

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

**DISSERTATION**

*Gewebedoppler-Echokardiografie und  
N-terminales Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)  
bei der chronischen Herzinsuffizienz  
mit normaler und mit reduzierter  
linksventrikulärer Pumpfunktion*

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Michael Marcus Bierbaum

aus Dresden

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. C. Borges  
2. Prof. Dr. med. A. Staudt  
3. Priv.-Doz. Dr. med. F. Knebel

Datum der Promotion: 1. Februar 2013

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1	Herzinsuffizienz	5
1.1.1	Epidemiologie	5
1.1.2	Diagnosestellung bei Herzinsuffizienz	5
1.1.3	Systolische und diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels	6
1.1.4	Prognose und therapeutische Aspekte der Herzinsuffizienz	8
1.1.5	Herzinsuffizienz – Eine Entität versus verschiedene Entitäten	8
1.2	Konventionelle Echokardiografie und Tissue Doppler Imaging	10
1.2.1	Die Anfänge und das Prinzip der Echokardiografie	10
1.2.2	Echokardiografische Basisuntersuchungsverfahren	12
1.2.3	Gewebedoppler-Echokardiografie	13
1.3	Natriuretische Peptide	15
1.3.1	Die Entdeckung der humanen natriuretischen Peptide	16
1.3.2	Biochemischer Aufbau, Aktivierung und Sekretionsort von BNP	16
1.3.3	Die Regulation und die Effekte des kardioendokrinen Systemes	17
1.3.4	Einflüsse auf die Plasmaspiegel von BNP und NT-proBNP	19
1.3.5	Bestimmungsverfahren für BNP und NT-proBNP	21
1.4	Echokardiografie und NT-proBNP in der Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz	22
<b>2</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>Methodik</b>	<b>25</b>
3.1	Patienten und Basisdiagnostik	25
3.2	Echokardiografische Untersuchungen	26
3.3	Bestimmung von N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)	30
3.4	Statistik	31
<b>4</b>	<b>Beschreibung der Ergebnisse</b>	<b>32</b>
4.1	Basischarakteristika der Patienten	32
4.2	Parameter der konventionellen Echokardiografie	34
4.3	NT-proBNP und Tissue Doppler Echokardiografie bei HFNEF und HFREF	36

4.4	Tissue Doppler Echokardiografie und NT-proBNP in der näheren Beschreibung der HFNEF	38
4.5	Tissue Doppler Echokardiografie und NT-proBNP in der Differenzierung des Schweregrades der HFREF	44
4.6	Der Einfluß der Nierenfunktion auf Tissue Doppler Echokardiografie und NT-proBNP	47
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>50</b>
<b>6</b>	<b>Limitationen</b>	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>62</b>
<b>8</b>	<b>Verzeichnis der Abkürzungen</b>	<b>64</b>
<b>9</b>	<b>Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen</b>	<b>66</b>
<b>10</b>	<b>Verzeichnis der verwendeten Literatur</b>	<b>69</b>
<b>11</b>	<b>Anhang</b>	<b>81</b>
	Lebenslauf	
	Publikationsliste	
	Selbständigkeitserklärung	
	Danksagung	

# **1 Einleitung**

## **1.1 Herzinsuffizienz**

### **1.1.1 Epidemiologie**

Die Herzinsuffizienz gehört zu den häufigen Erkrankungen. Obgleich über die letzten Jahrzehnte keine wesentlichen Veränderungen hinsichtlich der Inzidenz bezogen auf Alter und Geschlecht der Patienten beobachtet wurden, ist mit einem weiteren Anstieg der absoluten Zahl herzinsuffizienter Patienten aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung und des wachsenden Anteils der Älteren an der Gesamtbevölkerung zu rechnen. (Owan 2006)

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz in den Ländern der European Society of Cardiology beträgt ca. 2 – 3 %. Sie steigt nach dem 70. Lebensjahr stark an und erreicht in der darauffolgenden Lebensdekade zwischen 10 und 20 %. Bei jüngeren Altersgruppen sind häufiger Männer von einer Herzinsuffizienz betroffen, da bei diesen eine kausale koronare Herzkrankheit eine höhere Prävalenz aufweist. Bei den Älteren ist das Geschlechterverhältnis in etwa ausgeglichen.

Neben einer koronaren Herzkrankheit gelten als prädisponierende Erkrankungen für eine Herzinsuffizienz eine arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie, Herzklappenerkrankungen und die sehr heterogene Gruppe der Kardiomyopathien.

Ca. 5 % der stationären Aufnahmen sind durch eine Herzinsuffizienz indiziert, etwa 2 % der nationalen Gesundheitsausgaben müssen für Patienten mit dieser Erkrankung aufgewendet werden. Dies unterstreicht die Bedeutung der Erkrankung Herzinsuffizienz für die Gesundheit der Bevölkerung und die damit verbundenen Belastungen der Versorgungssysteme. (Dickstein 2008)

### **1.1.2 Diagnosestellung bei Herzinsuffizienz**

Die Diagnose einer Herzinsuffizienz wird definitionsgemäß gestellt, wenn ein Patient typische Symptome, wie Kurzatmigkeit in Ruhe oder unter Belastung, alternativ auch Müdigkeit und Schwäche schildert, Zeichen der Flüssigkeitsüberladung des Körpers wie zum Beispiel eine pulmonale Stauung oder Ödeme zeigt und sich objektive

pathologische Veränderungen in Struktur oder Funktion des Herzens nachweisen lassen. Für eine kausale Therapie sollte die Ursache der Herzinsuffizienz ermittelt werden, die vielgestaltig sein kann. Das diagnostische Procedere der Herzinsuffizienz umfasst als wichtige und grundlegende Bestandteile Anamnese und Klinik, das EKG, eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen, Routinelabordiagnostik, biochemische Marker, Stressuntersuchungen sowie die Echokardiografie. (Dickstein 2008)

### **1.1.3 Systolische und diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels**

Lange Zeit war das Verständnis der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz auf eine verminderte Auswurfleistung infolge eingeschränkter Kontraktilität des linken Ventrikels und die damit verbundene messbare Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) während der Kammer systole fokussiert. Man spricht deshalb auch von der systolischen Herzinsuffizienz. Als Normalwert für die echokardiografisch leicht bestimmbare LVEF werden Werte größer als 45 – 50 % gesehen, wobei diese Festlegung gleichzeitig als willkürlich bezeichnet und damit relativiert wird. (Dickstein 2008) Eine begleitend bestehende diastolische, linksventrikuläre Dysfunktion wurde im Kontext der führenden systolischen Funktionseinschränkung wahrgenommen. Erst vor etwa 20 Jahren begann man, die mangelnde Relaxation des linken Ventrikelmyokards während der diastolischen Ventrikelfüllung als eine ebenfalls relevante ursächliche Komponente einer Herzinsuffizienz zu erkennen. Gleichzeitig wurde die linksventrikuläre Hypertrophie als eine wichtige gewebsstrukturelle Ursache für die Entwicklung einer diastolischen Funktionseinschränkung thematisiert. (Apstein 1988, Grossman 1990, Lorell 1991)

In der Folge beschrieb man auch das isolierte Auftreten einer diastolischen Funktionsstörung bei normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion mit einer relevanten Morbidität und Mortalität und betonte die therapeutische Konsequenz der Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz (Warren 1991). Die Abgrenzung einer diastolischen von einer systolisch bedingten Herzinsuffizienz allein auf der Basis klinischer Befunde ist schwierig, zumal klinische Zeichen bei der diastolischen Herzinsuffizienz nicht offensichtlich sein müssen (Abhayaratna 2006, Yancy 2006). Andererseits korrelieren die klinischen Einschränkungen des Patienten nicht mit der Höhe der LVEF. Ein Patient mit einer führenden diastolischen Herzinsuffizienz und einer normalen LVEF kann mit

Ruhedyspnoe vorstellig werden, im Gegensatz dazu kann ein Patient mit einer kompensierten systolischen Herzinsuffizienz und einer deutlich reduzierten LVEF klinisch unauffällig sein.

Die Echocardiography and Heart failure Associations of the European Society of Cardiology (ESC) veröffentlichten 2007 aktualisierte Konsensusempfehlungen zum Thema diastolische Herzinsuffizienz, die Begriffsbestimmungen vornahmen und diagnostische Kriterien definierten und präzisierten. Der Terminus Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion (*heart failure with normal left ventricular ejection fraction*, HFNEF) wird in dieser Veröffentlichung gegenüber dem der diastolischen Herzinsuffizienz (*diastolic heart failure*, DHF) bevorzugt, da eine klare Trennung von diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz hinsichtlich vieler Aspekte nicht möglich erscheint respektive der erstgenannte Terminus der Koexistenz von diastolischer und systolischer Funktionsstörung bei der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion (HFREF) besser gerecht wird. (Dickstein 2008, Paulus 2007) Die HFNEF ist gekennzeichnet durch eine verminderte aktive Relaxation des Myokards und eine vermehrte Steifigkeit des Herzmuskels, die eine Einschränkung der diastolischen Ventrikelfüllung mit Blut und eine daraus resultierende Verminderung des in der darauffolgenden Systole ausgeworfenen Schlagvolumens nach sich ziehen. (Zile 2004)

Eine HFNEF wird diagnostiziert, wenn Zeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz vorliegen, eine normale oder fast normale LVEF (größer 50 %) bei linksventrikulärem enddiastolischen Volumenindex von kleiner 97 ml/m<sup>2</sup> bestimmt wird und sich Hinweise für eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion finden. Das diagnostische Procedere zur Sicherung einer solchen diastolischen Dysfunktion ist komplex und umfasst alternativ invasiv gemessene hämodynamische Parameter (linksventrikulärer enddiastolischer Druck - LVEDP von größer als 16 mmHg, mittlerer pulmonal-kapillärer Wedge-Druck - mPCWP von größer als 12 mmHg, Zeitkonstante der linksventrikulären Relaxation -  $\tau$  größer als 48 ms, Steifigkeitskonstante des linken Ventrikels – b größer als 0,27) oder eine in der Tissue Doppler Echokardiografie gemessene E/E'-Ratio größer als 15 oder, bei Werten der E/E'-Ratio zwischen 8 und 15, eine Kombination mit der Messung natriuretischer Peptide (NT-proBNP größer als 220 pg/ml, BNP größer als 200 pg/ml) oder verschiedener echokardiografisch gemessener Flussparameter am Herzen (E/A-Ratio, Dezelerationszeit DT, Zeitdauer des reversen pulmonalvenösen atriosystolischen Flusses – Ard, Zeitdauer des transmitralen Vorhofwellenflusses - Ad,

linksventrikulärer Massenindex – LVMI, Volumenindex des linken Vorhofes LAVI) mit Berücksichtigung eines möglicherweise vorliegenden Vorhofflimmerns.

Etwa die Hälfte der Herzinsuffizienzpatienten hat eine HFNEF. Prädisponierende Faktoren sind höheres Alter, weibliches Geschlecht, Adipositas, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie. Während die Prävalenz der Herzinsuffizienz insgesamt relativ konstant bleibt, sieht man für die HFNEF einen jährlichen Prävalenzanstieg von ca. 1 %. (Arias 2005, Paulus 2007)

#### **1.1.4 Prognose und therapeutische Aspekte der Herzinsuffizienz**

Die Herzinsuffizienz weist, gleich, ob diastolisch oder systolisch bedingt, eine ähnlich schlechte Prognose auf. So beträgt die 5-Jahres-Mortalität in der Framinghamstudie für 65- bis 74-jährige Frauen bzw. Männer mit einer Herzinsuffizienz im letzten Jahrzehnt des 20. Jahrhunderts 45 % bzw. 59 % (Levy 2002). Allerdings hat sich die Überlebensrate von Patienten mit einer HFREF in den vergangenen Jahren im Zuge neuer medikamentöser und apparativer Therapieverfahren verbessert. Dagegen sieht man hinsichtlich der Prognose der HFNEF keine Veränderung. (Owan 2006, Owan 2005)

Die Zahl der Therapiestudien für die HFNEF ist, trotz der bereits ausgeführten epidemiologischen und klinischen Bedeutung noch gering, aber es zeichnet sich ab, dass etablierte Therapiestrategien für die HFREF nicht ohne Weiteres auf die HFNEF übertragen werden können. Die Therapieführung bei der HFNEF steht somit im Wesentlichen noch auf empirischen und pathophysiologisch begründeten Fundamenten und bedarf noch einer umfangreichen Evaluierung durch belastbare klinische Studien. (Aurigemma 2004, Cohen Solal 2009, Hunt 2009, Kindermann 2008, Ripley 2006, Yancy 2006) Dies ist auch unter dem Hintergrund gesundheitsökonomischer Aspekte bedeutsam, da sich die Kosten für die gesundheitliche Betreuung von Patienten mit HFNEF oder HFREF nicht signifikant unterscheiden (Liao 2006).

#### **1.1.5 Herzinsuffizienz – Eine Entität versus verschiedene Entitäten**

Auch nach Jahren des Erkenntniszuwachses und der wissenschaftlichen Diskussion bleibt noch ungeklärt, ob es sich bei der HFNEF und der HFREF um eigenständige Krankheitsentitäten oder um eine Kontinuität in der Progredienz der Herzinsuffizienzerkrankung mit zunehmender, wenn auch bei der HFNEF noch nicht die



LVEF einschränkender Störung der systolischen Herzfunktion handelt. Für beide Theorien, im Englischen Sprachgebrauch die ‚*single syndrom*‘- und die ‚*two syndroms*‘-Hypothese, gibt es gute Argumente.

Für die erstere spricht die Messung reduzierter Kontraktionsgeschwindigkeiten des linksventrikulären Myokards in der Gewebedoppler-Echokardiografie sowohl bei der HFNEF, als auch der HFREF. (Sanderson 2003, 2007; Yip, Wang 2002) Auch der Beginn der diastolischen Funktionsstörung präsentiert sich recht uniform bei allen Herzinsuffizienzpatienten und ist gekennzeichnet durch eine interstitielle Ablagerung von veränderten Matrixproteinen und Kollagen im Herzmuskel. Das zunächst scheinbar gegen die Hypothese einer Entität sprechende differente Ventrikelverhalten hinsichtlich des linksventrikulären Remodeling, konzentrisch bei HFNEF und exzentrisch bei HFREF, könnte ebenfalls als ein Prozess begriffen werden, wenn man berücksichtigt, dass ebensolche Transformationen auch bei regionalen Formen der hypertensiven Herzkrankheit oder im Verlauf der hypertrophischen Kardiomyopathie beschrieben werden. (Drazner 2005, Paulus 2007, Sliwa 2005)

Für die Hypothese zweier getrennter Entitäten werden zum einen ultrastrukturelle Auffälligkeiten angeführt, die sich nur bei der Herzinsuffizienz mit normaler LVEF finden und pathophysiologisch die verminderte Compliance des linken Ventrikels erklären, so beispielsweise eine in vitro nachweisbare, erhöhte Ruhespannung und eine deutliche Hypertrophie der Kardiomyozyten bei der HFNEF, ausgeprägte Veränderungen im Titin, einem Protein des Zytoskelettes sowie unter anderem ein abweichendes Muster der Matrixenzyme. (Borbely 2005, Paulus 2007, van Heerebeek 2006) Zum anderen könnte das differente Ansprechen auf bei der HFREF etablierte Pharmakotherapien als Argument für zwei unterschiedliche Krankheitsentitäten gewertet werden. (Owan 2006) Der bereits erwähnte Aspekt des linksventrikulären Remodelings könnte die Hypothese zweier getrennter Entitäten zusätzlich stützen. (Fontes-Carvalho 2011)

Bei der Reflexion der heiß geführten wissenschaftlichen Diskussion über das Verhältnis von HFNEF und HFREF drängt sich jedoch, gerade angesichts der Komplexität des Themas, auch die Frage nach Sinnhaftigkeit, Notwendigkeit und praktischer Konsequenz der Entscheidung für eines der beiden Konzepte auf.

## **1.2 Konventionelle Echokardiografie und Tissue Doppler Imaging**

Zu den nichtinvasiven bildgebenden Methoden ohne Strahlenbelastung für den Patienten zählen in der Kardiologie die Echokardiografie und das Kardio-MRT.

Die Echokardiografie stellt schon seit mehreren Jahrzehnten die Standardbildgebung in der Beurteilung von Morphologie und insbesondere Funktion des Herzens dar. Sie ist sehr breit, gegebenenfalls sogar direkt am Krankenbett verfügbar, kostengünstig und lässt in der Hand des geübten Untersuchers innerhalb weniger Minuten eine fundierte Aussage über den kardialen Funktionszustand und möglicherweise zugrundeliegende krankhafte Veränderungen zu. Zudem ist sie aufgrund der geringen Patientenbelastung und gegenüber der MRT-Untersuchung höheren kapazitiven Verfügbarkeit sehr gut auch für kurzfristige Verlaufskontrollen geeignet.

Einschränkungen der diagnostischen Aussagefähigkeit der Echokardiografie ergeben sich bei habituellen und krankhaften, dann meist wenig beeinflussbaren patientenbedingten Voraussetzungen, wie zum Beispiel einer ausgeprägten Adipositas oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, die die Einstellbarkeit des interessierenden Organes erschweren können. Verfahrensbedingte Limitierungen der Aussagefähigkeit betreffen die Beurteilung der Koronargefäße, die nach wie vor der invasiven Koronarangiografie oder der Kardio-MRT vorbehalten sind. Allerdings lassen sich für die Therapie richtungsweisende Befunde durch indirekte Zeichen einer Perfusionsstörung in einem bestimmten Myokardbereich auch echokardiografisch erheben.

### **1.2.1 Die Anfänge und das Prinzip der Echokardiografie**

Die ersten Anwendungsversuche des Ultraschalls in der Medizin gehen bereits bis in die erste Hälfte des 20. Jahrhunderts zurück. In den frühen 1940er Jahren stellte der Neurologe Karl Dussik im A-Bild-Verfahren Hirnventrikelstrukturen dar. Neben anderen medizinischen Disziplinen sammelten auch in der Kardiologie tätige Ärzte erste Erfahrungen mit der neuen Methode. Wolf-Dieter Keidel wandte Ende der 1940er Jahre erstmalig die A-Bild-Technik am Herzen an und publizierte diese neue Methode 1950. (Keidel 1950) Zwei Jahre später begann in Lund (Schweden) die erfolgreiche interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen dem Mediziner und Kardiologen Inge Edler und dem Physiker Carl Hellmuth Hertz, die heute gemeinhin als die Väter der Echokardiografie gelten. Die ersten vielversprechenden Versuche erfolgten mit einem

für die Materialprüfung im Schiffbau entwickelten Gerät, doch schon bald wurden in Zusammenarbeit mit der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland) Geräte gebaut, die schrittweise auf die Bedürfnisse der medizinischen Diagnostik hin optimiert wurden. Einfache Aufzeichnungstechniken ebneten den Weg für den Prototyp des TM-Verfahrens, der bereits Quantifizierungen der Bewegungsamplituden und eine Korrelation mit dem Patienten-EKG erlaubte. (Edler 1954, Siemens AG 2003)

Um 1960 wandte der Japaner S. Satomura erstmalig ein dopplergestütztes Echokardiografieverfahren an. (Yoshida 1961) In den folgenden 20 Jahren wurden verschiedene grundlegende Arbeiten über die Möglichkeiten und die Anwendung der Echokardiografie veröffentlicht, so über das Prinzip des B-Scans, über die echokardiografische Charakterisierung von Morphologie, Funktion und Pathologie des Herzens, den transösophagealen Zugang oder die Anwendung von Kontrastmitteln am Herzen. (Siemens AG 2003) Jedoch erst die 1980er-Jahre sahen eine rasante Entwicklung der Computertechnik und Elektronik, die letztlich die Umsetzung und Anwendung der vorbeschriebenen Verfahren in der Breite ermöglichten und den Weg für neue innovative Techniken, wie die Farbdopplerechokardiografie, die Harmonic-Imaging-Technik oder die online 3D-Echokardiografie ebneten.

Das zugrundeliegende physikalische Prinzip ist für alle medizinisch-diagnostischen Ultraschallverfahren das gleiche. Aus dem weiten Frequenzspektrum des Ultraschalls wird der Bereich zwischen 1 und 12,5 MHz genutzt, um nach dem Impuls-Echo-Prinzip Informationen über die Beschaffenheit des beschallten Mediums zu gewinnen. In Abhängigkeit von den akustischen Eigenschaften der Gewebe und der Tiefenlokalisation sowie Art der Grenzflächen unterscheiden sich die Ausbreitungsgeschwindigkeit, die Schwächung und Reflexion des Impulssignales und damit zeitlicher Abstand und Amplitude der zum Signalempfänger zurückkehrenden Echosignale. (Borges 2005)

Die Aufbereitung und Darstellung der in diesem zeit- und amplitudenkodierten Echosignal enthaltenen Informationen muss sich an den Fragen orientieren, die der anwendende Arzt an das Untersuchungsverfahren stellt. Dies erfordert insbesondere für die Echokardiografie spezielle Darstellungsmodi, die die Morphologie und Funktion des Herzens als sich kontinuierlich bewegendes Objekt dokumentierbar und quantifizierbar machen.

### 1.2.2 Echokardiografische Basisuntersuchungsverfahren

Der Amplitudenscan oder A-Scan repräsentiert die eindimensionale Darstellung des Echosignals in Form eines Kurvenverlaufes, bei dem die Amplitude des Signals als Höhe des Kurvenausschlages und die in der zeitlichen Abfolge der Amplituden verschlüsselte Tiefeninformation durch die Lokalisation der Kurvenausschläge kodiert sind. Der A-Scan hat in der Echokardiografie heute keine eigenständige Bedeutung mehr.

Werden multiple A-Scans fächerförmig in einer Ebene nebeneinanderliegend aufgenommen, ebenso fächerförmig in einer Ebene dargestellt und die Höhe der Echoamplituden durch die unterschiedliche Helligkeit von Bildpunkten repräsentiert, erhält man den sogenannten Brightness-Scan oder B-Scan. Dieser stellt ein wirklichkeitsgetreues zweidimensionales Schnittbild der akustischen Eigenschaften und damit der Gewebestruktur des geschallten Areal dar und gestattet bei adäquater Abtastfrequenz die Reproduktion bewegter Bilder. Der B-Scan des Herzens oder die 2D-Echokardiografie vermittelt in standardisierten Ebenen ein anschauliches Bild der Morphologie und Funktion des sich pulssynchron bewegenden Herzens und erlaubt die korrekte Positionierung der Messachsen für die M-Mode-Echokardiografie.

Das TM-Verfahren (für time motion) oder M-Mode, dessen Prinzip schon von Edler und Hertz entwickelt und angewandt wurde, hat dennoch bis heute seine Bedeutung im Alltag der Echokardiografie behalten. Der echokardiografische Befund ist eine Synthese aus einer globalen Beurteilung der Kontraktionsfähigkeit des Myokards und einer Vielzahl von standardisierten Messgrößen, die, an definierten Schallkopfpositionen und Messachsen ermittelt, eine Aussage über die Dicke und Bewegung der Herzwände, die Dimensionen der Herzhöhlen, über Zeitabläufe des Herzzyklus, über Flussgeschwindigkeiten und die Funktion der Herzklappen ermöglichen. Da sich die beschriebenen Messgrößen im Verlauf des Herzzyklus, während Diastole und Systole, verändern, gestattet erst der M-Mode die standardisierte zeitabhängige Bestimmung der Messwerte. An der jeweiligen Messachse wird ein A-Scan abgeleitet, dessen bewegungsmodulierter und helligkeitskodierter Amplitudenverlauf in einem Koordinatensystem die y-Achse repräsentiert und dessen zeitlicher Verlauf durch kontinuierliche Fortschreibung entlang der Zeitachse (x-Achse) praktisch eingefroren wird. Eine Aufzeichnung und Speicherung mehrerer Herzzyklen ermöglicht dann über ein mitlaufendes und parallel aufgezeichnetes EKG die genaue

zeitliche Zuordnung und Bestimmung der interessierenden Messgrößen. (Borges 2005, Moltzahn 1992)

Eine Erweiterung der Aussagefähigkeit auf die Blutfließverhältnisse im Herzen und damit auf die Funktion der Herzklappen gestattet das Verfahren der Doppler-Echokardiografie. Das zugrundeliegende Doppler-Prinzip gilt für alle Wellenentitäten und beschreibt die Frequenzvariabilität der Echowelle gegenüber der Impulswelle in Abhängigkeit von der Relativgeschwindigkeit zwischen Sender und Reflektor. Über das Ausmaß der Frequenzveränderung (Frequenzverschiebung) lässt sich diese Relativgeschwindigkeit berechnen. In der Echokardiografie finden mehrere Doppler-Verfahren Anwendung, die auf die bewegte Blutsäule fokussieren. Mit dem PW-Doppler (für pulsed wave) lässt sich ein interessierender Bereich, das *Gate*, definieren, aus dem die Fließparameter des Blutes abgeleitet und sowohl akustisch als auch grafisch dargestellt, gespeichert und vermessen werden können. So können insbesondere die Flüsse über die Herzklappen beurteilt und Rückschlüsse auf deren Funktion gezogen werden. Eine globalere Einschätzung des Fließmusters des Blutes im Herzen erlaubt die farbkodierte Doppler-Echokardiografie, bei der in einem ausgewählten größeren Bereich des B-Scans die Ortsgeschwindigkeiten und -vektoren der fließenden Flüssigkeit ermittelt und in Echtzeit dem schwarz-weißen B-Bild farbkodiert überlagert werden. (Kunert 2006) Auch mit dieser Methode kann die Klappenfunktion hinsichtlich Stenosen oder Insuffizienzen beurteilt werden. Zusätzlich können pathologische Flussmuster, zum Beispiel bei Shuntvitien oder Turbulenzen im Bereich der Herzhöhlen besser detektiert werden.

