

Aus der Franz-Volhard-Klinik
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von Anämie und Nierenfunktion
auf die Herzinsuffizienz

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Henrike Ollmann

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Willenbrock
2. Prof. Dr. med. K. Graf
3. Prof. Dr. med. K. Werdan

Datum der Promotion: 19.12.2008

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|-------|--|----|
| I | ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 6 |
| II | TABELLENVERZEICHNIS | 7 |
| 1 | EINLEITUNG | 8 |
| 1.1 | Ätiologie und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz | 9 |
| 1.1.1 | kardiale Ursachen | 9 |
| 1.1.2 | extrakardiale Ursachen | 15 |
| 1.2 | Formale Einteilung der Herzinsuffizienz | 15 |
| 1.3 | Symptomatik der Herzinsuffizienz | 17 |
| 1.3.1 | Vorwärtsversagen | 17 |
| 1.3.2 | Rückwärtsversagen | 17 |
| 1.4 | Diagnostik der Herzinsuffizienz | 18 |
| 1.5 | Therapie der Herzinsuffizienz | 19 |
| 1.5.1 | Therapie der akuten Herzinsuffizienz | 19 |
| 1.5.2 | Therapie der chronischen Herzinsuffizienz | 19 |
| 1.6 | Zusammenhang von Herzfunktion, Anämie und Nierenfunktion | 21 |
| 1.7 | Herleitung der Aufgabenstellung | 25 |
| 1.8 | Design der Studie | 26 |
| 2 | MATERIAL UND METHODEN | 27 |
| 2.1 | Patienten, Ein – und Ausschlusskriterien | 27 |

| | | |
|-------|---|----|
| 2.2 | Datenerfassung | 27 |
| 2.2.1 | Erhebung der Parameter zur Herzinsuffizienz | 27 |
| 2.2.2 | Erhebung der Parameter zur Anämie | 32 |
| 2.2.3 | Erhebung der Parameter zur Niereninsuffizienz | 32 |
| 2.2.4 | Standardisierte Reihe persönlicher Daten | 33 |
| 2.3 | Statistische Auswertung | 34 |
| 3 | ERGEBNISSE | 35 |
| 3.1 | Deskriptive Statistik der Gesamtgruppe | 35 |
| 3.1.1 | Demographie der Gesamtgruppe | 35 |
| 3.1.2 | Deskriptive Statistik zu den kardialen Parametern | 36 |
| 3.1.3 | Deskriptive Statistik zur Hämatologie | 38 |
| 3.1.4 | Deskriptive Statistik zu den nephrologischen Parametern | 39 |
| 3.2 | Zusammenhang von Anämie und Herzinsuffizienz | 40 |
| 3.2.1 | Anämie und linksventrikuläre Parameter | 40 |
| 3.2.2 | Anämie und Symptomatik (NYHA-Klassifikation) | 43 |
| 3.3 | Zusammenhang von Herzinsuffizienz, Anämie und Nierenfunktion | 47 |
| 3.3.1 | Kardiale Symptomatik und Nierenfunktionsstörung | 47 |
| 3.3.2 | Nierenfunktionsstörung und Anämie | 49 |
| 3.3.3 | Herzinsuffizienz und Anämie bei normaler Nierenfunktion | 50 |
| 3.4 | Zusammenhang von Komorbiditäten mit Herzinsuffizienz und Anämie | 51 |
| 4 | DISKUSSION | 54 |
| 4.1 | Design der Studie | 54 |
| 4.2 | Zusammenhang von Anämie und Herzinsuffizienz | 56 |
| 4.3 | Zusammenhang der kardialen Dysfunktion, Anämie und Nierenfunktion | 63 |

| | | |
|-----|--|----|
| 4.4 | Zusammenhang von Komorbiditäten, Herzinsuffizienz und Anämie | 65 |
| 5 | ZUSAMMENFASSUNG | 68 |
| 6 | SUMMARY | 70 |
| 7 | ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 72 |
| 8 | LITERATURVERZEICHNIS | 74 |
| 9 | DANKSAGUNG | 84 |
| 10 | LEBENS LAUF | 85 |
| 11 | ERKLÄRUNG | 86 |

I. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | | |
|--------|--|----|
| Abb.1 | Beziehung zwischen enddiastolischem Volumen, Compliance und Schlagarbeit | 12 |
| Abb.2 | Kardiale Ursachen der Herzinsuffizienz | 14 |
| Abb.3 | Zusammenhang von Herzfunktion, Anämie und Nierenfunktion | 23 |
| Abb.4 | Design der Studie | 26 |
| Abb.5 | Berechnung der Ejektionsfraktion nach Simpson | 30 |
| Abb.6 | Verteilung des Hämoglobins in der Gesamtgruppe | 38 |
| Abb.7 | Zusammenhang von Hämoglobinwerten und Ejektionsfraktion | 42 |
| Abb.8 | Zusammenhang von Hämoglobinwerten und NYHA-Klassifikation | 44 |
| Abb.9 | Zusammenhang von Ejektionsfraktion und NYHA-Klassifikation | 46 |
| Abb.10 | Zusammenhang von glomerulärer Filtrationsrate und Ejektionsfraktion | 47 |
| Abb.11 | Zusammenhang von glomerulärer Filtrationsrate und NYHA-Klassifikation | 48 |
| Abb.12 | Zusammenhang von Hämoglobinwerten und glomerulärer Filtrationsrate | 49 |

II. TABELLENVERZEICHNIS

| | | |
|--------|---|----|
| Tab.1 | NYHA-Klassifikation | 16 |
| Tab.2 | Werte der EF (in %) aus der Befunderhebung | 30 |
| Tab.3 | Demographie der Gesamtgruppe | 35 |
| Tab.4 | Deskriptive Statistik zu den kardialen Parametern der Gesamtgruppe | 36 |
| Tab.5 | Deskriptive Statistik zu den nephrologischen Parametern der Gesamtgruppe | 39 |
| Tab.6 | Korrelation der Hb- und Hk-Werte mit den linksventrikulären Parametern | 40 |
| Tab.7 | Prävalenz der Anämie in Abhängigkeit von der Ejektionsfraktion | 43 |
| Tab.8 | Prävalenz der Anämie in Abhängigkeit von der NYHA-Klasse | 45 |
| Tab.9 | Hämoglobinwerte in Abhängigkeit der Ejektionsfraktion und der NYHA-Klasse bei Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz | 50 |
| Tab.10 | Deskriptive Statistik zum Risikoprofil der Gesamtgruppe | 51 |
| Tab.11 | Zusammenhang von Anämie und NYHA-Klassen bei Komorbiditäten | 52 |
| Tab.12 | Relatives Risiko für die Anämie in Abhängigkeit von Komorbiditäten | 53 |

1 EINLEITUNG

Die Herzinsuffizienz wird als pathophysiologischer Zustand definiert, in dessen Rahmen es die veränderte Herzfunktion dem Herzen nicht mehr erlaubt, ein den Erfordernissen der metabolischen Gewebe angemessenes Blutvolumen zur Verfügung zu stellen [38].

Sie ist eine vorwiegend geriatrische Erkrankung. Das mittlere Alter der hospitalisierten Patienten wurde in der European Heart Survey mit 71 Jahren beziffert [53]. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz liegt bei 2% in der Gesamtbevölkerung und bei 10% der über 80-Jährigen [69].

Im Jahr 2005 wurden in Deutschland 141.212 Patienten mit der Diagnose Herzinsuffizienz (ICD 9 Nr.428) aus einer vollstationären Behandlung entlassen (Gesundheitsbericht 2005 des statistischen Bundesamtes). 47 939 Patienten starben an einer Herzinsuffizienz - wurden die betreffenden ICD Nummern als ursächlich auf dem Totenschein geführt.

Obwohl die Anzahl der Krankenhauspflegetage infolge der Rationalisierung und dank verbesserter Medikation sowie einer zunehmenden ambulanten Behandlungsmöglichkeit seit 1994 stetig sank, erfolgten 2005 noch 218.042 stationäre Klinikeinweisungen auf Grund einer Herzinsuffizienz. Die durchschnittliche Hospitalisationszeit in Europa lag bei 10 Tagen [53]. 2736 Millionen Euro kostete die Therapie der Herzinsuffizienz 2002.

Insgesamt sind etwa 250 Medikamente zur Behandlung der Herzinsuffizienz in der aktuellen Ausgabe der Roten Liste verzeichnet [32]. Dennoch konnte die 1-Jahres-Mortalität für Männer von 30% in der Zeit von 1950-1969 (Framingham Studie) auf nur 28% von 1990-1999 gesenkt werden [58]. Die Prognose ist ungünstig, die Krankenhausmortalität der Herzinsuffizienz liegt in Europa bei 6% [53].

Eine effiziente Therapie der Herzinsuffizienz gewinnt an Bedeutung. Voraussetzung ist das Wissen um Ätiologie, Pathophysiologie und Komorbiditäten. In diesem Zusammenhang wird in der Literatur der mögliche Einfluss einer bestehenden Anämie sowie renaler Funktionsstörungen auf die chronische Herzinsuffizienz diskutiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Einschätzung der Prävalenz einer Anämie und deren Beziehung zur linksventrikulären Herzfunktion, den Symptomen der Herzinsuffizienz und der Einfluss der Nierenfunktion.

1.1 Ätiologie und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Um Zusammenhänge der chronischen Herzinsuffizienz mit anderen Krankheiten bewerten zu können, sollen zunächst Ätiologie und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz betrachtet werden.

Die Gründe für die Diskrepanz von Sauerstoffangebot und -nachfrage können in kardielle und extrakardiale Ursachen untergliedert werden.

1.1.1 kardielle Ursachen

Zum besseren Verständnis der Pathophysiologie sind im Folgenden die physiologischen Grundlagen erwähnt. Die Pumpleistung des Herzens wird durch drei Mechanismen bestimmt:

- a.) die Kontraktilität des Myokards und die Vorlast;
- b.) die Nachlast;
- c.) die Herzfrequenz.

Zu a.) Kontraktilität des Myokards und Vorlast

Um die Pumpleistung des Herzens den Erfordernissen des Kreislaufs anzupassen, ist der Frank-Starling-Mechanismus von Bedeutung. Unter diesem versteht man die Abhängigkeit der Auswurfleistung des Herzens vom enddiastolischen Ventrikelvolumen, wobei die Kontraktionskraft zunächst proportional der Herzmuskelfaserlänge zunimmt, um nach Überschreiten einer kritischen Länge (Überdehnung) wieder abzufallen. Strömt ein großes Blutvolumen aus dem Körper-/ Lungenkreislauf in die Ventrikel, erhöht sich der enddiastolische Druck. Der Dehnungszustand der Herzmuskelzellen (Vorlast) sowie die dehnungsabhängige Empfindlichkeit der Myofilamente für Calcium-Ionen nimmt zu. Ihre nun vermehrte Überlappung ermöglicht eine stärkere Verkürzung. Dies führt zu einer Steigerung des Schlagvolumens. Über den Frank-Starling-Mechanismus ist die genaue Abstimmung der Pumpleistung des rechten und linken Ventrikels möglich. Er verhindert Volumenverschiebungen und so langfristig eine Druck- und Volumenveränderung im großen und kleinen Kreislauf [50].

Einen gleichen Effekt hat die Kraft-Frequenz-Beziehung. Steigt die Herzfrequenz, so steigt im gesunden Herzen die Kontraktilität (Bowditch-Effekt) [50].

Des Weiteren bestimmt die sympathoadrenerge Aktivierung das Ausmaß der Kontraktion unabhängig von der Vorlast. Über die Aktivierung des Betarezeptor-Adenylatzyklase-Systems bewirken Adrenalin und Noradrenalin einen positiv inotropen Effekt am Herzen. Bei gleicher Vordehnung steigert der Herzsymphikus die Herzskraft durch Erhöhung des transmembranalen Calcium-Ionen-Einstromes. Die Geschwindigkeit des Druckanstieges und des Druckabfalles ist unter Sympathikus-Einfluss gesteigert. Die Dauer der Systole verkürzt sich.

Darüber hinaus führt eine erhöhte Vorlast als Zeichen eines vergrößerten Blutvolumens zur Freisetzung des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) aus den Muskelzellen des rechten Herzvorhofes. Es bewirkt unter anderem eine Steigerung der Natrium- und Wasserausscheidung und somit eine Verminderung des Plasmavolumens. Es hemmt so über die Verminderung der Vorhofdehnung seine weitere Freisetzung [40,110].

Zu b.) Nachlast

Die Nachlast ist die maximale enddiastolische Wandspannung des linken Ventrikels. Sie wird bestimmt durch den Widerstand, gegen den der linke Ventrikel arbeitet, das heißt, vom peripheren Widerstand, repräsentiert durch den systolischen Blutdruck. Ist dieser hoch, kann der Ventrikel mit gleicher Herzarbeit weniger Blutvolumen austreiben als bei einem normalen Blutdruck. Am gesunden Herzen wird bei anhaltend erhöhter Nachlast kompensatorisch die Herzarbeit gesteigert, sodass das Herzminutenvolumen konstant bleibt [50].

Zu c.) Herzfrequenz

Schließlich bestimmt die Herzfrequenz die Pumpleistung, die im physiologischen Bereich die optimale Zeit für Füllung und Austreibung gewährleistet. Nimmt sie zu, so kann pro Zeiteinheit mehr Blutvolumen befördert werden gemäß

Herzzeitvolumen = Schlagvolumen x Herzfrequenz.

Pathophysiologie

Reicht das Herzminutenvolumen nicht mehr aus, den Sauerstoffbedarf der Gewebe zu gewährleisten, spricht man von einer Herzinsuffizienz.

Die Genese hierfür ist vielfältig. Die Herzinsuffizienz ist der gemeinsame Endpunkt nahezu aller Herzerkrankungen. Durch Optimierung der Therapiemöglichkeiten der zugrunde liegenden Herzerkrankung (z.B. Myokardinfarkt) und die steigende Lebens-

erwartung in der Gesamtbevölkerung wird die Herzinsuffizienz heute häufiger und länger erlebt.

Eine Ischämie des Myokards, ob diffus bei schwerer Anämie, schwerer Hypotonie, Hypoxie oder lokalisiert bei einem Myokardinfarkt, führt zum Verlust von kontraktilem Gewebe. Infolge der myokardialen Umbauvorgänge (Remodeling) kann es zu intraventrikulären Reizleitungsstörungen kommen, welche eine asynchrone und damit ineffektive Kontraktion des Myokards bewirken. Diese Reizleitungsstörungen können auch bei Erkrankungen des Reizleitungssystems oder im Rahmen einer Entzündung auftreten. Veränderungen an den Herzklappen erhöhen die Herzarbeit. Stenosen stellen eine Druck-, der insuffiziente Klappenschluß eine Volumenbelastung dar.

Die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz in den Industriestaaten ist die arterielle Hypertonie. Diese führt zum einen direkt durch die Nachlast-Erhöhung und zum anderen in Kombination mit weiteren Risikofaktoren (z.B. Nikotinabusus, Hyperlipoproteinämie, familiäre Disposition) über vaskuläre Veränderungen zu Schäden des Myokards. Die chronische Nachlast-Erhöhung bedingt eine Reihe von Adaptationsreaktionen. Es kommt zur Hypertrophie der Muskulatur, welche zunehmend eine Relaxationsstörung verursacht und somit die diastolische Füllung der Ventrikel behindert. Die Ejektionsfraktion (EF) als prozentualer Anteil des ausgeworfenen Blutvolumens an der enddiastolischen Gesamtmenge bleibt hierbei unverändert. Das enddiastolische Blutvolumen in den Ventrikeln ist unverändert oder vermindert. Bei Überschreitung eines kritischen Herzmuskelgewichts kommt es zu Gefügestörungen und nachfolgend zur Dilatation der Ventrikel mit verminderter Kontraktilität und einem Absinken der Ejektionsfraktion. Abbildung 1 zeigt diesen Zusammenhang.

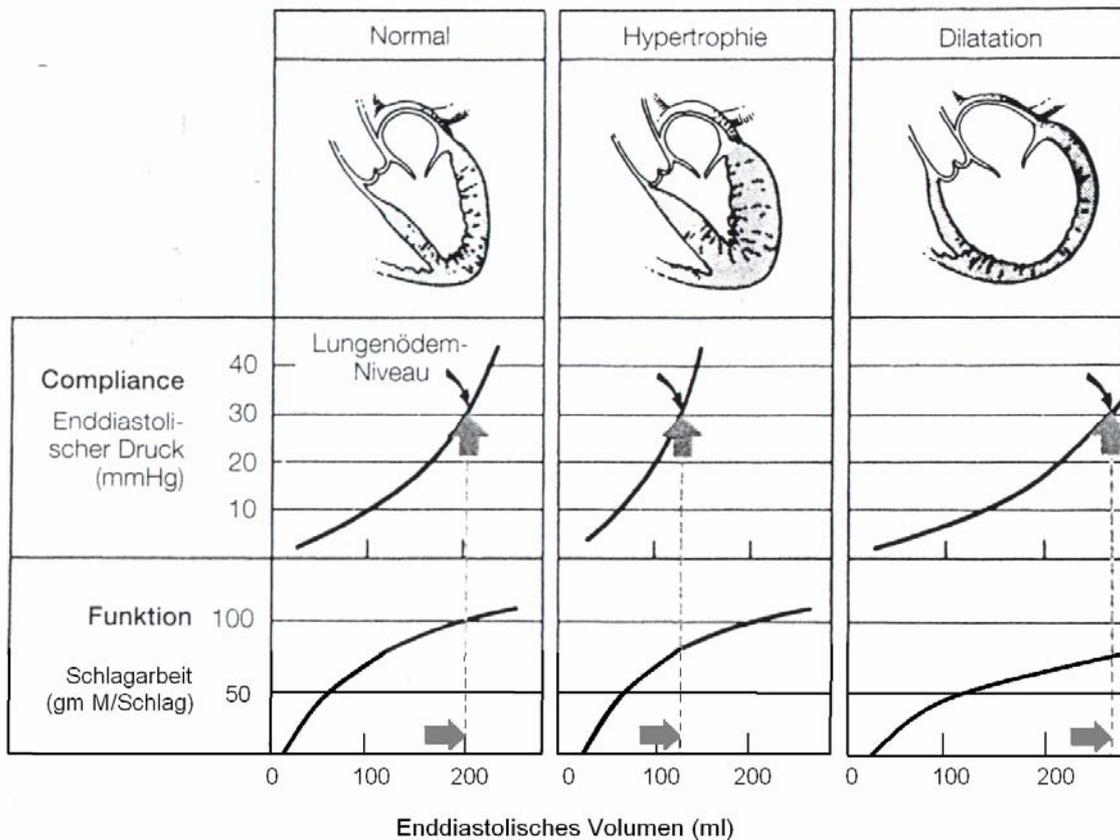


Abb.1 Beziehung zwischen enddiastolischem Volumen, Compliance (oben) und Schlagarbeit (unten) [38]

Der linke Teil der Abbildung zeigt die Funktion des gesunden Herzens. Während der Diastole kommt es im Zuge des Bluteinstromes in den Ventrikel mit zunehmender Dehnung des Myokards zu einem steigenden intraventrikulären Druck, welcher am Ende der Diastole bei maximaler Ventrikelfüllung sein Maximum hat (linke Darstellung oben). Während der Systole (linke Darstellung unten) kann nun abhängig von der Ventrikelfüllung (dem enddiastolischen Volumen) ein entsprechendes Schlagvolumen ausgeworfen werden.

Am hypertrophen Herzen (mittlerer Teil der Abbildung) ist die Ruhedehnungskurve steiler und nach links verschoben, da es aufgrund der Hypertrophie pro einströmendem Blutvolumen zu einer stärkeren intraventrikulären Druckerhöhung kommt, die Compliance ist vermindert. Die Auswurfleistung und damit die systolische Funktion ist dagegen nicht gestört (untere Darstellung). Es liegt eine diastolische Herzinsuffizienz vor.

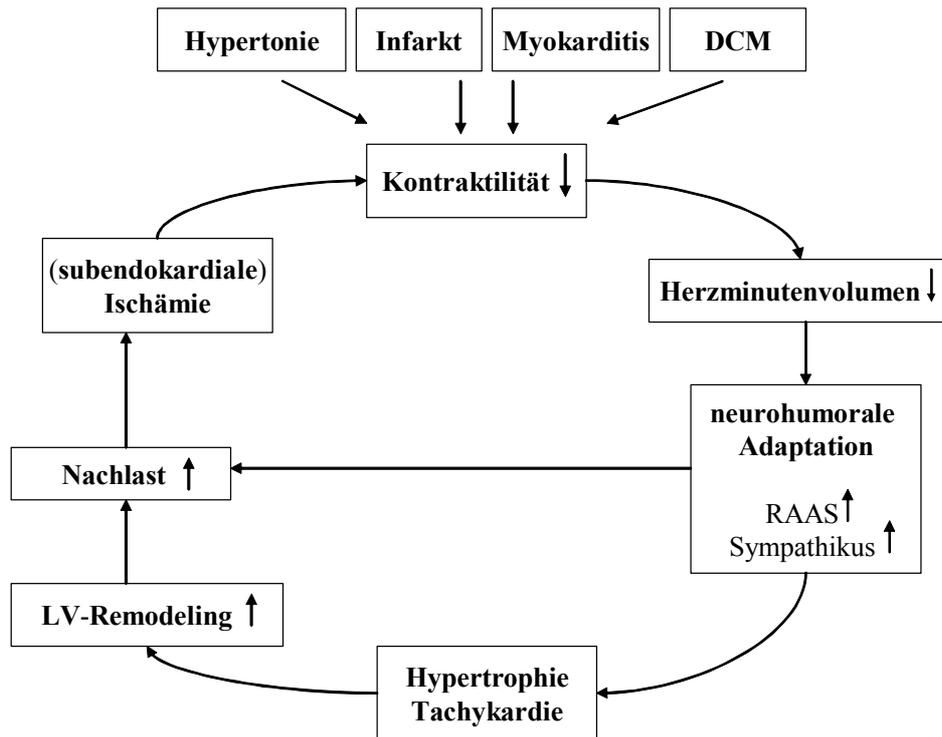
Erst mit Fortschreiten der kardialen Umbauvorgänge und der damit verbundenen Dilatation kommt es zusätzlich zur systolischen Funktionsstörung (rechter Teil der Abbildung). Durch die infolge der Dilatation erhöhte Compliance des Ventrikels ist ein adäquater

intraventrikulärer Druckaufbau erst bei höheren Volumina möglich. Die Ruhedehnungskurve verläuft flacher. Während der Systole kann nur noch ein geringerer Anteil des enddiastolischen Volumens ausgeworfen werden, die Ejektionsfraktion sinkt. Es liegt zusätzlich eine systolische Funktionsstörung mit sinkendem Herzminutenvolumen vor.

Hypertrophie oder Dilatation treten auch als eigenständige Erkrankungen in Form der hypertrophen, häufig obstruktiven Kardiomyopathie oder der dilatativen Kardiomyopathie auf.

