

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

**Vergleich der klinischen und echokardiografischen Eigenschaften  
von chronischen Herzinsuffizienzpatienten  
bei moderat eingeschränkter (HFmrEF) und reduzierter linksventrikulärer  
Ejektionsfraktion (HFrEF) – Determinanten auf das Zweijahresüberleben**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Tobias Klaus Kiwitz

aus Regensburg

Würzburg, März 2020

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Peter Nordbeck

Korreferentin: Prof. Dr. med. Anne Simmenroth

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Mai 2020

Der Promovend ist Arzt.

WIDMUNG

Meinen Eltern.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1	Epidemiologie der Herzinsuffizienz .....	1
1.2	Fragestellung und Zielsetzung der Dissertation .....	2
<b>2</b>	<b>GRUNDLAGEN DER CHRONISCHEN HERZINSUFFIZIENZ</b> .....	<b>3</b>
2.1	Definition.....	3
2.2	Ätiologie und Pathophysiologie.....	4
2.3	Herzinsuffizienzstadien und Begleiterkrankungen .....	6
2.4	Diagnose .....	7
2.5	Therapie .....	12
<b>3</b>	<b>METHODEN UND MATERIAL</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Transthorakale Echokardiografie</b> .....	<b>15</b>
3.1.1	Physikalische Eigenschaften und Grundlagen .....	15
3.1.2	Transthorakale Anlotungen .....	18
3.1.3	Ventrikel-, longitudinale Funktionen und PA-Druck .....	22
<b>3.2</b>	<b>Studienpopulation</b> .....	<b>28</b>
3.2.1	Aufgabenfelder .....	28
3.2.2	Rekrutierung, Klassifikation und Studienendpunkt .....	29
3.2.3	Ausgeschlossene Studienpatienten (Drop-Outs).....	29
3.2.4	Klinischer Patientenstatus .....	31
3.2.5	Echokardiografischer Patientenstatus .....	33
3.2.6	Technische Ausstattung .....	34
3.2.7	Follow-Up-Periode.....	34
<b>3.3</b>	<b>Studientyp und Statistik</b> .....	<b>35</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>36</b>
<b>4.1</b>	<b>Ermittlung der Ergebnisse</b> .....	<b>36</b>
<b>4.2</b>	<b>Klinische Ergebnisse</b> .....	<b>37</b>
4.2.1	NYHA-Stadien .....	37
4.2.2	Begleiterkrankungen .....	38
4.2.3	Medikation.....	39
4.2.4	Bluttests .....	40
<b>4.3</b>	<b>Ergebnisse der echokardiografischen Untersuchung</b> .....	<b>40</b>
4.3.1	Herzkammern und Aorta .....	40
4.3.2	Herzklappen .....	42

<b>4.4</b>	<b>Prognostische Determinanten .....</b>	<b>45</b>
4.4.1	Gesamtgruppe.....	45
4.4.2	HFmrEF.....	48
4.4.3	HFrEF.....	50
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>52</b>
<b>5.1</b>	<b>Zusammenfassung der Hauptresultate .....</b>	<b>52</b>
<b>5.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>53</b>
5.2.1	Eigenständigkeit der Vergleichsgruppen .....	53
5.2.2	NT-proBNP als Determinante der HFmrEF-Gruppe .....	55
5.2.3	Bedeutung der Determinanten der HFrEF-Gruppe.....	57
<b>5.3</b>	<b>Einordnung der Ergebnisse und zukünftige Forschung.....</b>	<b>57</b>
<b>5.4</b>	<b>Limitationen.....</b>	<b>60</b>
<b>5.5</b>	<b>Schlussfolgernde Betrachtung .....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>67</b>
7.1	Literaturverzeichnis .....	67
7.2	Abkürzungsverzeichnis .....	77
7.3	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	80
7.4	Ergebnistabellen .....	82

Danksagung

Lebenslauf

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Um den Grundbedarf aller Körperzellen an sauerstoffreichem Blut zu decken, ist eine zuverlässige Herzleistung lebensnotwendig. Sind beide Herzhälften nicht in der Lage den Organismus in Ruhe oder unter Belastungsbedingungen ausreichend zu versorgen, spricht man von einer globalen Herzinsuffizienz (Edelmann et al., 2018). Diese lässt sich weiter in eine Rechts- oder Linksherzinsuffizienz unterscheiden. Derzeit existieren zwei Formen der Linksherzinsuffizienz. Zum einen die sogenannte systolische Herzinsuffizienz (d. h. mit Einschränkung der linksventrikulären Auswurfleistung) und zum anderen die diastolische Herzinsuffizienz (d. h. die gestörte Füllung der Herzkammern bei gleichzeitig normwertig erhaltener Auswurfleistung). Je nach Krankheitsverlauf lässt sich eine akute von einer chronischen Form unterscheiden (Ziaeiian & Fonarow, 2016). Die Herzinsuffizienz (HI) zählt nach Meinung des deutschen Gesundheitsministeriums zu einer der lebensbedrohlichsten Kreislauferkrankungen in der westlichen Gesellschaft. Laut Bundesgesundheitsbericht wurden im Gesamtjahreszeitraum 2016 455.680 Patienten aufgrund einer HI (ICD10 I50) stationär behandelt. Sie ist somit einer der häufigsten Gründe für eine Krankenhauseinweisung in Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2018). Ebenso alarmierend ist die hohe Mortalität der Erkrankung mit bis zu 50.000 Todesfällen pro Jahr (Frey et al., 2018). Größere epidemiologische Studien zur Inzidenz der chronischen HI in Zentraleuropa stehen derzeit nur sehr begrenzt zur Verfügung (Magnussen et al., 2019). Bedauerlicherweise wurden in den letzten Jahrzehnten teils unterschiedliche Definitionen der Herzinsuffizienz bzw. der Schwellenwerte verwendet (Haass, 2016). Nicht zuletzt deswegen unterscheiden sich die Meinungen der Experten deutlich. Tatsache ist jedoch, dass ältere Menschen in allen westlichen Populationen überproportional häufig an chronischer Herzinsuffizienz erkranken (Magnussen et al., 2017). Insbesondere die medizinischen Fortschritte in der Behandlung und der steigende Einfluss einer immer älter werdenden Bevölkerung, sind für diese Trendentwicklung verantwortlich (Zugck et al., 2015). Betrachtet man die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz in der deutschen Gesamtbevölkerung, so liegt diese bei zwei bis drei Prozent ( $\cong$  circa 1,8 Millionen Menschen) - bei den über 65-Jährigen bereits bei zehn Prozent (Edelmann, 2015; Hummel, Empen, Dörr &

Felix, 2014; Roger, 2013). Eine ähnliche Trendentwicklung zeigt sich in den skandinavischen Ländern. Laut einer im Jahr 2019 von Lindmark et al. durchgeführten schwedischen Kohortenstudie präsentieren sich auch hier weiterhin steigende Prävalenzen (Lindmark et al., 2019).

## **1.2 Fragestellung und Zielsetzung der Dissertation**

Die steigende gesellschaftliche Bedeutung der chronischen Herzinsuffizienz zwingt die medizinische Forschung in einen dynamischen Prozess der Weiterentwicklung. Dieser Trend spiegelt sich deutlich auf nationaler und internationaler Ebene. Erkennbar wird diese aktuelle Trendlage an den zuletzt international stark steigenden Zahlen von Fachpublikationen. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC), die mit ihrer Gesellschaft für Herzinsuffizienz (engl.: Heart Failure Association (HFA)) im Jahr 2014 das erste offene Journal unter Fokussierung auf die Erkrankung der Herzinsuffizienz, namens ESC Heart Failure (ESC-HF) gründete, verzeichnete in den ersten fünf Jahren bereits über 450 wissenschaftliche Fachartikel zum Themenfeld der Herzinsuffizienzerkrankung. Die Herzinsuffizienzforschung ist somit eine der derzeit am stärksten wachsenden Teilbereiche der Kardiologie (Srivastava, Hsu, Ziaeian & Fonarow, 2020). Eine tragende Säule in der modernen Basisdiagnostik stellt die mittels Ultraschallwellen abgeleitete Echokardiografie der Herzhöhlen dar. Bislang wurden chronisch herzinsuffiziente Patienten in lediglich zwei Gruppen unterteilt. Patienten, die eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von größer bzw. gleich 50 Prozent aufweisen, werden als HFpEF (engl.: HFpEF = Heart failure preserved ejection fraction, herzinsuffizient bei erhaltener Ejektionsfraktion) bezeichnet. Erkrankte, die eine Ejektionsfraktion kleiner 40 Prozent präsentieren, werden als HFrEF (engl.: HFrEF = Heart failure reduced ejection fraction, herzinsuffizient bei reduzierter Ejektionsfraktion) klassifiziert. Präsentierten Patienten intermediäre Werte zwischen 40-49 Prozent, gab es bislang keine eigenständige Definition dieser Patientengruppe, die einer sogenannten „klinischen Grauzone“ zugesprochen wurden (McMurray et al., 2012). Im Mai 2016 wurde diesbezüglich im Rahmen der Jahrestagung der European Society of Cardiology (ESC) in Florenz, erstmals die Definition einer neuen echokardiografisch klassifizierten Herzinsuffizienz (HI)-Patientengruppe bekanntgegeben. Insbesondere klinisch asymptomatische HI-Patienten mit intermediären Werten, der sogenannten „klinischen Grauzone“, sollen durch die De-

definition des dritten Patientenkollektivs mit benannter mäßiggradiger Einschränkung (engl.: HFmrEF = Heart failure mid-range ejection fraction) profitieren. HFmrEF-Patienten stellen mit circa zehn bis zwanzig Prozent aller chronisch HI-Erkrankten einen nicht unerheblichen Patiententeil dar. Das American College of Cardiology beziffert die Zahl von HFmrEF-Erkrankten in den Vereinigten Staaten von Amerika im November 2017 sogar auf 13 bis 24 Prozent (circa 1,6 Millionen Menschen) (Hsu, Ziaeian & Fonarow, 2017). Bedauerlicherweise weisen diese Patienten u. a. durch die bisher häufig zu spät eingeleitete Therapie ungünstige Prognosen auf (Oeing, Tschöpe & Pieske, 2016; Stiefelhagen, 2016) Trotz der jüngsten Neuaufnahme in die ESC-Leitlinie der Herzinsuffizienz, führt die Fachwelt eine weiterhin kontroverse Debatte, inwiefern die HFmrEF-Neudefinition tatsächlich eine eigenständige Patientengruppe beschreibt. Die Zielsetzung der hier vorliegenden Dissertation ist daher die klinische Untersuchung der Ausgangshypothese, dass es sich bei der neudefinierten HFmrEF- im Vergleich zur bereits etablierten HFrEF-Gruppe, um eine eigenständige Patientengruppe handelt. In der vorliegenden Arbeit sollen diesbezüglich zwei Forschungsfragen anhand klinisch gesammelter Daten beantwortet werden:

1. Handelt es sich bei der neudefinierten HFmrEF-Gruppe um eine klinisch sowie echokardiografisch eigenständige Studiengruppe?
2. Weisen Patienten der HFrEF- und HFmrEF-Gruppe Determinanten auf das Zweijahresüberleben auf?

## **2 GRUNDLAGEN DER CHRONISCHEN HERZINSUFFIZIENZ**

### **2.1 Definition**

Bis zur Änderung im Jahr 2016 wurde das Erkrankungsbild der chronischen Herzinsuffizienz primär durch das Auftreten von typischen klinischen Symptomen (z. B. Atemlosigkeit, Knöchelödemen, Müdigkeit, Stauung der Halsvenen, pulmonale Rasselgeräuschen oder Verlagerung des Herzspitzenstoßes) definiert. Insbesondere aber asymptomatische Patienten mit bereits vorhandenen strukturellen Herzveränderungen wurden nach Auffassung der ESC nicht ausreichend therapiert. Durch die Neudefinition der Krankheitsentität sollen diese Patienten nun hinreichend inkludiert werden (McMurray et al., 2012). Zur Definition der Herzin-



suffizienzgruppen dient die echokardiografische Einteilung anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Zu den weiteren Definitionskriterien aller HI-Gruppen gehören typische Zeichen und Symptome einer HI (vgl. Punkt 2.4). Bei den HFmrEF- und HFpEF- klassifizierten Patienten zählt neben der erhöhten laborchemischen Messung des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP >35 pg/ml oder NT-pro BNP >125 pg/ml) mindestens eine zusätzliche relevante strukturelle Herzerkrankung wie die LVH (linksventrikuläre Hypertrophie), eine LAE (Vergrößerung des linken Vorhofs) oder eine diastolische Dysfunktion (vgl. Tabelle 1) (Ponikowski, 2016a).

<b>HFrEF</b>	<b>HFmrEF</b> <i>(neue Gruppe)</i>	<b>HFpEF</b>
LVEF < 40 %	LVEF 40 – 49 %	LVEF ≥ 50 %

**Tabelle 1: Definition der HI nach links ventrikulärer Ejektionsfraktion; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: HFmrEF (engl.: Heart failure mid-range ejection fraction): Herzinsuffizient bei mäßiggradiger Einschränkung; HFpEF (engl.: Heart failure preserved ejection fraction): Herzinsuffizient bei erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF (engl.: Heart failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizient bei reduzierter Ejektionsfraktion; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

## 2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Zu den häufigsten Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz zählen die koronare Herzerkrankung, der Myokardinfarkt, die chronische Ischämie, das Ventrikulaneurysma, die arterielle Hypertonie sowie die hypertensive Herzerkrankung. Die primäre Erkrankungsursache ist in circa 50 Prozent der Fälle eine arterielle Hypertonie. Schon in älteren Langzeitstudien, wie etwa der Framingham Heart Study, konnte diesbezüglich eine pathogenetische Sequenz bei Erkrankten aufgezeigt werden (Mahmood, Levy, Vasan & Wang, 2014). Häufig lässt sich im weiteren Erkrankungsverlauf der Bluthochdruckpatienten eine koronare Herzkrankheit (KHK), ein Myokardinfarkt, eine arterielle Hypertension oder hypertensive Herzerkrankung diagnostizieren. Zu den seltenen Ursachen zählen die nicht-ischämischen Kardiomyopathien (z. B. dilatative, hypertrophe, obstruktive oder restriktive Kardiomyopathien), die Gruppe der Arrhythmien, die erworbenen bzw. angeborenen Herzerkrankungen (z. B. Vitien oder Septumdefekte), die Erkrankungen des Perikards (z. B. Perikardergüsse) oder die sogenannten High-Output-Failure-Erkrankungen (z. B. Anämien, Thyreotoxikosen oder AV-Fisteln)

(Khan et al., 2019). Iatrogene Ursachen einer chronischen HI sind häufig arzneimittelbedingt (z. B. Anthracycline, Anthrachinone, Antikörperpräparate, Kinaseinhibitoren, Alkylanzien, Antimetaboliten, Immunmodulatoren, Taxane, Tumornekrosefaktor-Antagonisten, Klasse-I-Antiarrhythmika, Appetitzügler, Migränemittel, Dopamin-Agonisten, Antipsychotika oder Antimykotika). Zwei bis drei Prozent aller Erkrankungsfälle sind auf einen ausgeprägten Alkohol- oder Drogenmissbrauch (z. B. Kokain) zurückzuführen (AWMF, 2019a; Curl et al., 2018).

Zu den häufigsten pathophysiologischen Ursachen der HI zählen die myokardiale Dysfunktion, die neurohumorale Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), die Überstimulation des Sympathikus sowie die Sekretion des BNP. Durch das erkrankungsbedingte niedrige Herzzeitvolumen (HZV) kommt es u. a. zu einer renalen Minderperfusion. Diese führt nun über die Ausschüttung von Renin zur Aktivierung des RAAS-Systems. Renin ist ein Enzym, das für die Spaltung der Hormonvorstufe Angiotensinogen zu Angiotensin-I verantwortlich ist. Angiotensin-I wird unter dem Einfluss des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE) in das vasokonstriktivwirkende Angiotensin-II umgewandelt. Durch die Vasokonstriktion steigt die Nachlast und der Sauerstoffverbrauch am Herzen weiter an. Die Herzleistung und das Schlagvolumen sinken ab. Eine weitere Wirkung von Angiotensin-II ist die Stimulation der Aldosteronausschüttung aus der Nebenniere. Hohe Aldosteronspiegel fördern ihrerseits über die gesteigerte Rückresorption von Natrium die Aufnahme von Wasser in der Niere. Es steigt das Risiko einer kardiopulmonalen Stauung und die Wahrscheinlichkeit einer Ödembildung. Bei erschöpfter Pumpleistung des Herzens führt die dauerhaft erhöhte RAAS-Aktivität zur vermehrten Genexpression und schließlich zum Umbau der Gewebearchitektur am Herzen. Es kommt zur Fibrosierung des Myokards (sog. kardiales Remodeling) (de Boer et al., 2019). Die langfristige Folge ist der Untergang bislang vitaler Myokardzellen. Patienten mit vernarbten Myokardarealen (z. B. Infarktpatienten) leiden häufig unter den Folgen des kardialen Remodelings. Im weiteren Verlauf der chronischen Herzschwäche kommt es durch den fortschreitenden Verlust des funktionellen Myokards zu einer weiteren signifikanten Reduktion des HZVs (Nakagawa et al., 2014). Der Körper versucht nun gegenregulatorisch das HZV durch Sympathikusaktivierung mit einer Steigerung der Herzfrequenz auszugleichen. Dabei spielt neben der Frequenz die Vasokonstriktion peripherer Gefäße eine entscheidende Rolle. Die natriuretischen Peptide

ANP (engl.: atrial natriuretic peptide, freigesetzt aus dem Atrium) und BNP (engl.: brain natriuretic peptide, vorwiegend im linken Ventrikel-myokard freigesetzt) wirken als Gegenspieler des Sympathikus und des RAAS-Systems. Sie senken den Blutdruck durch eine erhöhte renale Natriumausscheidung und die dadurch bedingte Volumendepletion und wirken auf das Gefäßsystem vasodilatatorisch. Die Vasodilatation erfolgt dabei über einen A-Rezeptor, der als membranständige Guanylylzyklase arbeitet. Dessen Aktivierung führt zu einer vermehrten Bildung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP). Über die angestoßene Signalkaskade kommt es zu einer Abnahme der intrazellulären Calciumkonzentration und so zur Relaxation der glatten Muskulatur an den peripheren Gefäßen (Fraccarollo et al., 2014). Nicht weniger Einfluss auf den Stoffwechsel und vor allem das subjektive Wohlbefinden der Patienten haben die sogenannten nicht-kardialen Pathomechanismen. Durch die anhaltende Minderversorgung an sauerstoffhaltigem Blut verändert sich der gesamte Organismus. Häufig leiden Betroffene an ausgeprägten Muskelatrophien, welche nicht selten die Atemhilfsmuskulatur betreffen und eine exogene Sauerstofftherapie erfordern. Durch den fortschreitenden Verlust der Leistungsfähigkeit und die damit verbundene Lebensqualität leidet die psychische Verfassung der Betroffenen. Nicht selten entwickeln Patienten depressive Störungen, verminderte Antriebsfähigkeit oder gar Rückzugsneigungen (AWMF, 2019a; Lothar & Hein, 2017).

### **2.3 Herzinsuffizienzstadien und Begleiterkrankungen**

Zur Einteilung der Herzinsuffizienzstadien hat sich in der täglichen Praxis die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) bewährt. NYHA-Stadium I steht dabei für eine Herzinsuffizienz ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Stadium II beschreibt Patienten ohne Ruhebeschwerden, allerdings mit Einschränkung bei mittelgradiger körperlicher Aktivität (z. B. bis 100 Watt Belastung), wie z. B. Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen. Im Stadium III finden sich Erkrankte ohne Beschwerden unter Ruhebedingungen, aber mit deutlicher Einschränkung bei leichter körperlicher Aktivität (z. B. bis 50 Watt). Stadium IV betrifft herzinsuffiziente Patienten mit anhaltender Dyspnoe in Ruhe, ergo ist eine Belastung dieser Patientengruppe nicht möglich (Kurmani & Squire, 2017). In Ergänzung wurde im Jahr 2001 vom American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) eine neue Klassifikation vorgestellt. Im

Gegensatz zur NYHA-Klassifikation beruht diese Stadieneinteilung nicht auf einer aktuellen klinischen Symptomatik, sondern bildet das Fortschreiten der Erkrankung ab. Ein schneller Übergang zwischen den Klassen soll somit verhindert werden. Stadium A beschreibt dabei Patienten die durch verschiedene Grunderkrankungen wie z. B. arterieller Hypertonie, KHK oder Diabetes Mellitus unter hohem Risiko stehen eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Stadium B erfasst Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen, die mit einer Herzinsuffizienz in Beziehung stehen wie z. B. ventrikuläre Dilatation oder Hypokontraktilität, jedoch weiterhin klinisch asymptomatisch sind. Stadium C inkludiert Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen und klinischen Symptomen zu einem früheren oder gegenwärtigen Zeitpunkt (z. B. Dyspnoe). Stadium D beschreibt Patienten mit einer refraktären Herzerkrankung. Hierbei werden Betroffene mit fortgeschrittener struktureller Herzerkrankung und erheblichen Beschwerden in Ruhe trotz maximaler interventioneller oder medikamentöser Therapie (z. B. Herztransplantierte) erfasst. Ebenso werden bereits klinisch asymptomatische Patienten miterfasst (Hunt, 2005). Neben der Kenntnis über die Einteilung der Herzinsuffizienzklassen, sollte der klinisch tätige Arzt einige Begleiterkrankungen kennen, da sie häufig eine adäquate Therapie der Erkrankung erschweren. Laut Register der Nationalen Versorgungsleitlinie 2019 sind die häufigsten Begleiterkrankungen bei chronischer Herzinsuffizienz (LVEF < 40 %): Hyperurikämien, Bluthochdruck, Entzündungen, chronische Niereninsuffizienz, koronare Herzerkrankung, Hypercholesterinämie, Anämie, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern. Etwas weniger häufig leiden Patienten unter Osteoporose, degenerativ-entzündlichen Knochenerkrankungen, Adipositas, Atemwegserkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Augenerkrankungen, zerebrovaskulären Krankheiten, Krebserkrankungen, urogenitalen Erkrankungen, peripher arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und diagnostizierten Erkrankungen des Nervensystems oder der Psyche (AWMF, 2019b).

## **2.4 Diagnose**

Eine gründliche Anamnese ist für die Beurteilung des kardiologischen Gesundheitszustandes essenziell. Insbesondere Alter, Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren (z. B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, Atherosklerose oder Nikotinabusus) beeinflussen das Lebenszeitrisiko

einer HI-Erkrankung (Berry et al., 2012). Die Einnahme besonders kardiotoxischer Chemotherapeutika bedarf einer sorgfältigen Bewertung in Hinblick auf den therapieinduzierten Lebenszeitgewinn und sollte demzufolge immer erfragt werden. Einige Chemotherapeutika aus den Substanzklassen der Anthrazykline (z. B. Doxorubicin), der Alkylanzien (z. B. Cyclophosphamid), der HER2 (engl.: human epidermal growth factor receptor 2)-Inhibitoren (z. B. Trastuzumab) oder der VEGF (engl.: vascular endothelial growth factor)-Inhibitoren (z. B. Sunitinib) weisen besonders erhöhte Inzidenzen einer chronischen Herzinsuffizienz auf. Eine noch subklinisch verlaufende frühe medikamenteninduzierte Myokardschädigung, sollte deshalb durch die Frühbestimmung des Troponin-Plasmaspiegels und ggf. einer Speckle-Tracking-Echokardiografie ausgeschlossen werden. Genetische Prädispositionen oder vegetative Auffälligkeiten (Essgewohnheiten, harter Drogen- oder Alkoholmissbrauch) können ebenso von medizinischer Relevanz sein (von Scheidt, 2016).

Zu den obligaten Bestandteilen einer vollständigen körperlichen Untersuchung zählen die Inspektion der Haut, die Befundung der Kopf-, Hals- und Rückenregion und des Brustkorbes. Die Auskultation der Lunge und des Herzens, die Kontrolle des Pulses, des Blutdrucks sowie die Messung der Herzfrequenz sollten ebenso durchgeführt werden. Darüber hinaus empfiehlt sich die Palpation des Abdomens und der Extremitäten (z. B. Aszites, Ödembildung). Abschließend ist eine kurze neurologische Untersuchung (z. B. Vigilanz, Reflexstatus) des Patienten sinnvoll. Zur Beurteilung der körperlichen Verfassung empfiehlt sich die Berechnung des Body Mass Indices (BMI: Körpergewicht durch Größe im Quadrat). Auf typische Symptome und Zeichen der chronischen HI sollte bei der Erhebung des körperlichen Status besonders geachtet werden. Zu den typischen Symptomen gehören die Dyspnoe, Orthopnoe, reduzierte Leistungsfähigkeit (z. B. Müdigkeit, zunehmende Regeneration) oder Knöchelödeme. Zu den spezifischen Zeichen zählen gestaute Halsvenen, hepatojuglärer Reflux, Gallop-Rhythmus mit drittem Herzton oder ein lateral-apikaler Impuls (Füeßl & Middeke, 2010; Ponikowski et al., 2016b).

Die Aufzeichnung von Pathologien im Elektrokardiogram (EKG) ist bei herzinsuffizienten Patienten von prognostischer Relevanz und beeinflusst die weitere Therapie. Vor allem Herzrhythmus, Herzfrequenz und die Form und Zeit des QRS-Komplexes geben Rückschluss über die Ätiologie und Ausprägung der HI. Die

Ableitung eines 12-Kanal-EKGs wird daher bei allen Herzinsuffizienz-Patienten empfohlen. Zeigen sich im EKG keine Pathologien, kann in vielen Fällen eine Herzinsuffizienz als Ursache ausgeschlossen werden. Zu den häufigsten EKG-Pathologien zählen Rhythmusstörungen (Bradykardie, Tachykardie, Extrasystolie oder Vorhofflimmern), Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock, AV-Blockierungen), Herzhypertrophien (Sokolow-Indices) oder Infarktzeichen (ST-, T-Alterationen). Präsentiert ein Patient mindestens ein typisches Symptom, klinisches Zeichen oder eine EKG-Abweichung wird die Messung der BNP-Spiegel empfohlen. Liegen die Spiegel über einem bestimmten Cut-off-Wert, sollte eine echokardiografische Zusatzuntersuchung stattfinden (AWMF, 2019c).

Das BNP (B-typ natriuretisches Peptid) ist dem ANP (Atrial natriuretisches Peptid; gleicher Aminosäurering) strukturell sehr ähnlich. Es wurde erstmals von Forschern im menschlichen Gehirn isoliert. In späteren Untersuchungen konnten höhere Konzentrationen am Myokard und in der Niere gezeigt werden. Zur Anregung einer verstärkten Hormonproduktion existieren verschiedenen Stimulationswege. Eine Volumendruckbelastung an den Myokardzellen im Vorhof und Ventrikel führt zu einer steigenden mechanischen Wandspannung. Auf diese Weise werden die Kardiomyozyten zur Synthese angeregt. Als weiteren Weg der Stimulation gibt es als syntheseinduzierendes Hormon der frühen Phase das Angiotensin II (neurohumorale Stimulation). Von dem Polypeptid BNP existiert eine endogen-inaktive Vorstufe, das NT-proBNP. Dieses verfügt über ein aminotermiales Ende und wird im Zuge der BNP-Neusynthese von den Kardiomyozyten ausgeschüttet. Im Gegensatz zum BNP weist es eine wesentlich längere Halbwertszeit auf. In Konsequenz kommt es zur Bildung höherer Blutplasmakonzentrationen, die eine genaue laborchemische Messung ermöglichen (Eriksson et al., 2019; Luchner, Holmer, Schunkert & Riegger, 2003; McKie & Burnett, 2016). Ein weiterer Nachteil einer reinen BNP-Bestimmung besteht durch die Therapie mit neuen Wirkstoffen wie den Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (ARNIs). ARNIs führen zur Hemmung des BNP-Abbauenzym (sog. Nepriylisin-Hemmer z. B. Sacubitril), wodurch es zu einem erhöhten BNP-Spiegel im Blut kommt. Eine reine BNP-Testung ist deshalb für die Kontrolle des Krankheitsverlaufes ungeeignet. NT-proBNP-Plasmaspiegel sind davon nicht betroffen und stehen dem BNP, bevorzugt als geeigneter Biomarker, gegenüber (Haass, 2015). Die Bedeutung von NT-proBNP als prognostischer Herzinsuffizienzmarker hat deshalb in

den letzten Jahren weiter zugenommen. In der aktuellen ESC-Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der Herzinsuffizienz, wurde es als Ausschlusskriterium definiert. Werden bestimmte Referenzwerte sogenannte Cut-off-Werte (NT-proBNP  $\geq 125$  pg / ml, BNP  $\geq 35$  pg / ml) unterschritten, kann eine HI mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (hoher negativer prädiktiver Wert) (Luchner et al., 2017; Ponikowski et al., 2016c).

Erhöhte Plasmaspiegel deuten häufig auf eine erniedrigte linksventrikuläre Pumpfunktion hin. Bei HI-Patienten korrelieren die veränderten NT-proBNP-Spiegel im Blut mit dem Schweregrad der NYHA-Klasse. Jedoch zeigt sich in den NYHA-Stadien III und IV ein überproportionaler Anstieg der Blutkonzentrationen. Dennoch eignen sich diese Spiegel nicht zur sofortigen Diagnosestellung. Vielmehr erfordern sie eine weitere Evaluation des Gesundheitszustandes unter die Berücksichtigung möglicher Differentialdiagnosen. Zu den häufigsten kardiologischen Ursachen erhöhter BNP-Konzentrationen zählen Herzinsuffizienz, akutes Koronarsyndrom, Lungenembolien, Myokarditiden, linksventrikuläre Hypertrophien, Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen, kongenitale Herzerkrankungen, atriale bzw. ventrikuläre Tachyarrhythmien, Herzprellungen, Kardioversionstherapien bzw. ICD-Schocks (engl.: implantable cardioverter defibrillator; Implantierbarer Defibrillator), herzchirurgische Eingriffe oder pulmonale Hypertension. Nicht-kardiologische Ursachen einer BNP-Erhöhung können beispielsweise ein hohes Alter, Schlaganfälle, Subarachnoidalblutungen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, COPD (Chronische obstruktive Lungenerkrankung), Infektionen, Verbrennungen, Anämien, metabolische oder hormonelle Einschränkungen sein (Ponikowski et al., 2016d).

Im Rahmen einer chronischen HI-Erkrankung finden sich häufig veränderte Blutwerte, die nützliche Hinweise liefern können. Die aktuelle ESC-Leitlinie empfiehlt deshalb eine Reihe von verschiedenen Laborparametern. Zur Diagnostik typischer Krankheitssymptome und Begleiterkrankungen werden folgende Parameter empfohlen: Hämoglobin (Anämieausschluss), Ferritin (Eisenmangel), Kreatinin (Niereninsuffizienz), Natrium (Hypo-/Hypernatriämie), Kalium (Hypo-/Hyperkaliämie), Blutglucose (Diabetes), Harnsäurespiegel (Gicht), Albuminspiegel (Dehydratation, Mangelernährung), Leberfunktionsenzyme, Cholesterinspiegel (Fettstoffwechselstörung) und TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon) (Schilddrüsenfunktionsstörung) (Ponikowski et al., 2016c; Yang et al., 2018).

