

Aus dem Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie  
der Universität Würzburg

Vorstand: Prof. Dr. med. P. Heuschmann

„Charakterisierung der diastolischen  
Dysfunktion bei Schlaganfallpatienten“

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Anika Quilitzsch

aus Hildesheim

Würzburg, März 2023



Referent: Prof. Dr. Peter Heuschmann  
Koreferent: Prof. Dr. Karl Georg Häusler  
Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.09.2023

Die Promovendin ist Ärztin.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Der Schlaganfall . . . . .	3
1.1.1	Der ischämische Schlaganfall . . . . .	4
1.1.2	Risikofaktoren für einen Schlaganfall . . . . .	11
1.1.3	Klassifikation des ischämischen Schlaganfalls . . . . .	13
1.1.4	Epidemiologie des Schlaganfalls . . . . .	16
1.2	Die Herzinsuffizienz . . . . .	18
1.2.1	Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz . . . . .	25
1.2.2	Epidemiologie der Herzinsuffizienz . . . . .	26
1.3	Die kardiale Dysfunktion . . . . .	27
1.3.1	Die linksventrikuläre systolische Dysfunktion . . . . .	27
1.3.2	Die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion . . . . .	28
1.3.2.1	Epidemiologie der diastolischen Dysfunktion . . . . .	29
1.4	Interaktion zwischen Herzinsuffizienz und Schlaganfall . . . . .	30
<b>2</b>	<b>Problemstellung und Zielsetzung</b>	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>Methoden</b>	<b>36</b>
3.1	SICFAIL - Eine prospektive Kohortenstudie . . . . .	36
3.1.1	Befragung und Untersuchung zum Aufnahmezeitpunkt . . . . .	37
3.1.2	Befragung und Untersuchung zum Follow-up . . . . .	39
3.2	Datengenerierung anhand echokardiographischer Bildgebung . . . . .	42
3.2.1	Volumen des linken Atriums . . . . .	43
3.2.2	Laterale und septale $e'$ -Geschwindigkeiten . . . . .	46
3.2.3	$E/e'$ -Quotient . . . . .	46
3.2.4	systolischer Pulmonalarteriendruck . . . . .	47
3.2.5	Definition der diastolischen Dysfunktion . . . . .	48
3.3	Methoden der statistischen Auswertung . . . . .	49
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>52</b>
4.1	Beschreibung der Gesamtpopulation der SICFAIL-Studie . . . . .	52
4.2	Prävalenz und Charakteristika der Studienpopulation hinsichtlich einer diastolischen Dysfunktion . . . . .	56
4.3	Signifikante Einflussfaktoren assoziiert mit einer diastolischen Dysfunktion	61
4.3.1	Univariable logistische Regression . . . . .	61

## Inhaltsverzeichnis

---

4.3.2	Multivariable logistische Regression . . . . .	63
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>65</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>78</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>80</b>
	<b>Anhang</b>	
	<b>A Ergebnistabelle der deskriptiven Analyse</b>	
	<b>B Ergebnistabelle der Regressionsanalysen</b>	
	<b>C Herzinsuffizienzzeichen und -symptome</b>	
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	
	<b>Danksagung</b>	
	<b>Lebenslauf</b>	
	<b>Veröffentlichungen und Kongressteilnahmen</b>	

## 1 Einleitung

Herz-Kreislaufkrankungen zählen in der deutschen Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes von 2019 zu den häufigsten Sterbeursachen [Sta21c]. Darunter fallen sowohl das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz als dritthäufigste Todesursache als auch das Krankheitsbild des Schlaganfalls als sechsthäufigste Sterbeursache [Sta21b]. Beide Krankheitsbilder stehen in engem Zusammenhang, beeinflussen sich gegenseitig [Doe18] und sind Hauptgegenstand dieser Arbeit. Hinsichtlich der Herzinsuffizienz liegt der Fokus dieser Arbeit auf der diastolischen Dysfunktion (DD) des Herzens, bei der es durch unzureichende Relaxation des linken Herzens zu steigenden Füllungsdrücken kommt [Nag16], was mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und Herzinsuffizienz assoziiert ist [Par16].

Bezüglich der Häufigkeit einer DD bei Schlaganfallpatienten stehen nur wenige Daten zur Verfügung. Verschiedene Forschungsarbeiten untersuchen aber die Prävalenz der DD in der Allgemeinbevölkerung, woran aufgezeigt wird, dass eine diastolische Funktionsstörung häufig auftritt, in der Vergangenheit unterschätzt wurde und aktuell zunehmend an Bedeutung gewinnt, sodass tiefere Untersuchungen in diesem Zusammenhang unerlässlich sind.

Aus diesem Grund ist es Ziel der vorliegenden Arbeit, die Prävalenz der DD bei Schlaganfallpatienten herauszuarbeiten, die Studienpopulation hinsichtlich der DD zu charakterisieren und Einflussfaktoren zu identifizieren, die mit dem Auftreten einer diastolischen Funktionsstörung assoziiert sind. Datengrundlage dazu bildet die Stroke-Induced Cardiac FAILURE in mice and men-Studie (SICFAIL-Studie), eine prospektive Kohortenstudie zur Erfassung der Häufigkeit und des Verlaufs kardiovaskulärer Erkrankungen [Heu21]. Ein Teil der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen einer Publikation zu dieser Studie veröffentlicht [Heu21]. Abbildungen und Tabellen der Publikation werden in angepasster Form in dieser Arbeit wiedergegeben und an entsprechender Stelle gekennzeichnet.

Zur Einführung in die Thematik werden in den folgenden Kapiteln die Krankheitsbilder des Schlaganfalls und der Herzinsuffizienz vorgestellt, genauer klassifiziert sowie epidemiologische Hintergrundinformationen gegeben.

Zuletzt wird die Beziehung der beiden Krankheitsbilder näher beleuchtet.

### 1.1 Der Schlaganfall

Der Schlaganfall ist eine neurologische Erkrankung, bei der es zu einer Sauerstoffminderversorgung des Gehirns kommt. Dies kann entweder durch eine unzureichende Durchblutung des Gehirns oder durch Einblutungen ins Gehirn hervorgerufen werden [Ber20]. Dadurch kann eine Vielzahl unterschiedlicher Ausfallsymptome verursacht werden, wie Seh- oder Sprachstörungen, Paresen von Extremitäten oder einer Gesichtshälfte, sowie Veränderungen des Bewusstseins. Auch unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen oder Schwindel können auf einen Schlaganfall hindeuten [Ber20]. Treten die neurologischen Ausfälle nur vorübergehend, für 24 Stunden auf, und verschwinden im Verlauf, handelt es sich nicht um einen Schlaganfall, sondern um eine transitorische ischämische Attacke (TIA) [Ber20].

Ist eine Minderdurchblutung des Gehirns die Ursache des Schlaganfalls, spricht man von einem ischämischen Schlaganfall, der mit 85% die häufigste Schlaganfallursache darstellt [Ber20]. Ist eine intrazerebrale Blutung oder eine Subarachnoidalblutung Grund für einen Schlaganfall, bezeichnet man dies als hämorrhagischen Schlaganfall, der 15% der Schlaganfallursachen ausmacht [Ber20].

In der vorliegenden Arbeit besteht die Studienpopulation aus Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten haben, weshalb diese Art des Schlaganfalls im Folgenden genauer betrachtet wird. Eine Klassifizierung des ischämischen Schlaganfalls hinsichtlich der unterschiedlichen Ätiologien erfolgt in Kapitel 1.1.3.

#### 1.1.1 Der ischämische Schlaganfall

Beim ischämischen Schlaganfall kann es durch Einengung bzw. Verschluss eines oder mehrerer hirnversorgender Gefäße zu einer Minderdurchblutung des Gehirns kommen. Je nachdem welcher Bereich des Gehirns davon betroffen ist, entstehen unterschiedliche Symptome [Ber20]. Darauf wird in den folgenden Abschnitten „Hirnversorgende Arterien des vorderen Kreislaufs“ und „Hirnversorgende Arterien des hinteren Kreislaufs“ noch genauer eingegangen.

Es wird zwischen hirnversorgenden Arterien des vorderen Kreislaufes und des hinteren Kreislaufes unterschieden, die durch den sogenannten Circulus arteriosus cerebri miteinander in Verbindung stehen [Ber20]. Dies ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Da es sich, bis auf die Arteria basilaris, um paarig angelegte Arterien handelt, wird auf eine beidseitige Arterienbeschriftung in der Abbildung verzichtet. Im Folgenden werden die einzelnen, in der Abbildung erwähnten Gefäße sowie ihr Verlauf, detailliert beschrieben.

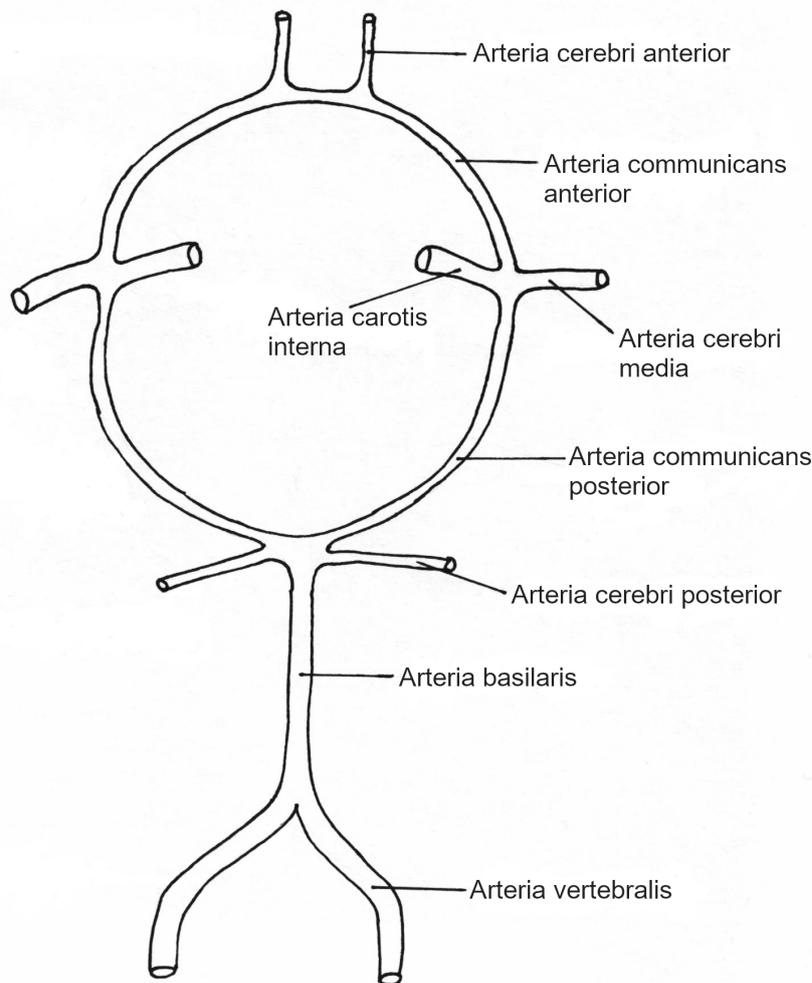


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Circulus arteriosus cerebri (Quelle: Eigene Darstellung).

### Hirnversorgende Arterien des vorderen Kreislaufes

Der vordere Kreislauf hirnversorgender Arterien wird gebildet aus der Arteria carotis interna, die sich in der Arteria cerebri media (ACM) fortsetzt. Weiterhin gehört die Arteria cerebri anterior zum vorderen Stromgebiet, die über die Arteria communicans anterior mit der ACM verbunden ist [Ber20].

Am häufigsten von einer Minderversorgung betroffen ist das Stromgebiet der ACM, da dieses Gebiet den größten Anteil der zerebralen Durchblutung einnimmt [Ber20]. Je nach Ausdehnung der Ischämie kommt es zu einer kontralateralen Hemiparese bzw. zu einer kontralateralen brachiofazial betonten Parese [Ber20].

Isolierte Verschlüsse der Arteria cerebri anterior sind hingegen relativ selten und führen meist zu einer distal betonten kontralateralen Beinparese und Hypästhesien [Ber20].

In den Abbildungen 2 und 3 sind die arteriellen Versorgungsgebiete des Gehirns in der Transversal- bzw. in der Frontalebene schematisch dargestellt. Dabei sind die unterschiedlichen Versorgungsgebiete der verschiedenen Arterien durch jeweils andere Mus-

ter gekennzeichnet und sollen einen groben Überblick über die Gefäßversorgung des Gehirns geben. Zur besseren Übersicht werden lediglich die drei größten Versorgungsgebiete dargestellt.

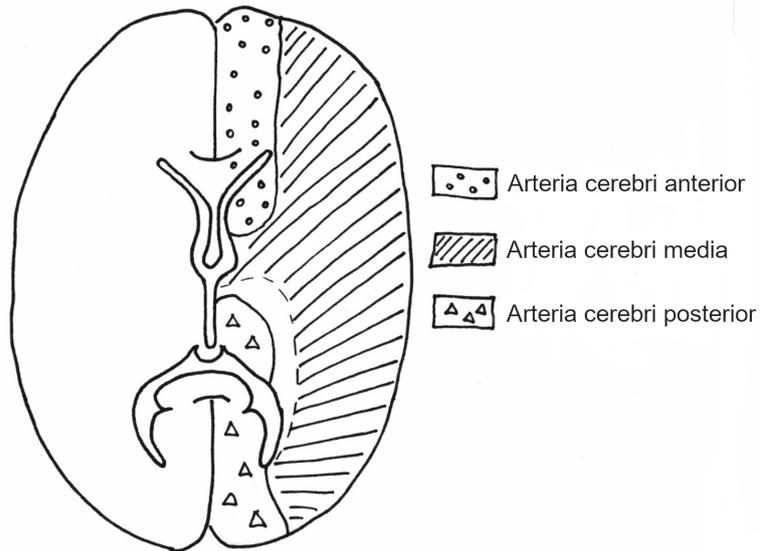


Abbildung 2: Schematische Darstellung der arteriellen Versorgungsgebiete des Gehirns im Transversalschnitt modifiziert nach Berlit et al. [Ber20].

