

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

**Der Einfluss rechtsventrikulärer Dysfunktion auf das Gesamt-
überleben bei herzinsuffizienten Patient.innen mit mittlerer
Ejektionsfraktion - mit und ohne chronisch respiratorische
Insuffizienz**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Clara Theresa Scheffold

aus Heidelberg

Würzburg, 19.06.2023

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

Korreferent: Prof. Dr. med. Kristina Lorenz

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2023

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Gegenstand der Arbeit: Herzinsuffizienz	1
1.2.	Fragestellung und Zielsetzung der Dissertation	3
1.3.	Grundlagen der chronischen Herzinsuffizienz und der respiratorischen Dysfunktion	4
1.3.1.	Definition der Herzinsuffizienz	4
1.3.2.	Ätiologie und Pathophysiologie	4
1.3.3.	Klinik der Herinsuffizienzstadien und Begleiterkrankungen	8
1.3.4.	Diagnostik	10
1.3.4.1.	Allgemeine Diagnostik	10
1.3.4.2.	Echokardiographische Diagnostik	13
1.3.4.2.1.	Methoden der transthorakalen Echokardiographie	13
1.3.4.2.2.	Transthorakale Untersuchungsverfahren	14
1.3.4.2.3.	Erfassung der linksventrikulären Funktion	20
1.3.4.2.4.	Erfassung der rechtsventrikulären Funktion	22
1.3.4.2.5.	TAPSE (Tricuspid Annular Systolic Excursion)	24
1.3.4.2.6.	sPAP-Druck (systolic Pulmonary Artery Pressure)	25
1.3.4.3.	Ergänzende diagnostische Verfahren	25
1.4.	Therapie	27
1.4.1.	Medikamentöse Therapie	27
1.4.2.	Interventionelle Therapie	30
1.5.	Prognose	30
1.6.	Respiratorische Insuffizienz	32
2.	MATERIALIEN UND METHODEN	33
2.1.	Studienpopulation	33
2.2.	Klinischer Patientenstatus	33
2.3.	Follow-Up	35
2.4.	Einteilung der Kohorten	35
2.5.	Technische Ausstattung	37
2.6.	Echokardiographisch erfasster Parameter	37
2.7.	Studientyp und Statistik	37
2.8.	Ethische Aspekte der Arbeit	38
3.	ERGEBNISSE	39
3.1.	Ermittlung der Ergebnisse	39
3.2.	Charakterisierung des Studienkollektivs	39

3.3	Begleiterkrankungen und Risikofaktoren	41
3.4.	Medikation	43
3.5.	Laboranalyse	43
3.6.	Klinische Ergebnisse	44
3.7.	Ergebnisse der echokardiographischen	49
3.8.	Untersuchungen Prognostische Determinanten	53
4.	DISKUSSION	55
4.1.	Aktuelle Studienlage und Einordnung der Ergebnisse	55
4.2.	Diskussion der Ergebnisse	58
4.2.1.	Diskussion des Patientenkollektivs	58
4.2.2.	Diskussion der Diagnostik	58
4.3.	Diskussion klinischer Parameter	61
4.3.1.	Demographische Faktoren und klinische Ergebnisse	61
4.3.2.	Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchungen	62
4.3.3.	Bedeutung prognostische Determinanten	64
5.	ZUSAMMENFASSUNG	65
6.	LITERATURVERZEICHNIS	66

APPENDIX

I	Abkürzungsverzeichnis
II	Abbildungsverzeichnis
III	Tabellenverzeichnis
IV	Danksagung
V	Lebenslauf
VI	Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme

1. Einleitung

1.1. Gegenstand der Arbeit: Herzinsuffizienz

Nach der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) ist pathophysiologisch bei der „Herzinsuffizienz das Herz nicht mehr in der Lage, den Organismus mit ausreichend Blut und Sauerstoff zu versorgen, um einen stabilen Stoffwechsel unter Ruhe - oder Belastungsbedingungen zu gewährleisten.“ Und klinisch liegt dann eine Herzinsuffizienz vor, „wenn typische Symptome wie Dyspnoe, Müdigkeit (Leistungsinderung) und oder Flüssigkeitsretention auf dem Boden einer kardialen Funktionsstörung bestehen.“¹ Die Häufigkeit (Prävalenz) der Herzinsuffizienz steigt mit zunehmendem Alter.¹ Durch eine verbesserte medizinische Versorgung in der westlichen Welt steigt das Lebensalter und somit auch die Häufigkeit der Herzinsuffizienz. Die Neuerkrankungsrate (Inzidenz) ist im Verlauf der letzten Jahre relativ konstant, sie liegt bei Männern aktuell bei jährlichen 375 Neuerkrankungen pro 100 000 und bei Frauen bei 290 pro 100.000 (s. Abbildung (Abb.). Nr.1).²