Der Frank-Starling Mechanismus wird insuffizient. Bei Vorlaststeigerung kann im Vergleich zum gesunden Herzen weniger Blutvolumen ausgetrieben werden beziehungsweise ist zum Erreichen des gleichen Schlagvolumens eine höhere Wandspannung nötig. Die ANP-Spiegel sind dauerhaft erhöht, die Wirkung und damit die Natriuresis ist vermindert [113]. Der Bowditch-Effekt ist nicht mehr nachweisbar, bei einer Frequenzzunahme nimmt die Kontraktilität ab.

Das verminderte zirkulierende Blutvolumen führt zur Aktivierung einer Vielzahl von physiologischen Kompensationsmechanismen. Zunächst kommt es über die renale Minderperfusion zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Das Angiotensin bewirkt über eine Vasokonstriktion eine Erhöhung des systemischen Blutdrucks und damit der Nachlast, die Aldosteronwirkung führt zur Natrium- und Wasserretention. Das intravasale Volumen und damit die Vorlast steigen, was zu einer Drucksteigerung und somit Unterstützung der Organperfusion führt. Die Stimulation des sympathischen Nervensystems zieht eine Kontraktilitätssteigerung des Myokards nach sich. Auch die Herzfrequenz nimmt zu. Ein Absinken der Anzahl der Betarezeptoren am Herzen lässt sich messen. Die genannten Zusammenhänge sind in der Abbildung 2 dargestellt.



| | |
|---------------|-------------------------------------|
| DCM | Dilatative Cardiomyopathie |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| LV-Remodeling | Linksventrikuläres Remodeling |

Abb.2 kardiale Ursachen der Herzinsuffizienz [94]

Die Folge aus den oben dargestellten Zusammenhängen ist zunächst eine weitere Abnahme des maximal erreichbaren Herzminutenvolumens (HMV) und bei entsprechender Progredienz auch des Ruhe-Herzminutenvolumens. Sinken die Werte unter 2,5 l/min/m², spricht man vom Low-output-Versagen. Es wird eine Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes über Normalwerte von 5-12 mmHg beobachtet. Die sinkende Ejektionsfraktion lässt sich echokardiographisch messen. Es entsteht eine Einflusssstauung. Die Herzinsuffizienz wird symptomatisch.

1.1.2 extrakardiale Ursachen

Neben den kardialen Ursachen haben weitere Faktoren Einfluss auf Sauerstoffangebot und -nachfrage.

Lungenarterienembolien jeglicher Ätiologie erhöhen akut die Nachlast des rechten Ventrikels. Hyperthyreote Stoffwechsellagen, eine Schwangerschaft oder eine Sepsis erfordern ein gesteigertes Herzminutenvolumen (HMV) und stellen größere Ansprüche an die Herzleistung. Steigt das HMV über $3,5 \text{ l/min/m}^2$ bei normaler oder verminderter arteriovenöser Sauerstoffdifferenz (normal $3,5\text{-}5 \text{ ml/dl}$) spricht man vom High-output-Versagen.

Auch den Entgleisungen des Elektrolythaushaltes, die Herzrhythmusstörungen bedingen können, kommt eine Bedeutung zu. Infektionen können zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf infolge des gesteigerten Metabolismus bei gleichzeitig erschwerter Sauerstoffaufnahme führen. Eine bestehende asymptotische Herzinsuffizienz kann symptomatisch werden.

Schließlich begrenzt die reduzierte Anzahl an Sauerstoffträgern im Rahmen einer schweren Anämie das Sauerstoffangebot in der Peripherie und im Myokard.

1.2 Formale Einteilung der Herzinsuffizienz

a.) nach dem betroffenen Herzabschnitt

Von klinischer Relevanz ist die Einteilung in die Rechtsherz-, Linksherz- und die in fortgeschrittenen Stadien häufig resultierende Globalinsuffizienz.

b.) nach der Hämodynamik (HMV)

Man unterscheidet wie oben beschrieben das Low-output- vom High-output-Versagen.

c.) nach dem zeitlichen Verlauf

Entsprechend des zeitlichen Verlaufes der Entwicklung der Herzinsuffizienz differenziert man die akute und die chronische Herzinsuffizienz. Die akute Herzinsuffizienz entwickelt sich in Stunden bis Tagen, zum Beispiel durch myokardiales Pumpversagen (infolge eines Infarktgeschehens, einer hypertonen Krise oder Myokarditis), durch eine plötzliche Füllungsbehinderung (bei Perikardtamponade), bei akuten Vitien (infolge ei-

nes Infarktes mit Ventrikelseptumdefekt, Papillarmuskelabriss, bei bakterieller Endokarditis mit fulminantem Verlauf) oder bei rhythmusbedingten Veränderungen [123].

Die chronische Herzinsuffizienz entwickelt sich über Monate bis Jahre. Ihre Ursachen sind im Kapitel zur Pathophysiologie beschrieben [123].

d.) nach der betroffenen Herzphase

Nach der betroffenen Herzphase unterscheidet man die systolische – eine Kontraktionsinsuffizienz mit vermindertem Auswurfvolumen – von der diastolischen Herzinsuffizienz. Letztere ist durch eine Behinderung der ventrikulären Füllung bei normaler Auswurfleistung gekennzeichnet. Sie entsteht in der Regel im Rahmen einer Hypertrophie, einer Relaxationsstörung und damit einer Einflusswiderstandserhöhung. Der Anteil der isolierten systolischen Dysfunktion wird auf 50% geschätzt, der der isolierten diastolischen Herzinsuffizienz auf 30% bis 50%. Ein Drittel der Patienten weist die Kombination beider auf [88].

e.) nach der subjektiven Leistungseinschränkung (NYHA-Klassifikation)

Die Einteilung erfolgte 1964 von der New York Heart Association. Es wurde eine Einschätzung des Ausmaßes einer Herzinsuffizienz über das klinische Bild und die Einteilung in vier Klassen vorgenommen. 1994 wurde die Klassifikation unter Orientierung am vorherrschenden Symptom der Dyspnoe überarbeitet:

| NYHA-Klasse | Definition |
|--------------------|--|
| Klasse I | Beschwerdefreiheit in Ruhe und unter Belastung |
| Klasse II | eingeschränkte Leistungsfähigkeit ab einer mittelschweren körperlichen Belastung |
| Klasse III | deutliche Leistungseinschränkung schon bei geringer Belastung, jedoch Beschwerdefreiheit in Ruhe |
| Klasse IV | Beschwerden bereits in Ruhe |

Tab.1 NYHA-Klassifikation [108]

1.3 Symptomatik der Herzinsuffizienz

Die Symptome sind Folge zum einen der zu geringen Auswurfleistung des Herzens in den Lungen- und Körperkreislauf (Vorwärtsversagen) und zum anderen bedingt durch den Rückstau des Blutes (Rückwärtsversagen) [123].

1.3.1 Vorwärtsversagen

Wenn das Herzminutenvolumen sinkt, kommt es durch die ungenügende Versorgung der Zellen mit Sauerstoff zu einer eingeschränkten Belastbarkeit und vor allem bei älteren Patienten zu zerebralen Funktionsstörungen. Die ungenügende Perfusion und somit Sauerstoffunterversorgung beeinflusst jedes Organ und kompliziert die im Rahmen der chronischen Stauung entstehenden Organveränderungen und Funktionseinschränkungen [123].

1.3.2 Rückwärtsversagen

Das Rückwärtsversagen des linken Ventrikels führt zur Stauung des Blutes im Pulmonalkreislauf. Es kommt zunächst zum interstitiellen Ödem der Lunge. Der Gasaustausch ist durch den verlängerten Diffusionsweg behindert, der CO₂-Partialdruck steigt, der O₂-Partialdruck sinkt. Die Folge ist die Entstehung einer respiratorischen Azidose. Zusätzlich ist die Atemarbeit durch die verminderte Lungencompliance erhöht. Die Atmung ist flacher und beschleunigt. Die Patienten werden zyanotisch.

Bei zunehmender Verschlechterung der Herzfunktion tritt die interstitielle Flüssigkeit in die Alveolen über. Neben dem Lungenödem kommt es zur Ausbildung von Pleuraergüssen, welche die Lungencompliance mindern.

Folge ist ein klinisch der bronchialen Form ähnliches Asthma cardiale mit anfallsartigen Atemstörungen und nächtlichem Husten. Es lassen sich hämosiderinhaltige Makrophagen (Herzfehlerzellen) im Sputum des Patienten nachweisen.

Das Rückwärtsversagen des rechten Ventrikels betrifft den großen Kreislauf. Durch die Gegenregulation der Niere (Natrium-Wasser-Retention) auf das verminderte HMV und durch den erhöhten hydrostatischen Druck in den Venen kommt es zur Flüssigkeitsansammlung im Interzellularraum der Gewebe, besonders sichtbar an den Beinödemen. Die Volumenumverteilung in der Nacht bewirkt eine Nykturie. Die Stauungsgastritis verursacht Appetitlosigkeit bis zur Malabsorptionsproblematik. Epigastrische und rechts-hypogastrische Schmerzen, Ikterus und erhöhte Serumtransaminasen sind Folge des

venösen Rückstaus in der Leber. Zusätzlich kommt es zur Proteinausscheidung über die ebenfalls betroffenen Nieren. Die Einflusstauung wird an den Halsvenen sichtbar. Das Ausmaß der Ödeme ist über die Gewichtszunahme quantitativ abschätzbar. Das Thromboserisiko ist erhöht. Die sympatikoadrenerge Gegenregulation bewirkt Tachykardien und Arrhythmien. Ein dritter Herzton kann auskultierbar sein. Langfristige Folge einer Herzinsuffizienz ist die Veränderung der Gefäßarchitektur und bei der metabolisch reduzierten Situation unter anderem die Ausbildung der therapierefraktären, chronischen cruralen Stauungsulcera [123].

1.4 Diagnostik der Herzinsuffizienz

Zur Diagnostik und Quantifizierung einer Herzinsuffizienz gehört die Anamnese mit Erfragung der Symptomatik.

Im Status des Patienten lassen sich je nach Ausmaß der Erkrankung die Symptome des Rückwärtsversagens (obere Einflusstauung, pulmonale Rasselgeräusche, Hepatomegalie und periphere Ödeme) nachweisen.

Die chronische Lungenstauung führt zu morphologischen, radiologisch nachvollziehbaren Veränderungen. Im Röntgenbild zeigen sich in der ap-Aufnahme

- ein vergrößerter Herz-Thorax-Quotient;
- die Verlagerung der Herzspitze;
- der fibrotische Umbau des Lungenparenchyms;
- gestaute Hilusgefäße und eine Verbreiterung der V. azygos und V. cava;
- Kerley-B-Linien (gestaute Lymphgefäße bei interstitiellem Ödem, im Bild als waagerechte, ca. 1 cm lange Streifen in den lateralen Unterlappen zu erkennen);
- eventuell Milchglaszeichnung bei alveolärem Ödem und Pleuraerguss;
- je nach vorrangig betroffenem Ventrikel eine entsprechende Konfiguration des Herzens.

seitlichen Aufnahme

- die Verkleinerung des Herzhinterraumes und / oder des Retrosternalraumes.

Die Konfiguration des Herzens kann zudem einen Hinweis auf Vitien geben.

In der Echokardiographie lassen sich die vier Herzhöhlen, die Wandstärken und Größen der Herzzinnräume abbilden sowie über die Berechnung der Ejektionsfraktion die links- und rechtsventrikuläre Funktion bestimmen.

MRT und CT ermöglichen ebenfalls eine Aussage zur Ventrikelfunktion und Klappenmorphologie und können auch nicht-invasiv größere Koronararterien und Bypässe zur Darstellung bringen.

Eine genaue Ermittlung des Herzminutenvolumens ist auch über einen Rechtsherzkatheter möglich.

1.5 Therapie der Herzinsuffizienz

Ziel der Therapie ist nach Möglichkeit die ursächliche Behandlung der Herzinsuffizienz (Revaskularisation bei KHK, operative Korrektur von Vitien, konstriktiver Perikarditis und anderen). Weiterhin soll die Progredienz der Erkrankung aufgehalten, die Symptomatik sowie die Lebensqualität des Patienten verbessert und die Hospitalisations- und Mortalitätsraten gesenkt werden.

1.5.1 Therapie der akuten Herzinsuffizienz

Die Therapie der akuten Herzinsuffizienz umfasst primäre Allgemeinmaßnahmen wie Oberkörperhochlagerung und die unterstützende Sauerstoffgabe. Es folgt die Applikation von Nitraten, Diuretika und Analgetika, eine Sedierung und spezifische Maßnahmen wie die Verabreichung von Antiarrhythmika und positiv inotropen Substanzen.

1.5.2 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Die medikamentöse Therapie hat das Ziel, das Herz zu entlasten und vor den ungünstigen Wirkungen der neuroendokrinen Substanzen zu schützen. Mit Hilfe von Betablockern, Antiarrhythmika (bei tachykarden Rhythmusstörungen) oder einer Schrittmachtherapie (bei Bradykardie) kann eine Frequenznormalisierung erreicht werden. Eine antihypertensive Therapie ist sinnvoll.

ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptor-Blocker und Aldosteronantagonisten

Den pathophysiologischen Prozessen bei verminderter Herzleistung entsprechend kommt der Blockierung des dauerhaft aktivierten RAAS zentrale Bedeutung zu. Diese

ist zum einen über die Konversionshemmung von Angiotensin I zu Angiotensin II und vermindertem Abbau von Kininen mittels ACE-Hemmern, zum anderen direkt über die Blockierung des AT₁ Rezeptors möglich.

ACE-Hemmer verbessern nachweislich die Symptomatik und Belastbarkeit herzinsuffizienter Patienten und vermindern auch bei noch asymptomatischen Patienten die Hospitalisierungsraten und die Letalität [16,43,72,73]. Im Rahmen der Infarktbehandlung zeigen ACE-Hemmer positive Effekte bezüglich der Überlebensrate und Langzeitprognose der Patienten [37,46,51,56,79] und haben der HOPE-Studie entsprechend ihren Platz in der Prophylaxe der Herzinsuffizienz bei ausgeprägtem Risikoprofil gefunden [120].

AT₁-Rezeptor-Blocker zeigen im direkten Vergleich zum ACE-Hemmer bei Patienten jenseits des 65. Lebensjahres keine Vorteile bezüglich der Verringerung der Letalitätsrate, sind aber besser verträglich [83].

Die Inhibition der Aldosteronsynthese über ACE-Hemmer ist nur teilweise möglich. Zudem kommt es unter der Therapie häufig zum „Aldosteron escape“ (erneuter Anstieg des initial verminderten Aldosterons unter ACE-Hemmer-Therapie) [81,103,105]. Aldosteron bewirkt eine Natriumretention und die vermehrte Ausscheidung von Kalium und Magnesium, gilt als Aktivator des sympathischen Nervensystems und wirkt profibrotisch am Myokard [115]. Eine niedrig dosierte Aldosteronantagonisierung wird daher bei schwer herzinsuffizienten Patienten als günstig angesehen. Die Symptomatik wird verbessert, die Hospitalisierungsraten und die Gesamtmortalität sinken [21]. Aldosteronantagonisten sind jedoch oftmals schlecht verträglich [82].

Beta-Blocker

Beta-Blocker haben sich bei Patienten mit symptomatischer, stabiler Herzinsuffizienz als ebenfalls die Hospitalisierungsraten und Progression der Erkrankung vermindern Substanzgruppe erwiesen. Eine positive Wirkung zeigte sich in der Verbesserung der linksventrikulären und renalen Funktion, in der Reduktion der Gesamtsterblichkeit sowie des plötzlichen Herztodes [23,41,47,55,77].

Diuretika

Diuretika als älteste Medikamente der Herzinsuffizienztherapie finden weitverbreiteten Einsatz, obwohl positive Effekte auf die Lebenserwartung oder Mortalität in Studien nie belegt werden konnten. Sie sind bei Flüssigkeitsretention indiziert. Die Behandlung der

chronischen Herzinsuffizienz erfolgt mit Thiaziden, die der akuten Herzinsuffizienz in der Regel mit Schleifendiuretika.

Herzglykoside

Herzglykoside können aufgrund ihrer positiv inotropen und negativ chronotropen Wirkung sowie teilweiser Blockierung der neurohormonalen Aktivierung bei vornehmlich schwer herzinsuffizienten und älteren Patienten die Symptomatik und auch die Hospitalisierungsraten reduzieren. Die Gesamtsterblichkeit bleibt jedoch unbeeinflusst [29]. Darüber hinaus sind Herzglykoside bei Patienten mit Vorhofflimmern sinnvolle Medikamente [38].

Weiterhin kommen Amiodarone, Nitrate und Antikoagulantien zum Einsatz.

Letztlich muss die Therapie jedoch immer unter Rücksichtnahme auf vorhandene Komorbiditäten erfolgen.

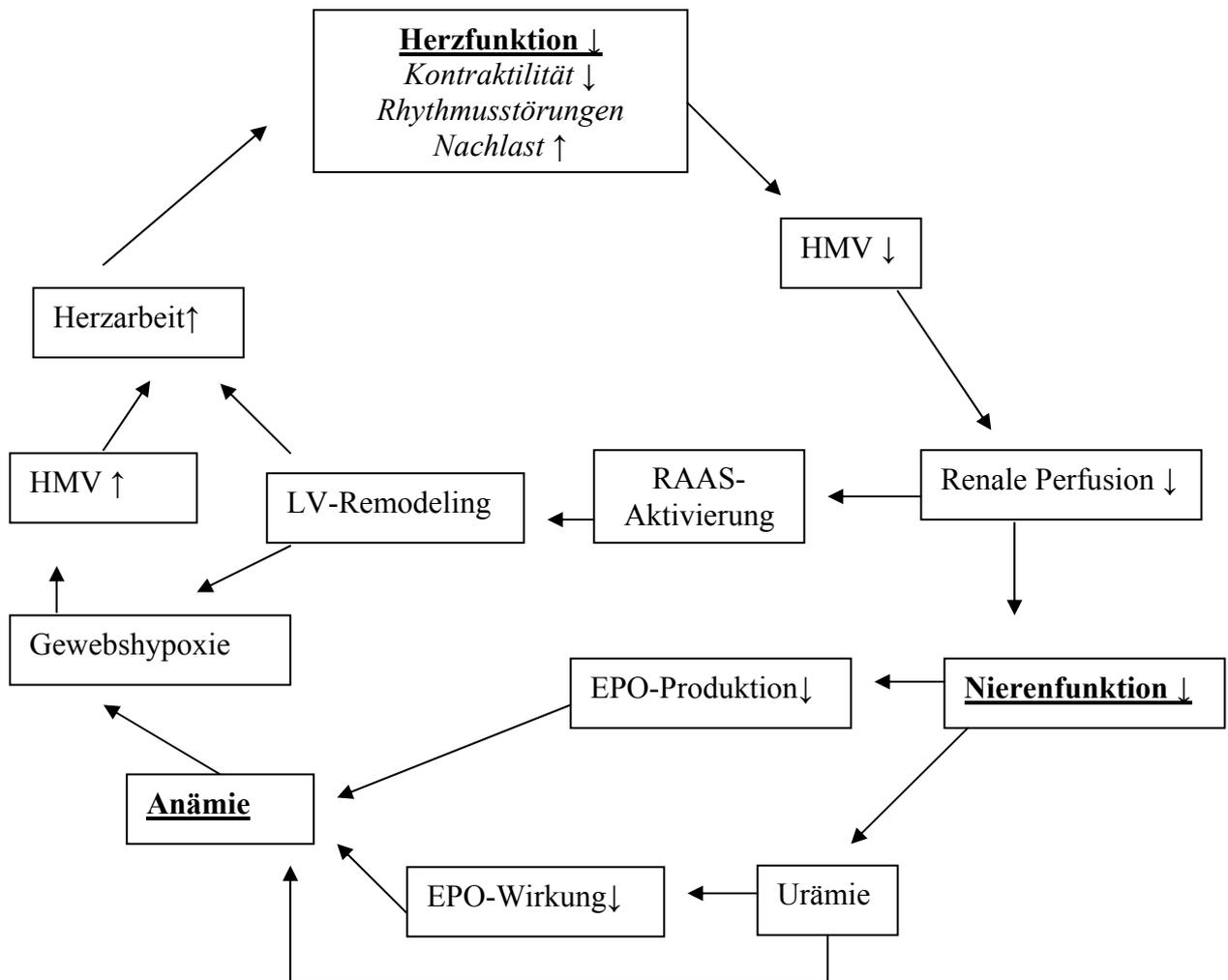
1.6 Zusammenhang von Herzfunktion, Anämie und Nierenfunktion

Unter der Niereninsuffizienz versteht man die Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren.

Die Niere erhält vom Herzminutenvolumen (HMV) 20-25% und steuert ihre Perfusion im Rahmen der Autoregulation über den Bayliss-Effekt (die reflexartige Kontraktion der glatten Muskulatur der Vasa afferentia und efferentia bei systemischer Druckerhöhung), über den tubulo-glomerulären-feedback-Mechanismus und mittels einer Vielzahl von in den renalen Endothelien synthetisierter vasoaktiver Substanzen. Vasokonstringierende Wirkung haben dabei vor allem Angiotensin II und Vasopressin. Vasodilatatorisch wirken besonders Prostaglandine und das atriale natriuretische Peptid (ANP). Die Prostaglandinsynthese wird durch Cyclooxygenase-Hemmer bei einem großen Teil der herzinsuffizienten Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung gehemmt. Zusätzlich kommt es zu einem Wirkungsverlust des ANP bei Herzinsuffizienz [113]. In der Summe überwiegen vasokonstriktive Mediatoren, die bei vermindertem HMV die Konstanzhaltung der zentralen Stellgröße – der glomerulären Filtrationsrate – sichern sollen.

Was für die kurzfristige Gegenregulation bei systemischen Druckschwankungen sinnvoll ist, führt bei pathologisch lang anhaltender Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus und damit verminderter renaler Perfusion zu parenchymatö-

sen und endothelialen Störungen [19]. Dadurch kann es zur Schädigung endothelialer Zellen und transformierter Fibroblasten des proximalen Schlingenkonvolutes kommen. Diese sind für etwa 95% der endogenen Erythropoetinproduktion (EPO) des Körpers verantwortlich. Physiologischer Stimulus für die EPO-Produktion ist die Hypoxie, auf die diese Zellen wegen ihrer hohen Stoffwechselleistung sehr sensibel reagieren [38]. Erythropoetin ist der effektivste Stimulant für die Differenzierung von Vorläuferzellen der Erythropoese. Ein Mangel oder eine negative Beeinflussung der Wirksamkeit führt zu sinkenden Retikulozytenzahlen und zum Abfall des Hämoglobinwertes [38]. Es resultiert eine renale Anämie. Das Zusammenwirken der genannten Faktoren ist in Abbildung 3 dargestellt.



| | |
|---------------|-------------------------------------|
| HMV | Herzminutenvolumen |
| SV | Schlagvolumen |
| HF | Herzfrequenz |
| LV-Remodeling | Linksventrikuläres Remodeling |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| EPO | Erythropoetin |

Abb.3 Zusammenhang von Herzfunktion, Anämie und Nierenfunktion

Durch die renale Minderperfusion kommt es zur Schädigung der Endothelien. Es resultiert eine reduzierte Bildung vasodilatatorischer Substanzen. Zusätzlich ist ihre Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt [65]. Die Ischämie verstärkt sich. Es kommt zur Nierenfunktionsstörung. Die Urämietoxine bewirken ihrerseits eine Schädigung des niereneigenen Gewebes und damit der EPO-produzierenden Zellen [45].