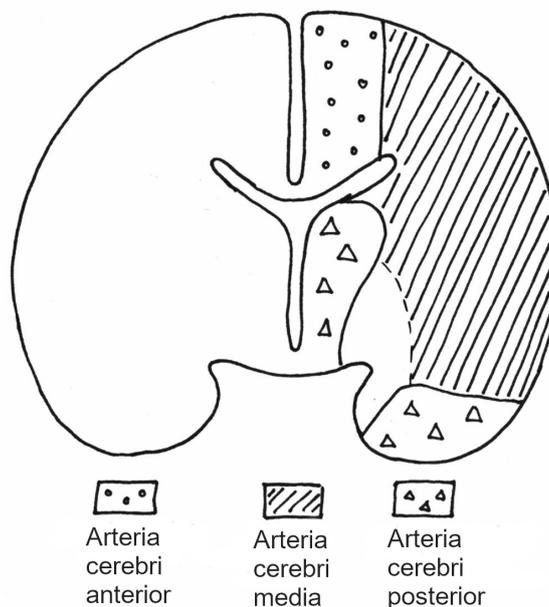


Abbildung 3: Schematische Darstellung der arteriellen Versorgungsgebiete des Gehirns im Frontalschnitt modifiziert nach Berlit et al. [Ber20].

### **Hirnversorgende Arterien des hinteren Kreislaufes**

Zu den hirnversorgenden Arterien des hinteren Kreislaufes gehören die paarig angelegte Arteria vertebralis, die sich im Verlauf in der Arteria basilaris vereinigt, sodass sich das sogenannte vertebrobasiläre Stromgebiet bildet [Ber20]. Die Arteria basilaris teilt sich weiterhin in die paarige Arteria cerebri posterior (ACP), die wiederum über die Arteria communicans posterior mit der ACM verbunden ist und damit auch mit dem vorderen Kreislauf in Verbindung steht [Ber20]. So bildet sich der oben erwähnte sogenannte Circulus arteriosus cerebri (siehe dazu Abbildung 1).

Bei Verschlüssen des Stromgebietes der ACP kann es zu einer homonymen Hemianopsie kommen [Ber20]. Die Ausdehnung des Versorgungsgebietes der ACP kann anhand der oben beschriebenen Abbildungen 2 und 3 nachvollzogen werden.

Die Arterien des vertebrobasilären Stromgebietes versorgen insbesondere den Hirnstamm sowie das Kleinhirn, aber auch Teile des Großhirns [Ber20]. Klinisch können sich Infarkte des Kleinhirns unter anderem durch Schwindel, Nystagmus oder Stand- und Gangataxie äußern. Infarkte des Hirnstamms können eine Vielzahl von unterschiedlichen Symptomen hervorrufen und werden in sogenannten Hirnstammsyndromen zusammengefasst [Ber20], auf die zu Gunsten der Überschaubarkeit nicht detailliert eingegangen wird.

#### **1.1.2 Risikofaktoren für einen Schlaganfall**

Im Bereich der Epidemiologie werden Risikofaktoren als Einflussgrößen gesehen, die das Auftreten einer bestimmten Erkrankung begünstigen [Kre12]. Um eine Erkrankung zu verhindern, den Krankheitsbeginn hinauszuzögern oder präventive Maßnahmen zu erarbeiten, ist es notwendig, Faktoren, die das Risiko für die jeweilige Erkrankung erhöhen, zu identifizieren und detailliert zu untersuchen [Kre12].

Für den ischämischen Schlaganfall sind zahlreiche Risikofaktoren bekannt [Ber20], die zum Teil beeinflussbar sind und damit ein Ziel der Schlaganfallprävention darstellen [Kre12]. Dazu zählen vor allem die arterielle Hypertonie und das Vorhofflimmern (VHF), aber auch Diabetes mellitus, Adipositas bzw. Bewegungsmangel, Nikotin-/Alkoholabusus und Hyperlipidämie [Ber20].

Nicht beeinflussbar, aber dennoch mit einem höheren Schlaganfallrisiko verbunden sind das männliche Geschlecht, die genetische Disposition und ein fortgeschrittenes Alter [Ber20]. Letzteres ist zusammen mit der arteriellen Hypertonie und dem VHF der Risikofaktor mit dem stärksten Einfluss [Ber20]. Bei Patienten mit einem arteriellen Hypertonus ist das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden sechs- bis 12-fach erhöht. Dabei erhöht sich das Schlaganfallrisiko mit zunehmendem Lebensalter. Bei Vorliegen eines VHF steigt das Risiko gar auf das sechs- bis 18-fache [Ber20].

### 1.1.3 Klassifikation des ischämischen Schlaganfalls

Aufgrund der Tatsache, dass der ischämische Schlaganfall durch verschiedene Pathomechanismen verursacht werden kann, ermöglicht die Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment-Klassifikation (TOAST-Klassifikation) eine präzise und standardisierte Einteilung des ischämischen Schlaganfalls in Subtypen in Hinblick auf die jeweilige Ursache. Es lassen sich fünf verschiedene Gruppen unterscheiden [Ada93]:

- Makroangiopathie
- Kardioembolisch
- Mikroangiopathie
- Andere Ätiologie
- Unklare Ätiologie

#### **Makroangiopathie**

Zu der Gruppe der Makroangiopathien zählen Patienten mit Schädigungen der großen zerebralen Gefäße, meist durch Artherosklerose [Ada93]. Es entstehen Plaques, die die Gefäße verengen oder sogar ganz verschließen, wodurch letztendlich ein Schlaganfall entsteht [Ada93]. Im Rahmen des Erlanger Schlaganfall Registers berichten Kolominsky-Rabas et al., dass rund 10% der Schlaganfälle durch Makroangiopathien bedingt seien [KR15]. Dabei sind besonders die extrakraniellen Gefäße betroffen, wie zum Beispiel die Arteria carotis interna, die Arteria carotis externa sowie die Karotisbifurkation, die Teilungsstelle der beiden letztgenannten Gefäße [Ber20].

#### **Kardioembolisch**

Kardiale Embolien entstehen häufig durch Herzrhythmusstörungen, wie VHF oder auch durch einen akuten Herzinfarkt sowie durch Herzklappenentzündungen bzw. nach einem Herzklappenersatz [Ber20] [KR02]. Dabei können sich Thromben im linken Vorhof des Herzens bilden, die über den Blutstrom in die Zerebralarterien gelangen können und diese verschließen [Ber20]. Dies macht mit 24,5% die drittgrößte Gruppe der Schlaganfallursachen aus [KR15].

#### **Mikroangiopathie**

Die zweitgrößte Gruppe stellen mit 26,3% die Mikroangiopathien dar [KR15]. Auch dabei sind es artherosklerotische Plaques, die die Endstrecke der Zerebralarterien verschließen können. Am häufigsten sind dabei die lentikostriatalen Äste der ACM betroffen sowie die Rami perforantes der ACP [Ber20]. Diese sogenannten lakunären Ischämien werden häufig durch einen chronischen Hypertonus oder einen Diabetes mellitus verursacht [Ada93], treten aber auch im Rahmen von Amyloidangiopathien oder bei Morbus Fabry

auf [Ber20].

### **Andere Ursachen**

Zu der Gruppe der anderen Ursachen gehören seltene Auslöser für einen ischämischen Schlaganfall wie Dissektionen der Arteria carotis oder der Arteria vertebralis, zerebrale Vaskulitiden oder auch fibro-muskuläre Dysplasien [KR15] [Ada93].

### **Unklare Ursachen**

Die größte Gruppe bilden mit 37,6% die unklaren Ursachen [KR15]. Diese Gruppe beinhaltet die ischämischen Schlaganfälle, für die, auf Basis aller diagnostischen Befunde, kein Grund eindeutig eruiert werden kann bzw. mehrere konkurrierende Ursachen für das Auftreten des ischämischen Schlaganfalls in Frage kommen [KR15] [Ada93].

### 1.1.4 Epidemiologie des Schlaganfalls

Laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes war, mit rund 35%, die Herz-Kreislaufkrankung die häufigste Todesursache in Deutschland 2019 [Sta21b].

Der Hirninfarkt, ohne intrazerebrale Blutungen bzw. Subarachnoidalblutungen, bildet innerhalb dieser Gruppe mit 4,6% die sechsthäufigste Todesursache [Sta21c].

Basierend auf den Hochrechnungsdaten für 2008 des Erlanger Schlaganfall Registers erleiden in Deutschland jährlich etwa 196.000 Menschen erstmalig einen ischämischen Schlaganfall [Heu10]. Hinzu kommen etwa 65.000 Re-Infarkte, die ca. 25% der gesamten Schlaganfallinzidenz ausmachen [Heu10].

Die Lebenszeitprävalenz steigt in Deutschland mit zunehmendem Alter und ist dann bei Männern deutlich höher als bei Frauen [Bus13]. Während in der Altersgruppe der 40-49-Jährigen eine Lebenszeitprävalenz von 1,1% bei Frauen und 0,7% bei Männern angegeben wird, steigt diese in der Altersgruppe der 70-79-Jährigen auf 6,3% bei der weiblichen Bevölkerung beziehungsweise 8,1% bei der männlichen Bevölkerung [Bus13]. Das Durchschnittsalter bei einem erstmaligen Schlaganfallereignis liegt, einer Routinedatenauswertung der Gesetzlichen Krankenversicherung der Allgemeinen Ortskrankenkasse Niedersachsen zufolge, bei 74 Jahren [Sta21a]. Frauen sind dabei mit einem Durchschnittsalter von 77 Jahren sechs Jahre älter als Männer, deren Durchschnittsalter 71 Jahre bei erstmaligem Schlaganfall beträgt [Sta21a]. Aus diesen Daten wird ersichtlich, dass der Schlaganfall vorrangig Menschen im höheren Lebensalter betrifft und damit, in Hinblick auf die stetig älter werdende Bevölkerung, an Relevanz für das Gesundheitsversorgungssystem zunimmt. Foerch et al. stellten dazu für das Bundesland Hessen eine Vorausberechnung der zukünftigen Schlaganfallzahlen an. Dabei zeigte sich, dass bis zum Jahr 2050 die Zahl der hospitalisierten Schlaganfallpatienten (inkl. TIA) von 20.800 im Jahr 2005 auf über 35.000 Schlaganfallpatienten ansteigen wird [Foe21].

Ähnliche epidemiologische Schlaganfalldaten zeigt auch der amerikanische Report der "Heart Disease and Stroke Statistics" von 2019. Insgesamt erlitten 610.000 Menschen im Jahr 2017 zum ersten Mal einen Schlaganfall, bei 185.000 Menschen trat ein Reinfarkt auf. Bezogen auf eine höhere Gesamtbevölkerungszahl von 323 Millionen Einwohnern, im Vergleich zur Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland, ergeben sich relativ gesehen ähnliche Inzidenzen wie in Deutschland [Ben19].

## 1.2 Die Herzinsuffizienz

Beim Vorliegen einer Herzinsuffizienz ist das Herz nicht in der Lage, sowohl in Ruhe als auch unter Belastungsbedingungen ausreichend Blut durch den Körper zu pumpen, um diesen adäquat mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen [Hae11].

Ausgehend von der Lokalisation wird zwischen der Rechtsherz-, der Linksherz- und der Globalinsuffizienz unterschieden. Ist die rechte Herzhälfte betroffen, staut sich das Blut so zurück, dass es unter Anderem zur Stauung von Organen, wie zum Beispiel der Leber, kommt. Dadurch treten Symptome wie eine Hepatomegalie, Ikterus oder Aszites auf [Her19]. Des Weiteren bilden sich Ödeme am Fußrücken sowie prätibial, sodass es dadurch zu einer Gewichtszunahme kommt [Her19].

Ist das linke Herz betroffen, staut sich das Blut entweder in den Lungenkreislauf zurück (sogenanntes Rückwärtsversagen) wodurch ein Lungenödem mit Dyspnoe und Tachypnoe entsteht. Oder es kann nicht genügend Blut in den Körperkreislauf ausgeworfen werden, sodass es zur Minderversorgung von zum Beispiel der Muskulatur oder auch dem Gehirn kommt [Her19]. Klinisch äußert sich dies durch Leistungsminderung und Schwächegefühl oder es kommt gar zu Verwirrtheitszuständen, insbesondere bei älteren Patienten [Her19].

Bei beiden Funktionsstörungen kann es zu Pleurergüssen als Ausdruck der pulmonalen Stauung kommen, genauso wie zu Tachykardien aufgrund der Überaktivität des Sympathikus [Her19]. Des Weiteren ist häufig ein vermehrtes nächtliches Wasserlassen (Nykturie) zu beobachten, wenn es in der Nacht zu einer Rückresorption der entstandenen Ödeme kommt [Her19]. Liegt eine Kombination aus Rechtsherz- und Linksherzinsuffizienz vor, wird dies Globalinsuffizienz genannt [Her19].

Eine Herzinsuffizienz kann einerseits chronisch verlaufen mit einer progredienten Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptome [Mos07]. Andererseits kann die Herzinsuffizienz akut auftreten mit der Entwicklung schwerer Symptome innerhalb von 24 Stunden [Mos07]. In der vorliegenden Arbeit steht die chronische Herzinsuffizienz im Vordergrund. Die Beschreibung des Krankheitsbildes macht deutlich, dass mit der Herzinsuffizienz mehrere typische Symptome einhergehen [Pon16]. Im Rahmen der „Framingham Heart Study“, die 1948 ins Leben gerufen wurde, um die Inzidenz, die Prävalenz sowie die Langzeitprognose der Herzinsuffizienz zu erfassen, wurden klinische Kriterien zur Definition einer Herzinsuffizienz etabliert [Ho93]. Diese sind in Tabelle 1 aufgeführt und werden in dieser Arbeit in modifizierter Form verwendet, um das Auftreten einer symptomatischen Herzinsuffizienz in der Studienpopulation abzubilden [Heu21]. Es wird zwischen Major- und Minor-Kriterien unterschieden. Liegen entweder zwei Major-Kriterien oder ein Major-Kriterium und zwei Minor-Kriterien vor, liegt, gemäß Ho et al., eine Herzinsuffizienz vor [Ho93].

Tabelle 1: Kriterien für eine Herzinsuffizienz im Rahmen der „Framingham Heart Study“ [Ho93] (eigene Übersetzung).