Zur Diagnosestellung einer HI und der Detektion von Ursachen ist in vielen Fällen eine Echokardiografie erforderlich. Es lässt sich dabei die Transthorakale (TTE) von der transösophagealen (TEE) Echokardiografie unterscheiden. Grundvoraussetzung für eine Zuordnung in HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>m</sub>rEF und HF<sub>p</sub>EF ist die Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mittels TTE. Eine klinische Untersuchung der Gewebe-Dopplergeschwindigkeiten ist bei beiden Methoden möglich (Buck et al., 2009). Häufige Indikationen zur Anwendung einer TTE ist die Messung der LVEF, die Untersuchung myokardialer Strukturen und Funktionen bei einem HI-Verdacht, die Beurteilung von Klappenerkrankungen, Rechtsherzfunktion oder des pulmonal-arteriellen Drucks sowie die Beurteilung der Herzfunktion bei kardiotoxischer Chemotherapie. Die TEE wird häufig zum Ausschluss von Herzthromben oder Endokarditis genutzt. Der sogenannte Gewebedoppler gilt als nützliches zusätzliches Instrument zur Einschätzung eines HI-Risikos bei Myokardveränderungen (Ponikowski et al., 2016c).

Zeigt sich durch die klinische Historie (Anamnese), die körperliche Untersuchung mit Symptomen und Zeichen dabei mindestens ein Hinweis einer Herzinsuffizienzkrankung sollten die natriuretischen Peptide gemessen werden. Ergeben sich erhöhte Werte der natriuretischen Peptide (BNP > 35 pg / ml oder NT-pro BNP > 125 pg / ml) sollte zur Diagnosesicherung und Determinierung der Ätiologie, eine Echokardiografie erfolgen und mit der Therapie begonnen werden. Präsentieren sich keine Auffälligkeiten gilt die HI als unwahrscheinlich. Bei ausgeschlossener kardialer Genese der erhöhten BNP-Werte sind häufig hohes Alter, Nierenversagen oder eine morbide Adipositas die Ursache (Ponikowski, 2016c).

Die zusätzliche Untersuchung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) ermöglicht im Vergleich zur konventionellen Echokardiografie sehr detaillierte Aufnahmen von Zellgewebe mit hohem Wassergehalt (z. B. Hirn, Herz). Die genaue Messung von Herzkammervolumen, Schlagvolumen und linksventrikulärer Auswurfraction ist sogar ohne Kontrastmittelgabe möglich. Kleinste Veränderungen der Blutperfusion am Myokard können detektiert werden. Insbesondere Patienten mit mittlerer Erkrankungswahrscheinlichkeit profitieren als Alternative zur strahlungsbelastenden Computertomografie oder der invasiven Herzkatheteruntersuchung von der Darstellung der Koronargefäße und des Herzmuskels. Medikamentöse Belastungstests mit vasodilatatorischen Adenosin oder positiv inotropen



Substanzen (Dobutamin) dienen der gezielten Ischämie-Diagnostik im MRT. Häufig können so Kinetik- oder Durchblutungsstörungen (z. B. bei Stenosen) provoziert werden, die im Rahmen weiterer Therapieentscheidungen von Bedeutung sind. Gerade Patienten bei denen zwischen Stent oder Bypass als therapeutische Option entschieden werden muss, gewinnen durch eine präoperative Evaluation mittels Stress-MRT (Riffel, 2018a). Bei Herzinfarktpatienten kann man durch eine späte Aufnahme des Kontrastmittels (KM) (z. B. Gadolinium) sogenanntes „late enhancement“ zeigen. Einige Minuten nach der KM-Injektion präsentiert sich ein erweiterter Extrazellularraum mit intensiver KM-Anreicherung in der Infarktzone des Areal. Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie können ebenfalls von einer Untersuchung profitieren. Insbesondere bei unschlüssiger Klinik oder widersprüchlicher Bildgebung gibt die Untersuchung nützliche Hinweise auf die Ätiologie der Erkrankung (ischämisch vs. nicht-ischämisch). Weitere Vorteile der MRT-Diagnostik sind neben der hohen Bildauflösung und der ausbleibenden Strahlenbelastung, die Möglichkeit einer venösen Gabe von jodfreiem Kontrastmittel (z. B. bei Niereninsuffizienz) (Uder, 2018).

Die zusätzliche Befundung der Herzkranzgefäße ist hingegen mittels Computertomografie (CT) oder Herzkatheteruntersuchung möglich. Durch die Weiterentwicklung der modernen CT-Schnittbildtechnik (ca. 0,4 Sekunden CT-Aufnahmezeit pro Patienten, 2.500 - 4.000 Schnittbildern in 0,5mm Dicke) ist eine adäquate Befundung bei niedriger Strahlenbelastung (< 1 Millisievert) und ohne invasive Maßnahme möglich. Patienten mit atypischen Symptomen oder Risikofaktoren einer koronaren Herzerkrankung (KHK) hilft das Kardio-CT als diagnostisches Mittel. Voraussetzung zur Durchführung der Untersuchung ist eine ausreichend gute Nierenfunktion (jodhaltiges, nephrotoxisches Kontrastmittel). Darüber hinaus können durch die Kardio-CT familiäre Vorbelastungen oder Fettstoffwechselstörungen beurteilt werden (Riffel, 2018b).

## **2.5 Therapie**

Ziel aller präventiven und therapeutischen Maßnahmen ist die Senkung der Hospitalisierungs- und Sterblichkeitsraten betroffener HI-Patienten. Im Fokus der Therapie steht neben der Verbesserung der klinischen Beschwerden, die Erhaltung der Lebensqualität. Der Entwicklung eines chronischen Herzinsuffizienzleidens kann durch eine Reihe präventiver Maßnahmen frühzeitig entgegengewirkt

werden. Laut aktueller ESC-Leitlinie gehören zu diesen Maßnahmen (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A) die frühzeitige medikamentöse Therapie bei Vorliegen eines arteriellen Hypertonus oder einer koronaren Herzerkrankung. Besteht in der Vorgeschichte ein Herzinfarktleiden, wird bei Patienten mit bzw. ohne asymptomatischer systolischer linksventrikulärer Dysfunktion eine Angiotensin konvertierende Enzym (ACE)-Hemmer-Therapie empfohlen. Weiterhin existieren ESC-Grad-I-Empfehlungen vom Evidenzgrad B bzw. C. Beispielsweise soll Personen mit ausgeprägtem Nikotin- oder Alkoholabusus eine Beratung zur Entwöhnung angeboten werden (Ponikowski et al., 2016e).

Eine Betablocker-Therapie wird bei asymptomatischer systolischer Dysfunktion und einem Myokardinfarkt in der Anamnese dringend empfohlen. Die Versorgung mittels ICD wird Patienten mit LVEF < 30 % ischämischer Genese (mindestens 40 Tage Abstand nach akutem Myokardinfarkt), sowie Betroffenen bei asymptomatischer nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie (LVEF < 30%, die bereits eine erfolglose medikamentöse Therapie erhalten) geraten. Patienten mit symptomatischer HFrEF-Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II-IV schreibt die aktuelle ESC-Leitlinie (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A), eine ACE-Hemmer sowie eine Betablocker-Therapie vor. In Studien zur Dauertherapie konnte ein signifikant längeres Überleben gezeigt werden. Bei therapierefraktärem Verlauf sollen Betroffene zusätzlich Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) (z. B. Spironolacton, Eplerenon) erhalten, insofern trotz adäquater ACE-Hemmer- und Betablockergabe, keine Verbesserung der Symptome erreicht wurde. Andere medikamentöse Therapieansätze (ESC-Empfehlungsgrad I bzw. IIA, Evidenzgrad B) sind die Behandlung von Stauungssymptomen mittels Diuretika, die Gabe von If-Kanal-Hemmern (z. B. Ivabradin, bei LVEF < 35 %, Sinusrhythmus und einer Ruhfrequenz > 70/min), die Therapie mit Angiotension-Rezeptor-Hemmern (z. B. Valsartan, als Alternative bei ACE-Hemmerunverträglichkeit), sowie die Verabreichung eines Nephilysin-Hemmers (z. B. Sacubitril). Hydralazin und Isosorbiddinitrat (ISDN) sollte laut ESC bei dunkelhäutigen Patienten mit einer LVEF < 35 % oder einer LVEF < 45 % bei gleichzeitig vorliegender LV-Dilatation angesetzt werden (Ponikowski et al., 2016e).

Bleiben Patienten trotz Behandlung mit einem ACE-Hemmer, ARBs, Betablocker und MRAs symptomatisch, kann ein Versuch mit Digoxin in Erwägung gezogen

werden (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad B). Kontraindiziert bei HFrEF-Erkrankten (NYHA II-IV) sind sogenannte Glitazone, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Cyclooxygenase (COX) -2 Hemmern oder Calciumantagonisten (z. B. Verapamil, Diltiazem), da sie das Risiko einer Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptomatik deutlich steigern (Rossignol, Hernandez, Solomon & Zannad, 2019). Eine Teilkombination von Angiotensin II Rezeptorblockern (ARB), Renin-inhibitoren, ACE- Hemmern und eines MRAs sollte ebenso vermieden werden, da dann die Gefahr von signifikanten Nierenfunktionsstörungen sowie einer Hyperkaliämie deutlich erhöht ist (vgl. Tabelle 2) (Ponikowski et al., 2016e, Schumacher, 2016; Yancy et al., 2016).

Wirkstoffgruppen
*Einsatz abhängig von NYHA-Stadium und Kontraindikationen
ACE-Hemmer
AT1-Rezeptorantagonisten
Beta-Blocker
Aldosteronantagonisten
Diuretika (z.B. Thiazide, Schleifendiuretika)
Digitalisglykoside
If-Kanal-Hemmer
Angiotensin-Neprilysin-Inhibitoren
Statine

**Tabelle 2: Wichtige Wirkstoffgruppen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: ACE: Angiotensin konvertierendes Enzym; AT1: Angiotensinrezeptorantagonisten; NYHA-Stadium: New York Heart Association – Stadium der Herzinsuffizienz.

Jüngere Studien aus dem Jahr 2019 konnten insbesondere für HFrEF-Herzinsuffizienzpatienten mit simultaner Erkrankung durch Diabetes Mellitus Typ II ein niedrigeres Risiko der Krankheitsprogression sowie ein niedrigeres Versterben durch kardiovaskuläre Ursachen bei Patienten unter Therapie mittels SGLT (Sodium dependent glucose transporter)-2-Hemmer (z. B. Dapagliflozin) zeigen (Kato et al., 2019; McMurray et al., 2019). Leiden HFrEF-Patienten unter potentiell lebensgefährlichen Herzrhythmusstörungen (z. B. ventrikuläre Arrhythmien, Bradykardien), besteht die Möglichkeit einer Therapie mit sogenannten implantierfähigen Kardioverttern / Defibrillatoren (sog. ICDs). Zur Sekundärprävention (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A) wird bei Patienten mit hämodynamischer Einschränkung nach ventrikulärer Rhythmusstörung eine ICD-Implantation empfohlen, insofern von einer Gesamtlebenserwartung von > 1 Jahr mit gutem funktionellem Status auszugehen ist. Einem Aggregatwechsel sollte stets eine Reevaluation der Symptome durch einen erfahrenen Kardiologen vorangestellt sein.

Portable ICDs können ggf. zur Überbrückung der Zeit bis zur Implantation dienen. Kontraindiziert ist eine ICD-Implantation bei Patienten mit einem Myokardinfarkt binnen der letzten 40 Tage, bei NYHA IV-Stadien oder bei pharmakologierefrak-tären Patienten (Ryden et al., 2017). Deutlich überschaubarer sind derzeit die Therapieempfehlungen von Patienten der neudefinierten HFmrEF-Gruppe (mä-ßiggradiger Herzinsuffizienz, LVEF 40 - 49 %), die der Therapie der Herzinsuffi-zienz bei erhaltender Ejektionsfraktion (HFpEF, LVEF > 50 %) entsprechen. Die beiden einzigen ESC-Grad-I-Empfehlungen sind beispielsweise der Einsatz von Diuretika, sowie eine frühzeitige Untersuchung auf typische und nicht-typische kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (Overbeck, 2016; Ponikowski et al., 2016f).

### **3 METHODEN UND MATERIAL**

#### **3.1 Transthorakale Echokardiografie**

##### **3.1.1 Physikalische Eigenschaften und Grundlagen**

Die Echokardiografie beruht auf den physikalischen Eigenschaften der Ultra-schallwelle. Die Ultraschallwelle ist eine an Materie gebundene Schwingung. Werden Moleküle in Ruhelage zur Schwingung angeregt, pflanzt sich die Schwin-gung auf benachbarte Teilchen fort. Es entsteht eine sinusförmige Bewegungs-energie, die sich als Schallwelle weiter ausbreitet. Erzeugt wird der Ursprungs-impuls der Ultraschallwelle im Schallkopf bzw. Ultraschallsonde oder auch Trans-ducer genannt. Physikalisch basiert die Erzeugung der Ultraschallwelle auf dem sogenannten piezoelektrischen Effekt (*piézo-* altgr. *πιέζειν* *piezein* ‚drücken‘, ‚pressen‘). Dieser wurde bereits im Jahre 1880 durch die Brüder Jacque und Pierre Curie entdeckt. Durch die Ausübung von Druck auf einen Festkörper, fin-det eine elastische Deformation der Ionenkristalle des Körpers in eine bestimmte Richtung statt. Regt man die Kristallionenoberfläche durch hochfrequente Wech-selspannung an, beginnen die Ionen aufgrund des Druckimpulses zu schwingen und es entsteht in der Folge eine Ultraschallwelle. Das für den Untersucher sicht-bare Bild, entspricht der einst ins Gewebe ausgesendeten Ultraschallwelle, die mit einer bestimmten Frequenz, als reflektiertes Echosignal verschiedener Ge-webetiefen zurück auf den Schallkopf trifft. Die Amplitude entspricht der Energie der Schallwelle und steht für das Maß der Auslenkung der Ruheteilchen. Die Zeit einer vollen Schwingung wird als Periode bezeichnet. Da die Moleküle sowohl

längs als auch quer zur Ausbreitungsrichtung schwingen können, unterscheidet man weiter zwischen Longitudinal- und Transversalwellen. Longitudinalwellen können sich in Gasen oder Flüssigkeiten ausbreiten. Transversalwellen hingegen nicht, da es in solchen Medien zu keinen Scherbewegungen kommt und somit keine Querbewegungen möglich sind. Der menschliche Körper besteht zu knapp 70 Prozent aus Flüssigkeit (z. B. Wasser). Transversalwellen spielen deshalb in der medizinischen Diagnostik keine wesentliche Rolle. Durch den Ultraschall in Bewegung versetzte Moleküle schwingen pro Sekunde 20.000 bis eine Milliarde Mal. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit  $c$  ( $c = f \cdot \lambda$ ) des Schalls ist von der Frequenz  $f$  (= Anzahl der Perioden pro Sekunde, 1/s oder Hz, Hertz) und der Wellenlänge  $\lambda$  (m) abhängig (Flachskampf, 2017; Hagendorff & Stoebe, 2017a). Je nach Dämpfung der Ultraschallwelle durch die Gewebeelastizität und Moleküldichte in der Umgebung, steigen oder sinken die Ausbreitungsgeschwindigkeiten. Am fettarmen Myokard sowie in den flüssigkeitsgefüllten Herzräumen werden im Mittel von 1.540 m/s gemessen. Die Fortpflanzung der Ultraschallwelle im Zielgewebe folgt den mathematischen Gesetzmäßigkeiten der Wellenoptik. Die Reflexion der Schallwellen teilt sich an Grenzflächen (z. B. tiefe Gewebeschichten) in sogenannte Reflexionszonen auf. In welcher Gewebeschicht die Ultraschallwelle reflektiert wird hängt von der Impedanz ab. Die Impedanz ist als der Schallwiderstand  $Z$  definiert, die sich aus Schallgeschwindigkeit  $\times$  Dichte errechnen lässt. Je höher die Dichte, desto stärker die Reflexion der Schallwellen. Die Amplitude der reflektierten Welle ist wesentlich kleiner, als die Ursprungsschallwelle. Die Entstehung von Artefakten ist von der Brechung (Refraktion) und der Dämpfung (Attenuation) abhängig (vgl. Tabelle 3) (Götz & Schön, 2015; Hagendorff & Stoebe, 2017b; Vockelmann, 2014; Schäberle, 2015a).

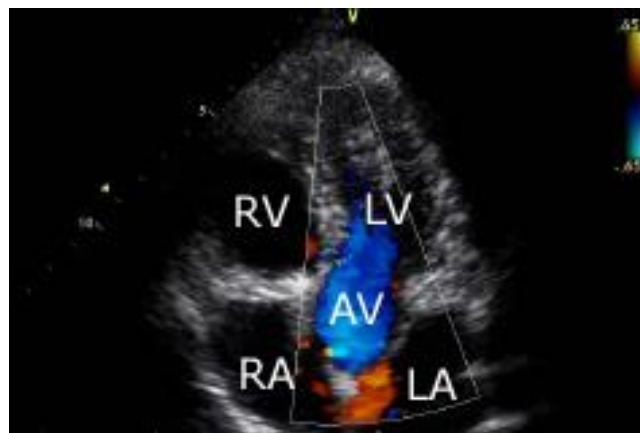
Ausbreitungsgeschwindigkeit ( $c$ ) = $f \cdot \lambda$
Wellenlänge ( $\lambda$ ) = Räumliche Ausdehnung einer Periode
Frequenz ( $f$ ) = Anzahl der Perioden pro Sekunde
Amplitude = Maß der Schallenergie
Periode = Zeit einer vollen Schwingung
Impedanz/Schallwiderstand ( $Z$ ) = Schallgeschwindigkeit $\times$ Dichte
Ultraschallimpuls = 4-5 Schwingungen

**Tabelle 3: Charakteristika einer Schallwelle; Eigene Darstellung**

Die räumliche Auflösung sowie die Eindringtiefe (Penetration) der Schallwelle ist von der Schallfrequenz beeinflusst. Die Höhe der Schallfrequenz kann in der

Echokardiografie benutzerdefiniert eingestellt werden. Grundsätzlich gilt, je höher die eingestellte Schallfrequenz, desto höher ist die axiale räumliche Auflösung, aber umso geringer ist die Penetrationstiefe der Ultraschallwelle. In der Regel besteht der Impuls aus 4 - 5 Schwingungen. Je niedriger die Wellenlänge und die Periodendauer des Ultraschallimpulses ist, desto höher ist die Schallfrequenz (Schäberle, 2015b). Neben dem Verständnis über das Zusammenspiel von Frequenz und räumlicher Auflösung ist die Kenntnis der verschiedenen Untersuchungsmodi von Bedeutung. Der Schallkopf empfängt in seiner Funktion als sogenannter Transducer die Summe aller sich überlagernden und gleichzeitig reflektierten Ultraschallimpulse. Sie entsprechen der Amplitude des ursprünglichen Radiofrequenzsignals. Wird das Amplitudensignal gegen die Laufzeit aufgetragen, spricht man vom sogenannten A-Modus (A wie Amplitude), um das Radiofrequenzsignal besser interpretieren zu können, wird es in Form einer Hüllkurve verstärkt. Die Höhe der Kurve entspricht dabei dem Grad der Reflexion. Im B-Modus erscheinen diese Höhen in verschiedenen Helligkeitsabstufungen. Je größer die Reflexion desto heller das Signal. Die Darstellung über Helligkeitsabstufungen wird als B-Modus (B für engl.: Brightness, Helligkeit) bezeichnet. Diese Darstellungsform ermöglicht ein zweidimensionales Bild der reflektierten Schallstrahlen. Der M-Mode (M für engl.: Motion, Bewegung) hat im Vergleich zu allen anderen Modi die beste räumliche Auflösung. Hauptanwendungsbereich des M-Mode ist die Echokardiografie am Herzen (Baenkler et al, 2015; Hempel, Pfister & Michels, 2017; Rojo, Fernandez-Golfin & Zamorano, 2017; Weber & Delorme, 2017). Eine weitere wichtige Grundvoraussetzung zur Beurteilung der Echokardiografie ist die Kenntnis über den, bereits im Jahr 1842 nach dem österreichischen Physiker Christian Doppler benannten, Doppler-Effekt. Die Bestimmung der Flussrichtungen des Blutes sowie die Erfassung von Flussgeschwindigkeiten ist auf diese Weise möglich geworden. So lässt sich beispielsweise über die Frequenz des Schalls die Geschwindigkeit beweglicher Teilchen ortsabhängig bestimmen (Böhmeke & Doliva, 2015; Ollendorff, 1981). Bewegt sich die Schallquelle (Schallkopf), ändert sich der Abstand zwischen Sender, Reflektor und Empfänger. Dabei kommt es bei Annäherung bzw. Verkürzung der Distanzen zur zeitlichen Stauchung der Schallwelle und proportional dazu zur Steigerung der Schallfrequenz. Durch die Frequenzänderung des reflektierten Schalls ändert

sich die Tonhöhe, die das menschliche Gehör während der Untersuchung wahrnehmen kann. Je kleiner der Abstand aufgrund der zeitlichen Stauchung zwischen dem Ultraschallkopf (Transducer) und dem Reflektor (Gewebeschichten) ist, desto höher ist die Frequenz und umso lauter der akustische Ton. Dieses akustische Phänomen wird als sogenannter „Doppler-Shift“ bezeichnet und ermöglicht die Berechnung der Blutflussgeschwindigkeit. Der Doppler-Effekt kann beispielsweise als kontinuierliche (CW-Doppler engl.: continuous-wave), gepulste Welle PW-Doppler (engl.: puls wave) oder als Farbcodierung dargestellt werden (vgl. Abbildung 1) (Gardin, 2018; Hagendorff & Stoebe, 2017c; Muraru & Badano, 2019).



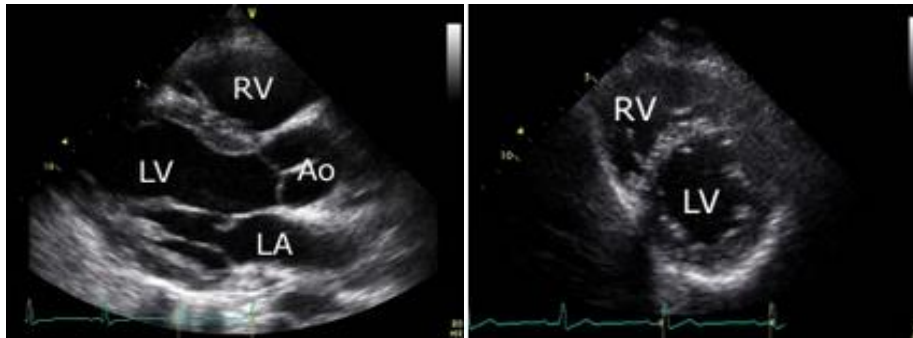
**Abbildung 1: Farbcodierte Visualisierung des Doppler Effekts;**  
Bilddokument mit Druckerlaubnis übernommen von Mereles (2018a), verfügbar unter  
<http://www.echobasics.de/tte.html> [10.04.2018]

Visualisierte Flussrichtung des Blutes (vom Schallkopf weg: blau; zum Schallkopf hin: rot).

Abkürzungen: Apikaler Fünfkammerblick: AV: Aortenklappe; LA: Linker Vorhof; LV: Linker Ventrikel; RA: Rechter Vorhof; RV: Rechter Ventrikel.

### 3.1.2 Transthorakale Anlotungen

Je nach Positionierung des Schallkopfes lässt sich ein parasternale, apikale, sub-costale oder suprasternale Anlotung wählen. In der parasternalen Anlotung wird die lange Achse in Höhe des dritten Interkostalraums links eingestellt. Die Markierung am Schallkopf deutet dabei in seiner Ausrichtung zur rechten Patientenschulter. Dreht man den Schallkopf um 90 Grad im Uhrzeigersinn, so erhält man die kurze Achse mit apikaler Ebene (vgl. Abbildung 2) (Gardin, 2018; Mereles, 2018a; Wilkenshoff & Kruck, 2008).



**Abbildung 2: Parasternale Anlotung; Darstellung mit Druckerlaubnis übernommen von Mereles (2018a), verfügbar unter <http://www.echobasics.de/tte.html> [10.04.2018].**

Abkürzungen: Lange Achse (links im Bild): Ao: Aortenwurzel; LA: Linker Vorhof; LV: Linker Ventrikel; RV: Rechter Ventrikel; Kurze Achse in apikaler Ebene (rechts im Bild): LV: Apikale linke Ventrikel; RV: Rechter Ventrikel.

Zur Anlotung der Papillarmuskeln sollte der Schallkopf wieder in die primäre Position einen Intercostalraum höher eingestellt werden. Kippt man den Schallkopf weiter nach rechts distal ab, zeigt sich die Mitralklappe. Bei weiterer distaler Kippung wird die sogenannte Aortenklappenebene erreicht (vgl. Abbildung 3) (Mereles, 2018a).



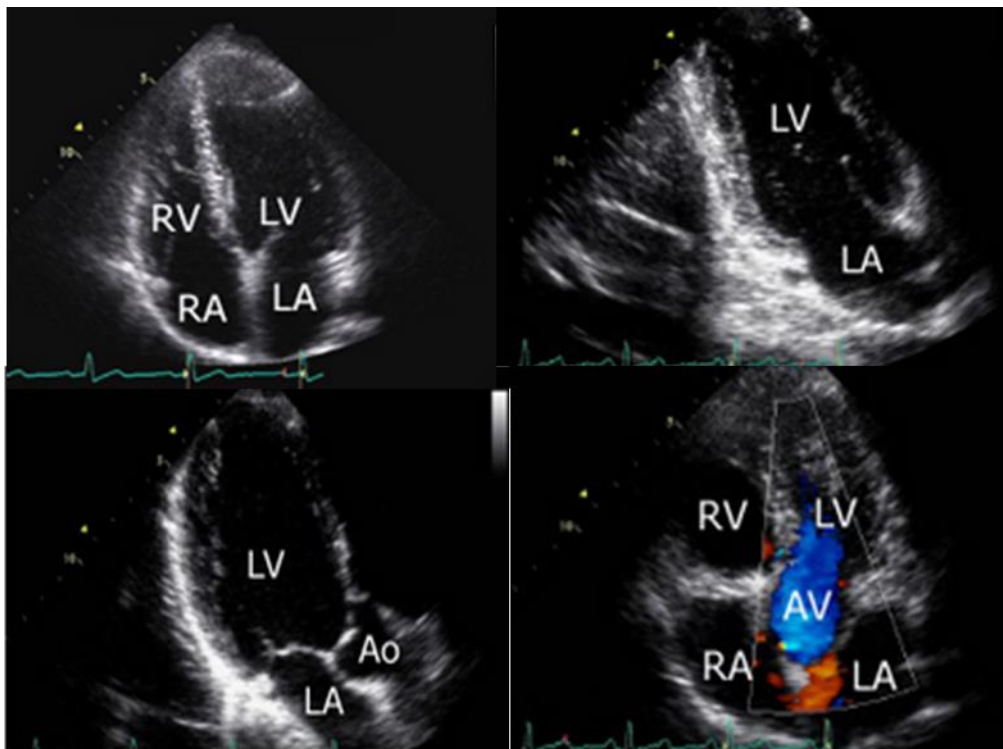
**Abbildung 3: Klappenebenen; Darstellung mit Druckerlaubnis übernommen von Mereles, (2018a), verfügbar unter <http://www.echobasics.de/tte.html> [10.04.2018].**

Abkürzungen: Linkes Bild: Papillarmuskulatur im Querschnitt, rechter Ventrikel (RV) und linker Ventrikel (LV). Mittiges Bild: Mitralklappenebene, Mitralklappe im linken Ventrikel (LV) sichtbar. Rechtes Bild: Aortenklappenebene, Aortenklappe (AV), die Pulmonalklappe (PV), die beiden Vorhöfe (LA, RA), die Trikuspidalklappe und der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt (RVOT).

Die apikale Anlotung ermöglicht eine Vielzahl an weiteren Einstellungsmöglichkeiten des Herzens. Neben dem sogenannten Zwei-Kammerblick existieren ein Drei-, Vier- und Fünf-Kammerblick. Zur groben Orientierung des Schallkopfes bei der Einstellung des apikalen Vier-Kammerblicks kann der Herzspitzenstoß behilflich sein. Der Schallkopf wird etwa im fünften Intercostalraum in Höhe der vorderen Axillarlinie platziert. Die Kennzeichnung am Schallkopf deutet dabei zur linken unteren Seite des Erkrankten. Durch Drehung des Schallkopfes um 60 Grad gegen die Richtung der Uhr erreicht man die Anlotung des apikalen Zwei-Kammerblicks. Wird der Schallkopf um weitere 60 Grad gegen die Uhr gedreht und



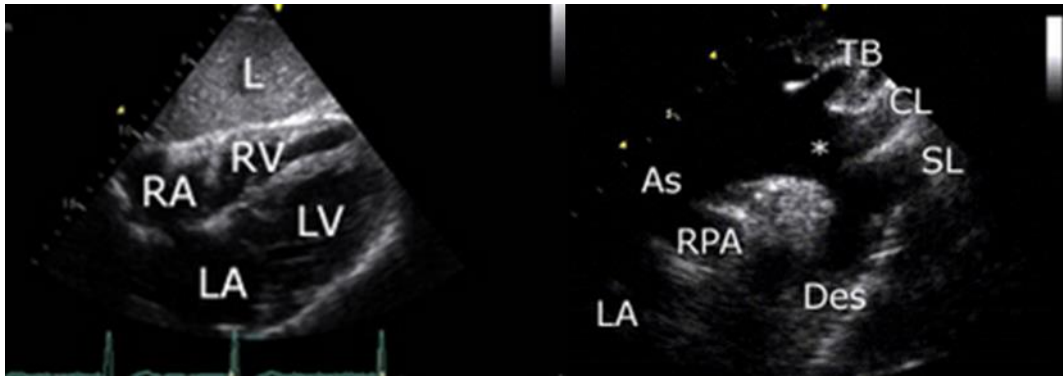
leicht nach links gekippt, erhält man den apikalen Drei-Kammerblick. Den Fünf-Kammerblick erreicht man in der Vier-Kammerblick-Position durch leichtes Abkippen des Schallkopfes. Dadurch zentriert sich die Aortenklappe (AV) im Bild. Bei Kippen in die entgegengesetzte Richtung stellt sich die Region des Koronarsinus ein (vgl. Abbildung 4) (Mereles, 2018a; Silva et al., 2018; Wilkenshoff & Kruck, 2008).



