

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz**

**Diastolische Herzfunktion und ihre Vorhersagekraft auf das  
Langzeitüberleben bei HerzinsuffizienzpatientInnen mit  
mittelgradiger oder reduzierter linksventrikulärer  
Ejektionsfraktion**

**Inaugural – Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Kolja Lau**

**aus Niederkassel (Nordrhein-Westfalen)**

**Würzburg, Juli 2021**

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

**Korreferent:** Prof. Dr. Kristina Lorenz

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 15.07.2021

**Der Promovend ist Arzt**

*(but  
true  
  
to the incomparable  
couch of death thy  
rhythmic  
lover*

*thou answerest*

*them only with*

*spring)*

*E .E. Cummings*

# Inhaltsverzeichnis

|           |  |               |
|-----------|--|---------------|
| <b>1.</b> | <b>Einleitung .....</b>  | <b>- 1 -</b>  |
| 1.1.      | Definitionen des Krankheitsbildes Herzinsuffizienz .....                 | - 1 -         |
| 1.2.      | Epidemiologie der Herzinsuffizienz .....                                 | - 5 -         |
| 1.3.      | Physiologische Grundlagen der Herzfunktion .....                         | - 6 -         |
| 1.4.      | Pathophysiologische Veränderungen bei Herzinsuffizienz.....              | - 9 -         |
| 1.5.      | Grundlagen der Herzinsuffizienz-Diagnostik.....                          | - 11 -        |
| 1.6.      | Echokardiographie in der Herzinsuffizienz.....                           | - 13 -        |
| 1.6.1.    | Echokardiographische Messtechniken.....                                  | - 13 -        |
| 1.6.2.    | M- und B- Mode .....   | - 14 -        |
| 1.6.3.    | Grundlagen zur Doppler-Echokardiographie.....                            | - 14 -        |
| 1.6.4.    | Echokardiographie und systolische Herzfunktion .....                     | - 15 -        |
| 1.6.5.    | Echokardiographie und diastolische Herzfunktion .....                    | - 15 -        |
| <b>2.</b> | <b>Fragestellung dieser Arbeit.....</b>                                  | <b>- 17 -</b> |
| <b>3.</b> | <b>Methoden.....</b>   | <b>- 18 -</b> |
| 3.1.      | Rekrutierung der Studienpopulation .....                                 | - 18 -        |
| 3.2.      | Anamnese, klinische und laborchemische Untersuchung .....                | - 19 -        |
| 3.3.      | Echokardiographische Untersuchung .....                                  | - 19 -        |
| 3.3.1.    | Ejektionsfraktion nach SIMPSON.....                                      | - 20 -        |
| 3.3.2.    | Flussverhalten über der Mitralklappe ( $E/e'_{\text{septal}}$ ) .....    | - 22 -        |
| 3.3.3.    | Linksatrialer Volumen Index (LAVi) .....                                 | - 25 -        |
| 3.3.4.    | Morphologie und Funktion des rechten Herzens ( $TRV_{\text{max}}$ )..... | - 26 -        |
| 3.3.5.    | Zusammenhang der echokardiographischen Parameter.....                    | - 27 -        |
| 3.3.6.    | Gruppenbildung anhand der diastolischen Dysfunktion .....                | - 28 -        |
| 3.4.      | Verlaufsbeobachtung .....  | - 29 -        |
| 3.5.      | Statistische Auswertungen .....  | - 30 -        |
| 3.5.1.    | Einteilung der Studienpopulation in die Hauptgruppen.....                | - 30 -        |
| 3.5.2.    | Charakterisierung der zwei Studiengruppen .....                          | - 31 -        |
| 3.5.3.    | Analyse der Überlebenszeiten.....  | - 32 -        |
| 3.6.      | Ethische Aspekte dieser Arbeit.....                                      | - 33 -        |
| 3.6.1.    | Votum der Ethikkommission der Universität Würzburg.....                  | - 33 -        |
| 3.6.2.    | Eintrag im klinischen Studienregister Clinicaltrials.....                | - 33 -        |

|           |  |               |
|-----------|--|---------------|
| <b>4.</b> | <b>Ergebnisse</b> .....  | <b>- 34 -</b> |
| 4.1.      | Klinische Charakteristika der Studienpopulation.....             | - 34 -        |
| 4.2.      | Diastolische Dysfunktion und Langzeitüberleben .....             | - 39 -        |
| 4.2.1.    | Untersuchung des Parameters $E/e'_{\text{septal}}$ .....         | - 39 -        |
| 4.2.2.    | Untersuchung des Parameters Left Atrial Volume Index (LAVi)..... | - 39 -        |
| 4.2.3.    | Untersuchung des Parameters $TRV_{\text{max}}$ .....             | - 40 -        |
| 4.3.      | Gruppierung anhand der diastolischen Dysfunktion .....           | - 44 -        |
| <b>5.</b> | <b>Diskussion</b> .....  | <b>- 46 -</b> |
| 5.1.      | Interpretation der Patientencharakteristika .....                | - 46 -        |
| 5.2.      | Interpretation der Überlebenszeitanalysen .....                  | - 47 -        |
| 5.3.      | Einordnung in die Literatur.....                                 | - 49 -        |
| 5.3.1.    | HFmrEF-Gruppe .....  | - 49 -        |
| 5.3.2.    | Untersuchte diastolische Parameter .....                         | - 50 -        |
| 5.4.      | Limitationen dieser Arbeit .....                                 | - 51 -        |
| 5.5.      | Ausblick und klinische Konsequenzen .....                        | - 52 -        |
| 5.5.1.    | Allgemeines.....   | - 52 -        |
| 5.5.2.    | HFmrEF.....  | - 52 -        |
| 5.5.3.    | Ist die alleinige Einteilung anhand der EF noch zeitgemäß? ..... | - 53 -        |
| 5.5.4.    | Therapeutische Überlegungen .....                                | - 53 -        |
| 5.5.5.    | Entwicklungen in der medikamentösen Therapie .....               | - 54 -        |
| <b>6.</b> | <b>Zusammenfassung</b> .....                                     | <b>- 56 -</b> |
| <b>7.</b> | <b>Literaturverzeichnis</b> .....                                | <b>- 57 -</b> |

## Appendix

|            |   |
|------------|---|
| <b>I</b>   | <b>Abkürzungsverzeichnis</b>                            |
| <b>II</b>  | <b>Abbildungsverzeichnis</b>                            |
| <b>III</b> | <b>Tabellenverzeichnis</b>                              |
| <b>IV</b>  | <b>Danksagung</b>                                       |
| <b>V</b>   | <b>Lebenslauf</b>                                       |
| <b>VI</b>  | <b>Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahmen</b> |

# 1. Einleitung

## 1.1. Definitionen des Krankheitsbildes Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz (HI) beschreibt ein komplexes Krankheitsbild, welches in seinen verschiedenen Formen nicht einfach zu erfassen ist. HI ist klinisch gesehen ein Syndrom, das von einer Vielzahl verschiedener kardialer und nichtkardialer Ursachen verursacht oder begünstigt werden kann.<sup>1</sup> Bei der Betrachtung der Herzinsuffizienz sollten daher auch immer die begünstigenden und auslösenden Faktoren im Blick behalten werden. Alle Formen der Herzinsuffizienz haben gemein, dass es durch vererbte oder erworbene strukturelle und/oder funktionelle Veränderungen des Herzens zu verschiedenen Symptomen kommen kann.<sup>2</sup> Häufig äußert sich eine HI in ihren frühen Stadien eher unspezifisch und die Differenzierung zwischen anderen Krankheitsbildern fällt schwer. Typische Symptome sind Kurzatmigkeit, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Atemnot, verminderte Belastungstoleranz, Erschöpfung, Müdigkeit, verlängerte Erholungszeit nach Belastung oder Knöchelschwellungen. Hinzukommen können klinische Zeichen, wie ein erhöhter Jugularvenendruck, ein hepatojugulärer Reflux, ein dritter Herzton (Galopp-Rhythmus) oder eine Verlagerung des Herzspitzenstoßes.<sup>3</sup> Welchen Stellenwert die Klinik der Herzinsuffizienz hat, um das Krankheitsbild erfassen zu können, zeigt die Definition der *World Health Organization (WHO)*, welche die Herzinsuffizienz als eine Erkrankung mit verminderter körperlicher Belastbarkeit aufgrund einer ventrikulären Funktionsstörung definiert.<sup>4</sup> Wichtiger Bestandteil dieser Definition ist die verminderte körperliche Belastbarkeit, sprich die Symptomatik der PatientInnen. Aus welchen unterschiedlichen Gründen die pathophysiologischen Mechanismen der Herzinsuffizienz ausgelöst werden können, wird in TABELLE 1 gezeigt. Es wird deutlich, dass viele unterschiedliche Ursachen zu einer HI führen können.

Die mit Abstand häufigste Ursache einer systolischen Kontraktionsschwäche ist die koronare Herzkrankheit, welche durch eine Unterversorgung des Myokard-Gewebes mit Sauerstoff charakterisiert ist. Dies kann bei einem akuten Ereignis, wie einem akuten Verschluss der Koronargefäße dazu führen, dass sich ganze Bereiche des kontrahierenden Myokards zu einem funktionslosen Narbengewebe umformen und hiermit die koordinierte systolische Entleerung des linken Ventrikels verhindern.

| Pathophysiologie   | Ätiologie   |
|--|---|
| Systolische Ventrikelfunktionsstörung<br>1) Kontraktionsschwäche<br>2) Erhöhte Ventrikelwandspannung | Koronare Herzkrankheit (ca. 70%)<br>Kardiomyopathie (ca. 15%)<br>Myokarditis<br>Vitien<br>Arterielle Hypertonie<br>Pulmonale Hypertonie |
| Diastolische Ventrikelfunktionsstörung<br>1) Herzhypertrophie<br>2) Behinderung der Ventrikelfüllung | Arterielle Hypertonie<br>Konstriktive Perikarditis<br>Restriktive Kardiomyopathie<br>Herzbeuteltamponade                                |
| Herzrhythmusstörungen  | Bradykardien/Tachykardien unterschiedlicher Ätiologie   |

**Tabelle 1: Pathophysiologische Prozesse mit auslösender Ätiologie**

*Systolische ventrikuläre Funktionsstörungen sind häufig durch eine Koronare Herzkrankheit verursacht, können aber auch aufgrund vieler anderer Ätiologien ausgelöst werden. Die diastolischen ventrikulären Funktionsstörungen sind v.a. auf eine arterielle Hypertonie zurückzuführen, können aber auch durch äußere Einflüsse, wie z.B. eine Herzbeuteltamponade verursacht sein. Herzrhythmusstörungen unterschiedlicher Ätiologie können ebenfalls in einer HI münden.<sup>4</sup>*

Eine strikte Zuordnung zwischen Ätiologie und daraus resultierender Pathophysiologie der HI, wie in TABELLE 1, ist allerdings nur bedingt korrekt. Eine langjährige arterielle Hypertonie führt z.B. über eine kontinuierliche Druckbelastung des linken Ventrikels in erster Linie zu einer Herzhypertrophie und einer diastolischen Ventrikelfunktionsstörung, welche durch eine fortschreitende Dilatation des Ventrikels dann aber in einer systolischen Dysfunktion münden kann.

Die europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) teilt die Herzinsuffizienz in drei große Gruppen anhand ihrer Ätiologie ein.<sup>3</sup>

1. HI aufgrund eines erkrankten Myokards (z.B. ischämische Herzerkrankungen, toxikologische Schäden, immun vermittelte inflammatorische Schäden, Infiltrationen, metabolische Störungen und Erkrankungen, genetische Erkrankungen)
2. HI aufgrund abnormaler Bedingungen der Ventrikelfüllung (z.B. arterielle Hypertonie, Klappen- oder andere Strukturdefekte, Volumenüberladung)
3. HI aufgrund kardialer Arrhythmien (z.B. tachykarde Herzrhythmusstörungen, bradykarde Herzrhythmusstörungen)

Hieraus wird ersichtlich, wie komplex sich die Zusammenhänge zwischen Ursache und Wirkung bezogen auf die kardiale Funktionalität und die Entstehung einer Herzinsuffizienz verhalten. Im folgenden Abschnitt sollen nun weitere Einteilungsmöglichkeiten zur Differenzierung der HI vorgestellt und beschrieben werden.

Die erste Möglichkeit einer Unterteilung kann anhand der betroffenen Herzabschnitte erfolgen. Hier wird zwischen einer Rechts-, Links- oder Globalinsuffizienz des Herzens differenziert. Eine isolierte Rechtsherzinsuffizienz, welche eher selten vorkommt, kann z.B. durch ein *Cor pulmonale* oder einen *Rechtsherzinfarkt* ausgelöst werden.

Eine Linksherzinsuffizienz zeigt sich in erster Linie durch den Ausfall des linken Ventrikels als Muskelpumpe. Durch verschiedene Ursachen (s. TABELLE 1) kann es hier zu einem Vorwärtsversagen kommen. Hieraus resultiert, dass die Peripherie nicht mehr suffizient mit Sauerstoff versorgt werden kann. Chronifiziert sich dieser Zustand, kann es zu einer Globalinsuffizienz kommen. Durch das zu geringe Auswurfvolumen aufgrund der linksventrikulären Insuffizienz staut sich das Blut bis in das venöse System des großen Körperkreislaufes zurück.<sup>4</sup>

Das Herzzeitvolumen (HZV), welches definiert ist als Schlagvolumen mal Herzfrequenz, bildet eine weitere Möglichkeit, um die HI einzuteilen.<sup>5</sup> Wenn das Herz es aufgrund einer starken Verminderung des HZV nicht mehr schafft, die Peripherie ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen, spricht man von einem *Low-output-failure*. Dieses steht dem *High-output-failure* gegenüber, welches den Zustand beschreibt, bei dem das Herz noch ausreichend Blutvolumen in die Peripherie abgeben kann, es aber zu einer mangelhaften Sauerstoffversorgung kommt. Ursachen hierfür können z.B. eine ausgeprägte Anämie oder eine AV-Fistel sein. Klinisch unterscheiden sich beide Stadien in der Durchblutung der Peripherie. Bei einem *High-output-failure* bleiben aufgrund der bestehenden ausreichenden Herzarbeit die peripheren Körperregionen warm. Das *Low-output-failure* ist durch eine kühle Hauttemperatur in der Peripherie gekennzeichnet, da das Herz nicht in der Lage ist, genügend Arbeit zu leisten. Der Gefäßdruck reicht nicht mehr aus, um die Extremitäten vollständig zu versorgen.<sup>4</sup>

Eine weitere Einteilungsmöglichkeit ist der zeitliche Verlauf einer Herzinsuffizienz. Die akute Herzinsuffizienz entwickelt sich meist durch ein konkretes Ereignis, wie z.B. einen Myokardinfarkt. Innerhalb kürzester Zeit stellt sie hier einen internistischen Notfall dar. Durch das akut auftretende Versagen der Herzarbeit durch eine Unterversorgung des Myokards mit Sauerstoff kann nicht mehr ausreichend Blutvolumen in die Aorta abgegeben werden.

Die schwerste Form der akuten Herzinsuffizienz ist der kardiogene Schock, welcher mit einer unzureichenden Sauerstoffversorgung der Peripherie (innere Organe, Gehirn etc.) einhergeht und auch bei maximaler Therapie häufig letal verläuft.<sup>1,6</sup>



Eine chronische Herzinsuffizienz entwickelt sich hingegen meist über Monate bis Jahre und kann vom Körper über verschiedene Mechanismen vorerst kompensiert werden.<sup>4,7</sup> Wenn PatientInnen mit einer vorhandenen kompensierten chronischen Herzinsuffizienz einen dekompensierten Zustand erreichen, spricht man von einer *akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz (ADCHF)*.<sup>8</sup> Eine ADCHF entwickelt sich meist aufgrund von Verschlechterungen des allgemeinen Patientenzustandes, die dazu führen, dass das Herz in der aktuellen Situation überlastet ist.

Eine letzte Einteilungsmöglichkeit bietet die Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels, die vornehmlich seit den 1990er Jahren für die Einteilung der HerzinsuffizienzpatientInnen verwendet wird.<sup>3</sup> Die Ejektionsfraktion ist der prozentuale Anteil des enddiastolischen Gesamtvolumens, welcher vom Herzen in die Aorta ausgeworfen wird.<sup>5</sup>

PatientInnen mit einer Ejektionsfraktion von weniger als 40 % werden der Gruppe *HFrEF (Heart failure with reduced Ejection fraction)* zugeordnet. PatientInnen mit einer Ejektionsfraktion von über 50 % der Gruppe *HFpEF (Heart failure with preserved Ejection fraction)*.<sup>3</sup> Diese Einteilung lässt Rückschlüsse auf den Pathomechanismus der Herzinsuffizienz zu.

PatientInnen mit einer reduzierten Ejektionsfraktion leiden an einer eingeschränkten Pumpfunktion des linken Ventrikels. Hier spricht man auch von einer systolischen Ventrikelfunktionsstörung, da das Problem des Herzens zeitlich in die Systole des Herzzyklus fällt.<sup>4</sup> Gründe für diese Einschränkung der Ejektionsfraktion sind vielfältig und kommen durch verschiedenste Ursachen zustande. (s. TABELLE 1)

Die andere Gruppe der HerzinsuffizienzpatientInnen hat eine erhaltende Auswurfleistung des linken Ventrikels. Man spricht hier von einem *Herzversagen mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)*. Durch eine verminderte diastolische Compliance (Dehnbarkeit) und Relaxation des Herzens kommt es zu einem schnelleren Druckanstieg in der Füllungsphase und hierdurch zu einem verminderten Schlagvolumen.<sup>4</sup> Gründe hierfür können in der Struktur der Herzwände liegen. Eine Hypertrophie des Herzens, wie z.B. bei einer *hypertrophen Kardiomyopathie*, führt dazu, dass durch eine Zunahme der Wanddicke des linken Ventrikels zwar prozentual noch eine hohe Ejektionsfraktion erreicht wird, das Blutvolumen aber nicht mehr ausreicht, um die Peripherie ausreichend zu versorgen. Akute Ereignisse wie z.B. eine Perikardtamponade, können Ursachen darstellen, die nicht direkt vom Herzen ausgehen, allerdings ebenfalls zu einer Behinderung der Pumpfunktion des Herzens

führen können.<sup>4</sup> In dieser Einteilung zeigt sich eine Definitionslücke für PatientInnen mit einer Ejektionsfraktion zwischen 40-49 %. Die aktuelle Leitlinie der ESC aus dem Jahre 2016 hat diese Gruppe, wie in TABELLE 2 zu sehen, nun als HFmrEF (*Heart failure with mid-range Ejection fraction*) definiert.<sup>3</sup>

| Art der HI       |   | HFrEF                           | HFmrEF   | HFpEF                           |
|------------------|---|---------------------------------|--|---------------------------------|
| <b>KRITERIEN</b> | 1 | Symptome ± Zeichen <sup>a</sup> | Symptome ± Zeichen <sup>a</sup>  | Symptome ± Zeichen <sup>a</sup> |
|                  | 2 | LVEF < 40%                      | LVEF 40-49%  | LVEF > 50%                      |
|                  | 3 | -                               | 1. erhöhte natriuretische Peptide <sup>b</sup><br>2. Mindestens ein weiteres Kriterium:<br>a) Relevante strukturelle Herzkrankheit (LVH und/oder LAE)<br>b) diastolische Dysfunktion |                                 |

<sup>a)</sup> Zeichen können in frühen Stadien (besonders in HFpEF Patienten) und in Patienten mit einer Diuretika Therapie fehlen.  
<sup>b)</sup> BNP > 35pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/ml

**Tabelle 2: Definition der Herzinsuffizienz anhand der Ejektionsfraktion**

Mit Hilfe der Ejektionsfraktion wird die Herzinsuffizienz aktuell in drei Gruppen eingeteilt. Weitere Kriterien sind das Vorhandensein von klinischen Symptomen, erhöhte natriuretische Peptide, eine strukturelle Herzkrankheit oder eine diastolische Dysfunktion.<sup>3</sup>

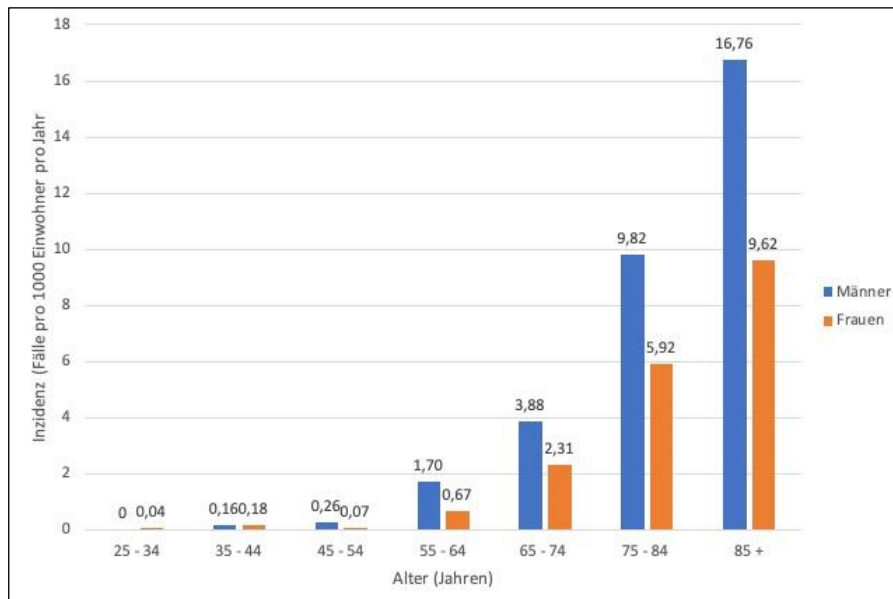
## 1.2. Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist heutzutage in den entwickelten Ländern der Welt eine der häufigsten und kostenintensivsten chronischen Erkrankungen.<sup>9</sup>

Schon im Jahre 2009 zeigte eine retrospektive Auswertung aus Daten des statistischen Bundesamtes, dass das Management der Herzinsuffizienz in Zukunft eine immer größere Rolle in der PatientInnenversorgung spielen wird.<sup>9</sup>

Die Herzinsuffizienz ist gleichzeitig eine Erkrankung, welche eine hohe Letalität zeigt. In den Jahren 1998 bis 2007 war die Herzinsuffizienz durchgängig die dritthäufigste Todesursache in Deutschland.<sup>9</sup> Untersuchungen von *Christ et. al.* zeigten, dass zwischen 2000 und 2013 8,8 % aller in Krankenhäusern in Deutschland verstorbenen PatientInnen an den Folgen einer Herzinsuffizienz gestorben sind.<sup>10</sup>

In ABBILDUNG 1 sieht man die Ergebnisse einer in Großbritannien durchgeführten Untersuchung. Die hier ermittelten Inzidenzen zeigen, dass die HI eine Erkrankung des alternden Menschen ist. Es kann ein hoher Anstieg der Inzidenzen besonders in den PatientInnengruppen mit einem Lebensalter von über 65 Jahren verzeichnet werden. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.<sup>11</sup>



**Abbildung 1: Inzidenz der Herzinsuffizienz im Jahre 1999 in Großbritannien**

Die Abbildung zeigt die Ergebnisse einer populationsbasierten Untersuchung in West London, Großbritannien im Jahre 1999. Eine starke Zunahme der HI-Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung ist mit zunehmendem Alter zu erkennen. Besonders bei PatientInnen über 65 Jahren wird eine hohe Inzidenz von HI verzeichnet.<sup>11</sup>

Eine vom Zentralinstitut für kassenärztliche Versorgung in Deutschland in Auftrag gegebene Untersuchung von 2018 zeigt, dass der beschriebene Trend weiterhin anhält. Im Jahr 2017 lag die Herzinsuffizienz-Prävalenz bei 3,4 % in der Bevölkerung. Dies entspricht ca. 2,5 Millionen erkrankten PatientInnen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass untersuchte Komorbiditäten (Art. Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz) signifikant häufiger bei HI-PatientInnen auftraten.<sup>12</sup>

