marker wenig geeignet, der mittregionale Abschnitt des Prohormons (MR-proADM) ist stabiler und liegt in äquimolarer Menge zum aktiven ADM vor und stellt somit einen geeigneten Surrogatmarker dar (30, 31). In der BACH Studie (25) wurde MR-proADM als statistisch unabhängiger prognostischer Marker bezüglich Mortalität und Rehospitalisierung festgestellt. Patienten, die die ersten 90 Tage nach Studieneinschluss (Notaufnahme aufgrund Atemnot bei dekompensierter Herzinsuffizienz) nicht überlebten, hatten eine mittlere MR-proADM Serumkonzentration von 1,57nmol/l im Vergleich zu 0,84nmol/l bei Überlebenden.

Auch für Patienten mit HFPEF ist eine erhöhte ADM Serumkonzentration beschrieben (27). In einer kleinen, invasiven Untersuchung mit 36 Patienten konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz die ADM-Konzentration im Koronarsinus signifikant höher war, als in der Aorta, so dass auch von kardialer Sekretion des ADM ausgegangen werden kann (26).

### **1.5.3 Vasopressin und Copeptin**

Die Ausschüttung des Antidiuretischen Hormons (ADH) im Hypothalamus wird von einem Anstieg der Plasmaosmolalität, aber auch von einem verminderten Herzzeitvolumen (CO) angeregt. Mit dem Ziel, die Homöostase aufrechtzuerhalten, wird die Ausscheidungsrate von Wasser durch die Nieren verringert. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz führt dies zu weiterer Flüssigkeitsansammlung, die Wirkung des Vasopressin auf den Gefäßtonus im peripheren arteriellen System führt zudem zur Erhöhung der Nachlast, beides Ursachen für eine weitere Verschlechterung des Allgemeinzustandes bis hin zur Dekompensation. Damit kommt Vasopressin eine kausale Bedeutung für die Progression der Herzinsuffizienz aufgrund seiner Wirkung auf renale Reabsorption, Gefäßtonus und kardiale Kontraktilität zu.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist die Vasopressinausschüttung permanent erhöht, die Plasmakonzentration steht in direktem Zusammenhang zur Schwere der Erkrankung. (34).

Aufgrund sehr kurzer Serumhalbwertszeit ist Vasopressin als diagnostischer Marker nicht geeignet. Das C-terminale Fragment des Prohormons ist langzeitstabiler und tritt in äquimolarer Konzentration wie das Vasopressin auf und ist insofern als Surrogatparameter für den Nachweis des Vasopressin geeignet (32-36). In der OPTIMAAL Studie (36) und einer Subanalyse der BACH Studie (25) konnte gezeigt werden, dass Copeptin ein starker prognostischer Marker bezüglich 14-Tage Mortalität ist, und sich gegenüber BNP oder NT-proBNP als überlegen erwies.

Als optimale Nachweisgrenze bezüglich Sensitivität und Spezifität wurden 25,9pmol/l gefunden (36).

#### **1.5.4 Endothelin und CT-proET-1**

Endothelin (ET-1) ist ein stark vasokonstriktorisch wirkendes Peptidhormon, das hauptsächlich vom Endothel der Blutgefäße, aber auch von glatten Muskelzellen, Kardiomyozyten und Makrophagen produziert wird.

Seine Wirkung erfolgt auf das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem, auf Vasopressin, die ANP-Ausschüttung und trägt durch erhöhten Sympathikotonus zum negativen Remodelling des Myokards bei (38).

Die Aktivierung des Endothelinsystems ist Teil der Pathogenese verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen und auch der Herzinsuffizienz (37), so dass die Bestimmung der Serumkonzentration des ET-1 als Marker für Prognose und Progression der Herzinsuffizienz als geeignet erscheint (40, 41), jedoch aufgrund geringer Serumhalbwertszeit nur eingeschränkt nutzbar ist (42, 43).

Der inaktive C-terminale Abschnitt des Prohormons CT-proET-1 ist aufgrund größerer Halbwertszeit und direkten stöchiometrischen Verhältnisses zum Endothelin ein geeigneter Surrogatparameter. Mit einer Plasmakonzentration von >87,1pmol/l wurde CT-proET-1 als Marker für erhöhte 12-Monatsmortalität nachgewiesen (39).

## 2. Aufgabenstellung

Das zur Diagnose der systolischen wie diastolischen Herzinsuffizienz in den aktuellen Leitlinien (Kapitel 1.1) beschriebene Armamentarium ist eine Kombination aus EKG, Echokardiographie und allgemeinen Laborparametern, jeweils mit dem Empfehlungsgrad Klasse Ic. Zur Bestätigung der Diagnose bzw. zum Ausschluss anderer Gründe der Dyspnoe wird die Bestimmung natriuretischer Peptide (Kapitel 1.4) mit der Empfehlungsstufe IIa empfohlen.

Zur Erarbeitung der Leitlinie (1) wurden Publikationen bis zum Jahr 2012 berücksichtigt. Etwa zeitgleich wurden Assays für weitere Biomarker entwickelt, deren Eignung zur Diagnose oder Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz in verschiedenen Publikationen beschrieben wurde (15-45). Echokardiographie und Biomarker bieten oftmals kongruente Informationen, weiterführend ergänzen sie sich häufig und verbessern Spezifität und Sensitivität der HF Diagnostik.

Im Rahmen der vorgestellten Arbeit werden neue Biomarker auf ihre Eignung untersucht, echokardiographisch bestimmte Parameter der systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz zu bestätigen bzw. zu ergänzen.

Untersucht wird die diagnostische Genauigkeit der verschiedenen Parameter zur Unterscheidung von Patientengruppen mit Herzinsuffizienz mit eingeschränkter bzw. erhaltener Pumpfunktion im Vergleich zu einer herzgesunden Vergleichsgruppe.



### 3. Methodik

#### 3.1 Patienten

Für die Auswertung steht eine Patientendatenbank zur Verfügung, die an der Charité in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie aufgebaut wurde, und die bereits für Analysen von Echoparametern und natriuretischen Peptiden ausgewertet wurde (47). Ein positives Votum der Ethikkommission der Charité Berlin lag vor Beginn der Untersuchungen vor.

Eingeschlossen wurden 154 konsekutive klinisch stabile Patienten der medizinischen und chirurgischen Klinik mit einer Indikation zur echokardiographischen Untersuchung. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 2 dargestellt.

<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Ausschlusskriterien</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Indikation zur Echokardiographie</li><li>• Schriftliche Einwilligungserklärung</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vorhofflimmern</li><li>• Mitralklappeninsuffizienz</li><li>• Aortenklappeninsuffizienz</li><li>• Klappenersatz der Mitral- oder Aortenklappe</li><li>• Niereninsuffizienz (Krea. &gt; 2,5mg/dl)</li><li>• Myokardinfarkt &lt;3 Monate</li><li>• Schwangere</li><li>• Patienten &lt;18 Jahre</li></ul>

**Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien**

Blutproben wurden nach der echokardiographischen Untersuchung entnommen, zentrifugiert, und bei -80°C bis zur Auswertung aufbewahrt. Die Bestimmung der Kreatininclearance wurde entsprechend der Leitlinien der National Kidney Foundation vorgenommen (47, 48,49).

Erfasste Laborparameter sind in Tabelle 3 aufgeführt.

<i>Marker</i>	<i>Einheit</i>	<i>97,5 Perzentile</i>
<i>allgemein</i>		
Kreatinin	mg/dl	
Hämoglobin	g/dl	
CrP	mg/l	
<i>Biomarker</i>		
MR-proADM	nmol/l	0,55
MR-proANP	pmol/l	85,00
Copeptin	pmol/l	16,40
CT-proET-1	pmol/l	71,50
NT-proBNP		

**Tabelle 3: Laborparameter**

### 3.2 Echokardiographie

Transthorakale Echokardiographie (TTE) wurde mit einem Vivid 7 Dimension (M3S 1.5-4.0 MHz Transducer; GE Vingmed, Horton, Norwegen) nach den Empfehlungen der ASE (American Society of Cardiology) durchgeführt (50). Die Befunde wurden digital gespeichert und off-line ausgewertet (EchoPac PC Dimension; GE Vingmed, Horton Norwegen). Alle Messungen erfolgten im apikalen 4-Kammer-Blick, es wurden jeweils drei Herzzyklen erfasst und ausgewertet. Transmitral bestimmte Fluss- und TDI Parameter wurden altersentsprechend adjustiert (47).

Über Tissue Doppler erhaltene Daten wurden an drei unterschiedlichen Lokalisationen (rechtslateral, septal, linkslateral) erfasst. Zur Auswertung kamen sowohl die einzelnen Messwerte, als auch aus septal und linkslateral erfassten Daten gemittelte Werte.

Die in der Datenbank erfassten Echoparameter und Einheiten in [] sind in Tabelle 4 aufgeführt.

<i>Echoparameter</i>	
<i>Tissue Doppler</i>	<i>Konventionelle Echokardiographie</i>
1. Strain [%]	17. LVEDD [mm]
2. Strain septal [%]	18. LVESD [mm]
3. Strain linkslateral [%]	19. Septum [mm]
4. Tracking [mm]	20. Hinterwand [mm]
5. Tracking septal [mm]	21. RVOT [mm]
6. Tracking linkslateral [mm]	22. Kinetik gestört ja/nein
7. TDI velocity E' [cm/s]	23. LVEF [%]
8. TDI velocity E' septal [cm/s]	24. E [cm/s]
9. TDI velocity E' linkslateral [m/s]	25. A [cm/s]
10. TDI velocity A' [cm/s]	26. Dezeleration [ms]
11. TDI velocity A' septal [cm/s]	27. Fractional shortening [%]
12. TDI velocity A' linkslateral [m/s]	28. linksventr. Masse [g]
13. TDI velocity S' [cm/s]	29. linksventr. Masse nach Devereux [g]
14. TDI velocity S' septal [cm/s]	30. LV-Muskelmassenindex [%]
15. TDI velocity S' linkslateral [cm/s]	<i>Diastolische Funktionsparameter</i>
16. Isovolumetrische Akzeleration [cm/s]	31. E/A
	32. E/E'
	33. E'/A'

**Tabelle 4: Echoparameter**

Je nach vorhandener Belastungsintoleranz sowie ihrer linksventrikulären Funktion wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt und diese Gruppen untereinander verglichen.

**Gruppe 1:**

Belastungsintoleranz und schwer beeinträchtigte LV-Funktion; LVEF <30%:

**Gruppe 2:**

Belastungsintoleranz und leicht bis moderat eingeschränkte LV-Funktion ;LVEF 30% bis <55%

**Gruppe 3:**

Belastungsintoleranz bei normaler LV-Funktion (HFPEF); LVEF  $\geq$ 55%

**Gruppe 4:**

Normalbefund, Kontrollgruppe; LVEF  $\geq$ 55%

Als anamnestische Daten wurden erfasst: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, systolischer und diastolischer Blutdruck, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, NYHA Status, Nikotinabusus, ischämische oder dilatative Kardiomyopathie.

### **3.3 Statistik**

Statistische Untersuchungen wurden mit SPSS (Version 12.0, Chicago, USA) durchgeführt. Zur beschreibenden Statistik normalverteilter Größen werden Mittelwert (mean) und Standardabweichung (SD) angegeben; nichtparametrische Variablen werden mit Median und Interquartilbereich (IQR) beschrieben.

#### ***Interquartilbereich IQR (Interquartile range)***

Der Interquartilbereich ist eine Kennzahl der mittleren Lage einer Verteilung, und beinhaltet die mittleren 50% der Werte einer Stichprobe; die unteren 25% sowie die oberen 25% werden als „Ausreißer“ nicht mit bewertet. Die Angabe des Gesamtbereiches kann durch einzelne stark abweichende Ausreißer der Messwerte eine verzerrte Aussage treffen; der Interquartilbereich ist somit in seiner Aussage stabiler (5).

Die Maßeinheit des IQR entspricht der der Messwerte. Die graphische Darstellung des IQR ist Teil des Box-plot.

#### ***Box-plot***

Der Box-plot, auch als box-and-whisker-plot bezeichnet, ist eine einfache Darstellung des Interquartilbereiches, also der mittleren beiden Quartile als Box, dem Median, der die Box unterteilt, sowie des Gesamtbereiches als „Antennen“ oder Whisker (52).

Die Darstellung des box-and-whisker plots ist ein Rechteck, das in seiner Länge dem IQR entspricht und am Wert des Medians unterteilt ist. Zweites und drittes Quartil werden voneinander getrennt. Das Rechteck in seiner Längsausdehnung wird in beide Richtungen durch Linien weitergeführt, deren Länge dem ersten bzw. vierten Quartil entspricht.

Der Boxplot ermöglicht einen schnellen Vergleich von zwei Stichproben bezüglich ihres Bereiches und Lage der Messwerte.

#### ***Histogramme und Dichteangaben***

Das Histogramm ist die graphische Umsetzung tabellierter Häufigkeitsangaben, ist somit die Angabe der Häufigkeitsverteilung von metrisch skalierten Messwerten einer stetigen Messgröße. Die Breite eines Histogrammbalkens entspricht der Breite der Kategorie, für die die Ereignisse oder Messwerte gezählt werden, bei konstanter Breite der einzelnen Intervalle entspricht die Höhe des Histogrammbalkens der Anzahl der jeweiligen Messwerte; bei variabler Breite entspricht die Fläche des jeweiligen Balkens der Anzahl. Die Balken bzw. Kategorien sind nicht überlappend, sondern setzen direkt nebeneinander an (53).

### ***T-Test und Varianzanalyse***

Bei einer Varianzanalyse (ANOVA - Analysis Of Variance) wird die Wirkung eines oder mehrerer Faktoren auf eine oder mehrere Ergebnis- bzw. Zielgrößen untersucht. Sie gestattet es, wesentliche von unwesentlichen Einflussgrößen voneinander zu unterscheiden (54). Zur Varianzanalyse existiert eine Vielzahl unterschiedlicher Methoden, zu den bekanntesten gehört der F-Test nach Fisher.

Mit einfaktorieller Varianzanalyse wird untersucht, welchen Einfluss eine unabhängige Variable mit verschiedenen Gruppen auf die Ausprägung einer Zufallsvariablen besitzt. Es werden die jeweiligen Mittelwerte der Ausprägungen der Zufallsvariablen für die Gruppen miteinander verglichen, indem die Varianz zwischen den Gruppen mit der Varianz innerhalb der Gruppen ins Verhältnis gesetzt wird. Wird die Varianzanalyse für genau zwei Gruppen durchgeführt, entspricht die einfaktorielle Varianzanalyse dem t-Test (55).

Voraussetzung für die Anwendung der Varianzanalyse und des F-Tests bzw. t-Tests ist die Normalverteilung der Messwerte über die Grundgesamtheit (54).

### ***Gruppenvergleiche***

Für den Vergleich zweier Gruppen wurden als parametrischer Test der t-Test und, falls keine Normalverteilung vorlag, der Wilcoxon Rangsummentest verwendet.

Für den Vergleich von mehreren Gruppen wurde bei Normalverteilung eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt, anderenfalls der Kruskal-Wallis Test.

### ***Mann-Whitney-U Test bzw. Wilcoxon-Rangsummentest***

Der Mann-Whitney-U Test überprüft, ob zwei unabhängige Verteilungen zu derselben Grundgesamtheit gehören. Sind beide Gruppen von Messwerten identisch groß, entspricht der Mann-Whitney-U Test dem Wilcoxon Rangsummentest. Vorteil bei der Anwendung des Testes ist, dass die zu überprüfenden Daten nicht normalverteilt sein müssen. Die Nullhypothese des Testes ist, dass beide zu überprüfenden Verteilungen zur selben Grundgesamtheit gehören.

### ***Kruskal-Wallis Test***

Sollen mehr als zwei Gruppen von nicht normalverteilten Messgrößen untereinander verglichen werden, wird für die Varianzanalyse der Kruskal-Wallis Test verwendet. Voraussetzung ist, dass die zu vergleichenden Gruppen eine identische Verteilungsfunktion aufweisen (56).