### **1.2.3 Gewebedoppler-Echokardiografie**

Genau wie auf die fließende Blutsäule kann das Doppler-Prinzip auch auf sich bewegende, solide Strukturen des Herzens angewandt werden. Diese sogenannte Gewebedoppler-Echokardiografie (Tissue Doppler Imaging) erfordert eine andere Filterung des Dopplersignals, da die Bewegungen des Myokards im Gegensatz zum Blutfluss zwar eine hohe Signalintensität erzeugen, aber nur eine geringe Geschwindigkeit aufweisen und somit eine nur diskrete Frequenzverschiebung resultiert und ausgewertet werden muss. (Stoylen 2009, Sutherland 2004) Das in den letzten 15 Jahren entwickelte, zugrundeliegende Konzept generiert im Gegensatz zur globalen Aussage der Ejektionsfraktion Informationen über das regionale

Bewegungsmuster der Herzwände und fokussierte unter anderem die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung der Asynchronizität der linksventrikulären Kontraktion bei noch erhaltener LVEF als mögliches frühes Zeichen einer Myokarderkrankung. (Erbel 1996)

Die Wand des linken Ventrikels ist im Verlauf des Herzzyklus einem komplexen Bewegungsmuster unterworfen, das in der Systole durch eine longitudinale und zirkumferentielle Verkürzung und, da das Myokard als inkompressibel angesehen wird, durch eine gleichzeitige transmurale Dickenzunahme gekennzeichnet ist. Die Herzspitze ist im Raum fixiert, folglich bewegt sich die Klappenebene des Herzens auf die Herzspitze zu, wodurch das linksventrikuläre Volumen zum Ende der Systole ein Minimum erreicht. Die Fixierung der Herzspitze im Raum hat zur Folge, dass spitzennahe Ventrikelwandanteile sich in longitudinaler Richtung in geringerem Ausmaß im Raum bewegen als die Ventrikelwandanteile im Bereich des Mitralklappenringes. Während der sich anschließenden Diastole läuft der umgekehrte Prozess ab und das linksventrikuläre Myokard entspannt sich wieder in longitudinaler, zirkumferentieller und transmuraler Richtung. Das Ventrikelvolumen erreicht damit sein Maximum.

Ein diskretes Probenvolumen, das stellvertretend für ein beliebiges Probenvolumen im Bereich der Ventrikelwand betrachtet wird, lässt sich in seiner Bewegung durch mehrere Messgrößen beschreiben. Das betrachtete Probenvolumen verschiebt sich im Verlauf des Herzzyklus um eine bestimmte Strecke in Richtung Herzspitze und kehrt zum Ende der Diastole wieder an seinen Ausgangsort zurück. Das Ausmaß der maximalen Verschiebung wird durch die Messgröße *Tissue Tracking* (Synonym: *Longitudinal Displacement*) beschrieben und in Millimetern gemessen.

Die Geschwindigkeit, mit der die Verschiebewegung dieses Probenvolumens erfolgt, repräsentiert die Messgröße *Tissue Velocity* (*Tissue Velocity Imaging – TVI*), deren Einheit Zentimeter bzw. Meter pro Sekunde ist. Der Geschwindigkeitsverlauf über einen Herzzyklus ist einer Regelmäßigkeit unterworfen, die die Bestimmung von drei Geschwindigkeitsspitzen (*peaks*) erlaubt. *TVI S* entspricht der systolischen Kontraktionsgeschwindigkeit des linken Ventrikels während der longitudinalen Verkürzung, *TVI E* (*early diastolic filling*) der frühdiastolischen passiven Füllungsphase und *TVI A* (*late diastolic filling*) der spätdiastolischen, durch die aktive Vorhofkontraktion verursachten Füllungsphase des linken Ventrikels. (D'Hooge 2000, Sutherland 2004) Die ermittelten Werte für *Tissue Tracking* und *Tissue velocity Imaging* repräsentieren, auch wenn sie an einem diskreten Volumen des linksventrikulären Myokards abgeleitet werden, nicht allein die aktive Bewegung in dem betrachteten

Myokardvolumen. Sie unterliegen zusätzlich in größerem Ausmaß passiven Bewegungseinflüssen, die auf das Kontraktionsverhalten der übrigen Wandanteile zurückzuführen sind. In diesem Zusammenhang sind auch paradoxe Wandbewegungen im Bereich einer möglichen Infarkt Narbe zu sehen. So geben Messwerte dieser beiden Größen im Bereich von Myokardstrukturen nahe dem Mitralklappenring das Ausmaß der globalen longitudinalen Verkürzung wieder.

Im Unterschied dazu lässt sich mit zwei weiteren Messgrößen eine Aussage über das Ausmaß und die Geschwindigkeit der lokalen Verformung, also Kompression und Distension eines bestimmten Areal im Myokardbereich machen. Strain beschreibt hierbei den prozentualen Anteil der Verkürzung oder der Ausdehnung und Strain Rate durch Bezug von Strain auf die Zeit die Geschwindigkeit dieser Verformung. Auch wenn die Verformung physiologisch nicht der Myokardkontraktilität gleichzusetzen ist, so sind Strain und Strain Rate doch Parameter, die von der Vitalität und Funktion eines isolierten Myokardbereiches abhängen und eine Aussage darüber erlauben. (Stoylen 2009)

Unter Anwendung der beschriebenen Tissue Doppler Prinzipien lassen sich umfangreiche Datensätze über die herzyklusabhängigen Bewegungscharakteristika der Herzwände gewinnen, die farbkodiert wiederum einer B-Bild-Sequenz des Herzens überlagert und damit visualisiert werden können. Eine Auswertesoftware gestattet dann die an der Fragestellung orientierte grafische Darstellung und Vermessung der Parameterverläufe über den Herzzyklus.

### **1.3 Natriuretische Peptide**

Neben der Echokardiografie haben in der letzten Dekade das natriuretische Peptid BNP und dessen Spaltprodukt NT-proBNP als sehr spezifische Marker für das Vorliegen und den Verlauf einer Herzinsuffizienz, für deren Schweregradbeurteilung und für deren Prognose in der klinischen Praxis erhebliche Bedeutung gewonnen. Aber auch therapeutische Anwendungsmöglichkeiten mancher natriuretischer Peptide sind Gegenstand der Forschung in den letzten Jahren. (Vesely 2003)

*B-type natriuretic peptide* (BNP) oder auch *brain natriuretic peptide* gehört zu einer Gruppe strukturell ähnlicher Peptide, die über eine endokrine und teilweise auch parakrine Wirkung in den Salz- und Wasserhaushalt des Körpers regulierend eingreifen sowie Gefäßtonus und Myozytenwachstum beeinflussen.

### **1.3.1 Die Entdeckung der humanen natriuretischen Peptide**

Als erster Vertreter dieses endokrinen Systems wurde 1981 durch de Bold das *atrial natriuretic peptide* (ANP), enthalten in einem Extrakt aus dem Herzvorhofgewebe von Ratten, anhand von dessen Wirkung auf Natriurese und Diurese postuliert, kurze Zeit später isoliert und zusammen mit Flynn in seiner Peptidstruktur aufgeklärt (de Bold 2001, Flynn 1983). 1988 entdeckte Sudoh das BNP zuerst im Hirngewebe von Schweinen, bevor es auch in menschlichem Herzmuskelgewebe nachgewiesen und dann als *B-type natriuretic peptide* bezeichnet wurde. (Sudoh 1988, Yasue 1994) Als weitere strukturverwandte und ein ähnliches Wirkungsprofil aufweisende humane Peptide wurden das *C-type natriuretic peptide* (CNP) und das dem ANP vergleichbare Urodilatin beschrieben, CNP lässt sich in Hirn, Endothel, Niere und Knochen nachweisen, Urodilatin ist Teil eines parakrinen Systems im renalen Tubulusbereich. (Meyer 1996)

### **1.3.2 Biochemischer Aufbau, Aktivierung und Sekretionsort von BNP**

Das biologisch wirksame BNP ist ein Peptidhormon aus 32 Aminosäuren, die im mittleren Teil über eine Disulfidbrücke eine 17 Aminosäuren umfassende Ringstruktur bilden. Produkt des BNP-Gens auf Chromosom 1 ist zunächst das Prä-proBNP, aus dem nach Abspaltung eines Signalpeptides das aus 108 Aminosäuren bestehende Prähormon, das proBNP entsteht. Wie Abbildung 1 (Hall 2005) veranschaulicht, wird proBNP durch proteolytische Abspaltung einer 76 Aminosäuren umfassenden Peptidkette vom aminoterminalen Ende, dem NT-proBNP, biologisch aktiv. Als Cleavage-Enzym für diesen Prozess wurden die kalziumabhängige Serinendoprotease Furin (Sawada 1997), aber auch das ANP-affine Corin identifiziert. Das Spaltprodukt NT-proBNP hat selbst keine endokrine Wirkung.



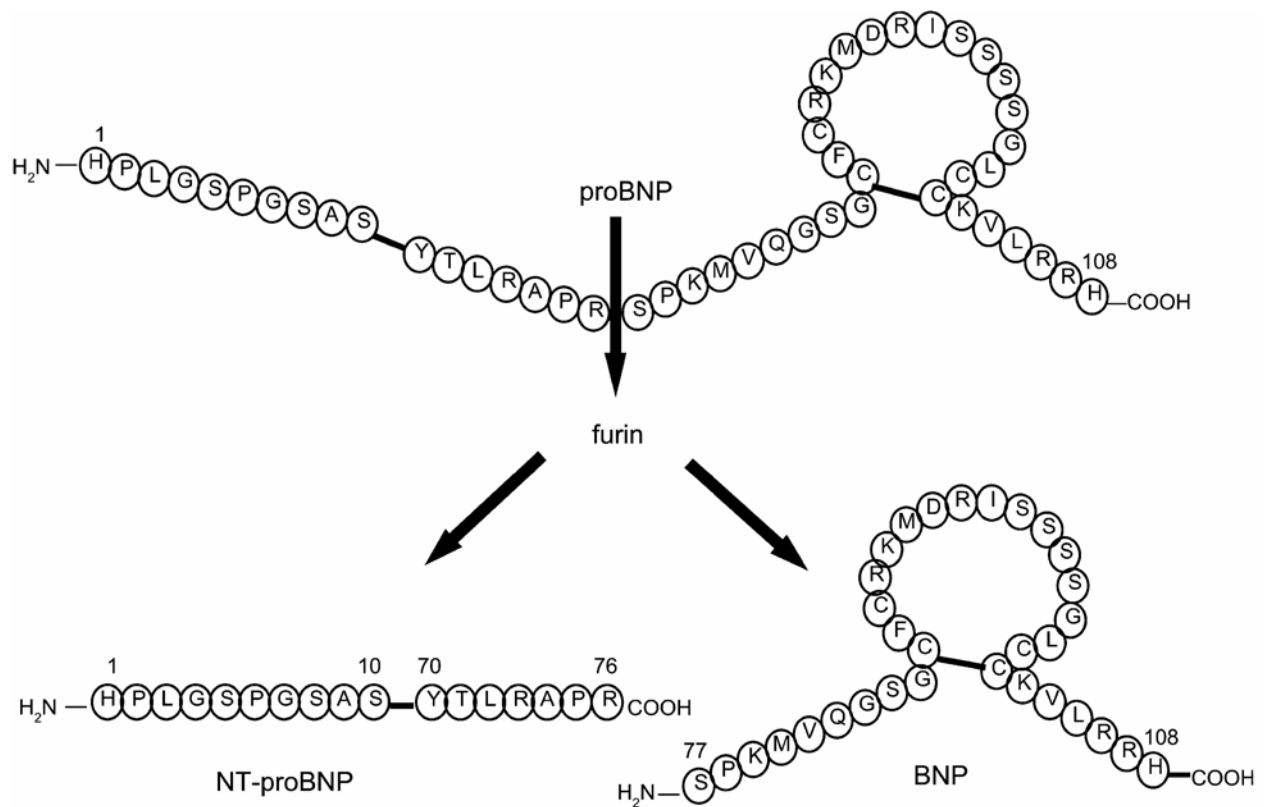


Abbildung 1: Struktur und Aminosäurefolge von proBNP, NT-proBNP und BNP

ANP und BNP sind die Mediatoren des kardioendokrinen Systems. Beide Hormone werden unter physiologischen Bedingungen in geringen Mengen im Bereich der Herzvorhöfe synthetisiert, gespeichert und in den Blutkreislauf sezerniert. BNP wird zusätzlich durch Kardiomyozyten und in geringerem Ausmaß durch Fibroblasten der Ventrikel produziert und freigesetzt. (Hall 2004)

### 1.3.3 Die Regulation und die Effekte des kardioendokrinen Systems

Hauptsekretionsreiz für ANP und BNP ist eine Dehnung der Wand der Herzvorhöfe oder der Ventrikel. Die Dehnung der Wand des rechten Vorhofes ist ein Maß für den Füllungszustand des venösen Kreislaufsystems und damit für den Flüssigkeitshaushalt des Körpers. Unter physiologischen Bedingungen führt eine Flüssigkeitsbelastung des Kreislaufes zu einer Dehnung der Vorhofwand, worauf ANP und BNP aus Speichervesikeln in das Blutsystem ausgeschüttet werden und die Synthese dieser Hormone gesteigert wird. Die Kinetik der Synthese und Freisetzung beider Peptide unterscheidet sich. Als weitere Sekretionsreize sind eine kardiale Hypoxie auch ohne

Dehnungsreiz (Hopkins 2004) und eine hormonelle Stimulation, die parakrin, möglicherweise aber auch endokrin vermittelt sein kann, durch Katecholamine, Angiotensin II und Endothelin beschrieben. (Harada 1998)

Beide Peptide, ANP und BNP, wirken an verschiedenen Organen über membrangebundene, an eine Guanylzyklase gekoppelte Rezeptoren, die zyklisches GMP als intrazellulären Messenger generieren. Es sind bislang zwei wirkungsvermittelnde Rezeptortypen, NPR Typ A und NPR Typ B bekannt, wobei die Affinität von ANP und BNP zu diesen Rezeptoren und damit das Wirkprofil unterschiedlich ist. Ein weiterer Rezeptor, NPR Typ C, scheint die Wirkstoffmoleküle ohne Auslösung einer Stimulation zu binden und damit eine inhibitorische Funktion zu besitzen. Die Rezeptoren finden sich in Geweben und Zellen mehrerer Organe, so am Glomerulum- und Tubulusapparat der Niere, an kardialen Myozyten und Fibroblasten, an Gefäßen und auch im Gehirn. Die Wirkungen sind vielgestaltig. Eine Ausschüttung von ANP und BNP führt zu einer Hemmung der Renin- und Aldosteronproduktion und zu einer deutlichen Vermehrung der Diurese und Natriumausscheidung, zu einer Vasodilatation mit konsekutiver Hypotonie sowie zu einer Hemmung des Wachstums kardialer und vaskulärer Myozyten im Sinne einer antifibrotischen Wirkung. (Das 2009, Hall 2004, Lee 2007) Durch den diuretischen Effekt wird die Flüssigkeitshomöostase des Körpers wiederhergestellt und der Regelkreis damit geschlossen. Die wachstumshemmende Wirkung auf Myozyten und Fibroblasten mindert innerhalb der physiologischen Grenzen des Systems den dehnungs- und somit belastungsinduzierten Proliferationsreiz und verhindert strukturell ungünstige Folgen für die Herz- und Gefäßmuskulatur.

Die Clearance und Inaktivierung der ANP- und BNP-Moleküle unterliegt mehreren Mechanismen, die dadurch Einfluss auf Plasmaspiegel, Wirkdauer und Halbwertszeiten entfalten. Zum einen ist sie Folge der Rezeptorbindung, ob mit Wirkungsvermittlung an NPR Typ A und Typ B oder ohne Wirkungsvermittlung bei Bindung an NPR Typ C. Zum anderen erfolgt eine proteolytische Spaltung der natriuretischen Peptidmoleküle durch Peptidasen vor allem in metabolisch aktiven Organen, hier wird vorrangig die neutrale Endopeptidase (NEP 24.11) beschrieben. (Smith 2000) Außerdem werden die natriuretischen Peptide renal ausgeschieden. (Hall 2004)

### **1.3.4 Einflüsse auf die Plasmaspiegel von BNP und NT-proBNP**

Neben den bereits beschriebenen physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen gibt es weitere Einflussfaktoren, die die Höhe der Plasmaspiegel von BNP und NT-proBNP und deren Relation zueinander mitbestimmen und deren Kenntnis für die korrekte Interpretation in einer konkreten klinischen Situation erforderlich ist.

Schon beim Gesunden finden sich erhebliche Unterschiede zwischen den Plasmakonzentrationen von BNP und NT-proBNP.

Im Unterschied zu BNP wird das biologisch inaktive NT-proBNP nicht durch Rezeptorbindung inaktiviert, da NT-proBNP zu keinem der drei Rezeptortypen Affinität zeigt. Auch die Inaktivierung durch die NEP 24.11 ist BNP vorbehalten. Der wichtigste bekannte Clearancemechanismus für NT-proBNP ist die renale Exkretion. Darüber hinaus scheint auch ein Abbaumechanismus im Nierenparenchym eine Rolle zu spielen. (Hall 2005)

So entstehen nach Spaltung des proBNP in BNP und NT-proBNP zwar beide Peptidmoleküle in äquimolaren Anteilen, da aber für BNP neben der renalen Exkretion noch zusätzliche Clearancemechanismen existieren, resultiert für BNP eine kürzere Plasmahalbwertszeit (ca. 20 min für BNP, ca. 25 – 70 min für NT-proBNP). (Mair 2008) Konsekutiv lassen sich für NT-proBNP bei ein und demselben Patienten zwei- bis zehnfach höhere Plasmaspiegel als für BNP detektieren. (Hall 2004)

In mehreren Studien wurden zudem Abhängigkeiten der BNP- und NT-proBNP-Plasmaspiegel von Alter, Geschlecht und Körpergewicht der Probanden nachgewiesen. In der Framingham-Population findet sich eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen ANP beziehungsweise BNP-Werten im Plasma und dem Körpergewicht von gesunden Probanden. Die Ursachen dafür sind noch weitgehend ungeklärt. Neben einer erhöhten Clearance infolge von vermehrt in Adipozyten nachweisbaren inaktivierenden Rezeptoren des Typs NPR-C scheint zudem eine verminderte Synthese und Sekretion vorzuliegen, da auch die Plasmakonzentrationen des NT-proBNP und des N-terminalen ANP vermindert sind. Trotz der niedrigeren Plasmaspiegel bleibt die diagnostische Aussagefähigkeit auch bei übergewichtigen Patienten mit einer Herzinsuffizienz erhalten. (Bayes-Genis 2007, Wang 2004)

Ebenfalls in einer großen Stichprobe gesunder Probanden der Framingham-Population konnten Wang et al. signifikant höhere Plasmawerte für BNP und NT-proBNP bei Frauen und mit steigendem Lebensalter nachweisen (Wang 2002). Die gleichen

Abhängigkeiten zeigten sich auch an der noch größeren Studienpopulation von Redfield et al (Redfield 2002). Die Erhöhung der BNP- und NT-proBNP-Werte bei gesunden Frauen könnte hormonell mitbedingt sein, in der letztgenannten Studie zeigten sich signifikant erhöhte Werte für Frauen, die eine progesteronhaltige Hormonsubstitutionstherapie erhalten. Diese These wird auch durch eine neuere Studie von Yasui et al. gestützt, in der umgekehrt ein Abfall der NT-proBNP-Werte unter medikamentösem Hormonentzug beobachtet wird (Yasui 2009).

Die Ursachen für die erhöhten BNP- und NT-proBNP-Werte bei gesunden Probanden im Alter sind bislang nicht geklärt. Die Erhöhung zeigte Signifikanzniveau auch dann, wenn subklinische Veränderungen von Nierenfunktion, diastolischer Funktion, linksventrikulärer Dimension und Masse und des linksatrialen Volumens ausgeschlossen wurden.

Trotz der beschriebenen Einflüsse von Geschlecht und Alter auf die Höhe der BNP- und NT-proBNP-Werte bleibt die diagnostische Wertigkeit dieser Parameter in der Beurteilung der Herzinsuffizienz erhalten. Diese Einflüsse finden allerdings ihre Konsequenz in der Festlegung von geschlechts- und teilweise auch altersabhängigen Referenzwerten, wobei aber auch Unterschiede zwischen den mittlerweile zahlreichen handelsüblichen Messkits zu berücksichtigen sind. (Costello-Boerrigter 2006, Hogenhuis 2005, Loke 2003, Redfield 2002, Wang 2002)

Zusätzlich zum ‚kardialen Wandstress‘ und zu den geschilderten physiologischen Ursachen für Veränderungen der Plasmaspiegel von BNP und NT-proBNP sind weitere Erkrankungen bekannt, die erhöhte Werte der natriuretischen Peptide bedingen.

So ist der Einfluss der Nierenfunktion auf die Höhe der Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide Gegenstand zahlreicher Publikationen. Mit Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei einer chronischen Niereninsuffizienz steigen die Plasmaspiegel von BNP und NT-proBNP an, es findet sich eine strenge inverse Korrelation, die für NT-proBNP stärker ausgeprägt ist als für BNP (Anwaruddin 2006, Vickery 2005). Die fraktionierte renale Clearance unterscheidet sich allerdings auch mit zunehmender Ausprägung der Niereninsuffizienz für BNP und NT-proBNP nicht, da beide Substanzen ein ähnlich geringes Molekulargewicht aufweisen (van Kimmenade 2009). Die Ursache für den scheinbar höheren Einfluss der Niereninsuffizienz auf NT-proBNP liegt in den bereits oben beschriebenen alternativen Clearancemechanismen für BNP, die mit abfallender renaler Exkretion an Gewicht gewinnen.

Bei dialysepflichtigen Patienten zeigen die durchweg erhöhten BNP- und NT-proBNP-Werte unter Dialyse eine deutliche Regredienz, steigen aber im dialysefreien Intervall wieder an. Nach einer erfolgreichen Nierentransplantation resultiert in der Regel eine Normalisierung der Werte der natriuretischen Peptide, sofern keine andere ursächliche Erkrankung vorliegt. (Horl 2005) Da eine chronische Niereninsuffizienz einen wichtigen Risikofaktor für das gesamte Spektrum kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt und andererseits eine chronische Herzinsuffizienz häufig Nierenfunktionsstörungen nach sich zieht, findet sich nicht selten eine epidemiologisch und pathophysiologisch bedingte Komorbidität mit beiderseitigem Einfluss auf die Höhe der Plasmaspiegel von BNP und NT-proBNP (Luchner 2002, McCullough 2003). Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass deutlich erhöhte NT-proBNP-Werte in Verbindung mit einer eingeschränkten GFR einen hohen prädiktiven Aussagewert hinsichtlich der kurzfristigen Prognose der Herzinsuffizienz besitzen (Madsen 2007, van Kimmenade 2006).

Auch bei Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz und, dadurch bedingt, erhöhten Plasmaspiegeln von BNP und NT-proBNP bleibt deren Aussagefähigkeit bezüglich einer linksventrikulären Dysfunktion erhalten (DeFilippi 2008). Allerdings kann durch die Nutzung nierenfunktionsadaptierter Grenzwerte der prädiktive Wert beider Herzinsuffizienzmarker noch deutlich verbessert werden (Chenevier-Gobeaux 2005, Luchner 2005).

Neben der Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz gibt es weitere Erkrankungen, die mit einer Erhöhung von BNP und NT-proBNP einhergehen können, dies sind zum einen primär kardiale Erkrankungen wie akutes Koronarsyndrom, linksventrikuläre Hypertrophie, diastolische Dysfunktion, Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankungen und restriktive Kardiomyopathien, zum anderen primär extrakardiale Krankheitsentitäten wie die pulmonale Hypertonie, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, die Lungenarterienembolie, Leberzirrhose sowie entzündliche oder septische Krankheitsverläufe (Burke 2007).