### 1.3. Physiologische Grundlagen der Herzfunktion

Der Herzzyklus lässt sich in die zwei Abschnitte Systole und Diastole einteilen. Diese Abschnitte lassen sich jeweils wieder durch zwei charakteristische Phasen beschreiben. In der Systole ist dies eine Anspannungs- und Austreibungsphase, in der Diastole eine Entspannungs- und Füllungsphase (vgl. ABBILDUNG 2, Punkte A-D).<sup>5</sup>

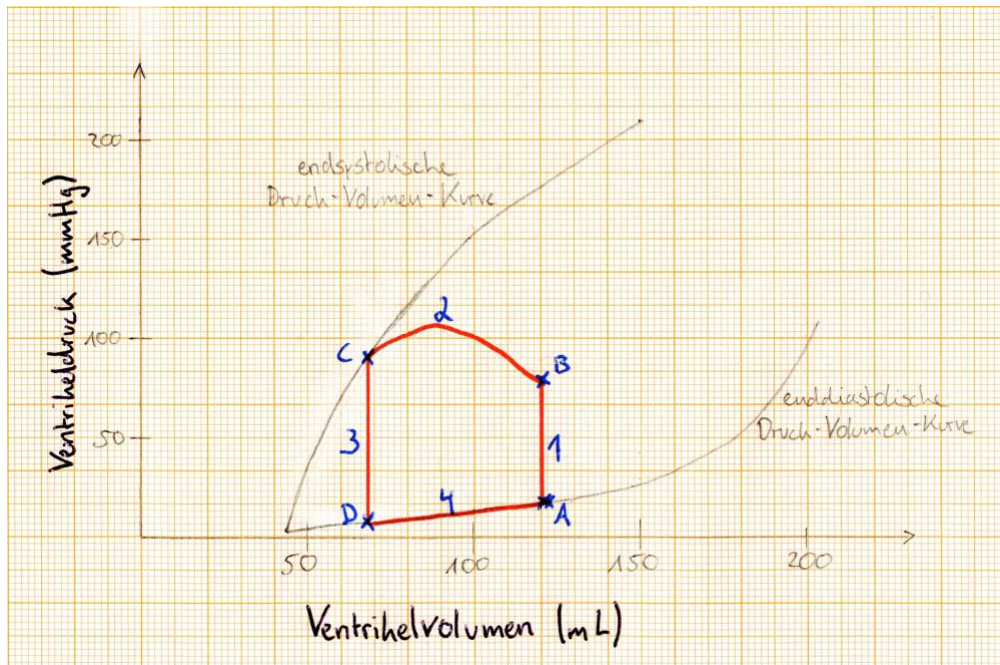
In der Anspannungsphase des Herzzyklus kontrahieren die Herzmuskelzellen. Die Mitral- und Aortenklappe sind geschlossen. Hierdurch entsteht eine Drucksteigerung von 4-6 mmHg auf ca. 80 mmHg im linken Ventrikel.<sup>5</sup> Den zweiten Teil des systolischen Abschnitts nimmt die Austreibungsphase ein. Die Austreibungsphase beginnt, wenn der Druck im linken Ventrikel den Druck der Aorta bei ungefähr 80 mmHg übersteigt. Hierdurch wird die Aortenklappe geöffnet und das Blut beginnt auszuströmen. Durch

eine anhaltende Kontraktion der Herzmuskelzellen kommt es zu einer weiteren Drucksteigerung und hiermit zu einem anhaltenden Blutfluss in Richtung Peripherie. Mit Beginn der Relaxation der Myozyten fällt auch der Druck im linken Ventrikel ab. Bevor jedoch wieder Blut in den linken Ventrikel zurückströmen kann, schließt sich die Aortenklappe im Sinne eines Rückschlagventils.<sup>5</sup> Nun beginnt die diastolische Phase des Herzzyklus. Durch die Druck- und Volumenveränderungen entsteht ein Druckgefälle zwischen dem linken Atrium und der linken Herzkammer. Blutvolumen kann so erneut in den linken Ventrikel strömen. Die Füllung des linken Ventrikels geschieht durch zwei verschiedene Mechanismen. Zuerst kommt es zu einer passiven Füllung durch die atrioventrikulären Druckdifferenzen. Die Volumenzunahme im linken Ventrikel führt zu einem erneuten Druckanstieg. In der letzten Phase der Diastole kann eine weitere Füllung nur durch die Kontraktion des linken Vorhofes stattfinden.<sup>13</sup> Nun kontrahieren die Myozyten wieder und die Mitralklappe schließt sich. Der Herzzyklus beginnt erneut. ABBILDUNG 2 zeigt die sog. *Druck-Volumen-Kurve*, welche die oben geschilderten physiologischen Abläufe darstellt. Die *Druck-Volumen-Kurve* bildet alle vier Phasen des Herzzyklus ab und stellt die charakteristischen Druck- und Volumen-Verhältnisse im linken Ventrikel dar. Veränderungen und Abweichungen dieser Verhältnisse durch äußere Einflüsse können mit Hilfe des Diagramms nachvollzogen werden.<sup>13</sup> Die endsystolische und enddiastolische *Druck-Volumen-Kurve* stellt das Verhalten des linken Ventrikels unter experimentellen Bedingungen dar.

Auch unter physiologischen Bedingungen kann es zu Abweichungen im Herzzyklus kommen. Die erste Möglichkeit ist ein erhöhtes oder verringertes Blutvolumen vor der linken Herzkammer (z.B. durch eine orthostatische Lageänderung). Man spricht hier von einer gesteigerten oder gesunkenen Vorlast. Bei einer gesteigerten Vorlast wird dieses größere Volumen über ein vergrößertes Schlagvolumen in die Peripherie weitergegeben. Der enddiastolische Druck ändert sich hierbei nicht.<sup>14</sup>

Die zweite Möglichkeit ist ein erhöhter oder verringerter Druck in der Aorta und dem nachfolgenden arteriellen Gefäßsystem. Hierbei spricht man von einer gesteigerten oder gesunkenen Nachlast. Die gesteigerte Nachlast kann vom Herzen dadurch kompensiert werden, dass zuerst aufgrund des höheren Druckes in der Aorta ein geringeres Schlagvolumen ausgeworfen wird. Nun verbleibt mehr Volumen im linken Ventrikel, welches nach einer erneuten Füllung des linken Ventrikels zu einem gesteigerten enddiastolischen Volumen führt. Hierdurch wird die Vorlast erhöht, was, wie oben beschrieben, dazu führt, dass das Schlagvolumen ansteigt. Trotz der entstandenen

Druckerhöhung in der Aorta kann das Herz ein normales Schlagvolumen in den großen Kreislauf abgeben.<sup>14</sup>



**Abbildung 2: Druck-Volumen-Diagramm des linken Ventrikels**

Gezeigt wird das physiologische Füllungsverhalten des linken Ventrikels. Dargestellt sind Druckveränderungen und Volumenveränderungen im Ventrikel. Die beiden abgebildeten Kurven zeigen das Verhalten des linken Ventrikels unter experimentellen Bedingungen. Die Zahlen beschreiben die jeweilige Phase im Herzzyklus (1 = Isovolumetrische Kontraktionsphase, 2 = Austreibungsphase, 3 = Isovolumetrische Entspannungsphase, 4 = Füllungsphase) und bilden das Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels ab. An Punkt A schließt sich die Mitralklappe. Punkt B zeigt die Öffnung der Aortenklappe an, welche an Punkt C wieder schließt. Punkt D zeigt die Öffnung der Mitralklappe. Adaptiert nach <sup>5,15</sup>

Diese Reaktionsmechanismen auf eine Veränderung der Vorlast (Volumenbelastung des Herzens) bzw. eine Veränderung der Nachlast (Druckbelastung des Herzens) wurden von Otto Frank und Ernest Henry Starling beschrieben und sind als *Frank-Starling-Mechanismus* bekannt.<sup>16</sup>

Auf molekularer Ebene liegt dem *Frank-Starling-Mechanismus* eine stärkere Dehnung der Herzkammern zugrunde, welche die Kontraktionskraft erhöhen. Dies liegt v.a. an einer durch die erhöhte Dehnung ausgelösten Erhöhung der  $Ca^{2+}$ -Empfindlichkeit der Myozyten. Außerdem wird eine stärkere Freisetzung von  $Ca^{2+}$ -Ionen aus den Speichern des sarkoplasmatischen Retikulums induziert.<sup>14</sup>

Diese allein durch Veränderungen in der Dehnung der Herzmuskelzellen erreichten Ausgleichsmechanismen können durch zwei weitere Faktoren beeinflusst werden. Zum einen durch die Beeinflussung der Stärke der Kontraktilität des Ventrikelmyokards. Hier

führt eine Erhöhung der Kontraktionskraft zu einer verbesserten Kraftentwicklung in der isovolumetrischen Anspannungsphase der Systole. Im *Druck-Volumen-Diagramm* (vgl. ABBILDUNG 2, Strecke 1) wird eine Verschiebung der Kurve nach oben sichtbar. Durch die Erzeugung des größeren Druckes bei gleichbleibender Vordehnung des Myokards kommt es zu einem größeren Schlagvolumen.<sup>5</sup>

Die zweite hier aufgeführte Variable ist die Herzfrequenz, welche letztlich keine direkte Veränderung an der Druck-Volumen-Kurve des Herzens ausübt, allerdings einen wichtigen Kompensationsmechanismus für verschiedene Druck- oder Volumenveränderungen am Herzen darstellt.<sup>5</sup>

Veränderungen am Arbeitsdiagramm des Herzens lassen sich mit den Faktoren *Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz* beschreiben. Diese Faktoren sollen im folgenden Abschnitt genutzt werden, um die pathophysiologischen Mechanismen der Herzinsuffizienz zu beschreiben. Diese Begriffserklärungen sind vereinfacht dargestellt. Es wird beispielsweise nicht berücksichtigt, dass das Herz nur ein Bestandteil im komplexen Herz-Kreislauf-System ist. Einflüsse auf die vor- und nachgeschalteten Gefäße werden nicht vollständig mitefassen.

#### **1.4. Pathophysiologische Veränderungen bei Herzinsuffizienz**

Beim Vorliegen einer Herzinsuffizienz ist das Herz durch eine direkte Schädigung oder einen anderen externen Störfaktor in seiner Arbeit eingeschränkt. Wie in KAPITEL 1.3 beschrieben existieren Kompensationsmechanismen, um eine erhöhte Vor- oder Nachlast auszugleichen. Wenn diese Belastungszustände chronisch werden, reagiert das Herz mit morphologischen Veränderungen. Die Kompensationsmechanismen bestehen auf myokardzellulärer und neurohumoraler Ebene. Diese Prozesse stärken besonders die Kontraktilität des Herzens.<sup>17</sup> Primäres Ziel der Mechanismen ist immer die ausreichende Blutversorgung der Peripherie sicherzustellen.

Die chronische Druck- oder Volumenbelastung des Herzens führt zu einer Hypertrophie des Ventrikelmyokards. Diese Hypertrophie ermöglicht es dem Herzen auf die erhöhten hämodynamischen Ansprüche zu reagieren. Erklärt werden kann dieses Phänomen über die *La-place-Beziehung*.<sup>18</sup> Eine höhere Wandspannung (entstanden durch eine

erhöhte Vor- oder Nachlast und die damit verbundene höhere Ventrikelfüllung) kann nach *Laplace* mit einer erhöhten Wanddicke ausgeglichen werden.

$$P_{tm} = S * w / r$$

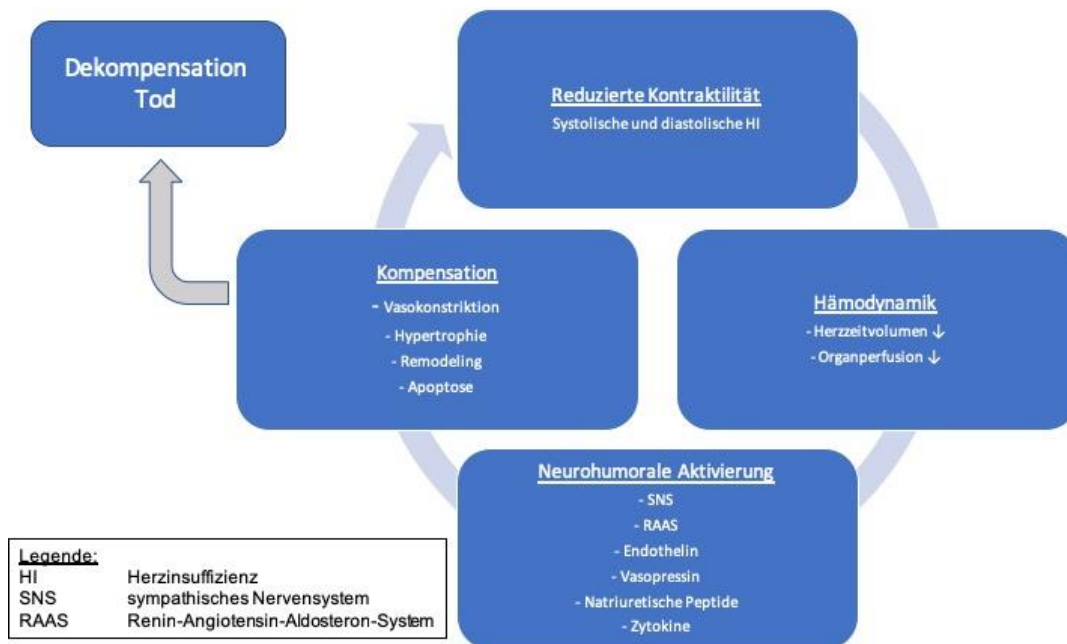
|          |                      |
|----------|----------------------|
| $P_{tm}$ | = transmuraler Druck |
| $S$      | = Wandspannung       |
| $w$      | = Wanddicke          |
| $r$      | = Innenradius        |

**Formel 1: Laplace-Gesetz für zylindrische Körper**

Die *Laplace*-Gleichung kann nach  $S$ , sprich zur Wandspannung, aufgelöst werden.<sup>18</sup> Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Wandspannung und Wanddicke. Bei einer vergrößerten Wanddicke sinkt die Wandspannung. Da durch die pathologischen Volumen- und Druckzustände im Herzen die Wandspannung gestiegen ist, kann das Herz mit einer Hypertrophie des Myokards dem entgegenwirken und wieder eine Optimierung der energetischen Verhältnisse erreichen.<sup>17</sup> Dieser Kompensationsmechanismus ist aufgrund der anatomischen Gegebenheiten nicht unendlich ausschöpfbar. Letztlich führt eine zu große Hypertrophie der Herzwand zu einer subendokardialen Ischämie und einer Verminderung der Koronarreserve. Die relative Abnahme der Kapillardichte im Vergleich zur Masse der Myozyten ist eine der Ursachen für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz.<sup>17</sup>

Der makroskopisch sichtbaren Dilatation des Herzens gehen verschiedene Prozesse auf zellulärer Ebene der Myozyten voraus, welche durch Aktivierung verschiedener neurohumoraler Prozesse getriggert werden. Wie in **ABBILDUNG 3** dargestellt, führt die erhöhte funktionelle Beanspruchung zu einer neurohumoralen Antwort, welche besonders durch zwei Mechanismen charakterisiert ist. Es kommt durch die erhöhte Beanspruchung zum einen zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems, welches über verschiedene Mechanismen zu einer Steigerung der Herzfrequenz und der Kontraktilität des Herzens führt. In der Peripherie kommt es außerdem durch den sympathischen Einfluss zu einer Vasokonstriktion der Gefäße, welche den arteriellen Blutdruck aufrechterhält.<sup>19</sup> Der zweite Mechanismus läuft über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), welches v.a. über das Hormon Aldosteron zu einer Retention von Natrium und Wasser führt.

Dies führt kurzfristig zu einer Aufrechterhaltung der kardialen Funktion, löst aber langfristig weiteren Stress auf das Herz aus, welcher die Herzinsuffizienz letztlich verstärkt.<sup>19</sup>



### Abbildung 3: Circulus vitiosus der chronischen Herzinsuffizienz

Der abgebildete Kreislauf zeigt, wie die anfänglich wirksamen Kompensationsmechanismen bei chronischer Belastung zu einer reduzierten Kontraktilität führen. Hierdurch wird die Hämodynamik des Herzens beeinflusst und es kommt zu einer neurohumoralen Aktivierung mit Ausschüttung von verschiedenen Hormonen. Wenn die Kompensation durch das Herz nicht mehr geleistet werden kann, kommt es zu einer Dekompensation oder schlimmstenfalls zum Tod.<sup>20</sup>

Neben dem sympathischen Nervensystem und dem RAAS existieren weitere Hormone wie Endothelin, Vasopressin, die natriuretischen Peptide und Zytokine, welche ebenfalls Einfluss auf die Anpassungsprozesse des Herzens nehmen. Letztlich führt die Progredienz der Herzinsuffizienz zu einem Ungleichgewicht aus Faktoren, welche die Natrium- und Wasserausscheidung beeinflussen, den Gefäßtonus bestimmen und Veränderungen an der Herzmuskelzelle auslösen. Mit Fortschreiten der Herzinsuffizienz kommt es vermehrt zur Ausschüttung von Faktoren, welche zur Retention von Natrium und Wasser beitragen. Außerdem überwiegen vasokonstriktorische Faktoren und die Herzzellen werden eher zur Apoptose angeregt.<sup>20</sup>

## 1.5. Grundlagen der Herzinsuffizienz-Diagnostik

Der in ABBILDUNG 4 dargestellte Algorithmus verdeutlicht das Vorgehen bei PatientInnen mit Symptomen einer Herzinsuffizienz. (häufige Symptome vgl. KAPITEL 1.1).

Im ersten Schritt sollte die untersuchende Ärztin bzw. der untersuchende Arzt anamnestisch abklären, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HI ist. Eine koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Exposition zu kardiotoxischen

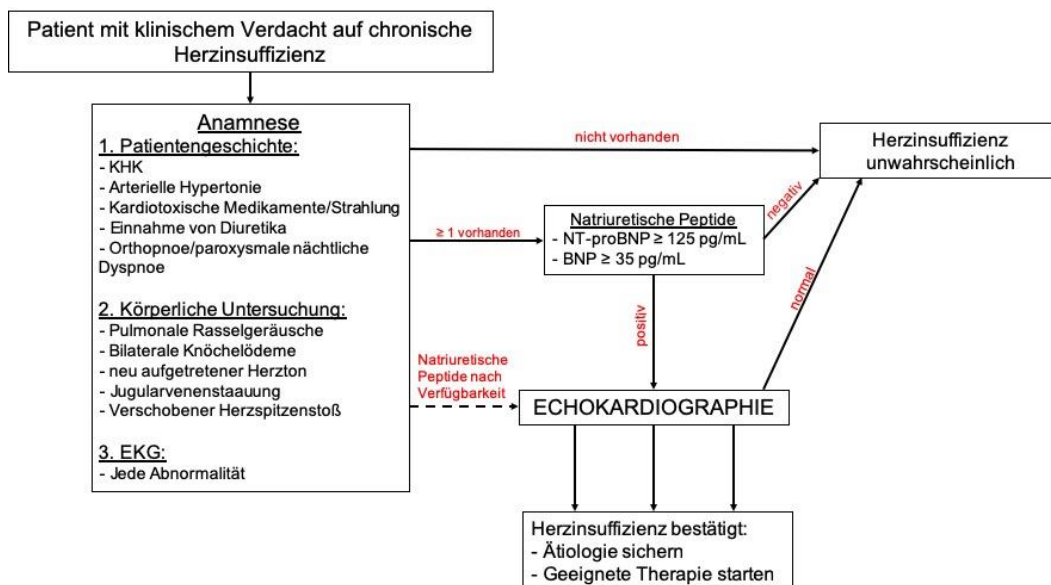


Substanzen, die Einnahme von Diuretika oder Atemnot im Liegen sind erste Indizien, welche zur Verdachtsdiagnose Herzinsuffizienz führen können.<sup>3</sup>

In der anschließenden körperlichen Untersuchung sollte v.a. auf Rasselgeräusche über der Lunge, beidseitige Knöchelödeme, ein neu aufgetretenes Herzgeräusch, das Heraustreten der Jugularvenen oder auf einen nach lateral verschobenen Herzspitzenstoß geachtet werden.<sup>3</sup>

Ein schnelles, breit verfügbares und leicht anzuwendendes technisches Hilfsmittel ist das Elektrokardiogramm (EKG). Mit Hilfe des EKG können verschiedene Veränderungen aufgezeigt werden, welche auf eine Herzinsuffizienz hindeuten.

ST-Streckenveränderungen, Repolarisationsstörungen oder Blockbilder können auf vorangegangene Infarkte oder chronische Ischämien hinweisen. Zeichen wie ein Rechtslagetyp oder komplette bzw. inkomplette Rechtsschenkelblöcke weisen auf das Vorliegen einer Rechtsherzbelastung hin.<sup>21</sup> Ein weiteres Indiz für eine Herzinsuffizienz ist eine linksventrikuläre Hypertrophie, welche sich im EKG mit Hilfe des *Sokolow-Lyon-Indexes* bestimmen lässt.<sup>22,23</sup> Generell gilt, dass ein abnormales EKG das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz wahrscheinlicher macht, aber durch ein EKG keine spezifische Diagnose gestellt werden kann.<sup>3</sup> Bei Patienten mit einem unauffälligen EKG hingegen ist das Vorliegen einer Herzinsuffizienz unwahrscheinlich.<sup>24</sup>



**Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Herzinsuffizienz**

Bei klinischem Verdacht auf eine Herzinsuffizienz sollten eine ausführliche Anamnese und eine EKG-Untersuchung gemacht werden. Wenn sich der Verdacht erhärtet, sollten nach Möglichkeit natriuretische Peptide bestimmt oder eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt werden. Falls eine HI bestätigt werden kann sollte nach möglichen Ätiologien gesucht und eine geeignete Therapie initiiert werden.<sup>25</sup>

Dem Algorithmus der ABBILDUNG 4 folgend, sollte bei Auffälligkeiten in den beschriebenen Basisuntersuchungen eine weiterführende Diagnostik stattfinden. Laborchemisch bieten sich die natriuretischen Peptide als Marker für die Herzinsuffizienz an.<sup>26</sup> *NT-proBNP*-Spiegel im Blut, welche höher als 125 pg/mL sind oder *BNP*-Spiegel, welche höher als 35 pg/mL sind, erhärten den Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz.

Den Goldstandard in der Herzinsuffizienz-Diagnostik bildet die transthorakale Echokardiographie. Die Echokardiographie ist eine nicht invasive, ohne Strahlenbelastung auskommende und breit verfügbare Methode zur Diagnosesicherung. Außerdem können wichtige Informationen über die Ätiologie der HI, die Morphologie und der systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktion des Herzens gesammelt werden.<sup>27</sup> Anschließend gilt es über verschiedene klinische und apparative Untersuchungen herauszufinden, welche Ursache der vorliegenden chronischen Herzinsuffizienz zugrunde liegt und eine akkurate Therapie zur Verfügung zu stellen.

## **1.6. Echokardiographie in der Herzinsuffizienz**

Die transthorakale Echokardiographie hat sich in der Diagnostik der Herzinsuffizienz etabliert. Dieses Verfahren ist flächendeckend verfügbar, vergleichsweise kostengünstig und es können relativ einfach vielfältige Informationen über das Herz gewonnen werden.<sup>28</sup> So können mit Hilfe der Echokardiographie die Morphologie, funktionelle Eigenschaften und der Zustand der Herzklappen dargestellt werden.<sup>28</sup> Für diese unterschiedlichen Informationen existieren verschiedene Bilddarstellungen und Messtechniken, welche in den folgenden Abschnitten erklärt und erläutert werden sollen.