In Entsprechung zum Wilcoxon Rangsummentest für zwei Stichproben werden im Kruskal-Wallis Test ebenfalls Rangsummen verwendet.

Die Nullhypothese ist, dass die Gruppen derselben Grundgesamtheit angehören. Wird die Nullhypothese verworfen, besteht zu mindestens einer Gruppe ein signifikanter Unterschied. Im nächsten Schritt werden im paarweisen Vergleich die statistisch abweichenden Gruppen identifiziert.

### ***Korrelation***

Korrelation bezeichnet die Beziehung zwischen zwei oder mehreren Messgrößen, zwischen denen nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang bestehen muss. Die Korrelationsanalyse untersucht die Stärke dieses Zusammenhanges. Häufig wird nur ein linearer Zusammenhang zwischen beiden Größen durch lineare Regression bestimmt.

Ein Maß für den linearen statistischen Zusammenhang ist der Korrelationskoeffizient nach Pearson  $r$ , der die Werte von  $r = (-1)$  bis  $r = (+1)$  annehmen kann. Bei einem Betrag des Korrelationskoeffizienten von  $|r| = 1$  besteht ein starker, bei  $r = 0$  kein Zusammenhang (57).

Ist der Zusammenhang zwischen den Messgrößen nicht linear, kann zur Beurteilung dieses Zusammenhanges der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet werden.

Die Berechnung dieses Koeffizienten entspricht der Berechnung des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten für genau den Fall, dass vor der Berechnung die Daten in Ränge konvertiert werden. Als Rang gilt die Position des jeweiligen Messwertes, wenn die Daten der Größe nach geordnet werden.

Das mathematische Symbol für den Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ist der griechische Buchstabe  $\rho$  (rho).

$0,0 \leq \rho \leq 0,2 \Rightarrow$  kein bis geringer Zusammenhang

$0,2 < \rho \leq 0,5 \Rightarrow$  schwacher bis mäßiger Zusammenhang

$0,5 < \rho \leq 0,8 \Rightarrow$  deutlicher Zusammenhang

$0,8 < \rho \leq 1,0 \Rightarrow$  hoher bis perfekter Zusammenhang

Der Zusammenhang zwischen den Gruppen muss monoton, d.h. ohne Sprünge verlaufen, die zugrunde liegende Verteilungsfunktion wird nicht betrachtet (58).

### ***Lineare Regression***

Ziel linearer Regression ist es, die Beziehung zwischen den Messwerten einer abhängigen Variablen und einer oder mehrerer unabhängiger Variablen zu erklären, es wird von einer Einflussgröße auf die Zielgröße geschlossen. Zur Erklärung des quantitativen Zusammenhanges werden verschiedene mathematische Modelle verwendet, eine häufig verwendete Form ist die

Ermittlung eines Polynoms als Modellfunktion. Wird in dem Polynom lediglich die erste Potenz von Regressionskoeffizient und unabhängiger Variabler verwendet, spricht man von einfacher linearer Regression.

Verwendet werden Regressionsmodelle, um die Größenordnung der abhängigen Variable bei willkürlich gewählten unabhängigen Variablen vorauszusagen (59).

### ***Multivariate Verfahren***

Werden an einem Objekt mehrere Messgrößen bestimmt und gemeinsam ausgewertet, entsteht ein mathematisches Modell mit einer Anzahl von Variablen, die der Zahl der Messgrößen entspricht. Bei der multivariaten Analyse werden Zusammenhänge zwischen diesen einzelnen Variablen untereinander ermittelt. Sie entspricht einer Korrelationsanalyse in einem mehrdimensionalen mathematischen Modell.

Häufiges Ziel multivariater Analyse ist es, voneinander unabhängige Einflussgrößen auf eine Zielgröße zu ermitteln, um unter Beachtung nur der relevanten Einflussgrößen zur Datenreduktion beizutragen.

Die einzelnen Korrelationskoeffizienten geben den jeweiligen Einfluss der entsprechenden Einflussgrößen auf die Zielgröße an (60).

### ***ROC (Receiver Operating Characteristics) Analyse***

Die Receiver Operating Characteristics-Kurve ist eine graphische Darstellung, die die Qualität eines Nachweisverfahrens darstellt, bei unterschiedlichen Randbedingungen der Messung zwei mögliche Zustände voneinander zu unterscheiden, z.B. krank/gesund.

Die ursprüngliche Anwendung der ROC Analyse diente zur Beschreibung der Beobachtungsqualität von Radarstationen der Flugüberwachung: Bei der Darstellung von Radarechos auf einem Monitor ist bei geringen Werten von Helligkeit und Kontrast die Spezifität der Beobachtung hoch: Ein Leuchtpunkt (Radarecho) stellt tatsächlich ein Flugobjekt dar, allerdings sind kleine oder entfernte Objekte nicht dargestellt. Werden Verstärkung/Helligkeit/Kontrast erhöht, steigt die Sichtbarkeit kleiner Objekte, allerdings auch die Darstellung von Artefakten, so dass bei steigender Sensitivität die Spezifität abnimmt. In einer ROC Kurve werden Sensitivität und Spezifität einer Messung dargestellt, zu jedem dargestellten Punkt gehört als Parameter der jeweils eingestellte Cut-Off-Punkt, im Radarbeispiel z.B. die Einstellung von Helligkeit oder Kontrast.

Die ROC Kurvenanalyse wurde zunächst für die Radiologie übernommen, und ist inzwischen auch in der klinischen Chemie zur Beschreibung von Testverfahren verbreitet (61, 62).

Im ROC Diagramm wird an der Ordinate die Sensitivität, d.h. die Rate an richtig/positiven Messungen dargestellt, an der Abszisse die Spezifität in der Darstellung (1-Spezifität), entsprechend der falsch/positiv Rate. Zu beachten ist, dass in der graphischen Darstellung die sich ergebende ROC Kurve nicht die Darstellung einer Funktion ist, die die Sensitivität als Funktion der Spezifität beschreibt.

Besitzt ein Nachweisverfahren keinerlei Trennschärfe, entspricht die ROC Kurve der Diagonalen im Diagramm, je besser die Nachweiseigenschaft eines Tests, hohe Sensitivität bei hoher Spezifität (x-Achse: 1-Spezifität!), desto steiler verläuft die ROC Kurve, im Idealfall fällt sie mit der y-Achse zusammen. Zur Analyse der ROC Kurve wird die Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet, je größer die Fläche, desto trennschärfer der Test.



## 4. Ergebnisse

### 4.1 Epidemiologische Daten, Baseline

Im Zeitraum 2004-2005 wurden insgesamt 164 Patienten eingeschlossen, die den Einschlusskriterien entsprachen und keines der Ausschlusskriterien (Kap. 3.1) erfüllten. Von diesen waren n=105 Patienten (64%) männlich und n=59 Patienten weiblich (36%). Patienten mit einem pulmonalen Hypertonus (n=19) wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

In der Gruppeneinteilung nach der linksventrikulären Funktion ergab sich folgende Verteilung: (Tabelle 5, Abbildung 1):

Gruppe/Geschlecht	M	W	M [%]	W [%]
LVEF<30	22	6	78,6	21,4
LVEF 30-54	24	5	82,8	17,2
LVEF ≥ 55; HFPEF	24	20	54,5	45,5
Kontrollgruppe	25	25	56,8	43,2

Tabelle 5: Geschlechtsverteilung in den Gruppen; LVEF in%

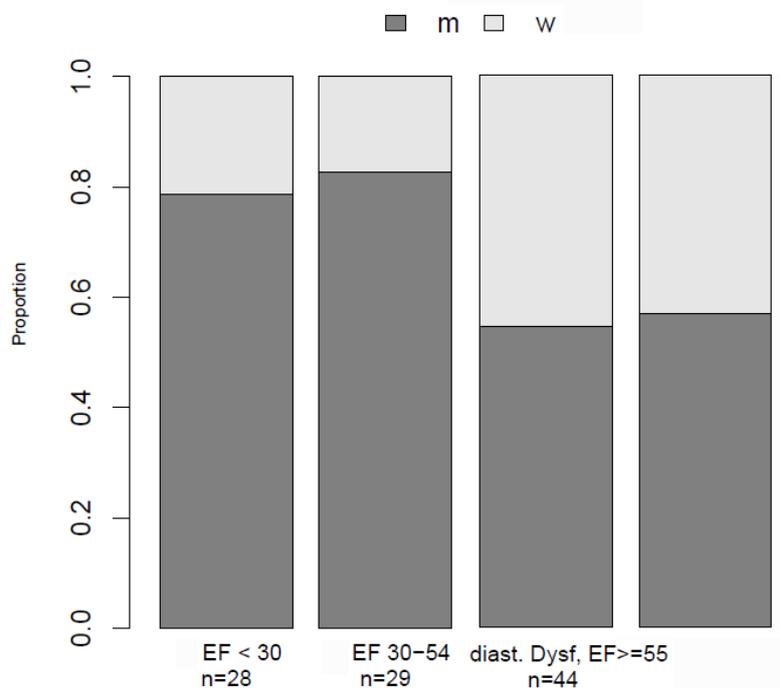


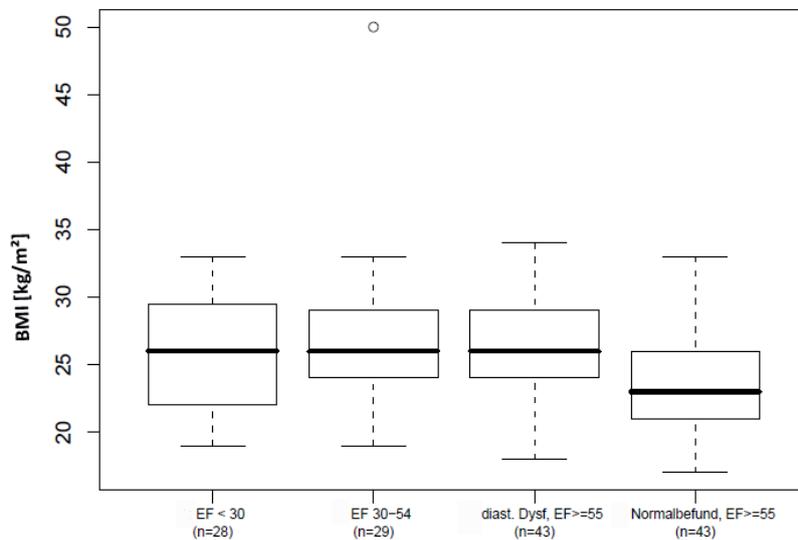
Abbildung 1: Geschlechtsverteilung in den Gruppen

Der Median des Gewichtes betrug 75,8kg bei einem IQR von 19kg, die mittlere Größe betrug 172cm mit einer Standardabweichung von SD=9,6cm. Es ergibt sich ein mittlerer Body-Mass-Index (BMI) von 25,4kg/m<sup>2</sup> bei einer Standardabweichung von SD=4,4kg/m<sup>2</sup>.

Die Verteilung des BMI über die Gruppen ist in Tabelle 6 und Abbildung 2 dargestellt.

Gruppe	MW	SD	Median	IQR	Min	Max	n
LVEF <30	26,07	4,32	26	7,25	19	33	28
LVEF 30 -54	26,89	5,56	26	7,00	19	50	29
HFPEF	26,25	3,79	26	5,00	18	34	43
Kontrolle	23,81	3,32	23	5,00	17	33	43

**Tabelle 6: Verteilung des BMI [kg/m<sup>2</sup>] in den Gruppen; LVEF in %**



**Abbildung 2: Verteilung des BMI in den Gruppen**

## 4.2 Echokardiographische Parameter

In der ROC Analyse werden echokardiographische Parameter untersucht, welche über die Messung der LVEF hinaus eine Differenzierung der Patienten mit HFREF von der Kontrollgruppe ermöglichen.

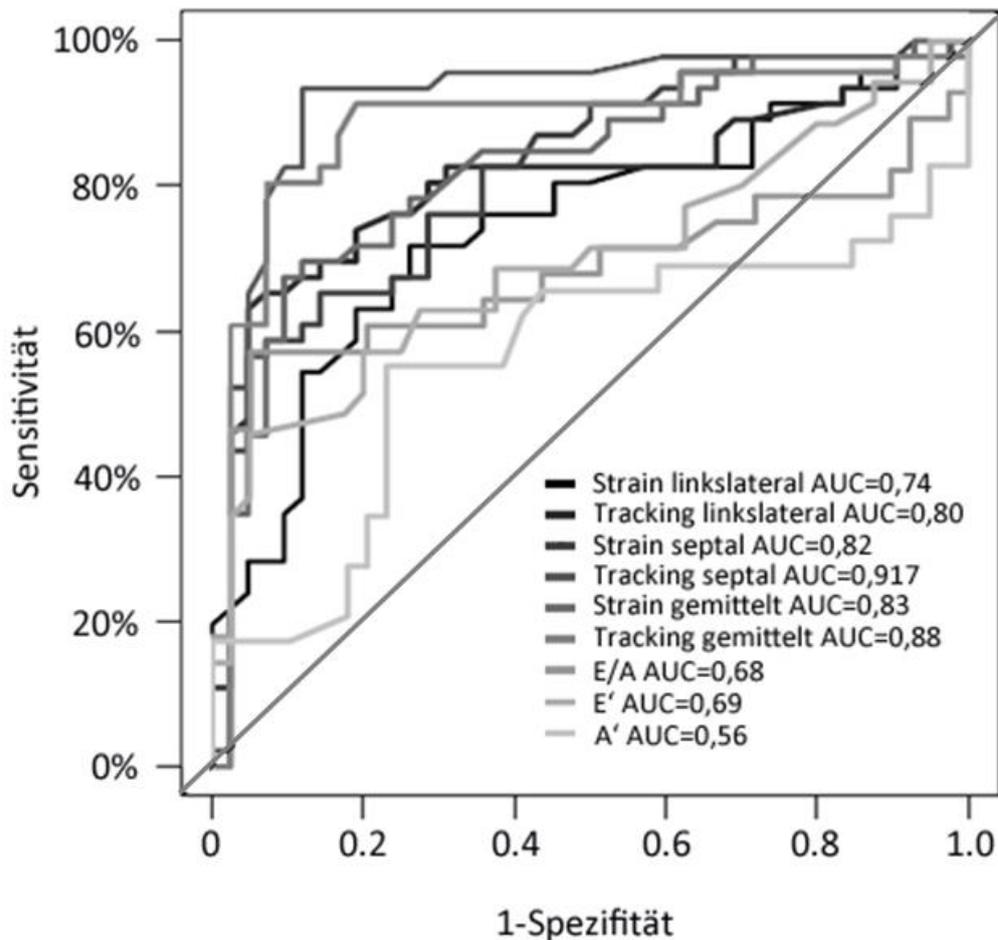


Abbildung 3: ROC Analyse Echoparameter Kontrollgruppe vs. eingeschränkte LVEF Gruppen 1 und 2

Tabelle 7 enthält die Zusammenfassung der Varianzanalyse bzw. des Kruskal-Wallis-Tests der Echoparameter Kontrollgruppe zur Unterscheidung zu den Gruppen mit HFREF sowie der HFPEF Gruppe. Mit + wird dargestellt, wenn der Kruskal-Wallis Test einen Zusammenhang auf dem  $\leq 5\%$  Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit feststellt; -- bedeutet, dass kein Zusammenhang nachgewiesen wurde, ggf. werden P-Werte des T-Tests (Varianzanalyse) angeführt.

Die Abbildungen im Anhang enthalten die zur Tabelle 7 korrespondierenden Box- und-Whisker-plots.