**Abbildung 4: Apikale Anlotung; Darstellung mit Druckerlaubnis übernommen von Mereles (2018a), verfügbar unter <http://www.echobasics.de/tte.html> [10.04.2018].**

Abkürzungen: Vier-Kammerblick (oben links): LA: Rechter und linker Vorhof; LV: Linker Ventrikel; RV: Rechter Ventrikel. Zwei-Kammerblick (rechts oben): LA: Linker Vorhof; LV: Linker Ventrikel. Drei-Kammerblick (unten links): Ao: Aortenwurzel; LA: Linker Vorhof; LV: Linke Ventrikel. Fünf-Kammerblick (unten rechts): AV: Aortenklappe; LA: Linker Vorhof; LV: Linker Ventrikel; RA: Rechter Vorhof; RV: Rechter Ventrikel.

Dreht man den Schallkopf aus der Primärposition um 45 Grad lässt sich der sub-costale Vier-Kammerblick einstellen. Neben den vier großen Herzkammern zeigt sich das angrenzende Leberparenchym. Eine weitere wichtige Einstellung ist die suprasternale Anlotung. Der Schallkopf wird in suprasternaler Position (Schallkopfmarkierung zeigt in Richtung Patientenkopf) um 45 Grad nach rechts gedreht (vgl. Abbildung 5) (Karnabi, 2017; Mereles, 2018a; Wilkenshoff & Kruck, 2008).



**Abbildung 5: Subcostale und suprasternale Anlotung; Darstellung mit Druckerlaubnis übernommen von Mereles (2018a), verfügbar unter <http://www.echobasics.de/tte.html>, [10.04.2018].**

Abkürzungen: Subcostaler Vier-Kammerblick (links im Bild). L: Leber; LA: linker Vorhof; LV: linker Ventrikel; RA: rechter Vorhof; RV: rechter Ventrikel. Suprasternaler Blick (rechts im Bild). Es präsentieren sich der Aortenbogen (\*), die Halsarterien (CL: Linke Carotis communis; SL: linke Arteria subclavia; TB: Truncus brachiocephalicus) sowie die Lungenarterien (As: Aorta ascendens; Des: Aorta descendens; RPA: rechte Pulmonalarterie) und der linke Vorhof (LA).

Zum Verständnis der transthorakalen Echokardiografie im 2D- und M-Modus bedarf es der Kenntnis der wichtigsten echokardiografischen Parameter und Referenzwerte (vgl. Tabelle 4) (Coisne et al., 2018; Mereles, 2018a).

<p><b>LVDD</b> (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser) = &lt; 57 mm</p> <p><b>LVDS</b> (linksventrikulärer systolischer Durchmesser) = &lt; 29 mm/m<sup>2</sup></p> <p><b>LVDDI</b> (linksventrikulärer diastolischer Diameter Index) = 0 mm/m<sup>2</sup></p> <p><b>LVDSI</b> (linksventrikulärer diastolischer Diameter Index) = 25 mm/m<sup>2</sup></p> <p><b>EDVI</b> (Enddiastolischer Volumenindex des linken Ventrikels) = 4 &lt; 75 /m<sup>2</sup></p>	<p><b>ESVI</b> (Endsystolischer Volumenindex des linken Ventrikels) = &lt;33 ml/m<sup>2</sup></p> <p><b>SVI</b> (Schlagvolumenindex) = &gt;25 ml/m<sup>2</sup></p> <p><b>LVEF</b> (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Simpson biplane) &lt;50%</p> <p><b>IVSd</b> (Interventrikuläre Septumwanddicke) = &lt; 11 mm</p>	<p><b>LVPWD</b> (Diastolische linksventrikuläre Hinterwanddicke) = &lt; 11 mm</p> <p><b>LVMI</b> (linksventrikulärer Massenindex) = &lt;48 g/m<sup>2</sup></p> <p><b>LADs</b> (Endsystolischer linksatrialer Durchmesser) = &lt;40 mm</p> <p><b>RVD2</b> (Mittlerer rechtsventrikulärer Diameter) = &lt; 33 mm</p> <p><b>Ao-root</b> (Aortenwurzel) = &lt; 41 mm</p>
--	--	--

**Tabelle 4: M-Model - & 2D-Referenzwerte der Uniklinik Würzburg; Eigene Darstellung**

### 3.1.3 Ventrikel-, longitudinale Funktionen und PA-Druck

Die linke Ventrikelfunktion (LV-Funktion) lässt sich sowohl diastolisch, systolisch, regional als auch global messen.

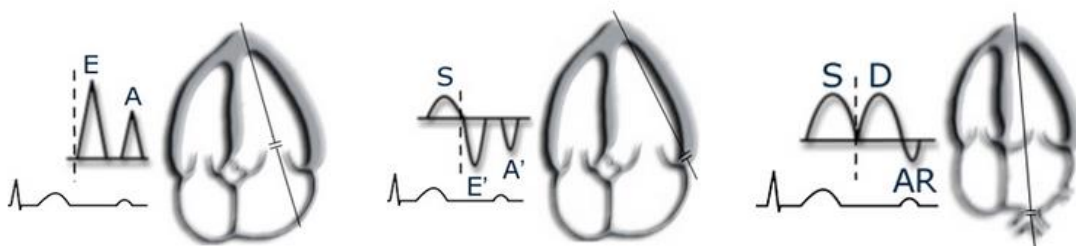
In den aktuellen Leitlinien der europäischen sowie der amerikanischen Fachgesellschaft für Echokardiografie wird zur genauen Diagnosestellung einer diastolischen Dysfunktion die Messung von (end-)diastolischen Drücken (z. B. PCWP: engl.: pulmonary capillary wedge pressure, Lungenkapillarenverschlussdruck) gefordert. Durch die konventionelle Dopplersonografie ist dies jedoch nicht möglich. Eine Abschätzung der Druckgradienten ermöglicht die modifizierte Bernoulli-Gleichung ( $V^2 \cdot 4 = \Delta P$ ). Mit Hilfe der Nagueh-Formel ( $1,9 + (1,24 \cdot E / E') = PCWP$ ) kann der PCWP errechnet werden. Weitere Einschränkungen der Beurteilung einer diastolischen Funktion bestehen beispielsweise bei Auftreten von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern. Bei der Echokardiografie mittels Dopplerverfahren spielen ebenso einige Untersuchungsparameter zur Interpretation eine wichtige Rolle (vgl. Tabelle 5) (Coisne et al., 2018; Mereles, 2018b).

AV-Vmax (Maximale Aortenklappen-Flussgeschwindigkeit) = 1,8 m/s	M-Ring-E' (Mitralring-Beweglichkeit) = > 7 cm/s
MV-E (Maximale Geschwindigkeit der E-Welle des PW-Dopplers der Mitralklappe, passive linke Ventrikelfüllung) = 0.5-1.0 m/s	E/E' Beweglichkeit der Mitralklappe, Diastolische Funktion = < 9
MV-A (Maximale Geschwindigkeit der A-Welle des PW-Dopplers der Mitralklappe, aktive linke Ventrikelfüllung) = 0.3-0.7 m/s	TR-Vmax (Maximaler Trikuspidalklappenfluss) = 2,4 m/s
MV-E/A (entspricht dem Verhältnis von passiver zu aktiver Füllung des linken Ventrikels) = 0.5-1.9	sPAP (pulmonalarterieller Druck) < 35 mmHg
DT (MV-E) (Dezelerationszeit der E-Welle der Mitralklappe) = < 275 ms	ZVD (Zentralvenöser Druck) = 0 - 5 mmHg

**Tabelle 5: Doppler-Referenzwerte der Uniklinik Würzburg; Eigene Darstellung**

Um die diastolische Funktion per Dopplerverfahren zu untersuchen, müssen u. a. der Mitraleinfluss, die Mitralanulusgeschwindigkeit und der Pulmonalvenenfluss gemessen werden. Diese Geschwindigkeit werden mittels PulseWave (PW)-Doppler gemessen. PulsWave bedeutet, dass die Dopplersignale in Form von gepulsten Wellenlinien dargestellt werden. Durch Setzen des Messvolumens in zentrierter Ausrichtung an den Mitralklappenspitzen können zwei Wellen des

Blutflusses gemessen werden. Frühdiastolisch kann die E-Welle (entspricht der passiven linken Ventrikelfüllung) und spätdiastolisch die A-Welle ermittelt werden (entspricht der aktiven linksventrikulären Füllung). Dieser Blutfluss entsteht durch die Kontraktion des linken Vorhofs (vgl. Abbildung 6, siehe links). Die Untersuchung der Flussgeschwindigkeiten in den Lungenvenen kann ebenso mit Hilfe des PW-Dopplers (Vier-Kammerblick) bestimmt werden. In der Praxis hat sich zum Auffinden der Gefäße die initiale Anlotung der rechten Lungenvene via Farb-Doppler etabliert. Im zweiten Schritt wird dann das Volumen wieder durch PW-Doppler bestimmt. Durch die Vorhofkontraktion entstehen eine systolische (S), eine diastolische (D) und eine spätdiastolische Welle (AR) (vgl. Abbildung 6, siehe rechts) (Brecht, Stangl & Knebel, 2015; Mereles, 2018c; Orde, Slama, Stanley, Huang & Mclean, 2018).



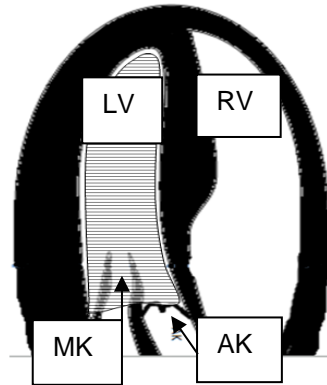
**Abbildung 6: PW-Doppler. Mitraleinfluss (links), Mitralanulusgeschwindigkeit (Mitte) & Pulmonalvenenfluß (rechts); Darstellung mit Druckerlaubnis übernommen von Mereles (2018c), verfügbar unter <https://www.echobasics.de/pa.html> [10.04.2018].**

**Abkürzungen:** A: A-Welle (entspricht spätdiastolisch der aktiven linksventrikulären Füllung); A': Retrograde A-Welle; AR: Spätdiastolische Welle; E: E-Welle (entspricht frühdiastolisch der passiven linken Ventrikelfüllung); E': Retrograde E-Welle; D: Diastole; S: Systole.

Interpretieren lässt sich die diastolische linksventrikuläre Funktion nur in Zusammenschau des Mitraleinflusses, der Mitralanulusgeschwindigkeit und des Pulmonalvenenflusses. Es wird dazu in Stufe I bis III unterschieden (I: Relaxationsstörung, II: mäßige diastolische Dysfunktion (pseudonormal), III: Compliancestörung (Restriktives Muster) (Hang et al., 2019; Nishimura & Tajik, 1997).

Zur genauen Messung der „radialen“ systolischen LV-Funktion empfiehlt sich die qualitative sowie die quantitative Untersuchung des linken Ventrikels. Im Rahmen der qualitativen systolischen LV-Funktionsmessung sollte die Beweglichkeit des Endokards und die Wanddicke des Ventrikels in verschiedenen Schnittebenen untersucht werden. Bei der quantitativen Messung der systolischen Funktion wird die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) in Prozent =  $[(\text{Enddiastolisches Vol.} - \text{Endsystolisches Vol.}) / \text{Enddiastolisches Vol.}] \times 100$  berechnet (Dornberger,

Dittrich & Busch, 2015). Im klinischen Alltag hat sich jedoch die modifizierte Bestimmung der Volumina mittels Scheibchensummentation nach Simpson biplane etabliert (vgl. Abbildung 7) (Kusunose et al., 2019).

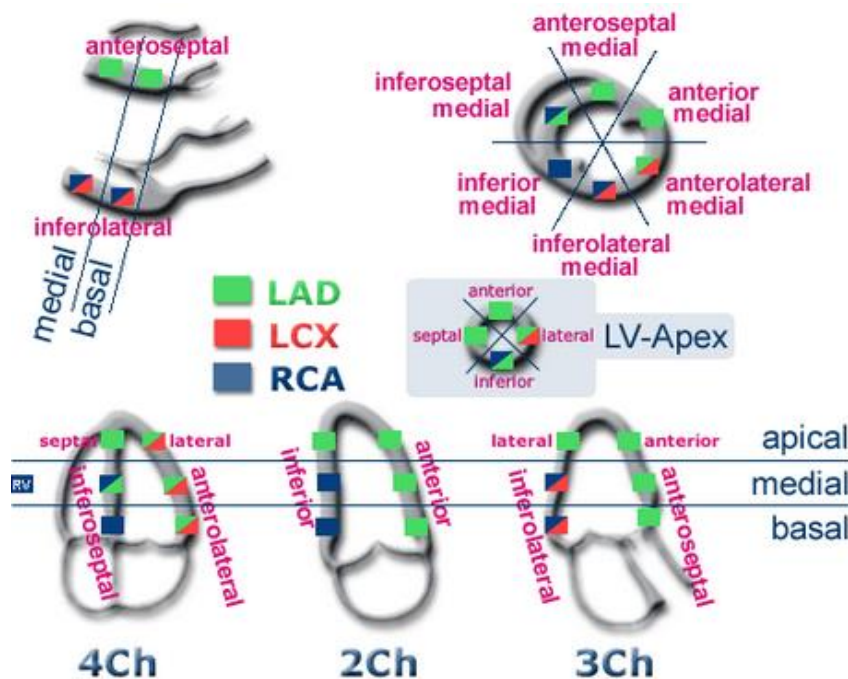


**Abbildung 7: 2-D - Ejektionsfraktion nach Simpson biplane; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: AK: Aortenklappe; Gestrichelte Summation, grauschraffiert LV: Linker Ventrikel; MK: Mitralklappe; RV: Rechter Ventrikel.

Die Ejektionsfraktion ist zentraler Parameter der LV-Funktion und dient der Einschätzung der regionalen und globalen Herzmuskelkontraktion (Flores et al., 2019). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion entspricht dabei dem prozentmäßigen Anteil des enddiastolischen Blutvolumens, welches während der Systole aus dem linken Ventrikel über die Aortenklappe in die Peripherie ausgetrieben wird. Die Ejektionsfraktion wird im Wesentlichen von drei kreislaufphysiologischen Phänomenen beeinflusst: Der Vorlast des linken Ventrikels, der Deformation des Herzmuskels und der Kontraktilität des Myokards. Die Vorlast im linken Ventrikel ist am Ende der Diastole durch die hohe Wandspannung besonders ausgeprägt. Echokardiografisch kann sie durch die Bestimmung des enddiastolischen linksventrikulären Volumens und dem enddiastolischen linksventrikulären Druck bestimmt werden. Die Deformation wird durch den Vergleich des Ausgangszustandes zum enddiastolischen Zustand beurteilt (Xu, Yang, Li & Wang, 2019). Die Kontraktilität kann als die Geschwindigkeit der Deformation verstanden werden. Nicht weniger wichtig als die Messung der Ejektionsfraktion ist die longitudinale LV-Funktion, da sie einen großen Anteil der Ejektionsfraktion ausmacht (Aurich et al., 2016; Hagendorff & Stoebe, 2017d; ten Freyhaus, Michels & Pfister, 2014). Die regionale Funktion des linken Ventrikels kann anhand verschiedener Kontraktionsmuster eingeteilt werden. Man unterscheidet die physiologische Form der Normokinesie von den pathologischen Ausprägungen (Hypokinesie, Akine-

sie). Unter Akinesie bzw. Hypokinesie versteht man den Zustand einer pathologischen Wandbewegungsstörung bzw. Bewegungslosigkeit des Myokards. Des Weiteren lassen sich regionäre Kinesien je nach Anlotungsachse in verschiedene Wandsegmente einteilen. Im Drei-Kammerblick können beispielsweise in das 16-Segment-, das 17-Segment- oder das 18-Segmentmodell angewandt werden. Seit dem Jahr 1989 empfiehlt die ASE (engl.: American Society of Echocardiography, amerikanische Fachgesellschaft für Echokardiographie) die Verwendung des 16-Segmentmodells. Der Vorteil der 17-Segmenteinteilung der linksventrikulären Wandsegmenteinteilung liegt hingegen in der äquivalenten Einteilung der Wandsegmente in Bezug auf andere bildgebende Untersuchungsverfahren, wie etwa dem MRT, der PET-Untersuchung oder der Szintigraphie. Durch die regionäre Segmentmodelleinteilung des Myokards besteht die Möglichkeit der Zuordnung zur betroffenen Koronararterie (LAD = A. coronaria sinistra, LCX = Ramus circumflexus der LAD, RCA = A. coronaria dextra, vgl. Abbildung 8) (Mereles, 2018d).

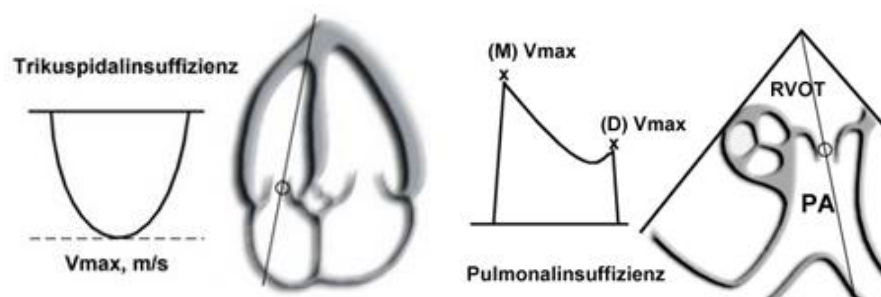


**Abbildung 8: Segmenteinteilung, Wandbewegungsstörungen und Herzkranzgefäße; Darstellung mit Druckerlaubnis übernommen von Mereles (2018d), verfügbar unter <http://www.echobasics.de/systole.html> [10.04.2018].**

Im oberen Bildabschnitt: Segmenteinteilung und Farbzugeordnetung der versorgenden Kranzarterien des Herzens im Längsschnitt (links) und im Querschnitt (rechts). Im unteren Bild: Vier-, Zwei-, und Dreikammerblick mit Segmenteinteilung und Farbzugeordnetung der versorgenden Kranzarterien des Herzens.

Abkürzungen: Ch (engl.: chamber views) Kammerblicke; LAD: A. coronaria sinistra; LCX: Ramus circumflexus der LAD; LV-Apex: Linksventrikuläre Spitze; RCA: A. coronaria dextra.

Der PA-Druck (PASP, pulmonalarterieller systolischer Druck) ist ein wichtiger Parameter der Echokardiografie, da er neben der Hämodynamik zur Detektion von Ätiologien und Begleiterkrankungen (z. B. Lungenödem, pulmonale Hypertonie) der chronischen Herzinsuffizienz helfen kann. Misst man den PASP in Ruhe, so dient er zusätzlich zur Einschätzung des linksventrikulären Füllungsdrucks. Untersucht man Patienten unter Belastungsbedingungen gibt es einige Grenzwerte, die der Einordnung pathologischer Zustände dienen. Bei gesunden Patienten unter 60 Lebensjahren, darf der PASP beispielsweise unter niedrigen Belastungsstufen (z. B. 125 - 130 Watt) um 10 % auf über 40 mmHg steigen. Abschätzen lässt sich der PASP in der Echokardiografie gemäß folgender Formel:  $PASP = \text{Gradient der Trikuspidalinsuffizienz} + \text{RA-Druck (RAP, rechte Vorhofdruck)}$  oder  $PASP = (V_{\max}^2 \times 4) + \text{RAP}$  (Tello et al., 2018). Der Normwertebereich liegt dabei in Ruhe bei bis zu 30 mmHg und unter Belastung bei bis zu 40 mmHg. Zur genauen Abschätzung der Pulmonalinsuffizienz sollte zudem der mittlere und diastolische PA-Druck gemessen werden. Der mittlere PA-Druck (PAMP) verfügt dabei über einen Gradienten der Pulmonalinsuffizienz (M) mit einem Normwert von 25 mmHg (in Ruhe) bis zu 30 mmHg (unter Belastung). Der diastolische PA-Druck (PADP) entspricht dem Gradienten der Pulmonalinsuffizienz (D) + RAP (vgl. Abbildung 9) (Huber & Glaser, 2013; Mereles, 2018e; Reppel & Weil, 2012).



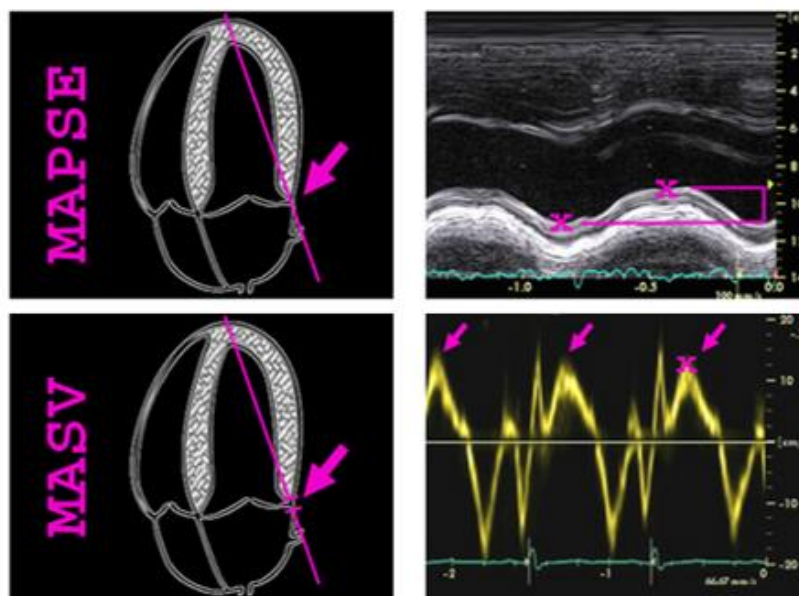
**Abbildung 9: Ermittlung des PA-Drucks (links PASP, rechts PAMP); Darstellung mit Druckerlaubnis übernommen von Mereles (2018e), verfügbar unter <http://www.echobasics.de/long.html> [10.04.2018].**

Abkürzungen:

Links: Systolischer PA-Druck (PASP) = Gradient der Trikuspidalinsuffizienz + RA-Druck (RAP) =  $(V_{\max}^2 \times 4) + \text{RAP}$

Rechts: Mittlerer PA-Druck (PAMP) = Gradient der Pulmonalinsuffizienz (M); Diastolischer PA-Druck (PADP); PADP = Gradient der Pulmonalinsuffizienz (D) + RAP;  $V_{\max}$ : Maximalgeschwindigkeit in Meter pro Sekunde; RVOT: Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt.

Als longitudinale Funktion wird die von der Herzbasis in Richtung Herzspitze gerichtete Kontraktion des Myokards bezeichnet. Neben der longitudinalen Funktion verfügt das Myokard noch über eine sogenannte torsionale Kontraktionsrichtung bzw. Funktion. Im Allgemeinen lässt sich festhalten, dass beide Herzhälften beide Funktionen aufweisen. Mitte der 1980er Jahre konnte in wissenschaftlichen Untersuchungen gezeigt werden, dass der linke Ventrikel jedoch hauptsächlich einer radialen Kontraktion unterliegt. Der rechte Ventrikel zeigt hingegen mehrheitlich eine longitudinale und begleitend eine torsionale Kontraktionsbewegung auf (Minatoguchi et al., 2019). Zur weiteren qualitativen Beurteilung der longitudinalen linken Ventrikelfunktion ist die Erhebung der sogenannten MAPSE (engl.: mitral annular plane systolic excursion, diastolisch-systolische Auslenkungsstrecke des Mitralklappenannulus) wichtig. Mittels MAPSE wird diastolisch-systolische Auslenkungsstrecke des Mitralklappenannulus im M-Mode ermittelt. Die Geschwindigkeit dieser Auslenkungsbewegung wird mittels gepulsten Tissue Doppler (Gewebedoppler) durch die MASV (engl.: mitral annular systolic velocity, systolische Mitralingeschwindigkeit) bestimmt (vgl. Abbildung 10).



**Abbildung 10: Messung von MAPSE und MASV; Darstellung mit Druckerlaubnis übernommen von Mereles (2018e), verfügbar unter <http://www.echobasics.de/long.html> [10.04.2018].**

**Abkürzungen:**

Linkes oberes Bild: MAPSE (engl.: mitral annular plane systolic excursion) beschreibt die diastolisch-systolische Auslenkungsstrecke des Mitralklappenannulus; Darstellung im 4-Kammerblick.

Rechtes oberes Bild: Bestimmung der Werte im M-Mode von Beginn der Diastole bis Ende der Systole unter genauer Anlotung des lateralen Mitralklappenannulus; unterer Referenzwert: 1 cm.

Linkes unteres Bild: MASV (engl.: mitral annular systolic velocity) im 4-Kammerblick.

Rechtes unteres Bild: Die Bestimmung der MASV-Werte unter Einstellung des gepulsten Tissue Doppler (TDI) am lateralen Mitralklappenannulus; unterer Referenzwert: 10 cm / s.



Einen weiteren Hinweis der linksventrikulären longitudinalen Funktion kann die sogenannte Deformation (engl.: Strain) liefern. Quantifiziert wird dieser mittels LV-LSS (engl.: left ventricular longitudinal systolic strain, linksventrikuläre longitudinale systolische Deformation, unterer Referenzwert: 20 %). Rechtsventrikulär kann die longitudinale Funktion zusätzlich mittels TAPSE (engl.: tricuspid annular plane systolic excursion, systolische Auslenkung des Trikuspidalringes), TASV (engl.: tricuspid annular systolic velocity, maximale systolische Geschwindigkeit des Trikuspidalringes) und RV-LSS (engl.: right ventricular longitudinal systolic strain, rechtsventrikuläre longitudinale systolische Deformation) objektiviert werden. Bei der TAPSE wird in Bewegung der Abstand des Trikuspidalanulus von der Enddiastole bis zur Endsystole gemessen (unterer Referenzwert: 2 cm). Die TASV beschreibt die Geschwindigkeit dieser Auslenkungsbewegung mittels gepulsten Tissue Doppler (unterer Referenzwert: 20 cm / s) und die RV-LSS skizziert die Deformation des rechten Ventrikels (unterer Referenzwert: – 30 %) (Ghandi, Habibi & Farahani, 2018).

## **3.2 Studienpopulation**

### **3.2.1 Aufgabenfelder**

Im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation habe ich zusammen mit Frau Robitzkat Katharina der AG Nordbeck die Erfassung der Quelldaten aus dem SAP-Klinikprogramm für den Untersuchungszeitraum am Universitätsklinikum von 2009 - 2014 durchgeführt. Die gesammelten Quelldaten wurden zur wissenschaftlichen Aufarbeitung in Microsoft Excel gespeichert.

Durch meine Person wurden unter Berücksichtigung der spezifischen wissenschaftlichen Fragestellung und der definierten Studieneinschlusskriterien (vgl. 3.2.2) der hier vorliegenden Dissertation Patientendaten von  $n = 37.528$  Erkrankten unter Durchsicht der Untersuchungsbefunde des Echolabors am Universitätsklinikum Würzburg (UKW) weiter statistisch ausgewertet, sodass sich nach Selektion eine Studienpatientengruppe von  $n = 804$  Patienten ergab (vgl. 3.2.3). Die statistische Auswertung der Studienpatientengruppe von  $n = 804$  erfolgte unter Anwendung der Software SPSS 25.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA). Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung meiner beiden Doktorandenbetreuer Dr. med. Liu Dan (Med. Klinik I UKW, Studienärztin, Deutsches Zentrum

für Herzinsuffizienz (DZHI)) und Dr. med. Kai Hu (Med. Klinik I UKW, DZHI-Studienarzt).

Die Echokardiografie-Untersuchungen wurden dabei von Ärzten des UKW-Labors ausgeführt. Für das Follow-Up über einen Zeitraum von zwei Jahren wurden klinische Untersuchungen durch Ärzte des Echolabors und Telefoninterviews durchgeführt.

### **3.2.2 Rekrutierung, Klassifikation und Studienendpunkt**

Die Studienpatienten wurden im Zeitraum zwischen Juni 2009 und Dezember 2014 am echokardiografischen Labor der Medizinischen Klinik I der Uniklinik Würzburg untersucht, klinikbegleitend betreut und waren dabei zum Untersuchungszeitpunkt nicht Teil eines anderen Studiensamples. Die Patienten wurden entweder nach Indikationsstellung durch den Stationsarzt, den Arzt der Notaufnahme am UKW oder nach hausärztlicher Einweisung, dem Ärzteteam des Echokardiografielabors vorgestellt. Alle Patienten mussten bereits bei Aufnahme eine Erklärung unterzeichnen, in der einer anonymisierten wissenschaftlichen Auswertung der gewonnenen Untersuchungsdaten am UKW Erlaubnis erteilt wurde. Zu den definierten Einschlusskriterien der Rekrutierung zählten:

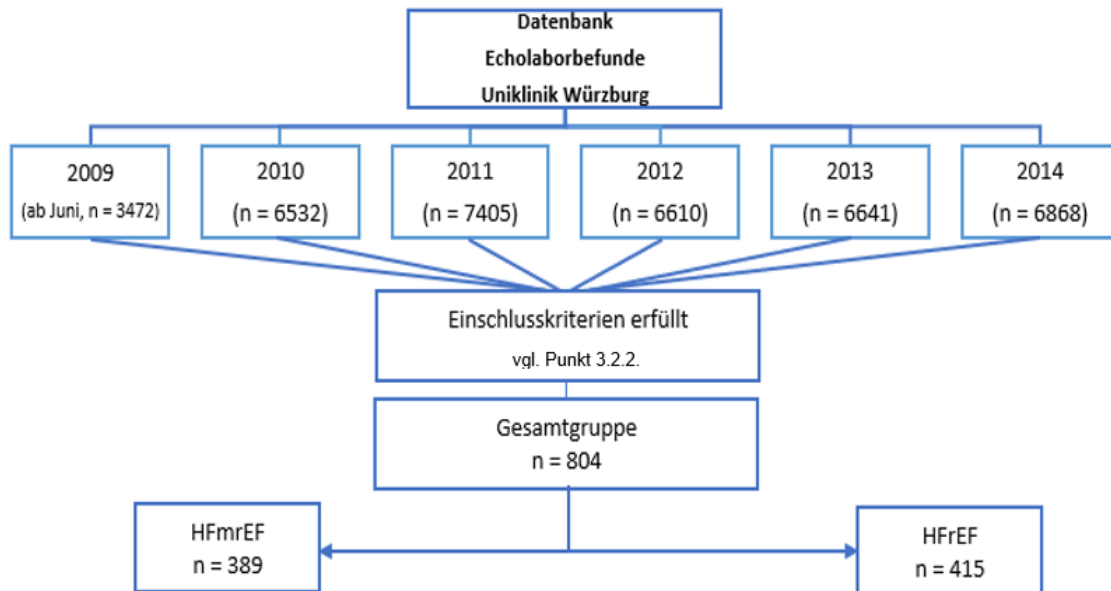
1. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $< 50\%$  (nach Simpson biplane), mit Zuordnung in HFmrEF- oder HFrEF-Gruppe,
2. mindestens zwei echokardiografische Untersuchungen am Labor der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Würzburg,
3. mindestens sechs Monate Abstand zwischen erster und letzter Untersuchung und
4. eine Follow-Up-Periode von im Mittel  $24 \pm 1$  Monaten.

Ein primärer Studienendpunkt wurde nach Erfüllung einer Follow-Up-Periode und Überleben von 24 Monaten erreicht, insofern die Patienten nicht verstarben oder sich einer Herztransplantation unterziehen mussten.