### **1.6.1. Echokardiographische Messtechniken**

Die Echokardiographie nutzt den Ultraschall zur Untersuchung des Herzens. Ein Schallkopf mit piezoelektrischen Kristallen löst eine Schallwelle aus. Der Frequenzbereich liegt hierbei in der Kardiologie bei ca. 2-7 MHz.<sup>29</sup> Diese erzeugten Schallwellen werden an den Grenzflächen der unterschiedlichen Medien abgeschwächt, reflektiert, gebrochen oder gestreut. Analysiert wird nur eine geringe Menge der ausgesandten Schallenergie. Die Ultraschallwellen, welche die Kristalle im Ultraschallkopf wieder erreichen, werden detektiert und in ein elektrisches Signal umgewandelt.<sup>30</sup>

Unter der Annahme, dass sich die Ultraschallwellen mit einer gemittelten Geschwindigkeit von 1540 m/s im menschlichen Körper ausbreiten, ist es möglich, Entfernungen und Abstände zu bestimmen. Dies funktioniert durch die Berechnung von Laufzeitdifferenzen der ausgesandten Schallwellen.<sup>30,31</sup>

### 1.6.2. M- und B- Mode

Im M-Mode (*m* von *motion*, engl. Bewegung) werden die reflektierten Schallwellen aus einem einzelnen abgegebenen Schallstrahl ausgewertet und gegen die Zeit aufgetragen. Durch das Auswerten nur eines einzelnen Schallstrahls entsteht ein hohes zeitliches Auflösungsvermögen. Der M-Mode eignet sich gut, um morphologische Daten des Herzens zu erheben und findet hier auch heutzutage noch seine Anwendung.<sup>30</sup>

Der B-Mode, auch 2D-Verfahren genannt, ist letztlich eine simultane Darstellung von mehreren einzelnen M-Mode-Aufnahmen. Zeitlich versetzt werden in kurzer Zeit die M-Mode-Aufnahmen generiert und durch verschiedene Bildverarbeitungsprozesse zu einem 2D-Bild zusammengesetzt. Es entsteht das klassische echokardiographische zweidimensionale Bild.<sup>30</sup>

### 1.6.3. Grundlagen zur Doppler-Echokardiographie

Das zugrundeliegende Prinzip der Doppler-Echokardiographie ist eine messbare Phasenverschiebung der Ultraschallwellen, welche entsteht, wenn diese auf ein bewegtes Medium treffen. Die Verschiebung ist abhängig von der Geschwindigkeit der bewegten Strukturen oder Flüssigkeiten. Wenn sich eine Struktur auf den Schallstrahl zu bewegt, kommt es zu einer Stauchung der Ultraschallwelle. Im Gegensatz dazu kommt es zu einer Entzerrung der Welle, wenn sich eine Struktur vom Schallkopf wegbewegt.<sup>29</sup> Diese physikalische Eigenschaft lässt sich ausnutzen, um z.B. Flussgeschwindigkeiten des Blutes zu untersuchen. Des Weiteren kann auch die Bewegung von Gewebe untersucht werden.

#### 1.6.4. Echokardiographie und systolische Herzfunktion

Im klinischen Alltag und für die folgenden Fragestellungen dieser Arbeit spielt die Bestimmung der systolischen Herzfunktion eine entscheidende Rolle. Die Systole ist im Herzzyklus die Phase, in welcher sich das Myokard der Herzkammern, insbesondere der linken Herzkammer, kontrahiert und Blutvolumen in den Körperkreislauf ausgeworfen wird. Dieses ausgeworfene Blutvolumen lässt sich durch die sog. Ejektionsfraktion prozentual quantifizieren. Durch die Messung der Ejektionsfraktion besteht die Möglichkeit, eine Aussage über die systolische Funktion des linken Ventrikels zu treffen. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion entspricht dem prozentualen Volumen, welches in Bezug auf das im linken Ventrikel verbleibenden Volumen vom Herzen während eines Kontraktionszyklus ausgeworfen wird.<sup>32</sup> Es bestehen verschiedene Möglichkeiten die Ejektionsfraktion zu messen, welche im Methodenteil dieser Arbeit näher erläutert werden.

#### 1.6.5. Echokardiographie und diastolische Herzfunktion

Die Diastole ist der Abschnitt des Herzzyklus, in welchem es durch die Entspannung des Ventrikelmyokards und die Kontraktion der Vorhöfe zur erneuten Füllung der Herzkammern kommt. Es existieren in der echokardiographischen Bildgebung verschiedene messbare Parameter, welche die diastolische Funktion des Herzens abbilden können.

Die Füllung der Ventrikel hängt maßgeblich von der Steifigkeit und Dehnbarkeit der Herzkammern ab. Die Steifigkeit, welche physikalisch als Druckdifferenz geteilt durch Volumendifferenz ( $\Delta P/\Delta V$ ) beschrieben wird, und die Dehnbarkeit (inverser Quotient der Steifigkeit) können nicht direkt mit Hilfe der Echokardiographie dargestellt werden.<sup>32</sup>

Beeinflusst werden können die Steifigkeit und Dehnbarkeit des Ventrikels durch *intrinsische* und *extrinsische* Faktoren, welche in TABELLE 3 dargestellt sind.

| Intrinsische Faktoren         | Extrinsische Faktoren         |
|-------------------------------|-------------------------------|
| 1. Myokardialer Gewebszustand | 1. Perikardiale Behinderungen |
| 2. Myokardialer Muskeltonus   | 2. Konstriktive Einflüsse     |
|                               | 3. Ventrikuläre Interaktionen |

**Tabelle 3: Verschiedene Einflüsse auf das Füllverhalten der Ventrikel**

*Es existieren intrinsische Faktoren, welche die Füllung der Ventrikel beeinflussen. Daneben können auch äußere Einflüsse auf das Herz das Füllverhalten der Ventrikel beeinflussen.*<sup>32</sup>

Intrinsische Faktoren, welche die diastolische Funktion des Herzens beeinflussen, kommen v.a. durch Funktionsstörungen und morphologische Veränderungen des Ventrikelmyokards zustande. Häufige morphologische Veränderungen können z.B. durch Narbenbildung in einem Infarktareal auftreten.<sup>32</sup> Durch diese Veränderungen der Struktur des Myokards treten Funktionsstörungen auf. Des Weiteren spielt der Muskeltonus des Myokards eine wichtige Rolle. Durch einen erhöhten Muskeltonus kommt es zu einer verringerten Dehnbarkeit des Herzmuskels.<sup>32</sup>

Viele verschiedene Faktoren hängen mit der Dehnbarkeit des Myokards zusammen. Größe, Form und Wanddicke der Ventrikel, wie auch Druckdifferenzen zwischen den Ventrikeln und dem peripheren Gefäßsystem und der Füllungszustand der zuführenden Venen beeinflussen das Füllungsverhalten des Herzens.<sup>32</sup>

Mit Hilfe der Echokardiographie lassen sich diese Parameter darstellen und erlauben eine Beurteilung der diastolischen Funktion. Genauere Erläuterungen hierzu folgen im Methodenteil dieser Arbeit.

## 2. Fragestellung dieser Arbeit

Die diastolische Herzfunktion wurde bisher häufig zu Rate gezogen, um Herzinsuffizienzformen ohne Reduktion der Ejektionsfraktion (*HFpEF*) zu diagnostizieren und zu charakterisieren. Zur Bestimmung der diastolischen Herzfunktion finden sich in der Literatur zahlreiche verschiedene Parameter. Eine klare einheitliche Einteilung, wie es sie bei der systolischen Herzinsuffizienz mittels der Ejektionsfraktion gibt, existiert bislang noch nicht.<sup>33,34</sup>

Diese Arbeit soll untersuchen, ob echokardiographisch erhobene diastolische Parameter einen Vorhersagewert für das Langzeitüberleben bei PatientInnen mit einer systolischen Herzinsuffizienz besitzen und somit eine Grundlage für eine einheitliche Einteilung bieten könnten.

In der Literatur finden sich Untersuchungen von PatientInnen mit einer systolischen Herzinsuffizienz, welche zeigen, dass eine eingeschränkte diastolische Herzfunktion mit einem schlechteren Langzeitüberleben assoziiert ist.<sup>35</sup> Die These soll in dieser Arbeit überprüft werden.

Eine differenziertere Betrachtung ermöglicht die Einteilung der PatientInnen nach Maßgabe der ESC-Leitlinie von 2016 in die Gruppen *HFrEF* und *HFmrEF* anhand ihrer Ejektionsfraktion.<sup>3</sup>

Die neue und erst seit 2016 bestehende *HFmrEF*-PatientInnengruppe, in welcher PatientInnen eine Ejektionsfraktion zwischen 40-49 % aufweisen, soll untersucht und charakterisiert werden. Zusätzlich sollen klinische und echokardiographische Charakteristika von *HFrEF*-PatientInnen und *HFmrEF*-PatientInnen verglichen werden. Gemeinsamkeiten und Unterschiede dieser Gruppen sollen herausgearbeitet werden. Ziel ist es, die *HFrEF*- und *HFmrEF*-PatientInnengruppen zu charakterisieren und ihre Eigenschaften differenzierter darzustellen.

Ein Hauptaspekt dieser Untersuchungen fällt hierbei auf die diastolischen Herzparameter und deren mögliche Relevanz als Prädiktor für das Langzeitüberleben. Es soll untersucht werden, wie sich verschiedene diastolische echokardiographische Parameter auf das Langzeitüberleben von PatientInnen mit einer *HFrEF* oder *HFmrEF* auswirken. Außerdem soll anhand der echokardiographischen Parameter eine Gruppierung nach Schweregrad der diastolischen Dysfunktion erfolgen.

### 3. Methoden

#### 3.1. Rekrutierung der Studienpopulation

Die PatientInnen, welche für unsere Untersuchungen ausgewählt wurden, waren bzw. sind PatientInnen in der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg. Diese PatientInnen erhielten bei Ihrem Besuch in der Ambulanz neben einer ausführlichen Anamnese, eine kardiologische klinische Untersuchung und eine echokardiographische Standarduntersuchung.

Insgesamt wurden 857 HerzinsuffizienzpatientInnen in der kardiologischen Ambulanz gescreent. Für den Einschluss in die Studienkohorte wurden drei Kriterien definiert. Das erste Kriterium war, dass die PatientInnen zum Zeitpunkt der echokardiographischen Untersuchung eine Ejektionsfraktion kleiner als 50 % aufwiesen. Diese Ejektionsfraktion wurde mit Hilfe der SIMPSON-Methode echokardiographisch bestimmt (s. KAPITEL 3.3.1). Das zweite Kriterium für die Aufnahme in diese Studie war das Vorhandensein aller relevanten echokardiographischen Messparameter (s. KAPITEL 3.3). Als letztes Kriterium musste eine mindestens zwölfmonatige Verlaufsbeobachtung der PatientInnen vorhanden sein. Aufgrund dieser festgelegten Einschlusskriterien war es bei 386 PatientInnen nicht möglich, weitere Untersuchungen durchzuführen. Die jeweiligen Gründe und deren Häufigkeit können TABELLE 4 entnommen werden.

| Ausschlusskriterium                       | Häufigkeit [n] | Prozent [%] |
|---|----------------|-------------|
| Ejektionsfraktion > 50%                   | 50             | 5.8         |
| Unvollständige echokardiographische Daten | 333            | 38.8        |
| Fehlende Verlaufsbeobachtung              | 3              | 0.4         |
| Total                                     | 386            | 45.0        |

**Tabelle 4: Ausschlusskriterien für die weiteren Untersuchungen**

*Bei 386 PatientInnen konnten keine weiteren Untersuchungen durchgeführt werden. Zum größten Teil lag dies daran, dass die echokardiographischen Daten nicht vollständig vorhanden waren. Weitere Gründe waren eine Ejektionsfraktion > 50 % und eine fehlende Verlaufsbeobachtung.*

471 PatientInnen (Alter  $65 \pm 13$  Jahre, Reichweite 18 – 92 Jahre) konnten letztendlich die Einschlusskriterien erfüllen und in die Kohorte aufgenommen werden. Sie bildeten die Grundlage für alle weiteren Untersuchungen und Auswertungen.

Für alle durchgeführten Untersuchungen dieser Beobachtungsstudie liegt eine Unbedenklichkeitsbescheinigung der Ethikkommission der Universität Würzburg vor. Näheres hierzu findet sich in KAPITEL 3.6.

### **3.2. Anamnese, klinische und laborchemische Untersuchung**

Alle PatientInnen wurden im Zuge der regulären Untersuchungen anamnestisch befragt und erhielten eine vollständige körperliche Untersuchung.

Besonderer Wert wurde hierbei auf das Erfassen von kardialen Grunderkrankungen, Komorbiditäten und einer umfassenden Untersuchung des Herz- Kreislaufsystems gelegt.

Die anamnestischen Daten haben es ermöglicht, die Studienpopulation anhand einiger klinischer Charakteristika einzuteilen und Unterschiede zwischen den beiden Gruppen *HFrEF* und *HFmrEF* herauszuarbeiten. Zusätzlich zur Anamnese und klinischen Untersuchung wurden einige laborchemische Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurde besonderer Wert auf die Nierenfunktion, Entzündungsparameter und den Herzinsuffizienzparameter *NT-proBNP* gelegt. Eine Übersicht über die erhobenen Parameter bietet TABELLE 5.

### **3.3. Echokardiographische Untersuchung**

Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden in der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums in Würzburg durchgeführt. Hierfür standen Ultraschallgeräte der Typen *GE Vingmed Vivid 7* oder *IE9* (Horten, Norwegen) zur Verfügung. Die aufgenommenen Bilder und Videosequenzen der Herzen wurden in das Server-Netzwerk der Uniklinik übertragen. Anschließend wurden an Computern der echokardiographischen Ambulanz, mit Hilfe der Software *EchoPAC Version 113*, der Firma GE (Horton, Norwegen) die Messparameter bestimmt.

Die echokardiographische Standarduntersuchung beinhaltete Bildaufnahmen in der parasternalen langen Achse und in der parasternalen kurzen Achse. Hinzu kamen apikale Aufnahmen des Zwei- bzw. Vierkammerblickes. Des Weiteren wurden Bildaufnahmen mit Hilfe der verschiedenen Doppler-Methoden zur funktionellen Untersuchung des Herzens gemacht.



Mithilfe dieser Bildaufnahmen konzentrierte sich unsere Untersuchung auf folgende Messparameter (vgl. Abkürzungsverzeichnis):

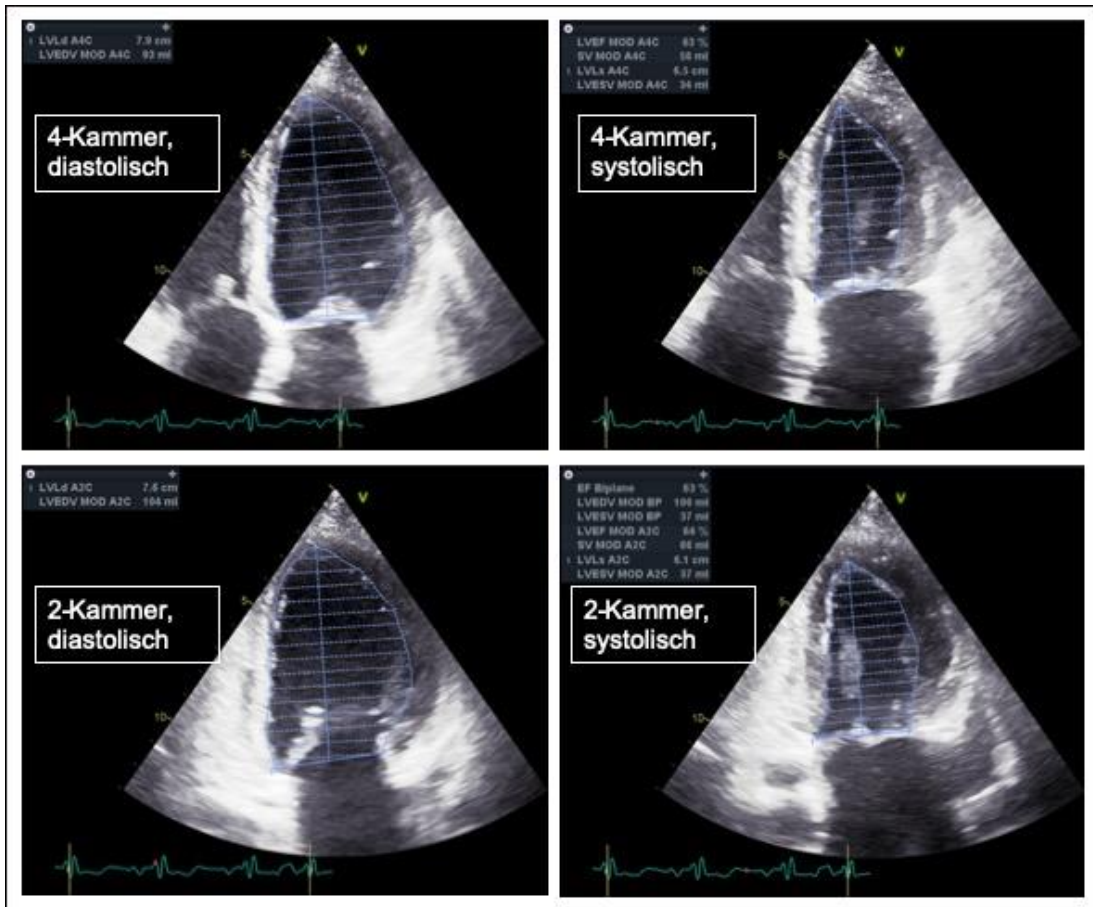
1. Morphologie des linken Herzens (LVEDD, LVESD, LVFS, IVSd, LVPWd, LVMI, LAD, LAA, LAV, LAVi)
2. Morphologie des rechten Herzens (RVD, RAA)
3. Systolische Herzfunktion (LVEF, LVEDV, LVESV, MAPSE, TAPSE)
4. Diastolische Herzfunktion (E-Welle, DT, A-Welle, E/A, E', E/e'<sub>septal</sub>, TRV<sub>max</sub>, ZVD, sPAP)

Diese große Menge an Daten und Messungen ermöglichte eine umfassende Analyse des derzeitigen kardialen Gesamtzustands unseres Kollektivs. In den weiteren Kapiteln soll nun speziell auf die für diese Arbeit relevanten echokardiographischen Parameter eingegangen werden.

### 3.3.1. Ejektionsfraktion nach SIMPSON

Eine mögliche Methode zur Quantifizierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ist die Methode nach SIMPSON. Diese im klinischen Alltag häufig durchgeführte Methode basiert auf der Methode der biplanen Bestimmung der Ejektionsfraktion im standardisierten Zwei- und Vierkammerblick.<sup>36</sup>

Hierfür wird mit Hilfe eines Messcursors enddiastolisch und endsystolisch die Endokardkontur nachgefahren. Dieses Verfahren wird in zwei standardisierten Aufnahmen des Herzens durchgeführt.<sup>32</sup> Zum einen im Vierkammerblick und zum anderen im Zweikammerblick, wie in der ABBILDUNG 5 beispielhaft dargestellt.



**Abbildung 5: Messung der Ejektionsfraktion**

Die vier abgebildeten Darstellungen zeigen die Messung der Ejektionsfraktion in der Messmethode nach SIMPSON. Die obere Bildreihe zeigt einen 4-Kammer Blick in der maximalen diastolischen, wie auch in der maximalen systolischen Herzphase. Die beiden Abbildungen unten zeigen einen 2-Kammer-Blick, ebenfalls in der maximalen diastolischen und systolischen Herzphase.

Wie in ABBILDUNG 5 ebenfalls zu sehen ist, wird die gemessene Fläche durch mehrere querverlaufende Linien in einzelne „Scheibchen“ unterteilt. Aus dieser Darstellung ergibt sich die mathematische Grundlage für diese sog. *Biplane Scheibchen-Summationsmethode nach Simpson*.

Es wird das linksventrikuläre Volumen (LVV) in den zwei Aufnahmen enddiastolisch und endsystolisch über folgende Gleichung berechnet:

$$LVV = \frac{\pi}{4} * \frac{L}{n} \sum (a_i * b_i)$$

|                |   |
|----------------|---|
| LVV            | = Linksventrikuläres Volumen  |
| L              | = linksventrikuläre Länge der Längsachse                                |
| n              | = maximale Anzahl der Scheiben  |
| a <sub>i</sub> | = Durchmesser der jeweiligen auszumessenden Scheiben im Zweikammerblick |
| b <sub>i</sub> | = Durchmesser der jeweiligen auszumessenden Scheiben im Vierkammerblick |

**Formel 2: Berechnung des linksventrikulären Volumens (LVV)<sup>32</sup>**

Mit Hilfe des berechneten linksventrikulären enddiastolischen Volumens und endsystolischen Volumens lässt sich nun die prozentuale Ejektionsfraktion des linken Ventrikels berechnen:

$$LVEF [\%] = \left( \frac{(LVEDV - LVESV)}{LVEDV} \right) * 100$$

|       |   |
|-------|---|
| LVEDV | = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen |
| LVESV | = linksventrikuläres systolisches Volumen     |
| LVEF  | = linksventrikuläre Ejektionsfraktion         |

**Formel 3: Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in %<sup>32</sup>**

### 3.3.2. Flussverhalten über der Mitralklappe ( $E/e'_{septal}$ )

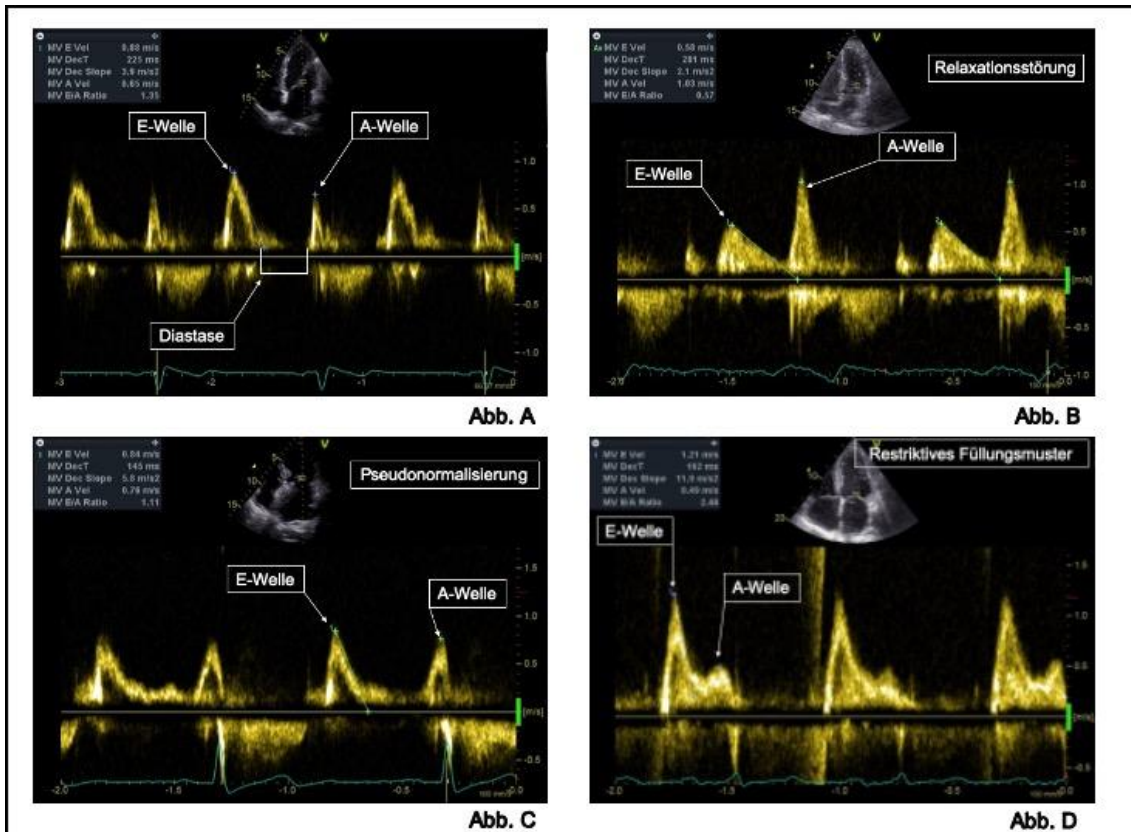
Zur Bestimmung der diastolischen Funktion des linken Herzens werden die Geschwindigkeiten des Blutflusses über der Mitralklappe genutzt, um eine Auskunft über die Füllungsphase des Herzzyklus zu erhalten. Darüber hinaus wird mit Hilfe des gepulsten Gewebe-Doppler-Spektrums der basalen inferoseptalen Myokardgeschwindigkeiten des linken Ventrikels eine zusätzliche Information gewonnen.<sup>32</sup>

Die Diastole im Herzzyklus weist eine frühe Phase der passiven Füllung auf. Hierauf folgt eine Phase der langsamen Füllung oder Diastase, auf welche dann eine dritte aktive Phase folgt, welche durch die atriale Kontraktion gekennzeichnet ist.<sup>32</sup> Dieser Zyklus lässt sich mit Hilfe der Doppler-Echokardiographie abbilden.