	<b>Kontrollgruppe vs.</b>	<b>LVEF&lt;30%</b>	<b>LVEF 30%-54%</b>	<b>HFPEF LVEF≥55%</b>
<b><i>Tissue Doppler Daten</i></b>				
1	Strain rechtslateral	--/--	--/--	--/--
2	Strain septal	+//p<0,00001	+//p<0,00001	+//p=0,00029
3	Strain linkslateral	+//p=0,00801	--/--	--/--
4	Tracking rechtslateral	+//p<0,00001	+// p=0,01356	--/--
5	Tracking septal	+//p<0,00001	+//p<0,00001	--/--
6	Tracking linkslateral	+//p<0,00001	--/0,01805	--/--
7	TDI velocity E' rechtslateral	+//p<0,00001	+//--	+// p=0,05
8	TDI velocity E' septal	+//p<0,00001	+//p<0,00001	+//p<0,00001
9	TDI velocity E' linkslateral	+//--	+//--	+//--
10	TDI velocity A' rechtslateral	+//p=0,0698	--/--	--/--
11	TDI velocity A' septal	--/--	--/--	+//--
12	TDI velocity A' linkslateral	+// p=0,00011	--/--	--/--
13	TDI velocity S' rechtslateral	+//--	--/--	--/--
14	TDI velocity S' septal	+// p<0,00001	+// p<0,00001	--/--
15	TDI velocity S' linkslateral	+// p<0,00001	+// p<0,00001	+//p=0,00597
<b><i>Konventionelle Echokardiographie</i></b>				
16	LVEDD	+//p<0,00001	+//p<0,00001	--/--
17	LVESD	+//p<0,00001	+//p<0,00001	--/--
18	Septum	--/--	+//p=0,00021	+//p=0,059
19	Hinterwand			
20	RVOT	+//p<0,00001	+//p<0,00001	--/--
21	PAP syst	+//p=0,016	--/--	--/--
22	LVEF	+//p<0,00001	+//p<0,00001	--/--
23	E	--/--	+//p=0,8285	+// p=0,00073
24	A	--/--	--/--	--/ p=0,00094
25	Dezeleration	+// p=0,00556	--/--	--/--
26	Fractional shortening	+//p<0,00001	+//p<0,00001	--/--
27	LV-Masse	+//p<0,00001	+//p<0,00001	--/--
28	LV-Masse nach Devereux	+//p<0,00001	+//p<0,00001	--/--
29	LV-Muskelmasseindex	+//p<0,00001	+//p<0,00001	+//p<0,00001
<b><i>Diastolische Funktion</i></b>				
30	E/A	--/--	+//--	+//p=0,00002
31	E/E' gemittelt	+//p<0,00001	+//p=0,01247	+//--
32	E'/A' septal	+// p=0,00129	+// p=0,00079	+//p<0,00001
<b><i>Berechnete Parameter</i></b>				
33	E' septal	+//p<0,00001	+//p<0,00001	+//p<0,00001
34	E' linkslateral	+//--	+//--	+//--
35	A' septal	--/--	--/--	+//--
36	A' linkslateral	+//p=0,00004	--/--	+//--
37	E' gemittelt	+//p=0,00008	+//p=0,00405	+//p=0,02553
38	A' gemittelt	+//--	--/--	+//--

**Tabelle 7: Vergleich Echoparameter Kontrollgruppe vs. LVEF<30%, LVEF 30-54%, HFPEF**

### Strain

<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>n</i>
EF<30	18.6	7.1	19.0	8.7	13.0	21.7	21
EF 30-54	20.7	8.0	21.0	10.8	14.7	25.5	27
HFPEF	22.8	9.2	22.1	10.9	16.4	27.3	43
Normal	24.1	14.0	23.0	10.2	18.0	28.2	43

**Tabelle 8: Strain rechtslateral in%; EF in%**

<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>n</i>
EF<30	15.4	6.3	15.4	10.4	10.3	20.7	27
EF 30-54	15.7	6.8	14.0	10.2	11.0	21.2	29
HFPEF	18.5	5.4	19.0	8.6	14.3	22.9	44
Normal	24.7	8.0	23.0	9.3	19.7	29.0	43

**Tabelle 9: Strain septal in%; EF in%**

<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>n</i>
EF<30	9.8	5.0	8.8	4.8	7.1	11.9	27
EF 30-54	17.2	9.1	16.6	12.5	10.5	23.0	29
HFPEF	18.0	5.8	18.1	8.9	13.1	22.0	44
Normal	21.6	11.5	19.9	9.9	15.3	25.3	43

**Tabelle 10: Strain linkslateral in%; EF in%**

### Tracking

<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>n</i>
EF<30	10.4	5.5	8.70	8.6	6.2	14.8	23
EF 30-54	17.0	5.3	15.0	7.4	12.5	19.9	27
HFPEF	19.4	4.2	19.65	5.7	16.7	22.5	44
Normal	20.9	5.3	21.20	4.3	18.8	23.2	43

**Tabelle 11: Tracking rechtslateral in mm; EF in%**

<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>n</i>
EF<30	4.3	2.4	4.0	2.8	2.5	5.3	27
EF 30-54	8.6	3.1	8.3	2.9	7.1	10.0	29
HFPEF	11.6	2.3	12.0	2.7	10.2	13.0	44
Normal	12.9	2.9	13.2	1.9	12.1	14.1	43

**Tabelle 12: Tracking septal in mm; EF in%**

<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>n</i>
EF<30	5.4	2.2	5.30	3.2	3.8	7.0	27
EF 30-54	9.6	3.9	10.00	5.7	7.3	13.0	29
HFPEF	10.9	2.8	11.05	4.6	8.7	13.3	44
Normal	12.1	3.3	12.10	3.6	10.5	14.2	43

**Tabelle 13: Tracking linkslateral in mm; EF in%**

**TDI Messung: E'**

<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>n</i>
EF<30	8.9	11.4	6.5	4.8	4.2	9.0	23
EF 30-54	7.1	3.3	7.0	4.3	5.5	9.8	25
HFPEF	7.5	2.8	7.6	3.5	5.7	9.2	43
Normal	10.5	2.8	10.4	3.3	8.9	12.2	43

**Tabelle 14: E' rechtslateral in cm/s; EF in%**

<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>n</i>
EF<30	3.5	2.1	3.1	1.7	2.3	4.0	23
EF 30-54	4.8	2.3	4.8	1.6	3.8	5.4	25
HFPEF	5.2	1.3	5.2	1.6	4.5	6.1	43
Normal	8.9	2.2	9.0	2.3	7.6	9.9	43

**Tabelle 15: E' septal in cm/s; EF in%**

<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>n</i>
EF<30	4.8	2.0	4.9	2.7	3.5	6.2	27
EF 30-54	6.2	3.0	6.4	3.0	4.8	7.8	29
HFPEF	8.0	9.7	6.1	4.0	4.7	8.7	42
Normal	10.8	3.1	11.5	3.9	9.3	13.2	42

**Tabelle 16: E' linkslateral in cm/s; EF in%**

**TDI Messung A'**

<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>n</i>
EF<30	13.2	23.2	7.4	6.4	4.2	10.6	15
EF 30-54	9.1	3.6	9.3	5.3	7.2	12.5	23
HFPEF	10.7	3.1	10.6	4.3	8.8	13.1	42
Normal	11.6	13.2	9.7	4.1	7.9	12.0	42

**Tabelle 17: A' rechtslateral cm/s; EF in%**

<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>n</i>
EF<30	7.2	13.5	4.1	2.3	2.4	4.7	15
EF 30-54	5.8	2.9	5.8	4.0	3.4	7.4	26
HFPEF	7.7	1.8	7.7	2.7	6.5	9.2	42
Normal	6.2	2.3	6.2	2.3	4.9	7.2	43

**Tabelle 18: A' septal in cm/s; EF in%**

<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>n</i>
EF<30	2.3	1.1	2.5	1.3	1.7	3.0	15
EF 30-54	5.1	3.2	4.1	3.3	3.3	6.7	26
HFPEF	7.3	2.1	7.7	2.8	6.0	8.8	42
Normal	6.1	3.4	5.6	3.0	4.2	7.2	42

**Tabelle 19: A' linkslateral in cm/s; EF in%**

### *TDI Messung S'*

<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>n</i>
EF<30	5.5	2.6	4.9	4.0	3.5	7.5	22
EF 30-54	8.5	2.8	9.0	2.4	7.5	9.9	25
HFPEF	11.8	13.0	9.8	4.4	7.7	12.2	43
Normal	12.0	11.8	9.6	3.0	8.9	12.0	43

**Tabelle 20:** S' rechlslateral in cm/s; EF in%

<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>n</i>
EF<30	2.5	1.1	2.3	1.4	1.7	3.2	27
EF 30-54	4.2	1.2	4.4	1.8	3.2	5.0	29
HFPEF	5.9	1.4	6.0	2.1	4.9	7.0	44
Normal	6.4	1.0	6.5	1.3	5.8	7.0	43

**Tabelle 21:** S' septal in cm/s; EF in%

<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>n</i>
EF<30	2.9	1.3	2.6	1.7	1.9	3.6	27
EF 30-54	4.5	2.0	4.4	2.9	3.0	5.9	29
HFPEF	6.0	2.1	5.7	2.3	4.7	7.0	44
Normal	7.4	2.1	7.3	2.4	5.9	8.4	43

**Tabelle 22:** S' linkslateral in cm/s; EF in%

### *Dezeleration*

<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>n</i>
EF<30	170.1	51.5	165.0	92.0	122.0	214.0	17
EF 30-54	216.3	71.4	222.0	105.0	161.0	266.0	21
HFPEF	240.9	62.9	253.0	84.5	194.0	278.5	35
Normal	231.8	54.3	224.5	73.25	193.7	267.0	40

**Tabelle 23:** Dezeleration in ms; EF in%



### 4.3 Biomarker

Verglichen werden Biomarker zur Unterscheidung der Gruppen Normalbefund/Kontrollgruppe mit den Gruppen mit stark eingeschränkter LV-Funktion (Gruppe 1) bzw. moderat eingeschränkter LV-Funktion (Gruppe 2) sowie mit der Gruppe mit diastolischer Herzinsuffizienz.

Die Abbildung 4 stellt die ROC Analyse zur Unterscheidung Kontrollgruppe und den Gruppen mit moderat bzw. schwer eingeschränkter LVEF dar, die Abbildungen 5 bis 8 enthalten die entsprechenden Box-und-Whisker-Plots.

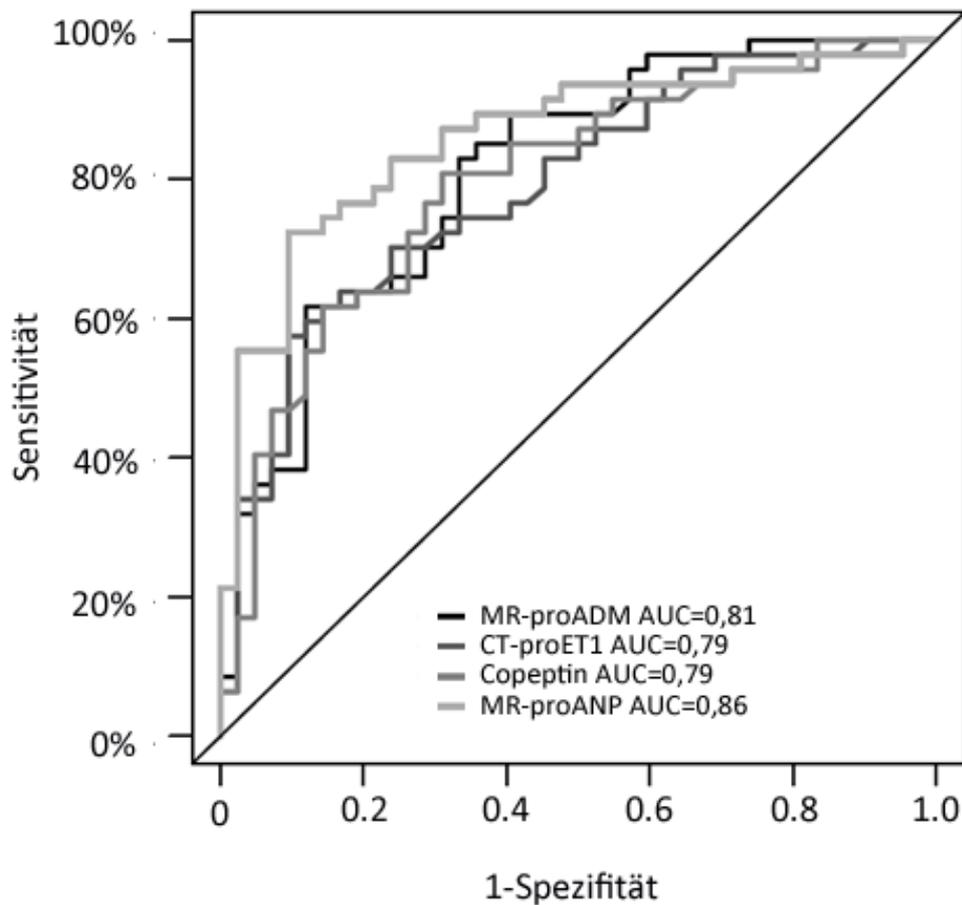


Abbildung 4: ROC Analyse Biomarker Kontrollgruppe vs. Gruppen 1 und 2 mit eingeschränkter LVEF

## MR-proANP

Gruppe	Mittelwert	SD	Median	IQR	Q1	Q3	n
EF<30	411.60	286.41	324.50	374.25	188.75	563.00	22
EF 30-54	273.97	398.37	166.00	232.40	65.60	298.00	25
HFPEF	105.15	65.57	84.15	74.62	62.62	137.25	42
Normal	70.51	66.76	47.10	30.97	39.05	70.02	42

Tabelle 24: Gruppenvergleich MR-proANP in pmol/l; EF in %

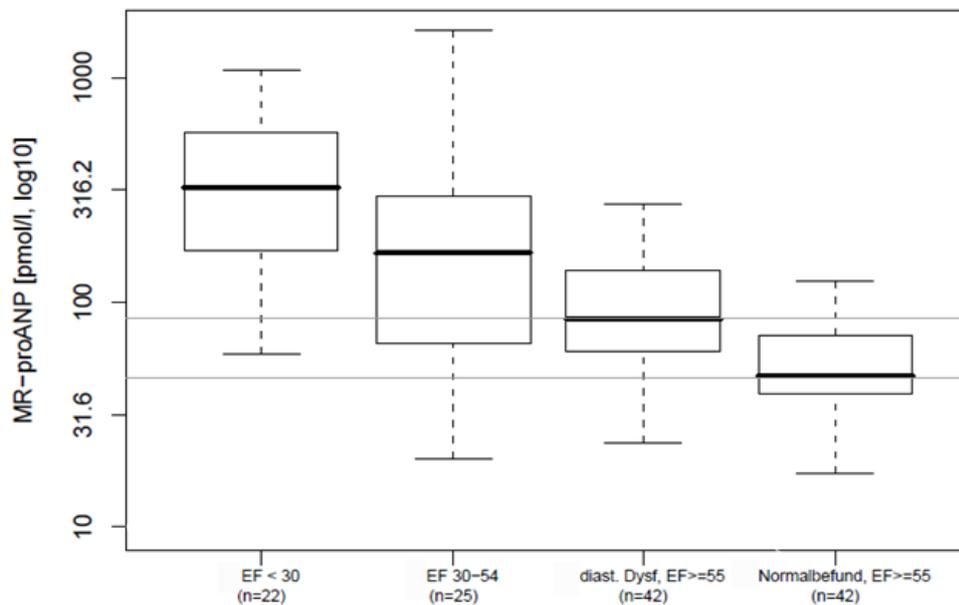


Abbildung 5: MR-proANP

Die grauen Linien repräsentieren die 97,5 Perzentile (85 pmol/l) sowie den Median (47,10 pmol/l) der Normal/Kontrollgruppe.