Major-Kriterien	Minor-Kriterien
paroxysmale nächtliche Dyspnoe	bilaterale Beinödeme
Halsvenenstauung	Pleuraerguss
Hepatojugulärer Reflux	nächtlicher Husten
Rasselgeräusche	Hepatomegalie
röntgenologische Kardiomegalie	Belastungsdyspnoe
Gewichtsverlust $\geq 4,5$ kg in fünf Tagen	Tachykardie (Herzfrequenz $\geq 120$ /min)
Lungenödem, viszerale Stauung oder Kardiomegalie in der Autopsie	Reduzierung der Vitalkapazität um 33% vom zuvor dokumentierten Maximalwert
akutes Lungenödem	
erhöhter zentraler Venendruck	
Dritter Herzton	
Herzkreislaufzeit $\geq 25$ Sekunden	

Die, zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit, aktuellen Richtlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Behandlung akuter bzw. chronischer Herzinsuffizienz von 2016 zeigen noch zusätzliche Kriterien auf, anhand derer die Definition einer Herzinsuffizienz gestellt und noch präziser unterteilt wird [Pon16].

Diese beinhalten neben klinischen Zeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), die echokardiographisch erhobene Auswurfleistung des Herzens, sowie das (N-terminale pro) B-Typ natriuretische Peptid (BNP/NT-ProBNP) [Pon16]. Bei dem letztgenannten handelt es sich um einen Biomarker, der Aufschluss über das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz gibt und bei zunehmenden Schweregrad der Erkrankung ansteigt [Cle98].

Je nach LVEF-Wert und laborchemischen Veränderungen wird unterschieden zwischen einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF), einer Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Pumpfunktion (HFmrEF) oder einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF). Diese Einteilung ist bedeutungsvoll, da die HFpEF, die HFrEF und die HFmrEF nicht nur Unterschiede in ihrer Ätiologie aufweisen, sondern unter Anderem auch unterschiedlicher Therapie bedürfen [Pon16].

In Abbildung 4 kommen die unterschiedlichen Kriterien zur Darstellung. Dabei ist zu beachten, dass die dort erwähnten klinischen Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz mehr Punkte beinhalten [Pon16], als die oben beschriebenen Framingham-Kriterien [Ho93]. Eine ausführliche Auflistung dieser Herzinsuffizienzzeichen und -symptome wie sie in den, zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit, aktuellen ESC-Richtlinien vorkommen, befindet sich im Anhang C.

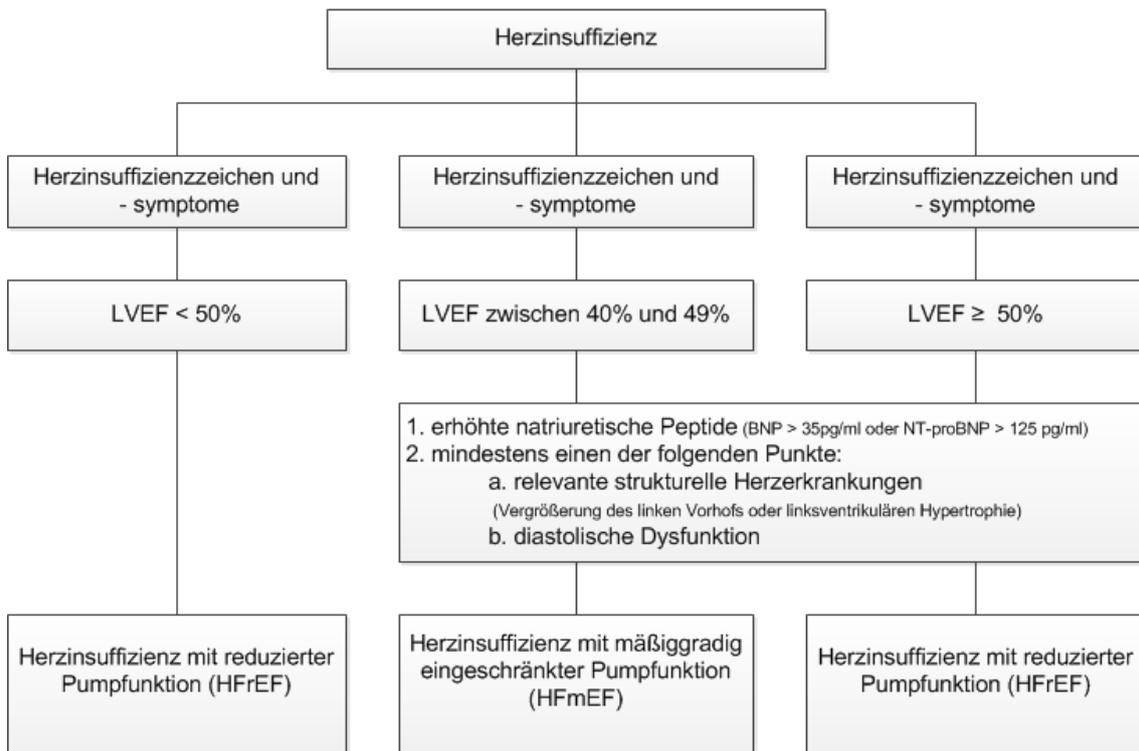


Abbildung 4: Kriterien zur Definition einer Herzinsuffizienz anhand der, zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit, aktuellen ESC Richtlinien modifiziert nach Ponikowski et al. [Pon16].

Bevor sich die Herzschwäche mit klinischen Symptomen äußert, liegt häufig eine strukturelle bzw. funktionelle Störung des Herzens vor, die asymptomatisch verläuft und als kardiale Dysfunktion bezeichnet wird [Pon16]. Dies wird in Kapitel 1.3 näher erläutert.

### 1.2.1 Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz

Einflussgrößen, die das Risiko eines Krankheitsausbruchs erhöhen, werden als Risikofaktor bezeichnet [Kre12]. Umfassendes Wissen über Risikofaktoren ist wichtig, um sie als Ansatzpunkt für Präventionsmaßnahmen zu nutzen und so einen Ausbruch der jeweiligen Krankheit hinauszuzögern oder gar ganz zu unterbinden [Kre12].

Im Rahmen der bereits erwähnten „Framingham Heart Study“ werden neben Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz auch Untersuchungen zur Ermittlung von Risikofaktoren durchgeführt [Ho93]. Dabei zeigte sich, dass besonders die Hypertonie, die koronare Herzerkrankung (KHK) sowie der Diabetes mellitus mit dem Auftreten einer Herzinsuffizienz assoziiert ist [Ho93]. Zudem gehören auch Übergewicht sowie eine Dyslipidämie zu den Risikofaktoren, die mit dem Auftreten einer Herzinsuffizienz assoziiert sind [Ho93].

### 1.2.2 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Die Herz-Kreislaufkrankungen stellen laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes die häufigste Todesursache in Deutschland 2019 dar [Sta21b]. Zu dieser Gruppe gehört unter Anderem die Herzinsuffizienz, die mit 11% als dritthäufigste Todesursache geführt wird [Sta21c].

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz liegt, laut Redfield et al., bei 2,2% [Red03]. Dabei steigt die Prävalenz mit zunehmendem Alter an und liegt bei den über 75-Jährigen bereits bei 8,4% [Red03].

Des Weiteren tritt die Herzinsuffizienz häufiger bei Männern als bei Frauen auf [Red03]. Hinsichtlich der Inzidenz schreiben Mostered et al., dass die Inzidenz zwischen 12 und 44 Neuerkrankungen pro 1000 Personen pro Jahr in der Altersgruppe der über 85-Jährigen variiert. Bei den 55-64-Jährigen liegt die Inzidenz dagegen bei 2,5 Neuerkrankungen pro 1000 Personen pro Jahr [Mos07].

Bezogen auf Deutschland wurden im Jahr 2015 444.632 Patienten aufgrund einer Herzinsuffizienz stationär behandelt. Somit stellt die Herzinsuffizienz die häufigste Einzeldiagnose dar. Im Vorjahr waren es dagegen nur 432.893 Patienten, was einen Anstieg von durchschnittlich 2,7% pro Jahr bedeutet [Mei17].

### **1.3 Die kardiale Dysfunktion**

Liegen strukturelle bzw. funktionelle Einschränkungen des Herzens vor, ohne dass klinische Symptome einer Herzinsuffizienz zu beobachten sind, spricht man von einer systolischen bzw. diastolischen linksventrikulären Funktionsstörung, je nachdem welcher Pathomechanismus zur Schädigung des Herzens geführt hat [Pon16]. Jede Funktionsstörung ansich oder in Kombination kann im Verlauf zu einer symptomatischen Herzinsuffizienz führen [Par16] [Pon16] [Red03].

Während die systolische Funktionsstörung durch eine verminderte Auswurfleistung, also einer reduzierten Ejektionsfraktion (EF) des Herzens gekennzeichnet ist [Hae11], wird die diastolische Funktionsstörung anhand einer unzureichenden Füllung des Herzens mit Blut definiert [Pon16].

#### **1.3.1 Die linksventrikuläre systolische Dysfunktion**

Bei einer systolischen Dysfunktion (SD) ist die EF des Herzens reduziert, sodass das linke Herz nicht in der Lage ist ausreichend Blut in den Körperkreislauf auszuwerfen [Hae11].

In den, zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit, aktuellen Leitlinien der „American Society of Echocardiography (ASE)“ und der „European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)“ wird eine SD bei Männern mit LVEF-Werte von  $<52\%$  definiert [Lan15]. Bei Frauen liegt der Grenzwert für eine SD bei LVEF-Werten von  $<54\%$  [Lan15].

#### **1.3.2 Die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion**

Eine langsame oder inkomplette Relaxation des Ventrikels sowie eine veränderte Elastizität und ein daraus resultierendes steifes Myocard kann zu einer eingeschränkten Füllung des Ventrikels führen [Nag16]. Dadurch kommt es zu steigenden Füllungsdrücken wodurch letztendlich eine DD des Herzens resultiert [Nag16]. Diese unterschiedlichen Zustände der Herzschädigung machen deutlich, dass mehrere echokardiographische Messwerte nötig sind, um die DD zu definieren [Pon16]. In Kapitel 3.2 werden die in dieser Arbeit zur Definition einer DD verwendeten echokardiographischen Parameter aufgeführt und detailliert beschrieben.

### **1.3.2.1 Epidemiologie der diastolischen Dysfunktion**

Fokus dieser Arbeit liegt auf der DD, weshalb diese von epidemiologischer Seite noch einmal separat betrachtet wird. Unterschiedlichen Publikationen zufolge, variiert die Prävalenz der DD zwischen 3,1% und 31,9% in der Allgemeinbevölkerung [Abh06] [Cui17] [Fis03] [Kuz09]. Mit steigendem Alter, nimmt auch die Prävalenz der DD zu [Red03]. Frauen sind häufiger betroffen als Männer [Cui17].

Die große Varianz der Prävalenzen ist vor allem auf die unterschiedliche Definition der DD anhand unterschiedlicher echokardiographischer Parameter und Grenzwerte zurückzuführen. Dieser Sachverhalt wird auch in der Publikation von Almeida et al. diskutiert, in der die Prävalenzen der DD hinsichtlich unterschiedlicher Empfehlungen verglichen werden. Wird die DD anhand der aktuellen Leitlinien der EACVI/ASE von 2016 eingeteilt, beträgt die Prävalenz 1,4%, während sie, eingeteilt anhand der Canberra Study Criteria (CSC), 30,4% beträgt und mit der Einteilung anhand der Leitlinien von 2009 gar 38,1% beträgt [Alm18].

## 1.4 Interaktion zwischen Herzinsuffizienz und Schlaganfall

Herz und Gehirn zeigen pathophysiologische Gemeinsamkeiten, was komplexe Interaktionen zwischen beiden Organsystemen annehmen lässt [Doe18]. Dementsprechend stehen auch die beiden Krankheitsbilder Herzinsuffizienz und Schlaganfall in Wechselwirkung zueinander [Doe18].

Beispielsweise führt die Herzinsuffizienz zu erweiterten Ventrikeln des Herzens und zu einer inadäquaten Herzmuskelkontraktilität wodurch eine eingeschränkte Auswurfleistung resultiert [Lip99]. Dies wiederum verursacht Störungen des Blutflusses, sodass intrakardiale Thromben entstehen, die das Auftreten eines Schlaganfalls begünstigen [Doe18] [Lip99].

Andersherum berichten Barber et al. von erhöhten Serum Troponin T-Werten, einem Marker für eine myokardiale Schädigung, bei Patienten mit einem akuten Schlaganfall [Bar07]. Troponin T ist assoziiert mit einer Erhöhung des Katecholamins Adrenalin, was die Annahme einer Aktivierung des Sympathischen Nervensystems zulässt, sodass es dadurch zum Beispiel zu ventrikulären Arrhythmien kommen kann, was letztendlich zu einer Herzinsuffizienz führen kann [Doe18] [Bar07].

Verdeutlicht werden können die Gemeinsamkeiten der beiden Krankheitsbilder weiterhin anhand Überschneidungen in den Risikofaktoren [Doe18], die in den Abschnitten 1.1.2 und 1.2.1 vorgestellt wurden. So sind es arterielle Hypertonie, steigendes Alter, Diabetes mellitus sowie eine Dyslipidämie die sowohl als Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls gelten, als auch eine Herzinsuffizienz begünstigen [CG10] [Doe18]. Diese kardiovaskulären Risikofaktoren fördern die Entstehung von Artherosklerose, was zu Gefäßeinengungen bzw. Verschlüssen im Gehirn oder im Herz führen kann, wodurch ein Schlaganfall oder eine koronare Herzerkrankung ausgelöst werden kann [Ber20] [Doe18]. Dabei ist zu beachten, dass der arteriellen Hypertonie ein größeres Gewicht als Risikofaktor für einen Schlaganfall zukommt, als für eine koronare Herzerkrankung [Ber20]. Diabetes mellitus und eine Dyslipidämie spielen als Risikofaktor eine größere Rolle hinsichtlich einer koronaren Herzerkrankung [Ber20].

Auch ein begleitendes VHF bildet, durch Verursachen thromboembolischer Ereignisse, einen Risikofaktor sowohl für einen ischämischen Schlaganfall als auch für das Auftreten einer Herzinsuffizienz [CG10] [Doe18].