Die frühe passive Füllung wird durch die sog. *E-Welle* gekennzeichnet. (E von „early“, engl. *früh*) Der folgende Stillstand des Blutflusses besteht zwischen der E-Welle und der sich anschließenden *A-Welle*, welche durch die atriale Kontraktion charakterisiert ist. (A von „atrial“, engl. *Vorhof*)

Anhand dieser Phasen lassen sich verschiedene Parameter bestimmen, welche sich bei pathologischen Veränderungen der Diastole ebenfalls verändern. Hierzu zählt die maximale Geschwindigkeit der E- und A-Welle, die Dezelerationszeit der E-Welle, das Verhältnis von E zu A und die Gesamtdauer des transmitralen Einstroms.<sup>32</sup>

ABBILDUNG 6A zeigt eine normale Konfiguration der Füllungsphase des linken Ventrikels.<sup>32</sup>



**Abbildung 6: Normalbefund und Veränderungen der Füllungsphase des linken Ventrikels**

Die Abbildung 6A zeigt ein normales diastolisches Füllungsmuster. Abgebildet sind die Flussgeschwindigkeiten über der Mitralklappe. Die charakteristische E-Welle zeichnet die passive Füllungsphase des linken Ventrikels ab. Darauf folgt eine kurze Diastase, in welcher kein Blut über die Mitralklappe fließt. Als letztes kommt es durch die Kontraktion der Vorhöfe zu einer weiteren Füllung des linken Ventrikels (A-Welle). Die Abbildungen 6B-D zeigen verschiedene pathologische Veränderungen in der diastolischen Füllungsphase. Einzelheiten hierzu finden sich im Text.

Es können drei Schweregrade der diastolischen Dysfunktion unterschieden werden. Grad I stellt sich als eine isolierte Relaxationsstörung dar. Durch eine höhere Steifigkeit des linken Ventrikels kommt es zu einer Verlangsamung der Diastole, was zu einer Verlangsamung der passiven Einflussgeschwindigkeit der E-Welle führt. Durch den geringeren passiven Einstrom nehmen die A-Welle und die damit verbundene atriale Kontraktion zu.<sup>32</sup> ABBILDUNG 6B zeigt die Umkehr der E und A Kurven und damit eine Relaxationsstörung.

Der zweite Grad der diastolischen Dysfunktion wird als Pseudonormalisierung beschrieben. Durch die zunehmende Einschränkung des Füllungsverhaltens des linken Ventrikels kommt es zur Hypertrophie und Dilatation des linken Atriums. Hierdurch nimmt die Effektivität der Füllung durch die A-Welle wieder ab. Es kommt, wie in

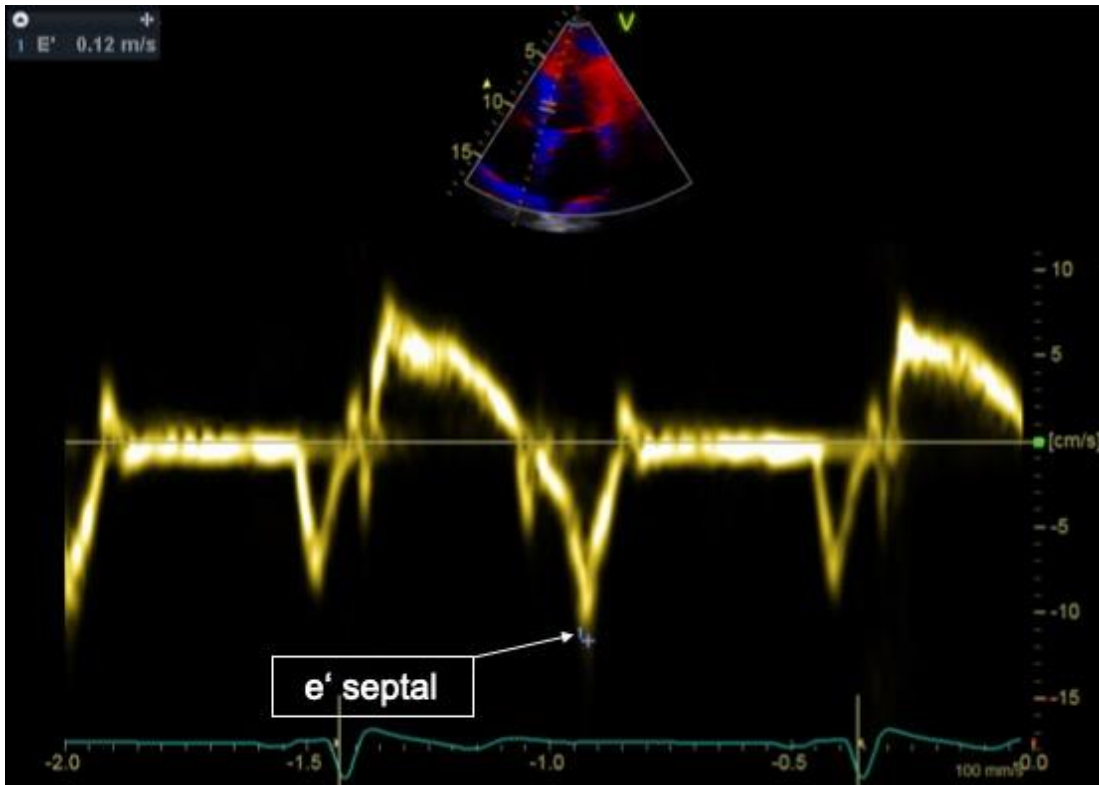
ABBILDUNG 6C zu sehen ist, zu einem „pseudonormalen“ Flussspektrum über der Mitralklappe.<sup>32</sup>

Der dritte und letzte Grad zeigt sich als restriktives Füllungsmuster. ABBILDUNG 6D zeigt, dass die Füllung des linken Ventrikels nun so stark behindert ist, dass es zu einem steilen Anstieg der E-Welle kommt. Durch die starke Druckerhöhung ist das linke Atrium überfordert und kann durch seine Kontraktion keinen Beitrag mehr zur Füllung des linken Ventrikels leisten. Die A-Welle verschwindet mit zunehmender diastolischer Dysfunktion und ist nur noch gering abgrenzbar.<sup>32</sup>

Eine zusätzliche Analysemöglichkeit, welche wir genutzt haben, ist der gepulste Gewebe-Doppler, welcher am septalen Ring der Mitralklappe gemessen wird. Er stellt eine weitere Untersuchungsmöglichkeit der diastolischen Herzfunktion dar.<sup>32</sup>

Hierzu wird der Messcursor im Myokardgewebe an der septalen und lateralen Seite angelegt. Gemessen wird nun die Geschwindigkeit, mit welcher sich das Myokard in der Kontraktionsphase des Herzzyklus bewegt. Es entsteht eine spezifische Kurvenform mit zwei Peaks, welche als E' und A' bezeichnet werden. Diese zwei Peaks liegen auf der zeitlichen Achse ungefähr auf Höhe der transmitralen E- und A-Welle.<sup>32</sup>

Eine Schweregradeinteilung der diastolischen Funktion kann anhand der Veränderung der maximalen Geschwindigkeit der e'-Welle erfolgen. Eine Abschätzung des linksventrikulären Druckes kann mit Hilfe des Verhältnisses E zu e' erfolgen.<sup>32</sup> ABBILDUNG 7 zeigt die Bestimmung von e' in einem gepulsten Gewebe-Doppler-Bild.

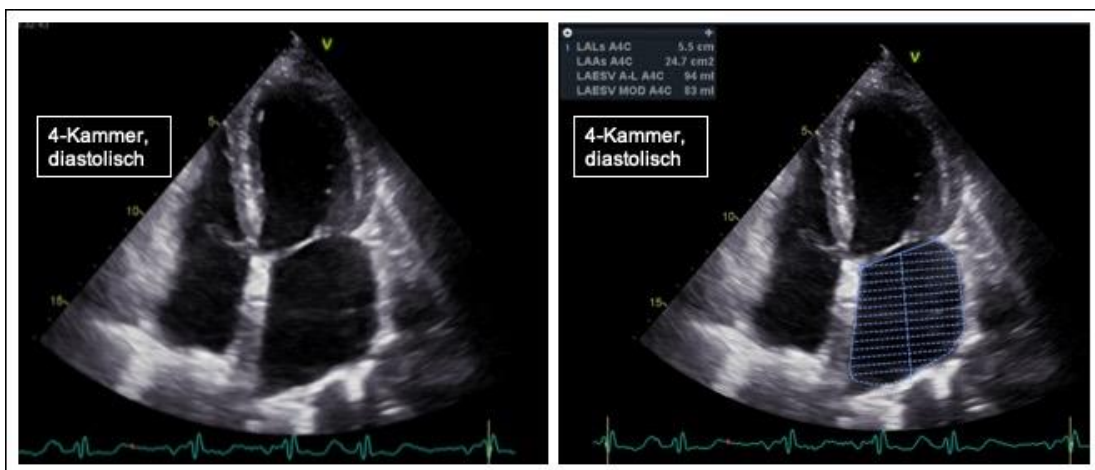


**Abbildung 7: Messung von e'septal im gepulsten Gewebedoppler**

Der Messcursor im gepulsten Gewebedoppler wird auf den septalen Teil des Myokards gelegt. Das Flusspektrum zeigt die Geschwindigkeit der Myokardbewegung im Herzzyklus. Der e' Peak entspricht zeitlich der E-Welle im diastolischen Flusspektrum.

### 3.3.3. Linksatrialer Volumen Index (LAVi)

Die Volumenbestimmung des linken Atriums wurde in einer apikalen Aufnahme im Vierkammerblick enddiastolisch durchgeführt, wie in ABBILDUNG 8 zu sehen ist.



**Abbildung 8: Bestimmung des linksatrialen Volumens**

Im linken Bild wird das linke Atrium im 4-Kammer Blick in der diastolischen Herzphase dargestellt. Die Messung des linksatrialen Volumens wird im rechten Bild dargestellt. Gemessen wird ebenfalls in der enddiastolischen Phase. Berechnet wird das linksatriale Volumen mit Hilfe der Methode nach SIMPSON.

Hierfür wurde der innere Rand des Endokards umfahren und das Volumen mit Hilfe der biplanen Simpsons-Methode berechnet. Die Berechnung erfolgte mit der Scheibchen-Summationsmethode.<sup>32</sup> Um eine bessere Vergleichbarkeit der Werte zu schaffen, wurde das Volumen des linken Atriums auf die Körperoberfläche (BSA) bezogen und der linksatriale Volumen Index (LAVi) berechnet:

$$LAVi = \frac{LA \text{ Volumen}}{BSA}$$

|            |                              |
|------------|------------------------------|
| LAVi       | = linksatrialer Volumenindex |
| LA Volumen | = Linksatriales Volumen      |
| BSA        | = Body Surface Area          |

**Formel 4: Berechnung des linksatrialen Volumenindexes**

Zur Berechnung der BSA wurde folgende Formel benutzt:

$$BSA = \frac{1}{6} * (\text{Gewicht} * \text{Größe})^{0.5} [m^2]$$

**Formel 5: Berechnung der Body-Surface-Area<sup>37</sup>**

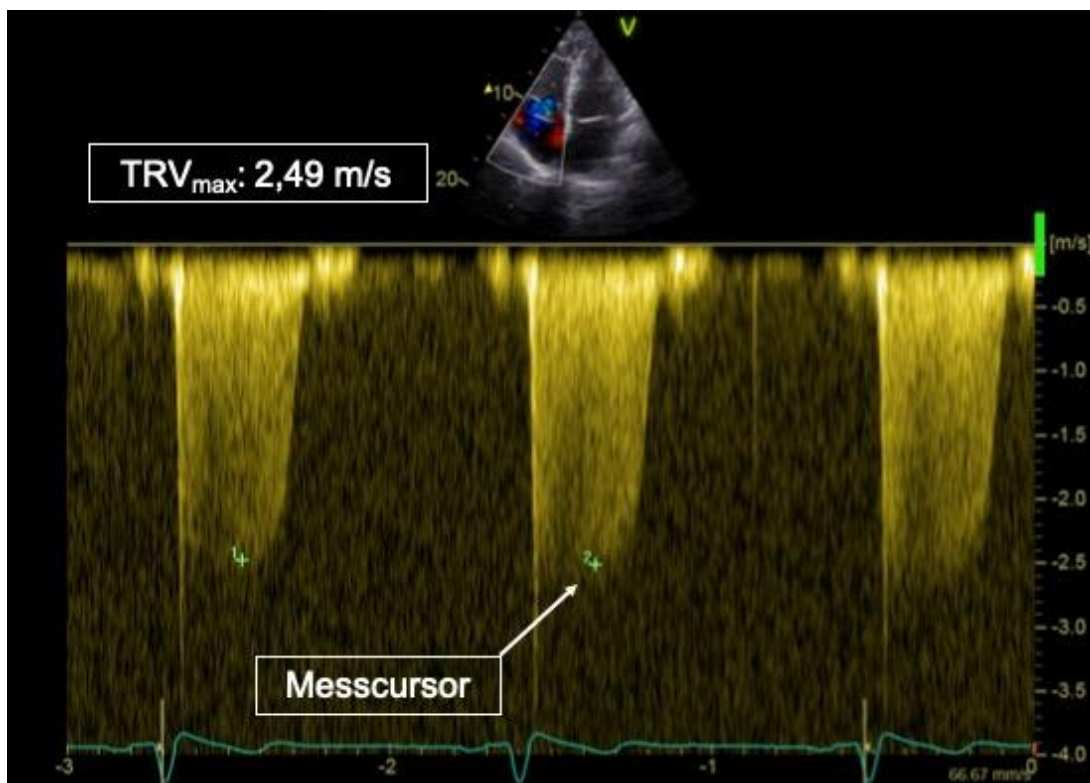
### 3.3.4. Morphologie und Funktion des rechten Herzens (TRV<sub>max</sub>)

Die morphologische Untersuchung des rechten Herzens beinhaltete die Untersuchung drei verschiedener Messparameter. Als erstes wurde der Durchmesser des rechten Ventrikels an zwei Stellen gemessen. Zum einen an der Basis auf Höhe der Trikuspidalklappe, zum anderen in der Mitte zwischen der Trikuspidalklappe und der Spitze des Ventrikels.

Die zweite echokardiographische Untersuchung diente zur Darstellung des rechten Atriums. Hierzu wurden mit Hilfe eines Messcursors die Umrisse des Endokards des rechten Atriums nachgefahren und die Fläche bestimmt.

Diese rein morphologischen Daten des rechten Herzens wurden durch den Funktionsparameter TRV<sub>max</sub> ergänzt. TRV<sub>max</sub> gibt die Geschwindigkeit der Regurgitation des Blutvolumens über der Trikuspidalklappe an. Dieser Parameter gilt als Indiz für eine Volumenbelastung des rechten Herzens. Nachgewiesen werden kann, dass die Trikuspidalklappe nicht mehr richtig dichthält und Blutvolumen ins rechte Atrium

zurückfließt. In der Echokardiographie wird dieser Parameter mit Hilfe des *cw-Dopplers* bestimmt. Hierzu wird der Messcursor am Maximum der Flusskurve angelegt.<sup>38</sup> ABBILDUNG 9 zeigt eine solche Messung und das charakteristische Flussspektrum des Blutvolumens.



**Abbildung 9: Messung von  $TRV_{max}$**

Gezeigt ist ein typisches Flussspektrum über der Trikuspidalklappe im *cw-Doppler*. Durch Aufsetzen des Messcursors an der Stelle mit der maximalen Strömungsgeschwindigkeit wird gemessen. In diesem Fall wurde eine Regurgitation über der Trikuspidalklappe von 2,49 m/s gemessen.

### 3.3.5. Zusammenhang der echokardiographischen Parameter

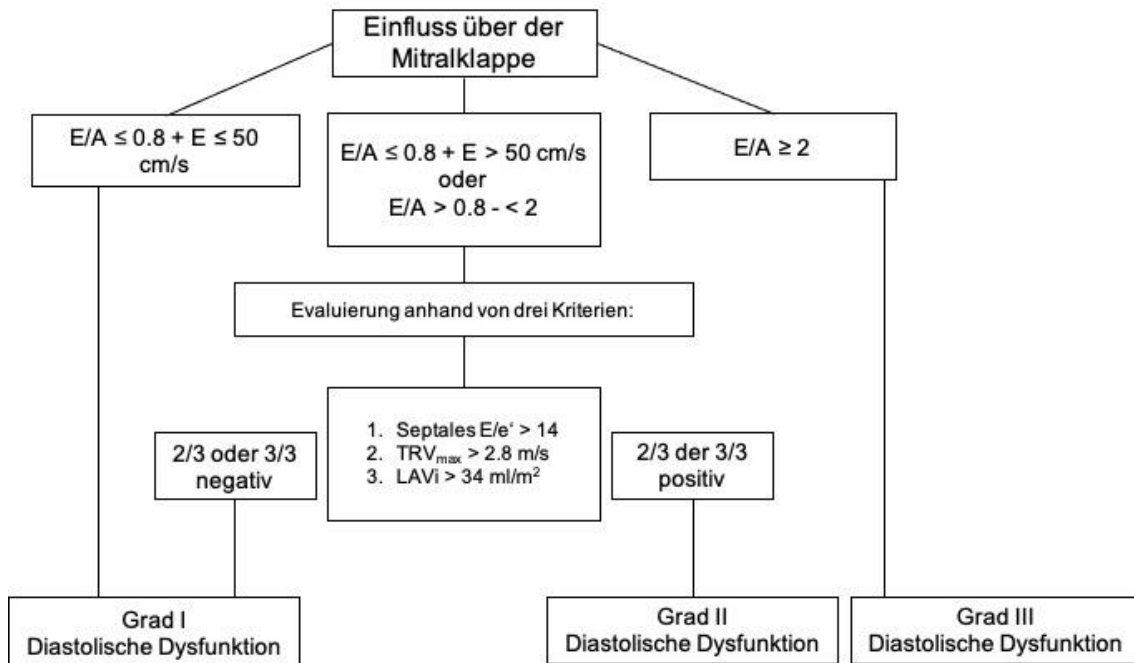
Um die Kohorte in die zwei Gruppen *HFrEF* und *HFmrEF* einteilen zu können, wurde eine zuverlässige und reproduzierbare Methode benötigt, um die Ejektionsfraktion zu bestimmen. Hierzu wurde die Methode nach SIMPSON gewählt, da sie sich in den meisten Arbeiten in der Literatur etabliert hat.<sup>36</sup>

Die folgenden echokardiographischen Untersuchungen sollten möglichst gut den Zustand des Herzens während der Diastole beschreiben und es sollte geschaut werden, ob die bestimmten Parameter weitere prognostische Informationen enthielten.

Hierzu wurde sich an der aktuellen Empfehlung der ESC für die Beurteilung der diastolischen Herzfunktion orientiert.<sup>34</sup>



ABBILDUNG 10 stellt die aktuelle Vorgehensweise zur Evaluation der diastolischen Dysfunktion bei PatientInnen mit einer Ejektionsfraktion von  $< 50\%$  dar.<sup>34</sup>



**Abbildung 10: Einteilung der diastolischen Dysfunktion**

Die Abbildung zeigt die Evaluation einer diastolischen Dysfunktion bei PatientInnen mit einer Ejektionsfraktion  $< 50\%$ . Die drei Kriterien  $E/e'$ ,  $TRV_{max}$  und  $LAVi$  stellen eine Entscheidungshilfe für PatientInnen dar, bei denen anhand des  $E/A$ -Verhältnisses keine eindeutige Aussage über den Schweregrad der diastolischen Dysfunktion getroffen werden konnte. Diese Empfehlungen stammen von der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie und der europäischen Gesellschaft für kardiovaskuläre Bildgebung.<sup>34</sup>

Die Abbildung zeigt drei Kriterien ( $E/e'$ ,  $TRV_{max}$  und  $LAVi$ ) für die Evaluation der diastolischen Funktion. Diese Parameter wurden in dieser Arbeit auf ihre prognostische Relevanz bei PatientInnen mit einer  $EF < 50\%$  untersucht.

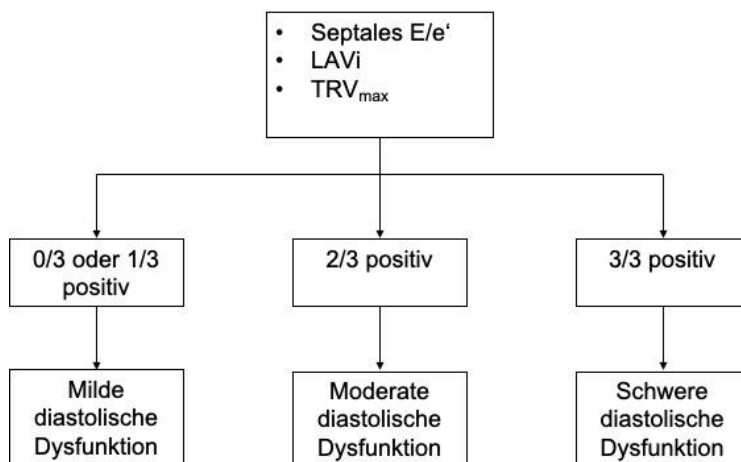
Ebenfalls aus dieser Leitlinie übernommen wurden die Grenzwerte, bei denen ein Patient oder eine Patientin einen abnormen Wert hatte und dementsprechend eine diastolische Dysfunktion aufwies.

Für  $E/e'$  lag dieser bei  $> 14$ , für die  $TRV_{max}$  bei  $> 2,8\text{ m/s}$  und für den  $LAVi$  bei  $> 34\text{ ml/m}^2$ .

### 3.3.6. Gruppenbildung anhand der diastolischen Dysfunktion

Basierend auf den drei oben genannten untersuchten Parametern wurden die PatientInnen für die abschließende Analyse in drei Gruppen unterteilt. PatientInnen mit einem oder keinem positiven Parameter wurden in die Gruppe „milde diastolische

Dysfunktion“, PatientInnen mit 2 von 3 positiven Parametern in die Gruppe „*moderate diastolische Dysfunktion*“ und PatientInnen mit 3 von 3 positiven Parametern in die Gruppe „*schwere diastolische Dysfunktion*“ eingeschlossen (siehe ABBILDUNG 11).



**Abbildung 11: Einteilung nach Schwere der diastolischen Dysfunktion**

Anhand der drei untersuchten diastolischen Parameter wurden drei Gruppen gebildet, welche die Schwere der diastolischen Dysfunktion darstellen.

Die gebildeten Gruppen wurden anschließend untersucht und es wurde geschaut, ob die PatientInnen mit einer diastolischen Dysfunktion eine schlechtere Überlebensprognose hatten.

### 3.4. Verlaufsbeobachtung

Die untersuchten PatientInnen wurden für mindestens zwölf Monate nachbeobachtet. Endpunkt der Untersuchungen war der Tod oder eine durchgeführte Herztransplantation.

Die Nachbeobachtung der StudienteilnehmerInnen fand auf verschiedenen Wegen statt. Zum einen wurde im Datenarchiv des Universitätsklinikum Würzburg geschaut, ob ein weiterer Termin in der kardiologischen Ambulanz mit einem Mindestabstand von zwölf Monaten zur ersten Untersuchung wahrgenommen wurde.