### **3.2.3 Ausgeschlossene Studienpatienten (Drop-Outs)**

Insgesamt wurden von 37.528 Patienten (Juni 2009 – 2014 kumuliert,  $n_{\text{Gesamt}} = 37.528$ ) die Echobefunde des UKW-Labors ausgewertet. Dabei erfüllten lediglich 804 Patienten alle vier Einschlusskriterien (vgl. Punkt 3.2.2). Dementsprechend mussten 36.724 Patienten ausgeschlossen werden. Im zweiten Schritt wurden

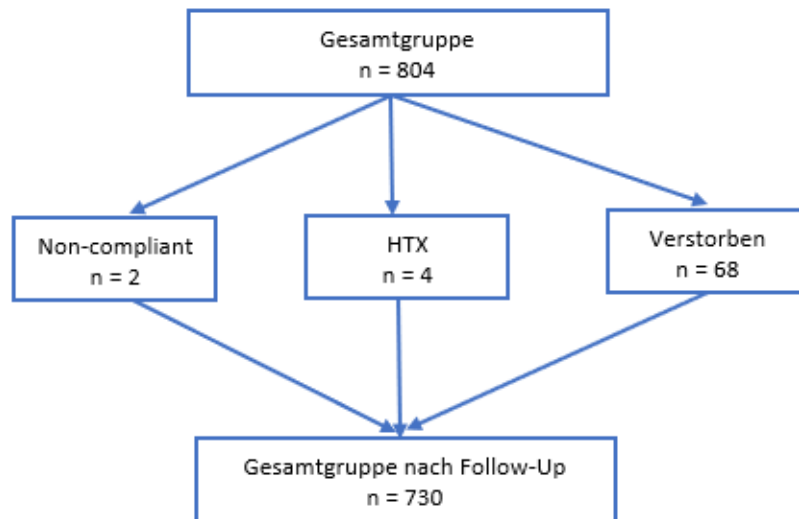
die eingeschlossen 804 Patienten aufgrund ihrer linksventrikulären Ejektionsfraktion (Einteilung nach Simpson-Biplane) in zwei Gruppen weiter unterteilt. In die Gruppe der HFmrEF-Patienten (49 – 40 % EF) mit 389 Patienten (48,4 % Anteil) und mit einer EF kleiner 40 % und weniger als HFrEF-Patienten mit insgesamt 415 Erkrankten (51,6 % Anteil) (vgl. Abbildung 11).



**Abbildung 11: Selektion der Studienpatienten; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFrEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; n = Anzahl der Patienten.

Zwei Patienten mussten aufgrund mangelnder Compliance bereits zu Beginn des Follow-Ups ausgeschlossen werden. Im Laufe der Follow-Up-Periode von zwei Jahren kam es bei insgesamt neun Prozent (n = 72) der ursprünglichen Patienten zum frühzeitigen Studienende. Vier Patienten davon mussten aufgrund einer erfolgten Herztransplantation und 68 Patienten, die im Verlauf verstarben, ausgeschlossen werden (vgl. Abbildung 12).



**Abbildung 12: Studienpatienten nach Follow-Up-Periode; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: Follow-Up: Zeitraum der Nachuntersuchung; HTX: Herztransplantation; n = Anzahl der Patienten.

### 3.2.4 Klinischer Patientenstatus

Erhoben wurde eine Reihe von demographischen klinischen Daten und Parametern. Darüber hinaus wurden Daten zu den wichtigsten Begleiterkrankungen, den eingenommenen Medikamenten gesammelt und die Ergebnisse diverser Blutkontrollen der Patienten ausgewertet (vgl. Tabelle 6).

Patientendaten	Begleiterkrankungen & Interventionen	Medikation	Laborwerte	Echokardiografische Parameter
Gesamtpatientenzahl	Paroxysmales / Permanentes Vorhofflimmern	Angiotensin-konvertierenden-Enzym-Inhibitoren	Hämoglobin (g/dl)	Sinusrhythmus
Alter	Adipositas	Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten	Albumin (g/dl)	LVEF in % (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
Männlicher Patientenanteil in %	Hypertension	Beta-Blocker	Kreatinin (mg/dl)	Moderate und schwere linksventrikuläre Dilatation
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (Body Maß Index)	Diabetes mellitus	Aldosteronrezeptorantagonisten	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate eGFR (ml/min/1.73q m)	Moderate bis schwere linksseitige Vorhofdilatation
Körperoberfläche /BSA (m <sup>2</sup> ) (engl.: Body surface area)	Dyslipidämie	Thiaziddiuretika	Blutharnstoff (mg/dl)	Moderate bis schwere rechtsventrikuläre Dilatation

NYHA-Klasse in % (Herzinsuffizienzklas- sen der NYHA) (engl.: New York Heart Association)	Hyperurikämie	Schleifendi- uretika	C-reaktives Protein (mg/dl)	Moderate bis schwere rechts- seitige Vorhofdi- latation
NYHA I	Rauchen früher/aktuell	Digoxin oder andere Digiti- alisglykoside	N-Termina- les-pro natri- uretischen Peptid Typ B (pg/ml) n=489	Linksventrikuläre regionale Wand- bewegungsstö- rungen
NYHA II	Anämie	Statine		Linksventrikuläre Hypertrophie
NYHA III	KHK (Koronare Herzkrankheit)	Antikoagulan- tien und Plätt- chenaggrega- tionshemmer		Linksventrikuläre diastolische Dys- funktion (mild, moderat, schwer)
NYHA IV	Myokardinfarkt	Antidepres- siva		Aortenstenose (keine, mild, mo- derat)
LVEF in % (Links- ventrikuläre Ejektions- fraktion)	Perkutane Inter- vention			Kürzliche Transkatheter- Aortenklappenim- plantation (TAVI) oder Aortenklap- penersatz (AKE)
HFmrEF (%) Herzinsuffizienz mit mäßiggradig einge- schränkter Ejektions- fraktion (engl.:Heart Failure mid-range e- jection fraction)	Operative By- passanlage			Aortenklappenin- suffizienz (keine, mild, mo- derat, schwer)
HFrEF (%) Herzinsuf- fizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (engl.: Heart Failure reduced ejection frac- tion)	Transistorische Ischämie / Schlaganfall			Mitralklappenste- nose
Zwei-Jahres Ergeb- nisse	PAVK (Periphere arterielle Ver- schlusskrankheit)			Mitralklappenin- suffizienz (keine, mild, mo- derat, schwer)
Follow-Up-Periode in Monaten (Zeitraum der Nachuntersu- chung)	Lungenerkran- kung			Trikuspidalklap- peninsuffizienz (keine, mild, mo- derat, schwer)
Überlebende	Chronische Nie- renerkrankung			Gesteigerter sys- tolischer pulmo- nalarterieller Druck (sPAP)
Versterben jeglicher Ursache	Schwere Nie- renerkrankung			Perikarderguss
Herztransplantation	Implantierbarer Kardioverter-Defi- brillator/Schritt- macher			

Tabelle 6: Ausgewertete klinische Parameter; Eigene Darstellung

### 3.2.5 Echokardiografischer Patientenstatus

Alle Patienten der Erhebung wurden ausschließlich am echokardiografischen Labor der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Würzburg untersucht. Dabei wurde anhand eines vordefinierten Befundprotokolls der echokardiografische Patientenstatus erhoben (vgl. Abbildung 13).

Transthorakale Echokardiographie		
Patient:	ID-Nr:	
Untersuchungsdatum:		
Ultraschallgerät:		
Untersucher:		
Anamnese:		
Referenzwerte:	Größe cm; Gewicht kg; BSA m <sup>2</sup>	
Kreislaufdaten:	Rhythmus: Frequenz /Min. RR / mmHg.	
Normalwerte in Klammern, pathologische Werte mit *. Indexierung nach KOF für Aorta, LADs, LA-Vol, LVM, EDV, ESV, SV. Indexierung nach Körpergröße für LVDD.		
<b>M-Mode- &amp; 2D-Daten:</b>		
LVDD = mm* (< 58);	LVSV-Index = ml/m <sup>2</sup> * (> 25);	RWD = (0.42); (rel. Wanddicke)
LVDD-Index = mm/m <sup>2</sup> * (< 27);	LVEF (Simpson biplane) = %* (> 50);	LVMI = g/m <sup>2</sup> (< 115);
LVEDV-Index = ml/m <sup>2</sup> * (< 75);	FS = %* (> 24);	LADs = mm (< 40);
LVESV-Index = ml/m <sup>2</sup> * (< 33);	IVSD = (< 10);	LADs-Index = mm/m <sup>2</sup> * (< 24);
	LVPWd = (< 10);	LA-Vol-Index = ml/m <sup>2</sup> * (< 34);
		Ao-root = mm* (< 41);
<b>Doppler-Daten:</b>		
AV-Pmax = mmHg;		
MV-E = m/s (0.5-1.0);		
MV-A = m/s (0.3-0.7);		
MV-E/A = m/s (0.5-1.0);		
MV-DCT = ms* (> 250);		
M-Ring-E' = cm/s (> 9);		
E/E' = (> 9);		
TR-Vmax = m/s;		
TR-Pmax' = mmHg (< 35);		
<b>Linksseitige Herzhöhlen:</b>	<b>Aorta:</b>	<b>Trikuspidalklappe:</b>
<b>Linksventrikuläre Funktion:</b>	<b>Aortenklappe:</b>	<b>Pulmonalklappe:</b>
<b>Rechtsseitige Herzhöhlen:</b>	<b>Mitralklappe:</b>	<b>Perikard:</b>
<b>Zusammenfassung:</b>		
Mit freundlichen Grüßen		
Dr. med. xxx		

Abbildung 13: Standardisiertes Befundprotokoll UKW-Echolabor; Eigene Darstellung

Abkürzungen: Ao-root: Aortenwurzel; AV-Pmax: Maximaler transvalvulärer Druckgradient durch die Aortenklappe; BSA / KOF (engl.: Body surface): Körperoberfläche; EDV: Enddiastolische Volumen; E/E': Beweglichkeit der Mitralklappe - Diastolische Funktion; ESV: Endsystolisches Volumen; FS (engl.: Fractional shortage): Verkürzungsfraction des linken Ventrikels; IVSD: Interventrikuläre Septumwanddicke; LADs: Endsystolischer linksatrialer Durchmesser; LA-Vol: Linksatriales Volumen; LAs-Vol-Index: Linksatrialer Volumenindex; LVDD: Linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser; LVEDV: Enddiastolische Volumen des linken Ventrikels; LVEF: Linksventri-

kuläre Ejektionsfraktion; LVESV: Endsystolisches Volumen des linken Ventrikels; LVM: Linksventrikuläre Masse; LVMI: Linksventrikulärer Massenindex; LVSV: Linksventrikuläres Schlagvolumen; MV-A: Maximale Geschwindigkeit der A-Welle des PW-Dopplers der Mitralklappe - aktive linke Ventrikelfüllung; MV-DCT: Dezelerationszeit der Mitralklappe; MV-E: Maximale Geschwindigkeit der E-Welle des PW-Dopplers der Mitralklappe - passive linke Ventrikelfüllung; MV-E/A: Verhältnis von passiver zu aktiver Füllung des linken Ventrikels; M-Ring-E': Mitralling-Beweglichkeit; SV: Schlagvolumen; TR-Pmax: Maximaler transvalvulärer Druckgradient durch die Trikuspidalklappe; TR-Vmax: Maximaler Trikuspidalklappenfluss.

### 3.2.6 Technische Ausstattung

Das zur Untersuchung der Patienten genutzte Echogerät der Vivid-Serie wurde von der Firma GE (General Electric) hergestellt. Zur Auswertung wurde neben den Befundprotokollen die Software Echo PAC genutzt. Das Gerät verfügt über verschiedene Untersuchungsmodi (2D-, M-, Doppler-, Realtime-3D- und Realtime-4D-Modus). Die Spiegelung der Untersuchungsdaten erfolgte auf einer stationären am Gerät verbauten Festplatte (HDD) sowie über einen Netzwerks-server. Für die klinische Untersuchung, die Laboruntersuchungen und die bildgebende Diagnostik wurden die Räumlichkeiten und Strukturen der kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik I des UKWs genutzt.

### 3.2.7 Follow-Up-Periode

Das Follow-Up erstreckte sich über einen Zeitraum von im Mittel 24 +/- 1 Monaten. Die Patienten wurden in dieser Periode durch klinische Untersuchungen am Echokardiografielabor des UKWs und durch zusätzliche Telefoninterviews nachbetreut (vgl. Abbildung 14).

Auswertungsbogen -Telefoninterview				
Nr.:				
Familiename:			Datum:	
Vorname:				
Geburtsdatum:			Datum der Untersuchung:	
Telefonnummer:				
NYHA-Klasse:	1	2	3	4
Ödeme:	ja		nein	
AP-Beschwerden:	ja		nein	
Schwindel:	ja		nein	
Resp. Beschwerden:	ja		nein	
Myokardinfarkt:	ja		nein	Datum:
Schlaganfall:	ja		nein	Datum:
Hospitalisierung:	ja		nein	
	Datum:		Wo?	
Hausarzt:				

Abbildung 14: Auswertungsbogen – Telefoninterview; Eigene Darstellung

Abkürzungen: NYHA (engl.: New York Heart Association): Amerikanische Fachgesellschaft der Kardiologie; NYHA-Klassen: Klassifikation zur Einteilung der Herzinsuffizienz.

Die Nachbetreuung bzw. die Nachuntersuchung der Erkrankten wurde durch das ärztliche Personal am echokardiografischen Labor der Medizinischen Klinik I des UKWs übernommen. Definierter Studienendpunkt war entweder das Verstreben der Patienten oder die Therapie der Patienten bei fortgeschrittenem NYHA-Stadium mittels Herztransplantation.

### **3.3 Studientyp und Statistik**

Der gewählte Studientyp entspricht einer nicht-interventionellen retrospektiven Beobachtungsstudie. Zur statistischen Testung wurde für alle Auswertungen ein Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  ( $p\text{-Wert} < 0,05$ ) gewählt. Die im Ergebnisteil (vgl. Punkte 4.1, 4.2 und 4.3) veröffentlichten Daten wurden, wenn nicht gesondert gekennzeichnet, als Mittelwerte unter Angabe der Streuungswerte ausgewiesen. Zur Auswertung wurde die Software SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.



## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Ermittlung der Ergebnisse

Um die Menge der erhobenen Daten auf einen relevanten Ergebnisausschnitt zu verdichten, wurden im ersten Schritt die P-Werte aus den klinischen und echokardiografischen Patientendaten der Gesamtgruppe berechnet (vgl. Punkt 3.2.4 und 3.2.5). Es konnten dazu signifikante Unterschiede der beiden Vergleichsgruppen HFmrEF und HFrEF gezeigt werden (vgl. Punkte 4.2 und 4.3 Ergebnisse). Im zweiten Schritt wurde durch die Berechnung einer multivariaten COX-Regressionsanalyse, der Einfluss auf das Zweijahresüberleben für die Gesamtgruppe, die HFmrEF- sowie die HFrEF-Gruppe ermittelt (vgl. Punkt 4.4) (vgl. Abbildung 15).

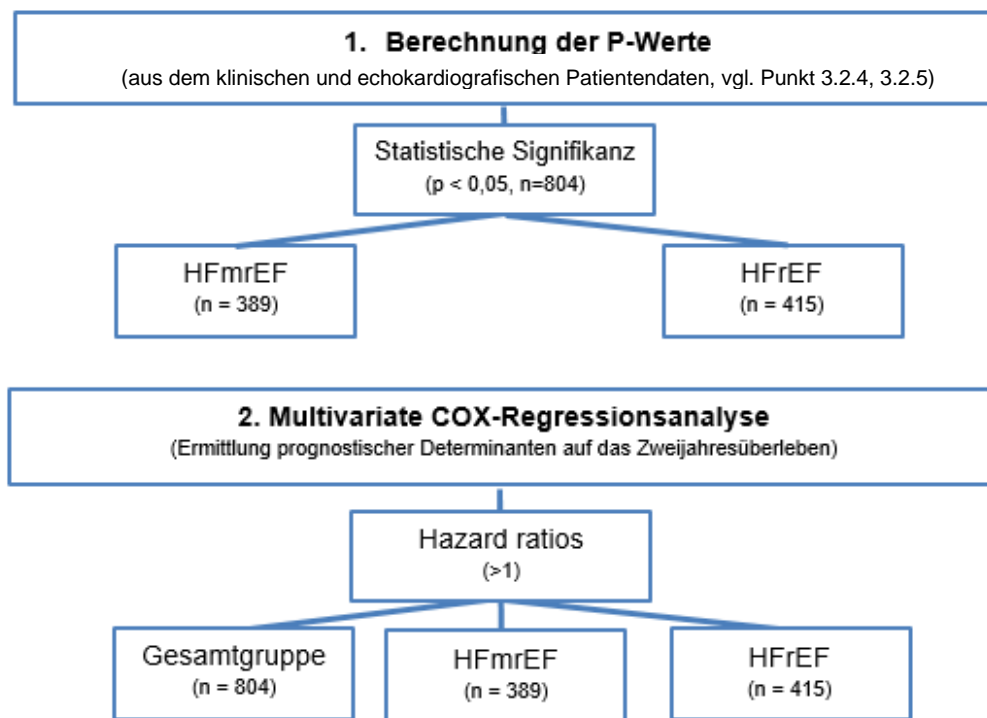


Abbildung 15: Ermittlung der Ergebnisse; Eigene Darstellung

Abkürzungen: HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFrEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

## 4.2 Klinische Ergebnisse

### 4.2.1 NYHA-Stadien

Das Alter der 804 Studienpatienten lag im Schnitt bei 67 Jahren ( $\pm 12$  Jahre). Mit einem Anteil von 74,8 % war der Großteil der Erkrankten männlichen Geschlechts. Der BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) der Population lag im arithmetischen Mittel bei 28,2 ( $\pm 8.4$ ) und damit im prä-adipösen Intervall. Die durchschnittliche Herzrate der Patienten lag bei 76 Schlägen pro Minute (bpm) ( $\pm 16$ ). Die Einteilung der Herzinsuffizienzstadien erfolgte anhand des NYHA-Schemas. In den Klassen I und II waren Patienten der HFmrEF-Vergleichsgruppe signifikant häufiger vertreten ( $p < 0,001$ ). Die HFrEF-Gruppe ist insbesondere in den NYHA-Klassen III und IV häufiger als die Vergleichsgruppe klassifiziert. Auf die Gesamtstudienpopulation bezogen war die NYHA-Klasse II mit 289 Patienten am häufigsten vertreten (vgl. Abbildung 16).

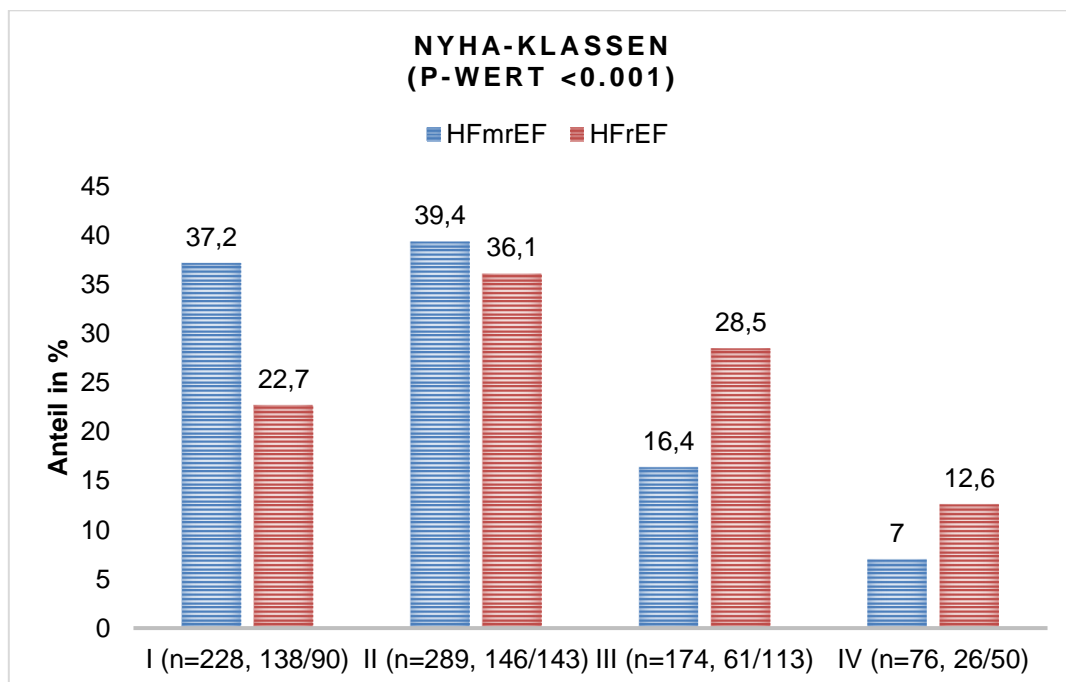
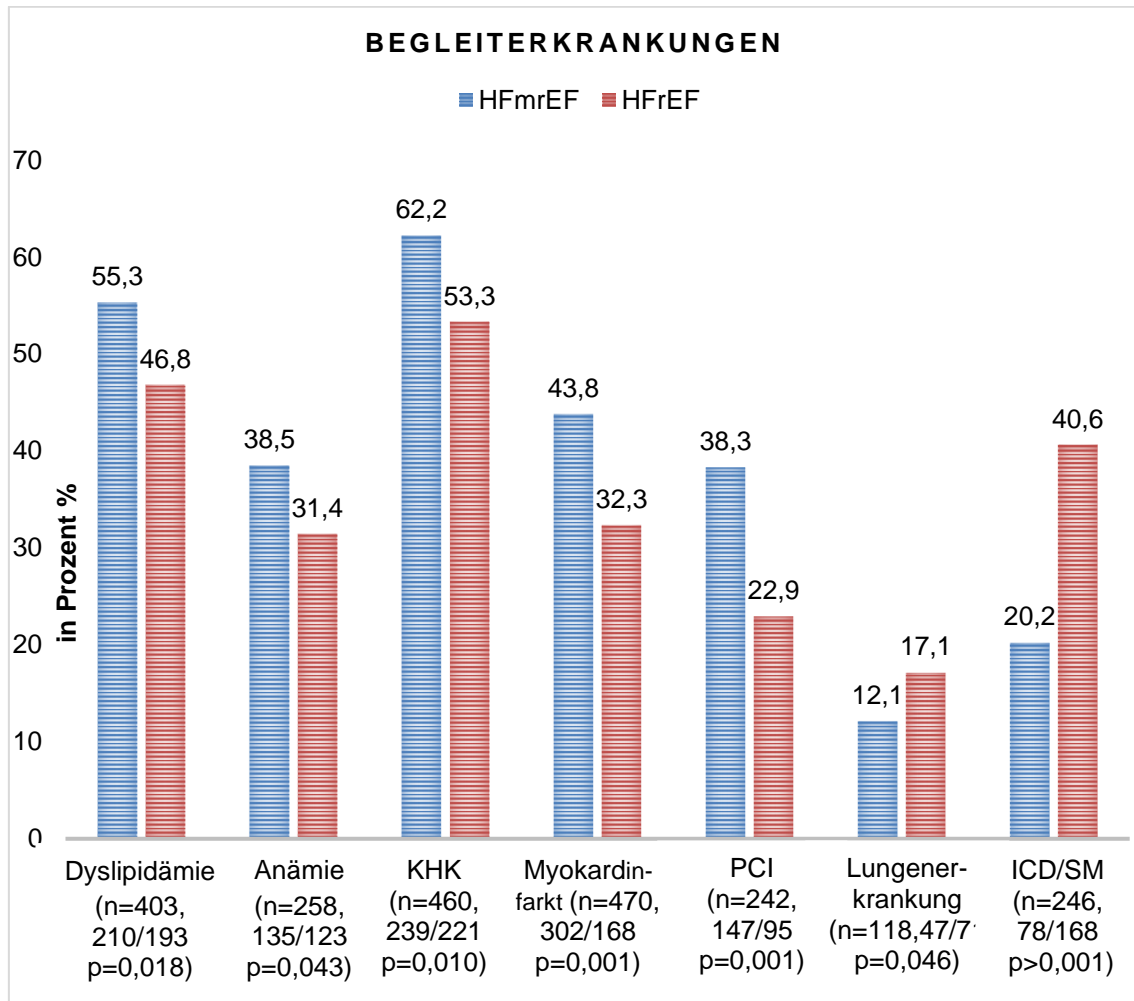


Abbildung 16: NYHA-Klassen; Eigene Darstellung

Abkürzungen: HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFrEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; NYHA (engl.: New York Heart Association): Amerikanische Fachgesellschaft der Kardiologie; NYHA-Klassen: Klassifikation zur Einteilung der Herzinsuffizienz.

## 4.2.2 Begleiterkrankungen

Signifikant höhere Mittelwerte zeigte die HFmrEF- im Vergleich zur HFrEF-Patientengruppe bei den Begleiterkrankungen und Interventionen, zum Beispiel den Dyslipidämien, den Anämien, den KHK, den Myokardinfarkten und den PCIs. Hingegen waren die Mittelwerte der HFrEF-Vergleichsgruppe bei den Lungenerkrankungen, sowie bei den ICD / Schrittmacherimplantationen signifikant höher (vgl. Abbildung 17).



**Abbildung 17: Begleiterkrankungen und Interventionen; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFrEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Beschriftung x-Achse: n: Anzahl der Patienten; Anzahl an HFmrEF/ Anzahl an HFrEF-Patienten; p: P-Wert; ICD: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KHK: Koronare Herzkrankheit; PCI: Perkutane Intervention; SM: Schrittmacher.

Bei den weiteren Komorbiditäten und Interventionen, wie dem Vorhofflimmern (paroxysmales oder permanentes), der Adipositas, der arteriellen Hypertension, dem Diabetes

Mellitus, der Hyperurikämie, den Bypass-Operationen, dem Schlaganfall / TIA, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) sowie der chronischen Niereninsuffizienz gab es keinen signifikanten Unterschied in den beiden Vergleichsgruppen.

### 4.2.3 Medikation

In dem hier vorliegenden Patientengut wurde in der Gruppe der HFmrEF-Patienten signifikant häufiger die Medikamentengruppen der Statine, als auch der Antikoagulantien verschrieben. ACE-Hemmer, Betablocker, Aldosteronrezeptorantagonisten, Schleifendiuretika wurden häufiger von Erkrankten der HFrEF-Gruppe eingenommen. Betrachtet man die Ergebnisse bei der Dauermedikation für die gesamte Studienpopulation zeigt sich, dass in beiden Vergleichsgruppen am häufigsten Betablocker, Antikoagulantien und ACE-Hemmer verschrieben wurden (vgl. Abbildung 18).

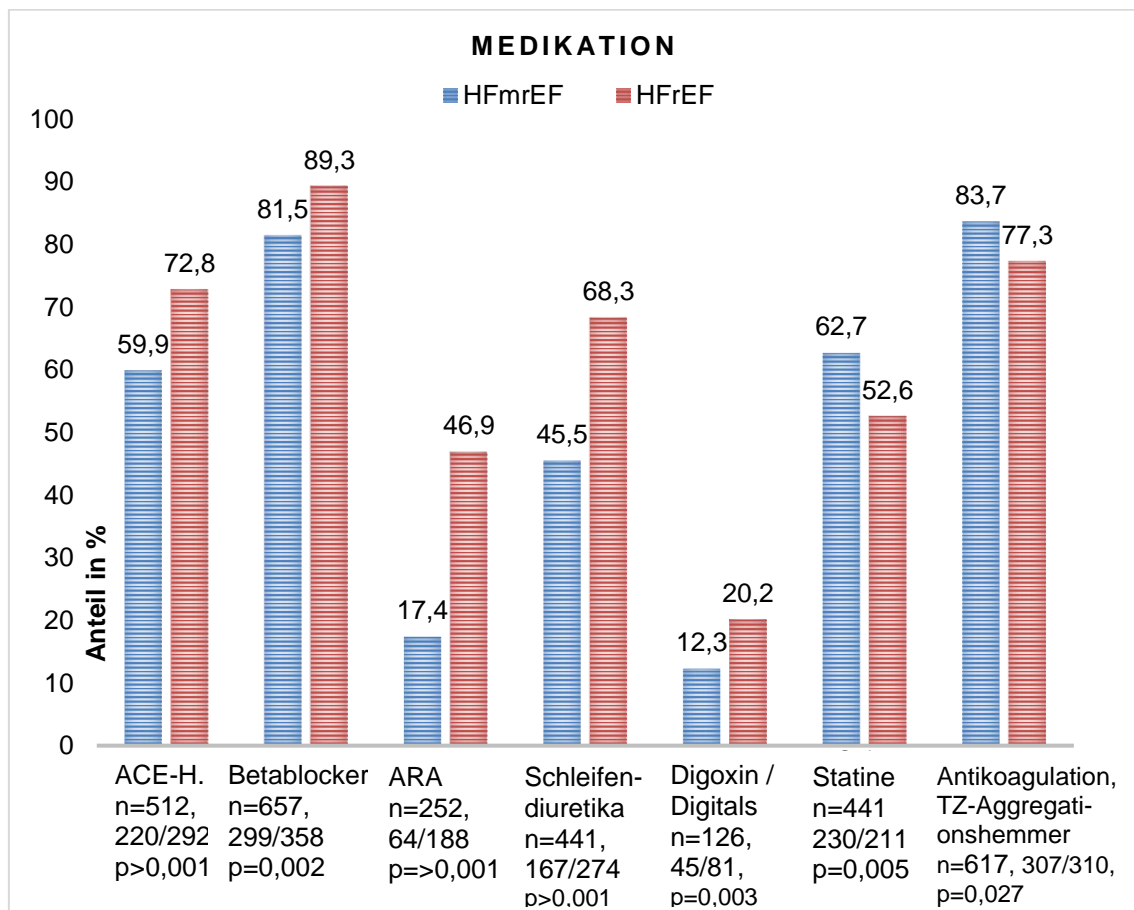


Abbildung 18: Medikation; Eigene Darstellung

Abkürzungen: HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFrEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; Beschriftung X-Achse: n: Anzahl der Patienten; Anzahl an HFmrEF/ Anzahl an HFrEF-Patienten; p: p-Wert; ACE-H.: Angiotension konvertierendes Enzym-Hemmer; ARA: Aldosteronrezeptorantagonisten; TZ: Thrombozyten.

Bei den Medikamentenklassen der AT1-Rezeptorantagonisten, der Thiaziddiuretika sowie der Antidepressiva gab es hingegen keine signifikanten Unterschiede (vgl. Anhang).

#### 4.2.4 Bluttests

In der Bluttestung und Erfassung verschiedener Parameter (Hämoglobin, Albumin, Kreatinin, Harnstoff, C-reaktives Protein) gab es mit Ausnahme der NT-proBNP-Serumspiegel keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte der verglichenen Patientengruppen. Die Blutplasmaspiegel des NT-proBNP (pg / ml) waren hingegen von signifikantem Unterschied (vgl. Abbildung 19).