Zudem stellt die Herzinsuffizienz an sich einen Risikofaktor für einen Schlaganfall dar und gehört, neben dem VHF und der Demenzerkrankung, zu den Risikofaktoren, die einen besonders schweren Schlaganfall auslösen können [Ade17] [App02] [Vem12]. In den ersten Monaten nach der Diagnose einer Herzinsuffizienz ist die Wahrscheinlichkeit einen Schlaganfall zu erleiden besonders hoch. Witt et al. berichten über ein 17,4-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko 30 Tage nach der Diagnose einer Herzinsuffizienz [Wit06]. Über die Zeit normalisiert sich das Risiko wieder. Dabei schwankt, der in verschiedenen Publikationen angegebene Zeitraum, zwischen sechs Monaten und fünf Jahren [Alb10] [Wit06].

Weiterhin beeinflusst das Vorliegen einer Herzinsuffizienz die Schwere eines Schlaganfalls und ist assoziiert mit einem früheren Tod nach Auftreten eines Schlaganfalls [App02]. Des Weiteren haben Schlaganfallpatienten mit Herzinsuffizienz ein schlechteres funktionelles Outcome drei Monaten nach Auftreten des Schlaganfalls, gemessen an der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [Sie19], ein unkompliziert und rasch durchführbarer Score zur Einteilung der Schwere des Schlaganfalls [Bro89].

### 2 Problemstellung und Zielsetzung

Daten zur Häufigkeit einer DD bei Schlaganfallpatienten sind rar. Park et al. und Seo et al. befassen sich zwar mit der DD bei Schlaganfallpatienten, dabei ist die Zusammensetzung der Studienpopulation sowie die Definition zur Einteilung der DD allerdings uneinheitlich. Während Park et al. in ihrer Arbeit die Schweregrade einer DD untereinander vergleichen [Par16], setzen Seo et al. den Fokus auf die Identifizierung einer Assoziation zwischen DD und VHF bei Schlaganfallpatienten mit kryptogenem Schlaganfall [Seo14]. Ein direkter Vergleich zwischen Schlaganfallpatienten mit einer DD und ohne einer DD erfolgt nicht.

Im Rahmen ihrer Forschungsarbeiten berichten Park et al. und Seo et al. von der Verwendung der gleichen echokardiographischen Parameter zur Einteilung der DD, jedoch unterscheiden sich dabei die jeweiligen Referenzwerte, sodass eine direkte Vergleichbarkeit der Studienergebnisse erschwert ist [Par16] [Seo14]. Zudem entsprechen sie nicht den, zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit, aktuellen Empfehlungen der ASE und der EACVI von 2016 zur Definition und Einteilung einer DD.

Aus diesem Grund ist es Ziel dieser Arbeit mit Hilfe der, zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit, aktuellen Empfehlungen anhand echokardiographischer Aufnahmen die verschiedenen Parameter zur Definition der DD innerhalb einer Schlaganfallpopulation herauszuarbeiten und so eine einheitliche Definitionsgrundlage zu schaffen [Nag16]. Um dieses Ziel zu erreichen müssen rückblickend alle echokardiographischen Aufnahmen eines jeden Studienteilnehmers gesichtet sowie relevante Parameter bestimmt und extrahiert werden. Datengrundlage bildet dafür die prospektive SICFAIL-Kohortenstudie, die im folgenden Kapitel 3.1 vorgestellt wird.

Weiterhin soll dadurch die Studienpopulation hinsichtlich einer DD in Bezug auf soziodemographische Faktoren sowie ausgewählte Risikofaktoren charakterisiert sowie die Häufigkeit einer DD bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall herausgearbeitet werden. Im letzten Schritt sollen anhand univariabler und multivariabler Analysen, Einflussfaktoren identifiziert werden, die mit einer DD bei Schlaganfallpatienten assoziiert sind. Denn auch dazu ist die Datenlage rar.

### 3 Methoden

Die Datengrundlage für die Untersuchungen zur DD sowie die damit einhergehenden statistischen Analysen bildet die prospektive SICFAIL-Kohortenstudie, die im Folgenden näher beschrieben wird.

#### 3.1 SICFAIL - Eine prospektive Kohortenstudie

Die SICFAIL-Studie wurde etabliert um die Häufigkeit und den Verlauf kardialer und vaskulärer Erkrankungen nach einem Schlaganfall zu untersuchen [Heu21]. Grundlage dieser Studie bilden Ergebnisse aus einem Tiermodell, die besagen, dass induzierte Schlaganfälle bei gesunden Mäusen innerhalb von acht Wochen zu erheblichen kardialen Einschränkungen führen [Bie17]. Um diese Erkenntnisse auf den Menschen zu übertragen, wurden zwischen Januar 2014 und Februar 2017 insgesamt 750 Schlaganfallpatienten auf der Stroke Unit der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg rekrutiert [Heu21]. Eine Genehmigung der Durchführung der Studie erfolgte im Vorfeld durch die Ethikkommission der Universität Würzburg (Ethikvotum: AZ-176/13).

Es wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens 18 Jahre alt waren und nach der Definition der World Health Organization einen ischämischen Schlaganfall erlitten haben [Heu21]. Nach der World Health Organization ist der ischämische Schlaganfall: „[...] ein sich rasch entwickelndes klinisches Zeichen einer fokalen (gelegentlich globalen) Störung der zerebralen Funktion, das 24 Stunden oder länger andauert oder gar zum Tode führt, ohne ersichtliche Ursache außer einer vaskulären.“ [Hat76] (eigene Übersetzung). Nicht teilnehmen durften Patienten bei denen eine andere Schlaganfallursache als der ischämische Schlaganfall diagnostiziert wurde oder die gegenwärtig an einer interventio-nellen Studie teilnahmen [Heu21].

##### 3.1.1 Befragung und Untersuchung zum Aufnahmezeitpunkt

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und für die keines der Ausschlusskriterien zutraf, wurden von einem Studienarzt über die Studie aufgeklärt und gaben, nach einer Bedenkzeit von mindestens 24 Stunden, ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der SICFAIL-Studie. Alle Daten wurden in pseudonymisierter Form erhoben, sodass im Nachhinein keine Rückschlüsse auf den jeweiligen Patienten gezogen werden konnte. Innerhalb von zwei bis drei Tagen nach Aufnahme auf die Stroke Unit wurde ein Interview mit einem geschulten Studienmitarbeiter durchgeführt. Dabei wurden soziodemographische Faktoren, wie Geschlecht, Alter und Bildungsstand, Angaben zur Wohn- und Lebenssituation vor dem Schlaganfall und kardiovaskuläre Vorerkrankungen abgefragt. Zudem wurde die ätiologische Schlaganfallklassifikation mittels TOAST-Klassifikation dokumentiert sowie der Schweregrad des Schlaganfalls anhand des NIHSS. Zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten wurde der Montreal Cognitive Assessment-Test (MoCA-Test) durchgeführt.

Aufschluss über bestehende Einschränkungen in den grundlegenden Alltagsfunktionen gab die Erhebung des Barthel-Index. Neben dem persönlichen Interview erfolgte eine körperliche Untersuchung mit Erhebung anthropometrischer Daten wie Größe und Gewicht, mehrerer Blutdruckmessungen sowie eine Untersuchung zur Messung der Herzfrequenzvariabilität (sogenannter Schellong-Test). Jedem Studienteilnehmer wurde eine venöse Blutprobe entnommen, aus der Biomarker wie Troponin T und NT-ProBNP bestimmt wurden. Der verbliebene Teil der Blutproben wurde tiefgefroren eingelagert und kann bei Bedarf Auskunft bei weiterführenden Fragestellungen geben. Im stationären Verlauf wurde weiterhin ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) geschrieben, eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt sowie ein Langzeit-EKG aufgezeichnet.

### 3.1.2 Befragung und Untersuchung zum Follow-up

Die Patientennachbefragung erfolgte zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Sind die Patienten Teil der Subkohorte, d.h. in der stationären TTE wurde eine EF  $<52\%$  bei Männern bzw. eine EF  $<54\%$  bei Frauen festgestellt, wurden sie bereits nach drei Monaten bei einem persönlichen Termin in der Studienambulanz nachuntersucht. Darin enthalten waren eine Blut- und Urinuntersuchung, eine Bioelektrische Impedanzanalyse, die Durchführung eines EKGs sowie einer TTE. Des Weiteren wurde ein Interview durchgeführt, um das Ausmaß der Einschränkungen in den Alltagsfunktionen anhand des Barthel-Index, eventuelle erneute Hospitalisierungen sowie das Auftreten rekurrenter Ereignisse zu erfassen. Zudem wurde die aktuelle Medikation dokumentiert und aktuelle Blutdruckwerte erhoben. Ein weiterer Nachuntersuchungstermin fand nach sechs Monaten statt, der die gleichen Untersuchungsinhalte umfasste, wie die Nachuntersuchung nach drei Monaten. Ist eine persönliche Nachuntersuchung z.B. aus gesundheitlichen Gründen nicht möglich, erfolgte eine telefonische oder postalische Befragung der Patienten.

Anschließend erfolgte die Nachuntersuchung telefonisch oder postalisch nach einem, zwei, drei und fünf Jahren bei jedem Studienteilnehmer, ganz gleich ob er in die Subkohorte eingeschlossen wurde oder nicht. Inhalt der Befragung waren die aktuelle Wohn- und Lebenssituation, der Grad der Behinderung durch den Schlaganfall anhand der modified ranking scale, die Identifikation einer möglichen Depression mit Hilfe des Gesundheitsfragebogens für Patienten, kurz PHQ-9, sowie das Abfragen einer erneuten Hospitalisierung.

War ein telefonisches Nachbefragungsgespräch möglich, wurde der MoCA-Test, der bereits bei Aufnahme in die Studie durchgeführt wurde, wiederholt. Diesmal im Rahmen einer verkürzten telefonischen Version als sogenannter t-MoCA.

War es nicht möglich den Patienten telefonisch oder postalisch zu erreichen, erfolgte eine Abfrage der Kontaktdaten des Patienten beim Einwohnermeldeamt, um einen möglichen Umzug des Studienteilnehmers zu eruieren oder um ein eventuelles Versterben des Patienten zu dokumentieren. So ist es möglich, die Sterblichkeitsraten nach einem Schlaganfall zu erfassen.

## 3.2 Datengenerierung anhand echokardiographischer Bildgebung

Um Informationen über die Morphologie und die Funktion des Herzens zu erhalten, zählt die TTE zu einer sehr nützlichen und vielseitig einsetzbaren Methode. Sie ist eine unverzichtbare, nicht-invasive und auch bettseitig einsetzbare Technik bei der Diagnostik und Therapiesteuerung der Herzinsuffizienz [Gal11] [Fla17] [Kra17]. Ein weiterer Vorteil stellt die Tatsache dar, dass die Untersuchung frei von ionisierender Strahlung ist und damit eine geringe Belastung für den Patienten darstellt [Fla17].

Zurzeit existieren keine Hinweise darauf, dass ein einzelner echokardiographischer Parameter präzise genug ist, um eine diastolische Funktionsstörung zu diagnostizieren [Pon16]. Aus diesem Grund sind verschiedene echokardiographische Parameter zur Identifizierung einer DD notwendig, deren Bestimmung im Folgenden näher erläutert wird. Der Verfasser dieser Arbeit bestimmte und extrahierte retrospektiv das Volumen des linken Atriums, die  $e'$ -Geschwindigkeiten, den  $E/e'$ -Quotienten sowie den systolischen Pulmonalarteriendruck (sPAP) für die darauffolgende Einteilung der Studienpopulation hinsichtlich des Vorhandenseins einer DD. Die Auswahl der Parameter erfolgte in Anlehnung an die, zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit, aktuellen Empfehlungen der ASE und der EACVI von 2016 [Nag16].

Die Auswertung der Echokardiographien wurde mit dem Programm „EchoPAC PC SW-only“ realisiert.

### 3.2.1 Volumen des linken Atriums

Ist das Herz einer chronischen diastolischen Druckerhöhung ausgesetzt, führt dies zu einer Vergrößerung des linken Vorhofs, weshalb die Bestimmung der Vorhofgröße durch Volumetrie oder Planimetrie ein essentieller Bestandteil zur Diagnostik einer diastolischen Funktionsstörung darstellt [Fla17].

Zur Bestimmung des linksatrialen Volumens (LAV) erfolgt zunächst die Ausmessung der Oberfläche des linken Vorhofes im apikalen Zweikammerblick zur Messung der inferior-anterioren Ausdehnung. Dies geschieht in der endsystolischen Phase der Herzkontraktion, wenn das linke Atrium die größten Ausmaße angenommen hat [Fla17].

In der folgenden Abbildung 5 ist der apikale Zweikammerblick schematisch gezeigt, wie er im Rahmen einer echokardiographischen Untersuchung erfasst wird, sodass der linke Vorhof, der linke Ventrikel sowie die dazwischenliegende Mitralklappe zur Darstellung kommen.

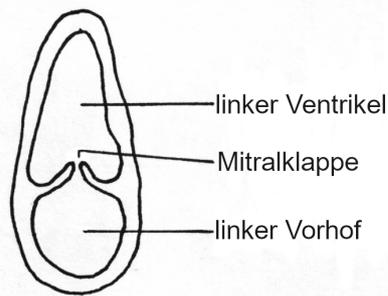


Abbildung 5: Schematische Darstellung des apikalen Zweikammerblicks  
(Quelle: Eigene Darstellung).

Danach wird auch im apikalen Vierkammerblick die Oberfläche des Vorhofes zur Bestimmung der inferoseptal-anterolateralen Ausdehnung ausgemessen, sodass letztendlich eine biplane Volumenmessung des linken Vorhofes vorliegt. Die folgende Abbildung zeigt schematisch den apikalen Vierkammerblick, durch den die zwei Kammern und die zwei Vorhöfe des Herzens eingesehen werden können, die durch die Trikuspidal- bzw. die Mitralklappe miteinander verbunden sind.

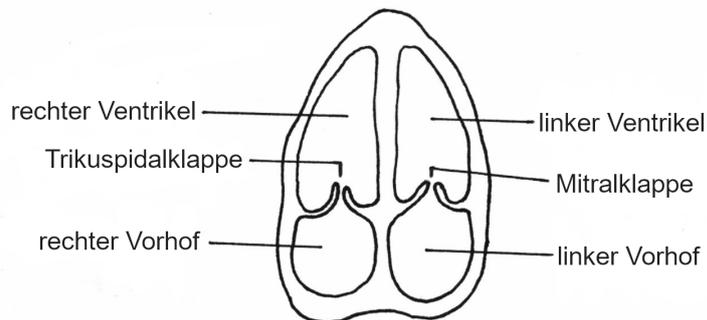


Abbildung 6: Schematische Darstellung des apikalen Vierkammerblicks  
(Quelle: Eigene Darstellung).