## MR-proADM

Gruppe	Mittelwert	SD	Median	IQR	Q1	Q3	n
EF<30	1.28	0.90	1.10	0.92	0.61	1.54	22
EF 30-54	0.91	1.10	0.53	0.26	0.44	0.71	25
HFPEF	0.70	0.41	0.55	0.35	0.45	0.80	42
Normal	0.50	0.39	0.39	0.17	0.35	0.52	42

Tabelle 25: Gruppenvergleich MR-proADM in nmol/l; EF in %

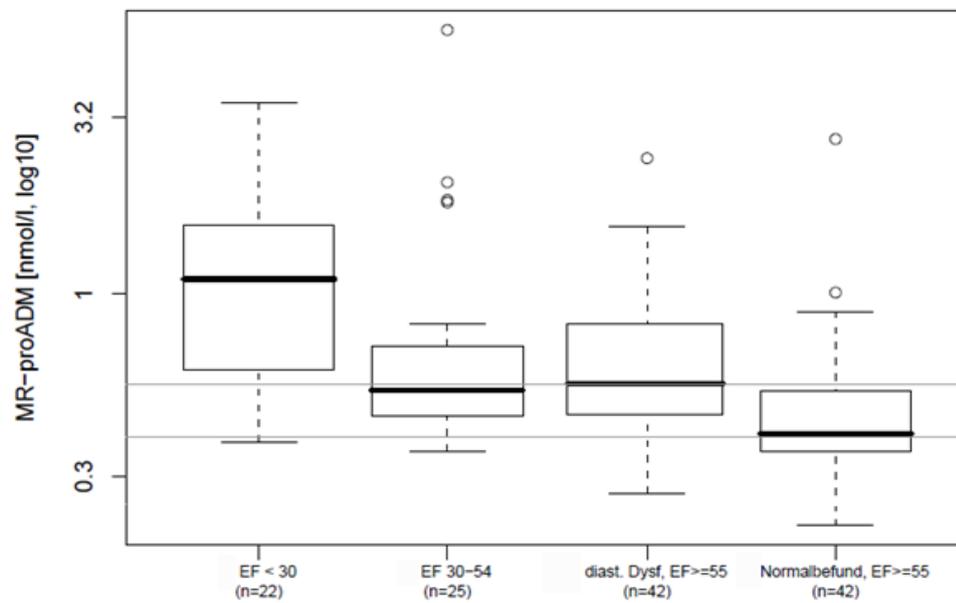


Abbildung 6: MR-proADM

Die grauen Linien repräsentieren die 97,5 Perzentile (0,55 nmol/l) sowie den Median (0,39 nmol/l) der Normal-/Kontrollgruppe.

## Copeptin

Gruppe	Mittelwert	SD	Median	IQR	Q1	Q3	n
EF<30	25.11	17.53	22.65	30.03	7.87	37.90	22
EF 30-54	29.57	51.15	11.30	18.63	5.47	24.10	25
HFPEF	10.14	10.42	6.02	10.29	3.83	11.12	42
Normal	8.50	13.86	4.54	4.70	3.03	7.73	42

Tabelle 26: Gruppenvergleich Copeptin in pmol/l; EF in %

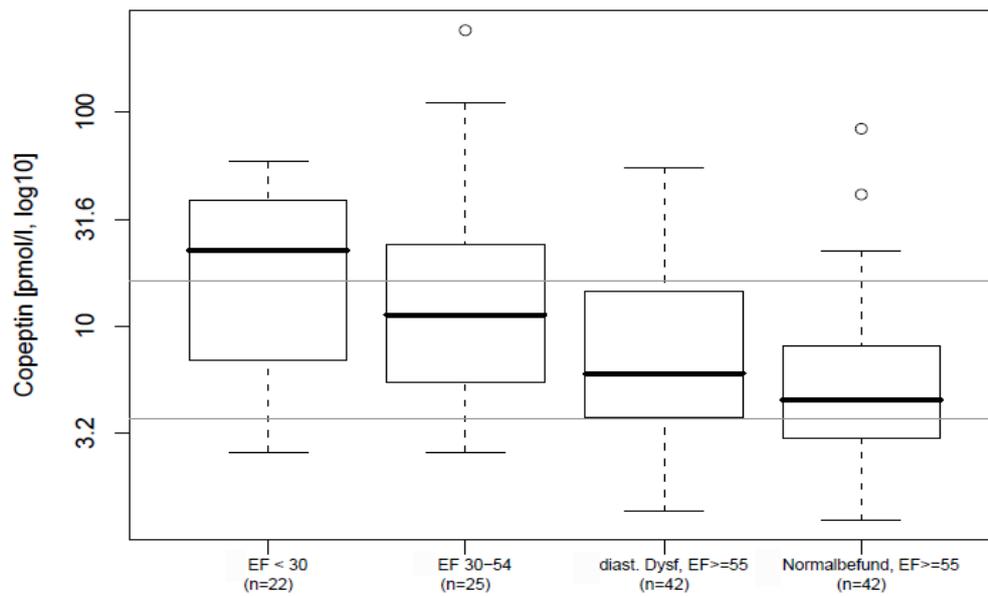


Abbildung 7: Copeptin

Die grauen Linien repräsentieren die 97,5 Perzentile (16,3 pmol/l) sowie den Median (3,7 pmol/l) der Normal-/Kontrollgruppe.

## Endothelin

Gruppe	Mittelwert	SD	Median	IQR	Q1	Q3	n
EF<30	117.51	77.89	106.50	76.12	61.62	137.75	22
EF 30-54	78.89	44.94	65.10	32.90	50.80	83.70	25
HFPEF	65.56	29.01	61.75	29.97	44.50	74.45	42
Normal	54.79	28.32	49.05	15.57	41.22	56.80	42

Tabelle 27: Gruppenvergleich Endothelin in pmol/l; EF in %

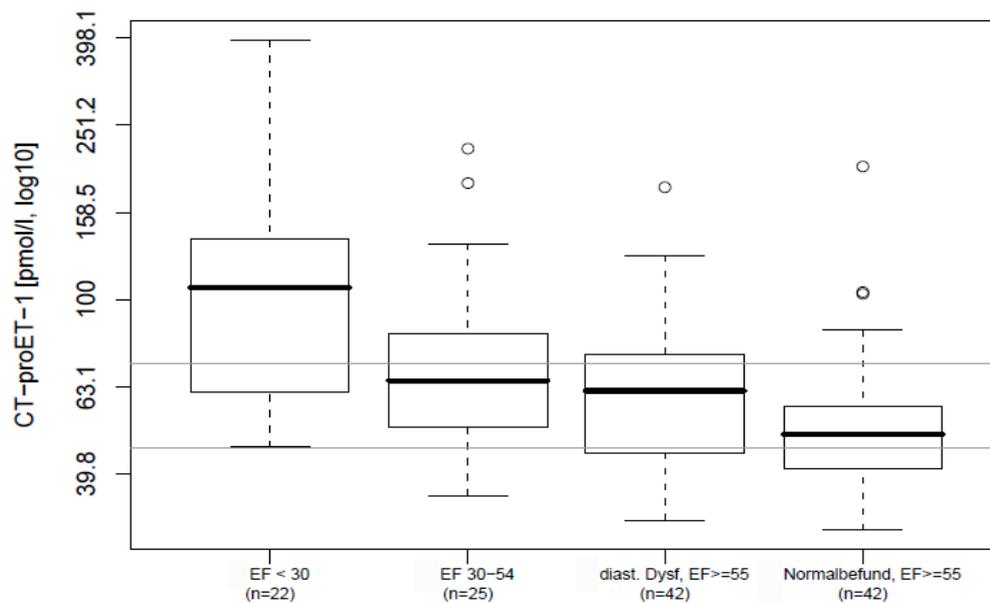


Abbildung 8: CT-proET1

Die grauen Linien repräsentieren die 97,5 Perzentile (71,5 pmol/l) sowie den Median (45,5 pmol/l) der Normal-/Kontrollgruppe.

## Gruppenanalyse Biomarker

Tabelle 28 enthält die Ergebnisse des Kruskal-Wallis Tests zur Gruppenanalyse nicht normalverteilter Daten. Der jeweils paarweise Vergleich der Messwerte von Patienten der Kontrollgruppe und Patienten mit stark oder moderat ausgeprägter HFREF sowie Patienten mit HFPEF zeigt, dass die Messwertgruppen nicht derselben Grundgesamtheit angehören und es einen auf dem 5% Irrtumswahrscheinlichkeitsniveau abgesicherten signifikanten Unterschied gibt.

	<b>Kontrollgruppe 4 vs.</b>	<b>LVEF&lt;30%</b>	<b>LVEF 30%-54%</b>	<b>HFPEF LVEF≥55%</b>
1	MR-proANP	+//p<0,00001	+//p<0,00001	--//p=0,02
2	MR-proADM	+//p<0,00001	+//p=0,02	+//p=0,03
3	Copeptin	+//p<0,00001	+//p=0,00095	--//--
4	CT-proET1	+//p<0,00001	+//p=0,01	--//--

**Tabelle 28: Vergleich Biomarker;** + steht für Kruskal-Wallis Test findet Zusammenhang auf dem  $\leq 5\%$  Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit; -- bedeutet kein Zusammenhang nachgewiesen ggf. werden P-Werte des T-Tests (Varianzanalyse) angeführt.

## 4.4 Korrelation von Echoparametern und Biomarkern

### 4.4.1 MR-proADM und Echoparameter

Tabellen 29a und 29b beinhalten die Ergebnisse der Rangkorrelation nach Spearman von MR-proADM und Echoparametern.

<i>Tissue Doppler Marker</i>	<i>Rechtslateral</i>	<i>septal</i>	<i>Linkslateral</i>
Strain	$\rho=-0,14$ ; $p=0,1$	$\rho=-0,38$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,21$ ; $p=0,01$
Tracking	$\rho=-0,36$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,51$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,14$ ; $p<0,0001$
TDI velocity E'	$\rho=-0,22$ ; $p=0,007$	$\rho=-0,47$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,37$ ; $p<0,0001$
TDI velocity A'	$\rho=-0,22$ ; $p=0,007$	$\rho=-0,47$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,37$ ; $p<0,0001$
TDI velocity S'	$\rho=-0,22$ ; $p=0,007$	$\rho=-0,47$ ; $p<0,001$	$\rho=-0,37$ ; $p<0,001$

**Tabelle 29a: Rangkorrelation nach Spearman: MRproADM und Echoparameter**

<i>Diastolische Funktionsparameter</i>	
E/A	$\rho=-0,26$ ; $p=0,0065$
E/E' septal	$\rho=0,57$ ; $p<0,0001$
E'/A' septal	$\rho=-0,18$ ; $p=0,034$
<i>Konventionelle Echokardiographie</i>	
LVEDD	$\rho=0,03$ ; $p=0,69$
LVESD	$\rho=0,13$ ; $p=0,15$
Septum	$\rho=0,35$ ; $p<0,0001$
RVOT	$\rho=0,43$ ; $p<0,0001$
PAP syst	$\rho=0,57$ ; $p<0,0001$
LVEF	$\rho=-0,38$ ; $p<0,0001$
E	$\rho=-0,03$ ; $p=0,712$
A	$\rho=0,28$ ; $p=0,0035$
Dezeleration	$\rho=-0,36$ ; $p=0,0001$
Fractional shortenig	$\rho=-0,22$ ; $p=0,014$
LV-Masse	$\rho=0,23$ ; $p=0,0055$
LV-Masse nach Devereux	$\rho=0,23$ ; $p=0,0055$
LV-Muskelmasseindex	$\rho=0,26$ ; $p=0,0014$
E septal	$\rho=-0,58$ ; $p<0,0001$
E linkslateral	$\rho=-0,39$ ; $p<0,0001$
A septal	$\rho=-0,33$ ; $p=0,0001$
A linkslateral	$\rho=-0,14$ ; $p=0,09$
E gemittelt	$\rho=-0,49$ ; $p<0,0001$
A gemittelt	$\rho=-0,23$ ; $p=0,0066$

**Tabelle 29b: Rangkorrelation nach Spearman: MRproADM, Echoparameter**

#### 4.4.2 MR-proANP und Echoparameter

Tabellen 30a und 30b beinhalten die Ergebnisse der Rangkorrelation nach Spearman von MR-proANP und Echoparametern.

<i>Tissue Doppler Marker</i>	<i>Rechtslateral</i>	<i>Septal</i>	<i>Linkslateral</i>
Strain	$\rho=-0,21$ ; $p=0,010$	$\rho=-0,47$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,33$ ; $p<0,0001$
Tracking	$\rho=-0,43$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,63$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,53$ ; $p<0,0001$
TDI velocity E'	$\rho=-0,3$ ; $p=0,0003$	$\rho=-0,62$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,6$ ; $p<0,0001$
TDI velocity A'	$\rho=-0,3$ ; $p=0,0003$	$\rho=-0,62$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,6$ ; $p<0,0001$
TDI velocity S'	$\rho=-0,3$ ; $p=0,0003$	$\rho=-0,62$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,6$ ; $p<0,0001$

**Tabelle 30a: Rangkorrelation nach Spearman: MRproANP und Echoparameter**

<i>Diastolische Funktionsparameter</i>	
E/A	$\rho=-0,09$ ; $p=0,329$
E/E' septal	$\rho=0,64$ ; $p<0,0001$
E'/A' septal	$\rho=-0,19$ ; $p=0,027$
<i>Konventionelle Echokardiographie</i>	
LVEDD	$\rho=0,18$ ; $p=0,279$
LVESD	$\rho=0,3$ ; $p=0,0008$
Septum	$\rho=0,34$ ; $p<0,0001$
RVOT	$\rho=0,36$ ; $p<0,0001$
PAP syst	$\rho=0,52$ ; $p<0,0001$
LVEF	$\rho=-0,55$ ; $p<0,0001$
E	$\rho=0,07$ ; $p=0,47$
A	$\rho=0,16$ ; $p=0,09$
Dezeleration	$\rho=-0,3$ ; $p=0,0016$
Fractional shortenig	$\rho=-0,37$ ; $p<0,0001$
LV-Masse	$\rho=0,37$ ; $p<0,0001$
LV-Masse nach Devereux	$\rho=0,37$ ; $p<0,0001$
LV-Muskelmasseindex	$\rho=0,43$ ; $p<0,0001$
E septal	$\rho=-0,63$ ; $p<0,0001$
E linkslateral	$\rho=-0,46$ ; $p<0,0001$
A septal	$\rho=-0,38$ ; $p<0,0001$
A linkslateral	$\rho=-0,35$ ; $p<0,0001$
E gemittelt	$\rho=-0,57$ ; $p<0,0001$
A gemittelt	$\rho=-0,36$ ; $p<0,0001$

**Tabelle 30b: Rangkorrelation nach Spearman: MRproANP und Echoparameter**

#### 4.4.3 Copeptin und Echoparameter

Tabellen 31a und 31b beinhalten die Ergebnisse der Rangkorrelation nach Spearman von Copeptin und Echoparametern.