Die Herzinsuffizienz tritt in höherem Alter gehäuft bei Frauen auf, während in jüngeren Jahren vor allem Männer betroffen sind.³ Insgesamt ist das Geschlechterverhältnis ausgeglichen. Herzinsuffizienz zählt zu den häufigsten Diagnosen bei vollstationären Patient.innen und ist in Deutschland eine der häufigsten Todesursachen: bei Frauen ist Herzinsuffizienz im Jahr 2007 die zweithäufigste Todesursache, während sie bei Männern als vierthäufigste Todesursache rangiert.⁴

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz zeigt in den letzten Jahren ein stetiges Wachstum. Als Antwort darauf hat die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) im Jahr 2016 die Leitlinien für die akute und chronische Herzinsuffizienz von 2012 erweitert. Eine wichtige Neuerung war die Einführung einer neuen Klassifikation der Herzinsuffizienz. Die Patient.innen werden dabei wie folgt in drei Gruppen eingeteilt, die auf der jeweiligen linksventrikulären Pumpleistung (LVEF) basiert: Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpleistung (HFrEF=Heart Failure with reduced Ejection Fraction, EF unter 40%), Herzinsuffizienz mit mäßig reduzierter Pumpleistung (HFmrEF = Heart Failure with midrange Ejection Fraction, EF 40-49%) und Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpleistung (HFpEF = Heart Failure with preserved Ejection Fraction, EF über 50%). Die Subgruppen unterscheiden sich bezüglich der klinischen Präsentation, Ätiologie und ihren Begleiterkrankungen. Mit der Einführung der HFmrEF-Gruppe besteht die Hoffnung, eine bessere

Charakterisierung der Patient.innenpopulation und die passenden Therapiestrategien zu entwickeln.

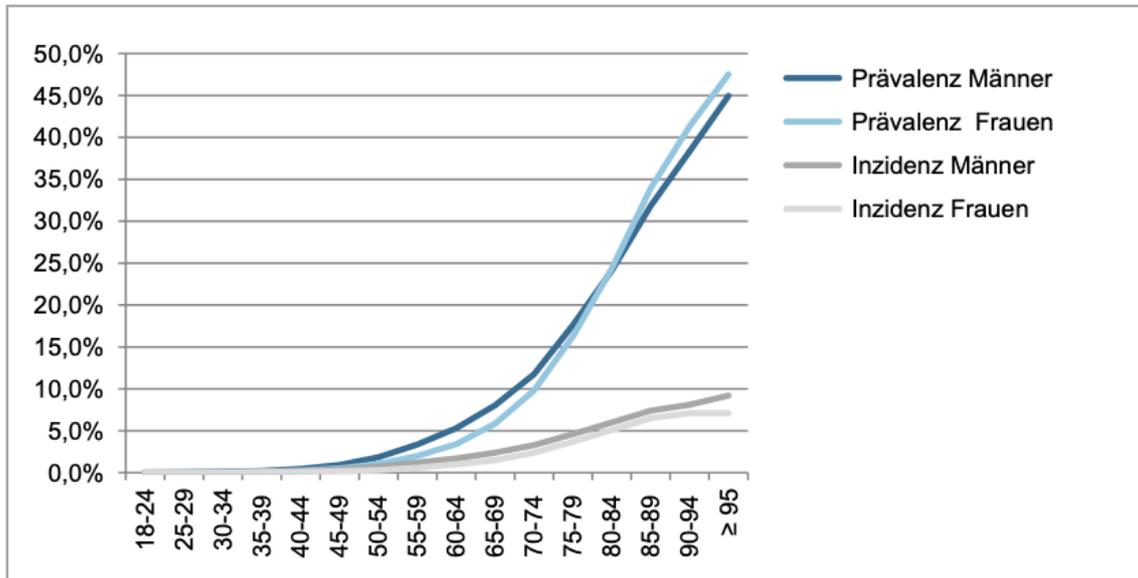


Abb.Nr.1: Prävalenz und Inzidenz chronische Herzinsuffizienz 2010 in Deutschland nach ESC-Leitlinie 2016

Die Abbildung zeigt die Inzidenz und die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz im Jahre 2010 in Deutschland. Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz sind für Männer und Frauen angegeben. Prävalenz und Inzidenz steigen jeweils prozentual an, in Abhängigkeit des zunehmenden Alters der Patient.innen.

Die Einführung eines gezielten Diagnostikalgorithmus soll helfen, die unterschiedlichen Subgruppen zu erkennen und korrekt zu behandeln. Da jedoch diese Neuerung erst 2016 eingeführt wurde, ist die Charakterisierung der HFmrEF-Gruppe noch nicht weit verbreitet. Auch im klinischen Alltag ist die Differenzierung der jeweiligen Subgruppe oft ein Problem.⁵ Dabei stellen Erkrankte mit mäßiggradig eingeschränkter Pumpfunktion mit circa 10 bis 20% aller an chronischer Herzinsuffizienz erkrankten Menschen einen nicht unerheblichen Anteil dar. Laut dem American College of Cardiology liegt der prozentuale Anteil der HFmrEF-Patient.innen in den Vereinigten Staaten von Amerika immerhin sogar bei 13 bis 24%.⁶

1.2. Fragestellung und Zielsetzung der Dissertation

Ziel dieser Doktorarbeit ist es, diese Patient.innenkohorte mit mittelgradig eingeschränkter Pumpfunktion genauer zu beschreiben und prognostische Determinanten zu bestimmen, um für diese Patient.innen eine potentiell bessere Versorgung entwickeln zu können.