### **1.3.5 Bestimmungsverfahren für BNP und NT-proBNP**

In der Literatur werden zahlreiche Methoden zur Bestimmung von BNP oder NT-proBNP beschrieben. Sie beruhen auf der antikörpervermittelten Detektion des nachzuweisenden Substrates mit anschließender Quantifizierung über ein radioaktives,

photometrisches oder chemilumineszenzgestütztes Nachweisverfahren (RIA, ELISA, ECLIA). Die einzelnen Testverfahren unterscheiden sich unter anderem im Messbereich, der Empfindlichkeit, den Referenzwerten, der Praktikabilität und im Preis. Genauigkeit und Zuverlässigkeit sind in mehreren Vergleichsstudien als durchgehend gut beschrieben worden. Insbesondere für Verlaufsbestimmungen und Therapiekontrollen wird die Verwendung ein und desselben Testverfahrens unter vergleichbaren Blutentnahmebedingungen mit Einhaltung einer kurzen Ruhezeit für den Patienten von ca. 10 bis 15 min empfohlen. (Mair 2005, Sullivan 2005, Yeo 2005)

#### **1.4 Echokardiografie und NT-proBNP in der Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz**

Eine Quantifizierung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion (HFREF) ist nichtinvasiv über die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) im Rahmen der Routineechokardiografie möglich. Die natriuretischen Peptide (BNP und das hormonell inaktive NT-proBNP) zeigen bei der HFREF signifikant erhöhte Plasmaspiegel (de Lemos 2003, Goetze 2006). Zudem lässt sich eine signifikante inverse Abhängigkeit der NT-proBNP-Werte von der Höhe der linksventrikulären Ejektionsfraktion zeigen (Al-Meslmani 2005).

Bei einer rein diastolischen Herzinsuffizienz, einer HFNEF, ist definitionsgemäß die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nicht vermindert. Dennoch kommt es aufgrund einer gestörten Füllung des linken Ventrikels zu einer absoluten Reduktion des linksventrikulären Schlagvolumens mit Rückstau von Blut in den Lungenkreislauf und bei entsprechender Ausprägung zur Ausbildung klinischer Herzinsuffizienzzeichen wie Dyspnoe, Flüssigkeitsüberladung des Körpers und Müdigkeit. Das Ausmaß der diastolischen Füllungsbehinderung des linken Ventrikels lässt sich über die Höhe des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP) quantifizieren, ein Ansteigen über 16 mmHg ist Ausdruck einer diastolischen Dysfunktion. Die direkte Messung des LVEDP ist nur mittels Linksherzkatheterisierung möglich. Der bei Beachtung einiger Limitierungen gut korrelierende mittlere pulmonalkapilläre Verschlussdruck (mPCWP) muss über eine Rechtsherzkatheterisierung abgeleitet werden. Bei beiden Verfahren handelt es sich um apparativ und personell aufwendige und mit einer erhöhten

Invasivität belastete Untersuchungen, die, bei Erfordernis, in der Abfolge des diagnostischen Procedere weiter hinten angesiedelt sind.

Nichtinvasiv ableitbare konventionell-echokardiografische Parameter der diastolischen Funktion (siehe Kapitel 1.1.3.) sind für sich genommen eingeschränkt aussagefähig und gestatten, bei entsprechender Klinik und erhaltener LVEF, allenfalls in Kombination mit der E/E'-Ratio die Diagnose, aber keine Quantifizierung einer diastolischen Herzinsuffizienz respektive HFNEF (Paulus 2007). Die E/E'-Ratio aber, als der Quotient aus der Geschwindigkeit des frühen transmitralen Einstromes und der frühen TDI-basiert gemessenen Kontraktionsgeschwindigkeit in Höhe des Mitralklappenringes zeigt eine gute Korrelation zu den linksventrikulären Füllungsdrücken und ist durch die Echokardiografie nichtinvasiv bestimmbar. Eine diastolische Herzinsuffizienz wird bei einer E/E'-Ratio größer 15 diagnostiziert und ist unwahrscheinlich bei einer E/E'-Ratio kleiner 8. Ein Wert zwischen 8 und 15 ist verdächtig, aber diagnostisch nicht zwingend für das Vorliegen einer HFNEF. (Khouri 2004, Nagueh 1997)

Auch bei der HFNEF lassen sich erhöhte Werte für BNP und NT-proBNP messen, wenn auch in geringerer Ausprägung als bei der HFREF (Lubien 2002, Tschope 2005).

Während die Gewebedoppler-basierte Messung der myokardialen Kontraktionsgeschwindigkeit (TVI) schon längere Zeit etabliert ist, zum Beispiel zur Generierung der E/E'-Ratio, sind die sehr empfindlichen, ebenfalls Gewebedoppler-basierten Verfahren Strain und Longitudinal Displacement (siehe Kapitel 1.2.3.) in ihrer Aussagefähigkeit für die diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels noch kaum untersucht (Sutherland 2004). Strain zeigt erniedrigte Messwerte bei der systolischen Dysfunktion (Heimdal 1998, Yu 2007). Longitudinal Displacement korreliert mit der longitudinalen systolischen Funktion, eine Messung dieses Parameters bei der isolierten diastolischen Dysfunktion ist bislang ebenfalls noch nicht erfolgt (Borges 2003).

## **2 Aufgabenstellung**

Mit dieser Studie wollen wir den diagnostischen Wert von NT-proBNP und dessen Korrelation mit den Befunden der Gewebedoppler-Echokardiografie (Strain Imaging, Longitudinal Displacement, E/E') bei der diastolischen und systolischen Herzinsuffizienz untersuchen. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass die Einbeziehung dieser Parameter die Diagnosestellung und die Schweregradbestimmung der HFREF und der HFNEF verbessern kann.



## **3 Methodik**

### **3.1 Patienten und Basisdiagnostik**

In der vorliegenden prospektiven monozentrischen Studie (Patienteneinschluss von Februar bis November 2005) wurden 137 klinisch stabile, sowohl ambulant, als auch stationär betreute Patienten der medizinischen und chirurgischen Kliniken, sowie der neurologischen Klinik eingeschlossen, bei denen die Indikation zur Durchführung einer Echokardiografie bestand.

Ausschlusskriterien waren Vorhofflimmern, relevante Herzklappenerkrankungen, geringgradige Mitral- oder Aortenvitien führten nicht zum Ausschluss, implantierte Herzklappenprothesen, eine primäre pulmonalarterielle Hypertonie, Myokardinfarkt-ereignisse weniger als 3 Monate vor Studieneinschluss, eine terminale Niereninsuffizienz und Serumkreatininwerte größer als 2,5 mg/dl, eine bestehende Schwangerschaft und ein Lebensalter unter 18 Jahren.

Es wurden anamnestische, klinische, laborchemische und echokardiografische Daten bei insgesamt 172 Patienten erhoben, die Datensätze von 137 Patienten fanden Eingang in die vorliegende Untersuchung. 20 Patienten wiesen echokardiografisch als Ausschlusskriterium eine pulmonale Hypertonie auf. Bei den verbleibenden 15 Patienten lag ein Vorhofflimmern oder Vorhofflattern vor, es bestand eine höhergradige Niereninsuffizienz oder es fehlten wichtige Daten.

Nach Aufklärung über die Studiendurchführung erfolgte für jeden Patienten die schriftliche Dokumentation des Einverständnisses zur Studienteilnahme. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Charité genehmigt.

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientengruppen erfassten wir an Basisdaten Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht, Herzfrequenz, diastolischen und systolischen Blutdruck sowie anamnestische Daten hinsichtlich vorbestehender Herzkrankheiten und koronare und vaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Nikotinabusus.

Die Blutabnahme für die NT-proBNP-Bestimmung erfolgte nach der echokardiografischen Untersuchung, damit war eine ausreichende Ruhezeit für den Patienten vor der Blutentnahme gewährleistet. Das entnommene Vollblut wurde zentrifugiert und das Serum unverzüglich bei - 80°C eingefroren. Die Messung der NT-proBNP-Werte in den gesammelten Proben wurde an einem Elecsys-2010-Analyser (Elecsys proBNP, Roche Diagnostics, Deutschland entsprechend Sokoll 2004) vorgenommen. Die Untersucher, die die Echokardiografien durchführten, hatten keine Kenntnis der Ergebnisse der NT-proBNP-Messungen.

Zusätzlich wurden ausgewählte Routinelaborparameter (Hämoglobin, Kreatinin, C-reaktives Protein), die in zeitlicher Nähe zur Durchführung der Echokardiografie und NT-proBNP-Probengewinnung bestimmt wurden, erfasst und zur Ermittlung bestehender Ausschlusskriterien sowie für die Charakterisierung des Einflusses der Nierenfunktion auf die NT-proBNP-Werte ausgewertet. Die Kreatinin-Clearance-Berechnung erfolgte entsprechend den Empfehlungen der National Kidney Foundation mit der Cockcroft-Gault-Formel (Cockcroft 1976, 2002).

### **3.2 Echokardiografische Untersuchungen**

Die transthorakale Echokardiografie wurde entsprechend den Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie (Sahn 1978) und unter Nutzung eines Echokardiografiegerätes Vivid 7 Dimension (M3S 1,5-4,0 MHz Schallkopf, GE Vingmed, Horton, Norwegen) durchgeführt.

Die Parameter der konventionellen Echokardiografie (unter anderem LVEDD, LVESD, PAP, Septumdicke, Hinterwanddicke, E, A) wurden über die geräteinternen Messprogramme ermittelt, abgeleitete Parameter (LVEF, transmitrales Einstromprofil E/A) über hinterlegte Routinen berechnet und gespeichert. Anschließend nahm der Untersucher eine zusammenfassende Bewertung vor, die im Untersuchungsbefund dokumentiert wurde.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde nach Simpson berechnet (Schiller 1989). Eine normale LVEF wurde entsprechend definiert als  $\geq 55\%$ , als mäßiggradig eingeschränkte LVEF wurde ein Wert zwischen 30 und kleiner 55 % gesehen und eine schwer eingeschränkte LVEF wurde bei Werten kleiner als 30 % konstatiert (Lang 2005).

Die linksventrikuläre Masse wurde entsprechend der ASE-Cube Methode (Devereux 1986) bestimmt:

$$\text{LV-Masse [g]} = 1,04 * ((\text{LVEDD} + \text{Septumdicke} + \text{Hinterwanddicke})^3 - \text{LVEDD}^3)$$

Der linksventrikuläre Massenindex ergibt sich durch Bezug der linksventrikulären Masse auf die Körperoberfläche. Die Verkürzungsfraction oder *fractional shortening* als ein, neben der LVEF, weiterer Parameter der linksventrikulären Funktion ergibt sich als Differenz zwischen LVESD und LVEDD bezogen auf 100 %.

Zusätzlich zu den Parametern der konventionellen Echokardiografie ermittelten wir Gewebedoppler-basierte Messwerte. Dafür wurden während der echokardiografischen Untersuchung im apikalen Vier-Kammer-Blick zusätzlich 3 Herzzyklen als Videosequenz aufgezeichnet und digital auf magneto-optischen Disks archiviert. Der interessierende Parameter der Gewebedoppler-Verfahren Strain, Tissue Tracking und Tissue Velocity Imaging (TVI) wird hierbei in einer morphologisch dem bewegten B-Bild innerhalb eines Herzzyklus entsprechenden Darstellung farblich kodiert. Einen Eindruck der dabei generierten Bilder für die drei genannten Verfahren vermitteln Abbildung 2 bis Abbildung 5.

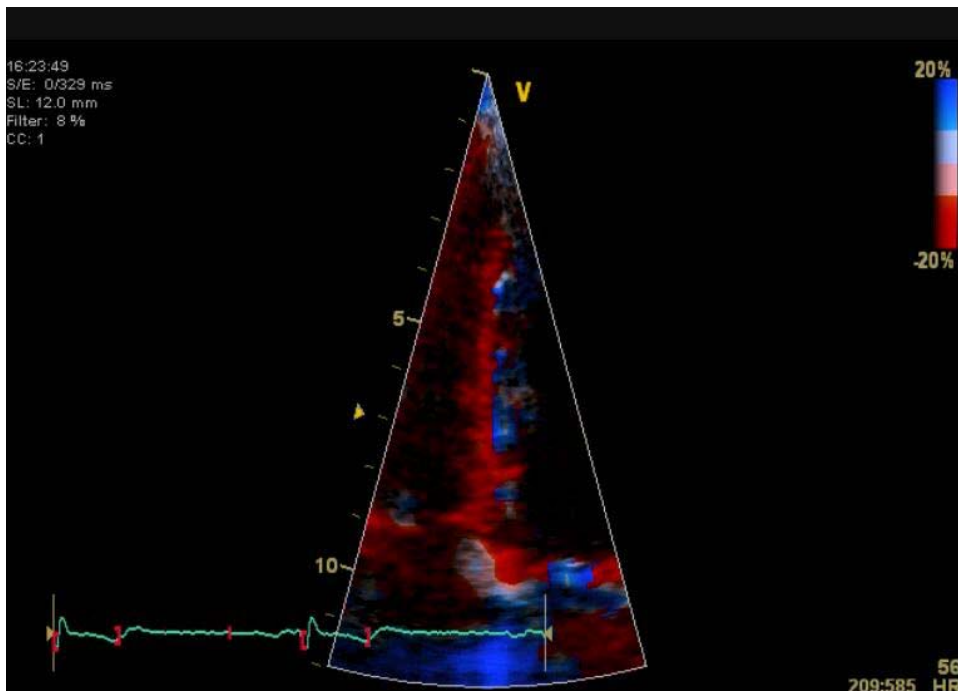


Abbildung 2: Einzelbildaufnahme einer TDI-Darstellung des interventrikulären Septums, aufgenommen im 4-Kammer-Blick mit der GE Vingmed Vivid 7

Anschließend erfolgte die Analyse der aufgezeichneten Sequenzen auf einer Workstation des Typs EchoPac PC Dimension (GE Vingmed, Horton, Norwegen).

Wir bestimmten die Gewebedoppler-basierten Parameter der diastolischen Funktion TVI E und TVI A im Bereich des basalen Septums und des linkslateralen Myokards in Höhe des Mitralklappenringes und berechneten die Quotienten  $E/E'$  und  $E'/A'$ . Analog wurden die Mittelwerte der systolischen Kontraktionsgeschwindigkeiten TVI S (Peak Systolic Velocity) basal-septal und basal-links-lateral sowie die Strain- und Tissue Tracking Werte an den genannten Lokalisationen gemessen.

Dafür wurde nach dem Importieren der Ausgangssequenzen der drei Tissue Doppler Darstellungen in die Analysesoftware ein *Region of Interest* (ROI) an den genannten Lokalisationen basal-septal und basal-links-lateral definiert und diese im Verlauf des Herzzyklus der Myokardbewegung nachgeführt. Die Software generiert aus den Parameterwerten an der *Region of Interest* eine grafische Darstellung des Parameterverlaufes in Abhängigkeit vom Zeitpunkt innerhalb des Herzzyklus. Aus diesem Kurvenverlauf kann der Wert des Parameters an definierten Punkten ermittelt werden. Die Position der interessierenden Messpunkte ist in Abbildung 3 bis Abbildung 5 veranschaulicht.

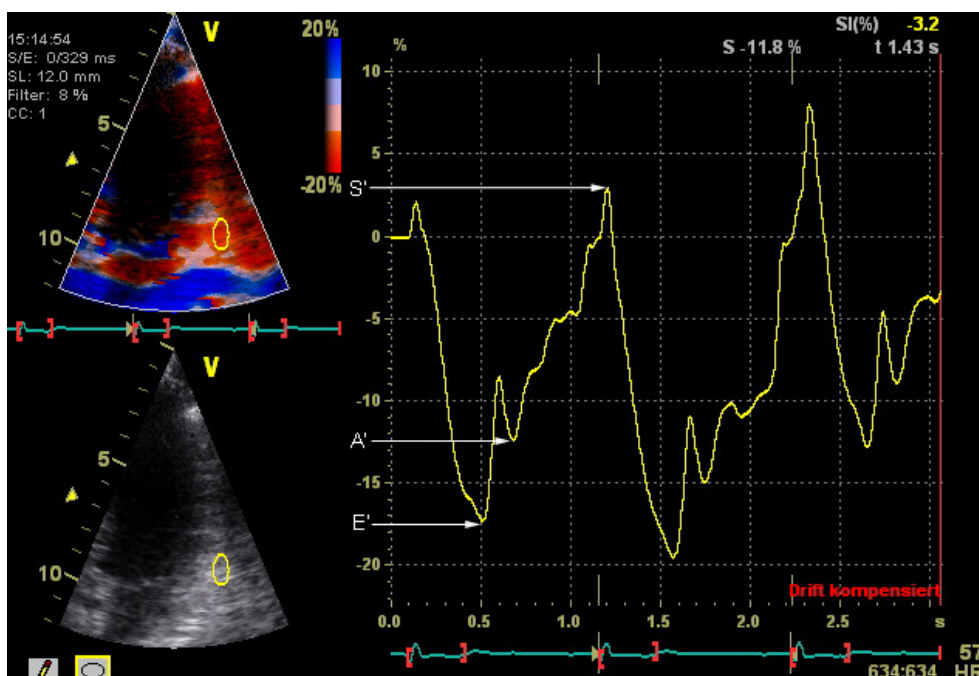


Abbildung 3: Einzelbildaufnahme einer TVI-Darstellung des interventrikulären Septums mit ROI und Kurvendarstellung des Parameterverlaufs in Abhängigkeit von der Zeit. S', A' und E' veranschaulichen die Messpunkte für die Bestimmung dieser Parameter

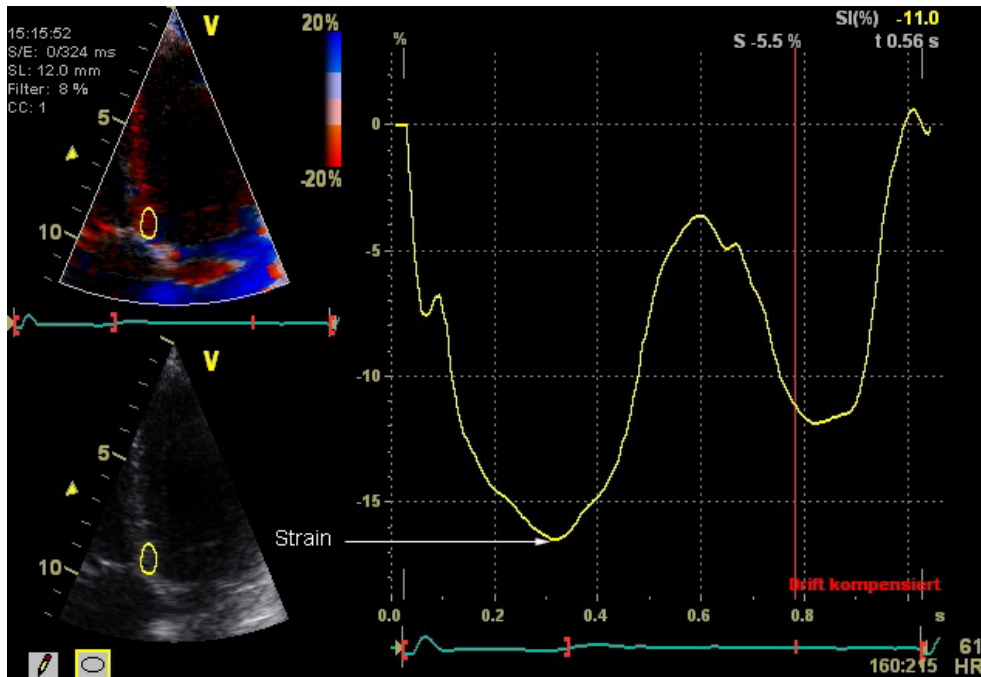


Abbildung 4: Einzelbildaufnahme einer Strain-Darstellung des interventrikulären Septums mit ROI und Kurvendarstellung des Parameterverlaufs in Abhängigkeit von der Zeit. ‚Strain‘ veranschaulicht den Messpunkt für die Bestimmung dieses Parameters

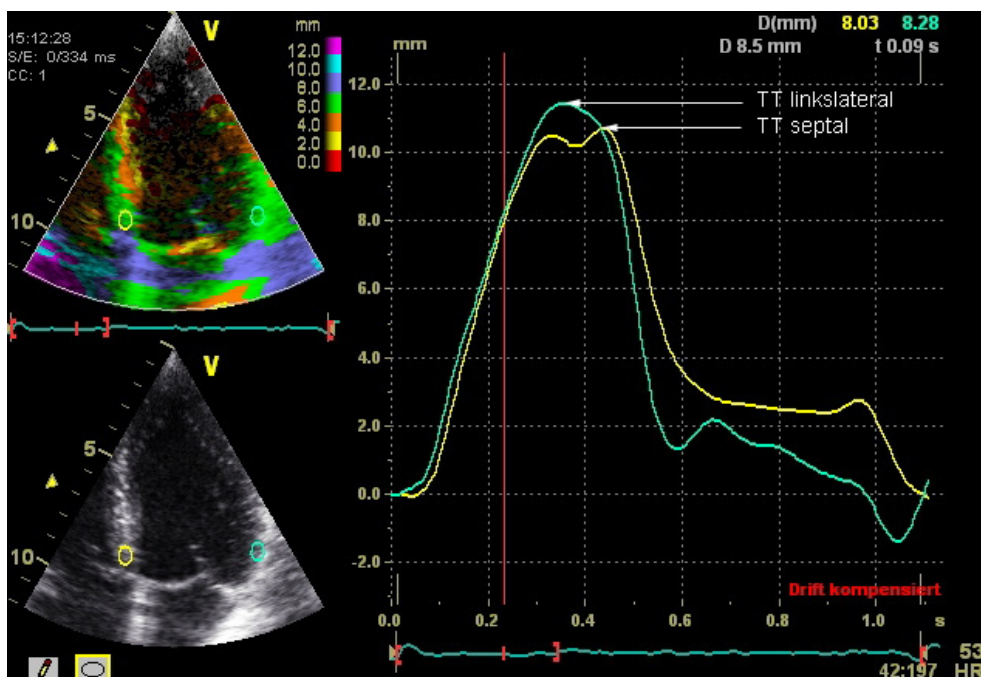


Abbildung 5: Einzelbildaufnahme einer Tissue Tracking Darstellung (Longitudinal Displacement) des interventrikulären Septums und der linksventrikulären Wand mit ROI und Kurvendarstellung der Parameterverläufe in Abhängigkeit von der Zeit. ‚TT linkslateral‘ und ‚TT septal‘ veranschaulichen die Messpunkte für die Bestimmung dieser Parameter

Die diastolische Dysfunktion wurde entsprechend den ESC-Leitlinien (Sohn 1997) anhand der echokardiografisch ermittelten Daten definiert mit einer normalen LVEF ( $\geq 55\%$  entsprechend Lang 2005),  $E/E' > 10$  (Khoury 2004, Nagueh 1997) und  $E/A < 1$  (Perez-David 2005, Sohn 1997). Der transmitrale Fluss und die Gewebedoppler-Parameter wurden anhand alterskorrigierter Werte in Anlehnung an Perez-David et al. und Bess et al. beurteilt (Bess 2006, Perez-David 2005, Sohn 1997).

Die Patienten wurden klassifiziert als Kontrollpatienten (Gruppe 1), als Patienten mit einer HFNEF bei definitionsgemäß erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion  $\geq 55\%$  (Gruppe 2) und als Patienten mit einer HFREF mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion  $< 55\%$  (Gruppe 3).

### **3.3 Bestimmung von N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)**

Die NT-proBNP-Werte in den gesammelten und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagerten Serumproben der Patienten wurde unter Verwendung des Elecsys® proBNP-Assays, eines kommerziell erhältlichen Elektrochemilumineszenz-Sandwich-Immunoassay (ECLIA) der Firma Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Deutschland) bestimmt (Sokoll 2004). Die einzelnen Schritte der Probenverarbeitung und die Messung erfolgten vollautomatisch auf einem Elecsys-2010-Analyser des gleichen Herstellers.

Zuerst wird die Serumprobe ( $20\ \mu\text{l}$ ) für 9 Minuten mit zwei polyklonalen Antikörpern gegen Epitope in der N-terminalen (Aminosäure 1 – 21) und C-terminalen (Aminosäure 39 – 51) Region des NT-proBNP inkubiert. Es handelt sich um Schafsantikörper, von denen der eine mit Biotin, der andere mit Ruthenium markiert ist. Aus dieser ersten Inkubation resultiert ein Sandwichkomplex.

Durch Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln wird der Sandwich-Komplex während einer erneuten Inkubationszeit von 9 Minuten über den biotinylierten Antikörper an die Festphase der Mikropartikel gebunden und die Reaktionslösung anschließend in die Messzelle überführt. Hier wird der Streptavidin-markierte Sandwichkomplex magnetisch an der Oberfläche einer Platinelektrode fixiert und daraufhin durch einen Waschschrift überschüssige Lösung entfernt.

Nach Zugabe einer definierten Pufferlösung wird durch Anlegen einer elektrischen Spannung eine Chemilumineszenz-Emission induziert, deren Intensität dem NT-

proBNP-Gehalt der Ausgangsprobe proportional ist. Diese wird durch einen Photomultiplier detektiert.