<i>Tissue Doppler Marker</i>	<i>Rechtslateral</i>	<i>septal</i>	<i>Linkslateral</i>
Strain	$\rho=-0,43$ ; $p=0,0018$	$\rho=-0,37$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,39$ ; $p<0,0001$
Tracking	$\rho=-0,35$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,52$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,36$ ; $p<0,0001$
TDI velocity E <sup>‘</sup>	$\rho=-0,22$ ; $p=0,0092$	$\rho=-0,36$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,19$ ; $p=0,019$
TDI velocity A <sup>‘</sup>	$\rho=-0,22$ ; $p=0,0092$	$\rho=-0,36$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,19$ ; $p=0,0194$
TDI velocity S <sup>‘</sup>	$\rho=-0,22$ ; $p=0,0092$	$\rho=-0,36$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,19$ ; $p=0,0194$

**Tabelle 31a: Rangkorrelation nach Spearman: Copeptin und Echoparameter**

<i>Diastolische Funktionsparameter</i>	
E/A	$\rho=-0,23$ ; $p=0,0186$
E/E <sup>‘</sup> septal	$\rho=0,32$ ; $p=0,0004$
E <sup>‘</sup> /A <sup>‘</sup> septal	$\rho=-0,04$ ; $p=0,6065$
<i>Konventionelle Echokardiographie</i>	
LVEDD	$\rho=0,05$ ; $p=0,5411$
LVESD	$\rho=0,13$ ; $p=0,1397$
Septum	$\rho=0,26$ ; $p=0,0013$
RVOT	$\rho=0,3$ ; $p=0,0003$
PAP syst	$\rho=0,46$ ; $p<0,0001$
LVEF	$\rho=-0,36$ ; $p<0,0001$
E	$\rho=-0,03$ ; $p=0,7703$
A	$\rho=0,29$ ; $p=0,0019$
Dezeleration	$\rho=-0,3$ ; $p=0,0014$
Fractional shortenig	$\rho=-0,2$ ; $p=0,0265$
LV-Masse	$\rho=0,22$ ; $p=0,0062$
LV-Masse nach Devereux	$\rho=0,22$ ; $p=0,006$
LV-Muskelmasseindex	$\rho=0,24$ ; $p=0,0039$
E septal	$\rho=-0,34$ ; $p<0,0001$
E linkslateral	$\rho=-0,28$ ; $p=0,0005$
A septal	$\rho=-0,22$ ; $p=0,0079$
A linkslateral	$\rho=-0,07$ ; $p=0,3891$
E gemittelt	$\rho=-0,31$ ; $p=0,0001$
A gemittelt	$\rho=-0,11$ ; $p=0,2139$

**Tabelle 31b: Rangkorrelation nach Spearman: Copeptin und Echoparameter**

#### 4.4.4 Endothelin und Echoparameter

Tabellen 32a und 32b beinhalten die Ergebnisse der Rangkorrelation nach Spearman von Endothelin und Echoparametern.

<i>Tissue Doppler Marker</i>	<i>rechtslateral</i>	<i>Septal</i>	<i>Linkslateral</i>
Strain	$\rho=-0,19$ ; $p=0,0232$	$\rho=-0,42$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,26$ ; $p=0,0015$
Tracking	$\rho=-0,39$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,51$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,37$ ; $p<0,0001$
TDI velocity E <sup>‘</sup>	$\rho=$ k.A.	$\rho=$ k.A.	$\rho=$ k.A.
TDI velocity A <sup>‘</sup>	$\rho=$ k.A.	$\rho=$ k.A.	$\rho=$ k.A.
TDI velocity S <sup>‘</sup>	$\rho=-0,22$ ; $p=0,0096$	$\rho=-0,49$ ; $p<0,0001$	$\rho=-0,37$ ; $p<0,0001$

**Tabelle 32a: Rangkorrelation nach Spearman: Endothelin und Echoparameter**

<i>Diastolische Funktionsparameter</i>	
E/A	$\rho=-0,13$ ; $p=0,1685$
E/E <sup>‘</sup> septal	$\rho=0,53$ ; $p<0,0001$
E <sup>‘</sup> /A <sup>‘</sup> septal	$\rho=-0,13$ ; $p=0,1139$
<i>Konventionelle Echokardiographie</i>	
LVEDD	$\rho=0,03$ ; $p=0,6989$
LVESD	$\rho=0,08$ ; $p=0,3608$
Septum	$\rho=0,41$ ; $p<0,0001$
RVOT	$\rho=0,41$ ; $p<0,0001$
PAP syst	$\rho=0,64$ ; $p<0,0001$
LVEF	$\rho=-0,41$ ; $p<0,0001$
E	$\rho=0,05$ ; $p=0,5866$
A	$\rho=0,18$ ; $p=0,0649$
Dezeleration	$\rho=-0,36$ ; $p=0,0001$
Fractional shortening	$\rho=-0,17$ ; $p=0,0547$
LV-Masse	$\rho=0,27$ ; $p=0,0008$
LV-Masse nach Devereux	$\rho=0,28$ ; $p=0,0007$
LV-Muskelmasseindex	$\rho=0,3$ ; $p=0,0003$
E septal	$\rho=-0,5$ ; $p<0,0001$
E linkslateral	$\rho=-0,32$ ; $p=0,0001$
A septal	$\rho=-0,29$ ; $p=0,0005$
A linkslateral	$\rho=-0,14$ ; $p=0,1051$
E gemittelt	$\rho=-0,4$ ; $p<0,0001$
A gemittelt	$\rho=-0,19$ ; $p=0,0246$

**Tabelle 32b: Rangkorrelation nach Spearman: Endothelin und Echoparameter**

## 4.5 Verknüpfung von Biomarkern und Echoparametern

Die Tabellen 33 und 34 enthalten die Zusammenfassung der Tabellen 29 bis 32 (vergl. Abschnitte 4.4.1 bis 4.4.3). Besteht ein schwacher bis mäßiger Zusammenhang, d.h. ein Rangkorrelationskoeffizient  $0,3 < \rho \leq 0,5$ , wird dieser mit + dargestellt, ein starker Zusammenhang, d.h.  $0,5 < \rho \leq 0,8$  mit ++. Ein sehr starker Zusammenhang mit Werten von  $\rho > 0,8$  wurde nicht beobachtet. In Tabelle 33 sind nur diejenigen Echoparameter aufgeführt, die sich für den Vergleich von Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion zur Kontrollgruppe als geeignet erwiesen haben (Abschnitt 4.2; Tabelle 7). Diesen Parametern werden die Rangkorrelationskoeffizienten zu den untersuchten Biomarkern in der Abstufung schwach und stark zugeordnet.

		ANP	ADM	Copeptin	ET1
<b><i>Tissue Doppler</i></b>					
1	Strain septal	+	+	+	+
2	Strain linkslateral			+	
3	Tracking rechtslateral	+	+	+	+
4	Tracking septal	++	++	++	++
5	Tracking linkslateral	+		+	+
6	TDI velocity E' rechtslateral				
7	TDI velocity E' septal	++	+	+	
8	TDI velocity E' linkslateral	++	+		
9	TDI velocity A' linkslateral	++	+		
10	TDI velocity S' rechtslateral				
11	TDI velocity S' septal	++	+	+	+
<b><i>Konventionelle Echokardiographie</i></b>					
12	LVEDD				+
13	LVESD				
14	RVOT		+		
15	LVEF	++	+	+	+
16	Dezeleration		+		+
17	Fractional shortening				
18	LV-Masse				
19	LV-Masse nach Devereux				
20	LV-Muskelmasseindex	+			
<b><i>Diastolische Funktionsparameter</i></b>					
21	E/E' septal	++	++		++
22	E'/A' septal				
23	E' septal	++		+	
24	E' linkslateral				
25	A' linkslateral				
26	E' gemittelt	++	+		
27	E/E' linkslateral	++	++	+	+
28	E/E' gemittelt	++	++	+	++

**Tabelle 33: Für eingeschränkte LVEF signifikante Echoparameter mit Korrelation zu Biomarkern**

In Tabelle 34 sind nur diejenigen Echoparameter aufgeführt, die sich im Vergleich von Patienten mit HFPEF vs. Kontrollgruppe als geeignet erwiesen haben (Abschnitt 4.2; Tabelle 7). Diesen Parametern werden die Rangkorrelationskoeffizienten zu den untersuchten Biomarkern in der Abstufung schwach und stark zugeordnet.

		ANP	ADM	Copeptin	ET-1
<b><i>Tissue Doppler</i></b>					
1	Strain septal	+	+	+	+
2	TDI velocity E' rechtslateral	+			
3	TDI velocity E' septal	++	+	+	
4	TDI velocity S' linkslateral	++	+		+
<b><i>Konventionelle Echokardiographie</i></b>					
5	Septum	+	+		+
6	E				
7	A				
8	E/A				
9	LV-Muskelmasseindex	+			+
<b><i>Diastolische Funktionsparameter</i></b>					
10	E' septal	++	++	+	
11	E' gemittelt	++	+	+	+
12	E'/A' gemittelt				

**Tabelle 34: Für HFPEF signifikante Echoparameter mit Korrelation zu Biomarkern**

## 4.6 Weitere Einflussgröße: Nierenfunktion

	<i>Kontrollgruppe 4 vs.</i>	<i>LVEF&lt;30%</i>	<i>LVEF 30%-54%</i>	<i>HFPEF LVEF≥55%</i>
1	Kreatinin	+//p=0,00041	+//p=0,000978	-//-

**Tabelle 35: Vergleich Echoparameter Kontrollgruppe vs. LVEF<30, LVEF 30-54, HFPEF**

Tabelle 35 enthält die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests zur Unterscheidung der Gruppen schwer und moderat eingeschränkte LV-Funktion sowie HFPEF im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Zwischen allen Echomarkern und dem Kreatininspiegel wurden keine Korrelationen mit einem Rangkorrelationskoeffizienten von  $\rho > 0,3$  gefunden.

Die Rangkorrelationskoeffizienten zwischen Kreatinin und allen erfassten Biomarkern sind in Tabelle 36 dargestellt.

Ein Rangkorrelationskoeffizient von  $\rho = 0,5$  entspricht einem deutlichen Zusammenhang.

<i>Biomarker</i>	<i>Rangkorrelationskoeffizient</i>
MR-proADM	$\rho = 0,55$ ; $p < 0,0001$
MR-proANP	$\rho = 0,60$ ; $p < 0,0001$
Copeptin	$\rho = 0,51$ ; $p < 0,0001$
CT-pro-ET1	$\rho = 0,49$ ; $p < 0,0001$

**Tabelle 36: Korrelation von Kreatinin mit weiteren Biomarkern**

### 4.6.1 Multivariate Regressionsanalyse zur Nierenfunktion

In die multivariate Regressionsanalyse zur Nierenfunktion wurden Kreatinin (abhängige Variable) sowie Geschlecht, Gewicht, Größe und BMI als Einflussfaktoren ausgewertet.

Die jeweiligen Regressionskoeffizienten R sind in Tabelle 37 angegeben.

<i>Einflussgröße</i>	<i>Regressionskoeffizient</i>
Geschlecht	R=0,14
Gewicht	R=0,06
Größe	R=0,04
BMI	R=0,04

**Tabelle 37: Regressionskoeffizienten Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI auf Kreatinin**



## 5. Diskussion

### 5.1 Echoparameter zur Erkennung der Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion

Der wichtigste Parameter, Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion zu erkennen, ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die nichtinvasiv mittels Echokardiographie schnell und einfach zu ermitteln ist.

Die Bedeutung weiterer Echoparameter besteht darin, bei beginnender systolischer Funktionsstörung den Prozess der Pumpfunktionsstörung in seiner Komplexität zu erfassen, und die Diagnose zu bestätigen. Von den untersuchten Echoparametern zeigten neben den bereits etablierten Parametern auch die Messwerte für Strain, Tissue Tracking, die Gewebegeschwindigkeiten  $E'$ ,  $A'$  und  $S'$  sowie die Dezelerationszeit signifikante Unterschiede zwischen Personen der Kontrollgruppe und den Gruppen mit eingeschränkter LVEF.

#### **Strain**

Die mit Gewebedoppler gemessene Verkürzung des Myokards während der Systole zeigte sich geeignet, mit zum Teil hoher Trennschärfe Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion zu erkennen.

Die Trennschärfe ist abhängig von der Lokalisation der Messung. Bei septaler Messung ist die Differenz der Mediane der Patientengruppen mit normaler LVEF (23,0%) gegenüber den Gruppen mit moderat und schwer eingeschränkter LV-Funktion signifikant (15,4% bzw. 14,0%). Diese Werte entsprechen den in (68, 69) publizierten Normwerten für longitudinal bestimmte Werte des Strain von >18%.

Bei linkslateraler Messung ist die Verringerung des Strain bei Patienten mit schwer eingeschränkter LV-Funktion im Vergleich zur Kontrollgruppe noch stärker ausgeprägt (Median 8,8% vs. 19,9%), nicht aber bei Patienten mit moderat eingeschränkter Pumpfunktion.

Dem gegenüber steht die Beobachtung, dass eine Verringerung der longitudinalen Verkürzung durch eine gesteigerte radiale Verkürzung kompensiert werden kann. Das Risiko besteht, eine beginnende LV-Dysfunktion bei alleiniger LVEF Auswertung zu übersehen (71). Es wird daher empfohlen, zur Bestimmung der systolischen Funktion sowohl LVEF als auch longitudinale Strainmessungen vorzunehmen.

Die rechtslaterale Messung zeigte keinerlei signifikante Differenzen zwischen den Patienten in den drei Gruppen.

Die Verringerung des septalen und linkslateralen Strain ist ein Marker der eingeschränkten Kontraktion des Myokards während der Systole und zeigt somit eine verminderte LV-Funktion an. Ist der linkslaterale Strain normal oder nur leicht verringert, kann innerhalb der Patientengruppe mit HFREF zwischen Patienten mit schwerer und moderater LV-Funktion differenziert werden.

### ***Tracking***

Das Tissue Tracking ermöglicht die quantitative Beurteilung der myokardialen Kontraktion. Bei schwerer LV-Funktionsstörung sind die Messwerte bei allen Lokalisationen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verringert, während bei moderater LV-Funktionsstörung die Unterschiede geringer ausgeprägt waren: Sie sind signifikant bei rechtslateraler und septaler Messung, nicht aber bei linkslateraler Messung.

Anhand des Trackings kann zwischen den Gruppen mit stark und moderat eingeschränkter LV-Funktion unterschieden werden: Bei septaler Messung betrug in der Normalgruppe der Median 13,2mm; in der Gruppe mit moderat eingeschränkter LV-Funktion etwa 2/3 dieses Wertes, und in der Gruppe LVEF <30% nur ca. 1/3 des Normalwertes.

Bei rechtslateraler Messung ergibt sich ein vergleichbares Verhältnis der Mediane von 2/3 bzw. 1/3 zum Median der Normalgruppe

In der ROC Analyse zeigte das septal gemessene Tracking die größte Trennschärfe zur Unterscheidung von Kontrollgruppe und Gruppen mit eingeschränkter LVEF (AUC von 0,822).

### ***TDI Messung: E'***

Die frühdiastolische Wandbewegung E' ist ein Maß für die frühe Myokardrelaxation während der Diastole. An allen drei Messlokalisationen -septal, sowie rechts- und linkslateral- sind die Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit HFREF signifikant.

Beispielhaft angeführt sei die septale Messung des E' mit einem Median von 9,0cm/s in der Kontrollgruppe sowie 3,1cm/s und 4,8cm/s in den Gruppen mit schwerer bzw. moderater LV-Funktionsstörung. Ähnliche Relationen der eingeschränkten Wandbewegung sind rechts- und linkslateral gleichermaßen bestimmbar. Obwohl ein Trend zu noch geringerer Wandbewegungsgeschwindigkeit bei schwerer LV-Funktionsstörung erkennbar wurde, ist eine Differenzierung zwischen den Gruppen mit HFREF nicht möglich, die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse sowohl für laterale und septale Messungen stimmen mit den in (69) publizierten Normwerten überein.

### ***TDI Messung A'***

Die myokardiale Bewegung der späten diastolischen Phase A' zeigte nur bei linkslateraler Messung und nur in der Gruppe mit schwerer LV-Funktionsstörung signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe sowie zur Gruppe mit moderater LV-Funktionsstörung.

Ist die LV-Funktion nur gering beeinträchtigt, sind keine statistischen Unterschiede zur Kontrollgruppe nachweisbar, d.h. zur Diagnostik in einer frühen Phase der systolischen Herzinsuffizienz ist der Parameter A' nicht nutzbar.

### ***TDI Messung S'***

Die systolische Gewebegeschwindigkeit S' war bei rechts- und linkslateraler sowie septaler Messung signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Rechtslateral gemessen besteht zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit moderater LV-Funktionsstörung kein messbarer Unterschied, jedoch zur in der LV-Funktion stark beeinträchtigten Gruppe.

Bei septaler und linkslateraler Messung konnte dagegen zwischen allen Gruppen differenziert werden.

Das bedeutet, anhand der Gewebegeschwindigkeit S' ist es möglich, schwere oder moderate LV-Funktionsstörungen zu erkennen, und diese voneinander zu unterscheiden.