Die prognostischen Determinanten sind in dieser Arbeit Parameter, die in der transthorakalen Echokardiografie erhoben werden können.

In der HFmrEF-Kohorte ist, neben dem Auftreten möglicher klinischer Symptome sowie pathologischen Laborveränderungen, das Auftreten einer relevanten strukturellen Herzerkrankung sowie einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion das wesentliche Charakteristikum.

Zur Risikoabschätzung solcher strukturellen Herzerkrankungen sowie einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion ist die Untersuchung der rechtsventrikulären Funktion essentiell. Laut den aktuellen Leitlinien gelten in der transthorakalen Echokardiographie die eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion, gemessen als eine reduzierte tricuspid Anular plane systolic excursion (TAPSE) und als ein erhöhter systolic Pulmonary Artery Pressure (sPAP) als prognostische Faktoren.

Zentrales Anliegen dieser Arbeit ist es, sowohl die TAPSE als auch sPAP als Prädiktoren zu prüfen und darüber hinaus zu untersuchen, ob diese beiden Werte für alle Patient.in-nen der HFmrEF Kohorte als prognostische Determinanten gelten oder ob diese innerhalb des Patient.innenkollektivs einen unterschiedlichen Vorhersagewert besitzen.

Hierzu wird die HFmrEF-Kohorte weiter unterteilt in Patient.innen mit einer zusätzlichen chronisch respiratorischen Erkrankung (CRD) und in Patient.innen ohne CRD. Innerhalb dieser Subgruppen werden TAPSE und sPAP als prognostischen Determinanten untersucht und auf Richtigkeit geprüft.

1.3. Grundlagen der chronischen Herzinsuffizienz und der respiratorischen Dysfunktion

1.3.1. Definition Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz kann in pathophysiologische und klinische Aspekte unterteilt werden. Die pathophysiologische Definition beschreibt den Zustand des Herzens, das stoffwechselaktive Gewebe nicht ausreichend mit Sauerstoff angereichertem Blut zu versorgen. Die klinische Definition ist gekennzeichnet durch typische Symptome wie Atemnot, Knöchelödeme und Erschöpfung sowie klinische Zeichen wie gestaute Halsvenen, feuchte Rasselgeräusche über der Lunge und einem verlagertem Herzspitzenstoß.⁷ Diese Veränderungen sind durch eine strukturelle oder funktionelle Abnormalität des Herzens verursacht.

Funktionell kann die Herzinsuffizienz in eine systolische und diastolische Störung der Pumpfunktion differenziert werden.

Die systolische Herzinsuffizienz ist eine Störung der Auswurfleistung des Herzens, während die diastolische Herzinsuffizienz die Füllungsstörung des linken Herzens beschreibt. Anhand der jeweiligen linksventrikulären Ejektionsfraktion, die durch echokardiographische Untersuchungen gesichert werden kann, teilt man die Herzinsuffizienz in eine reduzierte, geringgradig eingeschränkte sowie eine noch erhaltene linksventrikuläre Ejektionsfraktion ein. Gemäß den aktuellen Leitlinien ist die Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion unter 40% festgelegt (HFrEF), die geringgradig eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion liegt bei 40-49 % (HFmrEF) und die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bei über 50% (HFpEF).⁸ Des Weiteren kann eine Links- von einer Rechtsherzinsuffizienz unterschieden werden, welche einem Defizit der jeweiligen Herzhälfte entspricht bzw. eine Globalherzinsuffizienz, von der beide Herzhälften betroffen sind.

1.3.2. Ätiologie und Pathophysiologie

Die Herzinsuffizienz ist als Syndrom klinische Endstrecke zahlreicher Erkrankungen: die koronare Herzkrankheit und die arterielle Hypertonie gelten als die häufigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz und machen zusammen rund 70-90% aus.⁹

Weitere Erkrankungen können eine chronische Herzinsuffizienz verursachen, dazu zählen laut der NVL unter anderem die nicht-ischämischen Kardiomyopathien. Diese werden nach morphologischen und funktionellen Gesichtspunkten in dilatative (DCM), hypertrophische (HCM), restriktive (RCM), arrhythmogen rechtsventrikuläre (ARVC) und nicht klassifizierbare (NCCM) Kardiomyopathien eingeteilt. Primäre Ursachen finden sich in unterschiedlichem Maße in Mutationen zahlreicher Krankheitsgene, die überwiegend autosomal dominant vererbt werden; sekundäre Ursachen können bei der nicht ischämischen Kardiomyopathie als Folge von Infektionen, Noxen, Autoimmunprozesse, Amyloidosen, Sarkoidosen, Hämochromatosen und andere infiltrative Erkrankungen sein. Des Weiteren können vor allem Tachyarrhythmien eine Herzinsuffizienz verursachen. Außerdem zählen valvuläre Herzerkrankungen wie Mitral- und Aortenvitien und andere morphologische Defekte, beispielsweise ein Vorhofseptumdefekt zu den auslösenden Faktoren. Auch Perikarderkrankungen oder diverse High Output Failure wie Anämien müssen berücksichtigt werden.