Der Messbereich des Verfahrens liegt zwischen 5 pg/ml und 53000 pg/ml, die untere Nachweisgrenze wurde bei 3,4 pg/ml festgesetzt.

Analytisch gibt es keine Kreuzreaktionen (< 0,001 %) zwischen ANP, NT-proBNP und BNP, keine Interferenzen und keinen *high-dose* Hook-Effekt bis zu Konzentrationen von 373000 pg/ml. Mit Medikamenten konnten keine Interferenzen festgestellt werden. (Roche Diagnostics GmbH 2002)

### **3.4 Statistik**

Die statistischen Berechnungen wurden unter Verwendung von SPSS (Version 12.0, Chicago, Ill, USA) durchgeführt. Die deskriptive Statistik der parametrischen Variablen erfolgte unter Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung. Nichtparametrische Variablen wurden durch den Median und die Angabe des interquartilen Bereiches zwischen 25. und 75. Perzentile charakterisiert.

Für den Vergleich der echokardiografischen Parameter zwischen den einzelnen Patientengruppen verwendeten wir den Wilcoxon Test für nichtparametrische Daten. Der Vergleich gegen die Kontrollgruppe erfolgte mit dem Dunnett Test (Dunnett 1957). Dichotome Daten wurden mittels des Chi<sup>2</sup>-Tests analysiert. Als Signifikanzniveau wurde  $p = 0,05$  gewertet.

Die *Receiver Operator Characteristics* Analysen (ROC) wurden zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert und des optimalen cut-off-Wertes (Youden 1950) von NT-proBNP für die Detektion einer HFNEF und einer HFREF verwendet.

## 4 Beschreibung der Ergebnisse

### 4.1 Basischarakteristika der Patienten

Es wurden 137 Patienten eingeschlossen. 42 Patienten hatten eine normale systolische und diastolische Funktion (Gruppe 1 - Kontrollgruppe), 43 Patienten zeigten eine diastolische Dysfunktion (Gruppe 2 – HFNEF) und 52 Patienten eine verminderte linksventrikuläre Funktion, die wir in Anlehnung an Lang et al. (Lang 2005) mit einer LVEF von < 55 % definierten (Gruppe 3 – HFREF).

Die Basischarakteristika der Patienten sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Die Patientengruppen unterscheiden sich in fast allen Einzelcharakteristika, abgesehen von Herzfrequenz, Blutdruck, Nikotinabusus, CrP- und Hämoglobinwert signifikant voneinander (Kruskal-Wallis- und Dunnett-Test für parametrische Daten, Fisher-Test oder  $\chi^2$ -Tests für binäre oder dichotome Daten).

Der Mittelwert des Lebensalters der Patienten in den Gruppen 2 und 3 ist signifikant unterschiedlich zu dem der Patienten in Gruppe 1. Über alle Gruppen gerechnet überwiegt der Anteil der männlichen Patienten. Insbesondere in der Gruppe 3 (HFREF) finden sich überwiegend Männer (82,7 %).

Da die Einteilung in die Gruppen entsprechend dem Vorliegen einer diastolischen (HFNEF) oder systolischen Herzinsuffizienz (HFREF) erfolgte, finden sich erwartungsgemäß signifikante Unterschiede hinsichtlich bekannter, für eine Herzinsuffizienz prädisponierender Faktoren zwischen den einzelnen Gruppen. Ebenso steigt mit dem Lebensalter signifikant der Anteil von Patienten, bei denen sich anamnestisch chronische Erkrankungen, wie zum Beispiel Nierenfunktionsstörungen, eine koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie eruieren lassen (Statistische Auswertung durch Spearman Rangkorrelationskoeffizienten – Daten nicht gezeigt).



Tabelle 1: Basisdaten der Patienten (Angabe Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, für dichotome Variablen in Klammern Angabe des Anteils in Prozent)

	Alle Patienten (n=137)	Gruppe 1 Normal- patienten (n=42)	Gruppe 2 Diastolische Dysfunktion (n=43)	Gruppe 3 Systolische Dysfunktion (n=52)	p Gruppe 2/ Gruppe 3 vs. normal
Männer (%)	88 (64,2)	23 (54,8)	23 (53,5)	43 (82,7)	1,00 / <u>0,0059</u>
Alter [Jahre]	53,8 $\pm$ 18,1	37,8 $\pm$ 15,9	62,7 $\pm$ 12,5	59,5 $\pm$ 15,2	<u>&lt;0,0001</u> / <u>&lt;0,0001</u>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,54 $\pm$ 4,36	23,8 $\pm$ 3,4	26,5 $\pm$ 3,8	26,2 $\pm$ 5,1	<u>0,011</u> / <u>0,018</u>
CrP [ $\mu$ g/l]	1,88 $\pm$ 4,12	2,7 $\pm$ 6,7	1,5 $\pm$ 2,7	1,6 $\pm$ 1,8	0,97 / 0,38
Hb [mg/dl]	13,77 $\pm$ 1,86	13,8 $\pm$ 1,6	13,7 $\pm$ 2,0	13,8 $\pm$ 1,9	0,91 / 0,98
Kreatinin- Clearance [ml/min]	87,48 $\pm$ 37,89	107,9 $\pm$ 28,6	82,1 $\pm$ 35,0	78,5 $\pm$ 41,3	<u>0,003</u> / <u>0,0002</u>
Herzfrequenz [/min]	71,6 $\pm$ 13,6	68,3 $\pm$ 13,9	73,1 $\pm$ 13,1	73,5 $\pm$ 13,5	0,68 / 0,17
Systolischer Blutdruck [mmHg]	124,0 $\pm$ 22,2	123,0 $\pm$ 14,2	136,8 $\pm$ 25,7	115,4 $\pm$ 19,4	<u>0,01</u> / 0,19
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	75,0 $\pm$ 12,3	75,4 $\pm$ 10,5	80,0 $\pm$ 12,7	71,2 $\pm$ 12,0	0,21 / 0,23
Koronare Herzkrankheit (%)	41 (30,2)	1 (2,7)	10 (24,4)	28 (54,9)	<u>0,0077</u> / <u>0,001</u>
Früherer Myo- kardinfarkt (%)	28 (20,2)	0 (0)	5 (12,2)	21 (41,2)	0,06 / <u>0,0001</u>
Arterielle Hypertonie (%)	63 (45,8)	11 (25,6)	27 (63,4)	25 (47,1)	<u>0,0008</u> / <u>0,049</u>
Diabetes mellitus (%)	25 (18,6)	3 (8,1)	3 (7,3)	18 (35,3)	1,00 / <u>0,0046</u>
Hyperlipidämie (%)	40 (29,5)	2 (5,4)	15 (34,1)	22 (43,1)	<u>0,0018</u> / <u>&lt;0,0001</u>
Nikotinabusus (%)	27 (19,7)	10 (23,5)	9 (20,0)	9 (17,6)	0,8035 / 0,783
Kardiomyopathie, ischämisch (%)	30 (21,7)	0 (0)	0 (0)	29 (54,9)	1,00 / <u>&lt;0,0001</u>

(Signifikanzberechnung: Dunnett-Test für parametrische Daten, Fishertest für nichtparametrische Daten)

Gruppe 3 wurde zur Differenzierung des Schweregrades der linksventrikulären Insuffizienz nochmalig unterteilt in Gruppe 3 A, die 27 Patienten mit einer LVEF von  $\geq 30$  % und  $< 55$  % umfasst, sowie in Gruppe 3 B, die 25 Patienten mit einer LVEF kleiner als 30 % repräsentiert. Die Basischarakteristika dieser beiden Patientengruppen im Vergleich zu den herzgesunden Patienten in Gruppe 1 sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Basisdaten der Patienten, differenziert nach Schwere der linksventrikulären Funktionseinschränkung (Angabe Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, für dichotome Variablen in Klammern Angabe des Anteils in Prozent)

	Gruppe 1 LVEF $\geq$ 55 % gesund (n=42)	Gruppe 3 A LVEF 30-54 % (n=28)	Gruppe 3 B LVEF < 30 % (n=24)	p-Werte Vergleich der Gruppen:		
				1/ 3A	1/ 3B	3 A/ 3 B
Männer (%)	23 (54,8)	24 (85,7)	19 (79,2)	für beide: <u>0,0059</u>		n.s.
Alter [Jahre]	37,8 $\pm$ 15,9	59,4 $\pm$ 18,1	59,7 $\pm$ 11,2	<u>&lt;0,01</u>	<u>&lt;0,01</u>	n.s.
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	23,8 $\pm$ 3,4	26,7 $\pm$ 5,6	25,5 $\pm$ 4,4	n.s.	n.s.	n.s.
CrP [ $\mu$ g/l]	2,7 $\pm$ 6,7	1,6 $\pm$ 1,3	22,6 $\pm$ 1,6	n.s.	n.s.	n.s.
Hb [mg/dl]	13,8 $\pm$ 1,6	13,7 $\pm$ 2,1	13,8 $\pm$ 2,0	n.s.	n.s.	n.s.
Kreatinin-Clearance [ml/min]	107,9 $\pm$ 28,6	83,4 $\pm$ 49,3	69,2 $\pm$ 27,5	n.s.	<u>&lt;0,01</u>	n.s.
Herzfrequenz [/min]	68,3 $\pm$ 13,9	72,2 $\pm$ 13,1	78,3 $\pm$ 13,5	n.s.	n.s.	n. berechn.
Systolischer Blutdruck [mmHg]	123,0 $\pm$ 14,2	120 $\pm$ 18,4	110 $\pm$ 17,6	n.s.	n.s.	n. berechn.
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	75,4 $\pm$ 10,5	74 $\pm$ 12,0	69 $\pm$ 11,6	n.s.	n.s.	n. berechn.
Koronare Herzkrankheit (%)	1 (2,7)	11 (39,3)	17 (73,9)	für beide: <u>&lt;0,0001</u>		n.s.
Früherer Myokardinfarkt (%)	0 (0)	10 (35,7)	11 (47,8)	für beide: <u>&lt;0,0001</u>		n.s.
Arterielle Hypertonie (%)	11 (25,6)	15 (53,6)	9 (39,1)	für beide: <u>0,049</u>		n.s.
Diabetes mellitus (%)	3 (8,1)	6 (21,4)	12 (52,2)	für beide: <u>0,0046</u>		n.s.
Hyperlipidämie (%)	2 (5,4)	10 (35,7)	12 (52,2)	für beide: <u>&lt;0,0001</u>		n.s.
Nikotinabusus (%)	10 (23,5)	5 (17,9)	4 (17,4)	für beide: 0,783		n.s.
Kardiomyopathie, ischämisch (%)	0 (0)	11 (39,3)	17 (73,9)	für beide: <u>&lt;0,0001</u>		n.s.

(Berechnungen: Dunnett-Test für parametrische Daten, Fishertest für nichtparametrische Daten, Kruskal-Wallis-Test für Vergleich Gruppe 3 A und Gruppe 3 B)

## 4.2 Parameter der konventionellen Echokardiografie

Die Ergebnisse der konventionellen echokardiografischen Untersuchungen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Die gemessenen Parameter der konventionellen Echokardiografie zeigen in der Gruppe 3 (HFREF) typische Veränderungen der kardialen Morphologie und damit einhergehend funktionelle Einschränkungen. So sind gegenüber den beiden anderen

Gruppen 1 und 2 hochsignifikant erhöhte linksventrikuläre Diameter systolisch und diastolisch und eine deutlich höhere linksventrikuläre Masse zu beobachten. Konsekutiv wurden reduzierte Werte für die Verkürzungsfraction und die LVEF ermittelt.

Sowohl in Gruppe 2 (HFNEF) als auch in Gruppe 3 (HFREF) finden sich gegenüber der Gruppe 1 (Herzgesunde Patienten) signifikant erhöhte Wanddicken im Septum- und Hinterwandbereich. In der Gruppe 2, ist das Verhältnis E/A gegenüber der Gruppe 1 signifikant niedriger im Sinne einer, die diastolische Funktionsstörung repräsentierenden inversen Ratio. Im Vergleich der Gruppen 1 und 3 zeigen sich dagegen keine signifikanten Unterschiede für das Verhältnis E/A.

Tabelle 3: Befunde der konventionellen Echokardiografie (Angabe Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

	Gruppe 1 gesund (n=42)	Gruppe 2 HFNEF (n=43)	Gruppe 3 HFREF (n=52)	p Gruppe 2/ Gruppe 3 vs. gesund
LVEF [%]	59,3 $\pm$ 2,3	59,1 $\pm$ 1,9	31,5 $\pm$ 9,9	0,99 / <u>&lt;0,0001</u>
Fractional Shortening [%/100]	0,38 $\pm$ 0,1	0,39 $\pm$ 0,1	0,16 $\pm$ 0,1	0,59 / <u>&lt;0,0001</u>
LVEDD [mm]	46,1 $\pm$ 4,5	46,8 $\pm$ 5,5	64,5 $\pm$ 12,2	0,91 / <u>&lt;0,0001</u>
LVESD [mm]	28,9 $\pm$ 4,0	28,2 $\pm$ 5,3	53,1 $\pm$ 14,6	1,00 / <u>&lt;0,0001</u>
PAP [mmHg]	25,9 $\pm$ 11,1	27,0 $\pm$ 5,8	38,4 $\pm$ 13,2	0,95 / <u>0,0015</u>
Septumdicke [mm]	10,2 $\pm$ 1,8	11,5 $\pm$ 1,6	12,0 $\pm$ 3,0	<u>0,02</u> / <u>0,0007</u>
Hinterwanddicke [mm]	10,2 $\pm$ 1,7	11,5 $\pm$ 1,6	12,0 $\pm$ 1,7	<u>0,001</u> / <u>&lt;0,0001</u>
Linksventrikuläre Masse [g]	195,4 $\pm$ 59,5	236,1 $\pm$ 58,3	436,7 $\pm$ 175,9	0,20 / <u>&lt;0,0001</u>
LVMI [g/m <sup>2</sup> ]	104,1 $\pm$ 26,6	126,0 $\pm$ 28,7	222,6 $\pm$ 84,8	0,14 / <u>&lt;0,0001</u>
E/A (transmitral) [0]	1,5 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,8	<u>&lt;0,0001</u> / 0,36

(Signifikanzberechnung: Dunnett-Test)

In der Untersuchung auf Korrelationen zwischen den Basischarakteristika und den konventionellen echokardiografischen Befunden fällt für fast alle Parameter über alle Probanden, nicht aber in den einzelnen Probandengruppen eine hochsignifikante Altersabhängigkeit pathologischer Veränderungen in Struktur und Funktion des linksventrikulären Myokards auf. Die Daten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Statistische Signifikanz der Korrelation von LVEF und konventionellen Echokardiografieparametern zum Patientenalter über alle Probandengruppen

	<b>Spearman Rangkorrelationskoeffizient</b>	<b>p-Wert</b>
LVEF	- 0,281	<u>0,0009</u>
Fractional Shortening	- 0,166	0,0756
LVEDD	0,088	0,3059
LVESD	0,180	0,0528
PAP	0,350	<u>0,0042</u>
Septumdicke	0,388	< <u>0,0001</u>
Hinterwanddicke	0,384	< <u>0,0001</u>
RVOT	0,321	<u>0,0001</u>
Linksventrikuläre Masse	0,278	<u>0,0010</u>
LVMI [g/m <sup>2</sup> ]	0,310	<u>0,0003</u>

### 4.3 NT-proBNP und Tissue Doppler Echokardiografie bei HFNEF und HFREF

Die Ergebnisse der NT-proBNP-Messungen und die Tissue Doppler Befunde für die Gruppen 1, 2 und 3 sind in Tabelle 5 dargestellt.

Die NT-proBNP-Werte unterscheiden sich zwischen den gesunden Probanden (Gruppe 1) und den Patienten mit einer HFNEF (Gruppe 2) nicht voneinander. Hier fällt auf, dass die Messwerte beider Gruppen mit einer erheblichen Streuung in einem vergleichbaren Wertebereich überlappen. Erst in der Angabe von Median und Interquartilenabstand werden die tendenziell, wenn auch nicht signifikant unterschiedlichen Wertebereiche deutlicher.

Dagegen lässt sich eine deutlich signifikante NT-proBNP-Erhöhung für Patienten mit einer HFREF (Gruppe 3) gegenüber den gesunden Probanden zeigen.

Die Tissue Doppler Daten wurden an zwei verschiedenen Lokalisationen des linken Ventrikels erhoben, linkslateral und septal, die Ergebnisse beider Messpunkte sind in Tabelle 5 gemeinsam aufgeführt. In der Beurteilung signifikanter Unterschiede zwischen den Patientengruppen verhalten sich die Messwerte beider Lokalisationen meist, aber nicht immer gleichsinnig.

Insbesondere für die Gruppe 3 der systolischen Herzinsuffizienz lassen sich erwartungsgemäß für TVI E (E') und TVI S (S') hochsignifikant erniedrigte Werte gegenüber der Gruppe 1 der Normalpatienten messen. Aber auch für Strain und Tissue Tracking zeigen sich hochsignifikant verminderte Werte in Gruppe 3. Die TVI A (A')-Werte sind nur linkslateral mit mäßiger Signifikanz unterschiedlich zu den Normalpatienten.

Für Patienten mit einer HFNEF (Gruppe 2) sind die Unterschiede gegenüber den Normalpatienten insgesamt weniger deutlich und die Ergebnisse linkslateral und septal weniger kohärent. Dennoch lassen sich signifikante Unterschiede für Strain und TVI E (E') an beiden Messpunkten zeigen. Für TVI S (systolic peak velocity) finden sich nur linkslateral, aber nicht septal mäßig signifikant verminderte Werte. Die Tissue Tracking Messungen bieten im Kontrast zur systolischen Herzinsuffizienz keine Unterschiede mit Signifikanz gegenüber der Gruppe 1.

Überraschenderweise findet sich für die E/E'-Ratio, die als aussagefähiger Parameter in der Diagnostik einer HFNEF gilt, kein Unterschied mit Signifikanzniveau zwischen Gruppe 2 und Gruppe 1, wohl aber zwischen Gruppe 3 und Gruppe 1. Die E'/A'-Ratio unterscheidet sich für beide Herzinsuffizienzgruppen signifikant von der Gruppe 1 der Normalpatienten.

Auch bei der Betrachtung von Korrelationen zwischen den Tissue Doppler Parametern und den Basischarakteristika steht ein Patientenmerkmal im Vordergrund, das Lebensalter. Höheres Lebensalter ist signifikant korreliert zu abnorm verminderten Werten für Tissue Tracking, TVI E und TVI S, dies gilt sowohl septal als auch linkslateral. Für die anderen Parameter finden sich keine hinreichenden Abhängigkeiten (Korrelationsdaten nicht gezeigt).

Tabelle 5: NT-proBNP und Tissue Doppler Echokardiografie-Befunde bei HFNEF und HFREF

	Gruppe 1 gesund (n=42)	Gruppe 2 HFNEF (n=43)	Gruppe 3 HFREF (n=52)	p Gruppe 2/ Gruppe 3 vs. gesund
NT-proBNP [pg/ml]	276 ±520	256 ±137	5832 ±9185	0,36 / <0,0001
Median ± IQR	66,8 ±185	137 ±257	1583 ±5109	
Strain septal [%]	-24,9 ±8,1	-18,5 ±5,3	-16,1 ±7,0	<0,0001 / <0,0001
Strain linkslateral [%]	-21,9 ±11,5	-17,6 ±6,0	-14,1 ±8,3	0,04 / <0,0001
Tissue Tracking septal [mm]	12,9 ±3,0	11,8 ±2,2	6,8 ±3,9	0,19 / <0,0001
Tissue Tracking linkslateral [mm]	12,1 ±3,4	10,9 ±2,9	7,4 ±4,0	0,20 / <0,0001
TVI E septal [m/s]	0,09 ±0,02	0,05 ±0,01	0,04 ±0,02	<0,0001 / <0,0001
TVI E linkslateral [m/s]	0,11 ±0,03	0,08 ±0,10	0,05 ±0,03	0,0497 / <0,0001
TVI A septal [m/s]	0,06 ±0,02	0,08 ±0,02	0,06 ±0,08	0,26 / 0,98
TVI A linkslateral [m/s]	0,06 ±0,02	0,07 ±0,02	0,04 ±0,03	0,0886 / 0,0014
TVI S septal [m/s]	0,06 ±0,01	0,06 ±0,01	0,04 ±0,01	0,14 / <0,0001
TVI S linkslateral [m/s]	0,07 ±0,02	0,06 ±0,02	0,04 ±0,01	0,0040 / <0,0001
Strain rechtslateral [%]	-24,6 ±14,0	-22,0 ±7,9	-19,9 ±7,6	0,4082 / 0,0578
Tissue Tracking rechtslat. [mm]	21,0 ±5,4	19,9 ±3,6	14,4 ±6,2	0,5501 / <0,0001
TVI E rechtslateral [m/s]	0,10 ±0,03	0,07 ±0,03	0,08 ±0,08	0,0224 / 0,0332
TVI A rechtslateral [m/s]	0,12 ±0,13	0,11 ±0,03	0,11 ±0,14	0,9564 / 0,8845
TVI S rechtslateral [m/s]	0,12 ±0,12	0,12 ±0,13	0,07 ±0,03	0,9934 / 0,0602
E/E' [0]	9,14 ±4,62	11,44 ±3,14	20,56 ±15,08	0,44 / <0,0001
E'/A' [0]	1,94 ±1,17	0,88 ±0,60	1,35 ±0,92	<0,0001 / 0,0077

(Deskription durch: Mittelwert ± Standardabweichung, für NT-proBNP auch Angabe des Median mit Interquartilenabstand. Signifikanzberechnung: Dunnett-Test)

#### 4.4 Tissue Doppler Echokardiografie und NT-proBNP in der näheren Beschreibung der HFNEF

Die Entscheidung über das Vorliegen einer diastolischen Herzinsuffizienz wird unter der Berücksichtigung unterschiedlicher Parameter getroffen, von denen keiner als absolut

zuverlässig gesehen wird, differente Ergebnisse sind nicht selten (Nagueh 2009, De Sutter 2005).

Die Einteilung aller unserer Patienten mit normaler LVEF entsprechend der, auf konventionellen Echokardiografiebefunden beruhenden Ratio E/A (Grenzwert = 1) zeigt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Höhe der NT-proBNP-Werte (Abbildung 6). Analog gilt dies für die Ratio E'/A', die aus den Tissue velocity imaging-Daten generiert wird (Abbildung 7).

Die Ratio E/E' zeigt eine gute Korrelation zu den linksventrikulären Füllungsdrücken (Nagueh 1997). Für die Einteilung aller Probanden mit einer normalen LVEF entsprechend der Ratio  $E/E' < 8$  und  $E/E' \geq 8$  in zwei Gruppen ergeben sich im Unterschied zu den Ratios E/A und E'A' signifikante Unterschiede für NT-proBNP ( $E/E' < 8$ ; Median von NT-proBNP: 45,8 pg/ml, IQR: 172,6 pg/ml,  $E/E' > 8$ : 114,6 pg/ml, IQR: 261,7 pg/ml, p-Wert 0,014 - Wilcoxon-Test, Abbildung 8). Unter einer zusätzlichen Differenzierung der  $E/E'$ -Werte  $\geq 8$  in  $E/E' 8 - 15$  und  $E/E' > 15$  (Ommen 2000, Nagueh 1997, Dokainish, 2004) lassen sich signifikante Gruppenunterschiede nur noch für die  $E/E'$ -Werte der Gruppen  $< 8$  und  $> 15$  demonstrieren (p-Wert 0,0008 – Jonckheere-Terpstra-Test, Abbildung 9).

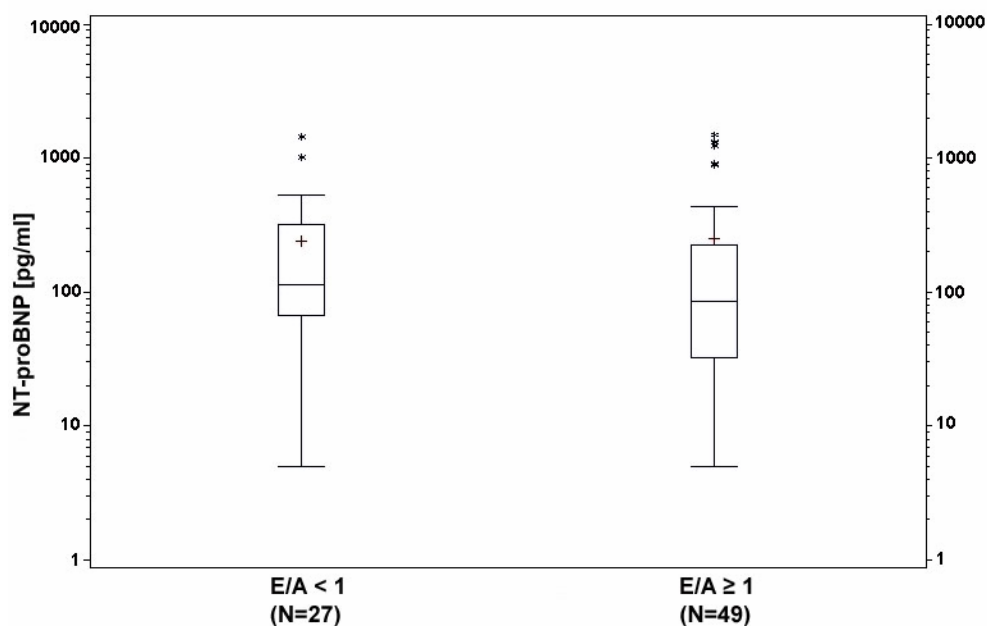


Abbildung 6: Vergleich von  $E/A < 1$  und  $E/A \geq 1$  (Transmitrales Flussprofil) für alle Patienten mit normaler LVEF bezüglich NT-proBNP. p-Wert (Wilcoxon-Test) 0,342.