### ***Fazit zur Erkennung einer eingeschränkten systolischen Funktion mittels neuer echokardiographischer Parameter***

Das Autorengremium des Konsensus-Papiers der europäischen, amerikanischen und japanischen echokardiographischen Gesellschaften ASE/EAE/JSE für aktuelle und neue echokardiographische Techniken (69) schreibt: „...Obwohl die publizierte Forschung die Evidenz für potentielle klinische Anwendungen ... enthält, ist die Expertengruppe der Ansicht, dass ...die Methodologie noch nicht reif für die klinische Routine ist, weitere Forschung und Standardisierung sei nötig...“.

Mit den in dieser Arbeit untersuchten neuen Echoparametern ist ein weiterer Baustein zur Etablierung neuer Echoparameter hinzugefügt.

Am detailliertesten in der Literatur beschrieben ist die Bestimmung des longitudinal gemessenen Strain, die publizierten Normwerte entsprechen mit den beschriebenen cut-off Punkten den auch in dieser Arbeit gefundenen Werten.

Die weiteren mittels Gewebedoppler erfassten Parameter zeigen teils signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit LV-Funktionsstörungen und der Vergleichsgruppe. Sie sind mit möglichen Anwendungen zum Unterscheiden dieser Gruppen genannt.

## 5.2 Echoparameter zur Erkennung der Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion

Bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion finden sich echokardiographisch Veränderungen einiger diastolischer, aber auch systolischer Funktionsparameter.

Im Vergleich zur Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Funktion ist die Anzahl der Parameter zur Beschreibung der diastolischen Dysfunktion geringer: Die im Kruskal-Wallis-Test als signifikant nachgewiesenen Parameter sind zum einen mittels Gewebedoppler bestimmte Werte zu Strain, Wandbewegungen und daraus abgeleitete Parameter wie  $E/E'$ , die Informationen zum linksventrikulären Füllungsdruck geben können, sowie die konventionellen Echoparameter E und A und der LV-Muskelmasseindex.

Die gefundenen Werte entsprechen den im Konsensuspapier (69) zur Beschreibung der diastolischen Funktion aufgeführten Parametern Strain und Strain Rate, sowie den Gewebegeschwindigkeiten des Mitralklappenannulus.

Ein sehr detaillierter Vergleich von mittels TDI erfassten Parametern mit invasiv gemessenen Druck-Volumenkurven bei Patienten mit HFPEF ist in (70) enthalten. Es wird beschrieben, dass lateral gemessene Gewebegeschwindigkeiten des Mitralklappenannulus in stärkerer Korrelation zur LV-Relaxation stehen als septal gemessene Werte. In der vorliegenden Analyse sind sowohl septal als auch lateral gemessene Werte signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe (vergl. Tabelle 7).

Die ebenfalls in (70) beschriebene enge Korrelation von lateral bestimmtem  $E'/A'$  sowie  $E/E'$  zur LV-Wandsteifigkeit bei HFPEF kann mit der vorliegenden Analyse bestätigt werden.

## 5.3 Korrelation Biomarker und Echoparameter bei Patienten mit HFREF oder HFPEF

### *MR-proADM und Echoparameter*

Adrenomedullin und der Abschnitt seines Prohormons MR-proADM als Surrogatparameter sind bei allen Formen der Herzinsuffizienz erhöht. Während in der Kontrollgruppe der Median der MR-proADM Serumkonzentration 0,39nmol/l betrug, waren in der Gruppe mit schwer eingeschränkter LVEF die Werte sehr deutlich erhöht (Median 1,11nmol/l), deutlich bei Patienten mit moderat eingeschränkter LVEF (Median 0,53nmol/l) und auch bei Patienten mit HFPEF (Median 0,55nmol/l). Alle Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe waren statistisch signifikant.

Damit stellt sich MR-proADM als ein geeigneter Parameter dar, Patienten mit Herzinsuffizienz gleich welcher Ursache von Herzgesunden zu differenzieren, nicht jedoch um zwischen Patienten mit HFREF und HFPEF zu unterscheiden.

Eine Korrelation besteht zwischen erhöhtem MR-proADM und reduziertem Strain sowie reduzierten Wandbewegungsgeschwindigkeiten  $E'$ ,  $A'$  und  $S'$  bei Patienten mit reduzierter LVEF.

Bei Druck- und Volumenbelastung, kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung von Adrenomedullin in verschiedenen Geweben (29), besonders im Nebennierenmark mit dem Ziel, über Vasodilatation und Natriurese zur Blutdruck- und Nachlastsenkung beizutragen.

Adrenomedullin ist ein Biomarker vorrangig aus der „Makroumgebung des Herzens“ (63) und stellt eine systemische Antwort auf systemische Auswirkungen verminderter Herzleistung dar.

Die Erhöhung des Adrenomedullin bei HFREF und HFPEF (vergl. Abb. 6) ist in den Ergebnissen dieser Analyse enthalten, wie auch in der Arbeit von Yu (27) beschrieben, so dass dieser Zusammenhang als gesichert angenommen werden kann. Anzumerken ist, dass in der Publikation (27) das Adrenomedullin direkt bestimmt wurde, in der vorliegenden Arbeit das MR-proADM, so dass ein Vergleich der cut-off Punkte nicht möglich ist.

Adrenomedullin ist ein Biomarker, der bei einer Herzinsuffizienz gleich welcher Genese erhöht ist, und liefert insofern keine Information, um zwischen systolischer oder diastolischer Dysfunktion zu differenzieren.

### **MR-proANP und Echoparameter**

Der mittregionale Abschnitt des Prohormons des ANP, das MR-proANP ist ein inzwischen etablierter Biomarker zur Diagnose der Herzinsuffizienz. Im Vergleich zu B-Typ natriuretischen Peptiden kommt das MR-proANP in 10-50 -fach höherer Konzentration vor, und besitzt damit den Vorteil eines zuverlässigeren Nachweises (25).

Im Vergleich der Gruppen mit normaler LV- und eingeschränkter LV-Funktion bestehen signifikante Unterschiede. In der Kontrollgruppe betrug der Median der Serumkonzentration 47pmol/l und war in der Gruppe HFPEF mit 84pmol/l leicht erhöht. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant und für beide Gruppen unterhalb des Grenzwertes von 120pmol/l. Beide Gruppen mit eingeschränkter LV-Funktion wiesen Serumkonzentrationen des MR-proANP größer des Grenzwertes von 120pmol/l auf: Der Median der Gruppe mit moderat eingeschränkter LV-Funktion betrug 166pmol/l, in der Gruppe mit stark eingeschränkter LV-Funktion 324pmol/l.

Analog ist das Verhalten des BNP in der Breathing Not Properly Multinational Study (73): Während bei systolischer Dysfunktion die Plasmakonzentration des BNP signifikant anstieg, fiel diese bei diastolischer Herzinsuffizienz geringer aus. Der Autor schreibt: „...während BNP nur einen bescheidenen Beitrag liefert, systolische von nicht-systolischer Herzinsuffizienz zu unterscheiden, ist seine wichtigste Rolle die, Patienten mit Herzinsuffizienz von solchen ohne zu unterscheiden...“.

Das atriale natriuretische Peptid ist ein Biomarker mit deutlich erhöhter Plasmakonzentration bei Belastung der ventrikulären Myozyten im Rahmen einer linksventrikulären Dysfunktion, nicht aber bei erhaltener LV-Funktion. Mit der Bestimmung des MR-proANP ist es möglich, bei Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomatik zwischen Patienten mit erhaltener (HFPEF) und Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion (HFREF) zu differenzieren.

In der Korrelation von MR-proANP und echokardiographischen Parametern zur Beschreibung der LV-Funktion besteht der stärkste Zusammenhang mit einem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten von  $\rho = -0,55$  zur LVEF, wobei dieser Wert einen mittelstarken Zusammenhang charakterisiert.

Ein stärkerer Zusammenhang mit  $\rho = 0,66$  besteht zum Quotienten  $E/E'$ . Ein erhöhter Einstrom  $E$  bei gesteigertem Füllungsdruck und gleichzeitig verringerter Wandbewegung  $E'$  erhöht den

Quotienten  $E/E'$  und ist ein Zeichen der gestörten Relaxation des Ventrikelmyokards während der Diastole, einem Parameter für HFPEF.

Während die Korrelationsanalyse der Messwerte einen mittelstarken Zusammenhang von MR-proANP und  $E/E'$  aufzeigt, ist dieser Zusammenhang im Bezug zu den Gruppen, eingeteilt nach klinischen Zeichen und Bestimmung der LVEF, nicht nachzuweisen: Die Serumkonzentration des MR-proANP war in der Gruppe der Patienten mit HFPEF gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht, das MR-proANP ist kein Marker, Patienten mit HFPEF von Herzgesunden zu unterscheiden. Diese Beobachtung tritt in ähnlicher Form auch im Zusammenhang zum NT-proBNP auf, der andernorts beschrieben ist (47).

Es ergibt sich jedoch kein Widerspruch: Der Rangkorrelationskoeffizient von  $\rho=0,66$  zeigt einen Zusammenhang zwischen  $E/E'$  und dem ANP auf. Das ANP steigt bei HFPEF an, ohne einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe zu entwickeln. Ein mathematischer Zusammenhang ist nachweisbar, der jedoch keine klinische Relevanz hat.

Die diastolische Funktionsstörung resultiert aus zunehmender Wandsteifigkeit und Hypertrophie des Ventrikelmyokards. Dabei wird die Relaxation eingeschränkt, der passive Einstrom wird geringer und der Füllungsdruck nimmt zu. Als hauptsächlichem Grund zur ANP Ausschüttung käme in diesem komplexen Prozess die Belastung der Kardiomyozyten bei gesteigertem Füllungsdruck ( $E/E'$ ) in Betracht; eine signifikant erhöhte Serumkonzentration des MR-proANP trat jedoch nicht auf. Der Pathomechanismus, der zu ANP Ausschüttung bei HFREF, nicht aber bei HFPEF führt, ist insofern noch nicht vollständig bekannt. Die Hypothese von myokardialen Stress bei gesteigerten Drücken als Trigger der ANP Ausschüttung ist durch die gefundenen Ergebnisse zu hinterfragen.

### ***Copeptin und Echoparameter***

Die Korrelationsanalyse von Copeptin (als C-terminalem Abschnitt des Prohormons des Vasopressin) und Echoparametern, sowohl zur Beschreibung der systolischen wie diastolischen Funktion, zeigt - bezogen auf die einzelnen Messwerte - mit Rangkorrelationskoeffizienten zwischen gerundet  $\rho=0,1$  und  $\rho=0,4$  nur einen sehr schwachen bis mäßigen Zusammenhang auf, wobei die Werte der Plasmakonzentration zwischen Patienten mit erhaltener LV-Funktion (Kontrollgruppe und HFPEF) sowie Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion (moderat bzw.

stark eingeschränkt) statistisch signifikant waren. Die Mediane der Gruppen mit erhaltener EF waren in der Kontrollgruppe 4pmol/l und in der HFPEF Gruppe 6pmol/l.

Der Median in der Gruppe mit moderat eingeschränkter LV-Funktion betrug 11pmol/l; in der Gruppe mit stark eingeschränkter EF 22pmol/l.

Die Unterschiede zwischen sowohl der Kontrollgruppe und der HFPEF Gruppe im Vergleich beiden HFREF Gruppen waren signifikant. Die Differenzierung zwischen Kontrollgruppe und Patienten mit HFPEF ist durch Bestimmung des Copeptins dagegen nicht möglich.

Damit erweist sich die Bestimmung der Serumkonzentration des Copeptins als geeigneter Marker, Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomatik hinsichtlich systolischer oder diastolischer Dysfunktion voneinander zu unterscheiden.

Die in (34) beschriebenen pathophysiologischen Zusammenhänge der Vasopressin-Ausschüttung als Reaktion auf veränderte Plasmakonzentration und vermindertes HZV können die Ergebnisse für Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion erklären, nicht aber für Patienten mit HFPEF.

Bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion ist im Vergleich zur Kontrollgruppe (Tabelle 28) kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar. Die pathophysiologischen Zusammenhänge bei dieser Entität der Herzinsuffizienz sind unklar, ein Zusammenhang der Vasopressin-Ausschüttung direkt zur myokardialen Funktion ist nicht beschrieben.

Anzumerken ist, dass in den hier erfassten und ausgewerteten Daten die Werte der Plasmakonzentration des Copeptins auch in der Gruppe mit stark eingeschränkter LVEF mit einem Median von 23pmol/l deutlich niedriger waren, als in der OPTIMAAL Studie (36), die einen Cut-Off von 26pmol/l für Copeptin beschreibt, um, bezogen auf die Mortalität, das höchste Quartil von den niedrigeren drei Quartilen zu unterscheiden.

Über die Funktion der Copeptin/Vasopressinausschüttung im Rahmen der Regelung von Blutdruck und Osmolarität hinaus findet sich ein weiterer Mechanismus der Aktivierung des Vasopressinsystems bei akutem Myokardinfarkt. Aufgrund des hohen negativ prädiktiven Wertes (NPV 99,7%) und sehr schneller Ausschüttung des Vasopressin/Copeptin kann ein akuter Infarkt bei niedrigen Copeptinwerten bereits ausgeschlossen werden, wenn der zeitliche Konzentrationsverlauf des Troponins noch keine Aussagen zulässt (67, 72).

Steigt die Plasmakonzentration des Copeptins bei HFREF und bei AMI signifikant, nicht aber bei HFPEF, weist dies auf einen pathophysiologischen Zusammenhang von Myokardfunktion und Vasopressinausschüttung hin, der bislang nicht beschrieben ist. Weitere Forschungsarbeiten sind notwendig.

### ***Endothelin und Echoparameter***

Zwischen den Gruppen mit erhaltener LV-Funktion (Kontrollgruppe und HFPEF) bestehen in den Werten des Endothelins bzw. dem C-terminalen Abschnitt des Prohormons keine statistisch signifikanten Unterschiede, die Medianwerte betragen 49pmol/l (Kontrolle) und 61pmol/l (HFPEF). Der Unterschied Kontrollgruppe zur Gruppe mit moderat eingeschränkter LV-Funktion (Median = 65pmol/l) war bereits statistisch signifikant ( $p=0,01$ ). Dieser Wert ist jedoch unterhalb des in (39) beschriebenen Grenzwertes von 87pmol/l.

Die Gruppe mit schwer eingeschränkter LV-Funktion ist im Median deutlich oberhalb dieses Grenzwertes (Median = 106pmol/l) und statistisch signifikant verschieden von der Kontrollgruppe ( $p<0,0001$ ).

Die Korrelationsanalyse zu Echoparametern zeigt einen starken Zusammenhang zu Werten, die intrakardiale Drücke repräsentieren: Der Rangkorrelationskoeffizient zum Quotienten  $E/E'$ , sowohl septal, rechts- und links-lateral bestimmt, zeigt mit  $\rho=0,53$  einen starken (wenngleich keinen sehr starken) Zusammenhang, ebenso zum sPAP mit  $\rho=0,64$ .

Eine Korrelation zu weiteren Echoparametern zeigt mit Rangkorrelationskoeffizienten von gerundet  $\rho=0,2$  bis  $\rho=0,4$  nur geringe Zusammenhänge.

Obwohl Endothelin als Biomarker des Gefäßsystems zur Makroumgebung des Herzens gehört, sind erhöhte Plasmakonzentrationen von Endothelin nur in den Gruppen mit eingeschränkter LV-Funktion zu beobachten, nicht aber bei Patienten mit HFPEF. Somit sind erhöhte Endothelinwerte direkt auf myokardiale Triggermechanismen zurückzuführen, nicht aber auf systemische Auswirkungen der verminderten Herzleistung.

## 5.4 Verknüpfung von Biomarkern

Im Gruppenvergleich von herzgesunder Kontrollgruppe zur Patientengruppe mit HFPEF zeigte sich, dass nur das Adrenomedullin bei diastolischer Herzinsuffizienz signifikant erhöht war, bei allen weiteren untersuchten Biomarkern fanden sich keine Unterschiede; insbesondere waren die Werte des MR-proANP bei diastolischer Herzinsuffizienz im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht.