Ein geringer prozentualer Anteil (2-3%) kann ursächlich auf Alkohol-und Drogenmissbrauch zurückgeführt werden. Auch Arzneimittel müssen als Krankheitsursachen berücksichtigt werden (s. Tabelle (Tab.) Nr.1).¹⁰

Tab. Nr.1: Ursachen chronische Herzinsuffizienz

Die Tabelle zeigt häufige und seltene Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz. Die Ursachen umfasst alle Patient.innen mit chronischer Herzinsuffizienz unabhängig von der Erkrankungsschwere.

Häufige Ursachen	Seltenere Ursachen
Koronare Herzerkrankung (Myokardinfarkt, Ventrikulaneurysma, chronische Ischämie)	
Arterielle Hypertonie Hypertensive Herzerkrankung	Nicht-ischämische Kardiomyopathien - Dilatative Kardiomyopathie: infektiös, toxisch, Schwangerschaft, Autoimmunerkrankungen - Hypertrophe/ obstruktive Kardiomyopathie - restriktive Kardiomyopathie - Obliterative Kardiomyopathie
	Arrhythmien (Vorhofflimmern, Tachykardie, Bradykardie)
	Erworbene, angeborene valvuläre und andere angeborene Herzerkrankungen (Klappenitien, Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt u.a.)
	Perikarderkrankungen (Perikarderguss, konstruktive Perikarderkrankungen)
	High Output Failure (Anämie, Thyreotoxikose, arteriovenöse Fistel)

Die verschiedenen pathophysiologischen Vorgänge bilden einen Ansatz, den komplexen Entstehungsmechanismus der chronischen Herzinsuffizienz zu verstehen.

Grundsätzlich geht der Beginn mit einer myokardialen Schädigung einher.¹¹ Durch eine Verminderung der linksventrikulären Funktion, beispielsweise durch Druck bzw. Volumenbelastung oder Gewebeverlust, resultiert eine myokardiale Zellschädigung und bahnt den Beginn einer Herzinsuffizienz.¹²

Nennenswerte pathophysiologische Mechanismen, die auf eine Zellschädigung folgen, sind unter anderem eine myokardiale Dysfunktion, die sich durch eine Abnahme der linksventrikulären systolischen Pumpfunktion und/oder der diastolischen Relaxationsstörung äußert. Dadurch werden zahlreiche neurohumorale Systeme aktiviert, die wiederum Gegenregulationsmechanismen in Gang setzen, um die kardiale Auswurfleistung kurzfristig aufrecht zu erhalten.¹³ Die Gegenregulationsmechanismen gelten als körpereigene Reparaturmechanismen, ein Beispiel dafür ist die Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Durch die sympatiktone Aktivierung folgt unter anderem die Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes.² Dadurch werden antagonistisch aus den Vorhöfen die atriale natriuretische Peptide (ANP), und aus den Ventrikeln die B-Typ natriuretische Peptide (BNP/ nTproBNP) freigesetzt. Dadurch erfolgt eine erhöhte Natriumauscheidung mit einer Verminderung des Blutdrucks und eine Vasodilatation, welche die Vorlast auf das Herz erniedrigt und dieses entlastet.² Diese körpereigenen Reparaturmechanismen bewirken also eine kurzfristige Verbesserung, langfristig resultiert jedoch eine Veränderung der Gewebestruktur des Herzens (Remodeling), welche die kardiale Funktion weiter verschlechtert und den Progress der Herzinsuffizienz fördert. Neben der direkten Wirkung auf das Herz erzielt die Mangelversorgung des Körpers mit sauerstoffangereichertem Blut weitreichende Veränderungen im gesamten Organismus. Unter anderem bewirkt der gesteigerte Sympatikonus und die kompensatorische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) eine veränderte Funktion des Gefäßendothels mit dauerhaft erhöhtem Gefäßwiderstand. Es resultiert eine reduzierte Durchblutung des Körpers und eine Reduktion der Muskelmasse mit pathologisch veränderter Struktur- und Stoffwechselfunktion.²

Das Zusammenspiel diverser Pathomechanismen ist ein Erklärungsansatz für die klinische Präsentation der Patient.innen aus Belastungsintoleranz, Erschöpfung und Lethargie.²

1.3.3. Klinik der Herzinsuffizienzstadien und Begleiterkrankungen

Klassischerweise präsentieren sich Patient:innen überwiegend mit Dyspnoe, welche sich sowohl in einer Belastungsdyspnoe auf unterschiedlichen Belastungsstufen, in Ruhe und als paroxysmale nächtliche Dyspnoe zeigt. Eine Leistungsminderung ist gekennzeichnet durch eine inadäquate Erschöpfung nach belastenden Tätigkeiten, aber auch eine allgemeine Schwäche und ein reduziertes körperliches Aktivitätsniveau. Flüssigkeitsretentionen sind abhängig von der auftretenden Körperpartie und können sich durch einen Pleuraerguss, Aszites und Unterschenkelödeme mit Gewichtszunahme äußern. Weitere Symptome wie trockener Husten, insbesondere in der Nacht, Nykturie, Schwindelanfälle, Rhythmusstörungen aber auch Übelkeit und abdominelle Beschwerden müssen an eine chronische Herzinsuffizienz denken lassen.¹⁴

Neben den typischen Symptomen gibt es eine Reihe klinischer Zeichen, die sich bei vielen Patient:innen häufen und spezifisch für eine chronische Herzinsuffizienz gewertet werden können.