Weiterhin haben Urämietoxine einen direkten negativen Einfluss auf die hämatologischen Parameter, da sie die mittlere Überlebenszeit der Erythrozyten verkürzen und knochenmarksdepressiv wirken. Somit korreliert der Harnstoff mit der erythrozytären Überlebenszeit und kann diese bei Dialyse-Patienten auf 65 bis 70 Tage senken [45]. Darüber hinaus führt die chronische Niereninsuffizienz über Malnutrition bei Appetitlosigkeit sowie gastrointestinale Blutverluste bei Thrombozytenfunktionsstörung zum Eisenmangel [36].

Die Anämie vermindert ihrerseits zum einen das Sauerstoffangebot im Myokard und stellt zum anderen erhöhte Ansprüche an die Herzarbeit, um die nutritive Versorgung der Gewebe sicherzustellen. Ein circulus vitosus entsteht.

1.7 Herleitung der Aufgabenstellung

In den vergangenen Jahren gewann das Vorkommen einer Anämie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zunehmend an Aufmerksamkeit. Es wurde vermutet, dass die Anämie zu einer Verschlechterung der Symptomatik bei Patienten mit Herzinsuffizienz führen und einen negativen Effekt auf den Krankheitsverlauf haben könnte [3,10,22,67].

Bereits die Framingham Studie befand den Hämatokrit als signifikanten Risikofaktor für eine erhöhte Inzidenz der Herzinsuffizienz.

Cromie zeigte bei selektiver Betrachtung von 269 Patienten der NYHA-Klasse IV eine Anämieprävalenz von 14,4% (Hb <11,0g/dl) [17].

2000 wurde an 142 Patienten mit den Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz (74% NYHA-Klassen III und IV) unter maximaler medikamentöser Therapie eine Anämieprävalenz von 79,1% in der NYHA-Klasse IV nachgewiesen. Im interventionellen Teil der Studie konnte bei Anhebung des Hämoglobinwertes auf 12,0 g/dl mittels Erythropoetin und intravenös verabreichtem Eisen bei 26 Patienten (NYHA-Klasse IV) im Mittel die Reduktion der Symptomatik von NYHA-Klasse IV auf NYHA-Klasse III erreicht werden. Die systolische Funktion besserte sich. Die Hospitalisationsraten wie auch der Diuretikabedarf sanken [96].

Zusammenfassend fand sich eine geringe Anzahl von Studien zu diesem Thema. Zudem wurden häufig hochsymptomatische Populationen mit geringer Fallzahl untersucht.

Keine der etablierten Guidelines zur Therapie der Herzinsuffizienz berücksichtigt den Umstand der Anämie. Repräsentative Studien, welche das gesamte Spektrum an Herzinsuffizienzen betrachteten, wurden kaum veröffentlicht.

Dies führte zu den folgenden Fragen:

- 1.) Lässt sich der Zusammenhang von Anämie und Herzinsuffizienz in einer unselektierten Population statistisch nachweisen?
- 2.) Korrelieren die Herzinsuffizienz und die linksventrikuläre Dysfunktion mit der Anämie und der Nierenfunktion?
- 3.) Gibt es einen Zusammenhang von Komorbiditäten mit der Herzinsuffizienz und der Anämie?

1.8 Design der Studie

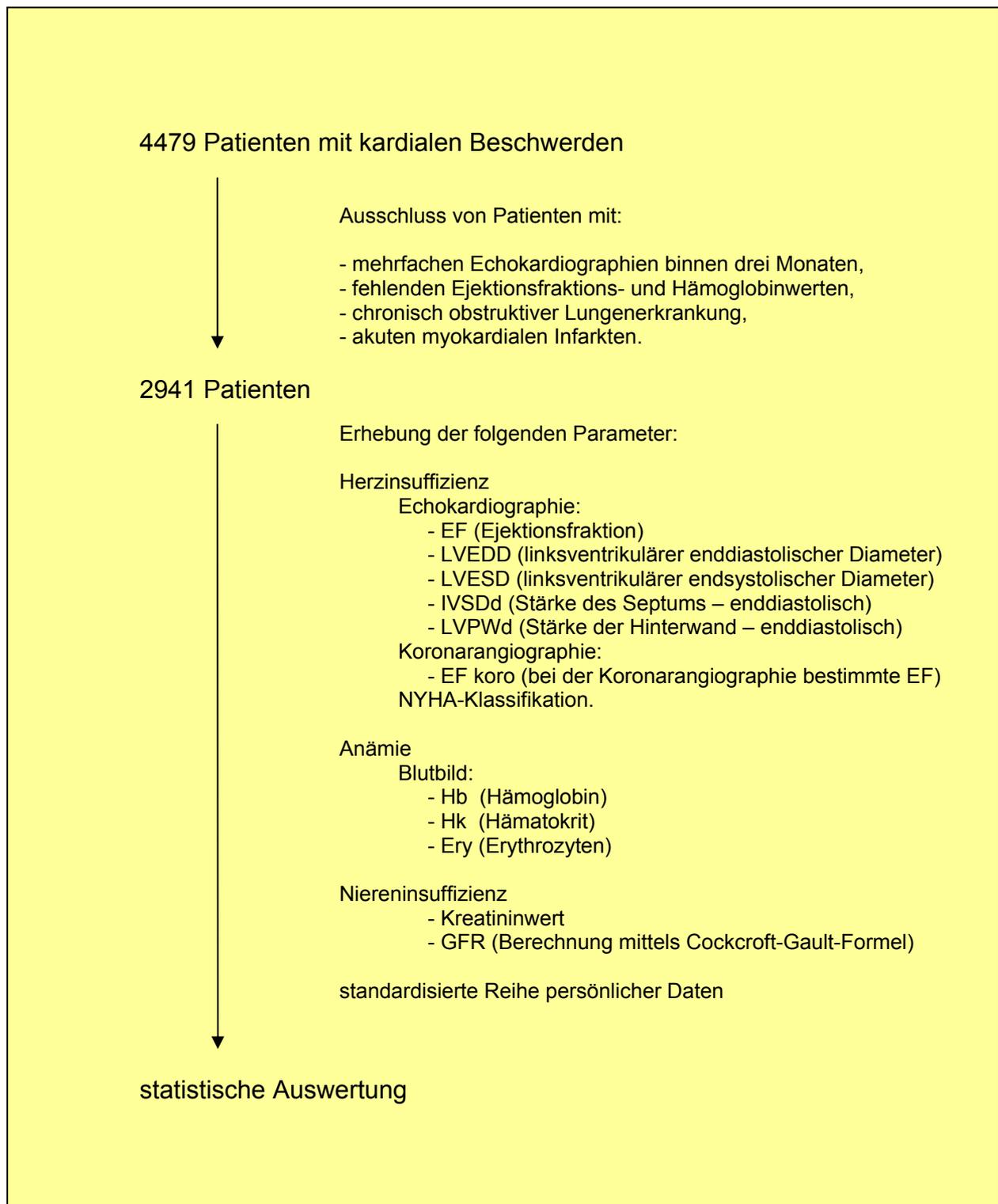


Abb.4 Design der Studie

2 Material und Methoden

2.1 Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien

In einer retrospektiven Analyse wurden 4479 Patienten bewertet, welche sich zwischen Januar 1998 und Oktober 2000 in die kardiologische Behandlung der Franz-Volhard-Klinik Berlin begaben. Die Patienten wurden entweder über die Notaufnahme oder über Zuweisung wegen Thoraxschmerzen oder Dyspnoe aufgenommen. Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen und akuten Myokardinfarkten (Troponin T/I positiv und/oder einer CK-MB-Erhöhung über das Zweifache des Normalwertes) sowie fehlenden Angaben zur aktuellen Ejektionsfraktion oder dem Hämoglobinwert wurden ausgeschlossen. Die Erfassung von mehrfachen Kontrollbefunden im Krankheitsverlauf identischer Patienten nach weniger als drei Monaten wurde ebenfalls ausgeschlossen. Die Zahl der Patienten reduzierte sich somit auf 2941.

Von jedem Patienten wurde eine standardisierte Reihe persönlicher Daten und Laborwerte in anonymisierter Form erhoben.

2.2 Datenerfassung

2.2.1 Erhebung der Parameter zur Herzinsuffizienz

Während sieben Tagen nach Aufnahme wurde bei jedem Patienten eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Dem Befund wurden entnommen:

- EF (Ejektionsfraktion);
- LVEDD (linksventrikulärer enddiastolischer Diameter);
- LVESD (linksventrikulärer endsystolischer Diameter);
- IVSDd (Stärke des Septums – enddiastolisch);
- LVPWd (Stärke der Hinterwand – enddiastolisch).

Des Weiteren wurde bei 979 Patienten eine Koronarangiographie durchgeführt, in der ebenfalls die Ejektionsfraktion bestimmt wurde. Dieser Wert wurde als EF_{koro} übernommen. In standardisierten Aufnahmeprotokollen wurde die Herzinsuffizienz entsprechend der New York Heart Association (NYHA) klassifiziert.

a.) Bestimmung der Ejektionsfraktion (EF) über die Echokardiographie

Die morphologischen Veränderungen im Zuge der Reduktion der Herzleistung ließen sich im Rahmen einer echokardiographischen Untersuchung anhand der obigen Parameter quantifizieren. Diese Methode ist aufgrund ihrer Nicht-Invasivität und fehlender unerwünschter Nebenwirkungen etabliert und nahezu universell einsetzbar. Mit Hilfe des Ultraschalls ließ sich die Herzleistung rechnerisch bestimmen.

Die Berechnungen unter Verwendung des M-Modes stützten sich auf die Annahme, dass der während der Untersuchung in Höhe der Mitralklappe quer gelegte Schnitt der kurzen Achse und der Abstand zur Herzspitze der langen Achse entsprach. Für die räumliche Struktur des linken Ventrikels wurde die Form eines Rotationsellipsoids angenommen. Dessen Volumenberechnung erfolgte nach

$$V = \pi/6 \cdot L \cdot D_1 \cdot D_2,$$

| | |
|------|---------------------------------|
| V | Volumen des Rotationsellipsoids |
| L | lange Achse |
| D1/2 | kurze Achsen |

Im Weiteren wurde $D_1=D_2$ angenommen und dass die lange Achse genau doppelt so lang ist wie eine kurze, $L=2D$ sowie $\pi/3=1$. Es ergab sich das Volumen nach

$$V = D^3, \quad \text{LVEDV} = \text{LVEDD}^3$$

$$\text{LVESV} = \text{LVESD}^3$$

| | |
|-------|---|
| LVEDV | linksventrikuläres enddiastolisches Volumen |
| LVESV | linksventrikuläres endsystolisches Volumen |
| LVEDD | linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser |
| LVESD | linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser |

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) konnte errechnet werden durch Einsetzen in

$$\text{LV-EF} = (\text{LVEDV} - \text{LVESV}) / \text{LVEDV} \quad \text{als} \quad \text{LV-EF} = (\text{LVEDD}^3 - \text{LVESD}^3) / \text{LVEDD}^3.$$

Um eine große Fehlerbreite des Wertes (durch Annahme eines Rotationsellipsoids und die in der dritten Potenz eingehenden Messfehler) zu vermeiden, modifizierte Teichholz die vorangegangene Gleichung. Er stellte der rechten Seite einen weiteren Faktor voran. Dieser ergab sich empirisch aus dem Abgleich der mittels obiger Bestimmung und der aus Vergleichsangiographien bestimmten EF-Werte, sodass die Formel lautete:

$$\text{LVEDV} = \frac{7}{2,4 + \text{LVEDD}} \cdot \text{LVEDD}^3 \quad \text{und äquivalent für LVESV.}$$

Es ergab sich nach $\text{LV EF} = (\text{LVEDV} - \text{LVESV}) \cdot 100 / \text{LVEDV}$

$$\text{LV-EF} = \frac{[7 / (2,4 + \text{LVEDD})] \cdot \text{LVEDD}^3 - [7 / (2,4 + \text{LVESD})] \cdot \text{LVESD}^3}{[7 / (2,4 + \text{LVEDD})] \cdot \text{LVEDD}^3}$$

Berechnung nach Teichholz

Die Methode ergab die beste Übereinstimmung vom echokardiographisch berechneten Schlagvolumen mit dem invasiv über die Thermodilution nach dem Fick'schen Prinzip bestimmten Schlagvolumen [54]. Bei 1011 Patienten wurden die EF-Werte auf diese Weise bestimmt.

Die Verwendung des B-Mode-Verfahrens ermöglichte dank einer zweiten Dimension und mittels der Scheibchensumptionsmethode nach Simpson die Berechnung validerer Daten. Hierbei wurden die Volumina aus 20 Zylindern oder Scheiben gleicher Höhe – proportional über den linken Ventrikel verteilt – addiert. Dies war beim monoplanen Verfahren durch Projektion auf den apikalen Zweikammer- oder Vierkammerblick (2CV / 4CV) möglich. Das biplane Verfahren verwendete annähernd orthogonale Ebenen aus obigen Blicken. Die Berechnung erfolgte somit nach monoplan und biplan:

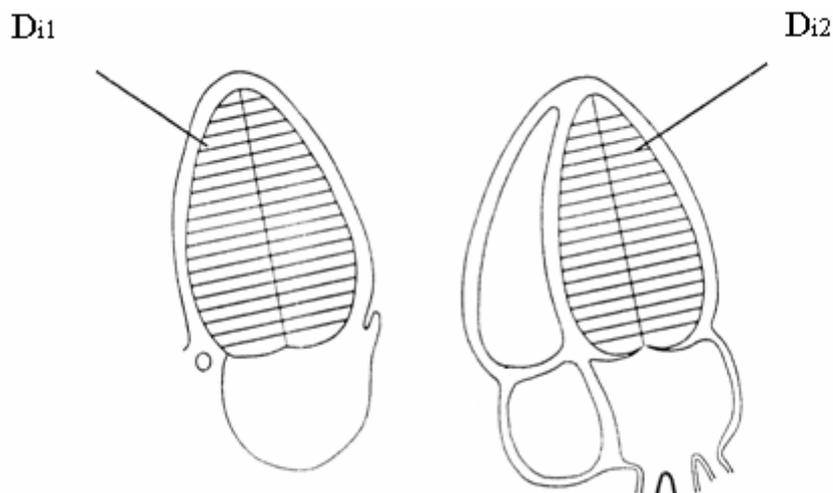
| | |
|---|--|
| <p>monoplan: $V = \pi/4 h \sum_{(i=1 \text{ über } n)} D_i^2 *$</p> <p>biplan: $V = \pi/4 h \sum_{(i=1 \text{ über } n)} D_{i1} D_{i2} *$</p> | <p>V LVEDV bzw. LVESV</p> <p>H Scheibchenhöhe</p> <p>N Scheibchenanzahl</p> <p>Di Scheibchendurchmesser in der jeweiligen Ebene</p> |
|---|--|

Berechnung nach Simpson

* zur besseren Übersicht einzusetzen in $\text{LV-EF} = (\text{LVEDD} - \text{LVESD}) / \text{LVEDD}$

Die Graphik der Abbildung 5 zeigt schematisch den Zwei- und den Vierkammerblick während der echokardiographischen Untersuchung. Zur Berechnung der Ejektionsfraktion wird der maximale Längsdurchmesser festgelegt (lange Achse), wie auch die endo-

kardiale Begrenzung des linken Ventrikels. Dieses Volumen wird in 20 einzelne Zylinder gleicher Höhe zerlegt und deren Volumina berechnet und addiert.



Di1 Apikaler Zweikammerblick

Di2 Apikaler Vierkammerblick

Abb.5 Berechnung der EF nach Simpson (HDI 5000 Benutzerhandbuch 4773-0027-02)

Da diese Art der Bestimmung weniger anfällig gegenüber Messfehlern ist und keine mathematisch definierten Körper annimmt, konnte mit ihr die Individualität des erkrankungsbedingt veränderten Ventrikels berücksichtigt werden. Die EF von 731 Fällen wurde mit dieser Methode bestimmt.

Bei weiteren 427 Patienten fand sich der in Tabelle 2 dargestellte Befund ohne Angabe eines Zahlenwertes. Dieser wurde wie folgt in die Ejektionsfraktion umgesetzt:

| Befund | EF in % |
|-------------------------------------|---------|
| gut | ≥70 |
| normal | 65 |
| geringgradig / leicht eingeschränkt | 60 |
| mässig eingeschränkt | 50 |
| mittelschwer eingeschränkt | 40 |
| schwer eingeschränkt | <30 |

Tab.2 Werte der EF (in %) aus der Befunderhebung

Die Daten zur linksventrikulären Ejektionsfraktion jedes Patienten wurden gemäß folgender Rangordnung zu einem EF-Wert zusammengefasst:

1. Simpson biplan;
2. Mittelwert Simpson monoplan 2CV und 4CV;
3. Simpson monoplan 2CV oder 4CV;
4. Teichholz;
5. Einschätzung aus der Befunderhebung.

Darüber hinaus wurde als Zeichen der morphologischen Veränderung der linksventrikuläre endsystolische (1909 Fälle) sowie der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (2424 Fälle) isoliert erfasst.

Beide Werte wurden im M-Mode bei Darstellung der kurzen Achse in Höhe der Papillar-sehnen gemessen. Die Normwerte des LVEDD für Erwachsene sind den Grenzwerten der Framingham Heart Study entnommen und reichen für Männer von 52,1 mm bis 60,5 mm und für Frauen von 46,8 mm bis 54,0 mm [57].

Die Stärke des Septums (IVSDd – enddiastolisch) und der Hinterwand des linken Ventrikels (LVPWd – enddiastolisch) wurden anhand der Darstellung der langen Achse parasternal im B-Mode gemessen. Die Normwerte für Erwachsene liegen – ebenfalls unter Verwendung der Daten aus der Framingham Heart Study – in der Summe beider Werte zwischen 18,8 mm und 23,4 mm (Männer) und 16,9 mm und 19,0 mm (Frauen)[57]. Die Septumdicke ließ sich für 2429 Fälle erheben, die Stärke der Hinterwand für 2322 Fälle. Die Berechnung der entsprechenden Summe beider Werte war in 2319 Fällen möglich.

Die linksventrikuläre Masse (LVM) wurde berechnet nach [111]:

$$\text{LVM [g]} = 1,05 [(\text{LVEDD} + \text{IVS} + \text{LVPW})^3 - \text{LVEDD}^3]$$

Die oberen Normgrenzen wurden den Bestimmungen aus der Framingham Heart Study entnommen, welche sich auf die Untersuchung 6000 herzgesunder Patienten stützt. Sie liegen für die LVM bei 294 g für Männer und bei 198 g für Frauen [57].

b.) Bestimmung der EF über die Koronarangiographie

Des Weiteren ließen sich Aussagen zur Herzinsuffizienz über die während der Koronarangiographie bestimmte EF machen. Diese errechnete sich ebenfalls planimetrisch nach der oben beschriebenen Methode nach Simpson. Die EF-Werte der Koronarangiographie wurden für 979 Fälle zusätzlich erfasst. Als Normwerte der Herzfunktion galten 64-77% [86].

c.) NYHA-Klassifikation

Neben den genannten morphologischen Kriterien bestand die Möglichkeit der Einschätzung des Ausmaßes einer Herzinsuffizienz über die Symptomatik (NYHA-Klassifikation). Bei 2439 Patienten erfolgte die Bestimmung.

2.2.2 Erhebung der Parameter zur Anämie

Dem Blutbild jedes Patienten wurden folgende Werte entnommen:

- Hb (Hämoglobin),
- Hk (Hämatokrit),
- Ery (Erythrozyten).

Um Aussagen über das Vorliegen einer Anämie treffen zu können, wurden die Laborparameter Hämoglobin (g/dl), Hämatokrit (%) und Erythrozyten (Tpt/l) ausgewertet. Zum Ausschluss eventueller Einflüsse therapeutischer Maßnahmen wurden die Werte der ersten hämatologischen Untersuchung bei Aufnahme in die Klinik verwendet.

2.2.3 Erhebung der Parameter zur Nierenfunktion

Aus den Laborparametern des Aufnahmetages wurden der Kreatininwert und die Proteinurie erfasst.

Die Kreatininclearance wurde gemäß der Cockcroft-Gault-Formel berechnet [14]:

$$\text{Männer: Kreatininclearance [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Alter}) \cdot \text{Körpergewicht}}{72 \cdot [\text{Kreatinin}] \text{ im Serum}}$$

$$\text{Frauen: Kreatininclearance [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Alter}) \cdot \text{Körpergewicht}}{85 \cdot [\text{Kreatinin}]_{\text{im Serum}}}$$

Aufgrund des Fehlens von Angaben zum Kreatininwert in 21 und des Gewichtes in 420 Fällen war die Berechnung der Kreatininclearance in 2507 Fällen möglich.

2.2.4 Standardisierte persönliche Daten

Zur Charakterisierung der Gruppe und Untersuchung zusätzlich Einfluss nehmender Faktoren wurden allgemeine Parameter sowie die wichtigsten Risikofaktoren kardio-vaskulärer Ereignisse und Komorbiditäten erfasst:

- a) Alter und Geschlecht;
- b) Größe und Gewicht zur Errechnung des Body Mass Index (BMI);
- c) Erfassung von Komorbiditäten (falls diagnostiziert – arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, koronare Herzerkrankung, dilatative Cardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit).

Die Berechnung des BMI erfolgte nach der Formel:

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht [kg]} / \text{Körpergröße [m]}^2.$$

2.3 Statistische Auswertung

Da sich bezüglich aller metrischen Daten keine hinreichende Normalverteilung ergab, kamen nicht-parametrische Verfahren zum Einsatz. Zum Nachweis und der Bestimmung der Stärke eines Zusammenhanges von Labordaten und echokardiographischen Parametern wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet.

Zur Überprüfung eines Zusammenhanges von Laborparametern und der NYHA-Klassifikation wurden Medianwerte gebildet. Ebenso wurden für die EF, den Kreatininwert und die glomeruläre Filtrationsrate Gruppen gebildet und Medianwerte für die hämatologischen Parameter errechnet.

Die Prüfung auf Signifikanz der beobachteten Unterschiede der jeweiligen Medianwerte in mehr als zwei Gruppen erfolgte über den Kruskal-Wallis-Test, da die Gruppenstärken zum Teil stark schwankten und innerhalb der Gruppen eine Normalverteilung nicht mehr angenommen werden konnte.