Ist die echokardiographische Aufnahme nur im Vierkammerblick vorhanden bzw. ist die Bildqualität des Zweikammerblicks unzureichend für eine Volumenbestimmung, wurde das LAV monoplan anhand des apikalen Vierkammerblicks bestimmt.

Ist die LAV-Bestimmung nicht möglich, kann alternativ auch planimetrisch die Fläche des linken Vorhofes zur Einteilung der Studienpopulation hinsichtlich des Vorhandenseins einer DD verwendet werden.

#### **3.2.2 Laterale und septale e'-Geschwindigkeiten**

Mittels Gewebedoppler lassen sich präzise Geschwindigkeitsmessungen innerhalb bestimmter Bereiche des Herzgewebes durchführen [Fla17]. Die Werte für e' septal bzw. e' lateral stellen dabei den Gewebefluss am Mitralklappenring jeweils entweder im Bereich des Septums oder der lateralen Herzwand dar. Die lateralen bzw. septalen e'-Geschwindigkeiten im apikalen Vierkammerblick geben Auskunft über die Fähigkeit zur Relaxation des linken Ventrikels, denn eine langsame Entspannung des Herzens führt zu verringerten e'-Geschwindigkeiten [Fla17]. Eine Relaxationsstörung des Herzens kann ein Grund für eine DD darstellen [Nag16].

#### **3.2.3 E/e'-Quotient**

Der Quotient aus der Geschwindigkeit der passiven frühdiastolischen Mitraleinstromwelle in den linken Ventrikel (E) und der frühdiastolischen passiven Mitralanulusgeschwindigkeit (e') bildet den diastolischen Füllungsdruck [Tat14].

e' setzt sich dabei aus den gemittelten Werten der Gewebeflussgeschwindigkeit am lateralen bzw. septalen Mitralklappenring zusammen, wie es im vorherigen Abschnitt 3.2.2 erläutert wurde [Fla17].

Eine Erhöhung des E/e'-Quotienten gilt als zuverlässiger Parameter zur Identifizierung eines erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druckes [Fla17]. Dieser führt zu einer Dilatation des linken Ventrikels, was wiederum eine DD begünstigt [Fla17].

#### **3.2.4 systolischer Pulmonalarteriendruck**

Der sPAP kann ebenfalls Hinweise auf eine diastolische Funktionsstörung geben. Denn ein erhöhter sPAP begünstigt einen erhöhten Druck im linken Vorhof, was wiederum zu einer Erweiterung des linken Vorhofs führt [Alm18]. Der sPAP lässt sich durch die Rückflussgeschwindigkeit des Blutes aus dem rechten Ventrikel in den rechten Vorhof an der Trikuspidalklappe, kombiniert mit dem Druck im rechten Vorhof, abschätzen [Fla17] [Nag16]. Aus diesem Grund wird sowohl der sPAP als auch die trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit (TRG) für die Definition der DD in der vorliegenden Arbeit verwendet.

### 3.2.5 Definition der diastolischen Dysfunktion

Zur Einteilung der Patienten hinsichtlich einer DD wurden die, zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit, aktuellen Empfehlungen der ASE und der EACVI von 2016 zu Rate gezogen und in Anlehnung daran folgende Grenzwerte definiert [Nag16]:

- Volumen linker Vorhof  $> 34\text{ml/m}^2$  **oder** Fläche linker Vorhof  $> 30\text{cm}^2$
- laterales  $e' < 0,1\text{m/s}$  **oder** septales  $e' < 0,07\text{m/s}$
- $E/e' > 14$
- $s\text{PAP} > 31\text{mmHg}$  **oder** TRG  $> 2,8\text{m/s}$

Sind mindestens drei der vier Kriterien erfüllt, wird von einer diastolischen Funktionsstörung gesprochen und die Patienten entsprechend in zwei Gruppen aufgeteilt: Patienten mit einer DD und Patienten ohne einer DD [Nag16].

### 3.3 Methoden der statistischen Auswertung

Die deskriptive statistische Auswertung basiert auf dem Vergleich der Schlaganfallpatienten mit bzw. ohne DD im Hinblick auf demographische Daten, Risikofaktoren, Laborwerte, Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz sowie der Klassifikation des Schlaganfalls. Zum Vergleich der dichotomen und gruppierten Daten wird der Chi<sup>2</sup>-Test angewendet. Ist der Stichprobenumfang zu klein, wird der exakte Test nach Fisher verwendet.

Für stetige Variablen kommt der Zweistichproben-t-Test zum Einsatz. Bei nicht normalverteilten Daten wird der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test genutzt.

Zur Identifizierung von Einflussfaktoren auf das Vorhandensein einer DD werden zunächst univariable Regressionsmodelle gerechnet. Anschließend wird eine multivariable logistische Regression durchgeführt, in die insgesamt drei Modelle einfließen, die aufsteigend immer mehr, im Vorfeld ausgewählte, Variablen enthalten [Heu21]. Dabei wird stets ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  angenommen. Das erste Modell enthält nur demographische Daten wie Alter und Geschlecht. In das zweite Modell fließen ausgewählte Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus und das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung zusätzlich mit ein. Das dritte Modell enthält zudem noch Variablen zum Indexereignis, also dem Schlaganfall: NIHSS bei Aufnahme  $> 4$ , Vorhandensein insulärer Läsionen und der Troponinwert. Letzterer fließt, aufgrund schiefer Verteilung der Daten, in logarithmierter Form in das Regressionsmodell ein.

In dem analysierten Datensatz kommen berechnete Variablen vor, wie die Variable „Herzinsuffizienzzeichen und -symptome“. Dabei werden die bereits in Abschnitt 4 erwähnten Framingham-Kriterien zu Rate gezogen und in angepasster Form in einer Variablen zusammengefasst und ausgewertet. Dazu zählen nächtliche Dyspnoe, Orthopnoe, Vorhandensein von Knöchelödemen, Dyspnoe bei geringer Belastung, Rasselgeräusche, ein Lungenödem oder eine Kardiomegalie zu den Major-Kriterien. Als Minor-Kriterien gelten Beinödeme, Dyspnoe bei mäßiger oder starker Belastung, Pleuraergüsse, eine dokumentierte Herzfrequenz am dritten Tag über 120/min oder eine Nykturie mit mehr als zwei Toilettengängen pro Nacht. Das Vorhandensein von Herzinsuffizienzzeichen und -symptomen trifft bei der Erfüllung von mehr als zwei Major-Kriterien oder einem Major-Kriterium zusammen mit zwei Minor-Kriterien zu.

Auch die Variable zur Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen besteht aus der Zusammenfassung folgender Krankheiten: Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Schlaganfall, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ I oder Typ II und VHF.

Pektangiöse Beschwerden oder ein erlittener Herzinfarkt vor dem Auftreten des Schlaganfalls bilden die zusammengesetzte Variable „Koronare Herzerkrankung“.

Die gesamte Datenanalyse erfolgt mit Hilfe des Statistikprogrammes „statistical analyses system“, Version 9.4.

## 4 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der deskriptiven Statistik dargestellt. Dabei wird zuerst kurz auf die Gesamtpopulation der SICFAIL-Studie eingegangen und danach das Patientenkollektiv mit einer DD im Vergleich zu den Schlaganfallpatienten ohne DD näher beleuchtet. Darauf folgt die Darlegung der Ergebnisse der logistischen Analysen, wobei zuerst die Ergebnisse der univariablen Auswertung präsentiert werden. Danach folgen die Resultate der multivariablen logistischen Regressionen.

### 4.1 Beschreibung der Gesamtpopulation der SICFAIL-Studie

Insgesamt wurden 2154 Schlaganfallpatienten auf der Stroke Unit des Universitätsklinikums Würzburg für die SICFAIL-Kohortenstudie gescreent. Davon wurde bei 1192 Patienten ein ischämischer Schlaganfall angenommen, von denen wiederum 442 Patienten die Einwilligung zur Studienteilnahme ablehnten bzw. nicht in der Lage waren ihre Einwilligung zu geben [Heu21].

Daher wurden letztendlich 750 Patienten initial in die SICFAIL-Kohortenstudie eingeschlossen, wovon 54 Patienten ihre Einwilligungserklärung zurückzogen bzw. wegen einer anderen bestätigten Diagnose (sogenannte „stroke-mimics“) ausgeschlossen wurden [Heu21].

Schlussendlich wurden 644 Datensätze für die endgültige Analyse verwendet, die nur diejenigen Patienten enthält, bei denen eine valide TTE durchgeführt wurde [Heu21]. Das Flussdiagramm in Abbildung 7 visualisiert noch einmal den Rekrutierungsablauf.

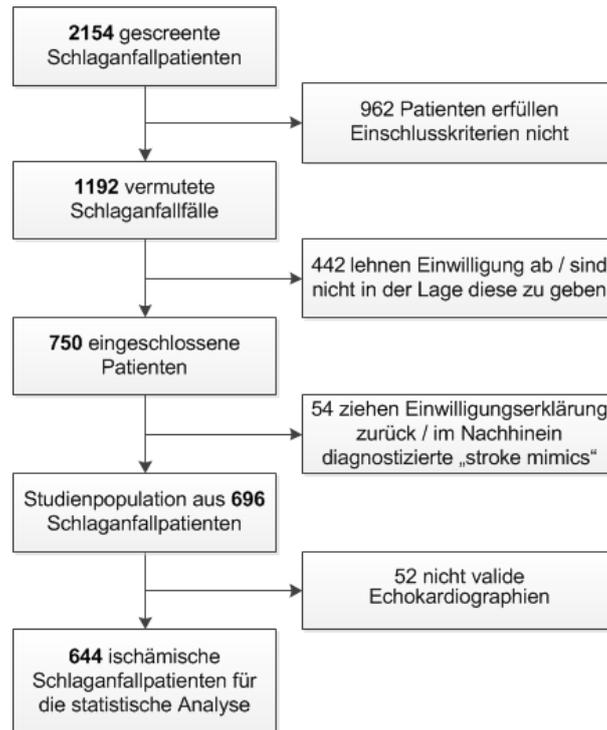


Abbildung 7: Flussdiagramm zum Rekrutierungsablauf, eigene Übersetzung nach Heuschmann et al. [Heu21].

Das Alter der Studienpopulation liegt im Median bei 71 Jahren (Interquartilsabstand (IQR) 60-78) und 61,6% der Patienten sind männlich [Heu21]. Bei der Betrachtung einzelner Risikofaktoren zeigt sich, dass 7,5% der Schlaganfallpatienten Herzinsuffizienzzeichen und -symptome aufweisen, 84,3% haben eine positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen. Mehr als die Hälfte der Schlaganfallpatienten sind Raucher oder haben in der Vergangenheit geraucht (54,6%) [Heu21]. Etwa drei Viertel der Studienteilnehmer leidet unter einer Hypertonie (75,5%) [Heu21].

Der Schweregrad des Schlaganfalls wird mit Hilfe des NIHSS erhoben und liegt im Median bei 4 (IQR 1-5) bei Aufnahme der Patienten auf die Stroke Unit [Heu21].

Die häufigste Schlaganfallätiologie der Studienpopulation, dokumentiert anhand der in Kapitel 1.1.3 beschriebenen TOAST-Klassifikation, stellt die Kategorie der unklaren Ursachen dar (41,7%), gefolgt von der Kategorie der kardioembolisch bedingten ischämischen Infarkte (29,9%) [Heu21].

## 4.2 Prävalenz und Charakteristika der Studienpopulation hinsichtlich einer diastolischen Dysfunktion

Wie das Flussdiagramm in Abbildung 8 zeigt, werden 128 Patienten (23,3%) mit einer DD identifiziert, während 421 (76,7%) in die Gruppe der Patienten ohne DD eingeteilt werden. 62 Patienten mit einer systolischen Dysfunktion werden im Vorfeld ausgeschlossen, da diese Patientengruppe neben einer reduzierten LVEF auch eine Beeinträchtigung in der diastolischen Funktion aufweist und damit eine gesonderte Betrachtung bedarf [Nag16]. 33 Patienten können aufgrund fehlender echokardiographischer Messwerte nicht eingruppiert werden. Damit beträgt die Prävalenz der DD bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall im Rahmen der SICFAIL-Studie 23,3%.

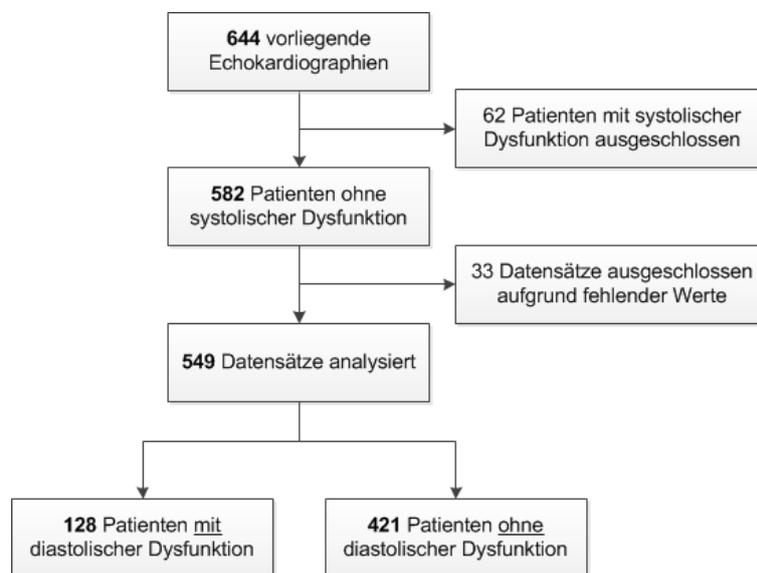


Abbildung 8: Flussdiagramm zur Einteilung der Studienpopulation hinsichtlich einer DD (Quelle: Eigene Darstellung).

Die Patienten mit einer DD sind älter, als die Patienten ohne DD (Median: 79 Jahre vs. 67 Jahre,  $p < 0,0001$ ). Mit 52,3% sind Männer signifikant häufiger von einer DD betroffen als Frauen ( $p = 0,0164$ ).