Diese klinischen Zeichen sind beispielsweise ein erhöhter Jugularvenendruck, falls dieser vorhanden ist, gilt er als hoch prädikativ. Ein verlangsamter Herzspitzenstoß gilt als hochspezifisch und setzt eine linksventrikuläre Dilatation voraus. Ein auskultierbarer dritter Herzton ist ebenfalls hochspezifisch, aber auch hier sind häufig untersucherabhängige Untersuchungsergebnisse zu erwarten.¹⁴ Als unzureichende Zeichen der Herzinsuffizienz gelten pulmonale, nach Husten persistierende Rasselgeräusche und eine Tachykardie über 90-100/min.

Um den klinischen Zustand der Patient:innen erfassen und graduieren zu können gilt die NYHA-Einteilung als etabliertes Klassifikationssystem auf Empfehlung der New York Heart Association (NYHA) (s. Tab. Nr. 2).

Diese orientiert sich an der physischen Leistungsfähigkeit der Patient:innen. Insgesamt existieren vier Stadien, innerhalb derer ein mehrfacher Wechsel zwischen den Stadien möglich ist.

NYHA I beschreibt symptomatisch herzkranken Patient:innen. Alltägliche körperliche Belastungen sind ohne Einschränkung möglich. In Stadium II wird eine leichte körperliche Einschränkung beschrieben, vor allem bei stärkerer körperlicher Belastung. Klinisch äußert sich dies in Erschöpfung, Rhythmusstörung, Luftnot und Angina Pectoris.

In der folgenden Klassifikationsstufe NYHA III zeigt sich die Symptomatik bei geringer bis mittelschwerer körperlicher Anstrengung.

NYHA IV äußert sich durch Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten, Ruhe und Bettlägerigkeit.¹⁵

Tab. Nr.2: NYHA-Einteilung mit Symptomatik nach ESC-Leitlinie 1016

Dargestellt sind die vier NYHA-Klassen I bis IV, die nach Ausprägung des klinischen Zustandes der Patient.innen eingeteilt wird. Zu den jeweiligen NYHA-Klassen sind häufige klinische Symptome angegeben.

NYHA-Klasse	Symptome
NYHA I (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina Pectoris
NYHA II (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung (z.B. Bergaufgehen oder Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina Pectoris)
NYHA III (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung (z.B. Gehen in der Ebene) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina Pectoris.
NYHA IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.

Neben der kardialen Beschwerdesymptomatik gibt es zahlreiche Komorbiditäten.

Laut der Daten des Würzburger Registers „Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz“ liegt das mediane Alter herzinsuffizienter Patient.innen bei 72 Jahren, wovon 50% der Patient.innen unter Begleiterkrankungen leiden, die auch die Entstehung einer Herzinsuffizienz begünstigen.¹⁶ Dazu zählen: Hyperurikämie, Bluthochdruck, Entzündungen (C-reaktives Protein größer 1 mg/dl), chronische Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min/1.73 m²), koronare Herzerkrankung, Hypercholesterinämie und viele weitere (vgl. Abb. Nr.2).²