Zur detaillierten Betrachtung der Unterschiede der Medianwerte im direkten Vergleich von zwei Gruppen kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung.

Generell wurden p-Werte $<0,05$ als signifikant angesehen, deutlichere Signifikanzen sind an entsprechender Stelle zusätzlich verzeichnet.

Die Verarbeitung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

3 ERGEBNISSE

Von 4479 Patienten, die sich im Zeitraum von Januar 1998 bis Oktober 2000 in der kardiologischen Abteilung der Franz-Volhard-Klinik vorstellten und echokardiographisch untersucht wurden, konnten nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien 2941 Fälle ausgewertet werden.

3.1 Deskriptive Statistik der Gesamtgruppe

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht zur deskriptiven Statistik der Gesamtgruppe. Dargestellt sind neben den Fallzahlen das Geschlecht und Alter der Patienten, die in Echokardiographie und der Koronarangiographie ermittelten Befunde, die NYHA-Klassifikationen, die hämatologischen sowie nephrologischen Parameter.

3.1.1 Demographie der Gesamtgruppe

| | männlich | weiblich | Gesamt |
|----------------|-------------|-------------|-------------|
| Geschlecht | 1858 (100%) | 1083 (100%) | 2941 (100%) |
| Alter | | | |
| <55 Jahre | 469 (25,2%) | 255 (23,6%) | 724 (24,6%) |
| 55 – 64 Jahre | 653 (35,2%) | 252 (23,3%) | 910 (30,9%) |
| 65 – 74 Jahre | 550 (29,6%) | 351 (32,4%) | 901 (30,6%) |
| >75 Jahre | 181 (9,7%) | 225 (20,8%) | 406 (13,8%) |
| Median (Jahre) | 61,5 | 65 | 63 |

Tab.3 Demographie der Gesamtgruppe

Bei einem Alter von 12 bis 94 Jahren lag das mediane Alter bei 63 Jahren.

3.1.2 Deskriptive Statistik zu den kardialen Parametern

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Messdaten aus Echo- und Koronarangiographie sowie die Einteilung in NYHA-Klassen.

| | Fallzahl | Variable | Fallzahl (Variable) | Anteil an der Gesamtgruppe (in %) |
|--------------|----------|------------|------------------------|---|
| EF | 2941 | > 40% | 2412 | 82,0 |
| | | ≤ 40% | 529 | 18,0 |
| LVEDD | 2424 | ≤ normal | 1961 | 80,9 |
| | | > normal | 463 | 19,1 |
| LVESD | 1909 | ≤ 46mm | 1624 | 85,1 |
| | | > 46mm | 285 | 14,9 |
| IVS+LVPW | 2319 | ≤ normal | 1231 | 53,1 |
| | | > normal | 1088 | 46,9 |
| LVM | 2266 | ≤ normal | 1594 | 70,3 |
| | | > normal | 672 | 29,7 |
| IVS+LVPW+LVM | 2266 | ≤ normal | 1734 | 76,5 |
| | | > normal | 532 | 23,5 |
| EF koro | 979 | > 40% | 835 | 85,3 |
| | | ≤ 40% | 144 | 14,7 |
| NYHA | 2439 | Klasse I | 1049 | 43,0 |
| | | > Klasse I | 1390 | 57,0 |

| | | | |
|-------|--|---------|---|
| EF | Ejektionsfraktion | IVS | Interventrikuläre Septumdicke |
| LVEDD | Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter | LVM | Linksventrikuläre Masse |
| LVESD | Linksventrikulärer endsystolischer Diameter | EF koro | Ejektionsfraktion in der Koronarangiographie bestimmt |
| LVPW | Linksventrikuläre posteriore Wanddicke | NYHA | New York Heart Assotiation |

Tab.4 Deskriptive Statistik zu den kardialen Parametern der Gesamtgruppe

82% der Patienten hatten in der Echokardiographie eine normale bis leicht verminderte Ejektionsfraktion (>40%). Bei 979 Patienten konnte zusätzlich zur echokardiographischen auch koronarangiographisch eine Ejektionsfraktion ermittelt werden. Diese lag bei 85,3% der untersuchten Patienten im normalen bis leicht eingeschränkten Bereich (>40%).

Bei 19,1% der Patienten ließ sich bei der Echokardiographie eine enddiastolische Erweiterung des linken Ventrikels über die Normwerte nachweisen. Endsystolisch bestand eine Dilatation bei 14,9% der Fälle. Pathologische Werte für die Wanddicken des Septums und der Hinterwand des linken Ventrikels zeigten sich bei 46,9% der Fälle, eine erhöhte linksventrikuläre Masse und damit Hinweise für eine linksventrikuläre Hypertrophie bei 29,7%.

57% der Patienten waren in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt und vom aufnehmenden Arzt in eine NYHA Gruppe >I eingestuft worden.

3.1.3 Deskriptive Statistik zur Hämatologie

Abbildung 6 zeigt die Prävalenz der Anämie in der unselektierten Population. Dazu wurden die Werte aus dem Blutbild vom Aufnahmetag ausgewertet.

Da bei Dialysepatienten ein Hämoglobinwert $\leq 11,0$ g/dl als Indikation zur Hämoglobin-korrektur gilt, wurde dieser Wert als Grenzwert übernommen [65]. In der Gesamtgruppe ergab sich bezüglich des Hämoglobinwertes die in Abbildung 6 dargestellte Verteilung. Dabei zeigt die y-Achse die Anzahl der Patienten, auf der x-Achse sind die Hämoglobinwerte in g/dl aufgetragen.

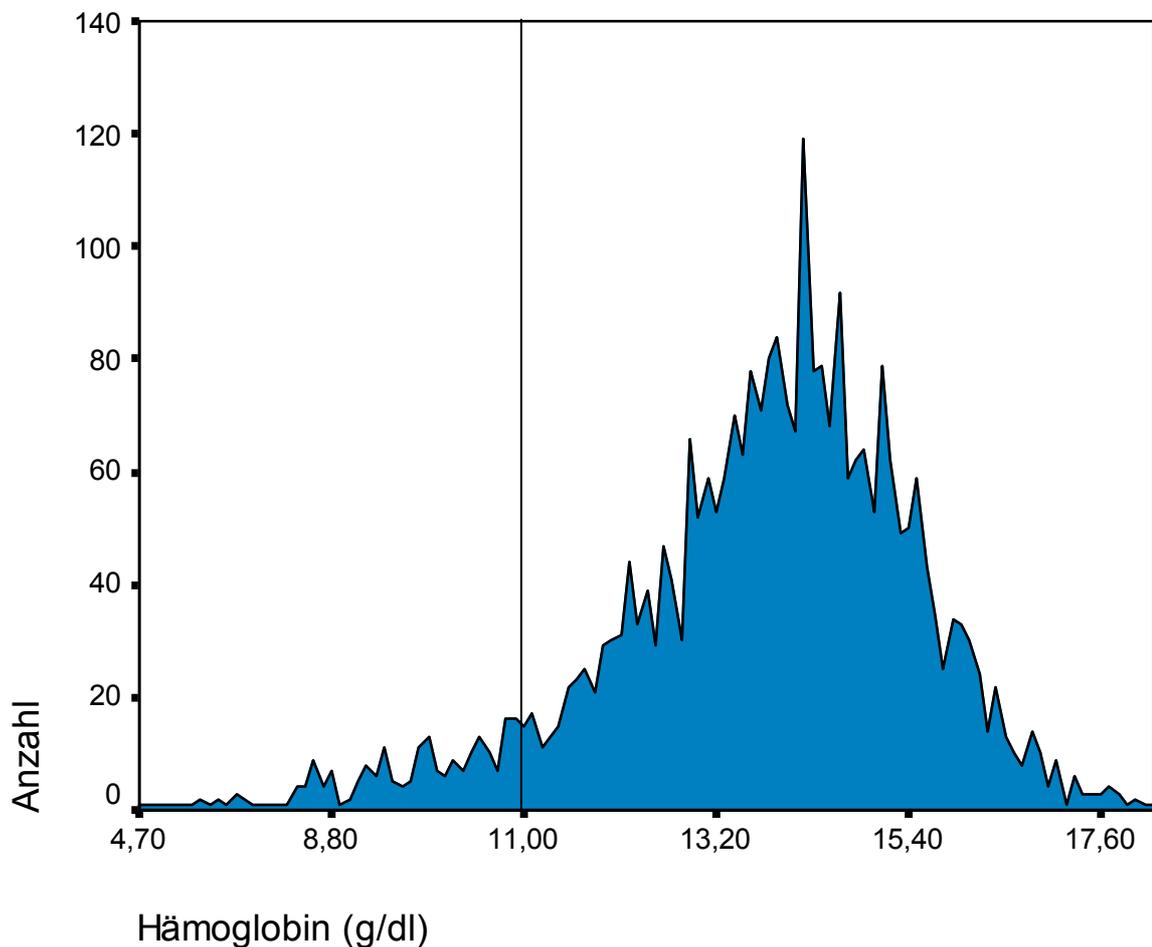


Abb.6 Verteilung des Hämoglobins in der Gesamtgruppe

238 der Patienten der Gesamtgruppe wiesen – entsprechend der links vom Grenzwert Hb=11,0 g/dl dargestellten Fläche – einen Hb-Wert $< 11,0$ g/dl auf. Dies entsprach 8,1%.

3.1.4 Deskriptive Statistik zu den nephrologischen Parametern

In Tabelle 5 sind die über die Cockcroft-Gault-Formel errechneten glomerulären Filtrationsraten zur Bestimmung der Niereninsuffizienz dargestellt.

| | männlich | Weiblich | Gesamt |
|---------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| GFR >90ml/min | 626 (25,0%) | 142 (5,7%) | 768 (30,6%) |
| GFR 90 – 60 ml/min | 645 (25,7%) | 374 (14,9%) | 1019 (40,6%) |
| GFR <60 – 30 ml/min | 279 (11,1%) | 344 (13,7%) | 623 (24,9%) |
| GFR <30 – 15 ml/min | 44 (1,8%) | 40 (1,6%) | 84 (3,4%) |
| GFR <15 ml/min | 6 (0,2%) | 7 (0,3%) | 13 (0,5%) |
| Gesamt | 1600 (63,8%) | 907 (36,2%) | 2507 (100%) |
| Krea >1,3 g/dl | 405 (13,9%) | 148 (5,1%) | 553 (18,9%) |
| Gesamt | 1846 (63,2%) | 1074 (36,8%) | 2920 (100%) |
| Proteinurie | 225 (12,0%) | 122 (6,5%) | 347 (18,5%) |
| Gesamt | 1179 (62,7%) | 701 (37,3%) | 1880 (100%) |
| Krea >1,3g/dl&Proteinurie | 74 (4,8%) | 33 (2,2%) | 107 (7,0%) |
| Gesamt | 952 (62,3%) | 577 (37,7%) | 1529 (100%) |

GFR Glomeruläre Filtrationsrate
Krea Kreatininwert

Tab.5 Deskriptive Statistik zu den nephrologischen Parametern in der Gesamtgruppe

Aufgrund des Fehlens von Angaben zum Kreatininwert in 21 und des Gewichtes in 420 Fällen, war die Berechnung der Kreatininclearance in 2507 Fällen möglich.

1739 Patienten (annähernd 70%) wiesen eine errechnete glomeruläre Filtrationsrate von weniger als 90 ml/min auf.

3.2 Zusammenhang von Anämie und Herzinsuffizienz

3.2.1 Anämie und linksventrikuläre Parameter

Es sollte eine mögliche Korrelation der Anämie mit der Herzinsuffizienz untersucht werden. Dazu wurden die Messwerte zur Ejektionsfraktion aus der Echokardiographie (EF), die Angaben zu den morphologischen Parametern wie der Größe des linken Ventrikels (LVEDD, LVESD) und Wand- und Septumdicke (LVPW, IVS) sowie die Werte der Ejektionsfraktion aus der Koronarangiographie (EF_{koro}) mit dem Hämoglobinwert und dem Hämatokritwert korreliert. Die jeweiligen Korrelationskoeffizienten, Fallzahlen und entsprechenden Signifikanzen sind in Tabelle 6 dargestellt.

| | | EF | LVEDD | LVESD | LVPW | IVS | EF koro |
|------------|----------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Hämoglobin | r | 0,022 | 0,078 | 0,046 | 0,022 | 0,045 | -0,004 |
| | Sig. | 0,239 | 0,0001 | 0,045 | 0,287 | 0,026 | 0,909 |
| | n | 2941 | 2424 | 1909 | 2322 | 2429 | 979 |
| Hämatokrit | r | -0,004 | 0,089 | 0,069 | 0,038 | 0,054 | -0,019 |
| | Sig. | 0,841 | 0,0001 | 0,003 | 0,065 | 0,007 | 0,547 |
| | n | 2941 | 2424 | 1909 | 2322 | 2429 | 979 |

| | |
|--------------------|---|
| EF | Ejektionsfraktion |
| LVEDD | Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter |
| LVESD | Linksventrikulärer endsystolischer Diameter |
| LVPW | Linksventrikuläre posteriore Wanddicke |
| IVS | Interventrikuläre Septumdicke |
| EF _{koro} | Ejektionsfraktion in der Koronarangiographie bestimmt |
| n | Fallzahl |
| r | Korrelationskoeffizient nach Spearman |
| Sig. | Signifikanz (2-seitig) |

Tab.6 Korrelation der Hb- und Hk-Werte mit den linksventrikulären Parametern

Es konnte ein Korrelationskoeffizient von $r=0,02$ zwischen der Ejektionsfraktion und dem Hämoglobinwert berechnet werden. Es bestand somit keine Korrelation ($p=0,24$),

ebenso für die Stärke der Hinterwand ($p=0,29$). Auch die koronarangiographisch bestimmte Ejektionfraktion zeigte keine Korrelation zum Hämoglobinwert.

Der LVEDD korrelierte hochsignifikant ($p=0,0001$) schwach positiv mit dem Hämoglobinwert.

Der LVESD und die Septumstärke korrelierten schwach ($p=0,045$ und $0,026$) mit dem Hämoglobinwert.

Der Hämatokritwert zeigte gleiche Korrelationsverhältnisse mit höheren Signifikanzen.

Das relative Risiko einer Anämie bei zunehmender Einschränkung der systolischen Funktion lag bei $RR = 1,04$ ($p =$ nicht signifikant).

Das relative Risiko für eine Anämie bei Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie lag bei $RR = 0,77$ ($p =$ nicht signifikant).

Im Folgenden wurden die Ejektionsfraktionen in Gruppen unterteilt. Eine Ejektionsfraktion von >60% wurde als normale Herzfunktion, der Bereich von 40-60% als leicht eingeschränkte und eine EF <40% als stark eingeschränkte Herzleistung klassifiziert und den Hämoglobinwerten gegenübergestellt. Es ergab sich die folgende Verteilung im Boxplot-Diagramm:

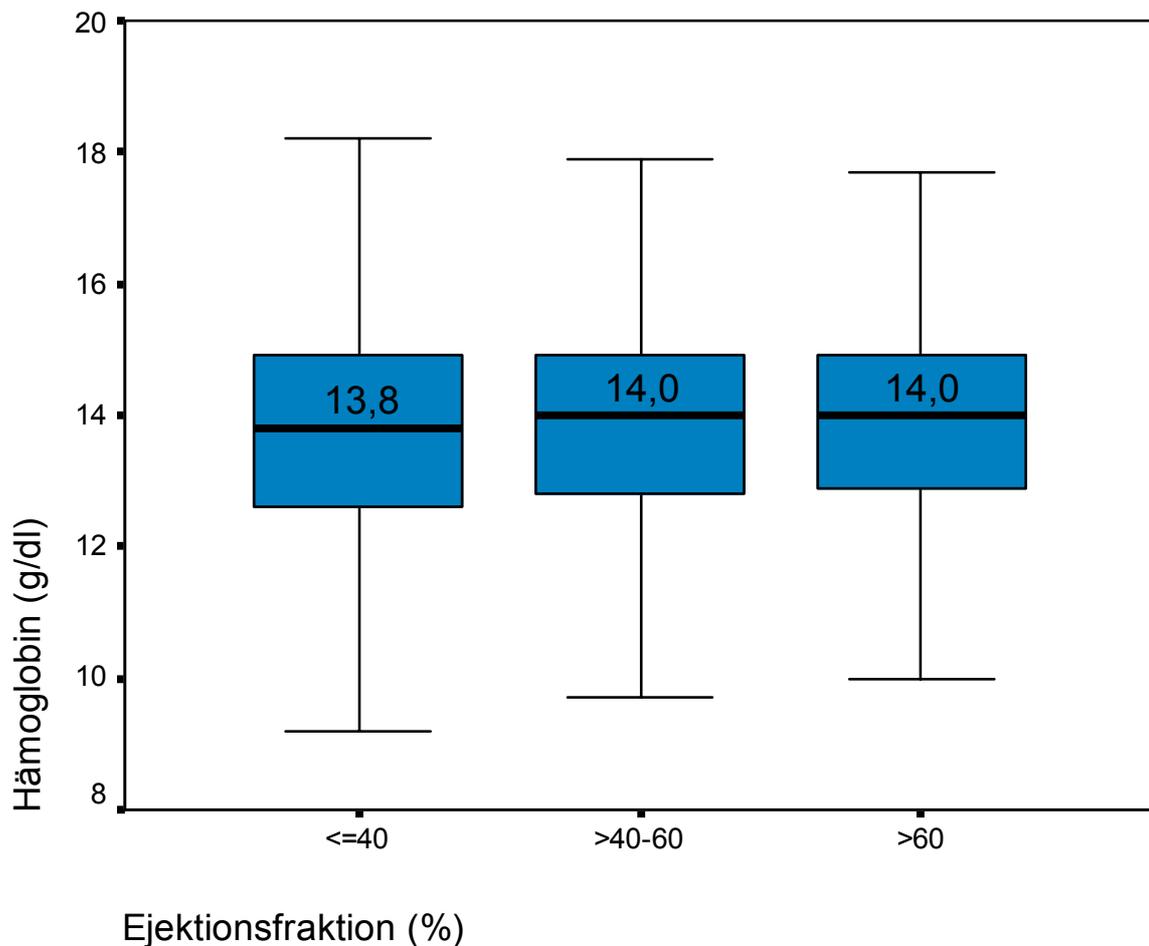


Abb.7 Zusammenhang von Hämoglobinwerten und Ejektionsfraktion

In der Gruppe der Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (<40%) lag der mediane Hämoglobinwert bei 13,8 g/dl, in der Gruppe der Patienten mit einer leicht eingeschränkten Ejektionsfraktion (40-60%) und mit normaler Ejektionsfraktion (>60%) bei 14,0 g/dl. Es bestand kein Unterschied.

Erst bei sehr starkem Absinken der Ejektionsfraktion nahm der Hämoglobinwert ab. Es bestand keine Signifikanz ($p > 0,05$).

Tabelle 7 zeigt den Zusammenhang der Häufigkeit einer Anämie (Hb<11 g/dl) in Abhängigkeit von der Ejektionsfraktion.

| | EF ≤40% | EF >40-60% | EF >60% | Gesamt |
|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| Hb<11 g/dl | 47 (8,9%) | 83 (7,8%) | 93 (6,9%) | 223 (7,6%) |
| gesamt | 529 (100%) | 1068 (100%) | 1344 (100%) | 2941 (100%) |

p jeweils >0,9

EF Ejektionsfraktion
Hb Hämoglobin

Tab.7 Prävalenz der Anämie in Abhängigkeit von der Ejektionsfraktion

Bei Abnahme der Ejektionsfraktion von >60% auf ≤40% zeigt sich eine nicht signifikante Tendenz zur Zunahme der Prävalenz der Anämie von 6,9 auf 8,9%.

3.2.2 Anämie und Symptomatik (NYHA-Klassifikation)

Neben den Messwerten aus Echokardiographie und Koronarangiographie ließ sich das Ausmaß der Herzinsuffizienz nach den subjektiven Beschwerden des Patienten einschätzen. Hierbei standen die Dyspnoe und die Einschränkung der Leistungsfähigkeit im Vordergrund, welche durch die New York Heart Association in vier Stadien eingeteilt wurde (NYHA-Klassifikation).

Die Daten wurden hinsichtlich eines Zusammenhanges der Symptomatik einer Herzinsuffizienz mit dem Hämoglobinwert ausgewertet.

Im Boxplot-Diagramm der Abbildung 8 ist der Zusammenhang des Hämoglobinwertes zur jeweiligen NYHA-Klasse dargestellt. Auf der x-Achse ist die NYHA-Klassifikation abgebildet, die y-Achse zeigt den Hämoglobinwert in g/dl. Die Signifikanzen sind am oberen Rand der Graphik abzulesen.

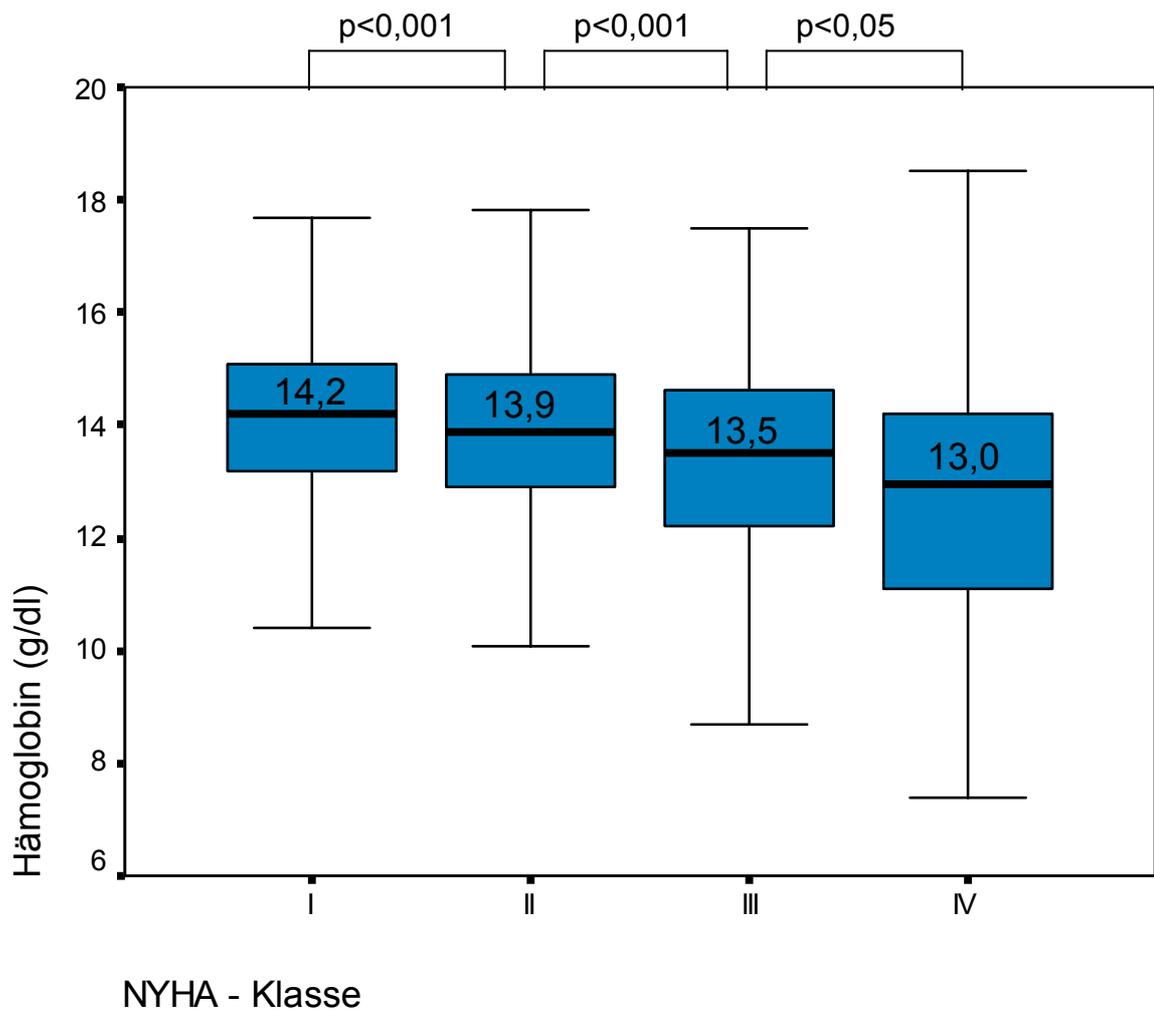


Abb.8 Zusammenhang von Hämoglobinwerten und NYHA-Klassifikation

Der Median der Hämoglobinwerte für die NYHA-Klasse I lag bei 14,2 g/dl, für die NYHA-Klasse II bei 13,9 g/dl, für die NYHA-Klasse III bei 13,5 g/dl und bei 13,0 g/dl für die NYHA-Klasse IV. Die Signifikanzprüfung ergab eine Signifikanz auf höchstem Niveau ($p < 0,001$). Der Vergleich der NYHA-Klassen III und IV ergab $p < 0,05$.