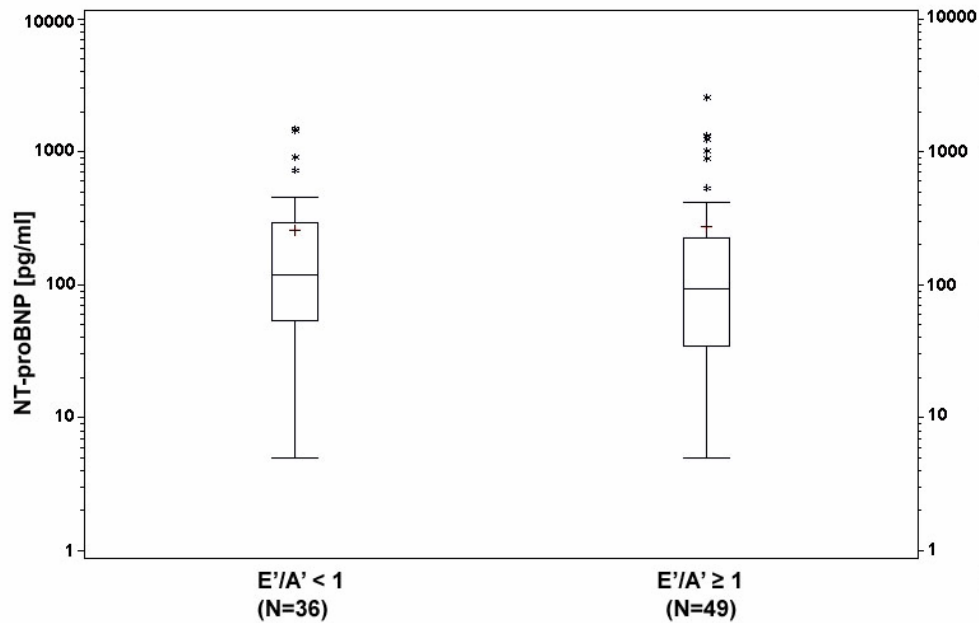


Abbildung 7: Vergleich von  $E'/A' < 1$  und  $E'/A' \geq 1$  für alle Patienten mit normaler LVEF bezüglich NT-proBNP. p-Wert (Wilcoxon-Test) 0,545.

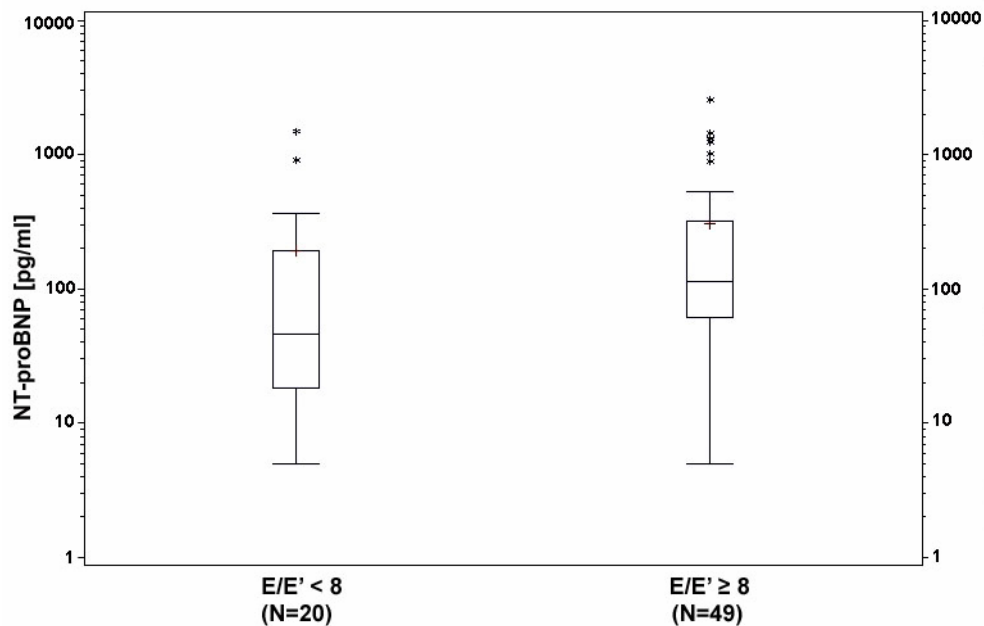


Abbildung 8: Vergleich von  $E/E' < 8$  und  $E/E' \geq 8$  für alle Probanden mit normaler LVEF bezüglich NT-proBNP. p-Wert (Wilcoxon-Test) 0,014.



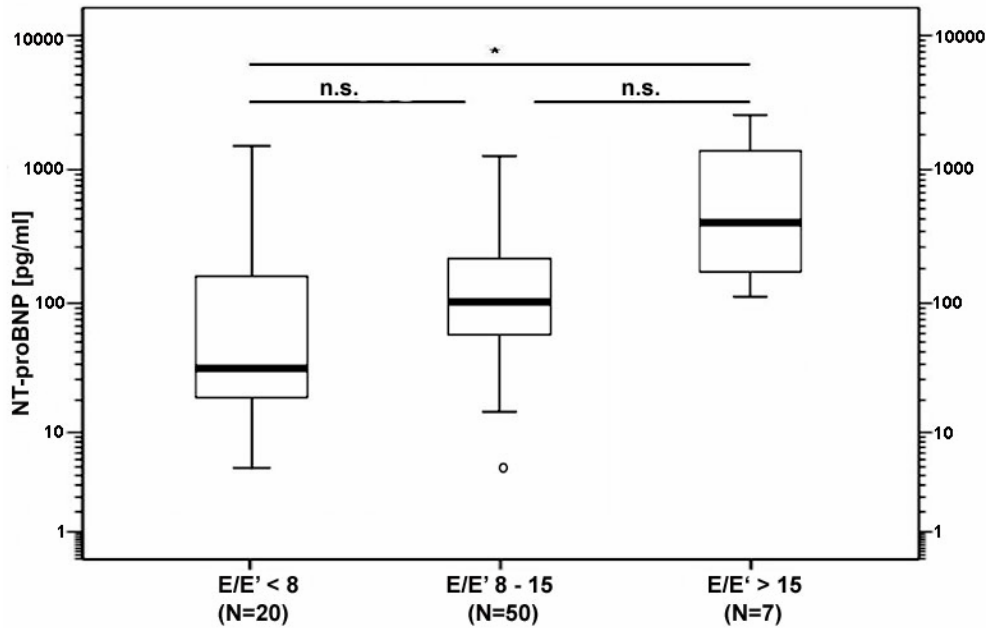


Abbildung 9: Vergleich von  $E/E' < 8$ ,  $E/E' 8-15$  und  $E/E' \geq 15$  für alle Probanden mit normaler LVEF bezüglich NT-proBNP (p-Wert 0,0008 über alle 3 Gruppen – Jonckheere-Terpstra-Test, Unterschiede zwischen benachbarten Gruppen nicht signifikant).

Über ROC-Analysen lässt sich für die Differenzierung zwischen einer  $E/E'$ -Ratio von kleiner oder größer 8 bei Probanden mit normaler LVEF ein optimaler Schwellwert von 34,6 pg/ml ermitteln (Sensitivität 87,7 %, Spezifität 50,0 %, PPW 83,3 %, NPW 58,8 %, Youden-Index 0,38, Abbildung 10).

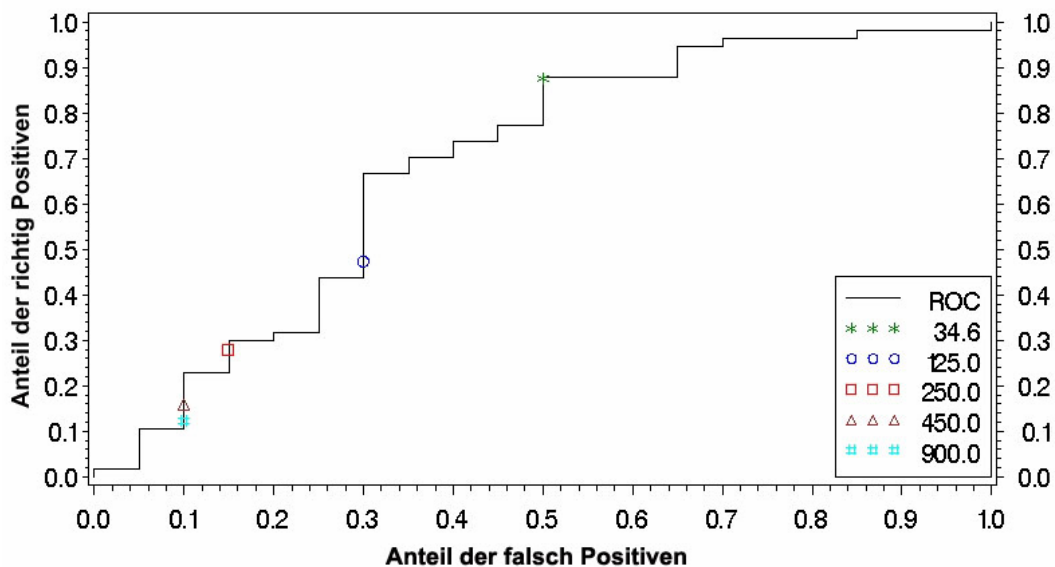


Abbildung 10: ROC-Kurve zum Vergleich von  $E/E' < 8$  ( $n=57$ ) und  $E/E' \geq 8$  ( $n=20$ ) bezüglich NT-proBNP mit optimalem Schwellwert von 34,6 pg/ml für alle Patienten mit normaler LVEF (AUC 0,678/ Youden-Index 0,38).

Für eine E/E'-Ratio von kleiner oder größer 15 ergibt sich ein optimaler Schwellwert von 112,3 pg/ml (Sensitivität 100 %, Spezifität 57,1 %, PPW 18,9 %, NPW 100 %, Youden-Index 0,57, Abbildung 11). Die Diskriminierungsfähigkeit von NT-proBNP bezüglich der E/E'-Ratio ist angesichts der niedrigen Youden-Indices jedoch als eher gering einzuschätzen. Eine eingeschränkte Beurteilbarkeit muss sicher auch aufgrund der sehr niedrigen Patientenzahl in der Gruppe E/E'  $\geq$  15 konstatiert werden.

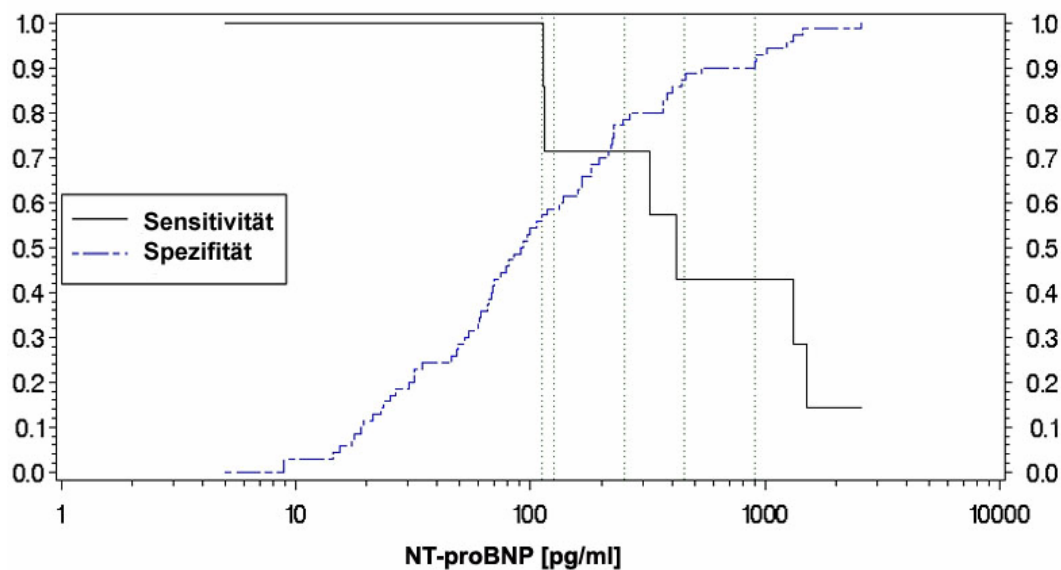


Abbildung 11: Sensitivität und Spezifität von logNT-proBNP in Beziehung zu E/E' < 15 (n=70) und E/E'  $\geq$  15 (n=7), optimaler Schwellwert von 112,3 pg/ml, für alle Patienten mit normaler LVEF (Youden-Index 0,57).

Bei der Betrachtung der Tissue Doppler Daten lässt sich für Tissue Tracking sowohl links-lateral als auch septal ein signifikanter Unterschied für E/E' > 15, repräsentativ für erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrucke, gegenüber den anderen beiden Gruppen, E/E' < 8 und E/E' 8 bis 15, nachweisen. Die letztgenannten beiden Gruppen sind nicht signifikant unterschiedlich (Abbildung 12).

Hingegen findet sich für Strain lediglich septal eine gering signifikante Erniedrigung der Messwerte mit steigender E/E'-Ratio ( $p = 0,019$  - Jonckheere-Terpstra-Test). Unter Anwendung des Dunnett-Tests lassen sich keine Unterschiede der Strain-Messwerte zwischen den Gruppen E/E' < 8, E/E' 8 bis 15 und E/E' > 15 zeigen (Daten nicht gezeigt).

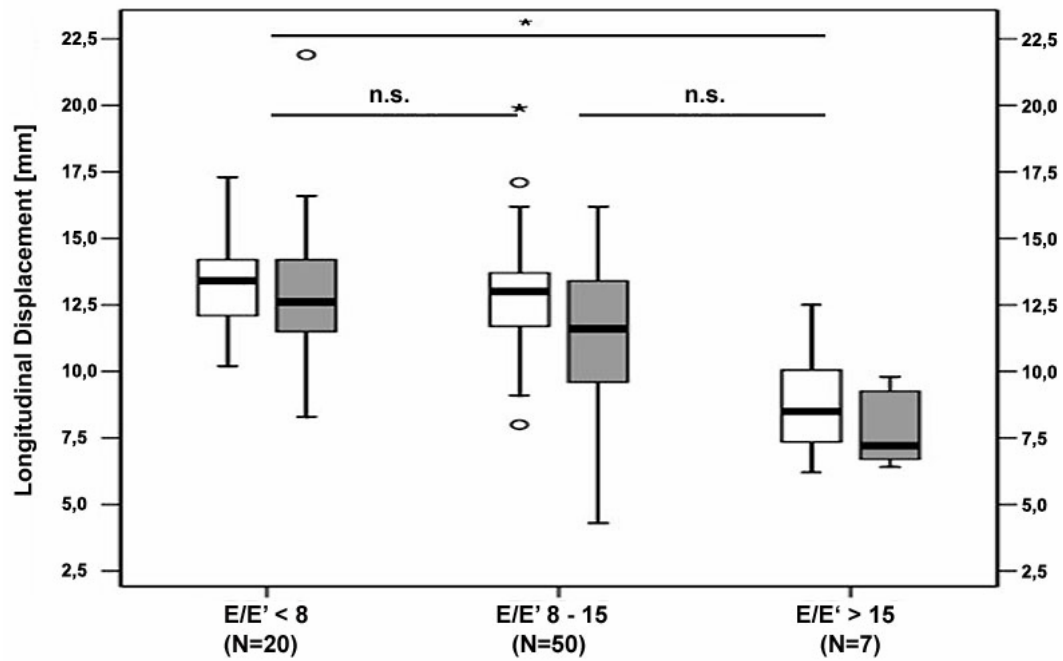


Abbildung 12: Vergleich von  $E/E' < 8$ ,  $E/E' 8$  bis  $15$  und  $E/E' > 15$  für alle Patienten mit normaler LVEF bezüglich Tissue Tracking linkslateral (weiße Box:  $p = 0,0006$ ) und septal (graue Box:  $p = 0,001$ ) über alle 3 Gruppen (Jonckheere-Terpstra-Test)

## 4.5 Tissue Doppler Echokardiografie und NT-proBNP in der Differenzierung des Schweregrades der HFREF

In Tabelle 6 sind die Tissue Doppler Parameter und NT-proBNP in Abhängigkeit von der jeweiligen LVEF-Gruppe dargestellt.

Tabelle 6: NT-proBNP und Tissue Doppler Echokardiografie-Befunde im Verhältnis zur linksventrikulären systolischen Funktion

	Gruppe 1	Gruppe 3 A	Gruppe 3 B	p-Werte		
	LVEF $\geq$ 55 %	LVEF 30-54 %	LVEF < 30 %	Vergleich der Gruppen:		
	(n=85)	(n=28)	(n=24)	1/ 3A	1/ 3B	3A/ 3B
NT-proBNP [pg/ml]	97,0 (192)	587,6 (4082)	3373 (8151)	<0,001	<0,001	0,013
Tissue Tracking septal [mm]	12,4 $\pm$ 2,6	8,4 $\pm$ 3,6	4,7 $\pm$ 3,3	<0,001	<0,001	0,001
Tissue Tracking linkslat. [mm]	11,5 $\pm$ 3,2	9,4 $\pm$ 4,3	5,1 $\pm$ 2,0	0,056	<0,001	<0,001
Strain septal [%]	-21,7 $\pm$ 7,5	-16,1 $\pm$ 6,9	-16,0 $\pm$ 7,4	0,002	0,007	n.s.
Strain linkslateral [%]	-19,7 $\pm$ 9,3	-17,3 $\pm$ 9,0	-10,2 $\pm$ 5,2	0,526	<0,001	0,003
TVI S septal [m/s]	0,061 $\pm$ 0,01	0,043 $\pm$ 0,01	0,028 $\pm$ 0,013	<0,001	<0,001	<0,001
TVI S linkslateral [m/s]	0,067 $\pm$ 0,02	0,047 $\pm$ 0,02	0,029 $\pm$ 0,013	<0,001	<0,001	0,001
E/E' [0]	10,2 $\pm$ 4,1	15,8 $\pm$ 12,1	26,2 $\pm$ 16,6	0,159	0,003	0,113

(Deskription durch: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, für NT-proBNP Angabe des Median mit Interquartilenabstand. Signifikanzberechnung: Dunnett-T3)

Mit Ausnahme von Strain und Tissue Tracking in linkslateraler Messposition finden sich signifikant verminderte Werte für Tissue Tracking, Strain (exemplarisch in Abbildung 13) und Tissue velocity imaging (S') sowohl in der Gruppe der mäßig, als auch der schwer eingeschränkten linksventrikulären Funktion gegenüber Patienten mit normaler LVEF. Analog lässt sich für NT-proBNP eine deutlich signifikante Erhöhung der Werte mit abnehmender LVEF zeigen. Die E/E' Ratio ist nur in der Gruppe der schwer eingeschränkten LVEF signifikant unterschiedlich zu Patienten mit normaler Pumpfunktion.

Zusätzlich lassen sich für alle erwähnten Parameter außer für E/E' und für Strain septal auch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit mäßig eingeschränkter LVEF (30 – 54 %) und schwer eingeschränkter LVEF (kleiner 30 %) nachweisen.

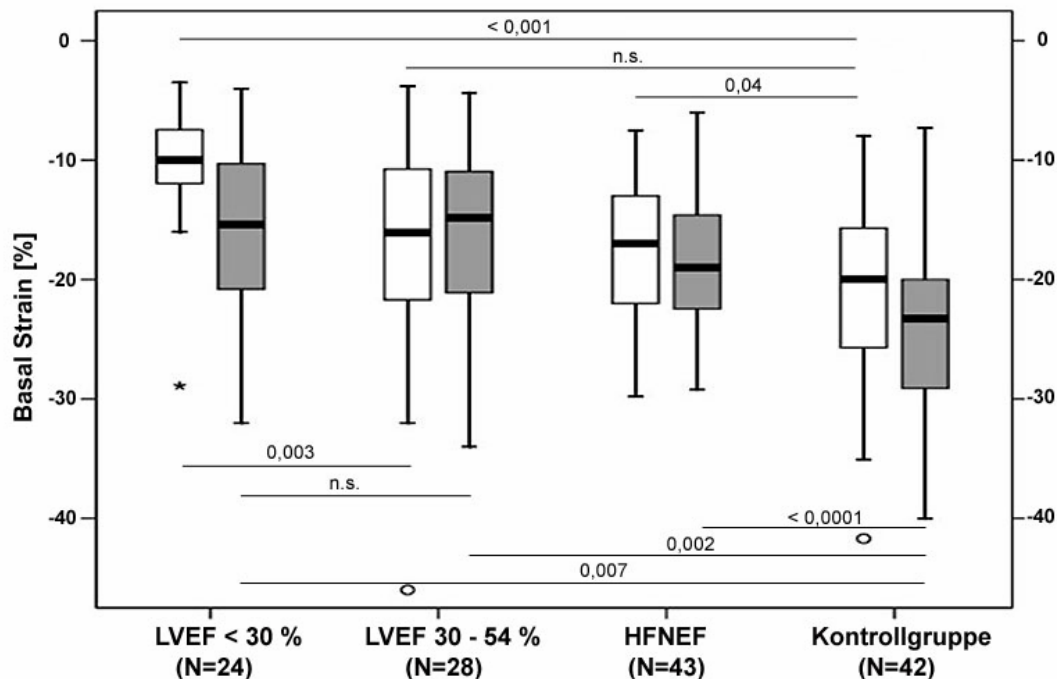


Abbildung 13: Vergleich von Strain linkslateral (weiß) und septal (grau) für Patienten mit schwer (Gruppe 3 A) und mäßig (Gruppe 3 B) eingeschränkter LVEF sowie diastolischer Funktionsstörung (Gruppe 2) mit gesunden Kontrollpatienten (Signifikanzniveau siehe auch in Tabelle 5 und Tabelle 6).

Die ROC-Analyse zur Abgrenzung einer normalen LVEF (n=85) von einer verminderten LVEF (n=52) durch NT-proBNP zeigte ein *area under the curve* von 0,844 und damit eine gute diagnostische Genauigkeit (Abbildung 14). Der beste cut-off für diese Diskriminierung beträgt 489 pg/ml (Sensitivität 81,6 %, Spezifität 85,2 %, PPW 75,5 %, NPW 89,3 %, OR 25,6, Youden-Index 0,67).

Die ROC-Analyse zur Abgrenzung einer normalen Echokardiografie (n=42) von einer gestörten diastolischen oder systolischen Funktion (n=95) zeigte ein *area under the curve* von 0,763, dies entspricht einer mäßigen diagnostischen Genauigkeit (Abbildung 15). Der beste cut-off für diese Diskriminierung beträgt 97 pg/ml (Sensitivität 80,4 %, Spezifität 64,3 %, PPW 83,5 %, NPW 58,7 %, OR 7,2, Youden-Index 0,44).

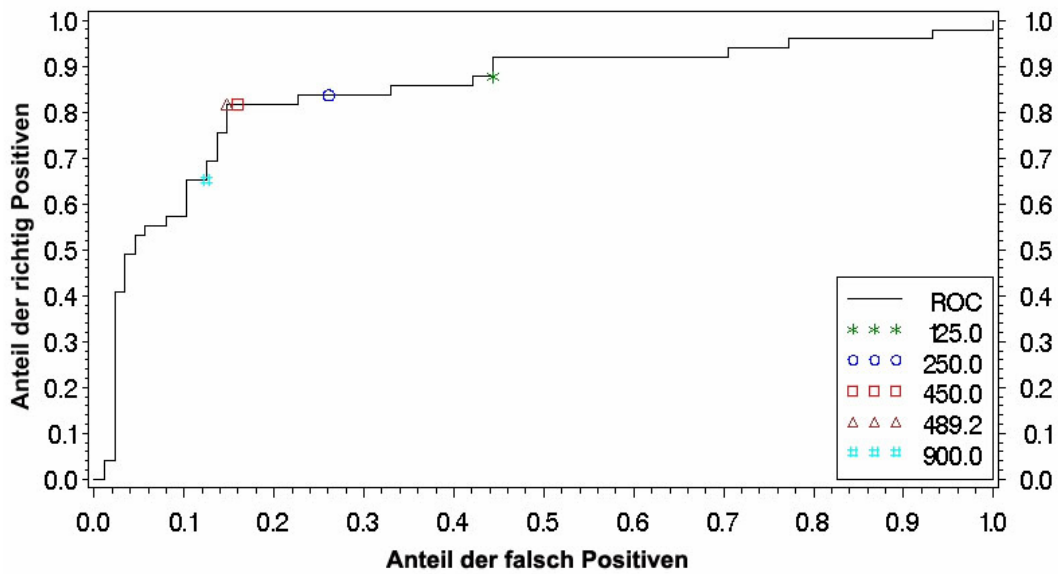


Abbildung 14: ROC-Kurve zum Vergleich von LVEF < 55 % (n = 52) und LVEF ≥ 55 % (n = 85) bezüglich NT-proBNP mit optimalem Schwellwert von 489,2 pg/ml (AUC = 0,844. p < 0,0001).