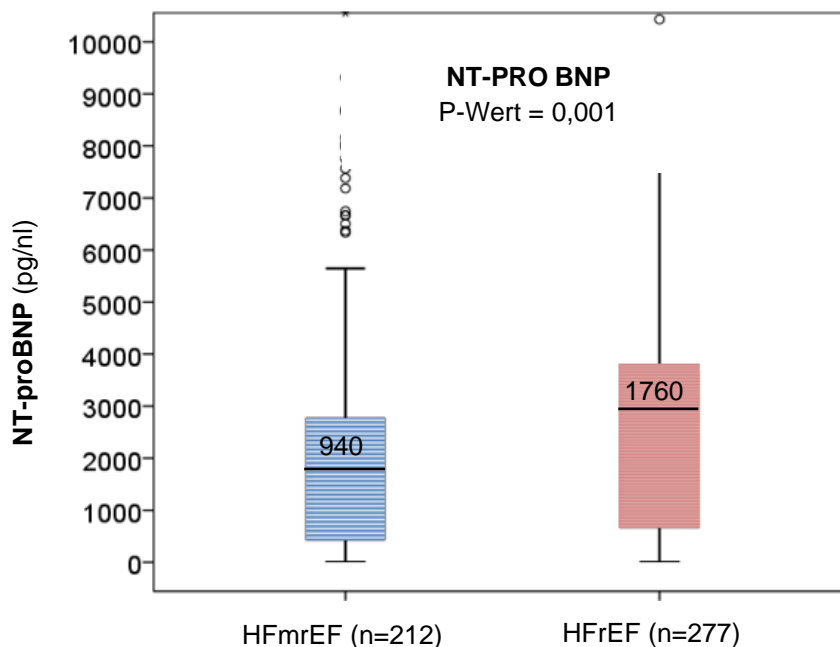


Abbildung 19: NT-proBNP-Blutplasmaspiegel; Eigene Darstellung

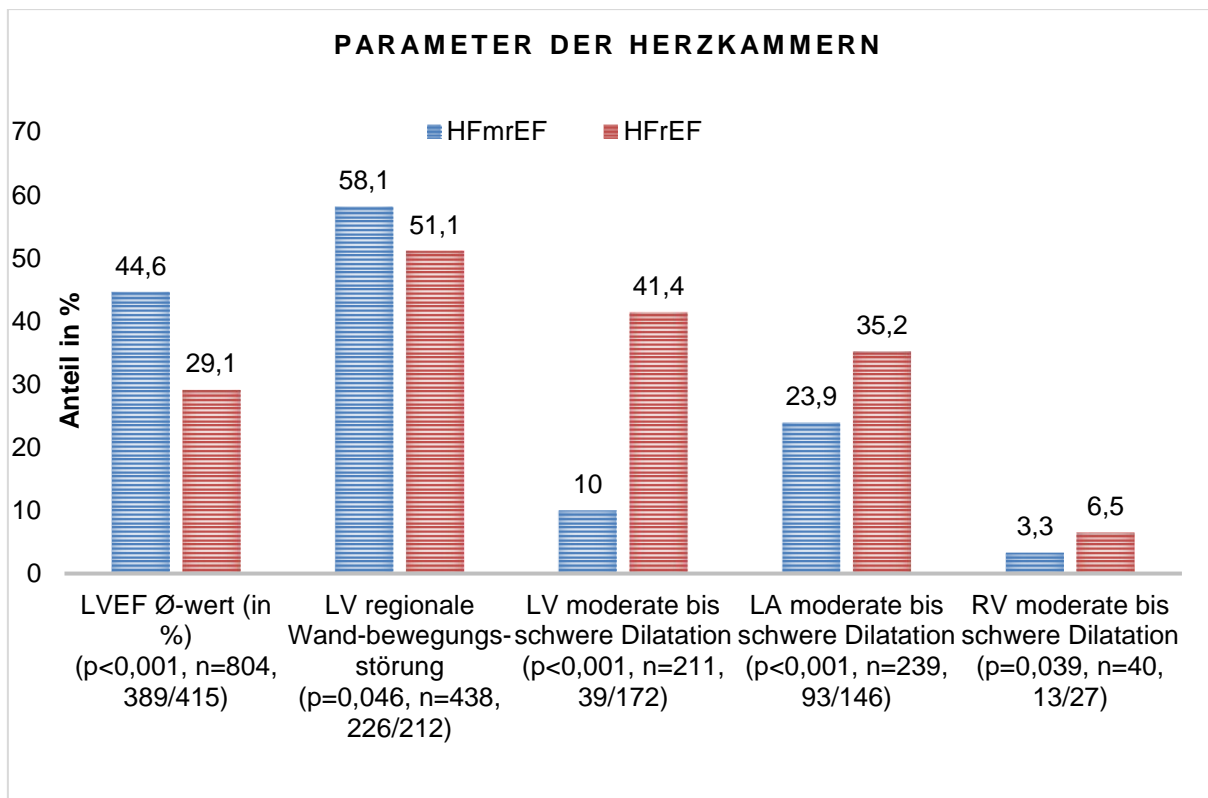
Abkürzungen: HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFrEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; Pg/ml: Pikogramm pro Milliliter.

### 4.3 Ergebnisse der echokardiografischen Untersuchung

#### 4.3.1 Herzkammern und Aorta

In der Gesamtgruppe (LVEF < 50 %, 804 Patienten) hatten zum Zeitpunkt der Echokardiografie 75,4 % der Erkrankten einen Sinusrhythmus. Die linksventrikuläre Auswurffraktion (Messung nach Simpson-Biplane) war im Mittel bei 36,5 % ( $\pm 9.5$ ), in der HFmrEF-Gruppe n = 389, im Mittel bei 44,6 % ( $\pm 3.0$ ) und in der HFrEF-Vergleichsgruppe n = 415, bei 29,1 % ( $\pm 7.1$ ).

Signifikante Unterschiede zeigten sich, neben der bereits vordefinierten linksventrikulären Ejektionsfraktion, bei nahezu allen Parametern der rechten und linken Herzhöhlen. So konnte in Bezug auf die linke Herzhälfte ein signifikanter Unterschied in den Vergleichsgruppen bei den Parametern der Ventrikel- und Anterndilatation, den regionalen Wandbewegungsstörungen, sowie bei der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion erkannt werden (vgl. Abbildung 20).

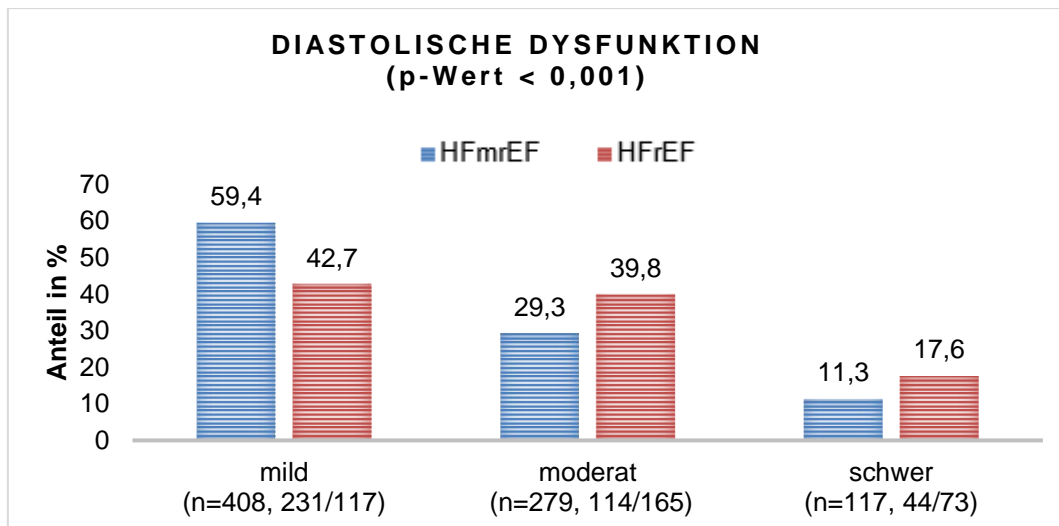


**Abbildung 20: Echokardiografische Parameter der Herzkammern; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFrEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; LA: Linker Vorhof; LV: Linker Ventrikel; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RV: Rechter Ventrikel.

Beschriftung der X-Achse: p: p-Wert; n: Anzahl der Patienten; Anzahl an HFmrEF/ Anzahl an HFrEF-Patienten.

Betrachtet man die Ergebnisse der diastolischen Dysfunktion genauer, so fällt auf, dass die neudefinierte HFmrEF-Patientengruppe signifikant häufiger eine milde Ausprägung der diastolischen Dysfunktion aufweist. Die HFrEF-Gruppe ist hingegen bei den fortgeschrittenen Ausprägungen (moderate und schwere Form) häufiger vertreten (vgl. Abbildung 21).



**Abbildung 21: Diastolische Dysfunktion; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFrEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; Beschriftung der X-Achse: n: Anzahl der Patienten; Anzahl an HFmrEF/ Anzahl an HFrEF-Patienten.

Keinen Unterschied der HFmrEF- zur HFrEF-Vergleichsgruppe ließen sich bei der linksventrikulären Wanddicke sowie bezüglich des Parameters zur Messung der rechten Antrumdilataion (moderat bis schwergradig) erkennen. Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit einer ggf. vorliegenden Aortenstenose, sowohl beim Nichtauftreten, als auch bei milder, moderater und schwerer Form, gezeigt werden ( $p = 0.249$ ) (vgl. Tabelle 7).

Aortenstenose	Gesamt	HFmrEF	HFrEF
kein	709 (88.2 %)	335 (86.1 %)	374 (90.1 %)
mild	22 (2.7 %)	14 (3.6 %)	8 (1.9 %)
moderat	25 (3.1 %)	11 (3.3 %)	12 (2.9%)
schwer	48 (6.0 %)	27 (6.9 %)	21 (5.1%)

**Tabelle 7: Aortenstenose; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFrEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

### 4.3.2 Herzklappen

Keinen signifikanten Unterschied gab es in den Vergleichsgruppen bezüglich den erhobenen Echoparametern über dem Flusstrakt der Aortenklappe. Die Rate an

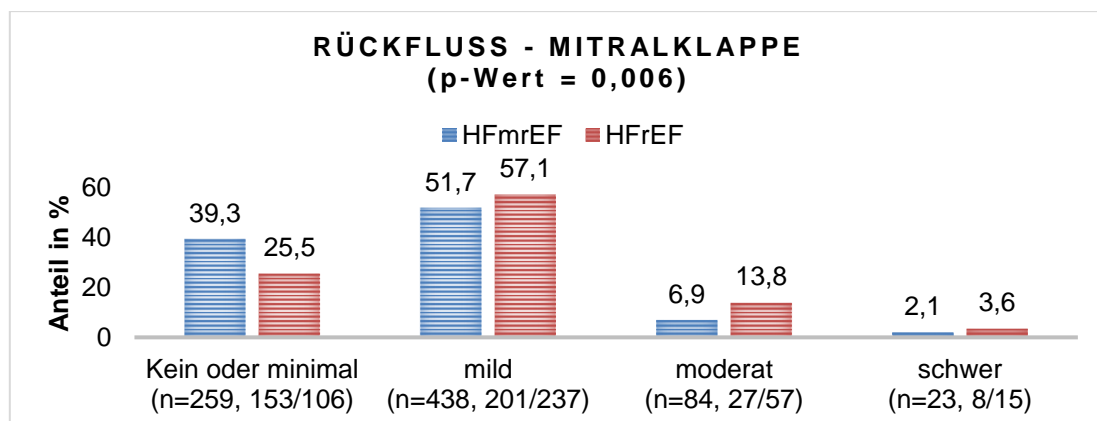
operativen Aortenklappenersatzverfahren oder eines kathetergestützten perkutanen Aortenklappenersatzes (TAVI) waren in beiden Vergleichsgruppen nahezu identisch ( $n_{\text{gesamt}} = 34, 4,2 \%$ ,  $p = 0,371$ ). Ebenso wenig unterschieden sich die Häufigkeiten in der HFmrEF- zur HFrEF-Gruppe bei den gemessenen Aortenklappenrückflüssen in den linken Ventrikel (engl.: Aortic regurgitation,  $p = 0,666$ ) (vgl. Tabelle 8).

Aortenklappenrückfluss	Gesamt	HFmrEF	HFrEF
kein	621 (77.2 %)	304 (78.1 %)	317 (76.4 %)
mild	153 (19.0 %)	69 (17.7 %)	84 (20.2 %)
moderat	26 (3.2 %)	14 (3.6 %)	12 (2.9 %)
schwer	4 (0.5 %)	2 (0.5 %)	2 (0.5 %)

**Tabelle 8: Rückfluss – Aortenklappe; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFrEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Die echokardiografische Untersuchung der Mitralklappe zeigte hingegen deutliche Unterschiede in den beiden Vergleichsgruppen. Der Rückfluss über der Mitralklappe war sowohl bei milder, moderater als auch schwerer Ausprägung signifikant häufiger in der Gruppe der HFrEF-Patienten vorzufinden ( $p < 0,001$ ). Deutlich höher war die Zahl bei nicht vorhandenem Mitralklappenrückfluss in der neudefinierten Gruppe der HFmrEF. Die gesammelten Daten zur sogenannten Mitralklappenstenose waren in beiden Gruppen mit je zwei Fällen identisch (vgl. Abbildung 22).

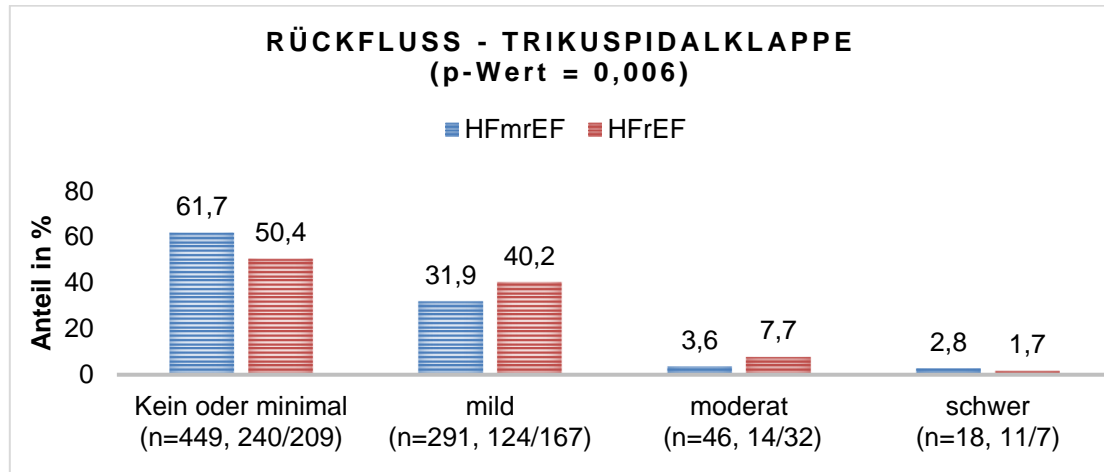


**Abbildung 22: Rückfluss – Mitralklappe; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFrEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; Beschriftung der X-Achse: n: Anzahl der Patienten; Anzahl an HFmrEF/ Anzahl an HFrEF-Patienten.



Der Rückfluss über der Trikuspidalklappe war bei den milden, moderaten und schweren Ausprägungen in der neudefinierten HFmrEF-Gruppe niedriger. Lediglich das Nichtauftreten eines Rückflusses über der Trikuspidalklappe war in dieser Gruppe häufiger (vgl. Abbildung 23).



**Abbildung 23: Rückfluss – Trikuspidalklappe; Eigene Darstellung**

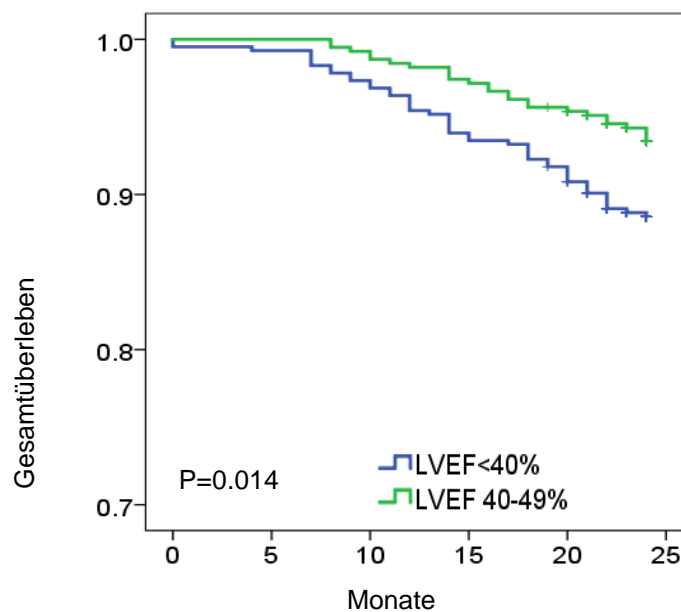
Abkürzungen: HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFrfEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; Beschriftung der X-Achse: n: Anzahl der Patienten; Anzahl an HFmrEF/ Anzahl an HFrfEF-Patienten.

Erhöhte systolische pulmonal-arterielle Drücke (sPAP) waren in der HFmrEF-Gruppe (n = 123, 32,3 %) signifikant weniger häufig im Vergleich zu der HFrfEF-Gruppe (n = 170, 41,3 %, p = 0,025) vorzufinden. Das Auftreten von Perikardergüssen war in beiden Vergleichsgruppen etwa gleich häufig (n = 30, ca. 4 %, p = 0,349).

## 4.4 Prognostische Determinanten

### 4.4.1 Gesamtgruppe

In der Berechnung der Kaplan-Meier-Kurven bezüglich des Zweijahresüberlebens konnte ein ebenso signifikanter Unterschied gezeigt werden. Patienten der HFmrEF-Gruppe hatten einen deutlichen Überlebensvorteil. Die Mortalität in der HFmrEF-Gruppe war im Vergleich zur HFrfEF-Gruppe signifikant niedriger (6,4 % gegenüber 11,4 %,  $p = 0,014$ ) (vgl. Abbildung 24).



**Abbildung 24: Zweijahresüberleben HFmrEF vs. HFrfEF nach Kaplan-Meier; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: Grüne Kurve: HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; Blaue Kurve: HFrfEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

In der berechneten multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurden Teilstudienergebnisse der beiden Vergleichsgruppen (vgl. Punkt 4.2 und 4.3) genauer betrachtet, um den Einfluss auf das Zweijahresüberleben zu prüfen. Dabei wurden solche Teilstudienergebnisse in die Berechnung eingeschlossen, bei denen im ersten Schritt signifikante Unterschiede in den beiden Vergleichsgruppen errechnet werden konnten. Durch die Berechnung der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten sich nach Adjustierung des Alters, des Geschlechts und des Body Mass Indices, neben der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), weitere Determinanten auf das Zweijahresüberleben. Als prognostisch relevante Determinanten (Hazard ratios > 1) in der Gesamtgruppe der HFmrEF- und der HFrfEF-

Patienten konnten die NYHA-Klassen III-IV, die Anämien, die chronischen Niereninsuffizienzen, die moderaten bis schweren Rückflüsse über der Trikuspidalklappe und die erhöhten NT-proBNP-Serumspiegel ermittelt werden (vgl. Tabelle 9).

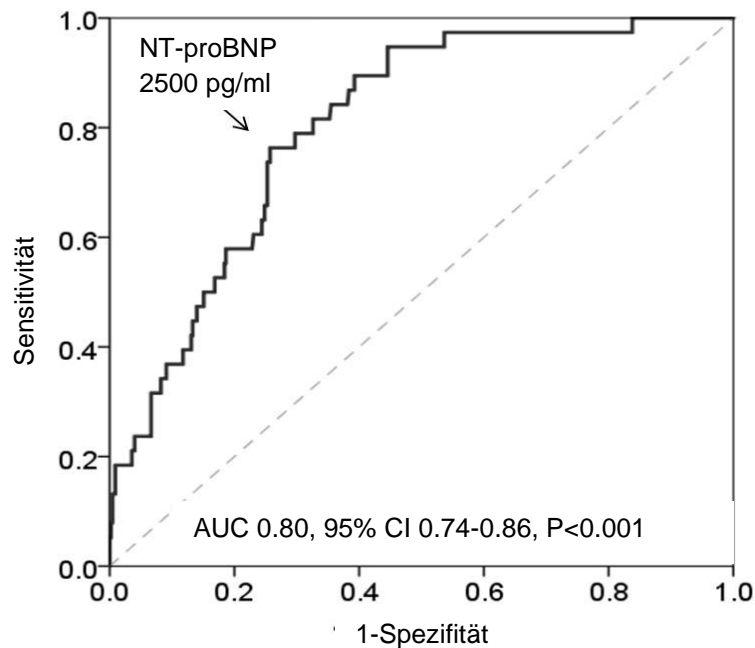
Patienten mit < 50 % LVEF [HFmrEF, HFrEF] (n=802, 72 Events)	HR	95 % CI	P-Wert
NYHA-Klasse III-IV	1.990	1.240-3.192	0.004
<b>Begleiterkrankungen:</b>			
Anämien	1.638	1.01-2.652	0.045
Chron. Niereninsuffizienz	1.960	1.211-3.174	0.006
<b>Bluttests:</b>			
NT-proBNP (pg/ml)	2.577	1.911-3.475	<0.001
<b>Echokardiografie:</b>			
Moderater - starker Trikuspidalkl.rückfluss	2.079	1.144-3.777	0.016

**Tabelle 9: Prognostische Determinanten der Gesamtgruppe; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFrEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HR: Hazard Ratio; LVEF: Linksventrikuläres Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; Pg/ml: Pikogramm pro Milliliter.

Da es sich bei den NT-proBNP-Werten um absolut gemessene Blutwerte (Angabe in pg / ml) handelt und sich dieser Laborwert als einzige unabhängige Determinante für die Gesamt-, die HFmrEF- und die HFrEF-Patientengruppe errechnen lässt, wurden weitere statistische Merkmale analysiert.

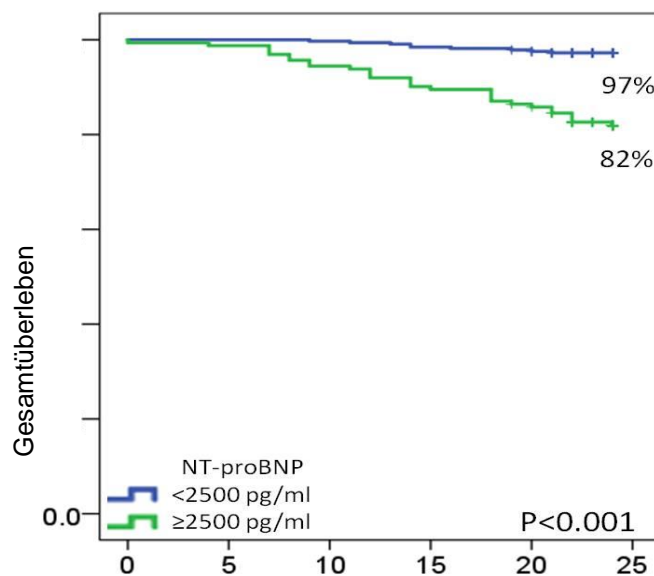
Zum einen wurde die Sensitivität (= Richtig-positiv-Rate) und Spezifität (= Richtig-negativ-Rate) in ROC-Kurven (= Receiver-Operating-Characteristic-Kurve) dargestellt und zum anderen die Effekte auf das Zweijahresüberleben in den folgenden Kaplan-Meier-Kurven herausgearbeitet. In Bezug auf die Determinante des NT-proBNPs lässt sich festhalten, dass die Sensitivität insbesondere bei hohen absoluten Blutspiegeln (z. B. 2.500 pg / ml, Area under the Curve (AUC) = 0,80) von hoher Aussagekraft ist und deutlich über der Halbdigonale liegt (vgl. Abbildung 25).



**Abbildung 25: Sensitivität und Spezifität von NT-proBNP der Gesamtgruppe; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve (engl.: Area under the Curve); CI: Konfidenzintervall; NT-proBNP: N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; p: p-Wert; Pg/ml: Pikogramm pro Milliliter.

Neben der hohen Aussagekraft bei initial hohen NT-proBNP-Spiegeln, zeichnen sich signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) der Patienten mit anfänglich hohen Werten, im Vergleich zu Patienten mit initial niedrigen NT-proBNP-Blutwerten bezüglich der Lebensprognose, ab. Ergo wiesen Patienten mit anfänglich niedrigen NT-proBNP-Werten ein deutlich längeres Überleben auf (vgl. Abbildung 26).



**Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven: Zweijahresüberleben der Gesamtgruppe in Abhängigkeit initialer NT-proBNP-Werte; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: NT-proBNP: N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; p: p-Wert; Pg/ml: Pikogramm pro Milliliter.

Bei den berechneten Hazard Ratios (> 1) zur Medikation mit den Schleifendiuretika und den Digitalisglykosiden zeigt sich für die hier untersuchte Gesamtgruppe nach Einnahme nur für diese beiden Substanzklassen ein signifikanter Unterschied auf das Zweijahresüberleben bei chronischer Herzinsuffizienz (vgl. Tabelle 10).

Medikation	HR	CI	P-Wert
Beta-Blocker	0.549	0.316-0.952	0.033
Schleifendiuretika	2.241	1.229-4.086	0.008
Digoxin	1.778	1.053-3.004	0.032

**Tabelle 10: Medikation; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio.

#### 4.4.2 HFmrEF

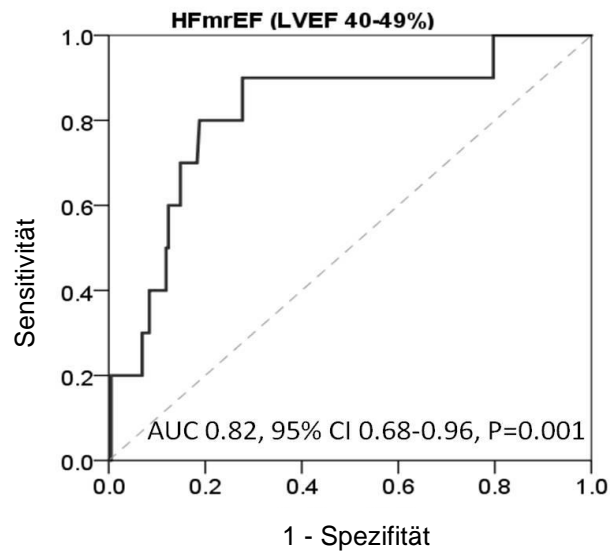
In der neudefinierten Gruppe der HFmrEF-Patienten zeigte sich entgegen der Gesamtgruppe keine Korrelation der NYHA-Klassen III - IV, der Begleiterkrankungen (Anämie, chronische Niereninsuffizienz), sowie der moderaten bis starken Rückflüsse über die Trikuspidalklappe. Lediglich die erhöhten NT-proBNP-Serumspiegel zeigten nach Bereinigung des Alters, des Geschlechtes und der Body Maß Indices, einen determinierenden Einfluss auf das Zweijahresüberleben nach Berechnung der multivariaten Cox-Regressionsanalyse. Insgesamt sind 25 HFmrEF-Patienten im Laufe des Zweijahreszeitraums verstorben (vgl. Tabelle 11).

Patienten mit HFmrEF (n=389, 25 Events)	HR	CI	P-Wert
NYHA-Klasse III-IV	1.419	0.617-3.266	0.410
Begleiterkrankungen:			
Anämie	1.525	0.667-3.488	0.317
Chron. Niereninsuffizienz	1.766	0.786-3.967	0.168
Bluttests:			
NT-proBNP (pg/ml)*	3.873	1.752-8.562	0.001
Echokardiografie:			
Moderater - starker Trikuspidalklappenrückfluss	1.525	0.451-5.156	0.497

**Tabelle 11: Determinanten – HFmrEF; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten; NT-proBNP: N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; Pg/ml: Pikogramm pro Milliliter.

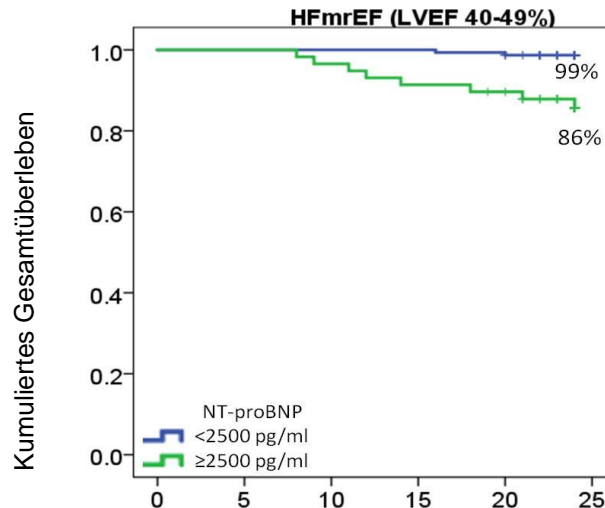
Bei der weiteren Untersuchung des NT-proBNP-Wertes zeigte sich, analog zur Gesamtgruppe, dass auch in dieser Vergleichsgruppe bei hohen Initialwerten keine zufällige Interpretation der Werte vorliegt. Es zeigt sich bei hoher Sensitivität eine deutlich über der Halbdiaagonale verlaufende Wertekurve (vgl. Abbildung 27).



**Abbildung 27: Sensitivität und Spezifität von NT-proBNP der HFmrEF-Patientengruppe; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve (engl.: Area Under the Curve); CI: Konfidenzintervall; HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; LVEF: Linksventrikuläres Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; P: P-Wert.

Bezüglich der Lebenserwartung sind zugleich solche Patienten der HFmrEF-Gruppe mit einem signifikanten schlechteren Zweijahresüberleben ( $p < 0,001$ ) vergesellschaftet, die ein initial sehr hohes NT-proBNP aufwiesen. In der Kaplan-Meier-Kurve zeigt sich diesbezüglich eine Diskrepanz der Endwerte von 13 % (vgl. Abbildung 28).



**Abbildung 28: Zweijahresüberleben der HFmrEF-Patientengruppe in Abhängigkeit initialer NT-proBNP-Werte; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: LVEF: Linksventrikuläres Ejektionsfraktion; HFmrEF (engl.: Heart Failure mid-range reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; Pg/ml: Pikogramm pro Milliliter.