Eine weitere Möglichkeit war es, mit Hilfe der HausärztInnen oder der betreuenden niedergelassenen KardiologInnen der PatientInnen, Daten zur Verlaufsbeobachtung zu bekommen.

Die dritte Option, welche genutzt wurde, um eine ausreichende Verlaufsbeobachtung zu erhalten, war ein telefonischer Anruf bei den PatientInnen.

Mit diesen Mitteln konnten von fast allen StudienteilnehmerInnen Verlaufsbeobachtungen ermittelt werden. Lediglich drei TeilnehmerInnen mussten ausgeschlossen werden, da es nicht möglich war Daten über deren Gesundheitszustand zu erlangen.

### **3.5. Statistische Auswertungen**

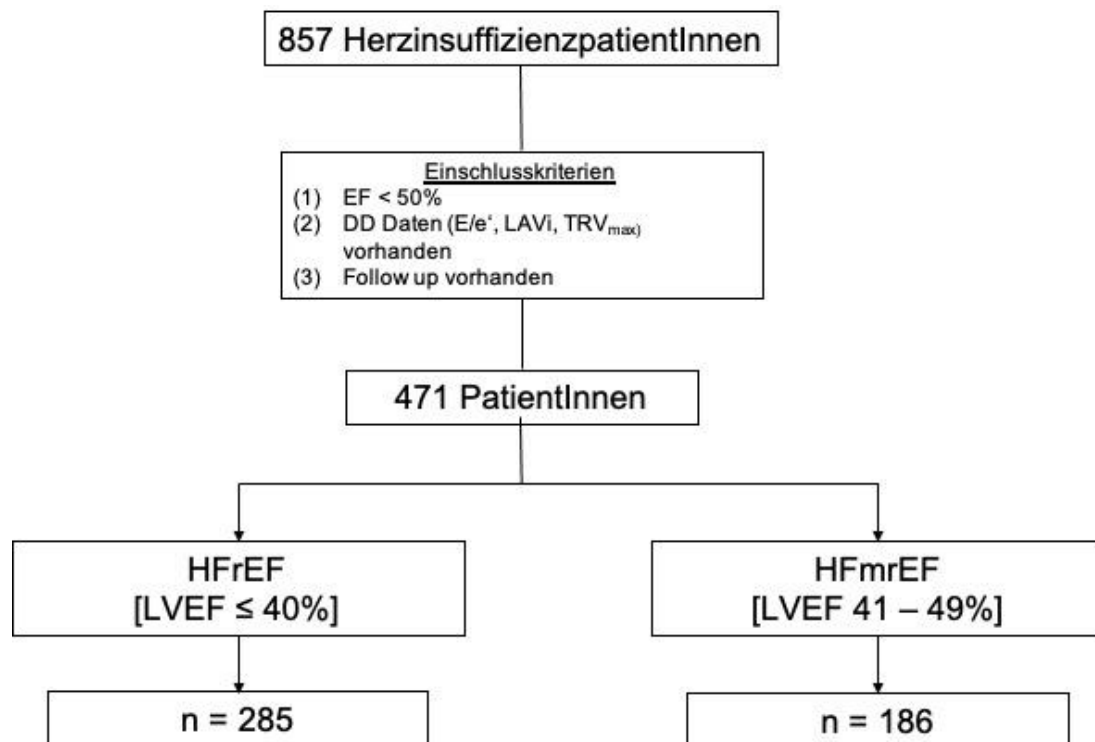
Um alle erfassten Daten der StudienteilnehmerInnen sammeln zu können, wurde eine Tabelle erstellt, in der alle relevanten Daten gespeichert werden konnten.

Die statistischen Auswertungen wurden im Anschluss mit Hilfe der Analysesoftware SPSS in der Programmversion 24 für Windows vom Hersteller IBM (IBM, Armonk, NY) durchgeführt.

#### **3.5.1. Einteilung der Studienpopulation in die Hauptgruppen**

Zu Beginn der statistischen Auswertungen wurden die StudienteilnehmerInnen in zwei Untersuchungsgruppen eingeteilt. Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Untersuchungen waren zum einen die in der Baseline Untersuchung bestimmte Ejektionsfraktion unter 50 %, zum anderen mussten die diastolischen Messparameter und ein Follow up von mindestens einem Jahr vorhanden sein.

In allen weiteren Auswertungen wurden diese zwei Gruppen *HFrEF* und *HFmrEF* gegenübergestellt und miteinander verglichen. Das Schaubild in ABBILDUNG 12 zeigt schematisch die erfolgte Einteilung der beiden Gruppen und die benötigten Einschlusskriterien.



**Abbildung 12: Einteilung des Patientenkollektivs in die beiden Hauptgruppen**

Nachdem die Einschlusskriterien erfüllt wurden, konnten 471 PatientInnen in die Untersuchungen eingeschlossen werden. Weiter eingeteilt wurde anhand der gemessenen Ejektionsfraktion in die beiden Gruppen HFrEF und HFmrEF.

### 3.5.2. Charakterisierung der zwei Studiengruppen

Nach der Einteilung in die zwei Hauptuntersuchungsgruppen, wurden die erhobenen Daten statistisch untersucht. Für die Auswertung der einzelnen Parameter wurden bei der Analyse unterschiedliche Verfahren angewendet. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Median mit Interquartilsabstand angegeben.

Danach wurden die Parameter zwischen den zwei Untersuchungsgruppen verglichen und geschaut, ob signifikante Unterschiede bestehen. TABELLE 5 zeigt, welche klinischen und echokardiographischen Parameter untersucht wurden.

Alle Parameter wurden durch anamnestische, klinische, laborchemische und echokardiographische Untersuchungen erhoben.

Beim Vergleich von kontinuierlichen Variablen zwischen den zwei Studiengruppen wurde auf die jeweilige Verteilung der Werte geachtet. Bei einer Normalverteilung der zu

untersuchenden Variable wurden mit Hilfe des *ungepaarten t-Testes* die Mittelwerte der zwei Untersuchungsgruppen verglichen. Variablen, welche eine schiefe Verteilung aufwiesen, wurden mit nichtparametrischen Tests untersucht. In diesen Fällen wurde sich des *Mann-Whitney-U-Testes* bedient.

Kategorische Variablen, wurden mit Hilfe des *Chi-Square* oder mit dem *exakten Test nach Fischer* verglichen.

| Untersuchter Parameter                         |                     |                   | Echokardiographische Parameter |                   |                  |
|--|---------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|------------------|
|  | Parameter           | Einheit           |                                | Parameter         | Einheit          |
| Allgemein                                      | Alter               | Jahren            | Herzmorphologie                | LVEDD             | mm               |
|  | Geschlecht          | Anteil in %       |                                | IVSd              | mm               |
|  | BMI                 | Kg/m <sup>2</sup> |                                | LVPWd             | mm               |
|  | NYHA-Klasse         | Anteil in %       |                                | LVMi              | g/m <sup>2</sup> |
| Kardiologische Risikofaktoren & Komorbiditäten | Übergewicht         | Anteil in %       | LAD                            | mm                |                  |
|  | Hyperlipidämie      |                   | LAA                            | cm <sup>2</sup>   |                  |
|  | Bluthochdruck       |                   | RVD <sub>basal</sub>           | mm                |                  |
|  | Diabetes mellitus   |                   | RVD <sub>mid</sub>             | mm                |                  |
|  | Raucherstatus       |                   | RAA                            | cm <sup>2</sup>   |                  |
|  | Hyperurikämie       |                   | Diastolische Funktion          |                   |                  |
|  | Anämie              |                   | LAVi                           | ml/m <sup>2</sup> |                  |
|  | Nierenfunktion      |                   | E wave                         | cm/s              |                  |
|  | KHK                 |                   | Dezelerationszeit (DT)         | ms                |                  |
|  | PCI Eingriff        |                   | E/A                            | dimensionslos     |                  |
| Blutparameter                                  | Kreatinin           | mg/dl             | e <sub>septal</sub>            | cm/s              |                  |
|  | eGFR                | ml/min/1.73m      | E/e <sub>septal</sub>          | dimensionslos     |                  |
|  | C-reaktives Protein | mg/dl             | TRV <sub>max</sub>             | m/s               |                  |
|  | NT-proBNP           | pg/ml             | sPAP                           | mmHg              |                  |
|  |                     |                   | Systolische Funktion           |                   |                  |
|  |                     |                   | LVEF                           | %                 |                  |
|  |                     |                   | LVEDV                          | ml                |                  |
|  |                     |                   | LVESV                          | ml                |                  |
|  |                     |                   | TAPSE                          | mm                |                  |
|  |                     |                   | MAPSE <sub>septal</sub>        | mm                |                  |
|  |                     |                   | MAPSE <sub>lateral</sub>       | mm                |                  |

**Tabelle 5: Untersuchte Parameter**

Gezeigt sind alle untersuchten Patientenparameter. Auf der linken Seite sind alle Daten aus der Anamneseerhebung und klinischen Untersuchung zu finden. Rechts sind Parameter, welche durch die echokardiographische Untersuchung gewonnen wurden.

### 3.5.3. Analyse der Überlebenszeiten

Die Hauptaufgabe dieser Arbeit war es, diastolische echokardiographische Parameter auf deren Vorhersagekraft für das Gesamtüberleben der Patienten zu untersuchen.

Hierfür wurde das *Verfahren nach Kaplan-Meier* verwendet, welches spezifisch untersucht, ob bei einem Patienten ein Ereignis (Tod) in einem definierten Zeitraum eintritt. Problematisch am Verfahren nach *Kaplan-Meier* ist, dass immer nur eine Variable bezogen auf ein bestimmtes Ereignis untersucht werden kann. Weitere Störfaktoren werden in den Untersuchungen nicht berücksichtigt.<sup>39</sup>

Aus diesem Grund wurden die Untersuchungen mit Hilfe von *Cox-Regressionsanalysen* erweitert. Durch dieses Verfahren können mehrere Variablen, wie das Alter oder das Geschlecht der ProbandInnen und deren Einfluss auf die Überlebenszeit beachtet werden. Die nun unabhängig von Störfaktoren durchgeführten Untersuchungen wurden mit Hilfe von *Hazard-Raten* und dem zugehörigen *95 %-Konfidenzintervall* angegeben.

### **3.6. Ethische Aspekte dieser Arbeit**

#### **3.6.1. Votum der Ethikkommission der Universität Würzburg**

Ein Antrag auf ein Unbedenklichkeitsschreiben zu den Vorhaben dieser Studie wurde der Ethik-Kommission der Universität Würzburg vorgelegt. Am 19.11.2018 bescheinigte die Kommission die Unbedenklichkeit des Vorhabens. Dieser Bescheid kann unter dem Aktenzeichen *20181106 01* bei der Ethik-Kommission der Universität Würzburg eingesehen werden.

#### **3.6.2. Eintrag im klinischen Studienregister Clinicaltrials**

Um diese Arbeit und die weiteren Ergebnisse aus unseren Untersuchungen öffentlich zugänglich zu machen und möglichst transparent zu arbeiten, wurde die Studie in dem Studienregister *clinicaltrials.gov* eingetragen. Diese Datenbank wurde von der US-amerikanischen *National Library of Medicine* und dem *National Institute of Health* bereitgestellt. Mit Hilfe der NCT-Nummer *NCT03966729* kann der Eintrag online eingesehen werden.

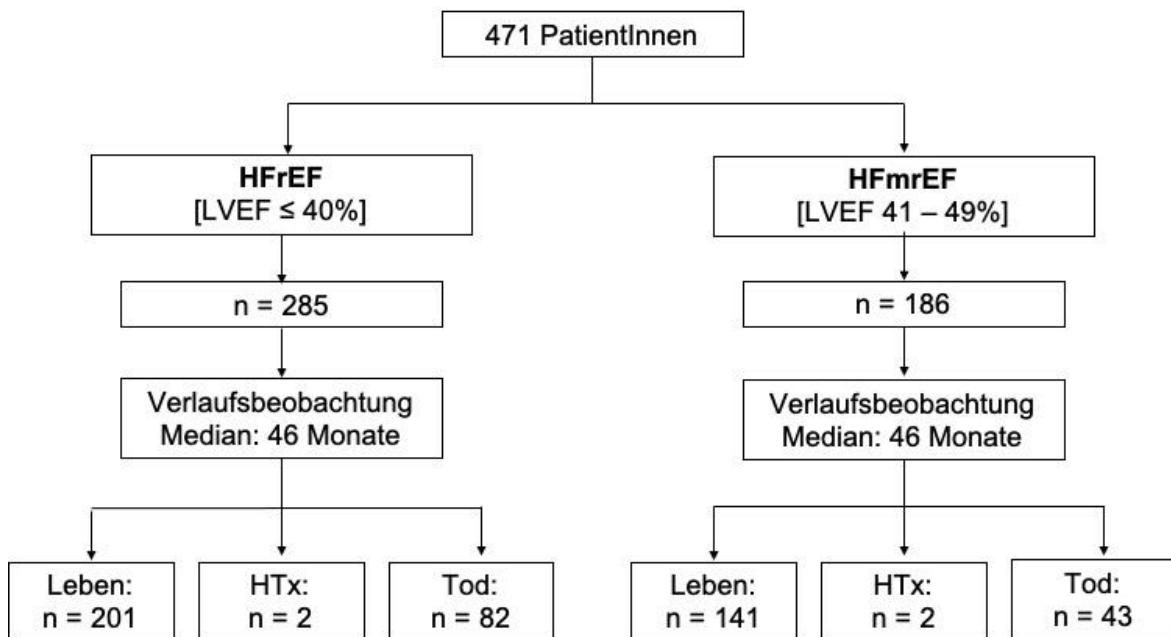
## 4. Ergebnisse

### 4.1. Klinische Charakteristika der Studienpopulation

Nach der Einteilung der StudienteilnehmerInnen in die beiden Gruppen *HFrEF* und *HFmrEF* anhand ihrer Ejektionsfraktion in der Baseline-Untersuchung wurden die beiden Gruppen weiter charakterisiert. Von 857 gescreenten PatientInnen konnten 471 PatientInnen eingeschlossen werden.

Die *HFrEF*-Gruppe umfasste 285 PatientInnen und die *HFmrEF*-Gruppe 186 PatientInnen.

Alle StudienteilnehmerInnen wurden durchschnittlich 46 Monate nachbeobachtet. In der *HFrEF*-Gruppe lebten nach Abschluss der Verlaufsbeobachtung noch 201 PatientInnen. Zwei PatientInnen erhielten eine Herztransplantation und 82 PatientInnen starben in dieser Zeit. In der *HFmrEF*-Gruppe lebten nach durchschnittlich 46 Monaten Verlaufsbeobachtung noch 141 PatientInnen, zwei wurden transplantiert und 43 PatientInnen starben. In ABBILDUNG 13 ist das Follow up der PatientInnen dargestellt.



**Abbildung 13: Hauptgruppen und Follow-up**

Die abgebildete Flow-chart zeigt das anschließende follow up der PatientInnen. Die 471 eingeschlossenen PatientInnen wurden auf die Gruppen *HFrEF* ( $n = 285$ ) und *HFmrEF* ( $n = 186$ ) aufgeteilt. Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 46 Monaten starben in der *HFrEF*-Gruppe 82 PatientInnen und zwei PatientInnen wurden herztransplantiert. In der *HFmrEF*-Gruppe sind 43 PatientInnen gestorben und ebenfalls zwei PatientInnen wurden herztransplantiert. HTx = Herztransplantation

TABELLE 6 zeigt die allgemeinen Charakteristika der zwei Patientengruppen *HFrEF* und *HFmrEF* im Vergleich. Die Tabelle gliedert sich in drei Abschnitte. Im ersten Abschnitt werden die allgemeinen Patientencharakteristika, wie Alter, Geschlecht und Gewicht untersucht. Der zweite Abschnitt der Tabelle zeigt die kardiologischen Risikofaktoren der PatientInnen und verschiedene Komorbiditäten. Im dritten Abschnitt sind die untersuchten Blutparameter im Vergleich zwischen den beiden Gruppen dargestellt.

TABELLE 7 zeigt die untersuchten echokardiographischen Parameter der beiden Gruppen im Vergleich. Auch hier findet sich eine Dreiteilung der Tabelle. Der obere Abschnitt zeigt Parameter, welche die beiden Untersuchungsgruppen in Bezug auf ihre Herzmorphologie vergleicht. Der zweite Teil untersucht diastolische Herzparameter. Im letzten Abschnitt der Tabelle werden die systolischen Herzparameter untersucht.

In Bezug auf Alter, Geschlecht, Gewicht und eine vorhandene NYHA-Klasse III-IV, zeigten die beiden Patientenkohorten keinen signifikanten Unterschied. In der *HFrEF*-Gruppe waren die PatientInnen durchschnittlich 65 Jahre ( $\pm 13$  Jahre) und in der *HFmrEF*-Gruppe 66 Jahre ( $\pm 13$  Jahre) alt ( $p = 0,428$ ). Der Anteil an männlichen Studienteilnehmern war in beiden Patientenkohorten hoch, und nicht signifikant unterschiedlich. In der *HFrEF*-Gruppe waren 76,8 % männliche Studienteilnehmer und in der *HFmrEF*-Gruppe 80,6 % ( $p = 0,327$ ).

Die untersuchten kardiologischen Risikofaktoren und Komorbiditäten verteilten sich in beiden Gruppen gleichmäßig. Unterschiede zeigten sich allerdings in der *HFmrEF*-Gruppe in Bezug auf das Vorhandensein einer Koronaren Herzkrankheit. Diese lag signifikant häufiger vor (68,3 % vs. 55,4 %,  $p = 0,005$ ). Das hat zur Folge, dass entsprechend häufiger in der *HFmrEF*-Gruppe PCI-Eingriffe durchgeführt wurden (39,2 % vs. 27,8 %,  $p = 0,010$ ).

Außerdem hatten PatientInnen in der *HFrEF*-Gruppe häufiger eine Nierendysfunktion (38,6 % vs. 28,5 %,  $p = 0,024$ ), welche als  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  definiert wurde. Der Laborparameter NT-proBNP war in der *HFrEF*-Gruppe im Vergleich zur *HFmrEF*-Gruppe signifikant erhöht (1729 pg/ml vs. 887 pg/ml,  $p = 0,001$ ). Die restlichen untersuchten Laborparameter (Kreatinin, C-reaktives Protein und eGFR) zeigten keine signifikanten Unterschiede.



Die echokardiographisch gemessenen Parameter wiesen signifikante Unterschiede auf. In Bezug auf die Herzmorphologie zeigten sich zwischen beiden Untersuchungsgruppen Unterschiede. Der Durchmesser des linken Ventrikels in der Diastole (LVEDD) zeigte sich in der *HFrEF*-Gruppe signifikant größer als in der *HFmrEF*-Gruppe (60 mm vs. 56 mm,  $p < 0,001$ ). Außerdem wog der linke Ventrikel bezogen auf das Körpergewicht (LVMI) signifikant mehr bei PatientInnen mit einer HFrEF (124 g/m<sup>2</sup> vs. 114 g/m<sup>2</sup>,  $p = 0,002$ ). Untersuchungen des rechten Herzens zeigten keine deutlichen signifikanten Unterschiede in der Morphologie. Weder die Fläche des rechten Atriums (RAA, 19 cm<sup>2</sup> vs. 19 cm<sup>2</sup>,  $p = 0,259$ ), noch der Durchmesser des rechten Ventrikels (RVD) auf mittlerer Höhe (28 mm vs. 28 mm,  $p = 0,180$ ) waren signifikant unterschiedlich.

Die diastolische Herzfunktion zeigte signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Die Untersuchung der mitralen Flussspektren, über das Verhältnis E/A, zeigte in der *HFrEF*-Gruppe signifikant höhere Werte als in der *HFmrEF*-Gruppe (1,54 vs. 1,19,  $p < 0,001$ ). Ebenfalls zu sehen war, dass die Untersuchung der Regurgitation der Trikuspidalklappe ( $TRV_{max}$ ) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aufwies. Die Regurgitation ist in der *HFrEF*-Gruppe signifikant höher als in der *HFmrEF*-Gruppe (2,7 m/s vs. 2,5 m/s,  $p = 0,006$ ).

Da die Gruppeneinteilung anhand der Ejektionsfraktion getroffen wurde, ist es nicht verwunderlich, dass ebenfalls signifikante Unterschiede in den echokardiographischen Parametern gemessen wurden. So ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), signifikant kleiner in der *HFrEF*-Gruppe (30 % vs. 45 %,  $p < 0,001$ ).

| Allgemeine Parameter  | HFrEF             | HFmrEF           | P-Wert |
|---|-------------------|------------------|--------|
| <b>n</b>  | 285               | 186              |        |
| <b>Alter</b>  | 65 (±13)          | 66 (±13)         | 0.428  |
| <b>männlicher Anteil [n] (%)</b>                                | 219 (76.8%)       | 150 (80.6%)      | 0.327  |
| <b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>                                   | 28 (±5)           | 28 (±5)          | 0.175  |
| <b>NYHA-Klasse III-IV [n] (%)</b>                               | 99 (36.4%)        | 53 (29.9%)       | 0.158  |
| <b>Kardiologische Risikofaktoren und Komorbiditäten [n] (%)</b> |                   |                  |        |
| <b>Übergewicht</b>  | 80 (28.1%)        | 62 (33.3%)       | 0.224  |
| <b>Hyperlipidämie</b>   | 138 (48.9%)       | 101 (54.6%)      | 0.232  |
| <b>art. Bluthochdruck</b>                                       | 219 (77.4%)       | 146 (78.5%)      | 0.777  |
| <b>Diabetes</b>   | 90 (31.9%)        | 54 (29.0%)       | 0.508  |
| <b>Rauchen</b>  | 23 (8.1%)         | 18 (9.7%)        | 0.807  |
| <b>Hyperurikämie</b>  | 75 (26.5%)        | 44 (23.7%)       | 0.488  |
| <b>Anämie</b>   | 82 (31.2%)        | 63 (37.5%)       | 0.176  |
| <b>Nierendysfunktion (eGFR &lt;60 ml/min/1.73qm )</b>           | 110 (38.6%)       | 53 (28.5%)       | 0.024  |
| <b>Koronare Herzkrankheit</b>                                   | 158 (55.4%)       | 127 (68.3%)      | 0.005  |
| <b>PCI</b>  | 79 (27.8%)        | 73 (39.2%)       | 0.010  |
| <b>Koronarerterieller Bypass</b>                                | 47 (16.5%)        | 29 (15.6%)       | 0.783  |
| <b>Schlaganfall/TIA</b>   | 10/13 (3.5%/4.6%) | 7/11 (3.8%/5.9%) | 0.807  |
| <b>COPD</b>   | 44 (15.4%)        | 21 (11.3%)       | 0.202  |
| <b>Bluttests</b>  |                   |                  |        |
| <b>Kreatinin [mg/dl]</b>  | 1.10 (0.90-1.38)  | 1.04 (0.90-1.30) | 0.889  |
| <b>eGFR [ml/min/1.73m<sup>2</sup>]</b>                          | 68 (52-85)        | 74 (57-88)       | 0.102  |
| <b>C-reaktives Protein [mg/dl]</b>                              | 0.75 (0.19-2.26)  | 0.63 (0.19-2.59) | 0.267  |
| <b>NT-proBNP [pg/ml]</b>  | 1729 (671-3749)   | 887 (443-2277)   | 0.001  |

**Tabelle 6: Baseline Charakteristika**

Abgebildet sind alle Patientenparameter, welche anamnestisch oder in den folgenden Untersuchungen erhoben wurden. Aufgeteilt ist die Tabelle in die zwei Gruppen HFrEF und HFmrEF. Die dritte Spalte zeigt anhand der bestimmten p-Werte, ob signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen existieren.

| Parameter                     | HFrEF        | HFmrEF       | p-Wert |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------|
| n                             | 285          | 186          | -      |
| <b>Herzmorphologie</b>        |              |              |        |
| LVEDD [mm]                    | 60 (±9)      | 56 (±7)      | <0.001 |
| IVSd [mm]                     | 9.5 (±1.9)   | 10.1 (±1.8)  | <0.001 |
| LVPWd [mm]                    | 9.7 (±2.0)   | 10.2 (±2.1)  | 0.020  |
| LVMi [g/m <sup>2</sup> ]      | 124 (±33)    | 114 (±33)    | 0.002  |
| LAD [mm]                      | 43 (±6)      | 41 (±6)      | 0.013  |
| LAA [cm <sup>2</sup> ]        | 24 (±6)      | 23 (±8)      | 0.127  |
| RVD_basal [mm]                | 37 (±8)      | 36 (±6)      | 0.051  |
| RVD_mid [mm]                  | 28 (±7)      | 28 (±6)      | 0.180  |
| RAA [cm <sup>2</sup> ]        | 19 (±6)      | 19 (±6)      | 0.259  |
| <b>Diastolische Funktion</b>  |              |              |        |
| LAVi [ml/m <sup>2</sup> ]     | 41 (±17)     | 37 (±23)     | 0.062  |
| E wave [cm/s]                 | 85 (±30)     | 77 (±28)     | 0.004  |
| Dezelerationszeit (DT) [ms]   | 158 (±62)    | 207 (±69)    | <0.001 |
| E/A                           | 1.54 (±0.88) | 1.19 (±0.71) | <0.001 |
| e' <sub>septal</sub> [cm/s]   | 4.7 (±1.7)   | 5.3 (±1.9)   | <0.001 |
| E/e' <sub>septal</sub>        | 20.8 (±11.5) | 16.0 (±7.3)  | <0.001 |
| TRV <sub>max</sub> [m/s]      | 2.7 (±0.7)   | 2.5 (±0.6)   | 0.006  |
| sPAP [mmHg]                   | 36 (±15)     | 32 (±13)     | 0.002  |
| <b>Systolische Funktion</b>   |              |              |        |
| LVEF [%]                      | 30 (±7)      | 45 (±3)      | <0.001 |
| LVEDV [ml]                    | 159 (±57)    | 120 (±37)    | <0.001 |
| LVESV [ml]                    | 112 (±48)    | 66 (±21)     | <0.001 |
| TAPSE [mm]                    | 17.2 (±5.2)  | 19.2 (±5.6)  | <0.001 |
| MAPSE <sub>septal</sub> [mm]  | 7.0 (±2.5)   | 8.8 (±2.8)   | <0.001 |
| MAPSE <sub>lateral</sub> [mm] | 9.2 (±2.6)   | 10.9 (±3.0)  | <0.001 |

**Tabelle 7: Echokardiographische Charakteristika**

Die Tabelle zeigt alle gemessenen echokardiographischen Parameter. Aufgeteilt wurde die Tabelle in drei große Kategorien: Herzmorphologie, diastolische Funktion und systolische Funktion. Verglichen wurden wieder die Gruppen HFrEF und HFmrEF. In der dritten Spalte kann abgelesen werden, ob signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden.