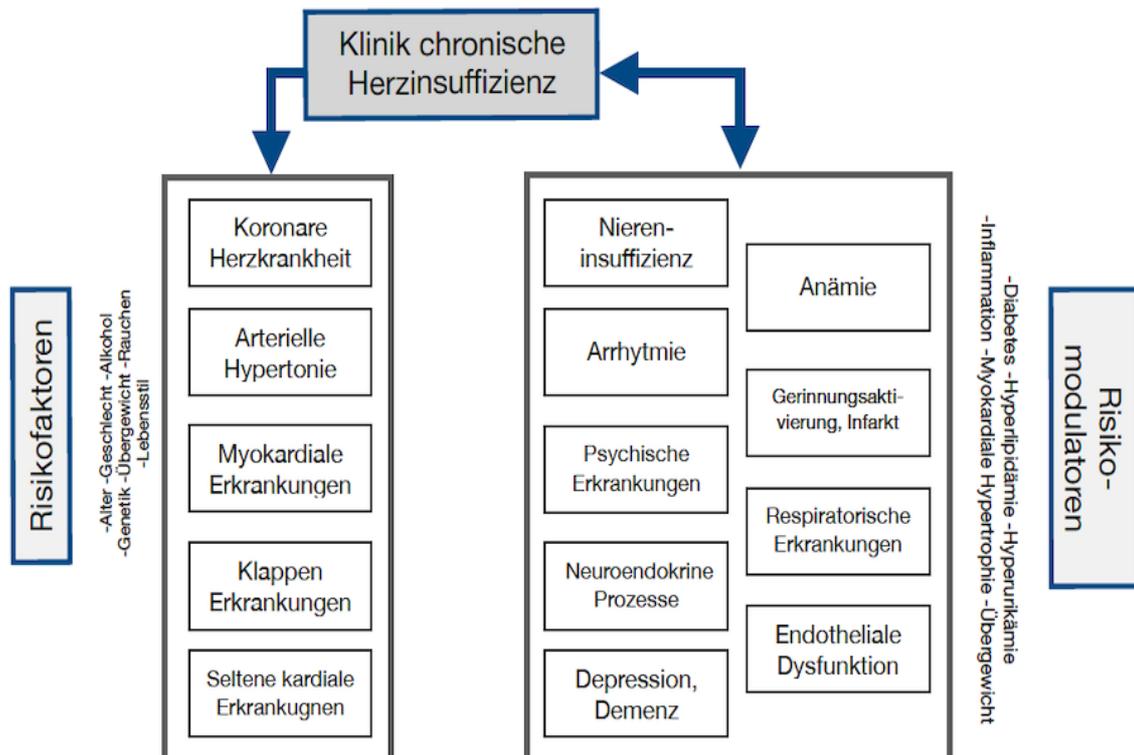


Abb. Nr.2: Chronische Herzinsuffizienz mit Risikofaktoren und Risikomodulatoren (Quelle: NVL Langfassung 3. Auflage, 2019)

Die Abbildung zeigt auf der linken Seite die Risikofaktoren, die eine chronische Herzinsuffizienz verursachen können. Auf der rechten Bildseite sind Risikomodulatoren, also bereits bestehende Erkrankungen, die die Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz begünstigen können.

1.3.4. Diagnostik

1.3.4.1. Allgemeine Diagnostik

Die klassischen Symptome und klinischen Zeichen der chronischen Herzinsuffizienz sind nicht spezifisch genug, um immer eine sichere Diagnose stellen zu können. Zu den häufigsten Symptomen werden Dyspnoe, Müdigkeit, reduzierte physische Belastbarkeit und Flüssigkeitsretention gezählt¹⁴, wie sie in der NYHA-Klassifikation erfasst werden.

Dabei liegt häufig kein Zusammenhang zwischen Symptomschwere und der Einschränkung der linksventrikulären Funktion vor.¹⁴ Eine umfassende Basisdiagnostik ist deshalb unumgänglich. Zeigen sich mehrere klinische Symptome zeitgleich, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Herzinsuffizienz vorliegt. Um die typischen klinischen Symptome

der Herzinsuffizienz von anderen Erkrankungsbildern abzugrenzen, hilft ein Algorithmus zur Diagnosesicherung, welcher von Expert.innen der NVL verschriftlicht ist (s. Abb. Nr.3).²