Betrachtet man die Selbstständigkeit der Patienten vor Eintritt des Schlaganfalls, so benötigen Patienten mit DD bereits im Vorfeld häufiger Hilfe in ihrem alltäglichen Leben (24,2% vs. 8,0%,  $p < 0,0001$ ).

Im Hinblick auf die Risikofaktoren für das Auftreten eines Schlaganfalls, weisen Patienten mit DD öfter ein VHF auf (39,8% vs. 16,2%,  $p < 0,0001$ ) und leiden häufiger an einer arteriellen Hypertonie ( $p < 0,0001$ ).

Dabei sind 83,5% der Patienten mit DD bereits diesbezüglich medikamentös eingestellt, 7,1% nehmen keine Medikamente gegen ihren bestehenden Bluthochdruck ein und bei 9,4% der Schlaganfallpatienten mit DD ist keine Hypertonie bekannt.

Zudem ist bei den Patienten mit einer DD signifikant häufiger eine Herzinsuffizienz bereits vor dem Auftreten des Schlaganfalls bekannt (6,3% vs. 2,4%,  $p=0,0323$ ). Die Angaben zu einer bereits diagnostizierten Herzinsuffizienz werden aus der Patientenakte entnommen. Hinsichtlich ihres Rauchverhaltens sind Patienten mit DD signifikant weniger häufig Raucher bzw. haben in ihrer Vergangenheit geraucht (43,5% vs. 59,2%,  $p=0,0021$ ). Auch die Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen liefert signifikante Werte, mit dem Ergebnis, dass Patienten mit einer DD weniger häufig eine positive Familienanamnese aufweisen (78,2% vs. 87,1%,  $p=0,0257$ ). Weiterhin werden Herzinsuffizienzzeichen und -symptome analysiert und signifikante Ergebnisse erzielt. Patienten mit einer DD weisen häufiger Herzinsuffizienzzeichen bzw. -symptome auf (12,5% vs. 4,3%,  $p=0,0007$ ).

Eine geschädigte Nierenfunktion, definiert anhand einer laborchemisch ermittelten glomerulären Filtrationsrate  $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , ist bei Patienten mit DD signifikant häufiger zu finden (20,6% vs. 8,7%,  $p=0,0011$ ). Weiterhin weist diese Patientengruppe höhere hochsensitive Troponinwerte (Median: 16ng/l vs. 8ng/l,  $p=<0,0001$ ) sowie höhere NT-proBNP-Werte auf (Median: 732pg/ml vs. 154pg/ml,  $p=<0,0001$ ).

In Hinblick auf die Schlaganfallschwere, gemessen am NIHSS, gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, genauso wie hinsichtlich der Schlaganfallätiologie, klassifiziert nach der TOAST-Klassifikation. Eine detaillierte Auflistung aller ausgewerteten Variablen befindet sich im Anhang A.

### 4.3 Signifikante Einflussfaktoren assoziiert mit einer diastolischen Dysfunktion

#### 4.3.1 Univariable logistische Regression

Aus drei Kategorien werden Variablen univariabel untersucht: Demographie, Risikofaktoren und Indexereignis. Zu den demographischen Variablen gehören Alter und Geschlecht. Pro Jahr erhöht sich die Chance eine DD zu entwickeln um 10% (OR=1,10; 95% CI 1,07-1,12). Zudem haben Frauen gegenüber Männern eine um 0,61 signifikant erhöhte Chance eine DD zu bekommen (OR=0,61; 95% CI 0,41-0,92).

Zu den untersuchten Risikofaktoren zählen Hypertonie, vorliegende koronare Herzerkrankung bereits vor dem Schlaganfallereignis und das Vorhandensein eines Diabetes mellitus. Ein Patient mit einem unbehandelten Bluthochdruck hat eine um den Faktor 2,55 erhöhte Chance an einer DD zu erkranken, als Patienten ohne Bluthochdruck (OR=2,55; 95% CI 1,00-6,53). Auch Patienten mit einer medikamentös behandelten Hypertonie haben eine um den Faktor 4,37 erhöhte Chance für eine DD, verglichen mit den Patienten, die nicht an einer Hypertonie leiden (OR=4,37; 95% CI 2,32-8,23). Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus sowie einer koronaren Herzerkrankung ergaben keine signifikanten Ergebnisse.

Im Hinblick auf das Indexereignis liefert die logarithmierte Variable des hochsensitiven Troponins ein signifikantes Ergebnis (OR=1,84; 95% CI 1,44-2,34). Demnach haben Patienten mit einem erhöhten Troponinspiegel ein erhöhtes Risiko an einer DD zu erkranken. Der NIHSS bei Aufnahme sowie das Vorhandensein einer insulären Läsion ergeben bei der univariablen Analyse keine signifikanten Ergebnisse.

### 4.3.2 Multivariable logistische Regression

Für die multivariable logistische Regression werden insgesamt drei verschiedene Modelle erstellt: In das erste Modell fließen die beiden demographischen Variablen Alter und Geschlecht ein. Das zweite Modell wird um die Risikofaktoren Bluthochdruck, Diabetes mellitus (Typ I und Typ II) und das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung erweitert. Im dritten Modell kommen Variablen zum Indexereignis hinzu, wie der NIHSS, das Vorhandensein einer insulären Läsion und der hochsensitive Troponinwert.

Das Alter bleibt über alle drei Modelle hinweg signifikant. Die ORs variieren nur minimal zwischen den Faktoren 1,08 und 1,09.

Genauso verhält es sich bei den Schlaganfallpatienten mit einer behandelten Hypertonie gegenüber den Patienten ohne Hypertonie. Dabei haben Patienten mit einer behandelten Hypertonie eine um 2,19 bzw. 2,84 erhöhte Chance an einer DD zu erkranken. Dagegen haben Patienten mit einer unbehandelten Hypertonie eine um 2,75 erhöhte Chance eine DD zu erleiden gegenüber Patienten ohne einen Bluthochdruck.

Die übrigen Variablen, wie das Geschlecht sowie die Variablen zur Kategorie der Risikofaktoren genauso wie die Variablen zum Indexereignis liefern keine signifikanten Ergebnisse.

Eine tabellarische Zusammenfassung der univariablen sowie der multivariablen Ergebnisse ist im Anhang B zu finden.

## 5 Diskussion

Nach ausführlicher Beschreibung der Ergebnisse sollen diese im folgenden Abschnitt diskutiert und in den derzeitigen Stand der Forschung eingeordnet werden.

Zudem wird auf Stärken und Schwächen der SICFAIL-Studie eingegangen. Zum Schluss folgt ein kurzer Ausblick mit Anregungen für weiterführende Forschungsarbeiten.

### Die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion

Die Prävalenz der DD bei Schlaganfallpatienten variiert, verschiedenen Publikationen zufolge, zwischen 59% und 94% [Par16] [Seo14]. Die im Rahmen der SICFAIL-Studie ermittelte Prävalenz für eine DD liegt bei 23% und ist damit wesentlich niedriger. Dabei ist zu beachten, dass die DD in den jeweiligen Publikationen unterschiedlich definiert wird. Die daraus resultierenden Unterschiede zeigt die Arbeit von Almeida et al. [Alm18]. Darin wird aufgezeigt, dass die Prävalenz der DD unterschiedlich ausfällt, je nachdem, welche Empfehlung zur Einteilung der DD genutzt wird. Bei Verwendung der Empfehlungen der ASE/EACVI von 2016 zeigt sich eine niedrigere Prävalenz im Vergleich zu deren Empfehlungen von 2009 bzw. bei den Richtlinien der CSC [Alm18]. Zur besseren Nachvollziehbarkeit sind die verschiedenen, in der Publikation von Almeida et al., ermittelten Prävalenzen noch einmal übersichtlich in Tabelle 2 dargestellt.

Diese Erkenntnisse werten die Autoren dahingehend, dass die, zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit, neuen Empfehlungen der ASE/EACVI von 2016 nur die schweren Fälle einer DD detektieren würden, wodurch eine erheblich niedrigere Prävalenz zu Stande käme [Alm18]. Da die Einteilung der DD im Rahmen der SICFAIL-Studie in Anlehnung an diese Empfehlungen erfolgt, könnten die Rückschlüssen der Untersuchungen von Almeida et al. einen Erklärungsansatz für die niedrige Prävalenz darstellen [Alm18].

Tabelle 2: Prävalenzen nach unterschiedlichen Einteilungen der DD [Alm18]  
(Eigene Darstellung).

	<b>Prävalenz</b>
Einteilung der DD anhand Richtlinien der ASE/EACVI von 2009	38,1%
Einteilung der DD anhand CSC	30,4%
Einteilung der DD anhand Richtlinien der ASE/EACVI von 2016	1,4%

Zudem ist die Zusammensetzung des Patientenkollektivs der verschiedenen Studien heterogen. Seo et al. schließen in ihre Untersuchungen neben Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall, auch Patienten mit einer TIA ein und fokussieren sich zudem auf die Subgruppe des kryptogenen Schlaganfalls [Seo14].

Patienten mit einer TIA sind dagegen in der SICFAIL-Studie nicht Teil der Studienpopulation und es wird keine Schlaganfallsgruppe gesondert betrachtet, sodass auch in dieser Hinsicht Unterschiede vorhanden sind, die Einfluss auf die unterschiedlichen Prävalenzen haben könnten.

### **Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand**

Zur Einordnung der Ergebnisse bezüglich der DD bei Schlaganfallpatienten wird ein Vergleich der Schlaganfallpopulation der SICFAIL-Studie mit der Allgemeinbevölkerung durchgeführt. Die Studienpopulation der Untersuchungen zur DD von Park et al. besteht zwar aus Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall, allerdings wird in den statistischen Analysen die DD in drei unterschiedliche Schweregrade eingeteilt und untereinander verglichen. Ein Vergleich zwischen Schlaganfallpatienten mit DD und ohne DD wird nicht durchgeführt, was einen Vergleich mit den Ergebnissen der SICFAIL-Studie schwierig macht [Par16]. Seo et al. setzen den Fokus ihrer Arbeit auf die Untersuchung der linksventrikulären DD bei Schlaganfallpatienten mit kryptogenem Schlaganfall und vergleichen diese mit einer Schlaganfallpopulation mit und ohne VHF, um eine Assoziation zwischen DD und VHF aufzudecken [Seo14]. Somit ist auch hier eine optimale Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der SICFAIL-Studie nicht gegeben, sodass verschiedene Untersuchungen zur DD in der Allgemeinbevölkerung als Vergleich gewählt wurde.

Die im Rahmen der SICFAIL-Kohortenstudie ermittelte Prävalenz der DD passt zu den festgestellten Prävalenzen einer DD in der Allgemeinbevölkerung. Diese rangieren, laut verschiedenen Publikationen, zwischen 3,1% und 31,9% [Abh06] [Cui17] [Fis03] [Kuz09]. Hier müssen jedoch ebenfalls die Unterschiede in der Definition der DD beachtet werden, genauso wie unterschiedliche Zusammensetzungen der Studienpopulation. Beispielsweise untersucht Cui et al. nur die Bevölkerungsschicht, die 65 Jahre alt oder älter ist [Cui17]. Wie auch überwiegend in der Allgemeinbevölkerung gezeigt, ist die DD bei Schlaganfallpatienten assoziiert mit dem Alter [Abh06] [Kuz09]. Die Ergebnisse im Rahmen der SICFAIL-Kohortenstudie ergeben eine Erhöhung der Chance für eine diastolische Funktionsstörung um zehn Prozent pro fortschreitendes Lebensjahr.

Zudem ist, wie auch in anderen Forschungsarbeiten gezeigt, die arterielle Hypertonie als kardiovaskulärer Risikofaktor mit dem Auftreten einer DD assoziiert [Abh06] [Cui17] [Fis03] [Kuz09]. Dabei ist die Chance eine DD zu entwickeln, ähnlich hoch hinsichtlich eines behandelten Hypertonus oder eines unbehandelten Hypertonus gegenüber Patienten ohne Bluthochdruck im Rahmen der multivariablen Analyse.

Als weiterer wichtiger Risikofaktor ist das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung Bestandteil der multivariablen Analyse, ergab aber kein signifikantes Ergebnis und deckt sich damit mit den von Cui et al. berichteten Erkenntnissen aus einer Studienpopulation mit  $\geq 65$ -Jährigen [Cui17].

Neben einem im Vorfeld erlittenen Herzinfarkt oder pektanginöse Beschwerden, beziehen Cui et al. eine angiographisch festgestellte Koronarstenose  $> 70\%$  mit in die Definition einer koronaren Herzerkrankung ein.

Im Rahmen der SICFAIL-Studie wird das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung entweder definiert durch einen Herzinfarkt im Vorhinein oder durch vorhandene Angina pectoris Beschwerden, was einen kleinen Definitionsunterschied aufzeigt.

Ein vorhandener Diabetes mellitus ergab in der multivariablen Analyse ebenso kein signifikantes Ergebnis, wie auch in der Arbeit von Kuznetsova et al. beschrieben [Kuz09]. Fischer et al. hingegen zeigte, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus eine 2-fach erhöhte Chance für eine DD haben [Fis03]. Dabei wurde das Konfidenzintervall mit 1,0-6,9 angegeben [Fis03].

Der Schweregrad des Schlaganfalls, dokumentiert anhand des NIHSS, das Vorhandensein einer insulären Läsion und der logarithmierte hochsensitive Troponinwert ergaben allesamt in der multivariablen Analyse keine signifikanten Ergebnisse. Cui et al. hingegen beschreiben in ihrer multivariablen Analyse signifikant erhöhte logarithmierte hochsensitive Troponinwerte hinsichtlich des Vorhandenseins einer DD [Cui17]. Allerdings fokussiert sich ihre Forschungsarbeit auf die ältere Allgemeinbevölkerung und schließt nur Studienteilnehmer  $\geq 65$  Jahre ein [Cui17].

Für das Vorhandensein einer insulären Läsion sowie für den Schweregrad des Schlaganfalls hinsichtlich einer DD wurden keine vergleichbare Publikation gefunden, in der diese Sachverhalte ebenfalls untersucht wurden.