#### 4.4.3 HFrEF

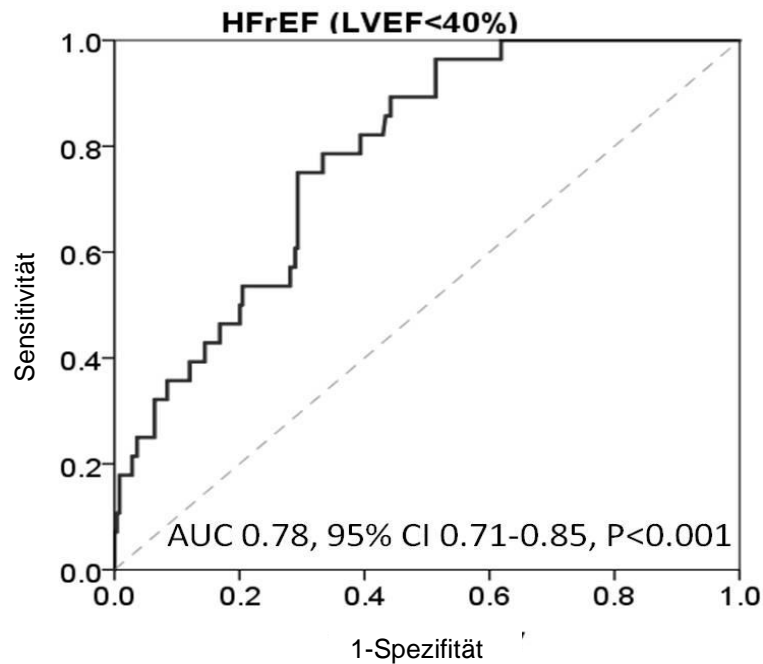
Nach Berechnung der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten sich in der HFrEF-Patientengruppe neben der NT-proBNP-Serumspiegelerhöhung weitere Determinanten auf das Zweijahresüberleben der Erkrankten. Nach Korrektur von Alter, Geschlecht und Body Maß Indices (HR > 1) wiesen die NYHA-Klassen III-IV, die Anämien und die chronische Niereninsuffizienz sowie moderate bis starke Trikuspidalklappenrückflüsse auf einen determinierenden Effekt bezüglich des Zweijahresüberlebens hin (vgl. Tabelle 12).

Patienten mit HFrEF (n=415, 47 Events)	HR	CI	P-Wert
<b>NYHA-Klasse III-IV</b>	2.041	1.125-3.703	<b>0.019</b>
<b>Begleiterkrankungen</b>			
Anämien	1.883	1.037-3.420	<b>0.038</b>
Chron. Niereninsuffizienz	1.905	1.034-3.511	<b>0.039</b>
<b>Bluttestung</b>			
NT-proBNP (pg/ml)	2.255	1.598-3.182	<b>&lt;0.001</b>
<b>Echokardiographie</b>			
Moderater – starker Trikuspidalklappenrückfluss	2.404	1.204-4.798	<b>0.013</b>

**Tabelle 12: HFrEF – Determinanten; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HFrEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HR: Hazard Ratio; NT-proBNP: N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; Pg/ml: Pikogramm pro Milliliter.

Um die Aussagekraft des NT-proBNPs in Bezug auf die HFrEF-Gruppe aufzeigen zu können, wurde hier wiederholt die Sensitivität und Spezifität der Determinante überprüft. Analog zur Gesamt- als auch der HFmrEF-Gruppe lässt sich festhalten, dass die Qualität des Blutwertes insbesondere bei initial hohen Spiegeln ein aussagekräftiges Niveau erreicht (vgl. Abbildung 29).

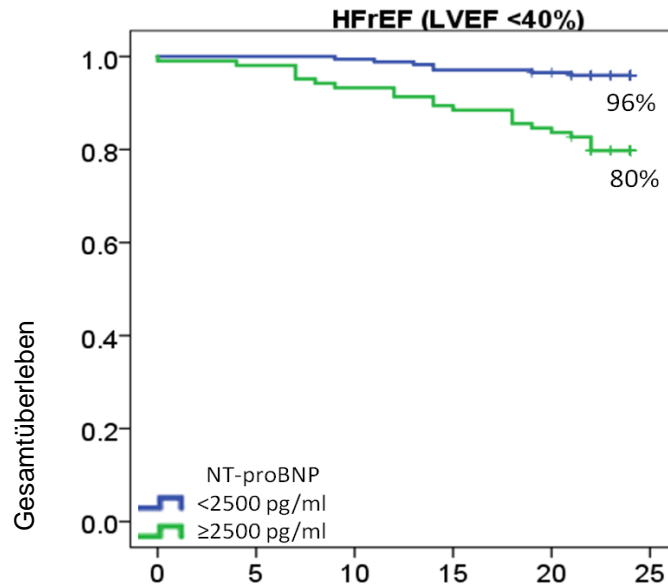


**Abbildung 29: Sensitivität und Spezifität von NT-proBNP der HFrEF-Patientengruppe; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve (engl.: Area under the Curve); CI: Konfidenzintervall; HFrEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; LVEF: Linksventrikuläres Ejektionsfraktion; P: P-Wert.

Ebenso deutlich lässt sich für die Gruppe der HFrEF-Patienten ein deutlicher Lebensvorteil auf das Zweijahresüberleben zeigen, wenn die initial gemessenen NT-proBNP-Spiegel niedrig waren (vgl. Abbildung 30).





**Abbildung 30: Zweijahresüberleben der HFrEF-Patientengruppe; Eigene Darstellung**

Abkürzungen: HFrEF (engl.: Heart Failure reduced ejection fraction): Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; LVEF: Linksventrikuläres Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; Pg/ml: Pikogramm pro Milliliter.

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Zusammenfassung der Hauptresultate

In der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es sich bei den beiden untersuchten Vergleichsgruppen der HFmrEF- und HFrEF-Patienten, um klinisch eigenständige Patientengruppen handelt. Insbesondere die klinischen und echokardiografischen Charakteristika weisen signifikante Unterschiede auf. Nach Berechnung der Cox-Regressionsanalyse zeigten sich für beide Gruppen Determinanten, die sich signifikant auf das Zweijahresüberleben der Patienten auswirkten.

Die Gruppe der HFrEF- hatte im Vergleich zu den HFmrEF-Patienten signifikant niedrigere Erkrankungszahlen bei den Dyslipidämien, den Anämien und den KHK. Die Gruppe der HFmrEF weißten hingegen signifikant niedrigere Erkrankungszahlen bei den Lungenerkrankungen und den ICD-/Schrittmacherimplantationen auf. Ebenso zeigten sich bei der eingenommenen Medikation signifikante Unterschiede der Gruppen. In der Gruppe der HFrEF-Patienten wurden signifikant häufiger ACE-Hemmer, Betablocker, MRAs, Schleifendiuretika, Digoxine und Statine eingenommen (alle  $p < 0,05$ ). Bei den Laborparametern war der

durchschnittliche Serumspiegel von NT-proBNP in der Gruppe der HFrEF signifikant höher als bei den Patienten der HFmrEF (1.872 pg/ml (712 - 3.882 pg/ml) vs. 920 pg/ml (414 - 2.660 pg/ml),  $p = 0,001$ ). Bei näherer Betrachtung der echokardiografischen Charakteristika zeigten sich signifikant höhere Prävalenzen bei der diastolischen Dysfunktion (57,4 % vs. 40,6 %,  $p < 0,001$ ), des Mitralklappenrückflusses (17,4 % vs. 9,0 %,  $p < 0,001$ ) sowie des Trikuspidalklappenrückflusses (9,4 % vs. 6,4 %,  $p = 0,006$ ).

Die Mortalität war in der Gruppe der HFrEF signifikant höher (11,4 % vs. 6,4 %,  $p = 0,014$ ). Bei der Suche nach Determinanten konnte für beide Vergleichsgruppen die LVEF, die NYHA-Klasse III-IV, die Anämie, die chronische Niereninsuffizienz sowie die mittlere bis schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz herausgearbeitet werden (vgl. Punkt 4.3). Für die neudefinierte Gruppe der HFmrEF konnte das NT-proBNP als einzige unabhängige Determinante auf der Zweijahresüberleben der Patienten ermittelt werden (HR 3,873, 95 % CI, 1,752-8,652 pg/ml,  $p = 0,001$ ).

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.2.1 Eigenständigkeit der Vergleichsgruppen**

Ähnlich wie die Ergebnisse erster größerer Studien (vgl. Punkt 5.3.), deuten die Resultate der hier vorliegenden Arbeit auf signifikante Unterschiede der beiden Vergleichsgruppen hin. Ein heterogener Charakter der Gesamtgruppe chronischer Herzinsuffizienzpatienten (LVEF < 50 %) konnte gleich an mehreren Stellen herausgearbeitet werden. Wenn nicht explizit erwähnt, werden die Ergebnisse der HFmrEF-Gruppe an erster und die der HFrEF-Gruppe an zweiter Stelle der Schriftklammern erwähnt. Fortfolgend werden die Ergebnisse zu den Vergleichsgruppen anhand der Patientendaten, der Begleiterkrankungen, der Medikation, der Bluttestung sowie der Echoparameter diskutiert.

Bereits die Analyse der klinischen Ergebnisse zeigt in Bezug auf die Einteilung der Patienten nach NYHA-Klasse ein kontroverses Verteilungsbild. So fanden sich Patienten der HFmrEF-Gruppe wesentlich häufiger in den niedrigen Klassen I (37,2 % vs. 22,7 %) und II (39,4 % vs. 36,4 %) wieder, wo hingegen die fortgeschrittenen Klassen III (16,5 % vs. 28,5 %) und IV (7 % vs. 12,6 %) signifikant häufiger ( $P$ -Wert < 0,01) von HFrEF-Patienten eingenommen wurden.

Bei der genauen Untersuchung der Prävalenzen von Begleiterkrankungen und Interventionen zeigten sich ebenso signifikante Unterschiede. So fiel besonders auf, dass HFmrEF-Patienten signifikant häufiger unter Dyslipidämien ( $p = 0,018$ , 55,3 % vs. 46,8 %), Anämien ( $p = 0,043$ , 38,5 % vs. 31,4 %), koronaren Herzerkrankungen ( $p = 0,043$ , 62,2 % und 53,3 %) und Myokardinfarkten ( $p = 0,001$ , 43,8 % vs. 32,3 %) litten. Ein geschärfter Fokus auf die Therapie dieser Begleiterkrankungen könnte somit eine Progression der Erkrankung und damit das „Abrutschen“ der Betroffenen in die HFrEF-Gruppe oder das Versterben verhindern. Patienten der HFrEF-Population waren hingegen deutlich häufiger von Lungenerkrankungen ( $p = 0,046$ , 12,1 % vs. 17,1 %) betroffen. Darüber hinaus erhielten HFrEF-Erkrankte signifikant häufiger eine ICD- oder Schrittmacherintervention ( $p < 0,001$ , 20,2 % vs. 40,6 %).

Weiter zeigen die Ergebnisse aus den Punkten der verordneten Medikamente signifikante Unterschiede der Vergleichsgruppen auf (vgl. Punkt 4.2.3). Auch hier widerlegt die Studie deutlich, die Hypothese einer homogenen Patientengruppe (LVEF < 50 %). Die Gruppe der HFmrEF-Patienten erhielt demnach signifikant häufiger Antikoagulationen ( $p = 0,027$ ) und Statine ( $p = 0,005$ ) zur Einnahme. Die Wirkstoffe an ACE-Hemmern ( $p < 0,01$ , 59,9 % vs. 72,8 %), Beta-Blockern ( $p = 0,002$ , 81,5 % vs. 89,3 %), Aldosteronrezeptorantagonisten ( $p < 0,001$ , 17,4 % vs. 46,9 %), Schleifendiuretika ( $p < 0,001$ , 45,5 % vs. 68,3 %) und Digitalisglykosiden ( $p = 0,003$ , 12,3 % vs. 20,2 %) wurde durch Patienten der HFrEF-Gruppe signifikant häufiger eingenommen. Diskutiert man die Unterschiede zu den Medikamentengruppen der Antikoagulationen und Statine, so stellt sich die Frage, ob HFmrEF-Patienten von einer frühzeitigeren Therapie profitieren. Ertl et al. zeigten u.a., dass die Progression einer koronaren Herzerkrankung als häufige Ursache einer chronischen Herzinsuffizienz wirksam durch den Einsatz von Statinen verlangsamt werden kann (Ertl, 2017).

Obwohl die Ergebnisse der Bluttestung ein verhältnismäßig homogenes Verteilungsbild suggerieren, da sie bei den meisten gemessenen Parametern (z. B. Hämoglobin, Albumin, Harnstoff, C-reaktives Protein und Kreatinin) keine Unterschiede der beiden Vergleichsgruppen aufweisen, zeigten dennoch die Serumspiegel des NT-proBNPs signifikant unterschiedliche Mittelwerte auf. Die Gruppe

der HFmrEF lag bei 940 pg / ml und die Patientenpopulation der HFrEF-Klassifikation bei 1.760 pg / ml. Besonders interessant ist dieses Ergebnis, da sich gerade dieser Parameter als anerkannter Herzinsuffizienzmarker etablieren konnte. Wenn auch beide Gruppen Ausreißer der NT-proBNP-Blutspiegel, sowohl nach oben als auch unten zeigten, könnte zukünftig die einfache Verlaufsdokumentation der durchschnittlichen NT-proBNP-Spiegel zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs im klinischen Alltag Hilfe leisten.

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei nahezu allen echokardiografischen Parametern der rechten und linken Herzhöhlen (vgl. Punkt 4.3.1). So konnte durch die Untersuchung der linken Herzhälfte, neben der linksventrikulären Ejektionsfraktion (44,6 % vs. 29,1 %,  $p < 0,001$ ), ein signifikanter Unterschied in den Vergleichsgruppen bei den Parametern der Ventrikel- (Moderate bis schwere linke Ventrikeldilatation: 10,0 % vs. 41,4%,  $p < 0,001$ , Moderate bis schwere rechte Ventrikeldilatation: 3,3 % vs. 6,5 %,  $p = 0,039$ ), der Antrumdilatation (Linke Antrumdilatation: 23,9 % vs. 35,2 %,  $p < 0,001$ ) und den regionalen Wandbewegungsstörungen (Linksventrikuläre Wandbewegungsstörungen: 58,1 % vs. 51,1 %,  $p = 0,046$ ) errechnet werden. Ebenso ergab die echokardiografische Messung der Herzklappen-Parameter signifikante Unterschiede. Sowohl der Parameter der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion ( $p < 0,001$ ; mild: 59,4 % vs. 42,7 %; moderat: 29,3 % vs. 39,8%; schwer 11,3 % vs. 17,6 %), als auch der pathologische Rückfluss über die Mitralklappe ( $p = 0,006$ ; minimal: 39,3 % vs. 25,5 %; mild: 51,7 % vs. 57,1 %; moderat: 6,9 % vs. 13,8 %; schwer: 2,1 % vs. 3,6 %) waren auf deutlich unterschiedlichem Niveau. Die Messung einheitlicher echokardiografischer Parameter verdeutlichte in eindrücklicher Weise die unterschiedlichen Herzleistungen der neuen HFmrEF- im Vergleich zur HFrEF-Patientengruppe. Von hoher klinischer Relevanz sind die TTE-Ergebnisse, da die Echokardiografie per se, als bildgebende Methode der Wahl, im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik einen immer höheren Stellenwert einnimmt.

### **5.2.2 NT-proBNP als Determinante der HFmrEF-Gruppe**

Inwiefern es sich bei den HFmrEF-Patienten um ein dynamisches Zwischenstadium, Transitions-Patienten oder Missklassifizierte handelt, vermag die hier vorliegende Beobachtungsstudie nur in Grenzen widerlegen können. Jedoch zeigen

die Ergebnisse der Bluttestung signifikante Unterschiede der beiden Vergleichsgruppen in Bezug auf die Blutspiegel der natriuretischen Peptide. Aufgrund der stetigen Weiterentwicklung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie ergeben sich jedoch einige Einschränkungen in der Aussagekraft des BNPs. Werden Herzinsuffizienzpatienten im Verlauf der Therapie mit Präparaten der Wirkstoffklasse ARNI (Angiotension-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren, Klasse IB-Empfehlung) behandelt, sollte der versierte Kliniker ausschließlich die NT-proBNP-Blutspiegel messen. ARNIs fördern, wie bereits erwähnt, durch Inhibierung den Abbau des BNPs und damit die Blutspiegel des konventionellen BNPs, nicht jedoch des biologisch inaktiven NT-proBNPs (Haass, 2017). Die Ergebnisse der Bluttests verdeutlichen, dass sich erhöhte NT-proBNP-Spiegel nicht nur signifikant auf das Zweijahresüberleben bei HF<sub>r</sub>EF, sondern ebenso auf die neue HF<sub>m</sub>rEF-Gruppe auswirken. Diskutiert man die Teilergebnisse (HF<sub>m</sub>rEF 940 pg / ml vs. HF<sub>r</sub>EF 1.760 pg / ml) (vgl. Punkt 4.2.4) zu den Determinanten der HF<sub>m</sub>rEF-Patientengruppe genauer, ergeben sich einige vielversprechende Ansätze. Bei Patienten mit sehr hohen NT-proBNP-Spiegeln zeigte sich nach multivariater Cox-Regressionsanalyse ein deutlich schlechteres Zweijahresüberleben (HR: 3,873, 95 %; CI: 1,752 – 8,652; p = 0,001; vgl. Punkt 4.4.2). Umso wichtiger ist es herauszuarbeiten, wie hoch die Aussagekraft des NT-proBNP-Markers ist. So konnte im Rahmen der Arbeit verdeutlicht werden, dass die Sensitivität des Markers bei stark angestiegenen Spiegeln besonders hoch ist (Zeynalova et al., 2017). Ein praxisnaher Ansatz ergibt sich für die neue HF<sub>m</sub>rEF-Gruppe. Misst der Kliniker das NT-proBNP frühzeitig, sollte das Augenmerk auf Patienten gelegt werden, die anfänglich deutlich über dem Durchschnittsserumspiegel des NT-proBNPs liegen. Denn gerade dieser Patientenanteil ist durch eine schnellere Progression der chronischen Herzinsuffizienz oder von einem Abrutschen der Herzleistung bis hin zur EF-Einschränkung unter 40 % (HF<sub>r</sub>EF) betroffen. Eine frühe laborchemische Auffälligkeit ermöglicht die Therapie zu einem Zeitpunkt, zu dem sich der Patient in einer klinisch noch stabilen Phase befindet. Eine weitere Chance ergibt sich für Betroffene, die sich ausschließlich in hausärztlicher Betreuung befinden. Güder et al. zeigten im Rahmen einer Studie zur Herzinsuffizienz in der Hausarztpraxis, dass trotz der guten fachärztlichen, stationären und universitären Strukturen über 60 % aller Patienten dauerhaft durch den Hausarzt betreut werden (Güder & Ertl, 2018). Eine simple NT-proBNP-Bluttestung könnte

somit zukünftig helfen einen zeitgerechten Therapiebeginn für HFmrEF-Patienten auszuloten.

### **5.2.3 Bedeutung der Determinanten der HFrEF-Gruppe**

Im Unterschied zur HFmrEF- konnte bei den Patienten der HFrEF-Gruppe durch die Berechnung der multivariaten Cox-Regressionsanalyse gleich mehrere unabhängige Determinanten auf das Zweijahresüberleben ermittelt werden. Neben den fortgeschrittenen NYHA-Stadien III-IV (HR: 2,041, CI: 1,125-3.703,  $p = 0,019$ ), den Anämien (HR: 1,883, CI 1,037-3,420,  $p = 0,038$ ), der chronischen Niereninsuffizienz (HR: 1,905, CI 1,034-3,511,  $p = 0,0039$ ) und den NT-proBNP-Spiegeln (HR: 2,225, CI 1,598-3,182,  $p < 0,001$ ) stellte der moderate bis starke Rückfluss über die Trikuspidalklappe (HR: 2,404, CI: 1,204-4.789) eine unabhängige Determinante dar (vgl. Punkt 4.4.3). In den letzten Jahren konnte die Prognose der HFrEF-Patienten vielfach verbessert werden. Die wissenschaftliche Auswertung verschiedener Studien zur HFrEF-Patientengruppe zeigte, dass insbesondere hospitalisierte Patienten stark gefährdet sind (Edelmann, 2015). Die Berücksichtigung der ermittelten Determinanten gerade im klinischen Alltag würde ein frühzeitiges Erkennen der Krankheitsprogression erleichtern. Analog zur HFmrEF-Gruppe sollten Patienten mit hohen NT-proBNP-Initialwerten intensiv behandelt werden. Gerade die Ermittlung der Determinanten einer fortgeschrittenen NYHA-Klasse, einer Anämie oder einer chronischen Niereninsuffizienz steht im klinischen Alltag kostengünstig und in allen Ebenen der medizinischen Patientenversorgung zur Verfügung. Spätestens durch eine regelmäßige fachärztliche echokardiografische Diagnostik könnte einigen HFrEF-Patienten (z. B. bei pathologischem Trikuspidalkalppenrückfluss) eine intensiviertere Therapie oder gar eine Therapiezieländerung im Sinne einer palliativen Ausrichtung angeboten werden, bevor es für Betroffene zu spät ist.

### **5.3 Einordnung der Ergebnisse und zukünftige Forschung**

Durch die Änderung der ESC-Leitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz im Frühjahr 2016 wurde die Einteilung der Erkrankung grundlegend erneuert. Trotz des Leitlinienkonsens wird die Notwendigkeit der Neudefinition der HFmrEF-Patientengruppe jedoch weiterhin kontrovers diskutiert (Haass, 2017). Vielfach seien die Unterschiede zu den bereits etablierten HFpEF- oder HFrEF-Gruppen nicht

zu erkennen (Goncalvesova et al., 2017). In dem im April 2017 im Circulation-Journal der ACC / AHA erschienenen Kommentar „Fussing the middle child“ sprechen sich Lam & Solomon deutlich kritisch gegenüber der neuen ESC-Leitlinie aus (Lam & Solomon, 2017). Viel wichtiger als die zunehmende „missclassification“ der Herzinsuffizienzerkrankung, sei die genaue Untersuchung der zugrundeliegenden Ätiologie der Erkrankten. Trotzdem sehen die beiden Experten Hinweise, die neben der LVEF auf weitere klinische Eigenständigkeiten der HFmrEF-Gruppe hindeuten. Frühere Untersuchungen, wie die der Olmsted-Studie, zeigen laut Lam & Solomon, dass es viele Patienten gibt, die im Laufe der Erkrankung von einer Transition der Ejektionsfraktion (z. B. von HFpEF zu HFrEF bzw. von HFrEF zu HFpEF) betroffen sind (Lam & Solomon, 2017). Laufs et al. sprachen im Kommentar der ESC zur aktuellen Leitlinie der Herzinsuffizienz von einer großen Herausforderung für die Umsetzung der neuen HFmrEF-Definition, da schon die bisherige Einteilung von HFrEF und HFpEF die Allgemeinarztpraxen nicht genügend erreicht hätte (Laufs et al., 2017). Goncalvesova et al. stellten nach Auswertung der slowakischen Multicenterstudie (n = 1.452) SLOVASEZ I and II Studie zur Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern fest, dass die neue HFmrEF- weiterhin den Charakteristika der HFpEF-Patientengruppe ähnlich sei (Goncalvesova et al., 2017). Paradoxerweise zeigen die SLOVASEZ-Studienergebnisse ebenso, dass die neue HFmrEF-Gruppe signifikant häufiger an koronarer Herzerkrankung (HFmrEF (72,3 %, p = 0,001), HFrEF (58,6 %)) leidet. Tschöpe et al. sahen die HFmrEF-Patientengruppe nicht zwingend als eigenes Kollektiv an, sondern sprechen von Patienten, die sich in einem dynamischen Zwischenstadium befinden (Tschöpe & Pieske, 2017).

Jedoch deuten die signifikant unterschiedlichen Studienergebnisse der HFmrEF- und der HFrEF-Patienten der hier vorliegenden Dissertation in Richtung der neuen ESC-Leitlinie und unterstreichen die Sinnhaftigkeit weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen. Unabhängig der zahlreich formulierten fachlichen Kritik, stellt sich nicht die Frage, inwiefern es sich bei der neuen HFmrEF-Gruppe, um eine vollständig eigenständige Gruppe handelt. Vielmehr könnte eine vielleicht zielführende zukünftige Forschungsfrage lauten: Können Betroffene mit entsprechend messbaren Determinanten auf das Überleben von einem frühzeitigen Therapieren positiv profitieren? In der fachlichen Kontroverse sollte darüber hinaus

berücksichtigt werden, dass es sich um bis zu 20 % aller chronischen Herzinsuffizienzpatienten handelt und die zukünftige Wissenschaft auch dieser Patientengruppe gegenüber, durch individuelle und neue Therapien, Verantwortung trägt. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie sprach sich diesbezüglich im Rahmen der Abschlussitzung des Jahreskongress 2018 und 2019 in Mannheim dafür aus, dass die Neudefinition der HFmrEF-Gruppe weiterhin seine Berechtigung habe, da es das Ziel sei, zukünftige Forschungsimpulse zu setzen. Laufs et al. sehen die Hoffnung in der besseren Charakterisierung und in Therapiestudien, um zumindest einen Teil dieser großen Patientengruppe zu unterstützen, für die bislang eindeutige Wirksamkeitsbelege fehlten (Laufs et al., 2017). Lauritsen et al. sprechen nach Auswertung von zwölf Beobachtungsstudien zur chronischen Herzinsuffizienz mit insgesamt über 109.000 eingeschlossenen Patienten von Ergebnissen, die eine Auffassung einer Klassifikation der „mid-position“ der HFmrEF-Gruppe weiter unterstützen (Lauritsen, Gustafsson & Abdulla, 2018). Webb et al. konnte in einer im Dezember 2018 im *International Journal of Cardiology, Heart and Vasculature* veröffentlichten Studie mit 677 Herzinsuffizienzpatienten aus dem Vereinigten Königreich (UK) zeigen, dass die Mortalitätsraten der HFmrEF- zu den HFrEF-Patienten signifikant niedriger waren (Webb et al., 2018). Die im Jahr 2019 im *European Journal of Internal Medicine* veröffentlichte türkische Multicenterstudie Appolon mit insgesamt 1.065 eingeschlossenen Herzinsuffizienterkrankten beschreibt die HFmrEF-Patienten auch im Vergleich zu den HFpEF-Patienten als eigenständige Patientengruppe mit signifikanten Unterschieden in den Basischarakteristika und der Ätiologie der Erkrankung (Özlek et al., 2019). Nach Meinung von Li et al. konnte in einer im Jahr 2019 im *BMJ open Journal* der British Medical Association veröffentlichten Studie am Montefiore Medical Center, Bronx, New York durchgeführten retrospektiven Studie mit insgesamt 1.852 HFmrEF-Patienten aufzeigen, dass es sich bei der HFmrEF-Patientengruppe nicht nur um ein eigenständige Gruppe handelt, sondern sich sogar seiner Meinung nach innerhalb der HFmrEF-Gruppe bei unterschiedlich ethnischer Herkunft signifikante Unterschiede im Hinblick auf das Überleben und die Mortalität ergeben. Unabhängig der Ethnie beschreibt Li et al. zudem eine reduzierte Mortalität bei HFmrEF-Patienten unter MRA-Therapie (Li et al. 2019).



## 5.4 Limitationen

Betrachtet man die Einschlusskriterien der hier vorliegenden retrospektiven Beobachtungsstudie, so lassen sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse einige Limitationen aufzeigen. Hammer et al. empfehlen zur Analyse wichtiger Limitationen in der im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichten Übersichtsarbeit mit dem Titel „Vermeidung verzerrter Ergebnisse in Beobachtungsstudien“, die Berücksichtigung wichtiger Leitfragen bei der Planung und Bewertung von retrospektiven Beobachtungsstudien. Zur kritischen Reflexion und Detektion wichtiger Limitationen der Arbeit werden fortfolgend diese Leitfragen Schritt für Schritt beantwortet (Hammer, du Prel & Blettner, 2009).

### *Ist das Studienkollektiv repräsentativ?*

Vergleicht man das Studienkollektiv der 804 untersuchten Studienpatienten mit den Patientendaten aus der aktuellen ESC- und NVL-Leitlinie, so lässt sich deutlich zeigen, dass die hier vorliegende Patientengruppe ein durchaus repräsentatives Kollektiv darstellt (vgl. Tabelle 13) (AWMF, 2019b; Ponikowski, 2016c).

<b>Epidemiologie</b>	<b>Studie</b>	<b>Aktuelle ESC-Leitlinie (*NVL Deutschland 2019)</b>
Alter	67 (±12 Jahren)	Hohe Prävalenz ab 65 Lebensjahren, höchste Prävalenz ab >70 Lebensjahren (ca. 10 Prozent Lebenszeitrisiko)
Geschlecht	74,8 % Anteil männlichen Geschlechts	(* ) 67 Prozent männlichen Geschlechts, bis 80 Lebensjahren. Im hochbetagten Lebensalter über 80 Jahren sind Frauen mit 53 häufiger betroffen

**Tabelle 13: Vergleich der Patientendaten; Eigene Darstellung**

### *Sind die betrachteten Teilkollektive vergleichbar?*

Betrachtet man die beiden Teilkollektive bezüglich klinischer Patientendaten, so lässt sich zeigen, dass es sich bei den gewählten Teilkollektiven, HFmrEF (n = 389) und HFrfEF (n = 415), sowohl beim Lebensalter, dem diastolischen Blutdruck, dem BMI, als auch bei der Geschlechterverteilung um vergleichbare Patientengruppen handelt. Signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Herzrate, dem systolischen Blutdruck und den fortgeschrittenen NYHA-Stadien (vgl. Punkt 4.1).

### *Sind die Informationen in vergleichbarer Weise erhoben worden?*

Sowohl die Informationen der HFmrEF-, als auch der HFrfEF-Gruppe wurden in vergleichbarer Weise erhoben. Ausgewerteter Studienzeitraum war für beide

Vergleichsgruppen der Zeitraum von Juni 2009 bis Dezember 2014. Beide Gruppen wurden ausschließlich am echokardiografischen Labor der Medizinischen Klinik I der Uniklinik Würzburg untersucht und klinikbegleitend betreut. Zur Komplementierung wurden, wenn nötig, Arztbriefe, Echolaborbefunde, Laborbefunde, MRT-Befunde, archivierte Patientenakten sowie diverse Untersuchungsbefunde für beide Gruppen in gleicher Weise analysiert. Es wurden ausschließlich Befunde der Uniklinik Würzburg berücksichtigt. Die Vorselektion der beiden Gruppen wurde gemäß der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF < 50 % nach Simpson Biplane) und einiger Einschlusskriterien (vgl. Punkt 3.2.2) vorgenommen. Danach wurden die Gruppen gemäß Definition bei 49 - 40 % EF der HFmrEF- und bei einer EF kleiner 40 % der HFrEF zugeordnet. Im Verlauf wurden in beiden Gruppen mindestens zwei echokardiografische Untersuchungen am Labor der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt, wobei mindestens sechs Monate Abstand zwischen erster und letzter Untersuchung lag. Die Follow-Up-Periode von im Mittel  $24 \pm 1$  Monaten wurden für beide Vergleichsgruppen definiert.