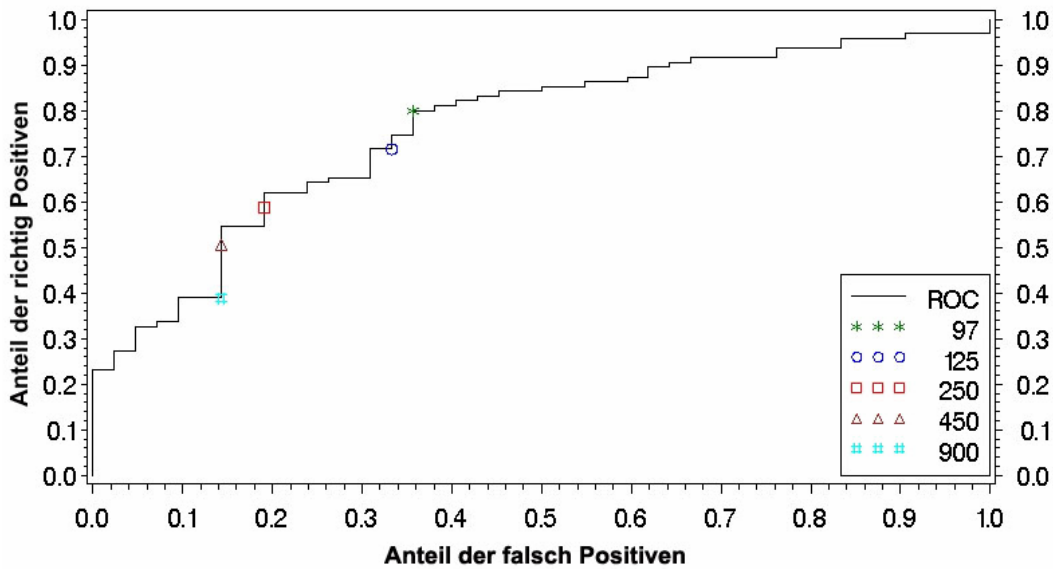


Abbildung 15: ROC-Kurve zum Vergleich einer normalen Echokardiografie in Gruppe 1 (n = 42) mit einer gestörten diastolischen oder systolischen Funktion (n = 95) bezüglich NT-proBNP mit optimalem Schwellwert von 97 pg/ml (AUC = 0,763. p < 0,0001).

Über das gesamte Spektrum unserer Patienten und sowohl in linkslateraler (Abbildung 16) als auch in septaler Lokalisation lässt sich eine Korrelation der Peak Systolic Velocity Werte (TVI S), der Tissue Velocity Imaging Parameter E' und A', der Strainwerte sowie der Tissue Tracking Werte mit den NT-proBNP-Konzentrationen nachweisen (Spearman Korrelationskoeffizient exemplarisch -0,605 mit  $p < 0,001$  für S' linkslateral und -0,578 mit  $p < 0,0001$  für Tissue Tracking).

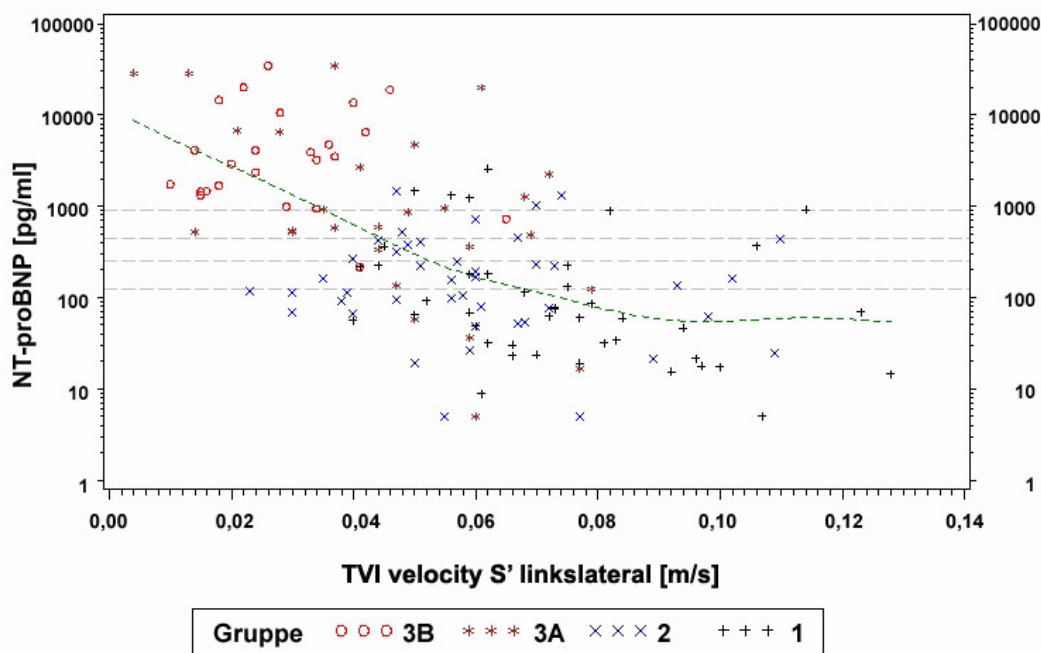


Abbildung 16: Scatterplot zur Darstellung der Korrelation zwischen Tissue velocity imaging S' und NT-proBNP [pg/ml] mit Spearman-Korrelationskoeffizient = -0,605 ( $p < 0,0001$ ).

#### 4.6 Der Einfluss der Nierenfunktion auf Tissue Doppler Echokardiografie und NT-proBNP

Auch in den hier vorgestellten Untersuchungsdaten spiegelt sich die in der Literatur mehrfach referierte Beziehung zwischen Kreatinin-Clearance und NT-proBNP wider. Wir untersuchten mittels Spearman Korrelationen zusätzlich den Zusammenhang von Kreatinin-Clearance zu LVEF, zu den Parametern der konventionellen Echokardiografie und zu den Tissue Doppler Daten (Tabelle 7).

Tabelle 7: Statistische Signifikanz der Korrelation von LVEF, NT-proBNP, konventionellen Echokardiografieparametern und Tissue Doppler Befunden zur Kreatinin-Clearance über alle Probandengruppen.

	<b>Spearman Korrelationskoeffizient</b>	<b>p-Wert</b>
LVEF	0,282	<u>0,0011</u>
NT-proBNP	0,588	< <u>0,0001</u>
Fractional Shortening	0,251	<u>0,0081</u>
LVEDD	- 0,061	0,489
LVESD	- 0,232	<u>0,015</u>
PAP	- 0,403	<u>0,0010</u>
Septumdicke	- 0,316	<u>0,0002</u>
Hinterwanddicke	- 0,315	<u>0,0002</u>
Linksventrikuläre Masse	- 0,246	<u>0,0046</u>
LVMI	- 0,360	< <u>0,0001</u>
Strain septal	0,372	< <u>0,0001</u>
Strain linkslateral	0,255	<u>0,0033</u>
Tracking septal	0,426	< <u>0,0001</u>
Tracking linkslateral	0,336	< <u>0,0001</u>
TVI E septal	0,421	< <u>0,0001</u>
TVI E linkslateral	0,385	< <u>0,0001</u>
TVI A septal	0,187	<u>0,038</u>
TVI A linkslateral	0,162	0,073
TVI S septal	0,387	< <u>0,0001</u>
TVI S linkslateral	0,397	< <u>0,0001</u>

Hier lassen sich signifikante Korrelationen fast aller aufgeführten Parameter zur Höhe der Kreatinin-Clearance zeigen. Dies gilt allerdings nicht für die isolierte Betrachtung der einzelnen Gruppen (Normalpatienten, HFNEF, HFREF). Innerhalb dieser finden sich keine statistisch signifikanten Abhängigkeiten der einzelnen Parameter zur Kreatinin-Clearance.



Eine Ausnahme stellt NT-proBNP dar. Für diesen Parameter ergeben sich sowohl über alle Gruppen, als auch in den Untergruppen p-Werte mit hohem Signifikanzniveau. Diese deutliche Abhängigkeit wird auch durch die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse bezüglich NT-proBNP mit den Variablen der Basischarakteristika, sowie der konventionellen und Tissue Doppler basierten Echokardiografiedaten belegt. Es lassen sich sowohl in der Betrachtung aller Patienten als auch isoliert der Patienten mit normaler LVEF klare Abhängigkeiten zeigen.

## 5 Diskussion

Wir verfolgten mit der vorliegenden Studie das Ziel, den diagnostischen Wert von NT-proBNP und der Messwerte der Gewebedoppler-Echokardiografie für die Charakterisierung und Schweregradbestimmung der chronischen Herzinsuffizienz mit normaler und mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion zu untersuchen.

Das Hauptergebnis dieser Studie ist, dass sowohl Patienten mit systolischer, als auch Patienten mit diastolischer linksventrikulärer Dysfunktion linksventrikulär signifikant verminderte septale und laterale Strainwerte im Vergleich zu kardial gesunden Kontrollpersonen aufweisen. Die Verminderung von Strain als indirektem Maß für die lokale Kontraktilität bei der HFNEF unterstreicht, dass neben einer gestörten Relaxation des linksventrikulären Myokards offenbar auch eine Kontraktilitätsstörung besteht. Neuere Untersuchungen bestätigen bei der HFNEF sehr wohl kontraktile Defizite des linksventrikulären Myokards, repräsentiert durch verminderte longitudinale und radiale, nicht aber zirkumferentielle Strainwerte, die somit nicht nur auf den Bereich nahe der Klappenebene beschränkt sind und die als Zeichen einer linksventrikulären Dyssynchronizität gesehen werden (Wang 2008, Park 2010). Die LVEF ist dabei definitionsgemäß in Ruhe noch nicht eingeschränkt, es zeigt sich aber unter Belastung eine verminderte systolische Funktionsreserve (Tan 2009). In Kenntnis dieser Ergebnisse sollte in der wissenschaftlichen Kommunikation der Terminus ‚diastolische Herzinsuffizienz‘ konsequent verlassen und durch ‚Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion‘ (HFNEF) ersetzt werden (Paulus 2007).

Für Tissue Velocity Imaging zeigen sich lediglich für TVI E, das die frühdiastolische passive Füllungsphase repräsentiert und damit die bei einer HFNEF eingeschränkte Compliance und konsekutiv gestörte Relaxation des linken Ventrikels abbilden kann, sowie für TVI S linkslateral eine signifikante Geschwindigkeitsverminderung gegenüber Normalpatienten. Für TVI S septal und TVI A fanden sich bei unseren Patienten keine signifikanten Unterschiede. Im Gegensatz dazu beschrieben Yip et al. 2002 für alle 3 TVI-Parameter, die in der gleichen Lokalisation wie bei unseren Untersuchungen abgeleitet wurden, Unterschiede mit Signifikanzniveau, wobei die stärkste Ausprägung für TVI E zu beobachten war (Yip, Wang 2002). Die Verminderung von TVI S ist

Ausdruck einer Störung der linksventrikulären longitudinalen Funktion, die wir so eindeutig nicht sahen. Erklären lässt sich ist das abweichende Ergebnis durch die Festlegung des Grenzwertes einer normalen LVEF mit 45 % bei Yip et al. Wir definierten eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Anlehnung an Lang et al. (Lang 2005) mit  $\geq 55$  %. Folge könnte die Einbeziehung von Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion in die Gruppe der HFNEF in der Studie von Yip sein. In dessen Studie wurden keine Werte für E/E', Strain oder Tissue Tracking erhoben. Ähnlich unseren Werten fanden Dong et al. (Dong 2006) keine Verminderung der systolischen Spitzengeschwindigkeit (TVI S), aber, wie in unserer Untersuchung, eine signifikante Erniedrigung für TVI E bei Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion (Grenzwert LVEF 55 %).

Unsere Daten belegen zudem die Korrelation zwischen den Befunden der Tissue Doppler Echokardiografie mit Strain, TVI und Tissue Tracking in sowohl septaler als auch linkslateraler Lokalisation und den NT-proBNP-Werten bei Betrachtung aller Patienten unserer Studie. Einschränkungen in der myokardialen Beweglichkeit finden somit auch ein Korrelat in der Aktivierung des kardioendokrinen Systems als Antwort auf eine erhöhte Wandspannung. Dieser Zusammenhang lässt sich auch bei isolierter Betrachtung nur der Patienten mit einer LVEF kleiner 55 %, also bei Vorliegen einer HFREF zeigen, aber nicht in der Gruppe der Patienten mit einer HFNEF und bei den gesunden Probanden. Dies ist erklärlich, da in diesen beiden Gruppen sowohl für die Tissue Doppler Echokardiografie als auch für die NT-proBNP-Werte normale oder eher niedrige Werte erhoben wurden.

Die Werte für Tissue Tracking in basal septaler und linkslateraler Lokalisation unterscheiden sich bei unseren Patienten mit einer HFNEF und einer E/E'-Ratio größer 8 nicht signifikant gegenüber herzgesunden Patienten. Da Tissue Tracking eher die globale Funktion des linken Ventrikels repräsentiert, ist dieses Ergebnis nachvollziehbar. Erst bei einem deutlicher erhöhten LVEDP, repräsentiert durch eine E/E'-Ratio größer 15 sind auch signifikant verminderte Tissue Tracking Messwerte zu erheben.

Insbesondere für die Annahme von diskreten Entitäten für HFNEF und HFREF (sogenannte *'two-Syndroms'*-Hypothese) erscheint die Definition einer normalen linksventrikulären Ejektionsfraktion für die Vergleichbarkeit und die Interpretation von Untersuchungsergebnissen wichtig. Auffällig in der Durchsicht der Literatur ist die Inkonsistenz und die Unsicherheit der Definition einer normalen LVEF, es werden

Grenzwerte zwischen 40 und 55 % angegeben (Dong 2006, Yip, Zhang 2002, Yusuf 2003) Mehrere Konsensuspapiere entziehen sich einer konkreten Zahlenangabe vollständig oder geben lediglich einen Übergangsbereich an (Paulus 2007). Möglicherweise ist die Angabe einer scharfen Trennung zwischen normaler und eingeschränkter LVEF aber auch deshalb so problematisch, weil wir es doch mit einem allmählichen Fortschreiten der Herzinsuffizienz von, durch eine diastolische Funktionsstörung gekennzeichneten Anfangsstadien hin zu einer zunehmenden Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion mit Reduktion der LVEF zu tun haben (sogenannte ‚*single-Syndrom*‘-Hypothese). (Brutsaert 2006) Wir sehen unsere Daten aufgrund des Nachweises von auch systolischen linksventrikulären Kontraktilitätsstörungen (pathologische Strainwerte) trotz global noch intakter Pumpfunktion eher als Bestätigung der ‚*single-syndrom*‘-Hypothese. Ein denkbarer Weg, diese Hypothese zu untermauern, könnte eine Beobachtungsstudie mit Patienten sein, bei denen eine HFNEF nachgewiesen ist und die im langfristigen Verlauf wiederholt auf klinische, echokardiografische und laborchemische (natriuretische Peptide) Veränderungen im Sinne einer möglichen Progredienz der Herzinsuffizienz erkrankung und damit auf den eventuellen Übergang in eine HFREF untersucht werden. Sollten sich HFNEF und HFREF als Stadien einer Herzinsuffizienz erweisen, so verliert die Frage nach dem Grenzwert einer normalen LVEF an Bedeutung. Viel entscheidender ist dann die Diskriminierung zwischen einem kardial gesunden und einem, wenn auch nur beginnend, herzinsuffizienten Patienten auf der Basis möglichst leicht zu erhebender, aussagefähiger echokardiografischer und laborchemischer Untersuchungsbefunde. Möglicherweise prognoseverbessernde Konsequenz für den so detektierten Patienten wäre eine Diagnostik hinsichtlich der Ursache der Herzfunktionsstörung, eine positive Einflussnahme auf zugrundeliegende Risikofaktoren und eine engmaschigere Kontrolle der kardialen Funktion mit der Option einer früh einsetzenden Therapie, um die Progredienz der Herzerkrankung zu bremsen.

Bislang beschränkt sich das therapeutische Repertoire allerdings auf die in der Behandlung der HFREF etablierten Prinzipien, wobei deren Übertragbarkeit und Wirksamkeit bei der HFNEF bislang nicht durch Studien belegt ist. Aber schon die Erkennung und positive Beeinflussung von Risikofaktoren für eine HFNEF, wie Adipositas, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie könnte prognostisch relevant sein. (Wood 2011)

Auch wenn die Diskussion über das Verhältnis von HFNEF und HFREF zueinander nicht abgeschlossen ist, vielleicht aufgrund der Komplexität des Themas auch nie mit einem umfassend befriedigenden Ergebnis abgeschlossen werden kann, so sind in den vergangenen Jahren doch wichtige Grundlagen für das Verständnis, die Definition, die Stadieneinteilung und die Führung der Diagnostik bezüglich der Herzinsuffizienz mit normaler und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion erarbeitet und in Konsensuspapieren publiziert worden. (Dickstein 2008, Hunt 2009, Nagueh 2009, Paulus 2007)

In der Betrachtung unserer Ergebnisse der echokardiografisch ermittelten Marker für die diastolische linksventrikuläre Dysfunktion  $E/A$  und  $E/E'$  fällt ein vordergründiger Widerspruch ganz besonders ins Auge. Die Gruppe 1 (Normalpatienten) unterscheidet sich von der Gruppe 2 (Patienten mit HFNEF) wohl signifikant für  $E/A$ , nicht aber für  $E/E'$ . Unter Berücksichtigung der Bedeutung, die die Ratio  $E/E'$  in der Diagnostik der HFNEF erfährt (Nagueh 2009, Paulus 2007) verwundert dies, erklärt sich aber durch die eingehendere Betrachtung der Aussagefähigkeit des Parameters und der Werteverteilung zwischen den Patienten der Gruppen 1 und 2. Die Ratio  $E/E'$  weist eine enge Korrelation zur Höhe des LVEDP und des mPCWP auf (Nagueh 1997, Ommen 2000), wobei Ommen Einschränkungen bei einer LVEF größer als 50 % feststellt.

Die Stärke des Parameters liegt aber vor allem im Ausschluss einer diastolischen linksventrikulären Dysfunktion bei  $E/E' < 8$  und einer hohen Sensitivität für das Vorliegen einer HFNEF bei  $E/E' > 15$ . Werte zwischen 8 und 15 stellen einen diagnostischen Graubereich für die Detektion einer diastolischen linksventrikulären Funktionsstörung dar und erfordern die Hinzuziehung weiterer Parameter. (Dokainish 2004, Nagueh 2009) In diesem diagnostischen Graubereich erfolgte auch in unserer Studie die Zuordnung zu den beiden Gruppen unter Mitbewertung der zusätzlichen Parameter  $E/A$  und  $E'/A'$ , so dass es zu einer Überschneidung der Höhe der  $E/E'$ -Ratio zwischen den beiden Gruppen mit der Folge eingeschränkter Signifikanz kommt. Dies gilt somit für ca. 80 % aller Patienten in Gruppe 2 (Patienten mit einer HFNEF), nur weniger als 20 % der Patienten in dieser Gruppe weisen eine  $E/E'$ -Ratio größer als 15 auf.

Zudem wird im aktuelleren Konsensusartikel der ASE von 2009 (Nagueh 2009) dem Absolutwert  $E'$ , der ein Maß für die Relaxation des linken Ventrikels ist, und dem Volumen des linken Vorhofes eine vorrangige Bedeutung gegenüber der Ratio  $E/E'$  in der Detektion der diastolischen Dysfunktion eingeräumt.

Betrachten wir die Patienten unserer Studie mit einer normalen linksventrikulären Ejektionsfraktion und deutlich erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken ( $E/E' > 15$ ) hinsichtlich der Tissue Doppler Daten und des NT-proBNP, so weisen diese signifikant verminderte Werte für Tissue Tracking (Longitudinal Displacement) und signifikant erhöhte NT-proBNP-Werte gegenüber den Normalpatienten der Gruppe 1 auf. Auch wenn die LVEF global nicht vermindert ist, so lässt sich während der Systole dennoch eine verringerte Bewegungsamplitude der Herzklappenebene des Herzens nach apikal nachweisen, was für eine Einschränkung der linksventrikulären longitudinalen Funktion auch bei der HFNEF spricht und damit die Ergebnisse anderer Publikationen unterlegt (Bruch 2003, Yip, Wang 2002). Die signifikant erhöhten NT-proBNP-Werte bei diesen Patienten mit  $E/E' > 15$  in unserer Studie weisen auf die erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücke im Rahmen der Relaxationsstörung des linken Ventrikels bei der HFNEF hin und unterstreichen die in der Literatur beschriebene enge Korrelation dieser Größen (Dokainish 2004).

Auch unter Hinzunahme der Patienten mit einer normalen LVEF und einer  $E/E'$ -Ratio zwischen 8 und 15, somit bei allen Patienten mit  $E/E' > 8$  sehen wir eine signifikante Erhöhung von NT-proBNP gegenüber den Normalpatienten mit  $E/E' < 8$ , wenn auch die Signifikanz hier erwartungsgemäß schwächer ist. Im Vergleich dazu unterscheiden sich die NT-proBNP-Werte der Patienten mit einer normalen LVEF bei einer Einteilung entsprechend des transmitralen Flussprofils  $E/A$  kleiner 1 bzw. größer 1 oder entsprechend der Tissue Doppler basierten Ratio  $E'/A'$  kleiner 1 bzw. größer 1 nicht signifikant. Auch diese Beobachtung unterstreicht die bereits oben erwähnte enge Korrelation zwischen den Größen  $E/E'$ , NT-proBNP und den linksventrikulären Füllungsdrücken.  $E/E'$  ist ein Maß für den LVEDP, und der erhöhte LVEDP geht einher mit einer gesteigerten myokardialen Wandspannung, die wiederum den Sekretionsreiz für BNP darstellt.

Allerdings bringt die alleinige Messung von NT-proBNP mit dem Ziel, eine HFNEF zu diagnostizieren, in einem Alltagsszenarium wie zum Beispiel in einer Notaufnahme eines Krankenhauses keinen diagnostischen Gewinn. In unseren Daten fand sich in der ROC-Analyse für die Differenzierung einer  $E/E'$ -Ratio zwischen kleiner und größer 8 ein optimaler Schwellwert von 34,6 pg/ml und für die Differenzierung zwischen kleiner und größer 15 ein optimaler Schwellwert von 112 pg/ml. Die Spezifität lag mit 50 % und 57 % aber indiskutabel niedrig. Die diagnostische Genauigkeit von NT-proBNP ist zu gering, um eine diastolische Funktionsstörung zu erkennen. Diese

Aussage findet sich auch bei Paulus et al. (Paulus 2007). Allein für den Ausschluss einer diastolischen linksventrikulären Funktionsstörung zeigt NT-proBNP eine hinreichende Sensitivität und Spezifität, bei Paulus et al. und auch in anderen Publikationen (Kasner 2011, Tschöpe 2005) wird hier ein Schwellwert für NT-proBNP um 120 pg/ml angegeben, der somit höher liegt als unsere Ergebnisse schließen lassen. Ursächlich ist neben unserem Grenzwert für die LVEF von 55 % am ehesten, dass in der Gruppe 2 neben Patienten mit einer HFNEF vermutlich auch Patienten enthalten sind, die bei Hinzuziehung weiterer Kriterien der diastolischen Herzinsuffizienz über  $E/E'$ ,  $E/A$  und  $E'/A'$  hinaus möglicherweise doch der Gruppe 1 der Normalpatienten zugeordnet worden wären.

Eine ähnliche Abschwächung der Aussagefähigkeit wie bei der Korrelation zwischen der Ratio  $E/E'$  und dem LVEDP findet sich auch für die Beziehung zwischen NT-proBNP und dem LVEDP im Bereich einer normalen linksventrikulären Ejektionsfraktion (Troughton 2009). Diese Einschränkungen können die unzureichende Trennschärfe der Parameter  $E/E'$  und NT-proBNP in der Diagnostik der HFNEF erklären und erfordern insbesondere bei widersprüchlichen Ergebnissen die Hinzuziehung weiterer nichtinvasiv durch die Echokardiografie erhobener und invasiv durch Kathetermessmethoden (conductance catheter) zu akquirierender Parameter der diastolischen Dysfunktion sowie die individuelle Interpretation durch einen erfahrenen Kardiologen (Kasner 2007, Paulus 2007). Nicht nur im Falle erhöhter NT-proBNP-Werte infolge nichtkardialer Ursachen (z.B. bei Niereninsuffizienz) könnte im Ergebnis unserer und später von anderen Arbeitsgruppen publizierter Daten auch die Bestimmung der radialen und longitudinalen Strainwerte des linken Ventrikels mindestens als zusätzlicher diagnostischer Parameter für eine linksventrikuläre diastolische Funktionsstörung einbezogen werden (Park 2010, Wang 2008).