Bei Zunahme der Symptomatik ließ sich ein signifikanter Abfall des Hämoglobinwertes nachweisen.

Tabelle 8 zeigt den Zusammenhang der Häufigkeit einer Anämie (Hb<11,0 g/dl) in Abhängigkeit von der NYHA-Klasse.

| | NYHA I | NYHA II | NYHA III | NYHA IV | Gesamt |
|------------|----------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| Hb<11 g/dl | 52 (5,0%) | 45 (5,5%) | 56 (11,9%) | 23 (22,5%) | 176 (7,2%) |
| Gesamt | 1049 (100%) | 819 (100%) | 469 (100%) | 102 (100%) | 2439 (100%) |

NYHA New York Heart Association

Hb Hämoglobin

Tab.8 Prävalenz der Anämie in Abhängigkeit von der NYHA-Klasse

Bei Zunahme der Symptomatik einer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I auf IV) zeigt sich ein Anstieg der Prävalenz der Anämie von 5,0 auf 22,5%.

Es stellte sich weiterhin die Frage, ob das subjektive Beschwerdebild des herzinsuffizienten Patienten mit der systolischen Funktion korreliert. Dazu wurden die NYHA-Klassen mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion in Beziehung gesetzt. Der Zusammenhang ist im Boxplot-Diagramm der Abbildung 9 dargestellt. Auf der x-Achse ist die NYHA-Klassifikation von I-IV und auf der y-Achse die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (in %) abgetragen. Die Signifikanzen sind am oberen Rand der Graphik abzulesen.

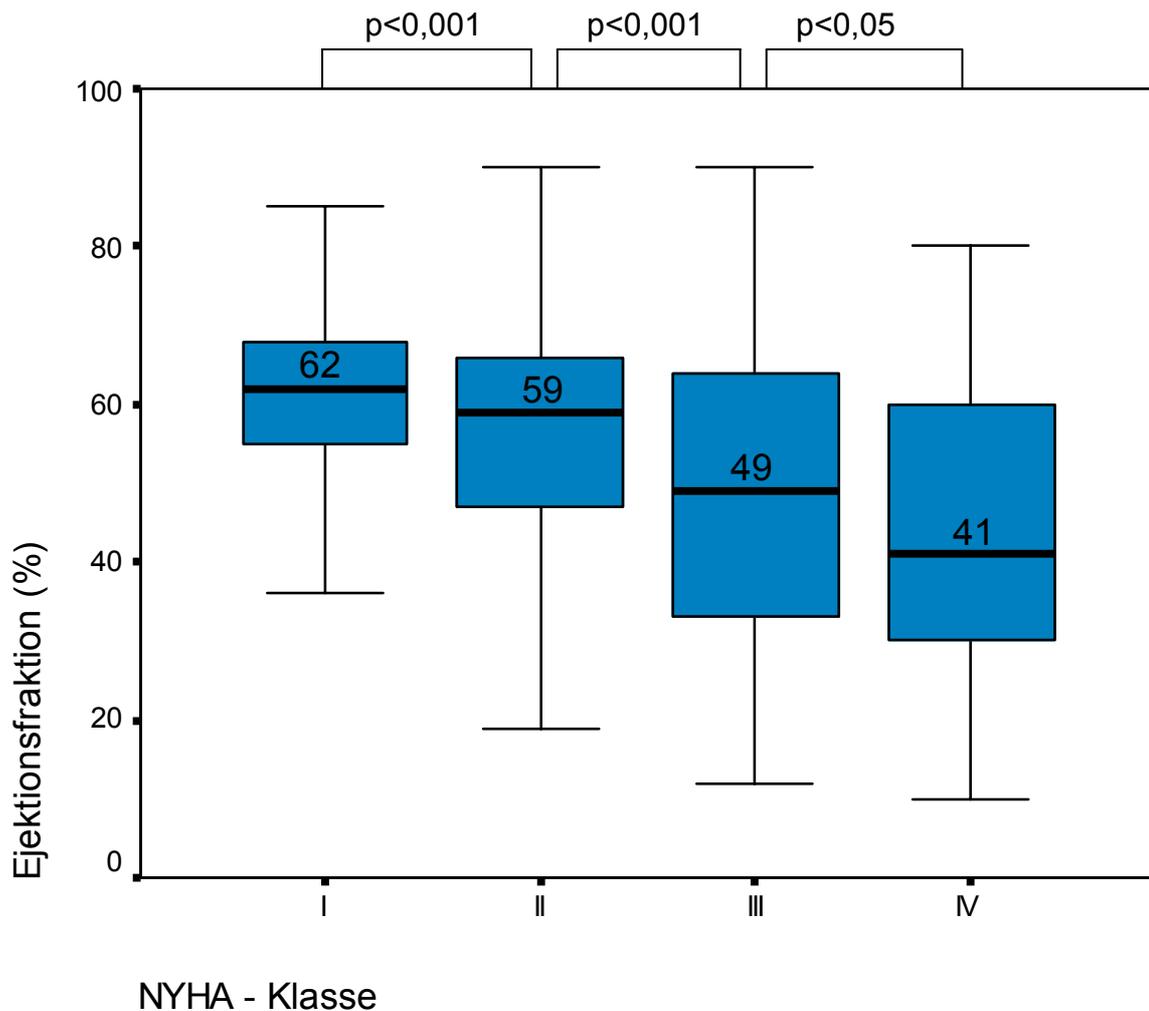


Abb.9 Zusammenhang von Ejektionsfraktion und NYHA-Klassifikation

Die Abbildung 9 zeigt eine mediane Ejektionsfraktion von 62% bei Patienten mit leicht ausgeprägter Symptomatik der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I). Bei Patienten mit NYHA-Klasse II lag der Median bei 59%, in der NYHA-Klasse III bei 49%. Der Wert der Ejektionsfraktion fiel auf im Median 41% bei Patienten mit stark ausgeprägter Symptomatik der Herzinsuffizienz. Die Werte waren mit $p < 0,05$ signifikant.

Bei Patienten mit ausgeprägter Symptomatik fand sich eine signifikant geringere linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

3.3 Zusammenhang von Herzinsuffizienz, Anämie und Nierenfunktion

3.3.1 Kardiale Symptomatik und Nierenfunktionsstörung

Im Boxplot-Diagramm der Abbildung 10 ist der Zusammenhang der glomerulären Filtrationsrate mit der linksventrikulären Funktion dargestellt. Auf der x-Achse ist die GFR, auf der y-Achse die Ejektionsfraktion (in %) abgebildet.

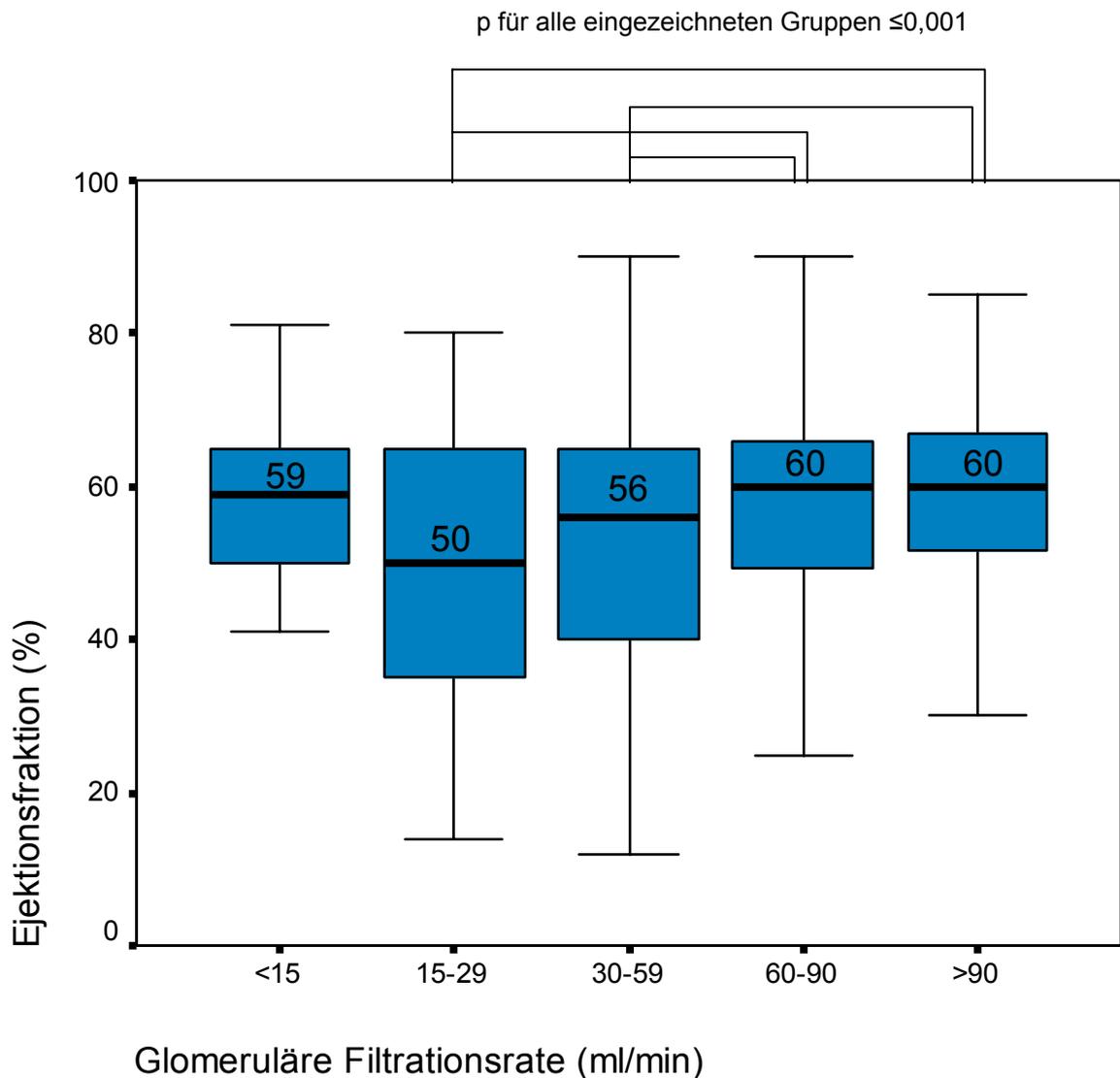


Abb.10 Zusammenhang von glomerulärer Filtrationsrate und Ejektionsfraktion

Mit der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate von 60-90 auf 15-29 ml/min kam es zu einem signifikanten Absinken der Ejektionsfraktion von 60 auf 50%. Lediglich Patienten mit leichter Nierenfunktionseinschränkung (GFR 90-60 ml/min) zeigten keinen Unterschied der Ejektionsfraktion zu Gesunden (GFR >90 ml/min, $p=0,104$). In der Gruppe

der terminal niereninsuffizienten Patienten war die Ejektionsfraktion normal. Es bestand keine Signifikanz zu allen GFR-Gruppen (Fallzahl n=13).

Abbildung 11 zeigt das Boxplot-Diagramm zum Zusammenhang der kardialen Symptomatik mit der renalen Funktion. Auf der x-Achse ist die NYHA-Klassifikation und auf der y-Achse die glomeruläre Filtrationsrate dargestellt. Die Signifikanzen sind am oberen Rand der Graphik abzulesen.

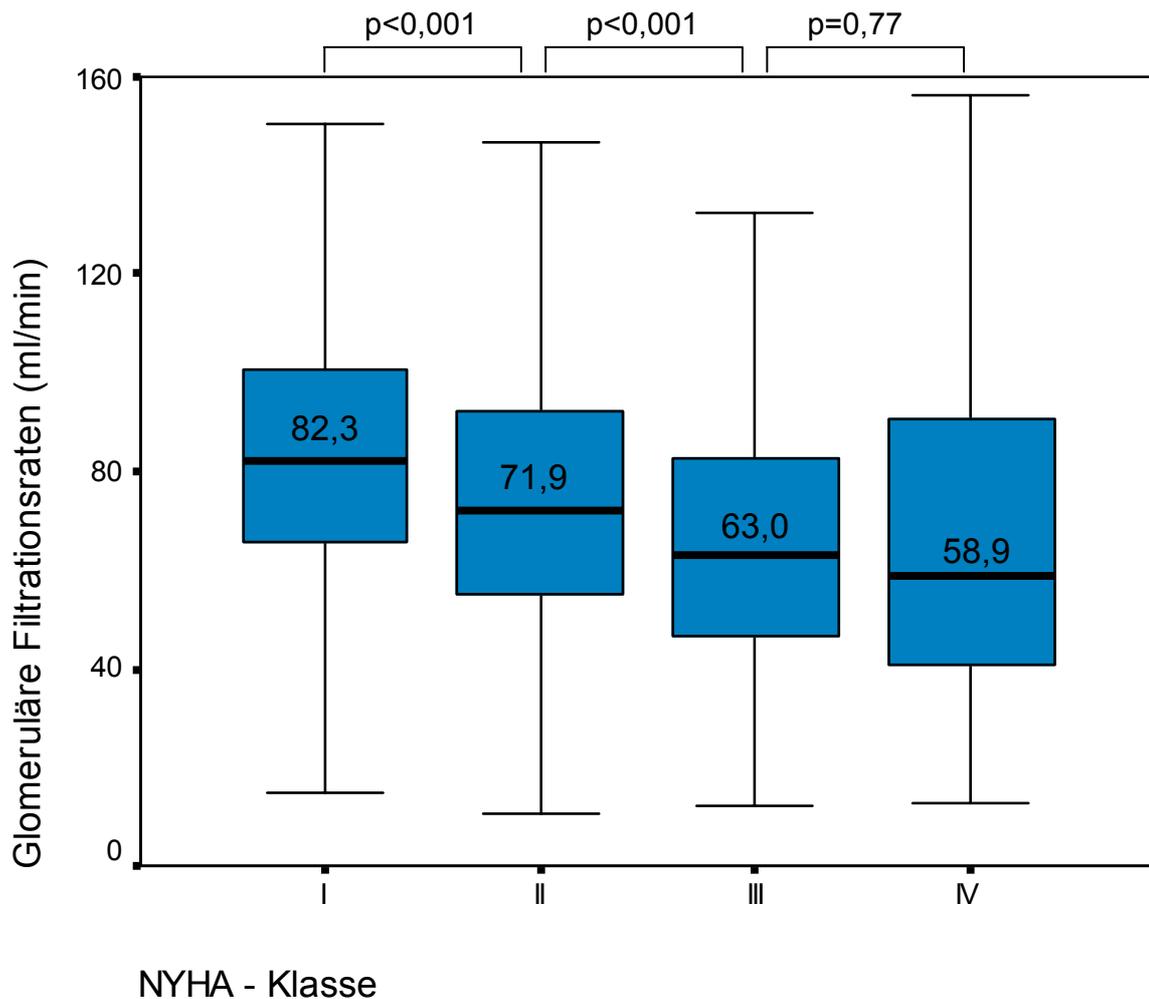


Abb.11 Zusammenhang von glomerulärer Filtrationsrate und NYHA-Klassifikation

Patienten der NYHA-Klasse I zeigten eine glomeruläre Filtrationsrate von 82 ml/min, Patienten der NYHA-Klasse IV eine GFR von 59 ml/min ($p < 0,05$).

3.3.2 Nierenfunktionsstörung und Anämie

Um den Zusammenhang der Nierenfunktion zur Anämie zu untersuchen, wurde im folgenden Boxplot-Diagramm auf der x-Achse die GFR in ml/min und auf der y-Achse der Hämoglobinwert in g/dl dargestellt. Die GFR wurde entsprechend der Leitlinien zur Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz durch die National Kidney Foundation in fünf Gruppen eingeteilt. Die Signifikanzen sind am oberen Rand der Graphik dargestellt.

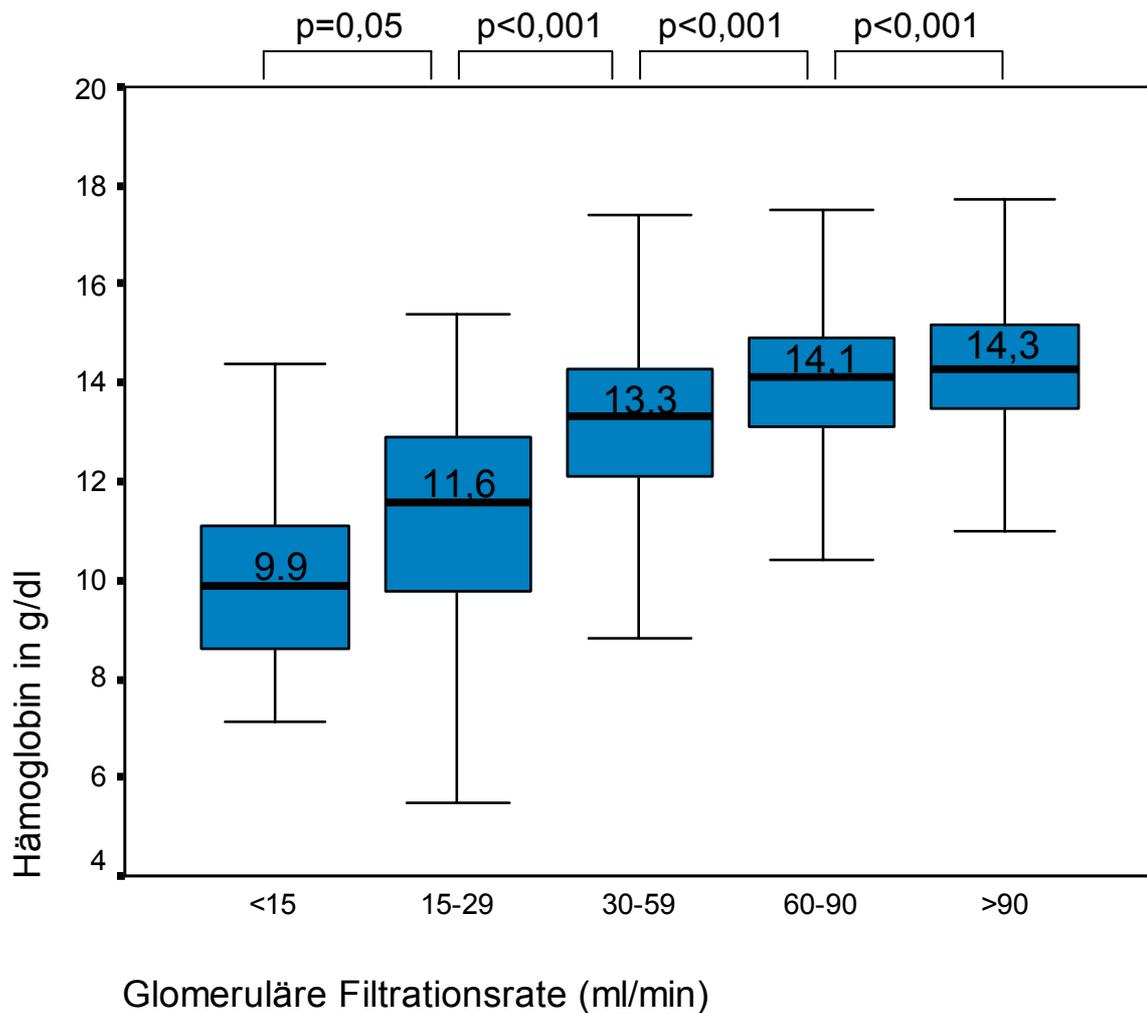


Abb.12 Zusammenhang von Hämoglobinwerten und glomerulärer Filtrationsrate

Mit dem Absinken der glomerulären Filtrationsrate zeigte sich eine signifikante Abnahme des Hämoglobinwertes.

Der mediane Hämoglobinwert sank von 14,3 g/dl in der Gruppe der Patienten mit einer normalen Nierenfunktion (GFR >90 ml/min) auf 9,9 g/dl in der Gruppe der Patienten mit

sehr stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <15 ml/min). Die Werte waren signifikant ($p \leq 0,05$).

3.3.3 Herzinsuffizienz und Anämie bei normaler Nierenfunktion

Um den oben gezeigten Einfluss der Nierenfunktion auf den Hämoglobinwert auszuschließen, erfolgte die Aufteilung der Gesamtgruppe in Patienten mit normaler Nierenfunktion (GFR ≥ 90 ml/min) und mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <90 ml/min). Tabelle 9 zeigt den Vergleich der medianen Hämoglobinwerte in Abhängigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der NYHA-Klasse bei niereninsuffizienten und nicht niereninsuffizienten Patienten.

| | | <i>GFR <90ml/min</i> | | <i>GFR ≥ 90 ml/min</i> | |
|-------------|-----------|-------------------------|-----|--|-----|
| | | Hb-Mediane (in g/dl) | N | Hb-Mediane (in g/dl) | N |
| EF (in %) | >60 | 13,8 | 741 | 14,3 | 375 |
| | >40-60 | 13,8 | 646 | 14,4 | 293 |
| | ≤ 40 | 13,7 | 351 | 14,2 | 101 |
| NYHA-Klasse | I | 14,1 | 614 | 14,5 | 376 |
| | II | 13,8 | 555 | 14,3 | 207 |
| | III | 13,3 | 352 | 14,0 | 81 |
| | IV | 12,4 | 64 | 13,5 | 22 |

| | |
|------|---|
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| Hb | Hämoglobin |
| n | Fallzahl |
| EF | Ejektionsfraktion (aus Echokardiographie und Koronarangiographie) |
| NYHA | New York Heart Association |
| □ | $p < 0,05$ |

Tab.9 Hämoglobinwerte in Abhängigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der NYHA-Klasse bei Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz

Bei normaler Nierenfunktion betrug der mediane Hämoglobinwert in der Gruppe der Patienten mit der NYHA-Klasse I 14,5 g/dl und fiel auf 13,5 g/dl in der Gruppe der

Patienten mit NYHA-Klasse IV. Die gleiche Tendenz war auch bei den niereninsuffizienten Patienten zu verzeichnen (Hb 14,1 g/dl bei NYHA-Klasse I, 12,4 g/dl bei NYHA-Klasse IV), insgesamt auf niedrigerem Niveau.