In der univariablen Analyse im Rahmen der SICFAIL-Studie waren die Ergebnisse hinsichtlich des Geschlechts signifikant. Es zeigte sich, dass Frauen, im Gegensatz zu Männern, eine um 0,61 erhöhte Chance haben eine DD zu entwickeln. In der multivariablen Analyse konnten dahingehend keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden, was zu den Ergebnissen der Arbeiten von Fischer et al. und Abhayaratna et al. passt, deren Ergebnisse hinsichtlich des Geschlechtes ebenfalls in der multivariablen Analyse nicht signifikant wurden [Abh06] [Fis03]. Die Forschungsarbeit von Cui et al., die ältere Bevölkerung betreffend, lieferte hingegen sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Analyse signifikante Werte [Cui17]. Dabei ist die Chance für Frauen eine DD zu entwickeln um 57% in der univariablen Analyse bzw. um 69% in der multivariablen Analyse erhöht [Cui17].

Schlaganfallpatienten mit einer diastolischen Funktionsstörung weisen signifikant häufiger Herzinsuffizienzzeichen und -symptome auf, als Schlaganfallpatienten ohne DD. Mit 12,5% ist die Anzahl der Schlaganfallpatienten mit DD, die Herzinsuffizienzzeichen aufweisen insgesamt aber niedrig. Auch Redfield et al. beschreiben, dass besonders eine schwere DD häufig ohne diagnostizierte Herzinsuffizienz auftritt [Red03]. Dieses Erkenntnis macht deutlich, dass kardiale Funktionsstörungen ohne eine symptomatische Herzinsuffizienz auftreten können und damit eine besondere Herausforderung hinsichtlich einer frühen Diagnosestellung darstellen, die jedoch wichtig ist, um durch eine frühzeitige Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz abzuwenden [Red03].

### **Stärken und Schwächen der SICFAIL-Kohortenstudie**

Eine hervorzuhebende Stärke der SICFAIL-Kohortenstudie ist die standardisierte echokardiographische Untersuchung zur Datenerhebung hinsichtlich der DD. So kann eine ideale Vergleichbarkeit der Daten erreicht werden. Weiterhin basieren die Referenzwerte zur Einteilung einer DD auf den, zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit, aktuellen Leitlinien, sodass eine Standardisierung möglich ist, was wiederum zu einer besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien führt, die ebenfalls die aktuellen Leitlinien als Grundlage verwenden.

Limitiert werden die Studienergebnisse dahingehend, dass es sich bei der SICFAIL-Studie um eine monozentrische Studie handelt, da sie nur im Universitätsklinikum Würzburg durchgeführt wurde. Durch weitere deutschlandweite Untersuchungen könnte eine höhere Generalisierbarkeit der Ergebnisse erreicht werden.

Zudem werden die Ergebnisse aufgrund eines sehr niedrigen NIHSS der Patienten bei Aufnahme verzerrt. Der Median des NIHSS bei Aufnahme lag bei drei (IQR 1-5) [Heu21], was für einen milden Schlaganfall spricht. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass es eine große Herausforderung darstellt, schwer betroffene Patienten mit einem hohen NIHSS in eine Studie einzuschließen. Oft sind diese Patienten, aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes, nicht in der Lage selbst ihre Einwilligung zu geben, sodass über betreuende Personen, wenn diese vorhanden sind, eine Studienteilnahme mit großem Aufwand realisiert werden muss. Andernfalls kommt eine Studienteilnahme nicht zustande. Des Weiteren ist die Datenerhebung bei schwer betroffenen Patienten komplizierter, da zum Beispiel die Kommunikations- oder Bewegungsmöglichkeit eingeschränkt ist, sodass es gehäuft zu Datenlücken kommt. Ferner können, unter Umständen, für die Studie notwendige Untersuchungen, wie die TTE, aufgrund fehlender Compliance seitens des Patienten, nicht durchgeführt werden. So liegt im Rahmen der SICFAIL-Studie bei Patienten mit einem hohen NIHSS weniger häufig ein valides TTE vor [Heu21].

Ein Ansatzpunkt, um Echokardiographien auch bei schwer betroffenen Schlaganfallpatienten zu ermöglichen und damit das Problem fehlender echokardiographischer Daten anzugehen, könnte der regelmäßige Einsatz der sogenannten Handheld-Echokardiographie darstellen. Dies ist eine Methode, um Echokardiographien direkt am Krankenbett durchzuführen und so zum Beispiel den Transport des Patienten in ein spezielles Untersuchungszimmer zu umgehen. Im Rahmen einer Pilotstudie innerhalb der SICFAIL-Studie zeigten Kraft et al., dass auch die Handheld-Echokardiographie gegenüber der Standard Echokardiographie verlässliche Ergebnisse liefert [Kra17].

### **Schlussfolgerung und Ausblick**

Im Rahmen der prospektiven SICFAIL-Kohortenstudie ist es gelungen, die Studienpopulation hinsichtlich des Vorhandenseins einer DD in Anlehnung an die, zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit, aktuellen Empfehlungen mit Hilfe echokardiographischer Parameter einzuteilen. So konnten Charakteristika der Studienpopulation mit DD herausgearbeitet und Einflussfaktoren identifiziert werden, die mit einer diastolischen Funktionsstörung assoziiert sind.

Durch die gewonnenen Erkenntnisse lassen sich präventive Maßnahmen ableiten, um kardiale Komplikationen, wie die DD oder eine symptomatische Herzinsuffizienz, zu vermeiden bzw. zu verzögern. Im engeren Sinne bedeutet dies beispielsweise die konsequente Einstellung eines Bluthochdrucks oder auch die generelle Lebensstiländerung, wie Förderung der Bewegung im Alltag.

Außerdem lassen sich die herausgearbeiteten Einflussfaktoren, die mit einer DD assoziiert sind, für weiterführende Arbeiten zur Risikostratifizierung nutzen. Dadurch kann die DD anhand erarbeiteter Faktoren hinsichtlich des Risikos eingeteilt werden, sodass praktische Empfehlungen und Vorgehensweisen für den klinischen Alltag bezüglich Diagnostik und Therapie abgeleitet werden können. Weitere Studien zur DD bei Schlaganfallpatienten sind nötig, um die aktuellen Empfehlungen der ASE und der EACVI zur Erkennung und Einteilung einer DD stärker zu etablieren und durch weitere deutschlandweite Studien eine größere Generalisier- und Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu erlangen. Darüberhinaus sind weiterführende Forschungsarbeiten nötig, um Erkenntnisse über mögliche Einflüsse der DD auf das Outcome der Patienten nach ischämischen Schlaganfall zu gewinnen.

## 6 Zusammenfassung

Wenige Publikationen beschäftigen sich mit der DD bei Schlaganfallpatienten. Um diese Datenlücke zu bearbeiten, wurden, im Rahmen der SICFAIL-Kohortenstudie, Schlaganfallpatienten hinsichtlich des Vorhandenseins einer diastolischen Funktionsstörung in Anlehnung an, zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit, aktuelle Empfehlungen anhand echokardiographischer Parameter eingeteilt und charakterisiert. Zudem konnten Erkenntnisse über Einflussfaktoren gewonnen werden, die mit einer DD assoziiert sind.

Dabei zeigte sich, dass Schlaganfallpatienten mit einer diastolischen Funktionsstörung älter sind als Schlaganfallpatienten ohne DD und dass mit steigendem Lebensalter auch die Chance für eine DD ansteigt. Zudem bestand häufiger eine medikamentös behandelte aber auch eine unbehandelte arterielle Hypertonie, die mit dem Auftreten einer DD assoziiert ist. Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen verschiedener Arbeitsgruppen, die sich mit dem Vorkommen der DD in der Allgemeinbevölkerung beschäftigt haben [Abh06] [Cui17] [Fis03] [Kuz09].

Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelte Prävalenz der diastolischen Funktionsstörung bei Schlaganfallpatienten ist deutlich niedriger als diejenige, die in anderen Forschungsarbeiten herausgefunden wurde [Par16] [Seo14]. Unterschiedliche Definitionen der DD können ein Grund dafür sein [Alm18]. Es bedarf aber weitere Forschungsarbeit in diese Richtung genauso wie eine stärkere Etablierung der aktuellen Definitionsgrundlagen der DD um umfassende und einheitliche Erkenntnisse über die diastolische Funktionsstörung bei Schlaganfallpatienten und auch in der Allgemeinbevölkerung zu erlangen. Zudem sollte ein weiteres Forschungsziel sein, mögliche Einflüsse der DD auf das Outcome der Patienten nach ischämischen Schlaganfall zu identifizieren, um diese gezielt in die Erarbeitung von Präventionsmaßnahmen aufzunehmen.

---

## Literatur

- [Abh06] **Abhayaratna, W.P.**, *Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey*, in: *Heart*, 2006. 92(9):1259–1264.
- [Ada93] **Adams, H.P.; Bendixen, B.H.; Kappelle, L.J. et al.**, *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*, in: *Stroke*, 1993. 24(1):35–41.
- [Ade17] **Adelborg, K.; Szépligeti, S.; Sundbøll, J. et al.**, *Risk of Stroke in Patients With Heart Failure: A Population-Based 30-Year Cohort Study*, in: *Stroke*, 2017. 48(5):1161–1168.
- [Alb10] **Alberts, V.P.; Bos, M.J.; Koudstaal, P.J. et al.**, *Heart failure and the risk of stroke: the Rotterdam Study*, in: *European Journal of Epidemiology*, 2010. 25(11):807–812.
- [Alm18] **Almeida, J.G.; Fontes-Carvalho, R.; Sampaio, F. et al.**, *Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population*, in: *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2018. 19(4):380–386.
- [App02] **Appelros, P.; Nydevik, I.; Seiger, A. et al.**, *Predictors of severe stroke: influence of preexisting dementia and cardiac disorders*, in: *Stroke*, 2002. 33(10):2357–2362.
- [Bar07] **Barber, M.; Morton, J.; Macfarlane, P. et al.**, *Elevated Troponin Levels Are Associated with Sympathoadrenal Activation in Acute Ischaemic Stroke*, in: *Cerebrovascular Diseases*, 2007. 23(4):260–266.
- [Ben19] **Benjamin, E.J.; Muntner, P.; Alonso, A. et al.**, *Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association*, in: *Circulation*, 2019. 139(10).
- [Ber20] **Berlit, P.** (Hg.), *Klinische Neurologie*, Springer Reference Medizin, Springer Berlin Heidelberg, 2020.
- [Bie17] **Bieber, M.; Werner, R.A.; Tanai, E. et al.**, *Stroke-induced chronic systolic dysfunction driven by sympathetic overactivity*, in: *Annals of Neurology*, 2017. 82(5):729–743.
- [Bro89] **Brott, T.; Adams, H.P.; Olinger, C.P. et al.**, *Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale*, in: *Stroke*, 1989. 20(7):864–870.
- [Bus13] **Busch, M.; Schienkiewitz, A.; Nowossadeck, E. et al.**, *Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)*, in:

- Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2013. 56(5):656–660.
- [CG10] **Cuadrado-Godia, E.; Ois, A. und Roquer, J.**, *Heart failure in acute ischemic stroke*, in: *Current Cardiology Reviews*, 2010. 6(3):202–213.
- [Cle98] **Clerico, A.; Iervasi, G.; Del Chicca, M.G. et al.**, *Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure*, in: *Journal of Endocrinological Investigation*, 1998. 21(3):170–179.
- [Cui17] **Cui, X.; Zhou, J.; Jin, X. et al.**, *Prevalence and correlates of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in elderly community residents*, in: *International Journal of Cardiology*, 2017. 227:820–825.
- [Doe18] **Doehner, W.; Ural, D.; Haeusler, K.G. et al.**, *Heart and brain interaction in patients with heart failure: overview and proposal for a taxonomy. A position paper from the Study Group on Heart and Brain Interaction of the Heart Failure Association: Heart and brain interaction in heart failure*, in: *European Journal of Heart Failure*, 2018. 20(2):199–215.
- [Fis03] **Fischer, M.**, *Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample*, in: *European Heart Journal*, 2003. 24(4):320–328.
- [Fla17] **Flachskampf, F.A.**, *Kursbuch Echokardiografie: unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien*, Georg Thieme Verlag, 6. Auflage, 2017.
- [Foe21] **Foerch, C.; Misselwitz, B.; Sitzer, M. et al.**, *The Projected Burden of Stroke in the German Federal State of Hesse up to the Year 2050*, in: *Deutsches Arzteblatt Online*, 2008, abgerufen am: 19.10.2021.  
URL <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2008.0467>
- [Gal11] **Galiuto, L. und Badano, L.**, *The EAE textbook of echocardiography*, Oxford University Press, 2011.
- [Hae11] **Haeusler, K.G.; Laufs, U. und Endres, M.**, *Chronic heart failure and ischemic stroke*, in: *Stroke*, 2011. 42(10):2977–2982.
- [Hat76] **Hatano, S.**, *Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report*, in: *Bulletin of the World Health Organization*, 1976. 54(5):541–553.
- [Her19] **Herold, G.**, *Innere Medizin 2019*, De Gruyter, 2019.

- [Heu10] **Heuschmann, P.; Busse, O.; Wagner, M. et al.**, *Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland*, in: Aktuelle Neurologie, 2010. 37(7):333–340.
- [Heu21] **Heuschmann, P.U.; Montellano, F.A.; Ungethüm, K. et al.**, *Prevalence and determinants of systolic and diastolic cardiac dysfunction and heart failure in acute ischemic stroke patients: The SICFAIL study*, in: ESC Heart Failure, 2020. Published online in Wiley Online Library, abgerufen am 18.03.2021. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf2.13145>
- [Ho93] **Ho, K.K.; Pinsky, J.L.; Kannel, W.B. et al.**, *The epidemiology of heart failure: the Framingham Study*, in: Journal of the American College of Cardiology, 1993. 22(4):6A–13A.
- [KR02] **Kolominsky-Rabas, P.L. und Heuschmann, P.U.**, *Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls*, in: Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie, 2002. 70(12):657–662.
- [KR15] **Kolominsky-Rabas, P.L.; Wiedmann, S.; Weingärtner, M. et al.**, *Time Trends in Incidence of Pathological and Etiological Stroke Subtypes during 16 Years: The Erlangen Stroke Project*, in: Neuroepidemiology, 2015. 44(1):24–29.
- [Kra17] **Kraft, P.; Fleischer, A.; Wiedmann, S. et al.**, *Feasibility and diagnostic accuracy of point-of-care handheld echocardiography in acute ischemic stroke patients – a pilot study*, in: BMC Neurology, 2017. 17(1):159.
- [Kre12] **Kreienbrock, L.; Pigeot, I. und Ahrens, W.**, *Epidemiologische Methoden*, Spektrum Akademischer Verlag, 2012.
- [Kuz09] **Kuznetsova, T.; Herbots, L.; López, B. et al.**, *Prevalence of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a General Population*, in: Circulation: Heart Failure, 2009. 2(2):105–112.
- [Lan15] **Lang, R.M.; Badano, L.P.; Mor-Avi, V. 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*, in: Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography, 2015. 28(1):1–39.e14.
- [Lip99] **Lip, G.Y. und Gibbs, C.R.**, *Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited*, in: Journal of the American College of Cardiology, 1999. 33(5):1424–1426.