Yoneyama et al. (Yoneyama 2008), die 137 Patienten mit klinischen Beschwerden entsprechend NYHA-Klassifikation II bis IV und deshalb vermuteter kongestiver Herzinsuffizienz untersuchten, konnten für Strain und Strain Rate (Mittelwerte von 8 diskreten Myokardsegmenten) sowie für die BNP-Werte eine sehr enge Korrelation zu einer Gruppeneinteilung entsprechend LVEF (cut-off von 50 %) und noch stärker entsprechend einer Gruppeneinteilung anhand der NYHA-Klassifikation nachweisen. Diese Parameter übertrafen hinsichtlich der Signifikanz der Aussage die konventionell echokardiografisch und Tissue Doppler basiert ermittelten neueren Indizes der diastolischen Funktion. Das Patientenkollektiv umfasste offenbar neben Patienten mit

einer HFREF zu einem größeren Anteil Patienten mit einer HFNEF, da der Mittelwert von  $E'$  und  $E/E'$  über alle Patienten deutlich pathologisch war. Die Studie von Yoneyama et al. stützt damit unsere Daten, die, wie eingangs ausgeführt, eine signifikante Verminderung der Strainwerte bei HFNEF und HFREF zeigen.

Thema unserer Untersuchung war zudem die Frage, inwieweit NT-proBNP und die Tissue Doppler Echokardiografie zur Schweregradbestimmung der Herzinsuffizienz beitragen können. In unserer Studie haben wir keine invasive Katheterdiagnostik zur Evaluierung der diastolischen Funktion durchgeführt. Die Ratio  $E/E'$  korreliert zwar zur Höhe des LVEDP, weist aber, wie bereits erwähnt, Limitierungen insbesondere im Wertebereich zwischen 8 und 15 auf. Entsprechend fanden wir keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Probanden mit  $E/E'$  von kleiner 8 und 8 – 15 sowie zwischen 8 – 15 und größer 15 in Bezug auf die Parameter NT-proBNP, Tissue Tracking und Strain. In kritischer Betrachtung muss somit die Möglichkeit einer Schweregradeinteilung der HFNEF entsprechend der  $E/E'$ -Ratio als unzureichend beurteilt werden. Nagueh et al. beschreibt 2009 eine Einteilung der diastolischen Dysfunktion in 3 Grade unter Einbeziehung konventionell echokardiografischer und Gewebedoppler-basierter Parameter ( $E/A$ ,  $DT$ ,  $E/E'$ ,  $Ard-Ad$ ,  $E/A$ -Veränderung unter Valsalva-Manöver,  $Vp$ ,  $E/Vp$ ), die auch eine gute Korrelation zum Mortalitätsverlauf aufweist (Nagueh 2009). Die genannten Parameter repräsentieren die unterschiedlichen Aspekte der diastolischen Dysfunktion, indem sie Aussagen zur linksventrikulären Relaxation, zur Ventrikelsteifigkeit und zu den linkskardialen Füllungsdrücken erlauben und werden damit der Komplexität des Phänomens diastolische Herzinsuffizienz besser gerecht als ein einzelner Parameter (Shuai 2011).

Im Gegensatz zu den Limitierungen der Anwendung von NT-proBNP in der Diagnostik der HFNEF kann NT-proBNP Patienten mit einer verminderten linksventrikulären systolischen Funktion ( $LVEF < 55\%$ ) mit einer guten diagnostischen Genauigkeit detektieren, wie bereits Studien in der Vergangenheit gezeigt haben (Lubien 2002, de Lemos 2003, Goetze 2006, Januzzi 2006, Wu 2004, Dickstein 2008) Diesen Zusammenhang unterstreichen auch unsere Daten. Sowohl die Patienten der Gruppe 3 A mit einer  $LVEF$  zwischen 30 bis 54 % als auch diejenigen der Gruppe 3 B mit einer  $LVEF$  kleiner 30 % zeigen eine deutlich signifikante Erhöhung der NT-proBNP-Werte gegenüber allen Patienten mit einer normalen  $LVEF$ . Diese Erhöhung ist Ausdruck der erhöhten myokardialen Wandspannung im Bereich des linken Herzens. Je ausgeprägter die Einschränkung der  $LVEF$  ist, desto höhere NT-proBNP-Werte



lassen sich nachweisen. Dieser Zusammenhang lässt sich in unseren Daten statistisch signifikant belegen.

Wir fanden für die Detektion einer eingeschränkten LVEF kleiner 55 % einen cut-off-Wert für NT-proBNP in Höhe 489 pg/ml. Dieser liegt deutlich niedriger als der in den ESC-Guidelines von 2008 angegebene Wert von 2000 pg/ml, der Unterschied ist am ehesten dem gegenüber unseren Festlegungen niedrigeren Wert für eine normale LVEF (45 – 50 %) bei Dickstein et al. geschuldet (Dickstein 2008). Bei Januzzi et al. (Januzzi 2006) wurde für eine vergleichbare Altersgruppe, allerdings bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz, ein cut-off-Wert von 900 pg/ml für die Diagnose einer Herzinsuffizienz gefunden.

Im Vergleich der Gruppen 1 und 3 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede für das Verhältnis E/A, was am ehesten auf eine Pseudonormalisierung der E/A-Ratio bei fortgeschrittener linksventrikulärer Herzinsuffizienz zurückzuführen sein dürfte. Dagegen sind erwartungsgemäß E/E' in Gruppe 3 signifikant erhöht und E'/A' signifikant vermindert.

Aufgrund des konsekutiven Patienteneinschlusses mit Rekrutierung aus dem Routineprogramm der Echokardiografieabteilung eines Krankenhauses erfolgte keine gezielte Patientenauswahl hinsichtlich einer vergleichbaren Basischarakteristik in den einzelnen Patientengruppen. Dies führt insbesondere in Bezug auf das Alter und das Geschlecht in unserer Studie zu einer Ungleichverteilung zwischen der Gruppe der Normalpatienten und den Gruppen mit diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz, die sich zumindest nicht so ausgeprägt in der Prävalenz der Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung wiederfindet (Dickstein 2008). Es weisen, über alle Patientengruppen betrachtet, bevorzugt die älteren Patienten eine Herzinsuffizienz auf, was auch die über alle Patienten signifikant mit dem Alter veränderten konventionellen Echokardiografieparameter erklären kann. Allerdings bringt schon der physiologische Alterungsprozess morphologische und nachfolgend auch funktionelle Veränderungen des Herzens mit sich, die die Grenze zum Pathologischen nicht überschreiten müssen und sich teilweise in alterskorrigierten Normwerten für echokardiografische Parameter, beispielsweise bei der E/A-Ratio widerspiegeln.

Das gleiche Phänomen gilt auch für NT-proBNP, hier lassen sich physiologisch mit steigendem Alter höhere Werte messen, was sich in einer als gesund anzusehenden größeren Stichprobe von Blutspendern zeigen ließ (Dickstein 2008, Hess 2005) Entsprechend ist bei der Diagnostik der HFNEF auch für NT-proBNP bei der

Interpretation der Messwerte die Berücksichtigung des Alters zu fordern. Ein Schwellenwert für NT-proBNP von 220 pg/ml ohne Alterskorrektur für die Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz in den Leitlinien von Paulus (Paulus 2007) würde sonst zu einer verringerten diagnostischen Genauigkeit und falschpositiven Werten bei älteren Patienten führen. Die Interpretation von NT-proBNP-Werten, die in der klinischen Routine mit etablierten Bestimmungsverfahren gewonnen wurden, orientiert sich zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz an alters- und geschlechtsabhängigen Normwerten. Und auch für die Diagnosestellung einer akuten Herzinsuffizienz bei älteren Patienten konnte eine deutliche Altersabhängigkeit der NT-proBNP-Werte gezeigt werden (Januzzi 2006). Möglicherweise hält aber ein Konzept, das die Detektion einer HFNEF bei älteren Patienten durch NT-proBNP verfolgt, einer kritischen Bewertung nicht stand, da die herzinsuffizienzbedingte Erhöhung von NT-proBNP gerade in frühen Stadien zu wenig ausgeprägt ist, um bei schon altersphysiologisch bedingten Elevationen eine annehmbare Spezifität zu gewährleisten.

Andererseits steigt gerade die Prävalenz der HFNEF in höherem Alter, weil durch die altersbedingten Veränderungen am Herzen insbesondere die diastolische linksventrikuläre Funktion betroffen ist. Zudem entfalten zur Herzinsuffizienz prädisponierende Erkrankungen über die Lebensjahre einen kumulativen Effekt. Wenn bei Menschen mit einem Lebensalter über 80 Jahren zu mehr als 80 % nach unseren diagnostischen Kriterien eine Herzinsuffizienz, die mit Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit auch klinisch relevant ist, nachweisbar ist, so muss man möglicherweise akzeptieren, dass eine Herzinsuffizienz häufig Teil auch des physiologischen Alterungsprozesses ist (Hunt 2009). Das diagnostische Procedere und die anschließende Bewertung als Krankheit mit resultierender Behandlungspflichtigkeit obliegen letztlich der Entscheidung des verantwortungsbewusst urteilenden Arztes und erfordern hinsichtlich diagnostischer und therapeutischer Strategien Augenmaß. Dies sind wir unseren Patientinnen und Patienten und unserer Gesellschaft nicht nur aus ethischen Gründen schuldig. Das Erfordernis, bei relevanten Beschwerden symptomlindernd und, soweit möglich, prognosebegünstigend zu therapieren, bleibt von diesen Überlegungen unberührt.

Die Patienten mit einer Herzinsuffizienz, gleich ob mit erhaltener oder mit reduzierter Ejektionsfraktion, weisen eine signifikant schlechtere Nierenfunktion gegenüber der Gruppe der herzgesunden Patienten auf. Wir definierten das Ausschlusskriterium Niereninsuffizienz über den Kreatininwert, was bei Patienten mit niedrignormalem

Körpergewicht schon eine erheblich eingeschränkte Kreatinin-Clearance und GFR bedeuten kann und zum Einschluss einzelner Patienten mit einer schon schweren Nierenfunktionseinschränkung im Stadium 4 führte. Hier wäre retrospektiv eine Stadienorientierung sinnvoller gewesen. Die Abhängigkeit der Plasmaspiegel von NT-proBNP (und auch weniger ausgeprägt von BNP) von der Nierenfunktion ist gut bekannt (Anwaruddin 2006), die negative Korrelation zwischen Kreatinin-Clearance und NT-proBNP konnten wir auch in unserer Studie nachweisen. Dieser Zusammenhang ist nicht nur gruppenübergreifend über alle eingeschlossenen Patienten hinweg signifikant, was aufgrund der Ausführungen hinsichtlich der Altersverteilung zwischen den Patientengruppen zu erwarten war, sondern auch innerhalb der jeweiligen Gruppe der Normalpatienten, der HFNEF und der HFREF mit Signifikanz nachweisbar. Neben dem fast allein relevanten renalen Clearancemechanismus für NT-proBNP als Erklärung darf aber nicht übersehen werden, dass auch die häufige Koinzidenz von kardialer und renaler Insuffizienz im Sinne des seit ca. 14 Jahren postulierten, in seiner Pathophysiologie aber noch unvollständig geklärten Kardioresnalen Syndroms den Zusammenhang zwischen sinkender Kreatinin-Clearance und ansteigenden natriuretischen Peptiden mitbeeinflusst (Damman 2011, Szymanski 2011, van Kimmenade 2009). In mehreren Studien wird betont, dass der prognostische Aussagewert von NT-proBNP für den Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz trotz der Abhängigkeit von der Nierenfunktion erhalten bleibt (DeFilippi 2008, Madsen 2007). Es ist zwanglos nachvollziehbar, dass eine die Herzinsuffizienz aggravierend begleitende Niereninsuffizienz zu einer Prognoseverschlechterung führt, die durch eine erhöhte NT-proBNP-Konzentration angezeigt wird. Beim isoliert betrachteten Patienten im ärztlichen Alltag dürfte jedoch ein Rückschluss von der Höhe der NT-proBNP-Konzentration auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz bei gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz unsicher sein und die Berücksichtigung insbesondere konventioneller und Gewebedoppler-basierter echokardiografischer Parameter, die nicht dem direkten Einfluss der Nierenfunktion unterworfen sind, erfordern. Da allerdings die Korrelation zwischen der Höhe der NT-proBNP-Werte und der Ausprägung und Prognose der Herzinsuffizienz auch bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz erhalten bleibt, kann die Aussagefähigkeit der NT-proBNP-Bestimmung durch die Nutzung nierenfunktionsadaptierter Normwerte im Falle einer Niereninsuffizienz erhöht werden (Luchner 2010).

## 6 Limitationen

Die Patientenrekrutierung erfolgte aus dem Routineprogramm der Echokardiografieabteilung, das ambulante und stationär betreute Patienten mit heterogenen Fragestellungen und Grunderkrankungen umfasst. Ein Einschluss konnte erfolgen, sofern keine Ausschlusskriterien vorlagen. Entsprechend unterlag die Patientenauswahl einer Zufälligkeit, die die Möglichkeit eines Matching zwischen Kontrollgruppe und den Gruppen der HFNEF und HFREF ausschloss. Frauen waren im Patientenkollektiv deutlich unterrepräsentiert. In den Gruppen 2 und 3 war der Altersdurchschnitt signifikant höher als in der Gruppe 1 der herzgesunden Patienten.

In der Gruppe 2 (HFNEF) wiesen nur 7 Patienten eine Ratio E/E' von größer 15 auf, so dass Subgruppenuntersuchungen, die auf einer E/E'-Differenzierung beruhen, einer eingeschränkten Aussage unterliegen können.

Über die zur Beurteilung der klinischen Stabilität der eingeschlossenen Probanden erforderlichen Angaben hinaus erfolgte keine Erhebung der klinischen Symptomatik, so dass keine Korrelation der Untersuchungsergebnisse mit zum Beispiel der Belastbarkeit vorgenommen werden konnte.

Im Rahmen dieser Studie führten wir keine invasive hämodynamische Diagnostik durch, so dass die Zuordnung zur Gruppe 2 (HFNEF) in der zusammenfassenden Bewertung der konventionell echokardiografisch (E/A) und Tissue Doppler basiert (E/E', E'/A') erhobenen Parameter der diastolischen Funktionsstörung vorgenommen wurde.

Patienten, bei denen konstitutionell bedingt die echokardiografische Beurteilbarkeit eingeschränkt war (z.B. bei Lungenemphysem), wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Wir haben Patienten mit Vorhofflimmern von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, da die Erhebung der diastolischen Funktionsparameter (E/A, E/E', E'/A') nur eingeschränkt möglich ist.

Wir definierten das Ausschlusskriterium Niereninsuffizienz über den Kreatininwert, was bei Patienten mit niedrignormalem Körpergewicht schon eine erheblich eingeschränkte Kreatinin-Clearance und GFR bedeuten kann und zum Einschluss einzelner Patienten mit einer schon schweren Nierenfunktionseinschränkung im Stadium 4 führte. Hier wäre retrospektiv eine Stadienorientierung sinnvoller gewesen.

Auf eine weitere Unterteilung der diastolischen Dysfunktion hinsichtlich einer restriktiven, einer pseudo-normalen und einer gestörten Relaxation haben wir verzichtet.

Frühere Studien ergaben, dass NT-proBNP bei Patienten mit einem pseudonormalen und einem restriktiven Füllungsmuster deutlich erhöht ist (Lubien 2002). In der Gruppe der Patienten mit einer normalen LVEF fanden sich keine Patienten mit einer Pseudonormalisierung oder einer restriktiven diastolischen Dysfunktion.

Im Rahmen dieser Studie erfolgte kein Follow-up.

## 7 Zusammenfassung

Das Ziel der Studie war es, den diagnostischen Wert von NT-proBNP und dessen Korrelation mit den Verfahren der Gewebedoppler-Echokardiografie Tissue Velocity Imaging, Myocardial Strain (Herzmuskelanspannung) und des Tissue Trackings (Longitudinal Displacement, Längsverschiebung des Myokards) bei der Herzinsuffizienz mit normaler (HFNEF) und mit reduzierter (HFREF) linksventrikulärer Pumpfunktion zu untersuchen.

*Methodik:* Wir schlossen in diese prospektive monozentrische Studie ambulante und stationär betreute, klinisch stabile Patienten, die sich innerhalb des Routineuntersuchungsprogramms einer Echokardiografie unterzogen, ein (42 gesunde Kontrollen, 43 Patienten mit diastolischer Dysfunktion bei erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion, 52 Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion kleiner 55 %). Neben einer Standardechokardiografie wurden Gewebedoppler-basierte Datensätze erhoben und Myokardareale linksventrikulär und septal im Bereich des Mitralklappenringes entsprechend der oben erwähnten Tissue Doppler Verfahren vermessen. Zudem wurde am Untersuchungstag Venenblut für die NT-proBNP-Bestimmung gewonnen.

*Ergebnisse:* Wir konnten nicht nur bei Patienten mit einer HFREF sondern auch für Patienten mit einer HFNEF eine signifikante Verringerung der Strainwerte sowohl basal-septal ( $-18,5 \pm 5,3$  % vs.  $-24,9 \pm 8,1$  %;  $p < 0,0001$ ) als auch basal-linkslateral ( $-17,6 \pm 6,0$  % vs.  $-21,9 \pm 11,5$  %;  $p = 0,04$ ) feststellen und damit eine eingeschränkte linksventrikuläre Kontraktilität auch bei der früher als diastolisch bezeichneten Herzinsuffizienz nachweisen.

Bei Patienten mit erhaltener systolischer Funktion, aber entsprechend der E/E'-Ratio erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken sind die Tissue Tracking Werte basal-septal (E/E' < 8:  $13,5 \pm 3,3$  mm vs. E/E' > 15:  $8,5 \pm 2,3$  mm;  $p = 0,001$ ) und basal-linkslateral ( $p = 0,0006$ ) ebenso signifikant vermindert, zudem weisen diese Patienten erhöhte NT-proBNP-Werte auf (E/E' < 8: 45,8, IQR: 172,5 pg/ml vs. E/E' > 15: 402,0, IQR: 1337,2 pg/ml;  $p = 0,0007$ ).

Für Tissue Velocity Imaging haben wir signifikant verminderte Geschwindigkeiten bei Patienten mit einer HFNEF nur für TVI E septal ( $p < 0,0001$ ) und linkslateral ( $p = 0,0497$ ) und für TVI S linkslateral ( $p = 0,004$ ) messen können.

In ROC-Analysen kann unter Verwendung von NT-proBNP mit guter diagnostischer Genauigkeit zwischen Patienten mit reduzierter (LV-EF  $< 55\%$ ) und normaler linksventrikulärer Funktion diskriminiert werden. Allerdings ist die diagnostische Trennschärfe zur Abgrenzung einer HFNEF von der Gruppe der gesunden Probanden geringer (E/E'  $< 8$  vs. E/E'  $\geq 8$   $p = 0,014$ ).

*Beurteilung:* Offenbar zeigen sich auch bei der diastolischen Herzinsuffizienz geringe Veränderungen der longitudinalen kontraktiven Myokardfunktion, die mit weiterer Zunahme möglicherweise in eine systolische Herzinsuffizienz mit dann auch global verminderter linksventrikulärer Pumpfunktion münden. Diese Beobachtung kann die Annahme einer einheitlichen Entität der chronischen Herzinsuffizienz mit führender diastolischer Funktionsstörung in einer ersten Phase und zunehmender kontraktiver Funktionseinschränkung im weiteren Verlauf unterstützen (sogenannte ‚*single syndrom*‘-Hypothese).

Während NT-proBNP eine recht sichere Diskriminierung zwischen Patienten mit einer HFREF und gesunden Probanden erlaubt und auch mit dem Grad der LVEF-Einschränkung positiv korreliert, finden sich bei einer HFNEF hochsignifikante NT-proBNP-Erhöhungen erst bei deutlicher pathologischen Werten der E/E'-Ratio über 15. Bei der HFNEF kann NT-proBNP somit allenfalls zum Ausschluss einer kardialen Funktionsstörung hilfreich sein.

## 8 Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ANP	atrial natriuretic peptide
Ard-Ad	Differenz aus der Dauer des Vorhofsystolischen Rückstroms aus dem rechten Vorhof in die Pulmonalvene und der Dauer des transmitralen Flusses in den linken Ventrikel während der A-Welle
ASE	American Society of Echocardiography
AUC	area under the curve
BMI	body mass index
BNP	brain natriuretic peptide
cGMP	cyclisches Guanosin Monophosphat
CNP	C-type natriuretic peptide
CrP	C-reaktives Protein
DT	Dezelerationszeit, Dauer des Geschwindigkeitsabfalls der E-Welle
E/A	Quotient aus den Spitzengeschwindigkeiten des frühen passiven transmitralen Einstromes (E) und dem aktiven spätdiastolischen Einstrom infolge Vorhofkontraktion (A) im PW-Doppler
E/E'	Quotient aus der Spitzengeschwindigkeit des frühen passiven transmitralen Einstromes (E) im PW-Doppler und der frühdiastolischen Spitzengeschwindigkeit des lateralen Mitralklappenringes (E') im TDI
E/Vp	Quotient aus der Spitzengeschwindigkeit des frühen passiven transmitralen Einstromes (E) im PW-Doppler und der Propagation velocity Vp
ESC	European Society of Cardiology
FS	fractional shortening, myokardiale Verkürzungsfraction
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HFNEF	heart failure with normal ejection fraction, Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraction auch: HFPEF – heart failure with preserved ejection fraction HFPSF – heart failure with preserved systolic function
HFREF	Heart failure with reduced ejection fraction, Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraction
IQR	Interquartilabstand, Interquartilrange
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser



LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	linksventrikuläre Auswurffraktion, linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVMI	left ventricular mass index, linksventrikulärer Massenindex
mPCWP	mittlerer pulmonal-kapillärer Wedge-Druck
MRT	Magnetresonanztomografie
n. berechn.	nicht berechnet
n.s.	nicht signifikant
NEP	neutrale Endopeptidase
NPR	Natriuretischer Peptidrezeptor
NPW	negativer prädiktiver Wert
NT-proBNP	N-terminal-pro-brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PPW	positiver prädiktiver Wert
ROC	receiver operator characteristics
ROI	region of interest
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflußtrakt
TDI	tissue doppler imaging, Gewebedoppler-Echokardiografie
TVI	tissue velocity imaging
TVI S	peak systolic velocity, TVI am Messpunkt für S'
Vp	velocity of flow progression (Doppler M-mode), propagation velocity, Geschwindigkeit der Zunahme des frühen transmitralen Flusses während der Diastole
vs.	versus

## 9 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Lfd. Nr.	Legendentext	Seite
Tabelle 1:	Basisdaten der Patienten (Angabe Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, für dichotome Variablen in Klammern Angabe des Mean)	33
Tabelle 2:	Basisdaten der Patienten, differenziert nach Schwere der linksventrikulären Funktionseinschränkung (Angabe Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, für dichotome Variablen in Klammern Angabe des Anteils in Prozent)	34
Tabelle 3:	Befunde der konventionellen Echokardiografie (Angabe Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	35
Tabelle 4:	Statistische Signifikanz der Korrelation von LVEF und konventionellen Echokardiografieparametern zum Patientenalter über alle Probandengruppen	36
Tabelle 5:	NT-proBNP und Tissue Doppler Echokardiografie-Befunde bei HFNEF und HFREF	38
Tabelle 6:	NT-proBNP und Tissue Doppler Echokardiografie-Befunde im Verhältnis zur linksventrikulären systolischen Funktion	44
Tabelle 7:	Statistische Signifikanz der Korrelation von LVEF, NT-proBNP, konventionellen Echokardiografieparametern und Tissue Doppler Befunden zur Kreatinin-Clearance über alle Probandengruppen.	48
Abbildung 1:	Struktur und Aminosäurefolge von proBNP, NT-proBNP und BNP	17
Abbildung 2:	Einzelbildaufnahme einer TDI-Darstellung des interventrikulären Septums, aufgenommen im 4-Kammer-Blick mit der GE Vingmed Vivid 7	27