Für die komplexe Diagnostik der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (44) ergibt sich aus dem gemeinsamen Erfassen von ANP und Adrenomedullin eine zusätzliche differentialdiagnostische Möglichkeit, zwischen Herzinsuffizienz mit erhaltener bzw. beeinträchtigter linksventrikulärer Funktion zu unterscheiden: Während das ADM bei beiden Formen der Herzinsuffizienz erhöht ist, ist das ANP bei systolischer Herzinsuffizienz erhöht, bei diastolischen Form jedoch nicht. Ein diagnostisches Verfahren, das sowohl MR-proADM und MR-proANP bestimmt, kann beide Entitäten der Herzinsuffizienz unterscheiden: sind beide Marker erhöht, ist dies ein Hinweis auf eine systolische Dysfunktion, die alleinige Erhöhung des MR-proADM weist auf eine diastolische Dysfunktion hin.

Um aus diesem Hinweis eine klinische Empfehlung abzuleiten, sind weitere Untersuchungen notwendig, speziell, um Grenzwerte zu etablieren, die eine möglichst optimale Trennschärfe, d.h. Spezifität und Sensitivität bieten.

Während der Anstieg der ADM Konzentration bei HFPEF und HFREF bereits beschrieben ist (27), sind weitere Studien zum ANP bei diastolischer Herzinsuffizienz notwendig.

Für das natriuretische Peptid BNP ist das Verhalten bei HFPEF gut untersucht (66). Die Autoren berichten von einem signifikanten Anstieg des BNP bei diastolischer Dysfunktion.

Unter der Annahme, dass die Aktivierungsmechanismen für beide natriuretischen Peptide, BNP und ANP, durch Wandstress auf Myozyten ähnlich sind, könnte eine erhöhte Serumkonzentration des MR-proANP auch bei HFPEF denkbar sein. Dieser Anstieg ist in der vorliegenden Analyse jedoch nicht gefunden worden; auch ist der in (66) beschriebene signifikante Anstieg des BNP bei HFPEF in der Arbeit (47) nicht in der beschriebenen Zuverlässigkeit bestätigt worden, so dass vor einer Etablierung der vorgeschlagenen Herangehensweise für Ausschluss bzw. Bestätigung durch ANP und ADM das Verhalten des ANP bei diastolischer Herzinsuffizienz weiter untersucht werden sollte.

## 5.5 Verknüpfung von Biomarkern und Echoparametern

Die Abbildung 9 stellt einen Flussplan zur Diagnose der Herzinsuffizienz dar, die den Leitlinien der ESC zu Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz entnommen ist (1).

Neben der Echokardiographie sind die natriuretischen Peptide BNP bzw. ANP Schlüssel zur Diagnose der Herzinsuffizienz.

Für die Akutsituation sind als cut-off Punkte der Plasmakonzentrationen 300pmol/ml für das NT-proBNP und 120pmol/ml für das MR-proANP genannt, für die nichtakute Situation 125pmol/ml für das NT-proBNP. Das heißt, liegt die Konzentration dieser Marker unterhalb der genannten Werte, ist eine Herzinsuffizienz als Ursache der Symptomatik unwahrscheinlich. Zu beachten sind im Akutfall weitere Ursachen erhöhter Werte für natriuretische Peptide wie z.B. ein akutes Koronarsyndrom oder auch Arrhythmien.

Die Autoren der Leitlinie weisen darauf hin, dass dieses Flussdiagramm seine Anwendung für die systolische Herzinsuffizienz findet und dass bei HFPEF die natriuretischen Peptide nicht erhöht sein müssen.

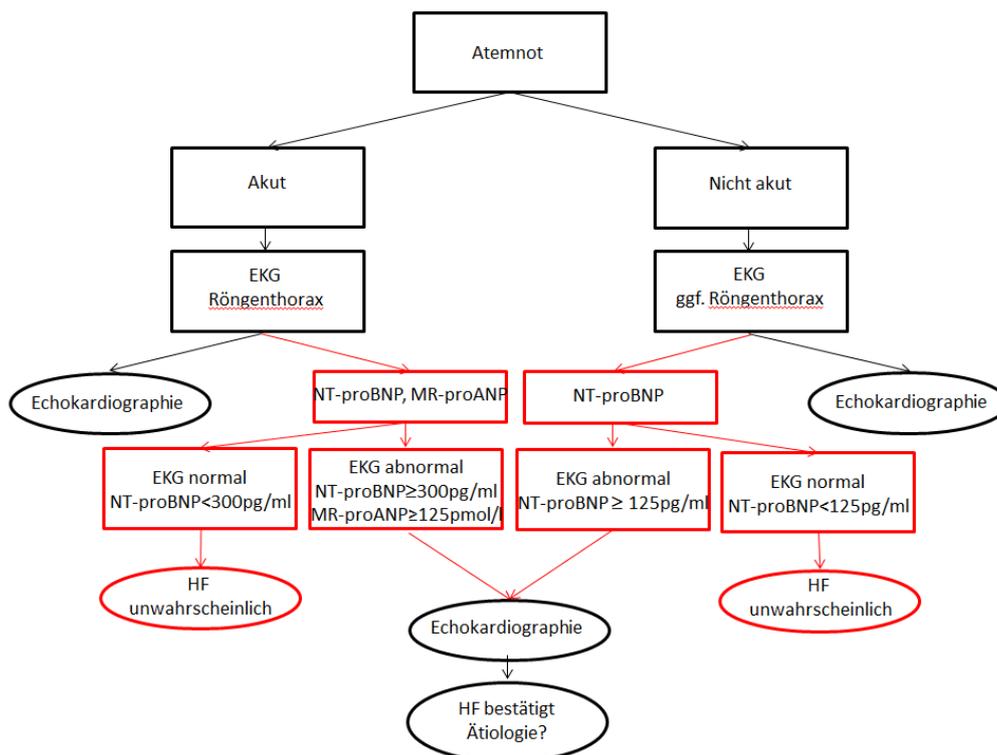


Abbildung 9: Flussdiagramm Diagnose bei Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz mit der Alternative zuerst Echokardiographie oder natriuretische Peptide zu bestimmen. Abbildung und Maßeinheiten nach (1)

Das MR-proADM ist ein neuer Biomarker, der, wie gezeigt werden konnte, sowohl bei systolischer als auch bei diastolischer Dysfunktion signifikant erhöht gegenüber den Werten der

herzgesunden Kontrollgruppe ist. Ähnliche Beobachtungen werden in (27) beschrieben, so dass das Auftreten erhöhter Adrenomedullinwerte als gesichert anzusehen ist.

Mit der Bestimmung des MR-proADM kann das in der Leitlinie des ESC beschriebene Flussdiagramm zur HF Diagnosefindung erweitert werden, die Abbildung 10 schließt direkt an Abbildung 9 an.

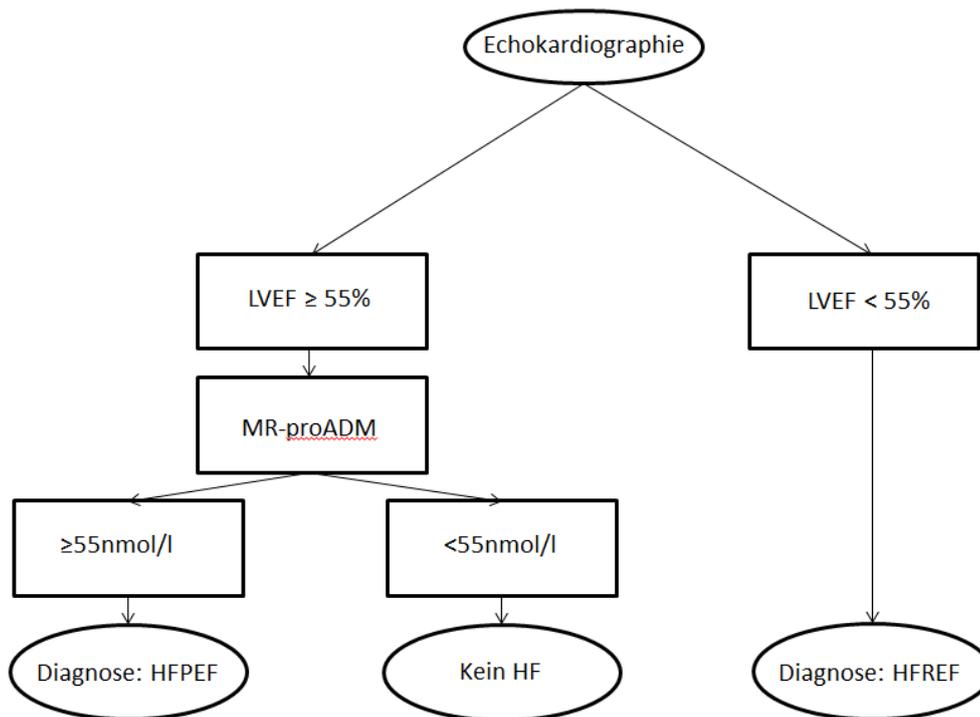


Abbildung 10: Differenzierung von HFPEF und HFREF durch die Bestimmung des MR-proADM

An der Stelle, an der das Flussdiagramm der ESC Leitlinie endet, setzt mit der Bestimmung des MR-proADM das erweiterte Verfahren ein. Als (willkürlich) angenommener cut-off Punkt der Plasmakonzentration des MR-proADM wurden 55nmol/l gewählt, das entspricht der 97,5 Perzentile der Plasmakonzentration der herzgesunden Kontrollgruppe. An dieser Stelle sind weitere Studien nötig, um für das MR-proADM den Wert der höchsten Sensitivität und Spezifität zu bestimmen; der Wert von 55nmol/l ist höher als das niedrigste Quartil der Gruppe mit HFPEF und der Gruppe mit leicht eingeschränkter LVEF. Kann Adrenomedullin als Marker zum Bestätigen bzw. Ausschließen der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion etabliert werden, ist zu beachten, dass die ADM Konzentration durch Komorbiditäten wie Nieren-, Leber- und Lungenfunktionsstörungen verändert sein kann.



## 6. Limitationen

Der in der (wissenschaftlichen) Umgangssprache geläufige Begriff “data mining” bedeutet die Forschung in Datenbanken zum Erlangen neuer Erkenntnisse über innere Zusammenhänge der erfassten Daten.

Die vorgelegte Arbeit entspricht dieser Definition. Allgemeine Limitationen ergeben sich aus diesem Design: Es werden bereits erfasste Daten analysiert, gefundene Korrelationen müssen nicht unbedingt Kausalitäten sein. Die im Experiment mögliche Herangehensweise, Einflussgrößen zu verändern, um Kausalitäten nachzuweisen, ist mit der Datenbankanalyse nicht möglich.

Die Datenbank ist mit Daten der klinischen Routine aufgebaut worden, was den Vorteil besitzt, „real life“ Daten zur Verfügung zu haben und nicht vorselektionierte Patienten nach einem speziellen Protokoll. Ein Einschlussbias kann somit weitgehend ausgeschlossen werden.

Die Daten sind von verschiedenen Untersuchern erhoben worden. Damit sind stochastische Fehlerquellen zu diskutieren: Die intraindividuelle sowie die interindividuelle Variabilität der echokardiographischen Messungen eines bzw. verschiedener Untersucher zum Zeitpunkt der Messungen (z.B. Winkelabhängigkeit der TDI Messung) als auch zur Bewertung der Rohdaten ohne zentrale Auswertung in einem Core-Lab.

Neben dieser allgemeinen methodischen Einschränkung ist als weitere Limitation die geringe Patientenzahl in den einzelnen Gruppen zu nennen, die zu reduzierter Power der statistischen Tests führt, und statistische Unterschiede zwischen Patientengruppen kompromittieren kann.

Um die gefundenen Zusammenhänge von Biomarkern, echokardiographischen Parametern und Grunderkrankungen zu bestätigen, sind weitere Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen nötig, wobei die gefundenen Unterschiede eine Basis zur Fallzahlschätzung bieten.

Ausgeschlossen von der Untersuchung wurden Patienten mit Vorhofflimmern. Bei diesen sind echokardiographische diastolische Funktionsparameter wie E/A oder das myokardiale E‘/A‘ nicht oder nur eingeschränkt zu erheben.

Die Diagnose systolische bzw. diastolische Herzinsuffizienz ist ausschließlich echokardiographisch erfolgt, eine invasive Bestätigung der Diagnose wurde nicht vorgenommen. Unterschiedliche Subgruppen der diastolischen Herzinsuffizienz mit restriktiver Ventrikelfüllung oder abnormaler Myokardrelaxation (27) sind in der Gruppe HFPEF zusammengefasst worden. Ein follow-up im Sinne einer Longitudinalstudie fand nicht statt.

Jüngste Entwicklungen echokardiographischer Verfahren, wie z.B. die des Speckle Tracking standen zum Zeitpunkt des Aufbaus der Datenbank noch nicht zur Verfügung. Das Speckle

Tracking bietet gegenüber der Dopplertechnik eine geringere Fehleranfälligkeit bezüglich inter- und intraindividuellen Variabilitäten der einzelnen Untersucher.

Gegenüber technischen Neuerungen, wie der z.B. der Einführung verbesserter Untersuchungsverfahren in der Echokardiographie, ist die Einführung neuer Biomarker in die diagnostische Routine komplexer: Neue Biomarker können erst nachgewiesen werden, nachdem neue und zuverlässige Assays für diese Marker entwickelt wurden. Vor der Einführung dieser neuen Marker müssen Physiologie und Pathophysiologie verstanden werden. Das Beispiel Copeptin illustriert diesen Prozess: Als Prohormon des Vasopressin ist es in den Regelkreis von Wasserhaushalt, Blutdruckregelung und Osmolarität eingebunden, der schnelle und signifikante Anstieg bei akutem Koronarsyndrom muss noch verstanden werden.

## 7. Zusammenfassung

Aktueller Standard in der Diagnose der Herzinsuffizienz ist die Ermittlung der linksventrikulären Funktion, gemessen an der LVEF. Für die diastolische Herzinsuffizienz sind zur Diagnose weitere Parameter wie diastolische Gewebedopplermessungen und Flussgeschwindigkeiten nötig. Einziger bisher etablierter Biomarker, auch für die Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz, ist das BNP bzw. das NT-proBNP.

In der hier vorgelegten Arbeit wurden Daten zu neuen Biomarkern und Echoparametern ausgewertet, die noch nicht Bestandteil der Routinediagnostik sind. Die Datenbasis wurde erhoben von Patienten, die sowohl herzgesund waren, als auch eine systolische oder diastolische Dysfunktion hatten. Somit ist ein Vergleich dieser drei Gruppen mit der Bewertung unterschiedlicher Parameter und Marker innerhalb derselben Datenbasis mit identisch erhobenen Messwerten möglich.

Sämtliche in dieser Arbeit untersuchten systolischen Echoparameter korrelieren mit der LVEF. Sie gehören zum Merkmalskomplex des ventrikulären Remodelling und sind jeweils geeignet, Patienten mit LV-Funktionsstörungen von Herzgesunden zu unterscheiden. Während bei leicht eingeschränkter Pumpfunktion einige Echoparameter, z.B. mit Gewebedoppler dargestellte Wandbewegungen, noch nicht von Herzgesunden differieren, sind bei schwerer LV-Funktionsstörung alle Parameter betroffen. Eine Differenzierung nach der Schwere der LV-Funktionsstörung ist möglich.

Schwieriger ist es, die diastolische Funktionsstörung mithilfe von Echoparametern zu quantifizieren. Auch neue Echoparameter, die bereits Teil der Leitlinien sind, geben kein genaueres Bild über die Wandbewegungs- und Flussmesswerte hinaus.