Sowohl bei Niereninsuffizienten wie bei Nierengesunden resultierte mit zunehmend eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion keine signifikante Veränderung des Hämoglobinwertes.

In der Gruppe der Patienten mit erhaltener Nierenfunktion (GFR ≥ 90 ml/min) lag der Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Hämoglobinwert und linksventrikulärer Ejektionsfraktion bei 0,005 ($p=0,9$), zwischen Hämatokrit und Ejektionsfraktion bei -0,032 ($p=0,4$). Es bestand auch bei fehlendem renalen Einfluss kein Zusammenhang von Anämie und linksventrikulärer Funktion. In dieser Gruppe konnten 769 Fälle berücksichtigt werden.

3.4 Zusammenhang von Komorbiditäten mit Herzinsuffizienz und Anämie

In der Tabelle 10 ist das Risikoprofil der Gesamtgruppe dargestellt. Es sind die Patientenzahlen angegeben.

| | KHK | Arterielle Hypertonie | Diabetes mellitus | Hyperlipoproteinämie | Vitien | Herzrhythmusstörungen | paVK |
|-----------|-----------------|-----------------------|-------------------|----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| Ja | 1765 (60,2%) | 1731 (59,0%) | 753 (25,7%) | 1428 (48,7%) | 719 (24,5%) | 1133 (38,6%) | 386 (13,2%) |
| Nein | 1167 (39,8%) | 1201 (41,0%) | 2179 (74,3%) | 1504 (51,3%) | 2213 (75,5%) | 1799 (61,4%) | 2546 (86,8%) |
| Insgesamt | 2932 (100%) | 2932 (100%) | 2932 (100%) | 2932 (100%) | 2932 (100%) | 2932 (100%) | 2932 (100%) |

KHK Koronare Herzkrankheit
paVK Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Tab.10 Deskriptive Statistik zum Risikoprofil der Gesamtgruppe

Bei 2932 Patienten konnten Angaben zu Nebendiagnosen aus der Krankenakte erfasst werden. Eine arterielle Hypertonie fand sich mit 1731 Fällen bei deutlich mehr als der Hälfte der Patienten. Ebenso verhielt es sich bei der koronaren Herzerkrankung (1765

Fälle). Die Hyperlipoproteinämie als kardiovaskulärer Risikofaktor konnte bei 1428 Patienten, ein Diabetes mellitus bei 753 Patienten nachgewiesen werden. Eine peripher-vaskuläre Erkrankung zeigte sich bei 386 Patienten. 1133 Patienten hatten Herzrhythmusstörungen, 719 ein Vitium.

In der Tabelle 11 ist der Einfluss der Komorbiditäten auf den medianen Hämoglobinwert in Abhängigkeit von der Leistungsfähigkeit der Patienten (NYHA-Klassifikation) dargestellt. Es wurde jeweils der Median des Hämoglobinwertes berechnet und die absolute Anzahl n, sowie die Prävalenz (P) in % der anämien Patienten (Hb<11,0 g/dl) angegeben. Dabei sind pro Patient mehrere Nebendiagnosen und Risikofaktoren möglich.

| Nebendiagnosen/ Risikofaktoren | NYHA I | | NYHA II | | NYHA III | | NYHA IV | |
|-----------------------------------|----------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|
| | M(Hb) | n(Hb<11) (P) | M(Hb) | n(Hb<11) (P) | M(Hb) | n(Hb<11) (P) | M(Hb) | n(Hb<11) (P) |
| gesamt (2439) | 14,2 (1049) | 52 (5,0%) | 13,9 (819) | 45 (5,5%) | 13,5 (469) | 56 (11,9%) | 13,0 (102) | 23 (22,5%) |
| Hypertonus (1731) | 14,0 (609) | 31 (5,1%) | 13,8 (544) | 33 (6,1%) | 13,3 (297) | 38 (12,8%) | 12,9 (51) | 11 (21,6%) |
| D.m. (753) | 13,7 (207) | 21 (10,1%) | 13,6 (212) | 19 (9%) | 12,8 (186) | 33 (17,7%) | 12,3 (52) | 14 (26,9%) |
| HLP (1428) | 14,1 (538) | 19 (3,5%) | 13,8 (448) | 25 (5,6%) | 13,6 (232) | 16 (6,9%) | 13,3 (31) | 4 (12,9%) |
| KHK (1557) | 14,2 (613) | 32 (5,2%) | 13,9 (557) | 32 (5,7%) | 13,4 (323) | 34 (10,5%) | 13,0 (64) | 12 (18,7%) |
| paVK (345) | 14,2 (113) | 11 (9,7%) | 13,7 (128) | 8 (6,3%) | 13,3 (91) | 11 (12,1%) | 13,0 (13) | 3 (23,1%) |
| Vitien (625) | 14,3 (176) | 17 (9,7%) | 13,8 (225) | 15 (6,7%) | 13,4 (187) | 27 (14,4%) | 12,4 (37) | 8 (21,6%) |
| HRST (955) | 14,3 (390) | 16 (4,1%) | 14,0 (300) | 15 (5%) | 13,4 (225) | 29 (12,9%) | 12,7 (40) | 9 (22,5%) |

| | | | |
|-------|--|------|--|
| NYHA | New York Heart Association | HLP | Hyperlipoproteinämie |
| M(Hb) | Median (Hämoglobin) | KHK | Koronare Herzkrankheit |
| P | Prävalenz von Patienten mit Hb<11,0 g/dl | paVK | Periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| D.m. | Diabetes mellitus | HRST | Herzrhythmusstörungen |

Tab.11 Zusammenhang von Anämie und NYHA-Klassen bei Komorbiditäten

Bei allen in Tabelle 11 nach Komorbiditäten gebildeten Subgruppen kam es zu einem Abfall des medianen Hämoglobinwertes bei Zunahme der kardialen Symptomatik. Die p-Werte sind mit Ausnahme der Hyperlipoproteinämie und der paVK zumeist <0,05. Lediglich beim Vergleich der Unterschiede der medianen Hämoglobinwerte in der NYHA-Klasse III und IV ist p mit Ausnahme der Vitien >0,05. Besonders relevant waren diese Veränderungen bei Patienten mit Diabetes mellitus, Herzrhythmusstörungen und Vitien. Am wenigsten ausgeprägt war die Abnahme des Hämoglobinwertes bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie. Der prozentuale Anteil der anämischen Patienten (Hb <11 g/dl) stieg bei Bestehen von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Progredienz der kardialen Symptomatik an. Besonders stark war diese Tendenz in den Gruppen der Hypertoniker, Diabetiker und der Patienten mit einer Herzrhythmusstörung.

Tabelle 12 zeigt die errechneten relativen Risiken einer Anämie in Abhängigkeit der Symptomatik der Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen II-IV), des Diabetes mellitus und der arteriellen Hypertonie. Es sind die 95%igen Konfidenzintervalle sowie die entsprechenden p-Werte angegeben.

| Variable | Relatives Risiko für Anämie (95% Konfidenzintervall) | p-Wert |
|-----------------------|---|--------|
| NYHA II | 0,94 (0,61-1,43) | 0,770 |
| NYHA III | 1,59 (1,04-2,44) | 0,032 |
| NYHA IV | 3,39 (1,85-6,23) | <0,001 |
| Diabetes mellitus | 1,80 (1,28-2,54) | 0,001 |
| Arterielle Hypertonie | 0,75 (0,54-1,06) | 0,102 |

NYHA New York Heart Association

Tab.12 Relatives Risiko für die Anämie in Abhängigkeit von Komorbiditäten. (Jeder Parameter ist unabhängig von den jeweils anderen Parametern.)

Eine ausgeprägte Symptomatik (NYHA-Klassen III und IV) hatte einen Einfluss auf den Hämoglobinwert (RR 1,59 und RR 3,39), wie auch der Diabetes mellitus das relative Risiko für die Anämie erhöhte (RR 1,8). Die arterielle Hypertonie hatte keinen Einfluss. Das höchste relative Risiko bestand bei NYHA-Klasse IV.

4 DISKUSSION

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen in der Kardiologie. Etwa ein Viertel aller Konsultationen einer kardiologischen Praxis erfolgen mit der Symptomatik einer Herzinsuffizienz [59]. Sie ist ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie und die gemeinsame Endstrecke von vielen kardialen Erkrankungen. Chronische Hypertonie, ischämische Herzerkrankung, Herzklappen- oder Rhythmusstörungen führen zur Herzfunktionsbeeinträchtigung. Zusätzlich haben extrakardiale Faktoren wie die Hyperlipoproteinämie, der Diabetes mellitus und auch die Nierenfunktionsstörung Einfluss auf die vaskuläre Situation am Herzen.

Präventive Maßnahmen haben zugenommen, kardiovaskuläre Risikofaktoren sind bekannt und zum Teil behandelbar. Die Therapien der kausalen Erkrankungen unterliegen einer stetigen Optimierung. Überlebensrate und Lebensqualität der chronisch herzinsuffizienten Patienten steigen.

Unter ständiger Verbesserung der medikamentösen Therapie ist seit 1998 die Anämie bei chronischer Herzinsuffizienz zunehmend von Interesse. Die vorliegende Studie fokussierte den Einfluss der Anämie auf die Herzinsuffizienz und die Rolle der Nierenfunktion an einer großen, repräsentativen, unselektierten Patientengruppe.

4.1 Design der Studie

Fallzahl

In die Untersuchung wurden 4479 Patienten eingeschlossen. Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien resultierten 2941 Fälle. In vorangegangenen Studien wurden häufig kleinere Populationen untersucht [17,92,114]. Die Fallzahlen der Studien lagen mit Ausnahmen bei bis zu wenigen hundert Patienten [96,116]. Erst ab 2002 wurden auch größere Populationen (bis 2,3 Mio.) untersucht [18,42,71,74].

Selektion der Gruppe

Es wurden Patienten aller Altersgruppen (12 bis 94 Jahre) einbezogen, die sich innerhalb von 22 Monaten in der kardiologischen Abteilung der Franz-Volhard-Klinik mit Beschwerden vorstellten, die auf eine Herzerkrankung schließen ließen.

In der Literatur fand eine Selektion von Patienten bezüglich des Alters oder mit unterschiedlich weit fortgeschrittener Herzinsuffizienz statt.

So untersuchten Shah und Horwich selektiv Patienten der NYHA-Klassen III und IV und mit deutlich eingeschränkter systolischer Funktion (EF <40%) [42,92]. Al-Ahmad berücksichtigt unter Verwendung der SOLVD Datenerfassungen nur Patienten mit einer EF \leq 35% und Mozaffarian Patienten mit einer EF <30% und einer NYHA Klasse IIIb oder IV [3,71]. Cromie untersuchte Patienten der NYHA-Klasse IV [17]. Bahl analysierte die Auswirkungen schwerer Anämien auf die Herzfunktion nur bei jungen und kardial gesunden Patienten (mittleres Alter 29 Jahre) [5].

Es fanden sich Unterschiede im Studiendesign und der Studiauswertung, sodass ein direkter Vergleich häufig nicht möglich war, wie im Weiteren im Detail diskutiert wird.

Einschlusskriterien

Um keine Selektion der Patienten im Sinne mittelschwerer Fälle vorzunehmen, wurde die echokardiographisch bestimmte Ejektionsfraktion als Einschlusskriterium verwendet. Die koronarangiographische Bestimmung der Ejektionsfraktion als Einschlusskriterium hätte zu einer Selektion von Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung geführt.

Es wurde jeweils das in der Literatur als die wahre Ejektionsfraktion am besten berechnende Verfahren der Bestimmung in der Echokardiographie verwendet. Enthielt das Untersuchungsprotokoll eine Angabe zur Bestimmung nach der Methode von Simpson (binplan), wurde diese gewählt. Die NYHA-Klassifikation ist zur Graduierung der Symptomatik international anerkannt.

Zur Diagnostik der Anämie wurden das Blutbild, zur Bestimmung der Nierenfunktion das Kreatinin des Aufnahmetages dokumentiert. Laborwerte im weiteren Verlauf wurden nicht berücksichtigt. Hiermit sollte eine Beeinflussung durch eine diuretische Therapie oder eine Infusions- und Transfusionstherapie verhindert werden. Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine herzinsuffizienzbedingte Hypervolämie zu einem Abfall des Hämatokrits beigetragen haben kann.

Die Errechnung der glomerulären Filtrationsrate und der linksventrikulären Masse fand nach anerkannten Formeln statt.

Zusätzlich wurden in die vorliegende Studie Patienten mit Komorbiditäten (Hypertonus, Diabetes mellitus, Vitien, Koronare Herzkrankheit (KHK), peripher arterielle Verschlusskrankheit (paVK), Hyperlipoproteinämie sowie Herzrhythmusstörungen (HRST)) einge-

geschlossen und als Subgruppe getrennt analysiert. Dabei sollte ein möglicher Einfluss der jeweiligen Komorbidität auf die Herzinsuffizienz und die Anämie ermittelt werden. Frühere Studien hatten diese zum Teil als prognostische Marker für die Mortalität oder Hospitalisationsraten ausgewiesen [95,107].

Ausschlusskriterien

Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen, da die COPD eine der häufigsten Ursachen für Dyspnoe ist und auch die NYHA-Klassifikation die Dyspnoe vorrangig berücksichtigt. Weiterhin gilt diese Erkrankung als Ursache einer Polyglobulie im Sinne einer langfristigen Kompensation der chronischen Hypoxie [94]. Patienten mit akuten Myokardinfarkten wurden ausgeschlossen, da es hier abhängig von der Infarktgröße und der Lokalisation zu einer akuten Verringerung der linksventrikulären Auswurfleistung kommt. Ein Ziel der Studie war die Untersuchung der Wechselwirkung der chronischen Herzinsuffizienz und dem Hämoglobin.

4.2 Zusammenhang von Anämie und Herzinsuffizienz

Um die Herzinsuffizienz zu spezifizieren, wurden in der vorliegenden Studie bei jedem Patienten eine echokardiographische Untersuchung zur Information über die systolische linksventrikuläre Funktion (EF) und morphologische Parameter wie die Wandstärke der Hinterwand des linken Ventrikels und des Septums sowie die enddiastolischen und endsystolischen Diameter bestimmt. Über diese erfolgte die Berechnung der linksventrikulären Masse. Bei 979 Patienten konnte zusätzlich die Ejektionsfraktion im Rahmen der Koronarangiographie bestimmt werden. Sie wurde getrennt untersucht. In standardisierten Aufnahmeprotokollen wurde die Herzinsuffizienz entsprechend der New York Heart Association (NYHA) klassifiziert.

In der vorliegenden Studie konnte bei 238 Patienten (8,1%) eine Anämie nachgewiesen werden.

Dazu wurden Hämoglobinwerte von $\leq 11,0$ g/dl als Anämie definiert. Dieser Wert ist in den Guidelines für die Therapie niereninsuffizienter Patienten in der Annahme festgelegt, dass niereninsuffiziente Patienten ab diesem Wert von einer Therapie der Anämie

profitieren [24]. Verglichen mit den WHO-Kriterien (Hb <12,0 g/dl (Frauen), Hb <13,0 g/dl (Männer), Genf 1968) zeigt der Wert eine deutliche Anämie.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur Prävalenz der Anämie. Die Werte reichen von 3% bis 55% der untersuchten Populationen [4,34,39,52,62,96,107]. Die Unterschiede sind auf differierende Studiendesigns zurückzuführen. Häufig werden ein Grenzwert von 12,0 g/dl oder die WHO-Kriterien zur Charakterisierung der Anämie angegeben und hinsichtlich der chronischen Herzinsuffizienz selektierte Populationen einbezogen [3,42,71,96,97]. Bei Untersuchung von NYHA-Klasse IV Patienten lag die Prävalenz in einer Studie sogar bei 79% [96] im Gegensatz zu 22,5% in der hier untersuchten Patientengruppe.

Cromie verwendete ebenfalls 11,0 g/dl als Grenzwert und fand bei Patienten der NYHA-Klasse IV eine Prävalenz der Anämie von 14,4% (n=269) [17]. Ezekowitz fand eine Prävalenz (gemäss ICD Diagnosen) von 17% (n=12 065) [25]. Nissenson kam bei der Untersuchung von 2,3 Mio. Patienten auf eine Prävalenz von 3,5% [74]. Cleland fand eine Anämie (Hb <11g/dl) bei 18% (Männer) und 23% (Frauen) [13].

In der Studie von Komjada resultierte eine Anämie (WHO-Kriterien) bei 15,9% der Patienten mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion (LVEF \leq 35%) und Symptomen für eine Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen II-IV), eine schwere Anämie (Frauen <10,5 g/dl und Männer <11,5 g/dl) bei 3,3% der Population. In der Gruppe der herzinsuffizienten Patienten kam es über den Beobachtungszeitraum von 58 Monaten bei 28,1% der Männer und 27,0% der Frauen zur Neuentwicklung einer Anämie (n=3029) [52].

Sangren zeigte, dass unter der Beobachtung über ein Jahr bei anämischen Patienten (5% der Gesamtgruppe von 1,063 Mio. Patienten) die erstmalige Diagnose einer Herzinsuffizienz mit 12,3% der Fälle doppelt so häufig gestellt wurde wie in der Kontrollgruppe [89]. Hier lag der Anteil nur bei 5,9%. Die Hazard Ratio für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz in der Gruppe der Anämiepatienten lag bei 1,29 und somit zwischen der für die arterielle Hypertonie (1,13) und einer arteriosklerotischen Herzerkrankung (1,79).

Auch Redondo fand wie Dominguez und Wexler bei 41% der 460 Patienten mit systolischer Dysfunktion (EF <45%) eine Anämie (entsprechend WHO-Kriterien) und kennzeichneten das Alter, das Geschlecht (weiblich), die Nierenfunktion und den Diabetes mellitus sowie den Diuretikakonsum als Prädispositionsfaktoren für die Ausbildung einer Anämie [87]. Ähnliche Resultate zeigten Dominguez und Wexler [22,116]. Sie war mit einem höheren Risiko für die Mortalität verbunden.

Die Ursache der Anämie bei Herzinsuffizienz ist bislang unklar und scheint multifaktoriell begründet. Eine verminderte Erythropoetinproduktion oder eine Erythropoetinresistenz, ein Eisenmangel, eine chronische Inflammation infolge einer gesteigerten Zytokinaktivierung (IL1,6, TNF α) oder die Hämodilution könnten ursächlich sein [75,35]. Auch ACE-Hemmer und einige Betablocker könnten mit der Anämieentstehung assoziiert sein [28,44,52,75].

In der in dieser Studie untersuchten Population konnte kein Zusammenhang zwischen Anämie und linksventrikulärer Funktion gefunden werden.

18% der Patienten zeigten eine deutlich eingeschränkte systolische Funktion (EF \leq 40%). Der Anteil der anämischen Patienten in dieser Gruppe lag bei 9,8%.

Es ließ sich keine Korrelation zwischen der linksventrikulären Funktion (EF) und der Anämie nachweisen. Nach Unterteilung der Ejektionsfraktion in Gruppen (EF >60% - normale Auswurfleistung, EF 40-60% - leicht eingeschränkte Auswurfleistung, EF <40% - stark eingeschränkte Auswurfleistung) wurden diese den Hämoglobinwerten gegenübergestellt. Erst bei Absinken der Ejektionsfraktion <40% nahm der Hämoglobinwert gering ab. Es bestand keine Signifikanz. Die Anämie war kein Indikator für das Ausmaß einer linksventrikulären Funktionsstörung.

Auch Szachniewicz fand keinen Zusammenhang der Anämie zur systolischen Funktion ($r < 0,2$, $p > 0,2$) [106]. Dieser Umstand ist mehrfach bestätigt worden [15,26,42,52,95,119]. Witte zeigte mit einem mittleren Hb Wert von 13,1 g/dl bei Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion (EF im Mittel 31,1%) nur einen geringen Unterschied zur Kontrollgruppe (Mittelwert von 13,9 g/dl, $p < 0,01$). Der Hämatokritwert war in beiden Gruppen identisch (41%) [119]. An 6563 Patienten aus der SOLVD Datenbank mit stark eingeschränkter systolischer Funktion (EF \leq 35%) zeigte Al-Ahmad einen fehlenden Zusammenhang zum Hämatokrit [3].

Die Anämie war ein prognostisch ungünstiger Faktor bei chronisch herzinsuffizienten Patienten [3,10,22,67]. Sie war ein Risikofaktor für erhöhte Mortalität und Hospitalisationsraten [7,76]. Das Mortalitätsrisiko stieg mit dem Abfall des Hämoglobins und war unabhängig von der systolischen Funktion [33]. Formiga und Silva fanden kein erhöhtes Mortalitätsrisiko [28,95].

Luthi stellte bei sinkendem Hämoglobinwert (Hb \geq 14,0 g/dl bis auf <10,0 g/dl) einen geringen Anstieg der mittleren Ejektionsfraktion von 34,1% auf 41,8% fest [61]. Der Anteil

der Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion nahm mit Abnahme des Hämoglobinwertes von 24% auf 39% zu. O'Meara bestätigte 2006 unter Verwendung der Daten der CHARM Studie an 2653 Fällen diesen Zusammenhang [76].

2007 veröffentlichte Veldhuisen die Ergebnisse seiner erstmals randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Studie zur Therapie mit Erythropoetin [112]. Es wurden 110 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz, eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (<40%) und einer Anämie (Hb 9,0-12,5 g/dl) über 25 Wochen mit Erythropoetin therapiert. 55 Patienten erhielten ein Placebo-Präparat. Der mittlere Hämoglobinwert nach Therapie lag bei 13,2-13,4 g/dl. EF und NYHA-Klasse veränderten sich nicht. Die in sechs Minuten absolvierbare Gehdistanz stieg moderat, erreichte aber keine Signifikanz. Ebenso verhielt sich der Gesamtbeurteilungs-Score. Das Erreichen eines signifikanten Unterschiedes bezüglich der Gehstrecke zu einem späteren Zeitpunkt bei stetiger Steigerung bei ansteigenden Hämoglobinwerten im Beobachtungszeitraum wäre zu prüfen. Die Effekte auf die subjektive Leistungsfähigkeit waren gering. Ponikowski kam über die Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme (peak VO₂) zu einem ähnlichen Ergebnis [85].