*Wie gut ist die Qualität der erhobenen Daten bzw. werden Korrekturverfahren angewendet?*

Um eine hohe Datenqualität zu gewährleisten, fordern Hinze et al., „für retrospektive Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien, Registerstudien und retrospektive Querschnittsstudien muss die Datenextraktion und -auswertung qualitätsgesichert sein. Bei retrospektiven Studien allgemein hängt die Ergebnisqualität von der Qualität bereits vorhandener Daten ab. Hier entspricht die Qualität der Quelldaten der Qualität des Dokumentationsstandards des einzelnen Arztes, die deshalb im Vorfeld einer NIS als „Einschlusskriterium“ geprüft werden müssen. Ohne Monitoring, zumindest stichprobenartig, kann keine Aussage zur Validität der Daten und der Übertragungsqualität in Prüfbogen gemacht werden, sondern nur zur Qualität von deren Verarbeitung beim Auftraggeber“ (Hinze, Gleiter & Herbold, 2018). Um die Qualität der Quelldaten durch gesicherte Dokumentationsstandards der beteiligten Ärzte möglichst sicherstellen zu können, wurden ausschließlich Arztbriefe und Untersuchungsbefunde des UKW ausgewertet. Sowohl bei der Anamnese als auch bei der echokardiografischen Untersuchung, standen den Ärzten UKW-Protokolle zur Verfügung. Im Rahmen der Auswertung wurden zudem alle Patientenfälle unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in ein

vordefiniertes Excel-Auswertungsprotokoll eingetragen und erst nach Prüfung der Plausibilität der Daten weiter statistisch ausgewertet. Zudem konnte retrospektiv ermittelt werden, dass es sich bei den Patienten um Einweisungen aus der Station und der Notaufnahme des UKWs oder um hausärztlich Eingewiesene handelte. Eine genaue zahlenmäßige Aufschlüsselung der Patienten erfolgte retrospektiv nicht.

*Werden potenzielle Messfehler beschrieben bzw. berücksichtigt das Studiendesign mögliche Fehlerquellen?*

Sowohl die Messmethode der Echokardiografie als auch das gewählte Studiendesign einer nicht-interventionellen Beobachtung, unterliegt einigen wichtigen Limitationen. So steht die transthorakale Echokardiografie als Methode der Wahl zur Klassifikation der Insuffizienzklassen mit Erfassung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in der Kritik, da dieses Verfahren einem hohen untersucherabhängigen Einfluss unterliegt (Erbel et al., 1997). Um diesen gemeinsamen Störfaktor in der Erhebung des Untersuchungsstatus möglichst zu minimieren, fordern Experten einheitliche Standards. Dieser Forderung tragen bereits heute eine Vielzahl der deutschen Universitätskliniken Sorge, die durch die Führung eigenständiger Echolaboratorien mit definierten Untersuchungsstandards, Qualitätssicherung betreiben. In der hier vorliegenden Studie wurden deshalb nur Patienten eingeschlossen, welche ausschließlich am echokardiografischen Labor unter standardisierten Untersuchungsbedingungen untersucht und studienbegleitend betreut wurden. Hierzu musste für alle Patienten ein standardisiertes Befundprotokoll des Echolabors ausgefüllt werden. Patienten mit externen Echokardiografie- oder Untersuchungsbefunden wurden ausgeschlossen. Ziel dieser Vorselektion war neben der Sicherstellung definierter Untersuchungsstandards, die Minimierung des untersuchungsabhängigen Störfaktors, indem die Untersuchungen nur von einer geringen Anzahl an Ärzten bzw. Fachpersonals des Echokardiografielabors am UKW durchgeführt wurden (Hoffmann, Hoffmann, Buck & Lambert, 2004).

Darüber hinaus weist das gewählte Studiendesign einer nicht-interventionell klinisch-retrospektiv durchgeführten Beobachtungsstudie einige Nachteile auf. Zu der wohl wichtigsten Limitation zählt die Tatsache, dass bei retrospektiven Beobachtungsstudien ein lediglich deskriptives Niveau erreicht wird, sodass kein

finaler Kausalzusammenhang geschlossen werden kann. Dennoch erlaubt dieser Studientyp die Formulierung von Hypothesen und kann der Stärkung empirischer Evidenz dienen (Röhrig, du Prel, Wachtlin & Blettner, 2009). Ebenso sollte bei der Reflexion der Studie an sogenannte Confounding-Effekte gedacht werden. Gerade vor dem Hintergrund, dass die chronische Herzinsuffizienz eine Vielzahl an Ätiologie aufweist und nur ein Ausschnitt der häufigsten Erkrankungsursachen ermittelt wurde, lässt sich nur in Grenzen beurteilen, ob die prognostische Aussagekraft der Beobachtungsstudie auf einige wenige Determinanten des Zweijahresüberlebens zurückzuführen ist oder inwiefern weitere Ursachen (Confounder) zu den Ergebnissen geführt haben. Anspruch der Studie ist es daher nicht harte Empfehlungen auszusprechen, sondern auf zukünftige Felder der klinischen Herzinsuffizienz-Forschung aufmerksam zu machen. Im Gegensatz zu prospektiven Studiendesigns, die eine Elimination des sogenannten Recall Bias (Erinnerungsverzerrung, z. B. von Patienten oder Arzt) erreichen, kann diese Fehlerquelle bei retrospektiv angelegten Studien nicht ausgeschlossen werden. Es lässt sich weiterhin nicht widerlegen, dass zu den damaligen Untersuchungszeitpunkten am UKW-Echolabor relevante Aspekte im Rahmen der Anamnese von Arzt oder Patient „nicht erwähnt“ wurden, da zu diesen vergangenen Beobachtungszeitpunkten den beteiligten Patienten nicht bekannt war, welche Fragestellungen in einer späteren retrospektiven Beobachtungsstudie von Relevanz sein würden. Allerdings bleibt anzumerken, dass ein frühzeitige Bewusstseinsbildung auch einen gegenteiligen Bias-Effekt auslösen kann (Stang, 2011).

## **5.5 Schlussfolgernde Betrachtung**

Durch die gewonnenen Erkenntnisse und Ergebnisse dieser Arbeit konnte verdeutlicht werden, dass es sich bei der Gruppe der chronischen Herzinsuffizienzpatienten (Ejektionsfraktion < 50 %), um ein sehr heterogenes Kollektiv handelt. Unter Berücksichtigung der Prävalenzen (vgl. Punkt 4.2) zeigten sich signifikante Unterschiede der neudefinierten HFmrEF- im Vergleich zur HFrEF-Gruppe und zwar, sowohl bezüglich der klinischen Charakteristika (z. B. bezüglich NYHA-Klasse, Medikation, Bluttests und Begleiterkrankungen), als auch der echokardiografischen Parameter (z. B. Parameter der Herzkammer, Parameter der Herz-

klappen). Zudem konnten in der Berechnung einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse einige unabhängige Determinanten auf das Zweijahresüberleben der Gesamtkohorte, der HFrEF- und der HFmrEF-Gruppe (z. B. NT-proBNP-Spiegel) ermittelt werden (vgl. Punkt 4.4). Auf Basis dieser Ergebnisse sollten Patienten der Gesamtgruppe (EF < 50 %) zukünftig von einer früheren Therapie bzw. Zuordnung profitieren. Dabei könnten den errechneten Determinanten im klinischen Alltag und im Rahmen echokardiografischer TTE- Untersuchungen besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Den Patienten der HFmrEF-Gruppe eröffnen sich bessere Chancen eines frühzeitigen Stoppens der Krankheitsprogression. Insbesondere dann, wenn HFmrEF-Patienten ein sehr hohes NT-proBNP, welches in der vorliegenden Arbeit als prognostische Determinante bezüglich des Zweijahresüberlebens ermittelt werden konnte, im Blut aufweisen. Nichtsdestotrotz bedarf es zukünftig großangelegter prospektiver randomisierter Studien unter Einschluss höherer Patientenfallzahlen, um die Qualität der Parameter und die Eigenständigkeiten der HFmrEF-Gruppe weiter verbessern bzw. herausarbeiten zu können.

## **6 ZUSAMMENFASSUNG**

Anlass der hier vorliegenden Dissertation ist die Neudefinition der ESC-Leitlinie und Therapie der Herzinsuffizienz. Neben den bereits klassifizierten Gruppen HFpEF (LVEF > 50 %) und HFrEF (LVEF < 40 %) wurde eine weitere HI-Gruppe bei sogenannten mäßiggradig reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion im Bereich von 40 bis 49 % definiert. Bedauerlicherweise weisen diese Patienten u. a. durch die bisher häufig zu spät eingeleiteter Therapie ungünstige Prognosen auf.

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich deshalb zum einen mit der Frage, inwiefern es sich bei den neudefinierten HFmrEF- im Vergleich zur bereits etablierten HFrEF-Teilkollektive, um eine klinisch sowie echokardiografisch heterogene Studiengruppe handelt und zum anderen, ob Patienten der HFrEF- und HFmrEF-Gruppe Determinanten auf das Zweijahresüberleben aufweisen. Insgesamt wurden 804 Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion kleiner 50 % im Rahmen der Studie ausgewertet. Alle Patienten wurden am echokardiografischen Labor des Universitätsklinikums Würzburg untersucht und weiterbetreut. Der Erhebungszeitraum der klinisch-retrospektiv designten Beobachtungsstudie

war von Juni 2009 bis Dezember 2014. Die Gesamtpatientengruppe wurde dabei in zwei Teilkollektive, die HFmrEF- (n = 389) und HFrEF-Gruppe (n = 415), untergliedert. Im Rahmen der Studie wurden demographische und medizinische Patientendaten ausgewertet. Dazu wurde die Medizinhistorie (z. B. Begleiterkrankungen und Medikation), die Laborwerte und die echokardiografischen Parameter der Betroffenen ausgewertet. Die Studienpatienten wurden im zweiten Schritt über einen Follow-Up-Zeitraum von  $24 \pm 1$  Monaten durch klinische Untersuchungen am UKW oder Telefoninterviews weiterbetreut. Der Studienendpunkt war das Zweijahresüberleben, das Versterben (all-cause death) oder die Herztransplantation eines Patienten. Die Zielsetzung der Arbeit, die Heterogenität, sowie die Detektion einiger Determinanten auf das Zweijahresüberleben der Vergleichsgruppen herauszuarbeiten, konnte durch eine Reihe von Ergebniswerten für die hier vorliegenden Studienkollektive gezeigt werden.

Das durchschnittliche Alter des Gesamtkollektives lag bei  $67 \pm 12$  Lebensjahren, wobei 74,8 % der Patienten männlichen Geschlechts waren. Der Anteil an Dyslipidämie, Anämie und KHK war bei den Erkrankten des HFmrEF-Kollektivs signifikant häufiger. Betroffene der HFrEF-Gruppe zeigten hingegen einen signifikant höheren Anteil an Lungenerkrankungen und ICD bzw. Schrittmacher-Implantationsraten auf. Unter Berücksichtigung der Medikamenteneinnahme präsentierten sich im Vergleich signifikant höhere Einnahmeraten bei der HFrEF-Gruppe bei den Wirkstoffklassen der ACE-Hemmer, der Beta-Blocker, der Aldosteronrezeptorantagonisten, der Diuretika und der Digitalisglykoside. Die Einnahme von Statinen und Antikoagulantien war hingegen bei der neudefinierten Gruppe der HFmrEF-Patienten signifikant häufiger. Im Rahmen der Untersuchung des Blutes konnten zudem für die HFmrEF-Gruppe signifikant niedrigere NT-proBNP-Serumspiegel errechnet werden (940 vs. 1.760 pg / ml,  $p < 0,001$ ). Unter Betrachtung der echokardiografischen Parameter zeigte sich außerdem für die HFrEF- im Vergleich zur HFmrEF-Patientengruppe eine signifikant höhere Prävalenz der kardialen Dilatation, der diastolischen Dysfunktion (moderate und schwere Ausprägung: 57,4 % vs. 40,6 %,  $p > 0,001$ ), des Mitralklappenrückflusses (moderate und schwere Ausprägung: 17,4 % vs. 9 %,  $p = 0,006$ ) und des Trikuspidalklappenrückflusses (moderate und schwere Ausprägung: 9,4 % vs. 6,4 %,  $p = 0,006$ ).

Im Laufe der Follow-Up-Periode (23,0 Monate  $\pm$  3,1 Monate) sind 72 Patienten verstorben. Davon wurde bei vier Patienten eine Herztransplantation durchgeführt. Zwei weitere Patienten mussten aufgrund der vordefinierten Studienkriterien ausgeschlossen werden. Die Mortalität war bei den Patienten der HFrEF signifikant höher im Vergleich zu Erkrankten der HFmrEF-Gruppe (11,4 % vs. 6,4 %,  $p = 0,015$ ). In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Determinante der Gesamtkohorte ermittelt werden (Hazard ratio (HR) = 0,607,  $p = 0,049$ ). Die NYHA-Klasse (HR: 1,990 und 2,041), die Anämie (HR: 1,638 und 1,883), die chronische Niereninsuffizienz (HR: 1,906 und 1,905), die NT-proBNP-Blutspiegel (HR: 2,577 und 2,255) und die moderate bis schwere Ausprägung des Trikuspidalklappenrückflusses (HR: 2,079 und 2,404) stellten nach Adjustierung von Alter, Geschlecht und BMI unabhängige Determinanten auf das Zweijahresüberleben der Gesamtkohorte, als auch der HFrEF-Gruppe dar. Einzig und allein für die neudefinierte HFmrEF-Patientengruppe ließen sich die NT-proBNP-Blutspiegel (HR: 3,873, 95 %, CI: 1,752 – 8,652,  $p = 0,001$ ) als unabhängige Determinante auf das Zweijahresüberleben ermitteln.

Abschließend lässt sich festhalten, dass sich durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie beide Forschungsfragen eindeutig bejahen lassen (vgl. Punkt 1.2). Die Eigenständigkeit der beiden Vergleichsgruppen konnte anhand der unterschiedlichen klinischen und echokardiografischen Charakteristika von Patienten mit HFrEF- und HFmrEF-Klassifikationen eindeutig aufgezeigt werden. Ebenso konnten Determinanten auf das Zweijahresüberleben für beide Vergleichsgruppen gefunden werden. Dabei stellten die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die NYHA-Klasse, die Anämie, die Niereninsuffizienz, die NT-proBNP-Spiegel und der moderate bis schwere Trikuspidalklappenrückfluss unabhängige Determinanten auf das Zweijahresüberleben der beider Vergleichsgruppen dar. Das NT-proBNP konnte zusätzlich als unabhängige Determinante auf das Überleben der HFmrEF-Patienten herausgearbeitet werden.

## 7 ANHANG

### 7.1 Literaturverzeichnis

- Aurich, M., Keller, M., Greiner, S., Steen, H., aus dem Siepen, F., Riffel, J. & Mereles, D. (2016). Left ventricular mechanics assessed by two-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging: comparison of high-resolution speckle tracking and feature tracking. *Eur J Echocardiogr*, 17(12), 1370-1378.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2019a). *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung*. 3. Auflage. Berlin: äzq. 12-13.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2019b). *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung*. 3. Auflage. Berlin: äzq. 13-19.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2019c). *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung*. 3. Auflage. Berlin: äzq. 21.
- Baenkler, H.-W., Goldschmidt, H., Hahn, J.-M., Hinterseer, M. & Knez, A. (2015). *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 26-27.
- Berry, J. D., Dyer, A., Cai, X., Garside, D. B., Ning, H., Thomas, A. & Lloyd-Jones, D. M. (2012). Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 366(4), 321-329.
- Böhmeke, T. & Doliva, R. (2015). *Der Echo-Guide: Die kompakte Einführung in die Echokardiografie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 13-55.
- Brecht, A., Stangl, V. & Knebel, F. (2015). Diastolische Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe*, 9(4), 315-328.
- Buck, T., Breithardt, O.-A., Faber, L., Fehske, W., Flachskampf, F. A., Franke, A. & Kücherer, H. (2009). Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl*, 4(1), 3-51.
- Coisne, A., Modine, T., Outteryck, F., Mouton, S., Pilato, R., Ridon, H. & Ledieu, G. (2018). Clinical significance of right ventricular longitudinal function parameters after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*, 11(4), 651-652.
- Curl, C. L., Danes, V. R., Bell, J. R., Raaijmakers, A. J., Ip, W. T., Chandramouli, C. & Charchar, F. J. (2018). Cardiomyocyte Functional Etiology in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Is Distinctive—A New Preclinical Model. *J Am Heart Assoc*, 7(11), e007451.



- de Boer, R. A., De Keulenaer, G., Bauersachs, J., Brutsaert, D., Cleland, J. G., Diez, J. & Lipson, K. E. (2019). Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 21(3), 272-285.
- Dornberger, V., Dittrich, H. & Busch, R. (2015). Echokardiographische Evaluation der systolischen linksventrikulären Funktion bei Herzinsuffizienz. *Herz*, 40(2), 185-193.
- Edelmann, F. (2015). Epidemiologie und Prognose der Herzinsuffizienz. *Herz*, 40(2), 176-184.
- Edelmann, F., Knosalla, C., Mörike, K., Muth, C., Prien, P., Störk, S. & Group, H. F. D. (2018). Chronic heart failure. *Dtsch Arztebl Int*, 115(8), 124.
- Erbel, R., Kneissl, G., Schweizer, P., Lambertz, H. & Engberding, R. (1997). Qualitätsrichtlinien in der Echokardiographie. *Z Kardiol*, 86, 387-402.
- Eriksson, B., Wändell, P., Dahlström, U., Näsman, P., Lund, L. H. & Edner, M. (2019). Limited value of NT-proBNP as a prognostic marker of all-cause mortality in patients with heart failure with preserved and mid-range ejection fraction in primary care: A report from the swedish heart failure register. *Scand J Prim Health Care*, 37(4), 434-443.
- Ertl, G. (2017). Statine bei Herzinsuffizienz. *CardioVasc*, 17(4), 37-40.
- Flachskampf, F. A. (2017). *Kursbuch Echokardiografie: Unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 8-30.
- Flores, J. B., Caraang, C., Siddiqui, Y., Foreman, J., Tinklenberg, L., Somerville-Reeser, J. & Barbarash, S. (2019). The Impact of a Dedicated Heart Failure (HF) Clinic on Hospitalization Rates, Hospitalization Costs, and Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) in Systolic Heart Failure Patients. *J Card Fail*, 25(8), 5.
- Fraccarollo, D., Galuppo, P., Motschenbacher, S., Ruetten, H., Schäfer, A. & Bauersachs, J. (2014). Soluble guanylyl cyclase activation improves progressive cardiac remodeling and failure after myocardial infarction. Cardioprotection over ACE inhibition. *Basic Res Cardiol*, 109(4), 421.
- Frey, N., Albrecht, A., Bauersachs, J., Hasenfuss, G., Laufs, U., Luchner, A. & von Scheidt, W. (2018). Curriculum Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe*, 12(1), 56-67.
- Füeßl, H. & Middeke, M. (2010). *Anamnese und klinische Untersuchung*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 64-77.

- Gardin, J. M. (2018). Pulsed Doppler Echocardiography: An Historical Perspective. *J Am Soc Echocardiogr*, 31(12), 1330-1343.
- Ghandi, Y., Habibi, D. & Farahani, E. (2018). Reference values of longitudinal systolic right and left ventricular function measured by M-mode echocardiography in healthy preterm and term neonates. *J Cardiovasc Echogr*, 28(3), 177.
- Goncalvesova, E., Lesny, P., Luknar, M., Dankova, M., Simovicova, V. & Kovacova, M. (2017). P6197 Patients with HFrEF, HFmrEF and HFpEF, are they so different? *Eur Heart J*, 38, 1317.
- Götz, R. & Schön, F. (2015). *Ultraschalldiagnostik–Geräteaufbau, Doppler und Methoden*. München: Elsevier, Fischer & Urban. 2.
- Güder, G. & Ertl, G. (2018). Herzinsuffizienz in der Hausarztpraxis. *MMW Fortschr Med*, 160(4), 32-38.
- Haass, M. (2015). PARADIGM-HF-Studie. *Kardiologie up2date*, 11(1), 2-8.
- Haass, M. (2016). Inzidenz der Herzinsuffizienz rückläufig? *Kardiologie up2date*, 12(1), 4-8.
- Haass, M. (2017). Neue ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz 2016–Was hat sich für den Praxisalltag geändert? *Kardiologie up2date*, 13(1), 11-16.
- Hagendorff, A. & Stoebe, S. (2017a). *Basiswissen Echokardiografie: Schritt für Schritt zur korrekten Diagnose*. München: Urban & Fischer/Elsevier. 5-12.
- Hagendorff, A. & Stoebe, S. (2017b). *Basiswissen Echokardiografie: Schritt für Schritt zur korrekten Diagnose*. München: Urban & Fischer/Elsevier. 6-9.
- Hagendorff, A. & Stoebe, S. (2017c). *Basiswissen Echokardiografie: Schritt für Schritt zur korrekten Diagnose*. München: Urban & Fischer/Elsevier. 38-48.
- Hagendorff, A. & Stoebe, S. (2017d). *Basiswissen Echokardiografie - Schritt für Schritt zur korrekten Diagnose*. München: Urban & Fischer/Elsevier. 7.
- Hammer, G. P., du Prel, J.-B. & Blettner, M. (2009). Vermeidung verzerrter Ergebnisse in Beobachtungsstudien. *Dtsch Arztebl Int*, 41, 664-668.
- Hang, D., Schaff, H. V., Nishimura, R. A., Lahr, B. D., Abel, M. D., Dearani, J. A. & Ommen, S. R. (2019). Accuracy of jet direction on Doppler echocardiography in identifying the etiology of mitral regurgitation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 32(3), 333-340.
- Hempel, D., Pfister, R. & Michels, G. (2017). Strukturierte bettseitige Sonographie in der Intensivmedizin. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 112, 741–758.

- Hinze, C., Gleiter, C. H. & Herbold, M. (2018). *Nichtinterventionelle Studien (NIS) in Deutschland*. Aulendorf: Editio Cantor Verlag. 30-40.
- Hoffmann, R., Hoffmann, R., Buck, T. & Lambertz, H. (2004). Positionspapier zu Qualitätsstandards in der Echokardiographie. *Z Kardiol*, 93(12), 975-986.
- Hsu, J. J., Ziaeeian, B. & Fonarow, G. C. (2017). Heart failure with mid-range (borderline) ejection fraction: Clinical implications and future directions. *JACC Heart Fail*, 5(11), 763-771.
- Huber, G. & Glaser, F. (2013). Guidelines Rechtsherz. *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology*, 21(1), 38-48.
- Hummel, A., Empen, K., Dörr, M. & Felix, S. (2014). Diagnostik der systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz. *Internist (Berl)*, 55(6), 647-654.
- Hunt, S. A. (2005). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 46(6), e1-e82.
- Karnabi, E. (2017). Transthoracic Echocardiography. In R. C. Hendel & C. Kimmelstiel (Hrsg.), *Cardiology Procedures: A Clinical Primer* (S. 3–16). New York: Springer-Verlag.
- Kato, E. T., Silverman, M. G., Mosenzon, O., Zelniker, T. A., Cahn, A., Furtado, R. H. & Leiter, L. A. (2019). Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 139(22), 2528-2536.
- Khan, H., Anker, S. D., Januzzi Jr, J. L., McGuire, D. K., Sattar, N., Woerle, H. J. & Butler, J. (2019). Heart failure epidemiology in patients with diabetes mellitus without coronary heart disease. *J Card Fail*, 25(2), 78-86.
- Kurmani, S. & Squire, I. (2017). Acute heart failure: definition, classification and epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*, 14(5), 385-392.
- Kusunose, K., Haga, A., Abe, T., Fukuda, D., Yamada, H. & Sata, M. (2019). Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction From Echocardiographic Images Using Deep Learning Algorithm. *Circulation*, 140(Suppl\_1), A10409-A10409.
- Lam, C. S. & Solomon, S. D. (2017). Fussing over the middle child: heart failure with mid-range ejection fraction. *Circulation*, 135(14), 1279-1280.
- Laufs, U., Anker, S., Falk, V., Pieske, B., Baldus, S., Perings, C. & Birner, C. (2017). Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe*, 11(3), 183-192.

- Lauritsen, J., Gustafsson, F. & Abdulla, J. (2018). Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*, 5(4) 685-694.
- Li, D. L., Quispe, R., Onyekwelu, C., Faillace, R. T. & Taub, C. C. (2019). Racial differences of heart failure with midrange ejection fraction (HFmrEF): a large urban centre-based retrospective cohort study in the USA. *BMJ open*, 9(4), 777-780.
- Lindmark, K., Boman, K., Olofsson, M., Törnblom, M., Levine, A., Castelo-Branco, A. & Wikström, G. (2019). Epidemiology of heart failure and trends in diagnostic work-up: a retrospective, population-based cohort study in Sweden. *Clin Epidemiol*, 11, 231.
- Lother, A. & Hein, L. (2017). Pathophysiology of chronic heart failure. *Pharmakon*, 5(3), 182-187.
- Luchner, A., Holmer, S., Schunkert, H. & Riegger, G. A. (2003). Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Dtsch Arztebl Int*, 100(50), 2577-2583.
- Luchner, A., von Haehling, S., Holubarsch, C., Keller, T., Knebel, F., Zugck, C. & Laufs, U. (2017). Einsatzgebiete und praktischer Nutzen der kardialen Marker BNP und NT-proBNP. *Dtsch Med Wochenschr*, 142(05), 346-355.
- Magnussen, C., Niiranen, T., Ojeda, F. M., Gianfagna, F., Blankenberg, S., Njølstad, I. & Costanzo, S. (2017). Heart failure epidemiology, risk factors and mortality risk by gender in community cohorts across Europe. *Circulation*, 136(suppl1), A17668.
- Magnussen, C., Niiranen, T. J., Ojeda, F. M., Gianfagna, F., Blankenberg, S., Vartiainen, E. & Costanzo, S. (2019). Sex-specific epidemiology of heart failure risk and mortality in Europe: results from the BiomarCaRE Consortium. *JACC Heart Fail*, 7(3), 204-213.
- Mahmood, S. S., Levy, D., Vasan, R. S. & Wang, T. J. (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*, 383(9921), 999-1008.
- McKie, P. M. & Burnett, J. C. (2016). NT-proBNP: the gold standard biomarker in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 68(22), 2437-2439.
- McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K. & Gomez-Sanchez, M. A. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail*, 14(8), 803-869.
- McMurray, J. J., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A. & Bělohávek, J. (2019). Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 381(21), 1995-2008.

- Mereles, D. (2018a). Echokardiographie 5 Minuten vor dem Start. *Echokardiographische Untersuchungen, Standardabmessung und Anlotungen*. Verfügbar unter <http://www.echobasics.de/tte.html> [10.04.2018].
- Mereles, D. (2018b). Echobasics -Echokardiographie 5 Minuten vor dem Start. *Diastolische LV-Funktion*. Verfügbar unter <http://www.echobasics.de/diastole.html> [10.04.2018].
- Mereles, D. (2018c). Echobasics -Echokardiographie 5 Minuten vor dem Start. *Der pulmonalarterielle Druck*. Verfügbar unter <https://www.echobasics.de/pa.html> [10.04.2018].
- Mereles, D. (2018d). Echobasics -Echokardiographie 5 Minuten vor dem Start. *Systolische LV-Funktion*. Verfügbar unter <http://www.echobasics.de/systole.html> [10.04.2018].
- Mereles, D. (2018e). Echokardiographie 5 Minuten vor dem Start - Echobasics. *Longitudinale ventrikuläre Funktion*. Verfügbar unter <https://echobasics.de/long.html> [10.04.2018].
- Minatoguchi, S., Yoshizane, T., Tanaka, R., Iwama, M., Watanabe, T., Sato, H. & Watanabe, S. (2019). Left Ventricular Torsion in Hypertension and Hypertensive Heart Failure—3-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Assessment—. *Circulation Reports*, CR-19-0001.
- Muraru, D. & Badano, L. P. (2019). Physics and Technical Principles of Three-Dimensional Echocardiography. In L. Badano, R. Lang & D. Muraru (Hrsg.), *Textbook of Three-Dimensional Echocardiography* (S. 9–24). Switzerland Cham: Springer.
- Nakagawa, H., Oberwinkler, H., Nikolaev, V. O., Gaßner, B., Umbenhauer, S., Wagner, H. & Kuhn, M. (2014). Atrial natriuretic peptide locally counteracts the deleterious effects of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor activation. *Circ Heart Fail*, 7(5), 814-821.
- Nishimura, R. A. & Tajik, A. J. (1997). Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol*, 30(1), 8-18.
- Oeing, C., Tschöpe, C. & Pieske, B. (2016). Neuerungen der ESC-Leitlinien zur akuten und chronischen Herzinsuffizienz 2016. *Herz*, 41(8), 655-663.
- Ollendorff, F. (1981). Beiträge zur Theorie des Doppler-Effektes. *Acta Acust United Acust*, 49(1), 1-12.
- Orde, S., Slama, M., Stanley, N., Huang, S. & Mclean, A. (2018). Feasibility of biventricular 3D transthoracic echocardiography in the critically ill and comparison with conventional parameters. *Crit Care*, 22(1), 198.

- Overbeck, P. (2016). Die Therapie im Licht der neuen Leitlinien. *CME*, 13(7-8), 42-42.
- Özlek, B., Özlek, E., Ağuş, H. Z., Tekinalp, M., Kahraman, S., Çil, C. & Kaya, B. C. (2019). Patients with HFpEF and HFmrEF have different clinical characteristics in Turkey: A multicenter observational study. *Eur J Intern Med*, 61, 88-95.
- Ponikowski P, V. A., Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. (2016a). 2016 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 18(8), 2137.
- Ponikowski P, V. A., Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. (2016b). 2016 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 18(8), 2141.
- Ponikowski P, V. A., Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. (2016c). 2016 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 18(8), 2138-2145.
- Ponikowski P, V. A., Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. (2016d). 2016 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 18(8), 2175.
- Ponikowski P, V. A., Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. (2016e). 2016 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 18(8), 2147-2153.
- Ponikowski P, V. A., Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. (2016f). 2016 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 18(8), 2148-2150.