- Abbildung 3: Einzelbildaufnahme einer TVI-Darstellung des interventrikulären Septums mit ROI und Kurvendarstellung des Parameterverlaufs in Abhängigkeit von der Zeit. S', A' und E' veranschaulichen die Messpunkte für die Bestimmung dieser Parameter 28
- Abbildung 4: Einzelbildaufnahme einer Strain-Darstellung des interventrikulären Septums mit ROI und Kurvendarstellung des Parameterverlaufs in Abhängigkeit von der Zeit. ‚Strain‘ veranschaulicht den Messpunkt für die Bestimmung dieses Parameters 29
- Abbildung 5: Einzelbildaufnahme einer Tissue Tracking Darstellung (Longitudinal Displacement) des interventrikulären Septums und der linksventrikulären Wand mit ROI und Kurvendarstellung der Parameterverläufe in Abhängigkeit von der Zeit. ‚TT linkslateral‘ und ‚TT septal‘ veranschaulichen die Messpunkte für die Bestimmung dieser Parameter 29
- Abbildung 6: Vergleich von  $E/A < 1$  und  $E/A \geq 1$  (Transmitrales Flussprofil) für alle Patienten mit normaler LVEF bezüglich NT-proBNP. p-Wert (Wilcoxon-Test) 0,342. 39
- Abbildung 7: Vergleich von  $E'/A' < 1$  und  $E'/A' \geq 1$  für alle Patienten mit normaler LVEF bezüglich NT-proBNP. p-Wert (Wilcoxon-Test) 0,545. 40
- Abbildung 8: Vergleich von  $E/E' < 8$  und  $E/E' \geq 8$  für alle Probanden mit normaler LVEF bezüglich NT-proBNP. p-Wert (Wilcoxon-Test) 0,014. 40
- Abbildung 9: Vergleich von  $E/E' < 8$ ,  $E/E' 8-15$  und  $E/E' \geq 15$  für alle Probanden mit normaler LVEF bezüglich NT-proBNP (p-Wert 0,0008 über alle 3 Gruppen – Jonckheere-Terpstra-Test, Unterschiede zwischen benachbarten Gruppen nicht signifikant). 41
- Abbildung 10: ROC-Kurve zum Vergleich von  $E/E' < 8$  (n=57) und  $E/E' \geq 8$  (n=20) bezüglich NT-proBNP mit optimalem Schwellwert von 34,6 pg/ml für alle Patienten mit normaler LVEF (AUC 0,678/ Youden-Index 0,38). 41

- Abbildung 11: Sensitivität und Spezifität von logNT-proBNP in Beziehung zu  $E/E' < 15$  ( $n=70$ ) und  $E/E' \geq 15$  ( $n=7$ ), optimaler Schwellwert von 112,3 pg/ml, für alle Patienten mit normaler LVEF (Youden-Index 0,57). 42
- Abbildung 12: Vergleich von  $E/E' < 8$ ,  $E/E'$  8 bis 15 und  $E/E' > 15$  für alle Patienten mit normaler LVEF bezüglich Tissue Tracking linkslateral (weiße Box:  $p = 0,0006$ ) und septal (graue Box:  $p = 0,001$ ) über alle 3 Gruppen (Jonckheere-Terpstra-Test) 43
- Abbildung 13: Vergleich von Strain linkslateral (weiß) und septal (grau) für Patienten mit schwer (Gruppe 3 A) und mäßig (Gruppe 3 B) eingeschränkter LVEF sowie diastolischer Funktionsstörung (Gruppe 2) mit gesunden Kontrollpatienten (Signifikanzniveau siehe auch in Tabelle 5 und Tabelle 6). 45
- Abbildung 14: ROC-Kurve zum Vergleich von  $LVEF < 55\%$  ( $n = 52$ ) und  $LVEF \geq 55\%$  ( $n = 85$ ) bezüglich NT-proBNP mit optimalem Schwellwert von 489,2 pg/ml ( $AUC = 0,844$ .  $p < 0,0001$ ). 46
- Abbildung 15: ROC-Kurve zum Vergleich einer normalen Echokardiografie in Gruppe 1 ( $n = 42$ ) mit einer gestörten diastolischen oder systolischen Funktion ( $n = 95$ ) bezüglich NT-proBNP mit optimalem Schwellwert von 97 pg/ml ( $AUC = 0,763$ .  $p < 0,0001$ ). 46
- Abbildung 16: Scatterplot zur Darstellung der Korrelation zwischen Tissue velocity imaging S' und NT-proBNP [pg/ml] mit Spearman-Korrelationskoeffizient = -0,605 ( $p < 0,0001$ ). 47

## 10 Verzeichnis der verwendeten Literatur

- ABHAYARATNA WP, TH MARWICK, WT SMITH, NG BECKER. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* 2006;92:1259-64. Epub 2006 Feb 17.
- AL-MESLMANI BM, SK FAHOUM, MG SHAMIA. N-terminal-probrain natriuretic peptide and echocardiography in patients with systolic heart failure. *Saudi Med J* 2005;26:1695-8.
- ANWARUDDIN S, DM LLOYD-JONES, A BAGGISH ET AL. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:91-7. Epub 2005 Dec 9.
- APSTEIN CS, BH LORELL. The physiological basis of left ventricular diastolic dysfunction. *J Card Surg.* 1988;3:475-85.
- ARIAS MA, A ALONSO, F GARCIA-RIO. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:307-8; author reply 307-8.
- AURIGEMMA GP, WH GAASCH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:1097-105.
- BAYES-GENIS A, DM LLOYD-JONES, RR VAN KIMMENADE ET AL. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2007;167:400-7.
- BESS RL, S KHAN, HS ROSMAN ET AL. Technical aspects of diastology: why mitral inflow and tissue Doppler imaging are the preferred parameters? *Echocardiography* 2006;23:332-9.
- BORBELY A, J VAN DER VELDEN, Z PAPP ET AL. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation.* 2005;111:774-81. Epub 2005 Feb 7.

- BORGES AC, D KIVELITZ, T WALDE ET AL. Apical tissue tracking echocardiography for characterization of regional left ventricular function: comparison with magnetic resonance imaging in patients after myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:254-62.
- BORGES AC, F KNEBEL, G BAUMANN. Möglichkeiten und Grenzen der Echokardiographie im Einsatz in der Intensivmedizin. In: Eckart J, Forst H, Burchardi H. *Intensivmedizin, in 4 Bänden, Kompendium und Repetitorium zur interdisziplinären Weiter- und Fortbildung. 2. Auflage, 15. Ergänzungslieferung Stand 10/2005. Deutschland, Landsberg/ Lech. 2005:1-6.*
- BRUCH C, R GRADAUS, S GUNIA, G BREITHARDT, T WICHTER. Doppler tissue analysis of mitral annular velocities: evidence for systolic abnormalities in patients with diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1031-6.
- BRUTSAERT DL. Diastolic heart failure: perception of the syndrome and scope of the problem. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;49:153-6.
- BURKE MA, WG COTTS. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev.* 2007;12:23-36. Epub 2007 Mar 8.
- CHENEVIER-GOBEAUX C, YE CLAESSENS, S VOYER, D DESMOULINS, OG EKINDJIAN. Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP). *Clin Chim Acta.* 2005;361:167-75.
- COCKCROFT DW, MH GAULT. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- COHEN SOLAL A, F TOURNOUX, F BEAUVAIS, JM TARTIERE. [How to evaluate and treat heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. *Therapie.* 2009;64:101-9. Epub 2009 Aug 11.
- COSTELLO-BOERRIGTER LC, G BOERRIGTER, MM REDFIELD ET AL. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:345-53. Epub 2006 Jan 4.
- DAMMAN K, AA VOORS, G NAVIS, DJ VAN VELDHUISEN, HL HILLEGGE. The cardiorenal syndrome in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011;54:144-53.

- DAS BB, R SOLINGER. Role of natriuretic peptide family in cardiovascular medicine. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2009;7:29-42.
- DE BOLD AJ, HB BORENSTEIN, AT VERESS, H SONNENBERG. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Reprinted from *Life Sci*. 28:89-94, 1981. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:403-9; discussion 403-8, 408-9.
- DE LEMOS JA, DK MCGUIRE, MH DRAZNER. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
- DE SUTTER J, J DE BACKER, N VAN DE VEIRE ET AL. Effects of age, gender, and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E') and the ratio of transmitral early peak velocity to E' (E/E'). *Am J Cardiol*. 2005;95:1020-3.
- DEFILIPPI C, RR VAN KIMMENADE, YM PINTO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol*. 2008;101:82-8.
- DEVEREUX RB, DR ALONSO, EM LUTAS ET AL. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
- D'HOOGHE J, A HEIMDAL, F JAMAL ET AL. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000;1:154-70.
- DICKSTEIN K, A COHEN-SOLAL, G FILIPPATOS ET AL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442. Epub 2008 Sep 17.
- DOKAINISH H, WA ZOGHBI, NM LAKKIS ET AL. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation* 2004;109:2432-9. Epub 2004 May 3.

- DONG SJ, L DE LAS FUENTES, AL BROWN ET AL. N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels: correlation with echocardiographically determined left ventricular diastolic function in an ambulatory cohort. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1017-25.
- DRAZNER MH. The transition from hypertrophy to failure: how certain are we? *Circulation*. 2005;112:936-8.
- DUNNETT C. Multiple Comparisons Procedure for Comparing Several Treatments with a Control. *Journal of the American Statistical Association* 1957.
- EDLER I, HERTZ H. The Use of Ultrasonic Reflectoscope for the Continuous Recording of the Movements of Heart Walls. *Kungl. Fysiografiska Sällskapet i Lund Förhandlingar* 1954;24.
- ERBEL R, DR WALLBRIDGE, J ZAMORANO, J DROZDZ, HJ NESSER. Tissue Doppler echocardiography. *Heart*. 1996;76:193-6.
- FLYNN TG, ML DE BOLD, AJ DE BOLD. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun*. 1983;117:859-65.
- FONTES-CARVALHO R, A LEITE-MOREIRA. Heart failure with preserved ejection fraction: fighting misconceptions for a new approach. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96:504-14.
- GOETZE JP, R MOGELVANG, L MAAGE ET AL. Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2006;27:3004-10. Epub 2006 Nov 21.
- GROSSMAN W. Diastolic dysfunction and congestive heart failure. *Circulation*. 1990;81:III1-7.
- HALL C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
- HALL C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *J Card Fail* 2005;11:S81-3.
- HARADA M, Y SAITO, K KUWAHARA ET AL. Interaction of myocytes and nonmyocytes is necessary for mechanical stretch to induce ANP/BNP production in cardiocyte culture. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;31:S357-9.
- HEIMDAL A, A STOYLEN, H TORP, T SKJAERPE. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1013-9.



- HESS G, S RUNKEL, D ZDUNEK, WE HITZLER. Reference interval determination for N-terminal-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): a study in blood donors. *Clin Chim Acta* 2005;360:187-93.
- HOGENHUIS J, AA VOORS, T JAARSMA ET AL. Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure: a comparison between ANP/NT-ANP and BNP/NT-proBNP. *Eur J Heart Fail* 2005;7:81-6.
- HOPKINS WE, Z CHEN, NK FUKAGAWA ET AL. Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: enhanced understanding of the relationship between hypoxia and natriuretic peptide secretion. *Circulation*. 2004;109:2872-7. Epub 2004 Jun 1.
- HORL WH. Natriuretic peptides in acute and chronic kidney disease and during renal replacement therapy. *J Investig Med*. 2005;53:366-70.
- HUNT SA, WT ABRAHAM, MH CHIN ET AL. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119:e391-479. Epub 2009 Mar 26.
- JANUZZI JL, R VAN KIMMENADE, J LAINCHBURY ET AL. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27:330-7. Epub 2005 Nov 17.
- KASNER M, R GAUB, D WESTERMANN ET AL. Simultaneous estimation of NT-proBNP on top to mitral flow Doppler echocardiography as an accurate strategy to diagnose diastolic dysfunction in HFNEF. *Int J Cardiol*. 2011;149:23-9. Epub 2010 Jan 6.
- KASNER M, D WESTERMANN, P STEENDIJK ET AL. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation* 2007;116:637-47. Epub 2007 Jul 23.
- KEIDEL WD. [New method of recording changes in volume of the human heart.]. *Z Kreislaufforsch*. 1950;39:257-71.

- KHOURI SJ, GT MALY, DD SUH, TE WALSH. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:290-7.
- KINDERMANN M, JC REIL, B PIESKE, DJ VAN VELDHUISEN, M BOHM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction: what is the evidence? *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18:280-92.
- KUNERT M, LJ ULBRICHT. Praktische Echokardiographie. Buch. 2. völlig überarb. und erw. Aufl. 2006. Köln, Deutschland: Dt. Ärzte-Verl., 2006.
- LANG RM, M BIERIG, RB DEVEREUX ET AL. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
- LEE CY, JC BURNETT, JR. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev*. 2007;12:131-42.
- LEVY D, S KENCHIAIAH, MG LARSON ET AL. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397-402.
- LIAO L, JG JOLLIS, KJ ANSTROM ET AL. Costs for heart failure with normal vs reduced ejection fraction. *Arch Intern Med* 2006;166:112-8.
- LOKE I, IB SQUIRE, JE DAVIES, LL NG. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:599-606.
- LORELL BH. Significance of diastolic dysfunction of the heart. *Annu Rev Med*. 1991;42:411-36.
- LUBIEN E, A DEMARIA, P KRISHNASWAMY ET AL. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.
- LUCHNER A, C HENGSTENBERG, H LOWEL ET AL. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. *Hypertension* 2005;46:118-23. Epub 2005 Jun 6.

- LUCHNER A, C HENGSTENBERG, H LOWEL ET AL. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function. *Hypertension* 2002;39:99-104.
- LUCHNER A, A WEIDEMANN, R WILLENBROCK ET AL. Improvement of the cardiac marker N-terminal-pro brain natriuretic peptide through adjustment for renal function: a stratified multicenter trial. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48:121-8.
- MADSEN LH, S LADEFOGED, P CORELL ET AL. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 2007;71:548-54. Epub 2007 Feb 14.
- MAIR J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide--where are we now? *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:1507-14.
- MAIR J. Monitoring of patients with heart failure. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2005;240:99-106.
- MCCULLOUGH PA, J KUNCHERIA, VS MATHUR. Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:S3-S12.
- MEYER M, CG STIEF, AJ BECKER ET AL. ET AL. The renal paracrine peptide system--possible urologic implications of urodilatin. *World J Urol*. 1996;14:375-9.
- MOLTZAHN S, M ZEYDABADINEJAD. Ein- und zweidimensionale Echokardiographie: eine Einführung. Buch. Stuttgart; New York: Thieme, 1992: 1-11.
- NAGUEH SF, CP APPLETON, TC GILLEBERT ET AL. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:107-33.
- NAGUEH SF, KJ MIDDLETON, HA KOPELEN, WA ZOGHBI, MA QUINONES. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.
- NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.

- OMMEN SR, RA NISHIMURA, CP APPLETON ET AL. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.
- OWAN TE, DO HODGE, RM HERGES ET AL. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
- OWAN TE, MM REDFIELD. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:320-32.
- PARK SJ, JK OH. Correlation between LV regional strain and LV dyssynchrony assessed by 2D STE in patients with different levels of diastolic dysfunction. *Echocardiography*. 2010;27:1194-204. doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01220.x. Epub 2010 Oct 29.
- PAULUS WJ, C TSCHOPE, JE SANDERSON ET AL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;11:11.
- PEREZ-DAVID E, MA GARCIA-FERNANDEZ, MJ LEDESMA ET AL. Age-related intramyocardial patterns in healthy subjects evaluated with Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2005;6:175-85.
- REDFIELD MM, RJ RODEHEFFER, SJ JACOBSEN ET AL. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-82.
- RIPLEY TL, JS CHONLAHAN, RE GERMANY. Candesartan in heart failure. *Clin Interv Aging*. 2006;1:357-66.
- ROCHE DIAGNOSTICS GMBH. Roche Diagnostics GmbH. Elecsys® proBNP - Ein Laborparameter für die Diagnose und Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz. *Brochüre Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland* 2002.
- SAHN DJ, A DEMARIA, J KISSLO, A WEYMAN. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
- SANDERSON JE. Diastolic heart failure: fact or fiction? *Heart* 2003;89:1281-2.

- SANDERSON JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2007;93:155-8. Epub 2005 Dec 30.
- SAWADA Y, M SUDA, H YOKOYAMA ET AL. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem.* 1997;272:20545-54.
- SCHILLER NB, PM SHAH, M CRAWFORD ET AL. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
- SHUAI XX, YY CHEN, YX LU ET AL. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: which parameters and diagnostic strategies are more valuable? *Eur J Heart Fail.* 2011;13:737-45. Epub 2011 May 20.
- SIEMENS AG. 50 Jahre Echokardiographie - ein Rückblick. Deutschland: Siemens AG Medical Solutions 2003. (Accessed December 13, 2009 at [http://www.medical.siemens.com/siemens/de\\_DE/gg\\_us\\_FBAs/files/Aktionen/Ultraschall/Historie/Sonderdruck50JahreEcho.pdf](http://www.medical.siemens.com/siemens/de_DE/gg_us_FBAs/files/Aktionen/Ultraschall/Historie/Sonderdruck50JahreEcho.pdf)).
- SLIWA K, A DAMASCENO, BM MAYOSI. Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. *Circulation.* 2005;112:3577-83.
- SMITH MW, EA ESPINER, TG YANDLE, CJ CHARLES, AM RICHARDS. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol.* 2000;167:239-46.
- SOHN DW, IH CHAI, DJ LEE ET AL. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80.
- SOKOLL LJ, H BAUM, PO COLLINSON ET AL. Multicenter analytical performance evaluation of the Elecsys proBNP assay. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:965-72.
- STOYLEN A. Basic ultrasound for clinicians. Norway, Oslo. 2009. (Accessed December 15, 2009 at [http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/Ultrasound/index.html#section\\_index](http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/Ultrasound/index.html#section_index)).
- SUDOH T, K KANGAWA, N MINAMINO, H MATSUO. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988;332:78-81.

- SULLIVAN DR, M WEST, R JEREMY. Utility of brain natriuretic peptide (BNP) measurement in cardiovascular disease. *Heart Lung Circ* 2005;14:78-84.
- SUTHERLAND GR, G DI SALVO, P CLAUS, J D'HOOGHE, B BIJNENS. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:788-802.
- SZYMANSKI MK, RA DE BOER, GJ NAVIS, WH VAN GILST, HL HILLEGE. Animal models of cardiorenal syndrome: a review. *Heart Fail Rev* 2011;10:10.
- TAN YT, F WENZELBURGER, E LEE ET AL. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:36-46.
- TROUGHTON RW, AM RICHARDS. B-type natriuretic peptides and echocardiographic measures of cardiac structure and function. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:216-25.
- TSCHOPE C, M KASNER, D WESTERMANN ET AL. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005;26:2277-84. Epub 2005 Jul 13.
- VAN HEEREBEEK L, A BORBELY, HW NIESSEN ET AL. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;113:1966-73. Epub 2006 Apr 17.
- VAN KIMMENADE RR, JL JANUZZI, JR., AL BAGGISH ET AL. Amino-terminal pro-brain natriuretic Peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1621-7. Epub 2006 Sep 27.
- VAN KIMMENADE RR, JL JANUZZI, JR., JA BAKKER ET AL. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:884-90.
- VESELY DL. Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;285:F167-77.
- VICKERY S, CP PRICE, RI JOHN ET AL. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005;46:610-20.

- WANG J, DS KHOURY, Y YUE, G TORRE-AMIONE, SF NAGUEH. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29:1283-9. Epub 2008 Apr 2.
- WANG TJ, MG LARSON, D LEVY ET AL. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004;109:594-600.
- WANG TJ, MG LARSON, D LEVY ET AL. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol*. 2002;90:254-8.
- WARREN SE, W GROSSMAN. Prognosis in heart failure: is systolic or diastolic dysfunction more important? *Herz*. 1991;16:324-9.
- WOOD P, S PIRAN, PP LIU. Diastolic heart failure: progress, treatment challenges, and prevention. *Can J Cardiol*. 2011;27:302-10.
- WU AH, A HARRISON, AS MAISEL. Reduced readmission rate for alternating diagnoses of heart failure and pulmonary disease after implementation of B-type natriuretic peptide testing. *Eur J Heart Fail* 2004;6:309-12.
- YANCY CW, M LOPATIN, LW STEVENSON, T DE MARCO, GC FONAROW. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76-84. Epub 2005 Dec 15.
- YASUE H, M YOSHIMURA, H SUMIDA ET AL. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
- YASUI T, S MATSUI, A SAIJO ET AL. Association of N-terminal Pro B-type Natriuretic Peptide and Sex Hormone-Binding Globulin in Non-Obese Peri- and Postmenopausal Women. *Clin Chim Acta* 2009;26:26.
- YEO KT, KE DUMONT, T BROUGH. Elecsys NT-ProBNP and BNP assays: are there analytically and clinically relevant differences? *J Card Fail* 2005;11:S84-8.
- YIP G, M WANG, Y ZHANG ET AL. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart* 2002;87:121-5.

- YIP GW, Y ZHANG, PY TAN ET AL. Left ventricular long-axis changes in early diastole and systole: impact of systolic function on diastole. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:515-22.
- YONEYAMA A, J KOYAMA, T TOMITA ET AL. Relationship of plasma brain-type natriuretic peptide levels to left ventricular longitudinal function in patients with congestive heart failure assessed by strain Doppler imaging. *Int J Cardiol*. 2008;130:56-63. Epub 2007 Dec 18.
- YOSHIDA T, M MORI, Y NIMURA ET AL. Analysis of heart motion with ultrasonic Doppler method and its clinical application. *Am Heart J*. 1961;61:61-75.
- YOU DEN WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3:32-5.
- YU CM, JE SANDERSON, TH MARWICK, JK OH. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1903-14. Epub 2007 Apr 30.
- YUSUF S, MA PFEFFER, K SWEDBERG ET AL. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
- ZILE MR, CF BAICU, WH GAASCH. Diastolic heart failure - abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350:1953-9.



## **11 Anhang**

### **Lebenslauf**

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

### **Publikationsliste**

### **Selbständigkeitserklärung**

### **Danksagung**

## Publikationsliste

1. KNEBEL F, EDDICKS S, SCHIMKE I, BIERBAUM M, SCHATTKE S, BELING M, RAAB V, BAUMANN G, BORGES AC. Myocardial tissue Doppler echocardiography and N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in diastolic and systolic heart failure. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:45.
2. BIERBAUM M, KINZEL F, DOLK G, MARTIN H, SCHULZ H-J. [Antral Hyperplastic Polyp - Cause of Severe Iron Deficiency Chronic Anaemia in Childhood]. *Endo heute* 2005;18:195-8.
3. BAUDITZ J, ORTNER M, BIERBAUM M, NIEDOBITEK G, LOCHS H, SCHREIBER S. Production of IL-12 in gastritis relates to infection with *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Immunol.* 1999;117:316-23.

## Erklärung

„Ich, Michael Marcus Bierbaum, erkläre,  
dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Gewebedoppler-Echokardiografie und N-terminales Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) bei der chronischen Herzinsuffizienz mit normaler und mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## Danksagung

Ich danke Herrn Privatdozent Dr. med. Adrian Constantin Borges für die Überlassung des Dissertationsthemas, für die fundierte fachliche und stets zeitnahe Begleitung, für Geduld und fortwährende Motivation. Mein Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Fabian Knebel für die kompetente Heranführung an das Thema, für die stete freundliche Unterstützung und die Bereitschaft zu helfen. Ich habe mich von beiden Kollegen außerordentlich gut betreut gefühlt.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Dr. med. Torsten Walde verpflichtet. Er war es, der mich mit freundschaftlichem Nachdruck zu dem Promotionsvorhaben motivierte und der den Ehrgeiz wachhielt, diese Arbeit trotz aller Widerstände im Alltag zu Ende zu führen.

Der Zeitbedarf für die Erstellung dieser Arbeit konkurrierte mit den Erfordernissen des ärztlichen Alltages in Klinik und Niederlassung, mit den Meilensteinen der ärztlichen Weiterbildung und - dem Wunsch, für meinen Sohn, für meine kleine Tochter und für meine Ehefrau dazusein. Sie mußten mich allzu oft entbehren. Für ihr Verständnis, ihre Unterstützung und ihre Liebe sage ich von Herzen Dank.

Nicht zuletzt verschafften mir auch meine Schwiegereltern Rosa und Paul Reichelt die nötigen Freiräume, das Promotionsvorhaben voranzubringen, indem Sie uns unermüdlich im Alltag unterstützen und wir unsere Kinder in ihrer Obhut gut aufgehoben wissen dürfen – Von Herzen Dank für alles.

Ich denke auch voller Dankbarkeit an meine Eltern, Frau Dr. Ute Bierbaum und Herrn Dr. Christoph Bierbaum. Sie haben mich über all die Jahre liebevoll unterstützt und begleitet, mir Zuversicht geschenkt. Sie gaben mir Wurzeln und Flügel ...

Zum Zustandekommen dieser Arbeit haben ebenfalls beigetragen: Herr Walter Köhler, Firma Baseline, durch die Unterstützung bei den statistischen Auswertungen, das Team des Echokardiografielabors der Charité, Campus Mitte, mit den Untersuchern Herr Dr. Stefan Eddicks, Herr Dr. Sebastian Schattke, Herr Dr. Mark Beling und Herr Dr. Volker Raab sowie Christine Scholz und Sanja Mikovic durch die hervorragende technische Assistenz. Ihnen allen sage ich herzlichen Dank.