## 4.2. Diastolische Dysfunktion und Langzeitüberleben

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Hauptuntersuchungen dieser Arbeit dargestellt. Die drei diastolischen Parameter wurden dahingehend untersucht, ob sie prognostische Informationen enthalten.

### 4.2.1. Untersuchung des Parameters $E/e'_{\text{septal}}$

Mit Hilfe von Cox-Regressionsanalysen wurde der echokardiographisch gemessene Parameter  $E/e'_{\text{septal}}$  untersucht. Die beiden Patientengruppen *HFrEF* und *HFmrEF* wurden innerhalb ihrer Untersuchungsgruppen anhand ihres gemessenen  $E/e'_{\text{septal}}$  eingeteilt. Der Cut-off-Wert lag bei  $E/e'_{\text{septal}} > 14$ . (vgl. ABBILDUNG 14).

In der *HFrEF*-Gruppe zeigte sich eine signifikant höhere Todesrate (36,7 % vs. 15,5 %), bei PatientInnen mit einem  $E/e'_{\text{septal}} > 14$ . Diese PatientInnen hatten ein mehr als doppelt so großes Risiko in der Beobachtungszeit zu sterben, als PatientInnen mit einer  $E/e'_{\text{septal}} < 14$  (HR = 2,13, 95 % KI = 1.21 – 3.75,  $p = 0.009$ ).

In der *HFmrEF*-Gruppe konnte dieser Zusammenhang nicht hergestellt werden. Der Parameter  $E/e'_{\text{septal}}$  enthielt keine prognostischen Informationen bezogen auf das Gesamtüberleben (28,7 % vs. 19,6 %, HR = 1.17, 95 % KI = 0.64 – 2.51,  $p = 0.607$ ).

### 4.2.2. Untersuchung des Parameters Left Atrial Volume Index (LAVi)

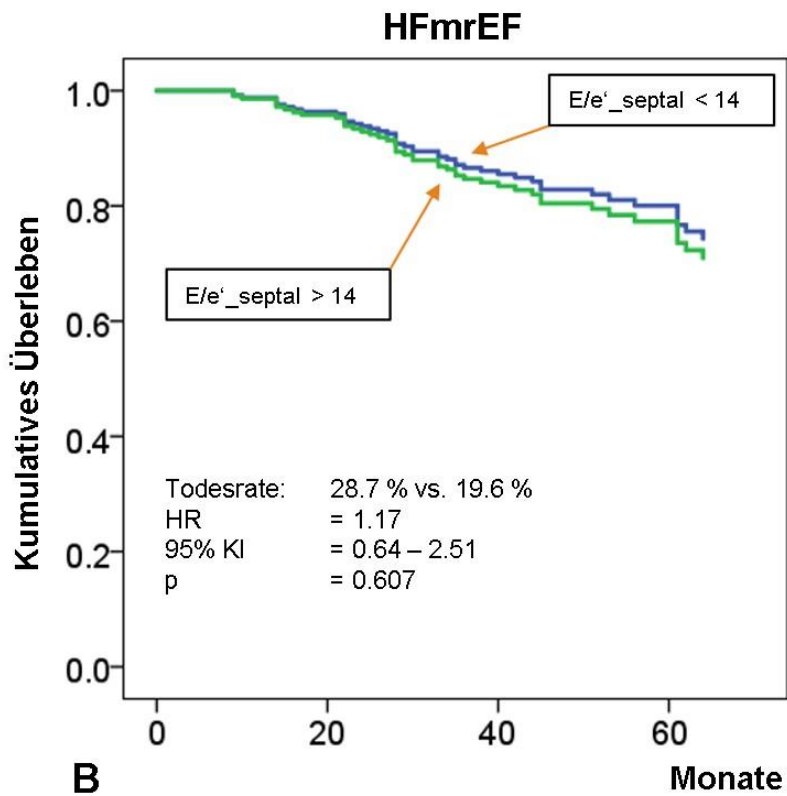
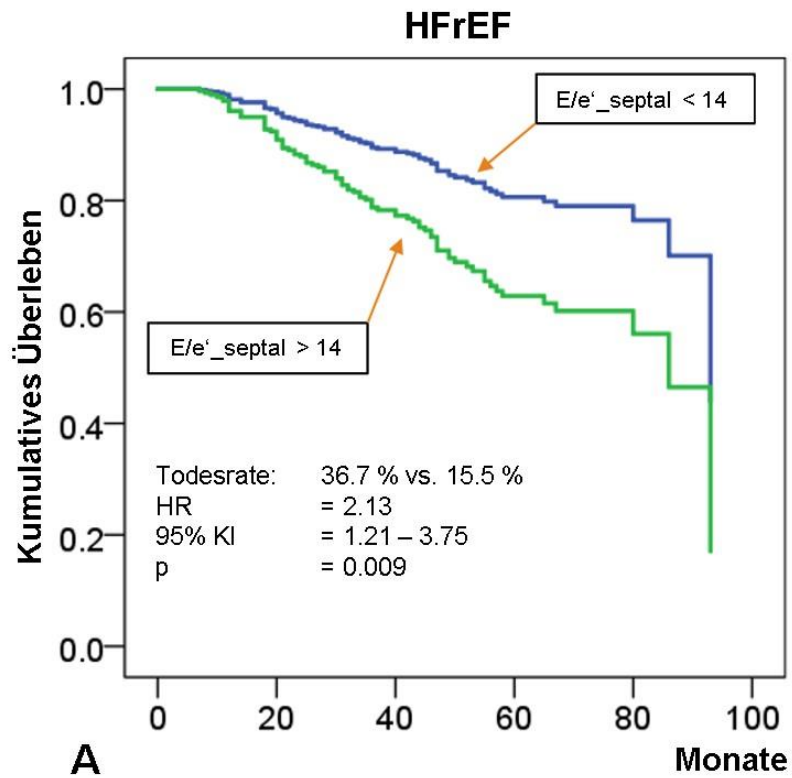
Als zweites wurde der linksatriale Volumenindex (LAVi) untersucht (vgl. ABBILDUNG 15). Der Cut-off-Wert des untersuchten Parameters lag bei  $LAVi > 34 \text{ ml/m}^2$ . In der *HFrEF*-Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied bezogen auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. PatientInnen mit einem  $LAVi > 34 \text{ ml/m}^2$  hatten im Gegensatz zu den PatientInnen mit einem  $LAVi < 34 \text{ ml/m}^2$  kein signifikant höheres Risiko im Beobachtungszeitraum zu sterben (31,4 % vs. 26,0 %, HR = 1.03, 95 % KI = 0.65 – 1.65,  $p = 0.896$ ).

In der *HFmrEF*-Patientengruppe verhielt es sich anders. Hier konnte ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben der PatientInnen nachgewiesen werden (33,0 % vs. 16,3 %). PatientInnen mit einem  $LAVi > 34 \text{ ml/m}^2$  hatten ein ca. 2-fach erhöhtes Risiko im Beobachtungszeitraum zu sterben. (HR = 2.13, 95 % KI = 1.15 – 3.93,  $p = 0.016$ ).

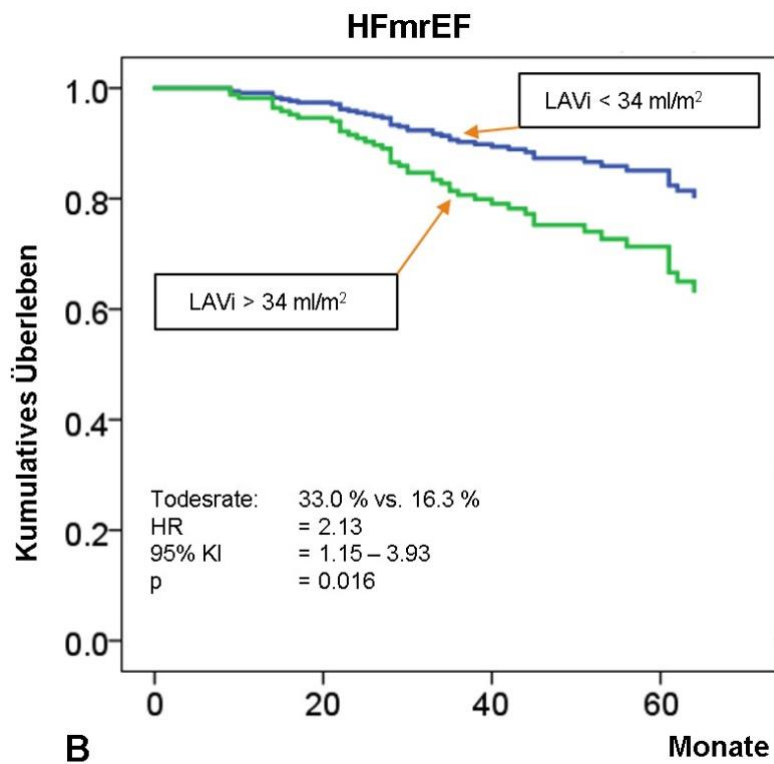
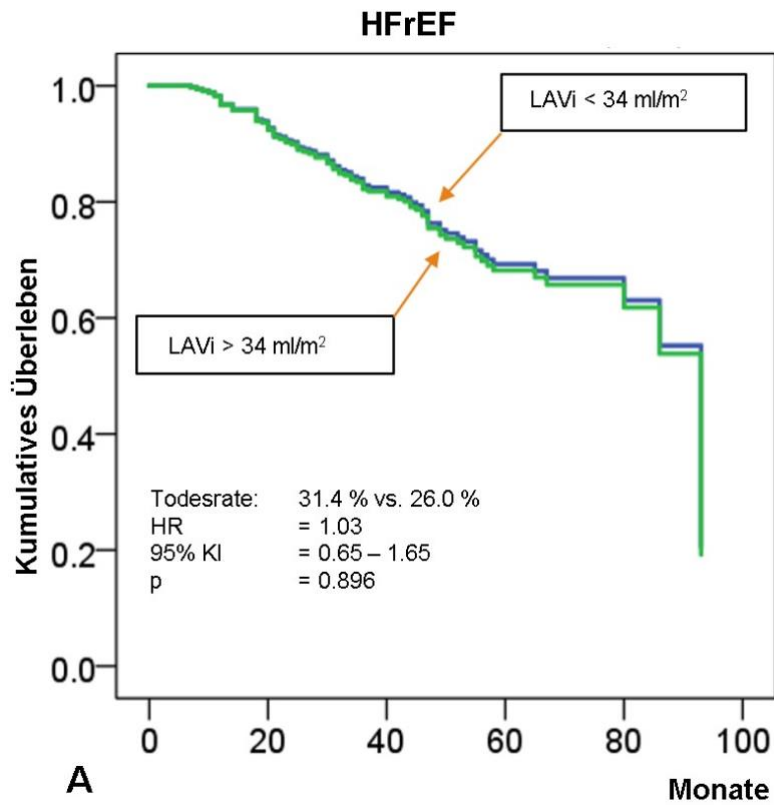
#### 4.2.3. Untersuchung des Parameters $TRV_{max}$

Der dritte Untersuchungsparameter war  $TRV_{max}$  (vgl. ABBILDUNG 16). PatientInnen mit einem  $TRV_{max}$  Wert größer als 2.8 m/s galten als positiv. In den Untersuchungen nach *Kaplan-Meyer* konnte sowohl in der *HFrEF*- und *HFmrEF*-Gruppe gezeigt werden, dass  $TRV_{max}$  eine prognostisch relevante Information enthält. In der *HFrEF*-Gruppe konnte dieser Zusammenhang allerdings nach Adjustierung nach Alter und Geschlecht in der *Cox-Regressionsanalyse* nicht mehr nachgewiesen werden. In der *HFrEF*-Gruppe war  $TRV_{max}$  nach der Adjustierung also kein signifikanter Vorhersageparameter für das Langzeitüberleben mehr. Der relevante Confounder war hier das Alter. (HR = 1.35, 95 % KI = 0.87 – 2.1,  $p = 0.182$ ).

Ein anderes Ergebnis zeigte sich in der *HFmrEF*-Gruppe. Die PatientInnen mit einer gemessenen  $TRV_{max} > 2.8$  m/s hatten ein fast 2,5-fach erhöhtes Risiko in der Beobachtungszeit zu sterben (41.6 % vs. 15.9 %, HR = 2.42, 95 % KI = 1.32 – 4.45,  $p = 0.004$ ).  $TRV_{max}$  stellt damit in der *HFmrEF*-Gruppe einen unabhängigen Prädiktor für das Langzeitüberleben dar.

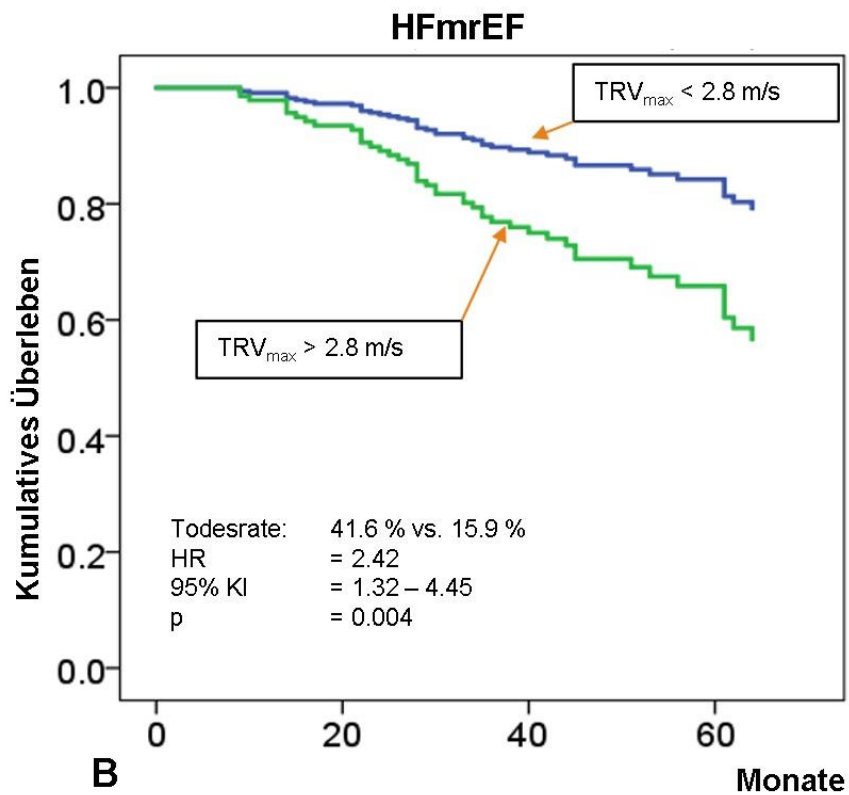
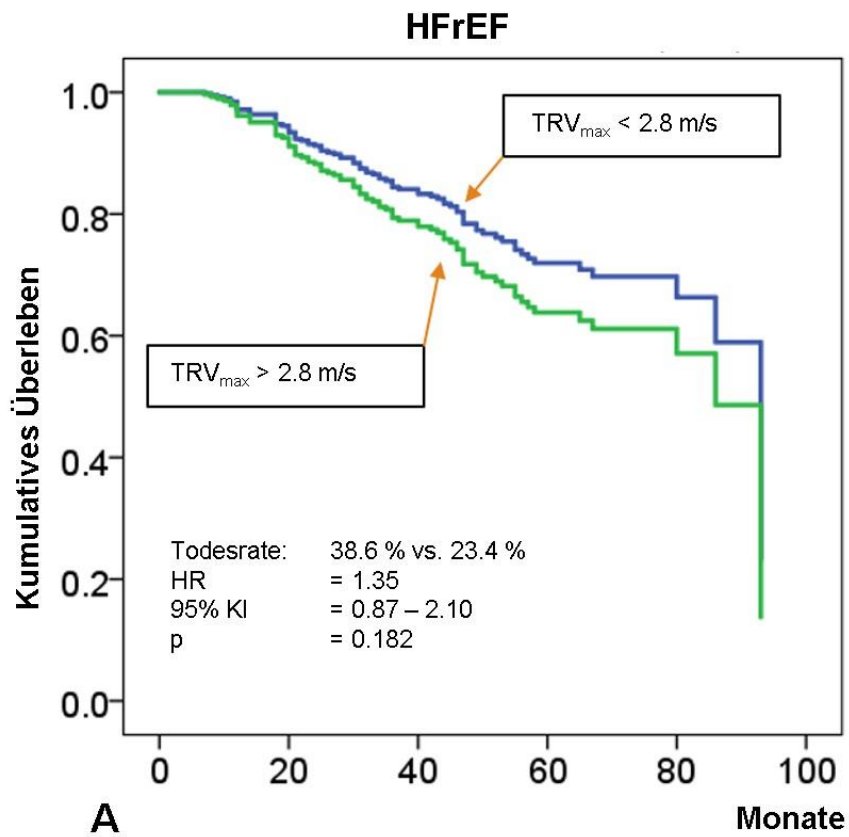


**Abbildung 14: Ergebnis der Untersuchung  $E/e'_{septal}$**   
 Die Abbildung zeigt die Cox-Regressionsanalyse für den Parameter  $E/e'_{septal}$  in den beiden Untersuchungsgruppen HFrfEF (Teil A) und HFmrEF (Teil B).



**Abbildung 15: Ergebnis der Untersuchung LAVi**

Die Abbildung zeigt die Cox-Regressionsanalyse für den Parameter LAVi in den beiden Untersuchungsgruppen HF<sub>r</sub>EF (Teil A) und HF<sub>m</sub>rEF (Teil B).



**Abbildung 16: Ergebnis der Untersuchung TRV<sub>max</sub>**

Die Abbildung zeigt die Cox-Regressionsanalyse für den Parameter TRV<sub>max</sub> in den beiden Untersuchungsgruppen HFrEF (Teil A) und HFmrEF (Teil B).

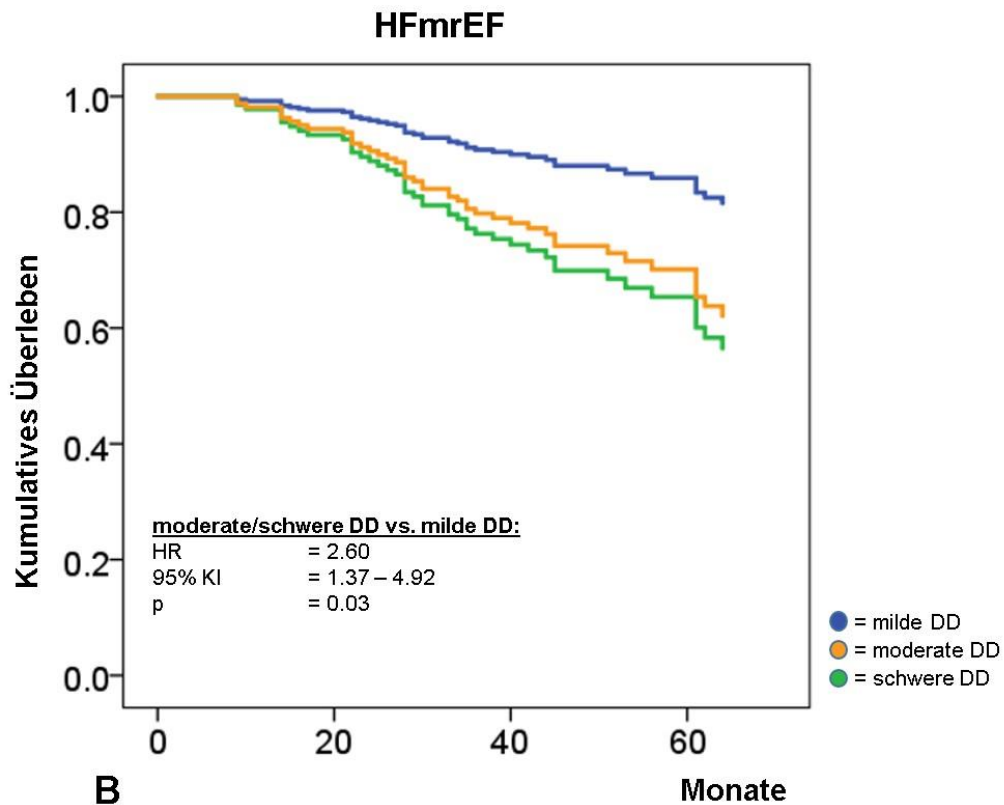
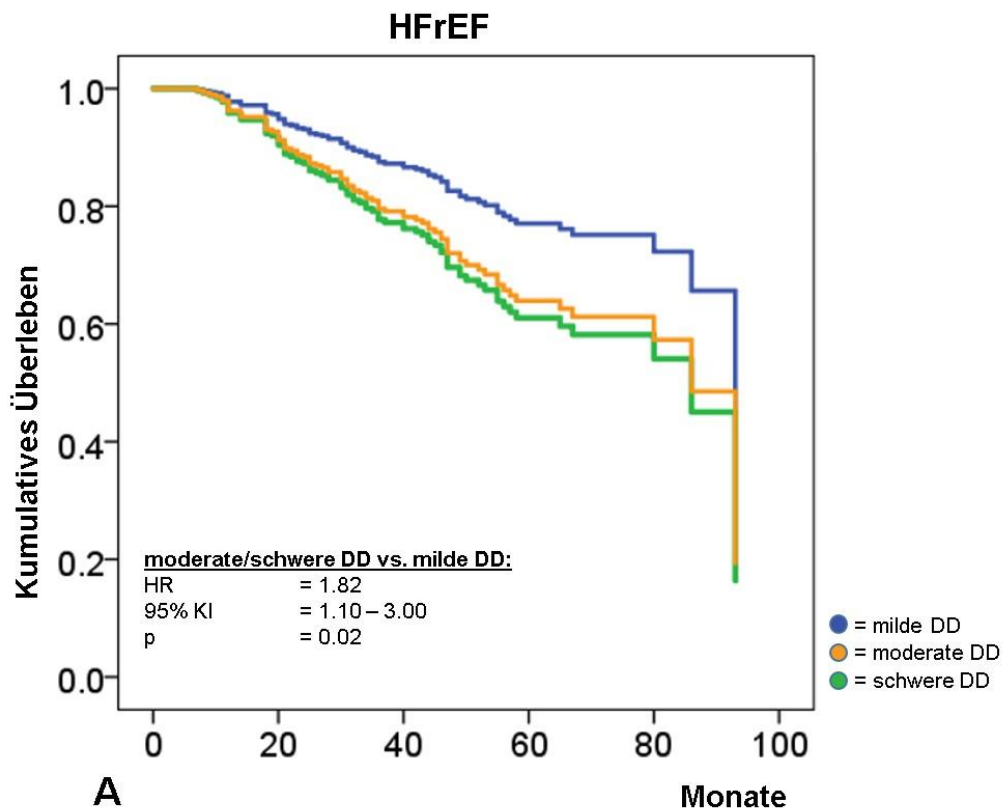


### 4.3. Gruppierung anhand der diastolischen Dysfunktion

Wie in KAPITEL 3.3.6 im Methodenteil beschrieben, wurde anhand der drei untersuchten Parameter nun eine Gruppierung vorgenommen. Die Aufteilung der PatientInnen erfolgte in drei Gruppen (milde, moderate und schwere diastolische Dysfunktion). ABBILDUNG 17 zeigt die Ergebnisse dieser Untersuchung.