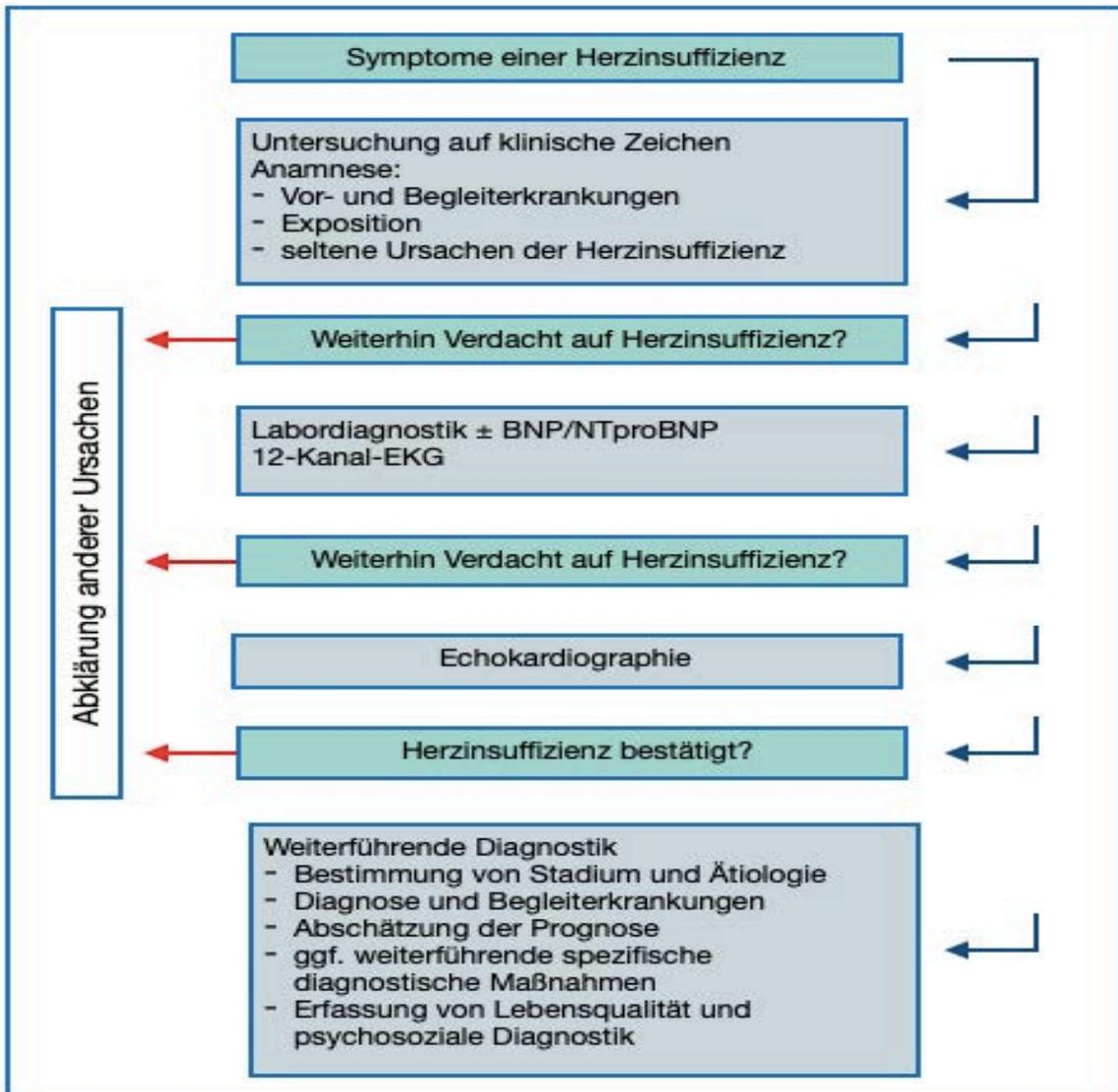


Abb. Nr.3: Algorithmus Diagnostik Herzinsuffizienz nach ESC-Leitlinie 2016

Die Abbildung veranschaulicht den diagnostischen Algorithmus der von einem Expertenkonsens aufgestellt wurde, der bei jeder Patient.in angewendet werden sollte, die mit Verdacht auf chronische Herzinsuffizienz behandelt wird.

In einer umfassenden Anamnese sollten bestimmte Vorerkrankungen, Expositionen und familiäre Häufung von bestimmten Erkrankungen erfragt werden.

So können beispielsweise Hypertonie, Diabetes Mellitus, eine koronare Herzkrankheit, aber auch ein Alkohol- und Drogenabusus, eine zurückliegende Chemotherapie oder eine familiäre Häufung das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz wahrscheinlicher machen.¹⁴

Besteht bei vorgenannter Symptomatik und suspekten klinischen Zeichen der Verdacht auf eine Herzinsuffizienz, soll eine initiale Basisdiagnostik erfolgen.

Die Basisdiagnostik ergibt sich laut der NVL aus einem Blutbild, Serumelektrolyten, insbesondere Natrium und Kalium, Serumkreatinin, nüchtern Blutzucker, Leberenzymen und dem Urinstatus.² Als weiterführende Maßnahme gilt die Bestimmung der natriuretischen Peptide BNP oder NT-proBNT. Die Quantifizierung dieser letztgenannten Parameter im Normbereich erlaubt eine Ausschlussdiagnostik einer Herzinsuffizienz.²

Neben einer initialen Basisdiagnostik soll eine apparative Basisdiagnostik mittels Elektrokardiogramm (EKG) sowie einer Echokardiographie erfolgen. Ein EKG kann Auffälligkeiten zeigen, die auf eine chronische Herzinsuffizienz hinweisen. Solche EKG-Veränderungen äußern sich zum Beispiel durch Herzrhythmusstörungen in Form von Bradykardie, Tachykardie, Extrasystolie oder Vorhofflimmern. Erregungsleitungsstörungen wie Schenkelblöcke oder AV-Blockierungen und Infarktzeichen weisen auf eine kardiale Funktionsstörung hin. Beachtenswert sind auch Hypertrophiezeichen des Herzens wie ein pathologischer Sokolow-Index, oder andere Zeichen myokardialer Schädigungen, wie ST-T-Alterationen, Q-Zacken und R-Verlust über den Brustwandableitungen.¹⁷

Möglichkeiten einer spezifischen Diagnostik bei einer gesicherten Herzinsuffizienz sind ein ambulantes Rhythmusmonitoring oder diverse Belastungstests. Die Belastungstests dienen der Diagnostik von belastungsinduzierten Symptomen, Ischämiezeichen im EKG oder Herzrhythmusstörungen. In einer Spirometrie können extrakardiale Dyspnoeursachen eruiert werden.