- [Mei17] **Meinertz, T.; Hamm, C.; Schlensak, C. et al.**, *Deutscher Herzbericht 2016 28. Bericht/Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland*, 2017.
- [Mos07] **Mosterd, A. und Hoes, A.W.**, *Clinical epidemiology of heart failure*, in: *Heart*, 2007. 93(9):1137–1146.
- [Nag16] **Nagueh, S.F.; Smiseth, O.A.; Appleton, C.P. 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*, in: *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 2016. 17(12):1321–1360.
- [Par16] **Park, H.K.; Kim, B.J.; Yoon, C.H. et al.**, *Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Ischemic Stroke: Functional and Vascular Outcomes*, in: *Journal of Stroke*, 2016. 18(2):195–202.
- [Pon16] **Ponikowski, P.; Voors, A.A.; Anker, S.D. et al.**, *2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure*, in: *Revista Espanola De Cardiologia (English Ed.)*, 2016. 69(12):1167.
- [Red03] **Redfield, M.M.; Jacobsen, S.J.; Burnett, Jr, J.C. et al.**, *Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community: Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic*, in: *JAMA*, 2003. 289(2):194.
- [Seo14] **Seo, J.Y.; Lee, K.B.; Lee, J.G. et al.**, *Implication of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Cryptogenic Ischemic Stroke*, in: *Stroke*, 2014. 45(9):2757–2761.
- [Sie19] **Siedler, G.; Sommer, K.; Macha, K. et al.**, *Heart Failure in Ischemic Stroke: Relevance for Acute Care and Outcome*, in: *Stroke*, 2019. 50(11):3051–3056.
- [Sta21a] **Stahmeyer, J.T.; Stubenrauch, S.; Geyer, S. et al.**, *The Frequency and Timing of Recurrent Stroke*, in: *Deutsches Aerzteblatt Online*, 2019, abgerufen am: 19.10.2021.  
URL <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2019.0711>
- [Sta21b] **Statistisches Bundesamt (Destatis)**, *Sterbefälle 2019 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10*, Website, abgerufen am 20.01.2021.  
URL [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html)
- [Sta21c] **Statistisches Bundesamt (Destatis)**, *Sterbefälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt 2019*, Website, abgerufen am 20.01.2021.  
URL <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html>

- [Tat14] **Tateishi, Y.; Tsujino, A.; Hamabe, J. et al.**, *Cardiac diastolic dysfunction predicts in-hospital mortality in acute ischemic stroke with atrial fibrillation*, in: Journal of the Neurological Sciences, 2014. 345(1):83–86.
- [Vem12] **Vemmos, K.; Ntaios, G.; Savvari, P. et al.**, *Stroke aetiology and predictors of outcome in patients with heart failure and acute stroke: a 10-year follow-up study*, in: European Journal of Heart Failure, 2012. 14(2):211–218.
- [Wit06] **Witt, B.J.; Brown, R.D.; Jacobsen, S.J. et al.**, *Ischemic stroke after heart failure: A community-based study*, in: American Heart Journal, 2006. 152(1):102–109.

## Anhang

## A Ergebnistabelle der deskriptiven Analyse

	Patienten mit DD (n = 128)	Patienten ohne DD (n = 421)	p-Wert
<b>Demographie</b>			
Alter in Jahren, Median (IQR)	79 (75-84)	67 (57-76)	<0.0001
Männlich, n (%)	67 (52,3)	270 (64,1)	0,0164
Pflegebedürftigkeit vor dem Schlaganfallereignis, n (%)	30 (24,2)	33 (8,0)	<0.0001
<b>Risikofaktoren</b>			
Herzinsuffizienz vor Schlaganfall (Selbstbericht), n (%)	14 (10,9)	31 (7,4)	0,1968
Herzinsuffizienz vor Schlaganfall (aus Krankenakte), n (%)	8 (6,3)	10 (2,4)	0,0323
Vorhofflimmern, n (%)	51 (39,8)	68 (16,2)	<0.0001
Koronare Herzerkrankung, n (%)	19 (15,3)	58 (14,1)	0,7290
<i>Arterielle Hypertonie</i>			<0.0001
Keine Hypertonie, n (%)	12 (9,4)	126 (30,1)	
Unbehandelte Hypertonie, n (%)	9 (7,1)	37 (8,9)	
Behandelte Hypertonie, n (%)	106 (83,5)	255 (61,0)	
Vorangegangener Schlaganfall oder TIA, n (%)	28 (30,1)	77 (22,9)	0,1535
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	10 (8,3)	18 (4,5)	0,0972
Hyperlipidämie, n (%)	35 (28,7)	111 (27,1)	0,7366

## A ERGEBNISTABELLE DER DESKRIPTIVEN ANALYSE

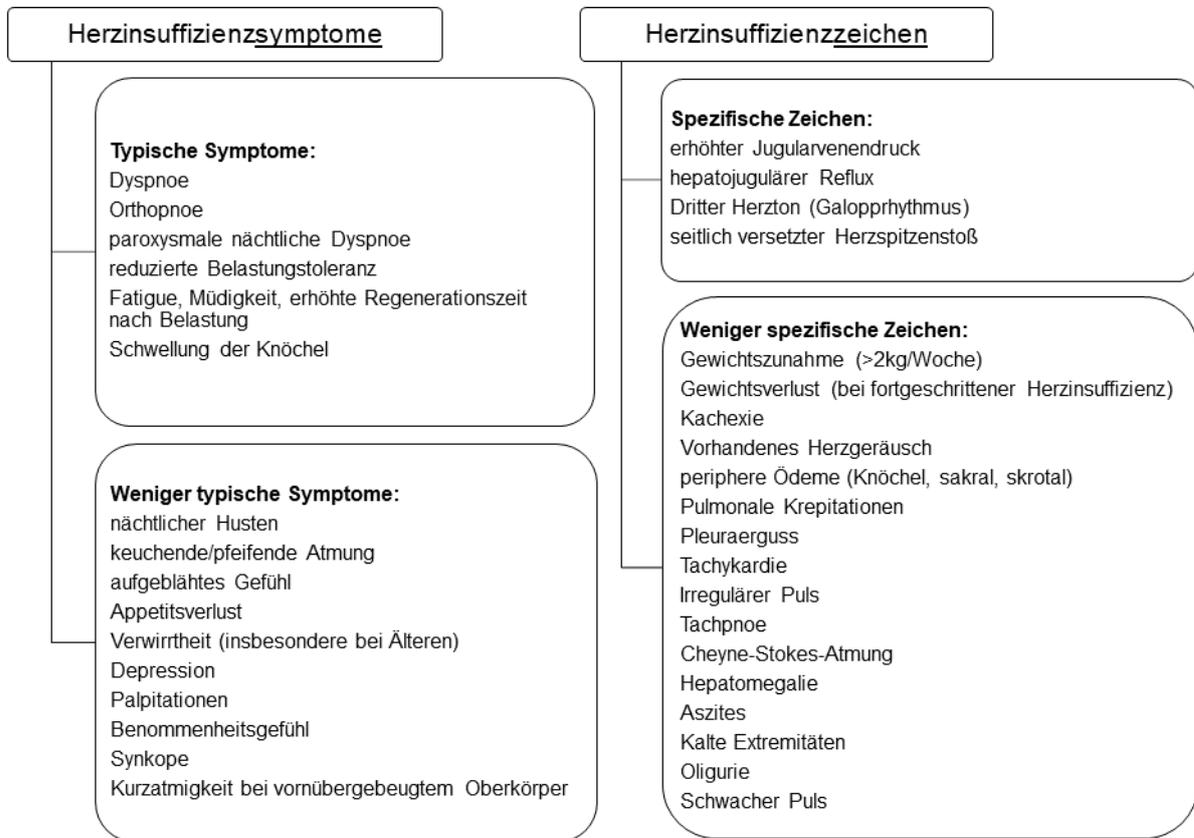
*Fortsetzung*

	Patienten mit DD (n = 128)	Patienten ohne DD (n = 421)	p-Wert
Diabetes mellitus (Selbstbericht), n (%)	30 (24,2)	82 (19,9)	0,2970
Nikotinabusus, n (%)	54 (43,5)	244 (59,2)	0,0021
Familienanamnese bzgl. kardiovaskulärer Erkrankungen, n (%)	79 (78,2)	318 (87,1)	0,0257
Herzinsuffizienzzeichen und -symptome	16 (12,5)	18 (4,3)	0,0007
<b>Index Ereignis</b>			
<i>TOAST-Klassifikation</i>			0,1512
Makroangiopathie, n (%)	11 (8,6)	51 (12,1)	
Kardioembolisch, n (%)	50 (39,1)	115 (27,4)	
Mikroangiopathie, n (%)	17 (13,3)	67 (16,0)	
Schlaganfall anderer Ursache, n (%)	3 (2,3)	13 (3,1)	
Schlaganfall unklarer Ursache, n (%)	47 (36,7)	174 (41,4)	
<i>NIHSS bei Aufnahme</i>			
Median (IQR)	3 (1-5)	3 (1-4)	0,2111
≤ 4, n (%)	88 (69,3)	318 (75,5)	0,1593
Insuläre Läsion, n (%)	13 (10,2)	52 (12,4)	0,5008
<b>Laborparameter</b>			
NT-ProBNP, pg/ml, Median (IQR)	732 (304-1835)	154 (62-445)	<0.0001
hsTroponin T, ng/l, Median (IQR)	16 (9-28)	8 (5-14)	<0.0001

**B Ergebnistabelle der Regressionsanalysen**

	Diastolische Dysfunktion			
	Univariabel	Modell 1	Modell 2	Modell 3
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
<b>Demographie</b>				
Alter, pro Jahr	1,10 (1,07-1,12)	1,09 (1,07-1,12)	1,09 (1,06-1,12)	1,08 (1,05-1,11)
Männlich	0,61 (0,41-0,92)	0,87 (0,56-1,35)	0,96 (0,61-1,52)	1,07 (0,63-1,84)
<b>Risikofaktoren</b>				
Arterielle Hypertonie				
Keine Hypertonie	1,0		1,0	1,0
Behandelte Hypertonie	4,37 (2,32-8,23)		2,19 (1,09-4,39)	2,84 (1,23-6,54)
Unbehandelte Hypertonie	2,55 (1,00-6,53)		2,75 (1,00-7,54)	3,15 (0,98-10,17)
Koronare Herzerkrankung	1,10 (0,63-1,94)		0,72 (0,39-1,35)	0,65 (0,31-1,34)
Diabetes mellitus	1,29 (0,80-2,08)		0,93 (0,55-1,56)	0,81 (0,44-1,50)
<b>Index Ereignis</b>				
NIHSS bei Aufnahme >4	0,73 (0,47-1,13)			1,38 (0,77-2,46)
Insuläre Läsion	0,80 (0,42-1,53)			0,45 (0,19-1,11)
Log (hsTroponin) ng/l	1,84 (1,44-2,34)			1,16 (0,86-1,56)

## C Herzinsuffizienzzeichen und -symptome



Herzinsuffizienzzeichen und -symptome modifiziert nach Ponikowski et al. [Pon16]  
(eigene Übersetzung).

## Abkürzungsverzeichnis

ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ASE	American Society of Echocardiography
CI	Confidence interval
CSC	Canberra Study Criteria
DD	Diastolische Dysfunktion
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter EF
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener EF
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter EF
IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAV	linksatriales Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
OR	Odds Ratio
SD	Systolische Dysfunktion
SICFAIL	Stroke-Induced Cardiac FAILURE in mice and men
TIA	transitorische ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TRG	Trikuspide Regurgitationsgeschwindigkeit
VHF	Vorhofflimmern

## Abbildungsverzeichnis

1	Schematische Darstellung des Circulus arteriosus cerebri . . . . .	6
2	Schematische Darstellung der arteriellen Versorgungsgebiete des Gehirns im Transversalschnitt . . . . .	8
3	Schematische Darstellung der arteriellen Versorgungsgebiete des Gehirns im Frontalschnitt . . . . .	9
4	Kriterien zur Definition einer Herzinsuffizienz anhand der aktuellen ESC Richtlinien. . . . .	24
5	Schematische Darstellung des apikalen Zweikammerblicks . . . . .	44
6	Schematische Darstellung des apikalen Vierkammerblicks . . . . .	45
7	Flussdiagramm zum Rekrutierungsablauf . . . . .	54
8	Flussdiagramm zur Einteilung der Studienpopulation hinsichtlich einer DD .	57

## **Tabellenverzeichnis**

- 1 Kriterien für eine Herzinsuffizienz im Rahmen der „Framingham Heart Study“ 21
- 2 Prävalenzen nach unterschiedlichen Einteilungen der DD . . . . . 67

## **Danksagung**

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Doktor Heuschmann für die Möglichkeit der Bearbeitung dieses Promotionsthemas, für die konstruktiven Anregungen und die hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Ebenfalls herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Betreuern Herrn Professor Doktor Häusler und Frau Doktor Morbach. Ihnen ist eine kompetente und umfassende Betreuung gelungen.

Ich danke den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Epidemiologie und Biometrie für die gute Zusammenarbeit. Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Doktor Rücker für die wertvollen Anregungen und Denkanstöße zur Durchführung der statistischen Analyse.

Zudem danke ich herzlich Herrn Doktor Sahiti, der keine Frage zur Interpretation der zahlreichen Echokardiographien unbeantwortet ließ.

Bei meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Freund möchte ich mich besonders bedanken für die uneingeschränkte Unterstützung und den ermutigenden Zuspruch während meiner gesamten Ausbildungszeit.