Es konnte ein signifikanter Unterschied der verschiedenen Gruppen bezogen auf das Langzeitüberleben gezeigt werden. PatientInnen mit einer milden diastolischen Dysfunktion hatten in der *HFrEF*-Gruppe im Vergleich zu den PatientInnen mit einer moderaten oder schweren diastolischen Dysfunktion ein fast doppelt so hohes Risiko im Beobachtungszeitraum zu sterben (HR = 1.82, 95 % KI = 1.10 – 3.00, p = 0.002).

Dieser Zusammenhang konnte nicht nur in der *HFrEF*-Gruppe, sondern auch in der *HFmrEF*-Gruppe nachgewiesen werden. PatientInnen mit einer moderaten oder schweren diastolischen Dysfunktion hatten ein ca. 2.5-fach erhöhtes Risiko zu sterben (HR = 2.60, 95 % KI = 1.37 – 4.92, p = 0.03).



**Abbildung 17: Gruppierung anhand der diastolischen Dysfunktion**

Die drei gebildeten Gruppen milde, moderate und schwere diastolische Dysfunktion sind abgebildet. Es zeigt sich ein Unterschied zwischen milder diastolischer Dysfunktion und moderater bzw. schwerer.

## 5. Diskussion

### 5.1. Interpretation der Patientencharakteristika

Die *HFrEF*-Gruppe (EF < 40 %) und die durch die ESC neu definierte *HFmrEF*-Gruppe (EF zwischen 40-49 %) zeigten ähnliche Charakteristika. Die Untersuchungsgruppen verteilten sich in Bezug auf das Alter, Geschlecht, Körpergewicht und kardiologische Risikofaktoren ähnlich. Dies ließ eine gute Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu (vgl. TABELLE 6).

Beide Patientengruppen zeigten stark ausgeprägte kardiologische Risikofaktoren (Übergewicht, Hyperlipidämie, Diabetes, art. Hypertonie).

Anhand der Risikofaktoren ließ sich allerdings keine Vorhersage treffen, wie stark die Einschränkung der Ejektionsfraktion der PatientInnen ist.

Entscheidende Unterschiede zeigten sich in der Ätiologie der Herzinsuffizienz. In der *HFmrEF*-Gruppe gab es signifikant häufiger PatientInnen mit einer ischämischen Ätiologie (27,8 % vs. 39,2 %,  $p = 0.010$ ).

Möglicherweise ist dies mit den Folgen einer KHK zu erklären. Gefäßverschlüsse betreffen häufig nur einen bestimmten anatomischen Gefäßabschnitt. Daher ist in Folge der Erkrankung nicht das gesamte Myokard betroffen.

Herzabschnitte, welche von einem anderen Koronargefäß versorgt werden, funktionieren noch uneingeschränkt. Dies könnte erklären, warum sich die EF bei einer ursächlichen KHK nur moderat verringert.

Ein weiterer Erklärungsansatz ist die verbesserte und zeitnähere Diagnostik von Koronaren Herzerkrankungen. Die bessere Diagnostik und das schnelle Notfallmanagement von akuten Herzinfarkten, könnte dazu geführt haben, dass es zu weniger ausgeprägten myokardialen Schäden kommt, was wiederum zu einer geringer ausgeprägten systolischen Herzinsuffizienz führt.

*HFrEF*-PatientInnen in unserer Kohorte hatten eine signifikant schlechtere Nierenfunktion. Aufgrund der stark eingeschränkten Auswurfleistung könnte hier ein prärenales Nierenversagen als Pathomechanismus vorliegen. Eine enge Anbindung an einen Nephrologen und eine engmaschige Kontrolle und Verbesserung der Nierenfunktion sind anzustreben.

Die echokardiographische Untersuchung des Herzens zeigte in beiden Gruppen signifikante Unterschiede. Diese Ergebnisse lassen sich im Zuge der Einteilung anhand der Ejektionsfraktion gut erklären. Die schwerer ausgeprägte systolische Einschränkung in der *HFrEF*-Gruppe spiegelt sich auch in der Morphologie und der diastolischen Funktion des Herzens wider.

Herzen in der *HFrEF*-Gruppe waren durchschnittlich größer und schwerer. Remodeling-Prozesse führen zu einer Dilatation des Herzmuskels und zu funktionellen Einschränkungen, welche in der echokardiographischen Untersuchung detektiert wurden.

Die diastolische Funktion des Herzens war im Vergleich der beiden Gruppen in der *HFmrEF*-Gruppe schlechter, was sich auf die veränderte Morphologie des Herzens zurückführen lässt. Generell lässt sich aus den untersuchten Parametern ableiten, dass in der *HFrEF*-Gruppe größere morphologische und funktionelle Veränderungen zu finden sind als in der *HFmrEF*-Gruppe.

## 5.2. Interpretation der Überlebenszeitanalysen

Die Untersuchungen haben gezeigt, dass die Bestimmung der diastolischen Herzfunktion bei PatientInnen mit einer systolischen Herzinsuffizienz prognostische Informationen enthält. Die Untersuchungen von  $E/e'_{\text{septal}}$ , LAVi und  $TRV_{\text{max}}$  zeigten in den beiden Untersuchungsgruppen *HFrEF* und *HFmrEF* teils unterschiedliche Ergebnisse. Für die *HFrEF*-Gruppe gilt, dass  $E/e'_{\text{septal}}$  ein unabhängiger Parameter ist, welcher die Sterblichkeit vorhersagen kann. Die Parameter LAVi und  $TRV_{\text{max}}$  enthielten hingegen nur in der *HFmrEF*-Gruppe prognostische Informationen bezogen auf das Langzeitüberleben. Diese unterschiedlichen Ergebnisse in den beiden Gruppen könnten Informationen über die Sensitivität der Parameter enthalten. Bei der Patientengruppe mit einer hochgradig reduzierten systolischen Funktion (*HFrEF*) konnten keine signifikanten Unterschiede für die Parameter LAVi und  $TRV_{\text{max}}$  festgestellt werden. Aufgrund der stark eingeschränkten systolischen Herzleistung scheint die Volumengröße des linken Atriums und die Regurgitation über der Trikuspidalklappe keine Rolle mehr für die Prognose der PatientInnen zu spielen. Nur die E-Welle im Verhältnis zur septalen Myokardgeschwindigkeit enthielt prognostisch relevante Informationen.

Die prognostische Rolle von  $E/e'$  wurde schon von mehreren Arbeitsgruppen untersucht. *Sanfilippo et. al.* zeigten bei schwerkranken PatientInnen, dass bei kritisch kranken

septischen PatientInnen eine starke Assoziation zwischen hohen  $E/e'$ -Werten und dem Sterben der PatientInnen besteht.<sup>40</sup>

Untersuchungen von *Hillis et. al.* zeigten, dass  $E/e'$  ein starker Vorhersagewert bei PatientInnen mit einem akuten Myokardinfarkt auf das Überleben darstellt. In diesen Untersuchungen war ein  $E/e' > 15$  mit einer signifikant höheren Sterberate behaftet.<sup>41</sup> Weitere Untersuchungen bei PatientInnen mit einer arteriellen Hypertonie haben gezeigt, dass  $E/e'$  ein guter Parameter war, um das Risiko für ein kardiales Ereignis vorherzusagen.<sup>42</sup>

All diese Untersuchungen zeigen, dass bei schweren Belastungen des Herzens  $E/e'$  ein sensitiver diastolischer Parameter ist, um eine Aussage über die Überlebenschancen der PatientInnen zu treffen.

Bei PatientInnen mit systolisch nur mittelgradig reduzierter Funktion (*HFmrEF*) wurde in dieser Arbeit herausgefunden, dass die Parameter  $LAV_i$  und  $TRV_{max}$  prognostische Informationen enthielten. Möglicherweise kommt es aufgrund der besser erhaltenen systolischen Funktion des Herzens dazu, dass ein vergrößertes linkes Atrium und eine ausgeprägte Regurgitation über der Trikuspidalklappe eine schlechtere Prognose vorhersagen können. Da bei dieser Patientengruppe die pathophysiologischen Umbauprozesse noch nicht so stark ausgeprägt sind, wie in der *HFrEF*-Gruppe, könnten die beiden Parameter noch Informationen für das Langzeitüberleben enthalten.

In der *HFrEF*-Gruppe sind die Umbauprozesse des Herzens so ausgeprägt, dass  $LAV_i$  und  $TRV_{max}$  keine prognostische Informationen mehr enthalten.

Interessanterweise konnte für den Parameter  $E/e'_{septal}$  kein prognostischer Wert für die *HFmrEF*-Gruppe nachgewiesen werden. Möglicherweise spielt dieser Parameter erst bei systolisch stärker eingeschränkten PatientInnen eine Rolle für die prognostische Vorhersagekraft. *Sharifov et. al.* untersuchten 2016, ob der Parameter  $E/e'$  bei PatientInnen mit einer *HfpEF* dazu geeignet ist die diastolische Dysfunktion zu bestimmen. Die Arbeitsgruppe konnte hier keinen Zusammenhang herstellen.<sup>41</sup> Dies deckt sich mit unserer Entdeckung in der *HFmrEF*-Gruppe. Eine Frage, welche sich an diese Erkenntnisse anschließt, ist, warum  $E/e'$  erst bei einer stark eingeschränkten Ejektionsfraktion Informationen über die Patientenprognose enthält.

Die abschließende Untersuchung zeigte in beiden Gruppen, dass mit Hilfe einer Gruppierung anhand der untersuchten Parameter prognostische Informationen

gewonnen werden können. Sowohl in der *HFmrEF* wie auch in der *HFrEF*-Gruppe zeigte sich ein Unterschied in Bezug auf das Langzeitüberleben. Dies bestätigt erneut die Hypothese, dass das Messen von echokardiographischen diastolischen Parametern einen Nutzen für HerzinsuffizienzpatientInnen hat. Anhand der Schwere der diastolischen Dysfunktion bei PatientInnen mit einer systolischen Herzinsuffizienz kann sowohl in der *HFrEF* wie auch in der *HFmrEF*-Gruppe eine Aussage über die Prognose der PatientInnen getroffen werden.

### 5.3. Einordnung in die Literatur

#### 5.3.1. *HFmrEF*-Gruppe

Die im Jahre 2016 neu definierte *HFmrEF*-Gruppe der ESC sollte in dieser Arbeit charakterisiert werden.<sup>3</sup> Es zeigte sich, dass sich die *HFrEF*- und *HFmrEF*-Gruppe in vielen Charakteristika ähneln.

*Nauta et. al.* haben in Ihren Untersuchungen der *HFmrEF*- und *HFrEF*-Gruppe auch einen Vergleich zur *HFpEF*-Gruppe gezogen. Sie kommen in den Untersuchungen zu dem Schluss, dass PatientInnen mit einer *HFmrEF* eher Charakteristika der *HFrEF*-Gruppe aufweisen.<sup>43</sup> Offensichtlich profitieren PatientInnen der *HFmrEF*-Gruppe auch von Therapien, welche in der *HFrEF*-Gruppe eingesetzt werden.<sup>43</sup>

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch *Bhambhani et. al.* welche herausfanden, dass die Sterblichkeitsraten von *HFmrEF*-PatientInnen eher denen der *HFrEF*-Gruppe entsprechen. Es konnte gezeigt werden, dass *HFpEF*-PatientInnen insgesamt eine bessere Prognose haben. Die Überlebensprognosen für die *HFmrEF*- und *HFrEF*-Gruppe waren in etwa gleich. Insgesamt hatten die *HFmrEF*- und *HFrEF*-PatientInnen allerdings eine schlechtere Prognose als die *HFpEF*-PatientInnen.<sup>44</sup>

Wir konnten ebenfalls zeigen, dass die Patientencharakteristika der *HFmrEF*-Gruppe starke Ähnlichkeiten zur *HFrEF*-Gruppe haben.

Insgesamt zeichnet sich in verschiedenen Untersuchungen ein Bild ab, das die *HFmrEF*-Gruppe eher als eine milde Form der *HFrEF* beschreibt.<sup>45,46</sup> Hier erfordert es weitergehende Untersuchungen dieser Gruppe. An dieser Stelle sei auf den Ausblick in

KAPITEL 5.5 verwiesen, in welchem mögliche weitere Fragestellungen zu dieser Thematik dargestellt werden sollen.

### 5.3.2. Untersuchte diastolische Parameter

*Little et. al.* untersuchten 2009, inwieweit die Evaluation der diastolischen Funktion im klinischen Alltag sinnvoll sein kann. Hierzu nutzten Sie den Parameter  $E/e'$ , um die diastolische Herzfunktion abzubilden. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass PatientInnen, mit einer  $E/e'$ -Rate  $> 15$  aufwiesen oder PatientInnen mit einer  $E/e'$ -Rate  $> 8$  und zusätzlich positiven natriuretischen Peptiden eine diastolische Herzinsuffizienz aufwiesen.<sup>47</sup> Somit konnte gezeigt werden, dass  $E/e'$  ein guter nicht invasiver Parameter ist, um die diastolische Herzfunktion abzubilden. Dass die diastolische Funktion prognostische Informationen enthält, konnte schon im Jahre 2003 von *Redfield et. al.* gezeigt werden. Die hier untersuchten PatientInnen wiesen noch keine klinischen Symptome einer Herzinsuffizienz auf. Dennoch zeigte sich nach Bestimmung der diastolischen Funktion, dass PatientInnen mit einer Einschränkung in der diastolischen Herzfunktion eine schlechtere Überlebensprognose hatten.<sup>48</sup> Ebenfalls im Jahr 2003 wurde von *Wang et. al.* gezeigt, dass  $E/e'$  generell bei Herzkrankheiten ein gutes Mittel für eine Prognose darstellt. Gerade PatientInnen mit einem hohen kardiologischen Mortalitätsrisiko konnten mit Hilfe des Parameters  $E/e'$  identifiziert werden.<sup>49</sup>

Weiter untersucht wurde die diastolische Dysfunktion bei Patienten der Gruppen *HFrEF* und *HFmrEF* bezogen auf das Langzeitüberleben im Jahre 2017 von *Luers et. al.*<sup>35</sup> In den Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der Parameter  $E/e'$  eine prognostische Relevanz bei Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz besitzt. Hier konnte ein Zusammenhang besonders in der Gruppe mit weniger stark eingeschränkter systolischer Dysfunktion hergestellt werden. Diese Gruppe wurde anhand ihrer Ejektionsfraktion eingeteilt (EF zwischen 36 % und 49 %).

Eine weitere Entdeckung, die *Little et. al.* im Jahre 2009 machten, war, dass PatientInnen mit einer diastolischen Dysfunktion selten ein normales linksatriales Volumen aufweisen.<sup>47</sup> Im Jahr 2018 untersuchten *Di Tullio et. al.* das linksatriale Volumen bei systolischen HerzinsuffizienzpatientInnen. Es wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer moderaten bis schweren Vergrößerung des linken Atriums und der Mortalität gefunden. Des Weiteren wurden PatientInnen mit einem vergrößerten linken

Atrium ebenfalls häufiger hospitalisiert.<sup>50</sup> Dies bestätigten ebenfalls *Gopal et. al.* in ihren Untersuchungen. Sie konnten zeigen, dass eine bessere diastolische Funktion mit einem normalgroßen LAVi assoziiert war. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung der systolischen Funktion zu einer Verkleinerung von LAVi führte.<sup>51</sup>

Der letzte untersuchte Parameter  $TRV_{max}$  wurde von *Wang et. al.* im Jahre 2018 auf seine prognostische Relevanz untersucht. Unabhängig von der LVEF und der rechtsventrikulären Funktion konnte hier gezeigt werden, dass die Schwere der Regurgitation über der Trikuspidalklappe eine prognostische Information enthält.<sup>52</sup> Bezogen auf das Krankheitsbild der chronischen Herzinsuffizienz wurde dieser Zusammenhang von *Hu et. al.* im Jahre 2017 ebenfalls gezeigt. Moderate bis schwere funktionale Trikuspidalregurgitation führte bei PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz zu einer erhöhten Mortalität.<sup>53</sup> In der *HFmrEF*-Gruppe konnte diese Beobachtung in dieser Arbeit bestätigt werden.

#### **5.4. Limitationen dieser Arbeit**

Diese Arbeit basiert auf einer retrospektiven Datenauswertung, was naturgemäß Auswirkungen auf den Evidenzgrad hat. Die Patientendaten wurden aus der klinischen Routine in der kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Würzburg gewonnen, weshalb ein Selektions-Bias nicht auszuschließen ist. Des Weiteren wurden PatientInnen ausgeschlossen, welche keine vollständigen Bilddaten aufweisen konnten. Dies ist leider bei den PatientInnen, welche in den frühen Jahren (2009-2012) in die Ambulanz kamen, häufig der Fall. Die echokardiographischen Aufnahmen, welche für die Bestimmungen wichtig waren (z.B. Gewebe-Doppler-Aufnahmen), wurden oft nicht durchgeführt oder es kam über die Zeit zu Verlusten in den Bildarchiven. Daher mussten hier viele potentielle StudienteilnehmerInnen ausgeschlossen werden.

Das Verfahren der Echokardiographie erfordert eine hohe Expertise und ist wie andere sonographische Verfahren abhängig von der durchführenden Untersucherin bzw. dem durchführenden Untersucher. Die Qualität der Messungen hängt maßgeblich von der Aufnahmequalität der Bilder ab. Diese ist in manchen Fällen allerdings deutlich eingeschränkt z.B. durch die Konstitution der untersuchten Patientin bzw. des untersuchten Patienten. Die nachträglich durchgeführten Messungen sind ebenfalls UntersucherInnen abhängig. Durch das gewählte Untersuchungsverfahren lässt sich



eine gewisser Messfehler nicht vollständig ausschließen. Es wurde jedoch bei der Wahl der Parameter darauf geachtet, dass dies nicht zu groben Abweichungen und Fehlern führt.

## 5.5. Ausblick und klinische Konsequenzen

### 5.5.1. Allgemeines

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der Schwere der diastolischen Dysfunktion und dem Langzeitüberleben bei PatientInnen mit einer *HFrEF* und *HFmrEF* besteht.

Für den klinischen Alltag bedeutet dies in erster Linie, dass bei einer echokardiographischen Untersuchung Wert auf die Bestimmung der diastolischen Herzfunktion gelegt werden sollte. HerzinsuffizienzpatientInnen sollten so gescreent werden, dass sie bei einer ausgeprägten diastolischen Dysfunktion besonders beobachtet werden. Bei diesen PatientInnen besteht ein besonders hohes Mortalitätsrisiko, so dass auch therapeutische Konsequenzen besonders sorgfältig geprüft werden sollten.

### 5.5.2. HFmrEF

Die noch junge *HFmrEF*-Gruppe sollte durch anhaltende weitere Forschung zukünftig noch besser charakterisiert werden. Nach Möglichkeit sollte dies in großen prospektiven Studien geschehen. Sowohl die Literatur als auch die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass sich die *HFmrEF*-Patientengruppe tendenziell ähnlich einer *HFrEF*-Patientengruppe charakterisieren lässt.

Die Studienlage über die *HFmrEF*-Gruppe ist weiterhin dürftig und es bedarf hier weiterer Untersuchungen, sowohl im diagnostischen, wie auch therapeutischen Bereich.<sup>54</sup>

*Webb et. al.* fanden im Jahr 2018 heraus, dass PatientInnen mit einer *HFmrEF* insgesamt eine bessere Überlebensprognose als *HFrEF*-PatientInnen haben. Besonders *HFmrEF* PatientInnen, welche im Verlauf in die *HFpEF*-Gruppe gewechselt sind, zeigten die längsten Überlebenszeiten.<sup>55</sup>

Dies könnte auch Auswirkungen auf das therapeutische Prozedere bei der *HFmrEF*-Patientengruppe haben. Ziel sollte es sein, PatientInnen mit einer *HFmrEF* medikamentös so zu unterstützen, dass eine Verbesserung der EF stattfindet. Hier benötigt es weiterführende Untersuchungen, um zu zeigen, wie dies am besten funktionieren könnte.

### 5.5.3. Ist die alleinige Einteilung anhand der EF noch zeitgemäß?

Aufgrund der Komplexität der Herzinsuffizienz stellt sich außerdem in neueren Studien die Frage, ob die Ejektionsfraktion als Einteilungskriterium ausreichend ist, um Patientengruppen zu charakterisieren.<sup>56</sup>

Ätiologie, Pathophysiologie und weitere Faktoren werden in der EF nur bedingt beachtet. So können PatientInnen wie oben beschrieben die Einteilungsklassen nach der EF auch wechseln. In einem Editorial aus dem Jahre 2016 werden zwei Studien besprochen, welche molekulare Biomarker der Herzinsuffizienz untersuchten. Es zeigten sich große Unterschiede auf molekularer Ebene. Der Autor kommt nach seinen Untersuchungen zu dem Schluss, dass es Zeit wäre, für eine erneuerte und erweiterte Einteilung der verschiedenen Herzinsuffizienzen.<sup>57</sup>

Diese Ergebnisse könnten auch einen Anhaltspunkt für eine Debatte über neue diagnostische Einteilungsmöglichkeiten bieten. Die enthaltenen prognostischen Informationen in den untersuchten echokardiographischen Parametern bieten mögliche Ansätze für eine neue verbesserte Einteilung verschiedener Herzinsuffizienzformen. Eine Berücksichtigung der diastolischen Herzfunktion neben der Ejektionsfraktion könnte helfen PatientInnen eine genauere Diagnostik und verbesserte Therapie zukommen zu lassen.

### 5.5.4. Therapeutische Überlegungen

Für beide Gruppen, sowohl *HFrEF* wie auch *HFmrEF*, stellt sich die Frage von wie viel Therapie PatientInnen profitieren. Vielleicht könnte die diastolische Dysfunktion hier eine Entscheidungshilfe für die klinisch tätige Ärztin oder den klinisch tätigen Arzt sein, um PatientInnen herauszufiltern, welche besonders gefährdet sind und von therapeutischen Maßnahmen in besonderem Maße profitieren. Auch dies sollte nach Möglichkeit in prospektiven, idealerweise randomisierten Studien untersucht werden.