Andere Studien kamen zu positiveren Ergebnissen [63,78,97,99].

Eine signifikante Steigerung der Ejektionsfraktion innerhalb von 26 Wochen erscheint angesichts struktureller myokardialer Veränderungen bei schwerer systolischer Dysfunktion unrealistisch. Ob der strukturell bei einer Hypertrophie veränderte Herzmuskel überhaupt von einer Anämiekorrektur profitieren kann, bleibt fragwürdig. Am hypertrophen Myokard ist die Sauerstoffaufnahme in die Zelle durch den verlängerten Diffusionsweg erschwert und die resultierende Fibrose stellt eine irreversible Veränderung dar. Hier wäre eine Follow-up-Untersuchung bei weiterer Korrektur der Anämie interessant.

Inwieweit pleiotrope Effekte des Erythropoetins eine Rolle spielen ist unklar, zum Beispiel ob die leicht gestiegene Leistungsfähigkeit auf die Verbesserung der Mikrovaskularisation durch das Erythropoetin direkt zurückzuführen ist.

In der in dieser Studie untersuchten Population konnte kein Zusammenhang zwischen Anämie und linksventrikulärer Morphologie gefunden werden.

Neben der Ejektionsfraktion wurde die Morphologie des linken Ventrikels zum Hämoglobinwert in Beziehung gesetzt. Als morphologische Parameter wurden der linksventri-

kuläre endsystolische und enddiastolische Diameter, die linksventrikuläre posteriore Wanddicke und die interventrikuläre Septumdicke echokardiographisch gemessen.

Gegenüber 18% der Patienten mit einer systolischen Dysfunktion fanden sich bei 46,9% der Patienten Zeichen einer kardialen Hypertrophie (Dicke des Septums und der linksventrikulären Hinterwand über den Normwerten). 23,5% der Patienten hatten eine erhöhte linksventrikuläre Masse. Die Population enthielt einen Anteil von 59% Hypertonikern. Es bestand zwischen Hämoglobinwert und den morphologischen Parametern sowie der Masse des linken Ventrikels keine Korrelation.

Schunkert diskutierte den Zusammenhang von Hämatokrit und Herzgeometrie und zeigte, dass die Anämie häufig mit einer linksventrikulären Dilatation in Beziehung stand. Eine schwere Anämie führte zur Wandverdickung, die von Schunkert als Folge des erhöhten Wandstressses gewertet wurde [90,91].

Stritzke konnte unter Verwendung der Daten der MONICA Studie eine inverse Korrelation des Hämokrits zum LVEDD nachweisen ($p < 0,001$) [104]. Septum- und Hinterwanddicke zeigten eine parabolische Assoziation zum Hämatokrit - sowohl niedrige als auch hohe Hämatokritwerte waren mit einer erhöhten linksventrikulären Masse assoziiert. Eine Wandverdickung und damit konzentrische Hypertrophie ließ sich bei Patienten mit hohen Hämatokritwerten und eine exzentrische Dilatation bei niedrigen Hämatokritwerten nachweisen. Hierbei wurden Korrelationskoeffizienten von -0,1 bis -0,13 als Zusammenhang gewertet. In der vorliegenden Population waren die Koeffizienten kleiner, positiv und signifikant.

In den letzten Jahren wurde zunehmend die diastolische Dysfunktion im Sinne einer symptomatischen Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion untersucht. Sie präsentiert sich mit gleichen klinischen Symptomen wie die systolische Dysfunktion. Patienten mit diastolischer Dysfunktion hatten die gleiche Belastungseinschränkung und neurohormonelle Aktivierung wie Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter systolischer Funktion [49]. In anderen Populationen wiesen 40% aller Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine normale EF auf und wurden als Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz betrachtet [25,121,122]. Bei den in dieser Studie untersuchten herzinsuffizienten Patienten ließ sich nicht sicher feststellen, wie viele Patienten eine vorherrschende diastolische Herzinsuffizienz hatten. Basierend auf den Kriterien der diastolischen Herzinsuffizienz kann geschlossen werden, dass die diastolische Herzinsuffizienz in der dargelegten Studie nicht selten war.

Witte und Brucks untersuchten Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz und fanden die gleiche Anämieprävalenz wie bei Patienten mit systolischer Dysfunktion [119]. Patienten mit diastolischer Dysfunktion und einer Anämie zeigten echokardiographisch das gleiche linksventrikuläre Volumen, die gleiche linksventrikuläre Masse und Ejektionsfraktion wie nicht anämische Patienten [10]. Kitzman verglich eine Gruppe von Patienten mit diastolischer und systolischer Dysfunktion. Bei Patienten mit erhaltener systolischer Funktion (EF im Mittel 60%) und gleichzeitig bestehender Symptomatik einer Herzinsuffizienz konnte eine deutlich erhöhte Septum- und Hinterwanddicke gegenüber Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion gefunden werden. Die linksventrikuläre Masse war bei Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion deutlich erhöht im Vergleich zu Patienten mit erhaltener systolischer Funktion [49].

In der in dieser Studie untersuchten Population zeigte sich eine Korrelation zwischen Anämie und Leistungseinschränkung der chronisch herzinsuffizienten Patienten.

57% der untersuchten Patienten zeigten eine kardiale Symptomatik NYHA-Klasse >I. Wurden diese mit den hämatologischen Parametern in Beziehung gesetzt, ließ sich ein signifikantes Absinken des Hämoglobinwertes bei zunehmender Symptomatik nachweisen (NYHA-Klasse I mit 14,2 g/dl auf NYHA-Klasse IV mit 12,9 g/dl). Die Symptomatik (NYHA-Klassifikation) zeigte mit einem relativen Risiko von 3,39 bei Patienten mit NYHA-Klasse IV den größten Einfluss auf die Anämie.

In der Literatur fand sich dieser Zusammenhang vielfach bestätigt. In den Studien von Mozaffarian und Silverberg resultierte ebenfalls ein Absinken der Hämoglobinwerte bei Zunahme der Leistungseinschränkung chronisch herzinsuffizienter Patienten [71,96]. Wisniacki fand einen Anstieg der Prävalenz der Anämie von 0% bei Patienten der NYHA-Klasse I auf 65,9% bei Patienten der NYHA-Klasse IV [118]. Zu entsprechenden Resultaten kamen auch Szachniewicz und Tanner [106,107].

Bei absinkendem Hämoglobin kam es zum Anstieg von hochsymptomatischen Patienten in den Untersuchungsgruppen [42,52]. Hämoglobin und Hämatokrit waren unabhängige Indikatoren für ein schlechtes Outcome und eine höhere Mortalität [42,52].

Sandeep Das zeigte in einer Longitudinalstudie an 2821 Patienten, dass das Risiko, Symptome einer Herzinsuffizienz zu entwickeln, bei vorhandener Anämie deutlich höher ist [18]. Dieses Ergebnis wurde von Sandgren in einer Studie an 1,063 Millionen Patienten bei Beobachtungen über ein Jahr bestätigt [89].

Die NYHA-Klassifikation bewertet vorrangig Dyspnoe und Leistungsfähigkeit der Patienten. Beide sind nicht nur für die Herzinsuffizienz spezifische Symptome. Untersuchungen von 1414 Patienten, welche sich wegen Dyspnoe in einer kardiologischen Klinik vorstellten, zeigten, dass etwa 50% auf eine kardiale Genese zurückzuführen waren. Weitere 20% hatten eine chronisch obstruktive oder restriktive Lungenerkrankung. 35% der Dyspnoe konnte auf eine Adipositas oder Lungenembolie und andere Ursachen zurückgeführt werden [8,84]. In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung ausgeschlossen. Auch eine schwere Anämie induziert eine Belastungsdyspnoe und Leistungsminderung. Die Korrektur der Anämie erbrachte in ersten doppelblinden, placebokontrollierten Studien keine wesentliche Verbesserung der Symptome [1,31,112].

Die linksventrikuläre Funktion war signifikant mit der Symptomatik assoziiert.

Patienten mit Zunahme der Symptomatik einer chronischen Herzinsuffizienz zeigten in der untersuchten Population eine Abnahme der systolischen Auswurfleistung.

Dem chronisch herzinsuffizienten Patienten ist es durch seine verminderte systolische Funktion gegenüber einem Gesunden nicht mehr möglich, seine Leistungsfähigkeit durch eine adäquate Steigerung der Herzarbeit zu kompensieren. Seine subjektive Symptomatik nimmt zu [50].

Witte untersuchte Patientengruppen mit systolischer und diastolischer Funktionseinschränkung [119]. Der Anteil an hochsymptomatischen Patienten (NYHA-Klassen III und IV) war in der Gruppe mit Einschränkungen der systolischen Funktion mit 34,7% deutlich höher als in der Gruppe mit erhaltener systolischer Funktion 18,7%. Auch Tanner fand in der Gruppe der Patienten der NYHA-Klasse III und IV eine mittlere Ejektionsfraktion von 24,8% gegenüber der wenig symptomatischen Gruppe (NYHA-Klasse I und II) mit 34,5% ($p < 0,001$) [107].

Shah zeigte an 201 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV), dass sich kein Zusammenhang von Ejektionsfraktion und Symptomatik der Herzinsuffizienz nachweisen ließ [92].

Diese Aussage korreliert nicht mit dem Ergebnis in der vorliegenden Studie. Patienten mit Ruhedyspnoe wiesen mit einer medianen Ejektionsfraktion von 41% jedoch keine massiv fortgeschrittene Einschränkung der systolischen Funktion auf. Zusätzliche Faktoren müssen als Ursache der starken Symptomatik angenommen werden.

4.3 Zusammenhang der kardialen Dysfunktion, Anämie und Nierenfunktion

Im Folgenden soll der Einfluss der Nierenfunktion auf die kardiale Funktion und die Anämie analysiert werden. 70% der Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR <90ml/min).

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung eine Abnahme der systolischen Funktion. Die Symptome der chronischen Herzinsuffizienz waren assoziiert mit der Nierenfunktion.

Es wurden die glomeruläre Filtrationsrate und die Auswurfleistung des linken Ventrikels in Beziehung gesetzt. Dabei zeigte sich erst bei deutlich verringerten GFR-Werten (<60 ml/min) ein Absinken der systolischen Funktion. Dieser Zusammenhang war signifikant. In der Gruppe der terminal niereninsuffizienten Patienten lag die Ejektionsfraktion im Normbereich. Mögliche Ursache könnte eine geringe Fallzahl (13 Patienten) oder das Bestehen einer akuten Niereninsuffizienz sein. Die Behandlung dialysepflichtiger Patienten erfolgt in nephrologischen Spezialeinrichtungen. Dennoch lag die Ejektionsfraktion auch bei präterminal niereninsuffizienten Patienten (GFR 15-29 ml/min) noch bei 50% und war somit nur mittelschwer reduziert.

Bis zu 75% der Patienten, die eine Nierenersatztherapie begannen, wiesen eine linksventrikuläre Hypertrophie auf [60]. 44% dieser Patienten waren bereits herzinsuffizient. Luthi zeigte die Entstehung einer Niereninsuffizienz unabhängig von der systolischen Funktion und der diastolischen Insuffizienz [61].

Die Niereninsuffizienz ist ein unabhängiger prognostischer Faktor für die Herzinsuffizienz und ist sowohl bei Patienten mit diastolischer als auch bei Patienten mit systolischer Dysfunktion mit einer höheren Mortalität assoziiert [3,11,19,66,93,102]. De Santo beschrieb die Nierenfunktion als wichtigeren Indikator für die Mortalität bei einer chronischen Herzinsuffizienz als die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die Leistungseinschränkung [19].

Die dekompensierte Herzinsuffizienz führt zur Reduzierung des Herzminutenvolumens und Volumenverschiebungen vom Intra- in den Extravasalraum. Es kommt zur Aktivierung des Sympathikus und Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und damit einer Beeinträchtigung der Nierenperfusion. Daneben handelt es sich bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz häufig um multimorbide Patienten (siehe Komorbiditäten).

59% der vorliegenden Population hatten eine arterielle Hypertonie, 60% eine ischämische Herzerkrankung, welche auf eine generalisierte vaskuläre Problematik hinweist. Auch eine paVK und ein Diabetes mellitus bestanden häufig. Alle diese Erkrankungen haben Einfluss auf die Gefäßstruktur und damit auch auf die Nierenfunktion.

Die Symptome der Herzinsuffizienz standen im Zusammenhang mit der Niereninsuffizienz. Bei Zunahme der Symptomatik von NYHA-Klasse I auf IV ließ sich ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate von 82,3 auf 58,9 ml/min nachweisen. Auch Al-Ahmad beschrieb diese Assoziation [3].

Die Anämie korrelierte in der vorliegenden Studie signifikant mit der Nierenfunktion.

Um eine Korrelation der Niereninsuffizienz mit der Anämie zu untersuchen, wurde die glomeruläre Filtrationsrate dem Hämoglobinwert gegenübergestellt. Eine Progredienz der Niereninsuffizienz war mit einer Zunahme der Anämie verbunden. Diese Korrelation war signifikant.

Auch Wexler fand eine negative Korrelation von $r=-0,294$ ($p<0,001$) zwischen Serum-Kreatinin und Hämoglobin, 46% der untersuchten Population waren niereninsuffizient (Serum-Kreatinin $>1,5\text{mg}\%$) [116]. Bei anämischen Patienten lässt sich häufiger eine Niereninsuffizienz nachweisen und diese ist schneller progredient [6,7]. An 665 herzinsuffizienten Patienten konnte eine Zunahme der Niereninsuffizienz bei Abnahme des Hämatokrits gezeigt werden [67]. Dieser Zusammenhang ist auch bei kardial gesunden Patienten bekannt und in der Literatur mehrfach belegt worden [38]. Verantwortlich für die Korrelation ist unter anderem die verminderte Erythropoetinproduktion in den transformierten Fibroblasten des proximalen Schlingenkonvolutes bei zunehmender Nierenfunktionsstörung (renale Anämie) [38].

In der jüngeren Literatur wurde ein Zusammenhang von Herzfunktion, Nierenfunktion und Anämie beobachtet und als Herzinsuffizienz-Niereninsuffizienz-Anämie-Syndrom bezeichnet [15,95,100,116]. Die Kausalitäten blieben dabei bislang unklar. Es wird postuliert, dass jede der drei Funktionseinschränkungen die jeweils anderen bedingen kann.

Anämie und Nierenfunktionsstörungen sind als signifikante Indikatoren für die Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz dargestellt worden [2,6,12,20,61,70,101,116,117].

Der Zusammenhang von Herzinsuffizienz und Anämie lässt sich unabhängig von der Nierenfunktion nachweisen.

Um bei der Untersuchung des Zusammenhanges von Herzinsuffizienz und Anämie den Einfluss der Nierenfunktion auf die Anämie (renale Anämie) zu berücksichtigen, erfolgte eine Subgruppenanalyse. Diese umfasste 949 Patienten mit normaler Nierenfunktion (GFR ≥ 90 ml/min). Auch in dieser Gruppe ließ sich keine Korrelation des Hämoglobins zur linksventrikulären Funktion nachweisen, die Abhängigkeit von der Symptomatik der Patienten und der Anämie bestand weniger ausgeprägt. Die dargestellten Zusammenhänge waren somit von der Nierenfunktion unabhängig nachweisbar.

In vorangegangenen Studien wurden Anämie und Niereninsuffizienz als unabhängige Risikofaktoren der Letalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beschrieben [67,98]. Zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Anämie und chronischer Herzinsuffizienz unter Ausschluss einer Nierenfunktionseinschränkung finden sich in der Literatur nur wenige Angaben.

4.4 Zusammenhang von Komorbiditäten, Herzinsuffizienz und Anämie

Bei 2932 Patienten konnten Nebendiagnosen aus der Krankenakte erfasst werden. Hierbei handelte es sich um arteriellen Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, koronare Herzkrankheit, peripher arterielle Verschlusskrankheit, Vitien und Herzrhythmusstörungen.

In einer Subgruppenanalyse wurde der Einfluss der Komorbiditäten auf den medianen Hämoglobinwert in Abhängigkeit von der Leistungsfähigkeit des Patienten (NYHA-Klassifikation) dargestellt. Auch hier zeigte sich ein Absinken des Hämoglobins mit steigender Symptomatik der Herzinsuffizienz. Der Grad der Veränderungen differierte. Besonders ausgeprägt war das Absinken des Hämoglobinwertes beim Diabetes mellitus, bei Vitien und Herzrhythmusstörungen. Der prozentuale Anteil der Patienten mit einer schweren Anämie stieg bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren mit der Progredienz der Symptomatik der chronischen Herzinsuffizienz.

Zusätzlich wurde eine Regressions-Analyse durchgeführt, um das relative Risiko für verschiedene unabhängige Variablen (Diabetes mellitus, Hypertension und unterschiedliche NYHA-Klassen) bezüglich der Anämie zu untersuchen.

Diabetes mellitus war ein unabhängiger Risikofaktor, welcher zu einem Anstieg des relativen Risikos für eine Anämie auf 80% führte. Auch Szachniewicz fand in der Gruppe der Diabetiker einen deutlich höheren Anteil an Anämieerkrankten als bei Nicht-Diabetikern (19% versus 7%, $p < 0,05$) [106]. Bei Diabetikern ließ sich noch vor einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion eine normochrome, normozytäre Anämie als Folge eines Erythropoetinmangels zeigen [9,27]. Diabetiker hatten ein schlechteres Outcome und sind zudem bezüglich der Folgen einer Anämie besonders gefährdet [109]. Eine Anämiekorrektur führte bei Diabetikern neben einer subjektiven Beschwerdebesserung zur Mortalitätssenkung und Verminderung der Hospitalisationsraten wegen Herzinsuffizienz sowie der Reduktion von mikro- und makrovaskulären Komplikationen [68].

Die arterielle Hypertension hatte keinen Einfluss auf die Anämie. In der Literatur findet sich der Hinweis, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren eine Erhöhung der Mortalitätsrate bei herzinsuffizienten Patienten mit Niereninsuffizienz bewirken [93]. Maurer verglich eine Gruppe von Hypertonikern ohne Hinweise auf eine Herzinsuffizienz ($n=2184$) mit Hypertonikern, die bereits einen erhöhten Füllungsdruck bei verminderter enddiastolischer Ventrikelgröße aber noch erhaltener systolischer Funktion zeigten ($n=167$) [64]. Diese wurden einer Kontrollgruppe ($n=499$) gegenübergestellt. In der Gruppe mit zusätzlicher diastolischer Funktionsstörung konnten ältere und adipösere Patienten mit erhöhter Prävalenz von Diabetes mellitus, KHK, Anämie, Serum-Kreatinin und Serum-Cystein gegenüber allein Hypertonikern gefunden werden. Die Untersuchung von 4102 Patienten, welche 2003 an 25 öffentlichen Krankenhäusern Israels mit einer Herzinsuffizienz B-D (AHA) gesehen wurden, ergab in dieser Studie sehr ähnliches multimorbides Patientenkollektiv [30]. 4,7% der Patienten verstarben in den Hospitälern, 7,6% innerhalb der ersten 30 Tage und die 1-Jahres-Mortalität betrug 28,1%. Lewis zeigte ähnlich schlechte Prognosen [59]. Die Anämie war mit einer Odds Ratio (OR) von 1,5 ein ebenso starker prognostischer Faktor (1-Jahres-Mortalität) wie der Schlaganfall. Stärker assoziiert waren die NYHA-Klassifikation (OR 2,07 für NYHA III und IV), wie es sich auch in den vorliegenden Daten zeigt, und die Niereninsuffizienz (OR 1,79).

Es ließ sich ein Zusammenhang zwischen der Symptomatik einer Herzinsuffizienz, der Nierenfunktion und der Anämie auf der Basis eines umfangreichen und nicht selektierten Patientenkollektives nachweisen. Ein Zusammenhang von Anämie und Nierenfunktion zur linksventrikulären Funktion und linksventrikulären Parametern bestand nicht. Dies rechtfertigt eine höhere Aufmerksamkeit bezüglich der Anämieentwicklung bei

hochsymptomatischen Patienten. Erste Daten zur Frage, inwieweit eine Anämiekorrektur die Prognose bessern kann, geben positive Hinweise.

Aus Erfahrungen der Nephrologie und Onkologie mit der Erythropoetintherapie sind unerwünschte Wirkungen bekannt. Bei Anhebung des Hämoglobinwertes >13,5 g/dl wurden eine erhöhte Mortalität und ein erhöhtes Risiko für einen akuten Myokardinfarkt, cerebrovaskulären Insult, gesteigertes Tumorstadium, Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz und Thrombosen beobachtet. Weiterhin wurde über unkontrollierbare Blutdruckentgleisungen berichtet [48,80]. Diese Beobachtungen konnten bei kardiologischen Patienten bislang nicht gemacht werden.

Einheitliche Hämoglobinwertuntergrenzen und Zielwerte für eine Therapie bestehen gegenwärtig noch nicht.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In vorangegangenen Studien wurde der Anämie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zunehmende Aufmerksamkeit gewidmet. Es wurde angenommen, dass die Anämie zu einer Progredienz der Symptomatik der chronischen Herzinsuffizienz führt und einen Indikator für die Prognose darstellt. Eine Therapie der Anämie mit Erythropoetin und intravenös appliziertem Eisen wurde diskutiert. Ein Großteil der Studien basierte auf selektierten Populationen. Repräsentative Untersuchungen über das gesamte Spektrum der Herzinsuffizienz lagen kaum vor.

Vorrangiges Ziel der vorliegenden retrospektiven Analyse war es, an einer großen unselektierten Population die Prävalenz der Anämie und deren Zusammenhang mit der chronischen Herzinsuffizienz, linksventrikulären Dysfunktion und der Nierenfunktion zu ermitteln. Dazu wurden die Daten von 2941 Patienten im Alter von 12 bis 94 Jahren erhoben, die sich innerhalb von 22 Monaten mit der Symptomatik einer Herzinsuffizienz in der kardiologischen Abteilung der Franz-Volhard-Klinik vorstellten. Patienten mit fehlender Bestimmung der Ejektionsfraktion oder Hämoglobinwerten, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und akuten myokardialen Infarkten waren zuvor aus der Studie ausgeschlossen worden. Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen wurden in einer gesonderten Analyse ausgewertet. Zur Ermittlung des Zusammenhanges von Anämie, chronischer Herzinsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen wurden die hämatologischen Werte vom Aufnahmetag (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten), Kreatinin und die glomeruläre Filtrationsrate erfaßt. In den ersten sieben Tagen wurde bei jedem Patienten eine Echokardiographie mit Bestimmung der Ejektionsfraktion und der morphologischen Parameter (LVEDD, LVESD, IVS, LVPW) durchgeführt. Die NYHA-Klassifikation wurde aus der Krankenakte entnommen.