Wie können Biomarker zur genaueren Diagnostik beitragen? Hier wurden sowohl Biomarker mit Echoparametern korreliert, als auch Gruppenvergleiche der vier Patientengruppen anhand der einzelnen Biomarker vorgenommen.

In der Korrelation der Biomarker gab es zu echokardiographischen Messwerten bei Patienten mit systolischer Dysfunktion zum Teil hohe Übereinstimmungen, besonders für das atriale natriuretische Peptid (ANP). Damit kann der Stellenwert der ANP Bestimmung in der Diagnose systolischer Herzinsuffizienz neben den des BNP gesetzt werden. Ebenso sind Adrenomedullin, Copeptin und Endothelin bei systolischer Herzinsuffizienz erhöht, die Korrelation zu den

einzelnen Echoparametern wird geringer. Als systemische Antwort sind sie gewissermaßen Zeichen der Herzinsuffizienz und damit teils deutliche Marker für die Prognose der jeweiligen Patienten.

Zu den Echoparametern der diastolischen Herzinsuffizienz gab es für alle Biomarker leichte Korrelationen zum Strain. Zur frühdiastolischen Wandbewegungsgeschwindigkeit  $E'$  fand sich eine deutliche Korrelation zum ANP, schwächer ausgeprägt für Adrenomedullin, Copeptin und Endothelin.

Alle untersuchten Biomarker sind in der Lage, zwischen Herzgesunden und Patienten mit HFREF zu differenzieren, mit der Schwere der Einschränkung der Pumpfunktion steigen die Werte teils sehr deutlich an, ein spezifischer Marker für die diastolische Herzinsuffizienz wurde nicht gefunden.

Durch Korrelationsanalyse wurde versucht, Zusammenhänge zwischen mechanischen Bewegungsabläufen des Myokards mit systemischen Biomarkern zu finden. Ein Beispiel für diesen Ansatz ist die nachgewiesene und bekannte Beziehung von mechanischem Stress durch Druck- und Volumenbelastung auf Myozyten und der Ausschüttung natriuretischer Peptide. Für die untersuchten Hormone aus der Fernumgebung des Herzens ist dieser Nachweis nicht gelungen. Der Nachweis dieser Biomarker kann die Beurteilung der Mechanik mittels Echokardiographie nicht ersetzen, jedoch ergänzen. Ein Beispiel für eine solche Ergänzung ist die Kombination von Echokardiographie und der Bestimmung des BNP, wie bereits in der Leitlinie der ESC zur Diagnose der systolischen Herzinsuffizienz beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit wird ein Ansatz vorgestellt, mit der Kombination von Echokardiographie und der Bestimmung des Adrenomedullin den bisherigen diagnostischen Flussplan vom Verdacht bis zur Diagnose der systolischen Herzinsuffizienz um einen neuen Pfad für die diastolische Herzinsuffizienz zu erweitern.

Im Gruppenvergleich von herzgesunder Kontrollgruppe zu allen Patientengruppen mit Herzinsuffizienz, gleich welcher Genese, zeigte sich, dass das Adrenomedullin signifikant erhöht ist, auch in der Gruppe mit diastolischer Herzinsuffizienz. Diese Beobachtung zum MR-proADM ist in einer weiteren Publikation bestätigt, so dass die Erhöhung des Adrenomedullin bei beiden Formen der Herzinsuffizienz als gesichert anzusehen ist.

In Kombination mit der Echokardiographie ergibt sich für das Adrenomedullin damit eine neue Anwendung: Bestätigung oder Ausschluss der diastolischen Herzinsuffizienz HFPEF.

Während diese Diagnose bislang ein sehr komplexer Prozess mit eigener Leitlinie (44) ist, vereinfacht die Auswertung des MR-proADM das Verfahren: Das Adrenomedullin ist bei beiden Formen der Herzinsuffizienz erhöht. Ist das MR-proADM erhöht, ergibt sich die Diagnose aus der LVEF: Entweder als Herzinsuffizienz mit erhaltener oder eingeschränkter Ejektionsfraktion. Bei normaler LVEF und normalem MR-proADM ist eine Herzinsuffizienz dagegen unwahrscheinlich.

Fazit:

Das bestehende Armamentarium zur genauen Diagnose systolischer Herzinsuffizienz wird bei echokardiographischen Methoden durch Tissue Tracking sowie Messungen des Strain mit zwei sehr aussagekräftigen Parametern ergänzt.

Zur Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz ist kein neuer Echomarker, der als Leitparameter für HFPEF dienen könnte, hinzugekommen.

Alle untersuchten Biomarker, Adrenomedullin, ANP, Copeptin und Endothelin sind geeignet, Patienten mit systolischer Funktionseinschränkung ähnlich gut zu identifizieren, wie moderne Echomethoden.

Zur Diagnose der Herzinsuffizienz bei eingeschränkter oder mit erhaltener Pumpfunktion konnte das Adrenomedullin als Biomarker gefunden werden, der in Kombination mit echokardiographischen Untersuchungen auf einfache Weise geeignet ist, beide Formen der Herzinsuffizienz voneinander zu differenzieren. Vor dem Einzug in die Routine und der Aufnahme in neue Leitlinien bedarf dieser möglicherweise wegweisende Ansatz jedoch noch einiger Studien und genauer Evaluierung.



## 8. Literaturverzeichnis

- 1 McMurray J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012; 33: 1787–1847
- 2 Mosterd A. Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137–1146
- 3 Ho KKL. Pinsky JL. Kannel WB. et al. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 6A–13A.
- 4 Cowie MR. Wood DA. Coast AJS. et al. Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study. *European Heart Journal* 1999; 20: 421–8
- 5 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <http://www.gbe-bund.de>
- 6 Neumann T. et al. Herzinsuffizienz: Häufigster Grund für Krankenhausaufenthalte Dtsch Arztebl Int 2009; 106(16): 269–275
- 7 Zugck C. et al. Gesundheitsökonomische Bedeutung der Herzinsuffizienz. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 633–638
- 8 Mudd JO. Kass DA. Tackling heart failure in the twenty-first century. *Nature* 2008; 451, 919–928
- 9 Heymans S. et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11: 119–129
- 10 Goodlin SJ. Palliative care in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 386–396
- 11 Lam C. et al. Cardiac Dysfunction and Noncardiac Dysfunction as Precursors of Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction in the Community. *Circulation.* 2011; 124: 24-30
- 12 Sharma K., Kass DA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Mechanisms, Clinical Features and Therapies. *Circ Res.* 2014; 115: 79-96
- 13 Hasenfuß G. et al. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz *Kardiologie.* 2013; 7: 105–114
- 14 de Couto G. Ouzounian M. Liu P. Early detection of myocardial dysfunction and heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010; 7: 334–344
- 15 Richards M. Cohn J. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: A Powerful Biomarker of Cardiac Disease *Journal of Cardiac Failure* 2005; 11: 34-37

- 16 de Lemos JA. McGuire DK. Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316–22
- 17 Maisel A. et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 824–839
- 18 Wei CM et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004–1009
- 19 Mukoyama M. Nakao K. Hosoda, K. et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest*, 1991; 87: 1402–1412
- 20 Choudhary R. et al. Heart Failure Biomarkers. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2013; 6: 471–484
- 21 Levin ER. Gardner DG. Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
- 22 Hosoda K. Nakao K. Mukoyama M. et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. *Hypertension* 1991; 17: 1152-11545
- 23 Davidson N. et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic Dysfunction. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 828–831
- 24 Morgenthaler NG. et al. Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma. *Clinical Chemistry* 2004; 50: 234-236
- 25 Maisel A. et al. Mid-region pro hormone Markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: Results from the BACH trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 2062-2076
- 26 Jougasaki M. et al. Cardiac Secretion of Adrenomedullin in Human Heart Failure. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 2370-2376
- 27 Yu CM. et al. Increase in Plasma Adrenomedullin in Patients with heart failure characterized by diastolic dysfunction. *Heart* 2001; 86:155-160
- 28 Potocki M. Breidthardt T. Reichlin T. et al. Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *Journal of Internal Medicine*, 2010; 267(1), 119–129.
- 29 Jougasaki M. Burnett JC. Adrenomedullin: Potential in physiology and pathophysiology. *Life Science* 2000; 66(10): 855–872.
- 30 Morgenthaler NG. et al. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clinical Chemistry* 2005; 51: 1823–1829.

- 31 Klip IT. et al. Prognostic value of mid-regional proadrenomedullin in patients with HF after an acute myocardial infarction. *Heart* 2011; 97: 892–898.
- 32 Dabla PK. Dabla V. Arora S. Co-peptin: Role as a novel biomarker in clinical practice. *Clinica Chimica Acta* 2011; 412: 22–28.
- 33 Morgenthaler NG. Struck J. Alonso C. Bergman A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clinical Chemistry* 2006; 52: 112–119.
- 34 Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: Suppl.1 8–13.
- 35 Stoiser B. et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in HF. *European Journal of Clinical Investigation.* 2006; 36: 771–778.
- 36 Voors AA. et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: Results from OPTIMAAL study. *European Heart Journal*, 2009; 30: 1187–1194
- 37 Marasciulo FL. Montagnani M. Potenza MA. Endothelin-1: the yin and yang on vascular function. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1655–1665.
- 38 Masson S. et al. The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure trial. *European Journal of Heart Failure* 2010; 12: 338-347
- 39 Jankowska E. et al. Identification of Chronic Heart Failure Patients with a High 12-Month Mortality Risk Using Biomarkers Including Plasma C-Terminal Pro-Endothelin-1. [www.plosone.org](http://www.plosone.org) January 2011 Volume 6 Issue 1 e14506
- 40 van Beneden R. Superiority of big endothelin-1 and endothelin-1 over natriuretic peptides in predicting survival in severe congestive heart failure: a 7-year follow-up study. *J Card Fail.* 2004; 10: 490–495.
- 41 Pousset F. et al. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal* 1997; 18: 254–258.
- 42 Papassotiropoulos J. Morgenthaler NG. Struck J. Alonso C. Bergmann A. Immunoluminometric assay for measurement of the C-terminal endothelin-1 precursor fragment in human plasma. *Clinical Chemistry* 2006; 52: 1144–1151.
- 43 Struck J. Morgenthaler NG. Bergmann A. Proteolytic processing pattern of the endothelin-1 precursor in vivo. *Peptides* 2005; 26: 2482–2486.

- 44 Paulus W. et al. 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 *European Heart Journal* 2007; 28(20): 2539–2550
- 45 Flachskampf F. Buck T. Linker Ventrikel: Morphologie, Funktion und pathologische Veränderungen. In: Flachskampf F. ed. *Praxis der Echokardiographie*. 3. Aufl. Stuttgart Thieme Verlag 2011
- 46 Voigt JU. Quantifizierung der Myokardfunktion. In: Flachskampf F. ed. *Praxis der Echokardiographie*. 3. Aufl. Stuttgart Thieme Verlag 2011
- 47 Knebel F. et al. Myocardial tissue Doppler echocardiography and N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in diastolic and systolic heart failure. *Cardiovascular Ultrasound* 2008; 6:45
- 48 National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002, 39 (2 Suppl 1): S1-266.
- 49 Cockcroft DW. Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976, 16(1): 31-41.
- 50 Sahn DJ. et al. The Committee on M-mode Standardization of the American Society of Echocardiography: Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978, 58: 1072-1083.
- 51 Sachs L. In: Sachs, L. *Angewandte Statistik Anwendung Statistischer Methoden* 10. Aufl. Berlin Springer Verlag 2002; 165-166
- 52 Sachs L. In: Sachs, L. *Angewandte Statistik Anwendung Statistischer Methoden* 10. Aufl. Berlin Springer Verlag 2002; 149.
- 53 Sachs L. In: Sachs, L. *Angewandte Statistik Anwendung Statistischer Methoden* 10. Aufl. Berlin Springer Verlag 2002; 105-107
- 54 Sachs L. In: Sachs, L. *Angewandte Statistik Anwendung Statistischer Methoden* 10. Aufl. Berlin Springer Verlag 2002; 613-614
- 55 Glantz SA. *Primer Of Biostatistics*. 5. Aufl. New York McGraw-Hill 2001; 312-313
- 56 Glantz, SA. *Primer Of Biostatistics*. 5. Aufl. New York McGraw-Hill 2001; 417-418
- 57 Glantz SA. *Primer Of Biostatistics*. 5. Aufl. New York McGraw-Hill 2001; 264
- 58 Glantz SA. *Primer Of Biostatistics*. 5. Aufl. New York McGraw-Hill 2001; 273-274

- 59 Sachs L. In: Sachs, L. *Angewandte Statistik Anwendung Statistischer Methoden* 10. Aufl. Berlin Springer Verlag 2002; 490-561
- 60 Sachs L. In: Sachs, L. *Angewandte Statistik Anwendung Statistischer Methoden* 10. Aufl. Berlin Springer Verlag 2002; 577-579
- 61 Hanley JA. McNeil BJ. The meaning and use of the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143; 29-36
- 62 Boyd JC. Mathematical tools for demonstrating the clinical usefulness of biochemical markers. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57 (Suppl227); 46-63
- 63 Gopal DM. Sam F. New and Emerging Biomarkers in Left Ventricular Systolic Dysfunction-Insight into Dilated Cardiomyopathy. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2013;6:516–527
- 64 Wilkenshoff U. Kruck I. *Handbuch der Echokardiographie*. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag
- 65 Cheng JM. Akkerhuis KM. Battes L. et al. Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review. *European Journal of Heart Failure* 2013; 15; 1350–1362
- 66 Tschöpe C. Kasner M. Westermann D. et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *European Heart Journal* 2005; 26: 2277–2284.
- 67 Möckel M. Searle J. Hamm C. et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *European Hear Journal* 2014 35 (suppl 1): 851-1187
- 68 Kuznetsova T. Herbots L. Richart T. et al. Left ventricular strain and strain rate in a general population. *European Heart Journal* 2008; 29: 2014–2023
- 69 Mor-Avi V. Lang RM. Badano L. et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 277-313
- 70 Mario Kasner M. Westermann D. Schultheiss HP. Estimation of Diastolic Function in Heart Failure With Normal Ejection Fraction: A Comparative Doppler-Conductance Catheterization Study. *Circulation* 2007; 116: 637-647

- 71 Hatle : How to diagnose diastolic heart failure - a consensus statement - Editorial  
European Heart Journal 2007; 28, 2421–2423
- 72 Reichlin T. Hochholzer W. Stelzig C. et al. Incremental Value of Copeptin for rapid rule  
out of Acute Myocardial Infarction. Journal of the American College of Cardiology.  
2009; 54 No. 1: 60-68
- 73 Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the  
emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results  
from the Breathing Not Properly Multinational Study. J Amer Coll Cardiol 2003;  
41(11):2010–7.

## **9. Lebenslauf**

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



## 10. Danksagung

Mein Dank gilt allen, auf deren Anleitung, Unterstützung, Rat und Tat ich in meiner aktuellen Facharztausbildung sowie dem Verfassen meiner wissenschaftlichen Arbeit stets bauen konnte.

Besonderer Dank gebührt dem Leiter der Medizinischen Klinik I des Emil v. Behring Krankenhauses, Herrn Prof. Dr. med. Adrian C. Borges für die Anregung zu dieser Arbeit sowie seine Begleitung meiner Facharztausbildung, Herrn PD Dr. med. Henryk Dreger und Herrn PD Dr. med. Fabian Knebel für die Themenstellung sowie die konstruktiven Diskussionen zu ihrer Bearbeitung.

Dank auch meinem Mann, der mir stets den Rücken für meine Arbeit frei hielt, sowie das Verständnis meiner Kinder, insbesondere der größeren, ohne deren große Unterstützung vieles gar nicht möglich gewesen wäre.



## 11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Susann-Kathrin Gazarek, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Neue Biomarker zur Differenzierung von systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz*“ selbständig 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](http://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.

Aus dieser Dissertation sind bis zum heutigen Zeitpunkt keine Publikationen hervorgegangen; es sind keine Publikationen in Vorbereitung. Auch habe ich keine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation.

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

Datum

Unterschrift