- Reppel, M. & Weil, J. (2012). Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Cardiovasc*, 12(2), 47-55.
- Riffel, J. (2018a). *Magnetresonanztomographie des Herzens (Kardio-MRT)*. Verfügbar unter <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Kardio-MRT.129605.0.html> [25.11.2018].
- Riffel, J. (2018b). *Computertomographie (CT) des Herzens*. Verfügbar unter: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Kardio-CT.129611.0.html> [25.11.2018].
- Roger, V. L. (2013). Epidemiology of heart failure. *Circ Res*, 113(6), 646-659.
- Röhrig, B., du Prel, J.-B., Wachtlin, D. & Blettner, M. (2009). Studientypen in der medizinischen Forschung. *Dtsch Arztebl*, 106(15), 262-268.
- Rajo, E. C., Fernandez-Golfín, C. & Zamorano, J. L. (2017). *Manual of 3D Echocardiography*. Switzerland, Cham: Springer-Verlag. 10-211.
- Rosignol, P., Hernandez, A. F., Solomon, S. D. & Zannad, F. (2019). Heart failure drug treatment. *Lancet*, 393(10175), 1034-1044.
- Ryden, L., Van de Werf, F., Armstrong, P. W., McGuire, D. K., Standl, E., Peterson, E. D. & Holman, R. R. (2017). Corrections needed to 2016 ESC guideline and AHA scientific statement on heart failure. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5(5), 325-326.
- Schäberle, W. (2015a). *Ultraschall in der Gefäßdiagnostik: Therapieorientierter Leitfaden und Atlas*. Heidelberg: Springer-Verlag.3.
- Schäberle, W. (2015b). *Ultraschall in der Gefäßdiagnostik: Therapieorientierter Leitfaden und Atlas*. Heidelberg: Springer-Verlag.5-124.
- Schumacher, B. (2016). Was ist neu in der Therapie? *CME*, 13(9), 38-38.
- Silva, J. F., Silva, J. M., Guerra, A., Matos, S. & Costa, C. (2018). Ejection fraction classification in transthoracic echocardiography using a deep learning approach. In *2018 IEEE 31st International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS)* (S. 123-128). IEEE.
- Srivastava, P. K., Hsu, J. J., Ziaeeian, B. & Fonarow, G. C. (2020). Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep*, 17(1), 1-8.
- Stang, A. (2011). Kausalität und Confounding in der Epidemiologie. *Gesundheitswesen*, 73(12), 884-887.
- Statistisches Bundesamt (2018). *Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000, ICD10 I50*. Verfügbar unter [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/\\_XWD\\_FORMPROC?TARGET=&PAGE=\\_XWD\\_210&OPINDEX=4&HANDLER=\\_XWD\\_CUBE.SETPGS&DA](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_210&OPINDEX=4&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DA)

TACUBE=\_XWD\_238&D.001=1000001&D.946=12914&D.011=44302,  
[18.11.2018].

Stiefelhagen, P. (2016). Therapie der Herzinsuffizienz: Was ist neu, was bleibt? *MMW Fortschr Med*, 158(13), 20-21.

Tello, K., Axmann, J., Ghofrani, H. A., Naeije, R., Narcin, N., Rieth, A. & Richter, M. J. (2018). Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*, 266, 229-235.

ten Freyhaus, H., Michels, G. & Pfister, R. (2014). Linkes Herz. In G. Michels & N. Jaspers (Hrsg.), *Notfallsonographie* (S. 57–71). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Tschöpe, C. & Pieske, B. (2017). Heart failure with mid-range EF (HFmrEF): a mildly reduced EF does not imply a mild disease. *Heart Metab*, 74, 8-12.

Uder, M. (2018). *MRT des Herzens*. Verfügbar unter <http://www.radiologie.uk-erlangen.de/patienten/koerperregionen/herz/mrt-des-herzens/> [25.11.2018].

Vockelmann, C. (2014). Sonographie . In C. Vockelmann, T. Hartmann & M. Kahl-Scholz (Hrsg.), *Fachwissen MTRA* (S. 175–183). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

von Scheidt, W. (2016). Kardiotoxische Substanzen in der Onkologie: Was ist zu beachten? *Aktuel Kardiol*, 5(3), 178-184.

Webb, J., Draper, J., Fovargue, L., Sieniewicz, B., Gould, J., Claridge, S. & Rajani, R. (2018). Is heart failure with mid range ejection fraction (HFmrEF) a distinct clinical entity or an overlap group? *Int J Cardiol Heart Vasc*, 21, 1-6.

Weber, M.-A. & Delorme, S. (2017). Sonografische Weiterbildung auf dem Weg zum radiologischen Facharzt. *Radiologe*, 57(11), 967-972.

Wilkenshoff, U. & Kruck, I. (2008). *Handbuch der Echokardiographie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 3-12.

Xu, T.-Y., Yang, Y., Li, J.-J., Li, Y. & Wang, J.-G. (2019). Left ventricular deformation in relation to the geometric pattern in hypertensive patients. *Medicine*, 98(4), e14257.

Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Colvin, M. M. & Givertz, M. M. (2016). 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*, 68(13), 1476-1488.



- Yang, L.-T., Kado, Y., Nagata, Y., Otani, K., Otsuji, Y. & Takeuchi, M. (2018). Timing on echocardiography and blood laboratory test is important for future outcome association in hospitalized heart failure patients. *J Cardiol*, 71(1), 71-80.
- Zeynalova, S., Scholz, M., Tautenhahn, S., Wirkner, K., Hagendorff, A. & Loeffler, M. (2017). Sensitivität von NT-proBNP hinsichtlich Ausschluss einer Herzinsuffizienz. *Gesundheitswesen*, 79(08/09), 656-804.
- Ziaeeian, B. & Fonarow, G. C. (2016). Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 13(6), 368-378.
- Zugck, C., Martinka, P., Stöckl, G., Tschöpe, C. & Störk, S. (2015). Ist die Herzfrequenz bei Herzinsuffizienz-Patienten in Deutschland ausreichend kontrolliert? *Dtsch Med Wochenschr*, 140(05), e48-e55.

## 7.2 Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ALT	Alanin-Aminotransferase
A-Mode	Amplitudenmoduliertes Ultraschallverfahren, der Buchstabe "A" steht dabei für Amplitude
ANP	Atrial Natriuretic Peptid, atriales natriuretisches Peptid
AO, AO-root	Aortenwurzel
ARBs	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren
ASE	American society of echocardiography
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT1-Antagonisten	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
AUC	Area under the curve
AV-Fistel	Arteriovenöse Fistel
AVR	Aortenklappenersatz, Aortenklappenrekonstruktion
BMI	Body Maß Index
B-Mode	B-Mode-Verfahren, der Buchstabe "B" steht dabei für engl. brightness (Helligkeit)
BSA	Körperoberfläche, engl. "Body survace area"
CH	Chamber, Kammer, Kammerblick
CKD	Chronische Niereninsuffizienz, engl. chronic kidney disease
CL	Linke arteria carotis communis
COS	Cosinus
COX-2	Cyclooxygenase-2
COX-Regressionsanalyse	Nach David Cox benannte Regressionsanalyse zur Modellierung von Überlebenszeiten
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie, engl. cardiac resynchronization therapy
CT	Computertomographie
CW-Doppler	Kontinuierlicher Doppler, engl. continuous-wave Doppler
E/E'	Beweglichkeit der Mitralklappe, diastolische Funktion
EDV	Enddiastolisches Volumen
EDVI	Enddiastolischer Volumenindex des linken Ventrikels
EKG	Elektorkardiogram
ESC	European Society of Cardiology
ESV	Endsystolisches Volumen
ESWL	Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
GFR	Glomuläre Filtrationsrate
HB1Ac	Glykiertes Hämoglobin, kurz HbA1 bzw. HbA1c, ist adultes Hämoglobin (HbA0), das chemisch mit Zuckerresten verknüpft ist
HDD	Hard disc drive
HDL	Lipoprotein hoher Dichte, engl. high-density lipoprotein
HER-2	Human epidermal growth factor receptor 2

HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, engl. heart failure with mid-range ejection fraction
HFpEF	Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Pumpfunktion, engl. heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, engl. heart failure with reduced ejection fraction
HI	Herzinsuffizienz
H-ISDN	Hydralazinisosorbiddinatrium
HR	Hazard Ratio
HTX	Herztransplantation
HZ	Hertz
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	1. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 2. Implantierbarer Defibrillator, engl. implantable cardioverter defibrillator
ISDN	Isosorbiddinitrat
IVSd	Interventrikuläre Septumwanddicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	1. Kardiomyopathie 2. Kontrastmittel
LA	Linker Vorhof
LA	Linker Vorhof, linkes Atrium
LAD	Endsystolischer linksarterialer Durchmesser
LAD	A. coronaria sinistra
LAE	Vergrößerung des linken Vorhofs
LCX	Ramus circumflexus der A. coronaria sinistra
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte, engl. low-density lipoprotein
LV	Linker Ventrikel
LVAD	Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem
LVDd	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVDdI	Linksventrikulärer diastolischer Diameter Index
LV-Dilatation	Linksventrikuläre Dilatation
LVDs	Linksventrikulärer systolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV-EI	LV-Exzentrizitätsindex
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LV-LSS	Left ventricular longitudinal systolic strain
LVMi	Linksventrikulärer Massenindex
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVPWd	Diastolische linksventrikuläre Hinterwanddicke
MAPSE	Mitralklappenbeweglichkeit, engl. mitral annular plane systolic excursion,
MASV	Mitral annular systolic velocity
MHz	Megahertz
M-Mode	M-Mode, engl. motion (Bewegung)
MPI	Myocardial performance index

MRA	Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist
M-Ring E'	Mitralring-Beweglichkeit
MRT	Magnetresonantomografie
MV-A	Maximale Geschwindigkeit der A-Welle
MV-E	Maximale Geschwindigkeit der E-Welle
MV-E/A	Verhältnis von passiver zu aktiver Füllung des linken Ventrikels
NIS	Nichtinterventionelle Studie
NSAIDs	Nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente, engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs
NTproBNP	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid, engl. N-terminales pro brain natriuretic peptide
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OVT	Overall treatment
PAMP	Gradient der Pulmonalinsuffizienz
PASP	Pulmonalarterieller systolischer Druck
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
PV	Pulmonalklappe
PWCP	Pulmonalkapilläre Wedge-Druck, Lungenkapillarenverschlussdruck, engl. pulmonary capillary wedge pressure
PW-Doppler	Gepulster Doppler, engl. puls-wave Doppler
QRS	Kammerkomplex, Gruppe von Ausschlägen im Elektrokardiogramm (EKG), die durch die Depolarisation der beiden Herzkammern verursacht wird
RA	Rechter Vorhof, rechtes Atrium
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldostern-System
RAP	Rechte Vorhofdruck
RCA	A. coronaria dextra
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve
RPA	Rechte Pulmonalarterie
RV	Rechte Ventrikel
RVD2	Mittlerer rechtsventrikulärer Diameter
RVEF	Rechtsventrikuläre Auswurffraktion
RV-LSS	Right ventricular longitudinal systolic strain
RVOT	Rechtsventrikuläre Ausflusstrakt
SL	Linke arteria subclavia
SLOVAsEz	Slovak Acute Heart Failure Survey
sPAP	Pulmonalarterieller Druck
SR	Sinusrhythmus
SSS	Syndrom des kranken Sinusknotens
SVI	Schlagvolumenindex
TAPSE	Trikuspidalklappenbeweglichkeit, engl. tricuspid annular plane systolic excursion,

TASV	Tricuspid annular systolic velocity
TAVI	Transkatheter- Aortenklappenimplantation
TB	Truncus brachiocephalicus
TDI	Gewebedoppler, engl. tissue doppler imaging
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TM-Mode	Sonographie zur Darstellung des zeitlichen Verlaufs von Organbewegungen, engl. time motion
TR-Vmax	Maximaler Trikuspidalklappenfluss
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
TTE	Transthorakalen Echokardiografie
UKW	Universitätsklinik Würzburg
VCI	Vena cava inferior
VEGF-2	Vascular Endothelial Growth Factor
VF	Ventrikuläres Flimmern, Kammerflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie, Kammertachykardie
ZVD	Zentralvenöser Druck

### 7.3 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

<b>Tabelle 1: Definition der HI nach links ventrikulärer Ejektionsfraktion</b> .....	4
<b>Tabelle 2: Wichtige Wirkstoffgruppen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz</b> .....	14
<b>Tabelle 3: Charakteristika einer Schallwelle</b> .....	16
<b>Tabelle 4: M-Model - &amp; 2D-Referenzwerte der Uniklinik Würzburg</b> .....	21
<b>Tabelle 5: Doppler-Referenzwerte der Uniklinik Würzburg</b> .....	22
<b>Tabelle 6: Ausgewertete klinische Parameter</b> .....	32
<b>Tabelle 7: Aortenstenose</b> .....	42
<b>Tabelle 8: Rückfluss – Aortenklappe</b> .....	43
<b>Tabelle 9: Prognostische Determinanten der Gesamtgruppe</b> .....	46
<b>Tabelle 10: Medikation</b> .....	48
<b>Tabelle 11: Determinanten – HFmrEF</b> .....	48
<b>Tabelle 12: HFrfEF – Determinanten</b> .....	50
<b>Tabelle 13: Vergleich der Patientendaten</b> .....	60

## Abbildungen

Abbildung 1: Farbcodierte Visualisierung des Doppler Effekts .....	18
Abbildung 2: Parasternale Anlotung .....	19
Abbildung 3: Klappenebenen .....	19
Abbildung 4: Apikale Anlotung .....	20
Abbildung 5: Subcostale und suprasternale Anlotung.....	21
Abbildung 6: PW-Doppler. Mitraleinfluss, Mitralanulusgeschwindigkeit & Pulmonalvenenfluß .....	23
Abbildung 7: 2-D - Ejektionsfraktion nach Simpson biplane.....	24
Abbildung 8: Segmenteinteilung, Wandbewegungsstörungen und Herzkranzgefäße.....	25
Abbildung 9: Ermittlung des PA-Drucks (links PASP, rechts PAMP) .....	26
Abbildung 10: Messung von MAPSE und MASV .....	27
Abbildung 11: Selektion der Studienpatienten .....	30
Abbildung 12: Studienpatienten nach Follow-Up-Periode.....	31
Abbildung 13: Standardisiertes Befundprotokoll UKW-Echolabor.....	33
Abbildung 14: Auswertungsbogen – Telefoninterview .....	34
Abbildung 15: Ermittlung der Ergebnisse.....	36
Abbildung 16: NYHA-Klassen .....	37
Abbildung 17: Begleiterkrankungen und Interventionen.....	38
Abbildung 18: Medikation.....	39
Abbildung 19: NT-proBNP-Blutplasmaspiegel .....	40
Abbildung 20: Echokardiografische Parameter der Herzkammern .....	41
Abbildung 21: Diastolische Dysfunktion.....	42
Abbildung 22: Rückfluss – Mitralklappe.....	43
Abbildung 23: Rückfluss – Trikuspidalklappe .....	44
Abbildung 24: Zweijahresüberleben HFmrEF vs. HFrEF nach Kaplan-Meier .....	45
Abbildung 25: Sensitivität und Spezifität von NT-proBNP der Gesamtgruppe .....	47
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven: Zweijahresüberleben der Gesamtgruppe in Abhängigkeit initialer NT-proBNP-Werte .....	47
Abbildung 27: Sensitivität und Spezifität von NT-proBNP der HFmrEF- Patientengruppe .....	49
Abbildung 28: Zweijahresüberleben der HFmrEF-Patientengruppe in Abhängigkeit initialer NT-proBNP-Werte.....	50
Abbildung 29: Sensitivität und Spezifität von NT-proBNP der HFrEF- Patientengruppe .....	51
Abbildung 30: Zweijahresüberleben der HFrEF-Patientengruppe .....	52

## 7.4 Ergebnistabellen

### Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter und reduzierter Ejektionsfraktion

#### Generelle Daten

	Anzahl	
Gesamtanzahl	804	
Alter in Jahren	804	67±12
Männlich %	804	74.8
Body Maß Index (kg/m <sup>2</sup> )	804	28.2±8.4
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	804	1.95±0.23
NYHA-Klasse (%)		
I	228	29.7
II	289	37.7
III	174	22.7
IV	76	9.9
LVEF (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion) (%)	804	37±9
HFmrEF (%)	389	48.4
HFrEF (%)	415	51.6
Zwei-Jahresergebnisse		
Follow-Up- Kontrollperiode in Monaten	802	23±3
Überlebende	730	91.0
Versterben jeglicher Ursache	68	8.5
Herztransplantation	4	0.5

**Tabelle 1 Klinische Charakteristika**

	Total (n=804)	HFmrEF (n=389)	HFrEF (n=415)	P-Wert
Alter in Jahren	67±12	67±12	66±12	0.177
Männlich [n, (%)]	601 (74.8)	313 (75.4)	288 (74.0)	0.651
Body Maß Index (kg/m <sup>2</sup> )	27.9±5.1	28.0±4.7	27.7±5.5	0.367
Herz Frequenz (bpm)	76±16	73±14	79±17	<0.001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	132±25	134±24	129±25	0.035

Diastolischer Blutdruck (mmHg)	76±15	76±15	75±16	0.859
<b>NYHA Herzinsuffizienzklasse [n, (%)]</b>				<0.001
I	228 (29.7)	138 (37.2)	90 (22.7)	
II	289 (37.7)	146 (39.4)	143 (36.1)	
III	174 (22.7)	61 (16.4)	113 (28.5)	
IV	76 (9.9)	26 (7.0)	50 (12.6)	
<b>Begleiterkrankungen [n, %]</b>				
Vorhofflimmern, paroxysmal/permanent (n=790)	195/88 (24.7/11.1)	90/40 (23.6/10.5)	105/48 (25.7/11.8)	0.593
Übergewicht (n=802)	233 (29.0)	112 (28.8)	121 (29.2)	0.909
Hypertension (n=796)	619 (77.8)	307 (80.4)	312 (75.4)	0.090
Diabetes mellitus (n=792)	244 (30.8)	112 (29.5)	132 (32.0)	0.435
Dyslipidämie (n=792)	403 (50.9)	210 (55.3)	193 (46.8)	0.018
Hyperurikämie (n=794)	208 (26.2)	91 (23.9)	117 (28.3)	0.155
Rauchen (n=745), ehemals/aktuell	139/135 (18.7/18.1)	65/62 (18.5/17.6)	74/73 (18.8/18.6)	0.923
Anämie (n=743)	258 (34.7)	135 (38.5)	123 (31.4)	0.043
KHK(Koronare Herzerkrankung) (n=799)	460 (57.6)	239 (62.2)	221 (53.3)	0.010
Myokardinfarkt (n=799)	302 (37.8)	168 (43.8)	134 (32.3)	0.001
PCI (Perkutane Intervention) (n=799)	242 (30.3)	147 (38.3)	95 (22.9)	<0.001
Bypassanlage (n=799)	132 (16.5)	62 (16.1)	70 (16.9)	0.784
TIA / Schlaganfall (n=795)	25/46 (3.1/5.8)	11/21 (2.9/5.5)	14/25 (3.4/6.1)	0.853
Periphere vaskuläre Durchblutungsstörung (pAVK) (n=794)	57 (7.2)	30 (7.9)	27 (6.6)	0.478
Lungenerkrankungen (n=804)	118 (14.7)	47 (12.1)	71 (17.1)	0.046
Chronische Niereninsuffizienz (n=804)	282 (35.1)	125 (32.1)	157 (37.2)	0.091
Schwere Niereninsuffizienz (n=804)	59 (7.3)	31 (8.0)	28 (6.7)	0.507
ICD/Schrittmacher (n=801)	246 (30.7)	78 (20.2)	168 (40.6)	<0.001
<b>Medikamente (n=768)</b>				
Angiotensin konvertierende Enzyminhibitoren	512 (66.7)	220 (59.9)	292 (72.8)	<0.001
AT1-Antagonisten	137 (17.8)	70 (19.1)	67 (16.7)	0.392
Betablocker	657 (85.5)	299 (81.5)	358 (89.3)	0.002
Aldosteronrezeptorantagonisten	252 (32.8)	64 (17.4)	188 (46.9)	<0.001
Thiaziddiuretika	107 (13.9)	60 (16.3)	47 (11.7)	0.064
Schleifendiuretika	441 (57.4)	167 (45.5)	274 (68.3)	<0.001
Digoxin oder andere Glykoside	126 (16.4)	45 (12.3)	81 (20.2)	0.003
Statine	441 (57.4)	230 (62.7)	211 (52.6)	0.005
Antikoagulationen oder Thrombozytenaggregationshemmer	617 (80.3)	307 (83.7)	310 (77.3)	0.027



Antidepressiva	81 (10.5)	36 (9.8)	45 (11.2)	0.524
2-Jahresergebnisse	n=802	n=388	n=414	
Follow-Up-Periode in Monaten	23.0±3.1	23.3±2.4	22.7±3.7	0.008
Versterben jeglicher Ursache oder Herztransplantation	72 (9.0)	25 (6.4)	47 (11.4)	0.015

**Tabelle 2 Bluttestung**

	Total (n=804)	HFmrEF (n=389)	HFrEF (n=415)	P-Wert
Hämoglobin (g/dl)	13.3±2.1	13.1±2.2	13.5±1.9	0.007
Albumin (g/dl)	4.2±2.9	4.2±2.9	4.2±3.0	0.987
Kreatinin (mg/dl)	1.3±1.0	1.3±1.0	1.3±0.9	0.818
eGFR (ml/min/1.73qm)	69±27	70±26	69±27	0.408
Harnstoff (mg/dl)	48±31	46±33	50±29	0.102
C-reaktives Protein (mg/dl)	0.67 (0.21 -2.16)	0.58 (0.19 – 2.36)	0.75 (0.24 – 2.01)	0.427
NT-proBNP (pg/ml) n=489	1383 (563 - 3372)	940 (432 - 2794) n=212	1760 (667 - 3669) n=277	0.002

**Tabelle 3 Echokardiographische Charakteristika**

	Total (n=804)	HFmrEF (n=389)	HFrEF (n=415)	P-Wert
Sinusrhythmus	606 (75.4)	296 (76.1)	310 (74.7)	0.072
LVEF (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion) (%)	36.6±9.5	44.6±3.0	29.1±7.1	<0.001
Moderate bis schwere linksseitige Ventrikeldilatation	211 (26.2)	39 (10.0)	172 (41.4)	<0.001
Moderate bis schwere linksseitige Vorhofdilata-tion	239 (29.7)	93 (23.9)	146 (35.2)	<0.001
Moderate bis schwere rechtsseitige Ventrikeldila-tation	40 (5.0)	13 (3.3)	27 (6.5)	0.039
Moderate bis schwere rechtsseitige Vorhofdilata-tion	69 (8.6)	30 (7.7)	39 (9.4)	0.394
Regionale Wandbewegungsstörungen linker Ventrikel	438 (54.5)	226 (58.1)	212 (51.1)	0.046
Linksventrikuläre Hypertrophie	179 (22.3)	97 (24.9)	82 (19.8)	0.078
Linksventrikuläre Dysfunktion				<0.001
Mild	408 (50.7)	231 (59.4)	117 (42.7)	
Moderat	279 (34.7)	114 (29.3)	165 (39.8)	
Schwer	117 (14.6)	44 (11.3)	73 (17.6)	
Aortenstenose				0.249
Kein	709 (88.2)	335 (86.1)	374 (90.1)	
Mild	22 (2.7)	14 (3.6)	8 (1.9)	
Moderat	25 (3.1)	11 (3.3)	12 (2.9)	
Schwer	48 (6.0)	27 (6.9)	21 (5.1)	
Kürzliche Perkutaner kathetergestützter oder of-fen operativer Aortenklappenersatz (TAVI/AVR)	34 (4.2)	19 (4.9)	15 (3.6)	0.371
Aortenklappenrückfluss				0.666
Kein	621 (77.2)	304 (78.1)	317 (76.4)	
Mild	153 (19.0)	69 (17.7)	84 (20.2)	
Moderat	26 (3.2)	14 (3.6)	12 (2.9)	
Severe	4 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	
Mitralklappenstenose	4 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	0.948
Mitralklappenrückfluss				<0.001
Kein	259 (32.2)	153 (39.3)	106 (25.5)	
Mild	438 (54.5)	201 (51.7)	237 (57.1)	

Moderat	84 (10.4)	27 (6.9)	57 (13.8)	
Schwer	23 (2.9)	8 (2.1)	15 (3.6)	
Trikuspidalklappenrückfluss				0.006
Kein bzw. physiologisch	449 (55.8)	240 (61.7)	209 (50.4)	
Mild	291 (36.2)	124 (31.9)	167 (40.2)	
Moderat	46 (5.7)	14 (3.6)	32 (7.7)	
Schwer	18 (2.2)	11 (2.8)	7 (1.7)	
Erhöhter systolischer Pulmonalarteriendruck (SPAP) (n=794)	293 (36.9)	123 (32.2)	170 (41.3)	0.025
Perikarderguss	30 (3.7)	12 (3.1)	18 (4.3)	0.349

**Tabelle 4 Cox-Regression Überlebensanalyse**

		Hazard ratio	95% Konfidenzintervall (CI)	P -Wert
Patienten mit < 50% LVEF (n=802, 72 events)				
NYHA class III-IV	Unadjustiert	2.209	1.387-3.518	0.001
	Adjustiert	1.990	1.240-3.192	0.004
Begleiterkrankungen				
Anämie	Unadjustiert	2.001	1.248-3.208	0.004
	Adjustiert <sup>b</sup>	1.638	1.01-2.652	0.045
Lungenerkrankungen	Unadjustiert	2.003	1.175-3.414	0.011
	Adjustiert <sup>b</sup>	1.575	0.914-2.713	0.102
Chronische Niereninsuffizienz	Unadjustiert	2.580	1.618-4.114	<0.001
	Adjustiert <sup>b</sup>	1.960	1.211-3.174	0.006
Medikamente				
Betablocker	Unadjustiert	0.496	0.287-0.858	0.012
	Adjustiert <sup>b</sup>	0.549	0.316-0.952	0.033
Schleifendiuretika	Unadjustiert	2.792	1.576-4.948	<0.001
	Adjustiert <sup>b</sup>	2.241	1.229-4.086	0.008
Digoxin	Unadjustiert	2.499	1.506-4.146	<0.001
	Adjustiert <sup>b</sup>	1.778	1.053-3.004	0.032
Bluttestung				
Hämoglobin (g/dl)	Unadjustiert	0.842	0.758-0.935	0.001

	Adjustiert <sup>b</sup>	0.879	0.784-0.985	0.026
NT-proBNP (pg/ml)**	Unadjustiert	2.799	2.074-3.778	<0.001
	Adjustiert <sup>b</sup>	2.577	1.911-3.475	<0.001
Echokardiographie				
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	Unadjustiert	0.550	0.339-0.894	0.016
	Adjustiert <sup>b</sup>	0.607	0.369-0.998	0.049
Moderate bis schwere rechtsseitige Vorhofdilatation	Unadjustiert	1.991	1.048-3.784	0.036
	Adjustiert <sup>b</sup>	1.475	0.753-2.888	0.257
Moderate bis schwere diastolische Dysfunktion	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	1.572	0.968-2.553	0.067
Moderater bis schwerer Trikuspidalklappenrückfluss	Unadjustiert	3.029	1.689-5.431	<0.001
	Adjustiert <sup>b</sup>	2.079	1.144-3.777	0.016
Erhöhter SPAP	Unadjustiert	2.062	1.294-3.288	0.002
	Adjustiert <sup>b</sup>	1.438	0.881-2.345	0.146
Patienten mit HFmrEF (n=389, 25 events)				
NYHA-Klasse III-IV	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>a</sup>	1.419	0.617-3.266	0.410
Begleiterkrankungen				
Anämie	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	1.525	0.667-3.488	0.317
Chronische Niereninsuffizienz	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	1.766	0.786-3.967	0.168
Medikamente				
Betablocker	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	0.459	0.196-1.076	0.073
Schleifendiuretika	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	1.515	0.651-3.522	0.335
Digoxin	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	3.838	1.668-8.832	0.002
Bluttestung				
Hämoglobin (g/dl)	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	0.879	0.733-1.054	0.163
NT-proBNP (pg/ml)*	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	3.873	1.752-8.562	0.001

Echokardiographie				
Moderater bis schwerer Trikuspidalklappenrückfluss	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	1.525	0.451-5.156	0.497
Patienten mit HFrEF (n=415, 47 Events)				
NYHA class III-IV	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>a</sup>	2.041	1.125-3.703	0.019
Begleiterkrankungen				
Anämie	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	1.883	1.037-3.420	0.038
Chronische Niereninsuffizienz	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	1.905	1.034-3.511	0.039
Medikamente				
Betablocker	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	0.584	0.279-1.224	0.154
Schleifendiuretika	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	2.734	1.123-6.653	0.027
Digoxin	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	1.145	0.586-2.235	0.693
Bluttestung				
Hämoglobin (g/dl)	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	0.841	0.722-0.979	0.026
NT-proBNP (pg/ml)*	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	2.255	1.598-3.182	<0.001
Echokardiographie				
Moderater bis schwerer Trikuspidalklappenrückfluss	Unadjustiert			
	Adjustiert <sup>b</sup>	2.404	1.204-4.798	0.013

<sup>a</sup>Adjustiert bezüglich Alter, Geschlecht und Body Maß Index.

<sup>b</sup>Adjustiert für Alter, Geschlecht, Body Maß Index und NYHA-Klasse.

\* Ln transformiert

## **Druckerlaubnis für die Nutzung der echokardiografischen Bildaufnahmen und Abbildungen**

Datum: 07.05.2018 [11:42:16 CEST] Von: "Mereles, Derliz" <Derliz.Mereles@med.uni-heidelberg.de> An: 'Tobias Kiwitz' < > Betreff: AW: Echobasics - Bild- bzw. Abbildungsrechte

Sehr geehrter Herr Kiwitz, Sie dürfen gerne das Material vom echobasics mit der Nennung der Quelle benutzen.

Viel Erfolg für Ihre Dissertation!

Mit freundlichen Grüßen D. Meleres

-----Ursprüngliche Nachricht-----Von: Tobias Kiwitz [mailto:@stud-mail.uni-wuerzburg.de] Gesendet: Montag, 7. Mai 2018 09:14 An: Mereles, Derliz Betreff: Echobasics - Bild- bzw. Abbildungsrechte

Sehr geehrter Herr Dr. med. Mereles,

Guten Morgen. Frau Klumpp war so nett mir Ihre E-Mail-Adresse zu geben.

Ich schreibe derzeit an meiner Dissertation zu einem Thema der Herzinsuffizienz (Klinisch und echokardiografischer Vergleich von chronischen Herzinsuffizienzpatienten mit mäßiggradig eingeschränkter und reduzierter Ejektionsfraktion: Determinanten auf das Zweijahresüberleben).

Im Zuge der Literaturrecherche bin ich auf Ihre sehr übersichtliche Seite Echobasics gestoßen. Nun wollte ich Sie fragen, ob ich Ihre Bildaufnahmen bzw. Abbildungen zu den Standardanlotungen aus den Kapiteln TTE u. Kardiale Funktion in Teilen verwenden darf. Natürlich würde ich Sie unter Berücksichtigung der Vorschriften zur wissenschaftlichen Zitation an jeder relevanten Stelle zitieren.

Über ein "JA" würde ich mich sehr freuen.

Bitte entschuldigen Sie die Störung.

Mit freundlichen Grüßen

Tobias Kiwitz (Doktorand, Arbeitsgruppe: PD. Dr. Nordbeck, Kardiologie, Uni Würzburg)

## **Danksagung**

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Peter Nordbeck für die Übernahme der Doktorvaterschaft, sowie der stets unkomplizierten und angenehmen fachlichen Betreuung.

In besonderer Weise möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Kai Hu für die Unterstützung im Team und bei Frau Dr. med. Liu Dan der AG Nordbeck für die exzellente Betreuung insbesondere bei der statistischen Auswertung der Daten bedanken.

Weiterhin möchte ich meiner Mitdotorandin der AG Nordbeck, Frau Katharina Robitzkat für die angenehme Zusammenarbeit danken.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Derliz Mereles für die Erlaubnis zur Nutzung einiger echokardiografischer Aufnahmen und Abbildungen recht herzlich bedanken.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Frantz und Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Georg Ertl für die Möglichkeit einer Promotion an der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Würzburg.