8,1 % der untersuchten Patienten hatten eine Anämie ($Hb < 11g/dl$). Diese stand in signifikantem Zusammenhang mit den Symptomen der NYHA Klassen I bis IV. Die Korrelation der Symptome der chronischen Herzinsuffizienz mit der Anämie war unabhängig von der Nierenfunktion auch bei nierengesunden Patienten mit einer $GFR \geq 90$ ml/min zu finden. Eine Korrelation der Schwere der Anämie zu linksventrikulären Parametern bestand nicht. Weder die Ejektionsfraktion noch die linksventrikuläre Morphologie waren mit der Anämie assoziiert. Eine Nierenfunktionsstörung hatte keinen Einfluss auf diese Korrelation.

Es konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass die Nierenfunktion signifikant mit der symptomatischen Herzinsuffizienz korreliert. Patienten der NYHA-Klasse IV wiesen eine deutlich reduzierte glomeruläre Filtrationsrate auf. Des Weiteren bestand eine Korrelation zwischen Symptomen der Herzinsuffizienz und der linksventrikulären systolischen Funktion. Die Anämie korrelierte signifikant mit der Nierenfunktion. Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Vitien, Hyperlipoproteinämie, Herzrhythmusstörungen und peripherer arterieller Verschlusskrankheit durchgeführt, um das relative Risiko bezüglich der Anämie zu untersuchen. Alle hier einbezogenen Komorbiditäten zeigten bei Zunahme der Symptomatik der Herzinsuffizienz eine Zunahme des prozentualen Anteils der anämischen Patienten sowie ein Absinken des Hämoglobinwertes.

Aufgrund der in dieser Studie untersuchten Zusammenhänge erscheint eine Therapie der Anämie bei Patienten mit systolischer Funktionseinschränkung nicht sinnvoll. Eine Therapie der Anämie bei schwer symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA Klassen III und IV) und bestehender Nierenfunktionseinschränkung wäre weiter zu diskutieren.

6 SUMMARY

In the past studies, increased attention was paid to anaemia in patients with chronic heart failure. It was assumed that anaemia will lead to a progression of chronic heart failure symptoms, constituting an indicator for prognosis. A therapy of anaemia with erythropoietin and intravenously applied iron has been discussed. The majority of the study was based on selected populations. There were hardly any representative studies for the entire range of heart failure.

The main objective of the present retrospective analysis was to determine the prevalence of anaemia in a large unselected population and its relation to chronic heart failure, left ventricular dysfunction and the function of the kidneys. Data of 2941 patients aged between 12 and 94 were collected, who presented to the cardiological unit of the Franz-Volhard Clinic with symptoms of heart failure during 22 consecutive months. Patients for whom the ejection fraction or haemoglobin values had not been determined as well as patients with a chronic obstructive pulmonary disease and acute myocardial infarctions had been excluded from the study. Any cardiovascular concomitant diseases have been evaluated in the framework of a separate analysis. To determine the correlation between anaemia, chronic heart failure and renal dysfunction, the haematological values as of the day of admission (haemoglobin, hematocrit, erythrocytes) creatinine and the glomerular filtration rate have been determined. During the first seven days, an echocardiography was performed for each patient including the determination of the ejection fraction and the morphological parameters (LVEDD, LVESD, IVS, LVPW). Their NYHA classification arose from the relevant patient's record. 8.1% of the examined patients had anaemia (Hb <11g/dl). The anaemia was closely related to the symptoms of the NYHA classes I to IV. The correlation of the symptoms of chronic heart failure to anaemia showed to be independent from renal function since it was found even in patients without renal dysfunction (GFR of ≥ 90 ml/min). There was no correlation between the severity of anaemia and left ventricular parameters. Neither ejection fraction nor left ventricular morphology were associated with anaemia. Renal dysfunction had no influence on this correlation. Furthermore, the present study was able to show that renal dysfunction significantly correlated to symptomatic heart failure. Patients with NYHA class IV showed a significantly reduced glomerular filtration rate. There was a correlation between heart failure symptoms and the left ventricular systolic function. Anaemia was significantly correlated to renal dysfunction. In addition, a sub-group analysis was

carried out in patients with cardiovascular risk factors, such as diabetes mellitus, arterial hypertension, coronary or valvular heart disease, hyperlipoproteinemia, cardiac dysrhythmia and peripheral occlusive arterial disease, was carried out in order to determine the relative risk with regard to anaemia. With an increase in the symptoms of heart failure, all comorbidities included in this study showed an increase in the prevalence of anaemic patients and a decreasing haemoglobin value.

Based on the correlations examined in the framework of this study, it does not seem sensible to apply a therapy in anaemia to patients with limited systolic function. A therapy in anaemia in case of severe symptomatic cardiac insufficiency (NYHA classes III and IV) and limited renal function should be further discussed.

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|------------------------------------|--|
| Abb. | Abbildung |
| ACE-Hemmer | Angiotensin Converting Enzyme |
| ANP | Atriales natriuretisches Peptid |
| AT I-Rezeptor | Angiotensin I-Rezeptor |
| BMI | Body Mass Index |
| BSA | Body Surface Area (Körperoberfläche) |
| CO₂-Partialdruck | Kohlendioxid-Partialdruck |
| COPD | Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung) |
| CT | Computertomographie |
| D.m. | Diabetes mellitus |
| DCM | Dilatative Cardiomyopathy (Dilatative Kardiomyopathie) |
| Di1 | Scheibchendurchmesser im Zweikammerblick |
| Di2 | Scheibchendurchmesser im Vierkammerblick |
| EF | Ejektionsfraktion |
| EFkoro | Ejektionsfraktion – in der Koronarangiographie bestimmt |
| EPO | Erythropoetin |
| Ery | Erythrozyten |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| Hb | Hämoglobin |
| Hf | Herzfrequenz |
| Hk | Hämatokrit |
| HLP | Hyperlipoproteinämie |
| HMV | Herzminutenvolumen |
| HR | Hazard Ratio (Gefährdungsverhältnis) |
| HRST | Herzrhythmusstörungen |
| ICD | International classification of diseases (Internationale Klassifikation der Krankheiten) |
| IVSDd | Dicke des interventrikulären Septums des Herzens - diastolisch |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| LVEDD | Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter |
| LVESD | Linksventrikulärer endsystolischer Diameter |
| LV-EF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LVM | Linksventrikuläre Masse |
| LVPWd | Linksventrikuläre posteriore Wanddicke – diastolisch |

| | |
|-------------------------|---|
| LV-Remodeling | Linksventrikuläres Remodeling |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| n | Fallzahl |
| NYHA | New York Heart Association |
| O₂ | Sauerstoff |
| OR | Odds Ratio (Chancen Verhältnis) |
| paVK | Periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PKVO₂ | Maximale (peak) kapillär-venöse Sauerstoffdifferenz |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| RR | Relatives Risiko |
| SV | Schlagvolumen |
| SOLVD | Studies of Left Ventricular Dysfunction |
| Tab. | Tabelle |
| WHO | World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation) |
| 2CV | Zweikammerblick in der Echokardiographie |
| 4CV | Vierkammerblick in der Echokardiographie |

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abraham W, Klapholz M, Anand I, et al. The effect of darbepoietin alfa treatment on clinical outcomes in anemic patients with symptomatic heart failure: a pre-planned pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2006;5:121.
2. Afzali B, Goldsmith DJA. Intravenous iron therapy in renal failure: friend and foe? *J Nephrol* 2004;17:487-495.
3. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955-962.
4. Anker SD, Sharma R, Francis D, Pitt B, Pool-Wilson PA, Coats AJS. Anemia and survival in 3044 patients with chronic heart failure (CHF) in the ELITE II study. *Circulation* 2002;106:2335.
5. Bahl VK, Malhotra OP, Kumar D, et al. Noninvasive assessment of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic severe anemia: a combined M-mode, two-dimensional, and Doppler echocar-diographic study. *Am Heart J* 1992;124:1516-1523.
6. Bansal N, Tighiouart H, Weiner D, et al. Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:1137-1142.
7. Berry C, Norrie J, Hogg K, Brett M, Stevenson K, McMurray JJ. The prevalence, nature, and importance of hematologic abnormalities in heart failure. *Am Heart J* 2006;151:1313-1321.
8. Blomqvist K, Ortoft K, Akerlind I. [Functional evaluation of heart failure patients in primary care. The NYHA system is unreliable since intercurrent illness can give rise to similar symptoms]. *Lakartidningen* 2001;98:2713-2717
9. Bohle A, Wehrmann M, Bogenschatz O, Batz C, Müller CA, Müller GA. The pathogenesis of chronic renal failure in diabetic nephropathy. *Path Resear Pract* 1991;187:251-259.
10. Brucks S, Little WC, Chao T, et al. Relation of Anemia to Diastolic Heart Failure and the Effect on Outcome. *Am Heart J* 2004;93:1055-1057.
11. Chittineni H, Miyawaki N, Gulipelli S, Fishbane S. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure. *Am J Nephrol* 2007;27:55-62.
12. CI O. Cardiorenal consideration as a risk factor for heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:21-24.

13. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: Part 1. Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442-463.
14. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
15. Cohen RS, Mubashir A, Wajahat R, Mani S, Hummel S, Maurer MS. The cardio-renal-anemia syndrome in elderly subjects with heart failure and a normal ejection fraction: a comparison with heart failure and low ejection fraction. *Congest Heart Fail* 2006;12:186-191.
16. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-310.
17. Cromie N, Lee C, Struthers AD. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? *Heart* 2002;87:377-378.
18. Das SR, Dries DL, Drazner MH, Yancy CW, Chae CU. Relation of Lower Hematocrit to Progression from Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Symptomatic Heart Failure (from the Studies of Left Ventricular Dysfunction Prevention Trial). *Am J Cardiol* 2005;96:827-831.
19. De Santo NG, Cirillo M, Perna A, et al. The Kidney in Heart Failure. *Semin Nephrol* 2005;25:404-407.
20. De Silva R, Rigby AS, Witte KKA, et al. Anemia, Renal Dysfunction, and Their Interaction in Patients With Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2006;98:391-398.
21. Dietz R, Osterziel KJ. [Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure]. *Z Kardiol* 1988;77:89-93.
22. Dominguez FA, Pena HJ, Perez M, Munoz A, Jimenez M, De Teresa E. Long-term prognosis value of anemia in a non-selected population with heart failure. *Med Clin (Barc)* 2007;128:372-374.
23. Eichhorn E, Domanski M, Krause-Steinrauf H et al. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-1667.
24. Eschbach J, DeOreo P, Adamson J et al. The NKF-K/DOQI Anemia Work Group Members. IV. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37:182-231.
25. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223-5.
26. Felker GM, Shaw LK, Stough WG, O'Connor CM. Anaemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J* 2006;151:457-462.

27. Fisher JW. Erythropoietin: Physiology and pharmacology update. *Exper Biol Med* 2003;228:1-14.
28. Formiga F, Chivite D, Castaner O, Manito N, Ramon JM, Pujol R. Anemia in new-onset congestive heart failure in patients admitted for acute decompensation. *Eur J Intern Med* 2006;17:179-184.
29. Garg R, Gorlin R, Smith T et al. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-533.
30. Garthy M, Shotan A, Gottlieb S, et al. The management, early and one year outcome in hospitalized patients with heart failure: in national Heart Failure Survey in Israel-HFSIS 2003. *Isr Med Assoc J* 2007;9:227-233.
31. Ghali JK, Anand I, Abraham WT, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the impact of darbepoietin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic heart failure: results from the Studies of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT). *Eur J Heart Fail* 2006;5:122.
32. GmbH RLS. Rote Liste. Frankfurt am Main: Editio Cantor Verlag, 2001.
33. Go AS, Yang J, Ackerson LM, et al. Hemoglobin Level, Chronic Kidney Disease and the Risks of Death and Hospitalization in Adults With Chronic Heart Failure. *Circulation* 2006;113:2713-2723.
34. Golden JS, Fallick CC, Josephson SR, et al. Baseline hematocrit predicts clinical outcomes in heart failure. *Circulation* 2002;106:3358.
35. Greten H, Thiemes *Innere Medizin*. 12. Auflage. Stuttgart, New York, 2005:588ff.
36. Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;21:125-137.
37. Hall AS, Murry GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet* 1997;349:1493-1497.
38. Harrison's. *Principles of Internal Medicine*. 1998;14th:1285ff; 2005;16th:1466ff, 634ff, 1467ff.
39. Herzog CA, Li S, Collins AJ. The impact of congestive heart failure (CHF), chronic kidney disease (CKD) and anemia on survival in the medicare population. *Circulation* 2002;106:2333.
40. Hirata Y, Emori T, Ohta K, Shichiri M, Marumo F. Vasoconstrictor-induced heterologous down-regulation of vascular atrial natriuretic peptide receptor. *Eur J Pharmacol* 1989;164:603-606.
41. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981;2:823-827.

42. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia Is Associated With Worse Symptoms, Greater Impairment in Functional Capacity and a Significant Increase in Mortality in Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-1786.
43. Idänpään-Heikkilä D, Remes J, Hirvonen T et al. Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
44. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:391-399.
45. Jensen JD, Madsen JK, Jensen LW, Pedersen EB. Reduced production, absorption, and elimination of erythropoietin in uremia compared with healthy volunteers. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:177-185.
46. Julian DG, Moss AJ, Murray GD, Poole-Wilson PA, Simoons ML. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-828.
47. Khan W, Deepak SM, Coppinger T, et al. Betablocker treatment is associated with improvement in renal function and anaemia in patients with heart failure. *Heart* 2006;92:1856-1857.
48. Khuri FR. Weighing the hazards of erythropoiesis stimulation in patients with cancer. *N Engl J Med* 2007;356:2445-2448.
49. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological Characterization of Isolated Diastolic Heart Failure in Comparison to Systolic Heart Failure. *J Am Med Ass* 2002;288:2143-2150.
50. Klinke R, Silbernagl S. *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart, New York: G. Thieme Verlag, 1996:128ff.
51. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670-1676.
52. Komajda M, Anker S, Charlesworth A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006;27:1440-1446.
53. Komajda M, Drexler H. Lessons From the European Heart Survey. *Circulation* 2006;113:f25-f28.

54. Kronik G, Stany J, Mossbacher H. Comparative value of eight M-mode echocardiographic formulas for determining left ventricular stroke volume. A correlative study with thermodilution and left ventricular single-plane cineangiography. *Circulation* 1979;60:1308-1316.
55. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995;92:1499-1506.
56. Latini R, Maggioni AP, Flather M, Sleight P, Tognoni G. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction. Summary of evidence from clinical trials. *Circulation* 1995;92:3132-3137.
57. Levy D, Sarage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987;59:956-960.
58. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-1402.
59. Lewis BS, Basheer K, Jaffe R, Yuval R, Flugelman MY, Halon DA. Anaemia and heart failure: statement of the problem. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1093-1097.
60. Longenecker JC, Coresh J, Klag MJ, et al. Validation of comorbid conditions on the end-stage renal disease medical evidence report: the CHOICE study. Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:520-529.
61. Luthi JC, Flanders WD, Burnier M, Burnand B, McClellan WM. Anemia and chronic kidney disease are associated with poor outcomes in heart failure patients. *BMC Neph* 2006;7.
62. Maggioni AP, Latini R, Anand I, et al. Prevalence and prognostic role of anemia in patients with heart failure in the IN-CHF Registry and the Val-HeFT trial. *Eur Heart J* 2002;4:1480.
63. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:294-299.
64. Maurer MS, Burkhoff D, Fried LP, Gottdiener J, King DL, Kitzman DW. Ventricular Structure and Function in Hypertensive Participants With Heart Failure and a Normal Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:735-1097.
65. Maxwell AP, Ong HY, Nicholls DP. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002;4:125-130.
66. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal Insufficiency and Heart Failure. *Circulation* 2004;109:1004-1009.

67. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R. Anemia and Renal Insufficiency Are Independent Risk Factors for Death among Patients with Congestive Heart Failure Admitted to Community Hospitals: A Population-Based Study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1928-1936.
68. McGill JB, Bell DSH. Anemia and the role of erythropoietin in diabetes. *J Diab I Compl* 2006;20:262-272.
69. Miller LW, Missov ED. Epidemiology of heart failure. *Cardiol Clin* 2001;19:547-555.
70. Mishra TK, Mishra SK, Mohanty NK, Rath PK. Prevalence, prognostic importance and therapeutic implications of anemia in heart failure. *Indian Heart J* 2005;57:670-674.
71. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia Predicts Mortality in Severe Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1016-1097.
72. Nicklas JM, Pitt B, Timmis G et al. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
73. Nicklas JM, Pitt B, Timmis G et al. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.
74. Nissenson AR, Wade S, Goodnough T, Knight K, Dubois RW. Economic burden of anemia in an insured population. *J Manag Care Pharm* 2005;11:565-574.
75. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail* 2004;10:5-9.
76. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Clinical Correlates and Consequences of Anemia in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure. *Circulation* 2006;113:986-994.
77. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
78. Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J* 2006;152:1096.
79. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
80. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:381-388.

81. Pitt B. "Escape" of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: implications for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:145-149.
82. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. RALES study. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
83. Pitt B, Pook-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-1587.
84. Poltavskaia MG, Sarkisova EA, Syrkin AL, Doletskii AA. Chronic dyspnea in cardiological patients: prevalence and etiology. *Klin Med (Mosk)* 2007;85:37-41.
85. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, et al. Effect of darbepoietin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:753-762.
86. Pujadas G. Coronary angiography in the medical and surgical treatment of ischemic heart disease. New York: McGraw-Hill, 1980.
87. Redondo-Bermejo B, Pascual-Figal DA, Hurtado-Martinez JA, et al. Clinical determinants and prognostic value of hemoglobin in hospitalized patients with systolic heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:597-606.
88. Rossi G. (Diastolic dysfunction and diastolic heart failure). *Recenti Prog Med* 2007;98:407-416.
89. Sandgren PE, Murray AM, Herzog CA, et al. Anemia and new-onset congestive heart failure in the general Medicare population. *J Card Fail* 2005;11:99-105.
90. Schunkert H, König W, Bröckel U, et al. Variability of hematocrit and left ventricular geometry. *J Hypertens* 2000;18:112.
91. Schunkert H, Hense HW. A heart price to pay for anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:445-448.
92. Shah MR, Hasselblad V, Stinnett SS, et al. Dissociation between hemodynamic changes and symptom improvement in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:297-304.
93. Shamagian LG, Roman AV, Perez MP, Otero IG, Lamela AV, Gonzalez-Juanatey JR. Renal Failure Is an Independent Predictor of Mortality in Hospitalized Heart Failure Patients and Is Associated With a Worse Cardiovascular Risk Profile. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:99-108.
94. Siegenthaler W. *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart, New York: G.Thieme Verlag, 2006:598ff.
95. Silva RP, Barbosa PHU, Kimura OS, et al. Prevalence of anemia and its association with cardio-renal syndrome. *Int J Cardiol* 2007;120:232-236.

96. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737-1744.
97. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The Effect of Correction of Mild Anemia in Severe, Resistant Congestive Heart Failure Using Subcutaneous Erythropoietin and Intravenous Iron: A Randomized Controlled Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:735-1097.
98. Silverberg D. Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:7-12.
99. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. Effects of Treatment with Epoetin Beta on Outcomes in Patients with Anaemia and Chronic Heart Failure. *Kidney Blood Press Res* 2005;28:41-47.
100. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, et al. The Interaction Between Heart Failure and Other Heart Diseases, Renal Failure and Anemia. *Semin Nephrol* 2006;26:296-306.
101. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbruch S, Wollman Y, Schwartz D. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure-the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol* 2006;38:295-310.
102. Smilde TD, Hillege HL, Navis G, Voors AA, Brouwer J, van Veldhuisen DJ. Difference in long-term prognostic value of renal function between ischemic and non-ischemic mild heart failure. *Int J Cardiol* 2006;107:73-77.
103. Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981;91:457-465.
104. Stritzke J, Mayer B, Lieb W, et al. Haematocrit levels and left ventricular geometry: results of the MONICA Augsburg Echocardiographic Substudy. *J Hypertens* 2007;25:1301-1309.
105. Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Card Fail* 1996;2:47-54.
106. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003;90:303-308.
107. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002;86:115-121.
108. The Criteria Committee of the New York Heart Association. 9th ed. Boston, 1994.

109. Tong PC, Kong AP, So WY, et al. Hematocrit, independent of chronic kidney disease, predicts adverse cardiovascular outcomes in chinese patients with type 2 diabetics. *Diabetes Care* 2006;29:2439-2444.
110. Tremblay J, Desjardins R, Hum D, Gutkowska J, Hamet P. Biochemistry and physiology of the natriuretic peptide receptor guanylyl cylases. *Mol Cell Biochem* 2002;230:31-47.
111. Troy BL PJ, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation* 1972;45:602-611.
112. Van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbopoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J* 2007;328.
113. Vesely DL. Atrial natriuretic peptides in pathophysiological diseases. *Cardiovasc Res* 2001;51:647-658.
114. Volpe M, Tritto C, Testa U, et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am J Cardiol* 1994;74:468-473.
115. Weber KT. Aldosterone and spironolactone in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:753-755.
116. Wexler D, Silverberg D, Blum M, et al. Prevalence of anemia in patients admitted to hospital with a primary diagnosis of congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2004;96:79-87.
117. Wexler D, Silverberg D, Blum M, et al. Anaemia as a contributor to morbidity and mortality in congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:11-15.
118. Wisniacki N. Is anemia a cause or a consequence of heart failure in the elderly? *Heart* 2001;85:4.
119. Witte KKA, DeSilva R, Chattopadhyay S, Ghosh J, Cleland JGF, Clark AL. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? *Am Heart J* 2004;147:924-930.
120. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
121. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, et al. Heart Failure With A Normal Ejection Fraction. Is Measurement of Diastolic Function Necessary to Make the Diagnosis of Diastolic Heart Failure? *Circulation* 2001;104:779-782.
122. Zile MR, Brutsaert DL. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part 1: Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function. *Circulation* 2002;105:1387-1393.

123. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, Braunwald`s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: WB Saunders Company, 2005:509ff.

9 DANKSAGUNG

Für die Überlassung des Themas, die hilfreiche und ausdauernde Unterstützung sowie die Möglichkeit, diese Studie in der Kardiologischen Abteilung der Franz-Volhard-Klinik unter optimalen Bedingungen durchgeführt haben zu können, danke ich Herrn Prof. Dr. Willenbrock.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Phillipp für die erfahrene Betreuung und umfangreiche Unterstützung.

Frau Dipl.-Stat. Schink vom Institut für Biometrie und klinischer Epidemiologie der Charité Berlin gilt mein Dank für die Beratung bei der Erstellung der Statistik.

Für die Unterstützung durch meine Familie - vorrangig meiner Schwester Gundel Ollmann - bin ich ganz besonders dankbar.

10 LEBENSLAUF

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

11 ERKLÄRUNG

„Ich, Henrike Ollmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Der Einfluss der Anämie und Nierenfunktion auf die Herzinsuffizienz“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“