Die zuvor erwähnte Arbeit von *Nauta et. al.* untersuchte zusätzlich, welche Auswirkungen eine Veränderung der Ejektionsfraktion auf die Prognose der PatientInnen hat. Es zeigte sich, dass eine Verschlechterung der Ejektionsfraktion mit einer schlechteren Prognose einhergeht.<sup>43</sup> Die PatientInnen in der *HFmrEF*-Gruppe können entweder in die *HFrEF*-Gruppe abfallen oder sich erholen und in die *HFpEF*-Gruppe wechseln. Diese Erkenntnis bietet einen möglichen Ansatz, um zu schauen, ob die Schwere der diastolischen Dysfunktion darüber entscheidet, ob sich die systolische Funktion der PatientInnen erholt. Eine Erholung der systolischen Funktion ist mit einer besseren Langzeitprognose assoziiert.<sup>58</sup> Auch hier wären weitere prospektive Untersuchungen interessant.

#### 5.5.5. Entwicklungen in der medikamentösen Therapie

Aktuelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass es der klinisch tätigen Ärztin und dem klinisch tätigen Arzt schwer fällt medikamentöse therapeutische Entscheidungen besonders in den Patientengruppen *HFpEF* und *HFmrEF* zu treffen.<sup>59</sup> Großangelegte klinische Studien in der *HFrEF*-Gruppe hingegen konnten die Wirksamkeit der gängigen Substanzen in der Herzinsuffizienztherapie nachweisen. *Ouwerkerk et. al.* zeigten 2017 in der BIoSTAT-CHF Studie, dass *HFrEF*-PatientInnen, welche weniger als 50 % der empfohlenen ACE-Hemmer-Dosis eingenommen haben ein signifikant höheres Risiko haben zu sterben oder aufgrund der HI hospitalisiert zu werden.<sup>60</sup> Eine weitere Substanzklasse, die in der Therapie der *HFrEF*-PatientInnen zur Prognoseverbesserung beiträgt sind die Mineralkortikoidrezeptorantagonisten.<sup>61</sup>

Eine Verbesserung der *HFrEF*-Therapie konnte die PARADIGM-HF-Studie zeigen. Der neuen Substanzklasse der Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI) kombiniert mit Valsartan (Mineralkortikoidantagonist) konnte eine Überlegenheit in den primären Endpunkten (Mortalität und Krankenhauseinweisung) gegenüber einer Therapie mit ACE-Hemmern nachgewiesen werden.<sup>62</sup>

*Sodium-glucose cotransport 2*-Inhibitoren (SGLT-2 Inhibitoren) konnte in neueren Untersuchungen ebenfalls ein prognostischer Effekt in der *HFrEF*-Gruppe nachgewiesen werden.<sup>63</sup>

Alle diese Untersuchungen zeigen einen beständigen Fortschritt der medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten in der *HFrEF*-Gruppe. Leider konnten diese Fortschritte noch nicht in der *HFpEF*- und *HFmrEF*-Gruppe nachgewiesen werden.

*Seferovic et. al.* wiesen in einem Konsensdokument von 2019 darauf hin, dass alle Empfehlungen der medikamentösen Therapie der *HFmrEF*-Gruppe bisher auf Post-Hoc Analysen von *HFrEF* oder *HFpEF* Studien gewonnen wurden.<sup>64</sup> Dies sollte Anlass sein in weiteren auf die *HFmrEF*-Gruppe abgestimmte Untersuchungen eine angepasste medikamentöse Therapie zu entwickeln.

## 6. Zusammenfassung

Diese retrospektive Auswertung von PatientInnendaten der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg konnte zeigen, dass die Bestimmung der diastolischen Dysfunktion prognostisch relevante Informationen enthält. Das Studienkollektiv wurde anhand der gemessenen Ejektionsfraktion in die zwei Untersuchungsgruppen *HFrEF* und *HFmrEF* eingeteilt. Diese zwei Untersuchungsgruppen wurden anhand ihrer klinisch und echokardiographisch bestimmten Charakteristika verglichen. Anschließend wurden drei diastolische Parameter ( $E/e'_{\text{septal}}$ , LAVi und  $TRV_{\text{max}}$ ) auf ihre prognostische Relevanz untersucht. Die abschließende Untersuchung gruppierte die PatientInnen anhand der Schwere ihrer diastolischen Dysfunktion (mild / moderat / schwer) und untersuchte ebenfalls das Langzeitüberleben.

Die *HFmrEF*-Gruppe zeigte ähnliche klinische Charakteristika wie die *HFrEF*-Gruppe. Eine ischämische Genese der Herzinsuffizienz wurde in der *HFmrEF*-Gruppe im Vergleich zur *HFrEF*-Gruppe häufiger beobachtet.

Die Überlebenszeitanalysen konnten bei PatientInnen in der *HFmrEF*-Gruppe zeigen, dass ein dilatierter linker Vorhof (LAVi) oder eine große Regurgitation über der Trikuspidalklappe ( $TRV_{\text{max}}$ ) mit einer schlechten Prognose einhergehen. Bei *HFrEF*-PatientInnen hingegen konnte dies nicht nachgewiesen werden. Hier zeigte sich, dass insbesondere der Parameter  $E/e'_{\text{septal}}$  prognostisch relevante Informationen enthält.

Die Auswertung der Untersuchungsgruppen nach Einteilung anhand der Schwere der diastolischen Dysfunktion konnte die gefunden Effekte bestätigen. Eine moderate bis schwere diastolische Dysfunktion war mit einer signifikant schlechteren Prognose behaftet, und zwar sowohl in der *HFrEF*- wie auch in der *HFmrEF*-Gruppe.

Die gefunden Ergebnisse zeigen, dass die diastolische Dysfunktion auch bei PatientInnen mit einer systolischen Herzinsuffizienz wichtige prognostische Informationen enthalten. In der klinischen Routine sollte die echokardiographische Bestimmung der diastolischen Herzfunktion standardmäßig durchgeführt werden.

Die Ergebnisse könnten nicht nur in der Diagnostik zur Kategorisierung der PatientInnen und Bestimmung der Prognose, sondern auch hinsichtlich der Therapie von großem zukünftigem Nutzen sein. Hierzu sollten perspektivisch vor allem therapeutische Aspekte in prospektiven, idealerweise randomisierten Studien untersucht werden, welche sich auf die Erkenntnisse dieser Arbeit beziehen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Renz-Polster, H. & Bätge, B. *Basislehrbuch Innere Medizin kompakt - greifbar - verständlich*, (Elsevier, Urban & Fischer, München, 2013).
2. Longo, D.L., et al. *Harrisons Innere Medizin : Ausgabe in 4 Bänden inklusive Registerband Band 2 Band 2*, (McGraw-Hill, [New York, NY], 2012).
3. Ponikowski, P., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure* **18**, 891-975 (2016).
4. Herold, G. *Innere Medizin 2016 eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*, (Selbstverlag, Köln, 2016).
5. Schmidt, R.F., Lang, F. & Heckmann, M. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*, (Springer Berlin Heidelberg, 2011).
6. Werdan, K., et al. Infarktbedingter kardiogener Schock, Diagnostik, Monitoring und Therapie. *Dtsch Arztebl International* **109**, 343-351 (2012).
7. Graefe, K.H. Klinische und pathophysiologische Grundlagen. in *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie* (eds. Graefe, K.H., Lutz, W.K. & Bönisch, H.) (Georg Thieme Verlag, 2016).
8. Hummel, A., Empen, K., Dör, M. & Felix, S.B. Akute und akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz. *Dtsch Arztebl International* **112**, 298-310 (2015).
9. Neumann, T., et al. Herzinsuffizienz. *Dtsch Arztebl International* **106**, 269-275 (2009).

10. Christ, M., *et al.* Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *European journal of heart failure* **18**, 1009-1018 (2016).
11. Cowie, M.R., *et al.* Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *European heart journal* **20**, 421-428 (1999).
12. Holstiege J, A.M., Steffen A, Bätzing J. . *Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten. Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/09*, (Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Berlin, 2018).
13. Blum, H.E., Müller-Wieland, D. & Siegenthaler, W. *Klinische Pathophysiologie*, (2018).
14. Speckmann, E.-J., Hescheler, J.r., Köhling, R.d., Urban & Fischer, V. *Physiologie* (Urban & Fischer in Elsevier, München, 2015).
15. Petersen, M. Arbeitsdiagramm des Herzens. in *Taschenlehrbuch Physiologie* (eds. Gekle, M., *et al.*) (Georg Thieme Verlag, 2015).
16. Markwalder, J. & Starling, E.H. On the constancy of the systolic output under varying conditions. *The Journal of physiology* **48**, 348-356 (1914).
17. Allgeier, J.r. & Roskamm, H. *Herzkrankheiten : Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie ; mit 173 Tabellen*, (Springer, Berlin, 1996).
18. Silbernagl, S. & Despopoulos, A. *Taschenatlas Physiologie*, (Thieme, Stuttgart, 2012).
19. Jackson, G., Gibbs, C.R., Davies, M.K. & Lip, G.Y. ABC of heart failure. Pathophysiology. *BMJ (Clinical research ed.)* **320**, 167-170 (2000).
20. Weil, J. & Schunkert, H. Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz. *Clinical Research in Cardiology* **95**, 1-17 (2006).
21. Erdmann, E. *Klinische Kardiologie : Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. (2000).
22. Sokolow, M. & Lyon, T.P. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. 1949.

- Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* **6**, 343-368 (2001).
23. Trappe, H.-J. & Schuster, H.-P. Lektion 18: Hypertrophie-Zeichen. in *EKG-Kurs für Isabel* (eds. Trappe, H.-J. & Schuster, H.-P.) (Georg Thieme Verlag, 2020).
  24. Mant, J., *et al.* Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health technology assessment (Winchester, England)* **13**, 1-207, iii (2009).
  25. Laufs, U., *et al.* Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe* **11**, 183-192 (2017).
  26. Angermann, C.E. & Ertl, G. [Natriuretic peptides--new diagnostic markers in heart disease]. *Herz* **29**, 609-617 (2004).
  27. Knosalla, C., *et al.* Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz : Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Vergleich zur Leitlinie der European Society of Cardiology. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* **32**, 381-390 (2018).
  28. Marwick, T.H. The role of echocardiography in heart failure. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **56 Suppl 4**, 31s-38s (2015).
  29. Thelen, M. & Abegunewardene, N. *Bildgebende Kardiagnostik : mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren ; 61 Tabellen*, (Thieme, Stuttgart; New York, NY, 2010).
  30. Flachskampf, F.A. & Angermann, C. *Praxis der Echokardiographie : das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik ; 80 Tabellen ; [inklusive DVD]*, (Thieme, Stuttgart; New York, 2007).
  31. Hofer, M. *Sono Grundkurs : ein Arbeitsbuch für den Einstieg ; 40 Tabellen*, (Thieme, Stuttgart, 2015).



32. Hagendorff, A., Stoebe, S., Urban & Fischer, V. *Basiswissen Echokardiografie*, (2017).
33. Galderisi, M., *et al.* Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **18**, 1301-1310 (2017).
34. Nagueh, S.F., *et al.* Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **17**, 1321-1360 (2016).
35. Luers, C., *et al.* Prognostic impact of diastolic dysfunction in systolic heart failure-A cross-project analysis from the German Competence Network Heart Failure. *Clinical cardiology* **40**, 667-673 (2017).
36. Lang, R.M., *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* **28**, 1-39.e14 (2015).
37. Gehan, E.A. & George, S.L. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer chemotherapy reports* **54**, 225-235 (1970).
38. Rudski, L.G., *et al.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* **23**, 685-713; quiz 786-688 (2010).
39. Zwiener, I., Blettner, M. & Hommel, G. Überlebenszeitanalyse. *Dtsch Arztebl International* **108**, 163-169 (2011).

40. Sanfilippo, F., *et al.* Tissue Doppler assessment of diastolic function and relationship with mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* **119**, 583-594 (2017).
41. Sharifov, O.F., Schiros, C.G., Aban, I., Denney, T.S. & Gupta, H. Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* **5**(2016).
42. Sharp, A.S., *et al.* Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy. *European heart journal* **31**, 747-752 (2010).
43. Nauta, J.F., *et al.* What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *European journal of heart failure* **19**, 1569-1573 (2017).
44. Bhambhani, V., *et al.* Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction. *European journal of heart failure* **20**, 651-659 (2018).
45. Tomasoni, D., Adamo, M., Lombardi, C.M. & Metra, M. Highlights in heart failure. *ESC Heart Fail* **6**, 1105-1127 (2019).
46. Koh, A.S., *et al.* A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *European journal of heart failure* **19**, 1624-1634 (2017).
47. Little, W.C. & Oh, J.K. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circulation* **120**, 802-809 (2009).
48. Redfield, M.M., *et al.* Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama* **289**, 194-202 (2003).
49. Wang, M., *et al.* Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* **41**, 820-826 (2003).

50. Di Tullio, M.R., *et al.* Left atrial volume and cardiovascular outcomes in systolic heart failure: effect of antithrombotic treatment. *ESC Heart Fail* **5**, 800-808 (2018).
51. Gopal, D., Wang, J. & Han, Y. Determinants of Normal Left Atrial Volume in Heart Failure with Moderate-to-Severely Reduced Ejection Fraction. *Cardiol Res Pract* **2018**, 7512758 (2018).
52. Wang, N., *et al.* Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal* **40**, 476-484 (2019).
53. Hu, K., *et al.* Echocardiographic Determinants of One-Year All-Cause Mortality in Patients With Chronic Heart Failure Complicated by Significant Functional Tricuspid Regurgitation. *J Card Fail* **23**, 434-443 (2017).
54. Lam, C.S. & Solomon, S.D. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). *European journal of heart failure* **16**, 1049-1055 (2014).
55. Webb, J., *et al.* 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 (2018).
56. Rastogi, A., Novak, E., Platts, A.E. & Mann, D.L. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *European journal of heart failure* **19**, 1597-1605 (2017).
57. Mann, D.L. Is It Time for a New Taxonomy for Heart Failure? *J Card Fail* **22**, 710-712 (2016).
58. Punnoose, L.R., *et al.* Heart Failure With Recovered Ejection Fraction: A Distinct Clinical Entity. *Journal of Cardiac Failure* **17**, 527-532 (2011).
59. Berliner, D., Honselmann, A. & Bauersachs, J. The Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Dtsch Arztebl International* **117**, 376-385 (2020).

60. Ouwerkerk, W., *et al.* Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *European heart journal* **38**, 1883-1890 (2017).
61. Zannad, F., *et al.* Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *European heart journal* **33**, 2782-2795 (2012).
62. McMurray, J.J., *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* **371**, 993-1004 (2014).
63. McMurray, J.J.V., *et al.* Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* **381**, 1995-2008 (2019).
64. Seferovic, P.M., *et al.* Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure* **21**, 1169-1186 (2019).

## Appendix

### I Abkürzungsverzeichnis

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>ACE-Hemmer</b>  | Angiotensin converting enzyme - Hemmer          |
| <b>ADCHF</b>       | Akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz |
| <b>ARNI</b>        | Angiotensin Rezeptor Neprilysin Inhibitoren     |
| <b>BNP-Spiegel</b> | B-Typ natriuretisches Peptid - Spiegel          |
| <b>BSA</b>         | Body surface Area (Körperoberfläche)            |
| <b>cw-Doppler</b>  | continous wave - (Doppler)                      |
| <b>DT</b>          | Dezelerationszeit                               |
| <b>EF</b>          | Ejektionsfraktion                               |
| <b>eGFR</b>        | geschätzte glomeruläre Filtrationsrate          |
| <b>EKG</b>         | Elektrokardiogramm                              |
| <b>ESC</b>         | European Society of Cardiology                  |
| <b>HFmrEF</b>      | Heart failure with mid-range ejection fraction  |
| <b>HFpEF</b>       | Heart failure with preserved ejection fraction  |
| <b>HFrEF</b>       | Heart failure with reduced ejection fraction    |
| <b>HI</b>          | Herzinsuffizienz                                |
| <b>HTx</b>         | Herztransplantation                             |
| <b>HZV</b>         | Herzzeitvolumen                                 |
| <b>IVSd</b>        | Dicke des Interventrikulären Septums            |
| <b>LAA</b>         | Linksatriale Fläche                             |
| <b>LAD</b>         | Linksatrialer Durchmesser                       |
| <b>LAV</b>         | Linksatriales Volumen                           |
| <b>LAVi</b>        | Linksatrialer Volumen Index                     |
| <b>LVEDD</b>       | Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser |
| <b>LVEDV</b>       | Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen     |
| <b>LVEF</b>        | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion             |
| <b>LVESD</b>       | Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser  |
| <b>LVESV</b>       | Linksventrikuläres endsystolisches Volumen      |
| <b>LVFS</b>        | Linksventrikuläre fraktionierte Verkürzung      |
| <b>LVMi</b>        | Linksventrikulärer Massenindex                  |

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>LVPWd</b>              | Linksventrikuläre Dicke der posterioren Herzwand                                      |
| <b>LVV</b>                | Linksventrikuläres Volumen  |
| <b>MAPSE</b>              | Mitral Annular Plane Systolic Excursion (Beweglichkeit des Mitralklappenring)         |
| <b>NT-proBNP-Spiegel</b>  | N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid - Spiegel                               |
| <b>NYHA</b>               | New York Heart Association  |
| <b>PCI</b>                | Perkutane Coronarintervention   |
| <b>RAA</b>                | Rechtsatriale Fläche  |
| <b>RAAS</b>               | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System   |
| <b>RVD</b>                | Rechts ventrikulärer Durchmesser  |
| <b>SGLT-2 Inhibitoren</b> | Sodium-glucose cotransport 2 Inhibitoren  |
| <b>sPAP</b>               | systolischer Pulmonalarterieller Druck  |
| <b>TAPSE</b>              | Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (Beweglichkeit des Trikuspidalklappenring) |
| <b>TRV<sub>max</sub></b>  | Maximale Trikuspidalklappenregurgitation  |
| <b>WHO</b>                | World Health Organization   |
| <b>ZVD</b>                | Zentraler Venendruck  |

## II Abbildungsverzeichnis

|  |        |
|--|--------|
| Abbildung 1: Inzidenz der Herzinsuffizienz im Jahre 1999 in Großbritannien .....             | - 6 -  |
| Abbildung 2: Druck-Volumen-Diagramm des linken Ventrikels.....                               | - 8 -  |
| Abbildung 3: Circulus vitiosus der chronischen Herzinsuffizienz .....                        | - 11 - |
| Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Herzinsuffizienz.....               | - 12 - |
| Abbildung 5: Messung der Ejektionsfraktion.....  | - 21 - |
| Abbildung 6: Normalbefund und Veränderungen der Füllungsphase des linken<br>Ventrikels ..... | - 23 - |
| Abbildung 7: Messung von $e'_{\text{septal}}$ im gepulsten Gewebedoppler.....                | - 25 - |
| Abbildung 8: Bestimmung des linksatrialen Volumens.....                                      | - 25 - |
| Abbildung 9: Messung von $TRV_{\text{max}}$ .....  | - 27 - |
| Abbildung 10: Einteilung der diastolischen Dysfunktion .....                                 | - 28 - |
| Abbildung 11: Einteilung nach Schwere der diastolischen Dysfunktion.....                     | - 29 - |
| Abbildung 12: Einteilung des Patientenkollektivs in die beiden Hauptgruppen .....            | - 31 - |
| Abbildung 13: Hauptgruppen und Follow-up .....   | - 34 - |
| Abbildung 14: Ergebnis der Untersuchung $E/e'_{\text{septal}}$ .....                         | - 41 - |
| Abbildung 15: Ergebnis der Untersuchung LAVi .....   | - 42 - |
| Abbildung 16: Ergebnis der Untersuchung $TRV_{\text{max}}$ .....                             | - 43 - |
| Abbildung 17: Gruppierung anhand der diastolischen Dysfunktion .....                         | - 45 - |

### III Tabellenverzeichnis

|   |        |
|---|--------|
| Tabelle 1: Pathophysiologische Prozesse mit auslösender Ätiologie .....       | - 2 -  |
| Tabelle 2: Definition der Herzinsuffizienz anhand der Ejektionsfraktion ..... | - 5 -  |
| Tabelle 3: Verschiedene Einflüsse auf das Füllverhalten der Ventrikel .....   | - 15 - |
| Tabelle 4: Ausschlusskriterien für die weiteren Untersuchungen.....           | - 18 - |
| Tabelle 5: Untersuchte Parameter .....  | - 32 - |
| Tabelle 6: Baseline Charakteristika.....                                      | - 37 - |
| Tabelle 7: Echokardiographische Charakteristika .....                         | - 38 - |

#### **Formeln**

|  |        |
|--|--------|
| Formel 1: Laplace-Gesetz für zylindrische Körper.....                                  | - 10 - |
| Formel 2: Berechnung des linksventrikulären Volumens (LVV) <sup>32</sup> .....         | - 21 - |
| Formel 3: Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in % <sup>32</sup> ..... | - 22 - |
| Formel 4: Berechnung des linksatrialen Volumenindexes .....                            | - 26 - |
| Formel 5: Berechnung der Body-Surface-Area <sup>37</sup> .....                         | - 26 - |



## IV Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn PD Dr. med. Peter Nordbeck, welcher mir dieses spannende Thema überlassen hat und mir während der gesamten Zeit dieser Arbeit als Doktorvater mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. med. Stefan Frantz, dem Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an seiner Klinik.

Ebenfalls danken möchte ich dem gesamten Team des Echokardiographielabors, besonders Herrn Dr. med. Kai Hu und Frau Dr. med. Dan Liu für die Unterstützung bei allen wissenschaftlichen und statistischen Fragestellungen und Frau Larissa Buravetzki für die viele echokardiographische Expertise.

Frau Clara Hammel möchte ich für die gute Zusammenarbeit bei der Datenauswertung danken. Besonders in Erinnerung wird mir die erste gemeinsame Kongressteilnahme samt Vortrag bleiben.

Bei Herrn Dr. med. Michael Müller bedanke ich mich für die große Hilfe beim Korrekturlesen.

Danken möchte ich außerdem meinen Eltern, welche inzwischen schon 27 Jahre zuhören, mitdenken und mir immer zur Seite stehen.

Frederike, für unsere wunderbare gemeinsame Zeit und ihre großartige Unterstützung die ich jeden Tag aufs Neue erfahren darf.

Meiner Familie, besonders meinen Brüdern Patrick und Torsten für ihre echt kölsche Art.

Robert, Lina und Christopher, für drei unverwechselbare Freundschaften, welche ich keinen Tag missen möchte.

## **V Lebenslauf**

(In Onlineversion fakultativ und daher hier nicht abgebildet.)

## VI Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme

### Eigene Veröffentlichungen:

Liu D, Hu K, Lau K, Kiwitz T, Robitzkat K, Hammel C, Lengenfelder BD, Ertl G, Frantz S, Nordbeck P. Impact of diastolic dysfunction on outcome in heart failure patients with mid-range or reduced ejection fraction. ESC Heart Fail. 2021 May 1. doi: 10.1002/ehf2.13352.

### Kongressteilnahmen:

84. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie April 2018

*Vortrag 961:*

**Predictive value of diastolic dysfunction severity on long-term survival in heart failure patients with mid-range or reduced left ventricular ejection fraction**

*K.Lau, C. Hammel, D. Liu, K. Hu, T. Salinger, S. Herrmann, G. Ertl, S. Frantz, S. Störk, P. Nordbeck*

*Poster 1024:*

**Diastolic dysfunction is associated with myocardial fibrosis but not a prerequisite for myocardial fibrosis in Fabry disease patients with preserved systolic function**

*K. Lau, C. Hammel, D. Liu, D. Oder, T. Salinger, K. Hu, J. Müntze, F. Weidemann, S. Herrmann, G. Ertl, C. Wanner, S. Frantz, S. Störk, P. Nordbeck*