Eine erweiternde Diagnostik ist eine zweidimensionale transthorakale Echokardiographie mit Doppler. Sie gilt als Objektivierungs- und Quantifizierungsfunktion der kardialen Dysfunktion und Pathologie. Auch die Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz kann so möglicherweise nachgewiesen werden. In der echokardiographischen Untersuchung erfolgt die Beurteilung der linksventrikulären systolischen Funktion mit möglichen regionalen Wandbewegungsstörungen. Auch die diastolische Funktion kann mit beurteilt werden. Außerdem wird die linksventrikuläre Wandstärke bestimmt. Mit der Dopplerfunktion werden signifikante Vitien detektiert und es bietet sich die Option an, den pulmonalarte-

riellen Druck abzuschätzen. Auch der Nachweis von Thromben ist möglich. Die Empfehlung zur Echokardiographie basiert auf einem Expertenkonsens, obwohl keine hinreichenden Ergebnisse in einer Studie nachvollzogen werden können.¹⁴ Dennoch bietet die Echokardiographie zahlreiche Vorteile in der Diagnostik, so ist sie ein nichtinvasives Verfahren ohne Strahlenbelastung, welches entscheidende Erkenntnisse für das weitere Vorgehen bietet. Nachteilig ist aber eine untersucherabhängige Qualität, außerdem erfordert die Untersuchungsmethode eine gewisse Compliance der Patient.innen, sodass sie nicht selten nur eingeschränkt beurteilbar ist (10%).¹⁴

1.3.4.2. Echokardiographische Diagnostik

1.3.4.2.1. Methoden der transthorakalen Echokardiographie

Die echokardiographische Untersuchung gilt als eine der am wichtigsten und am häufigsten eingesetzten nichtinvasiven bildgebenden Verfahren und trägt bei nahezu allen kardiologischen Krankheitsbildern eine entscheidende Rolle für die Diagnostik und das Patient.innenmanagement. Die Methodenvielfalt, die diagnostische Aussagekraft sowie das klinische Indikationsspektrum der Echokardiographie zeigen eine stetige Modernisierung und Erweiterung. In der transthorakalen echokardiographischen Standarduntersuchung werden die kardialen Strukturen in einer festgelegten Abfolge von Schallfens-tern, Schnittebenen und Modalitäten dargestellt.

Die echokardiographische Untersuchung beinhaltet die zweidimensionale (2D-) Technik, gegebenenfalls ergänzt durch die eindimensionale Methode (M-Mode) sowie Spektral- und Dopplertechnik.

Zur Evaluation der kardialen Strukturen und Funktion ist die 2D-Technik vordergründig. Das zweidimensionale Bild wird durch eine Vielzahl von Einzelstrahlen erzeugt, welche ein Schnittbild der abgebildeten Struktur ergeben. Im M-Mode (M für Motion) generiert der Schallkopf einen einzigen Schallstrahl, dieser zeigt reflektierende Strukturen im Strahlenverlauf.¹⁸ Der Vorteil des M-Modus ist eine hohe zeitliche Auflösung.

Die Dopplertechnik vervollständigt die 2D-Untersuchung durch weitere Informationen über kardiale Flussgeschwindigkeit und Volumina. Flussgeschwindigkeiten erfolgen in drei verschiedenen Dopplerverfahren, die sich gegenseitig ergänzen: der kontinuierli-

che, der gepulste und der Farbdoppler. Alle Dopplerverfahren messen die Geschwindigkeitskomponenten, indem die Bewegung von Strukturen, die in Richtung des Schallkopfes hin und vom Schallkopf weg erfasst werden.

Der kontinuierliche Doppler (CW, continuous wave) ist das einfachste Dopplerverfahren. Ein linearer Ultraschallstrahl wird erzeugt und durch das Herz gelegt. Als anatomische Orientierungshilfe dient das 2D- Bild. Aus der Frequenzdifferenz zwischen ausgesandtem und reflektiertem Signal errechnet sich die Geschwindigkeit der roten Blutkörperchen, welche den Ultraschall reflektieren. Aussagen zur Lokalisation sind nicht möglich, jedoch ermöglichen sie eine sensitive Beurteilung der Flussgeschwindigkeit und Flussrichtung.

Mit Hilfe des gepulsten Dopplers (PW, pulse wave) wird eine räumliche Zuordnung der gemessenen Geschwindigkeit ermöglicht. Jedoch bedingt diese Dopplermodalität eine begrenzte Geschwindigkeitsauflösung.

Das Prinzip des farbkodierten Dopplers ist ein gepulstes Dopplerverfahren, das simultan die räumliche Verteilung und die Geschwindigkeit in Echtzeit von den Messzellen wiedergibt. Die Geschwindigkeiten werden zur besseren Übersichtlichkeit in Farbtönen wiedergegeben. Dabei wird die Flussgeschwindigkeit, die sich auf den Schallkopf zubewegt, meist in rot-gelb markiert und die Geschwindigkeit, die sich vom Schallkopf wegbewegt in blau.¹⁹

1.3.4.2.2. Transthorakale Untersuchung

Die typische echokardiographische Untersuchung beginnt mit der Darstellung des parasternalen Langachsenschnitts, dieser ist die informationsreichste Darstellung in der echokardiographischen Untersuchung. In diesem Schallfenster lassen sich Kavum des linken Ventrikels, die Aorten- und Mitralklappe, das Septum sowie die posteriore Wand des linken Ventrikels darstellen (s. Abb. Nr. 4)

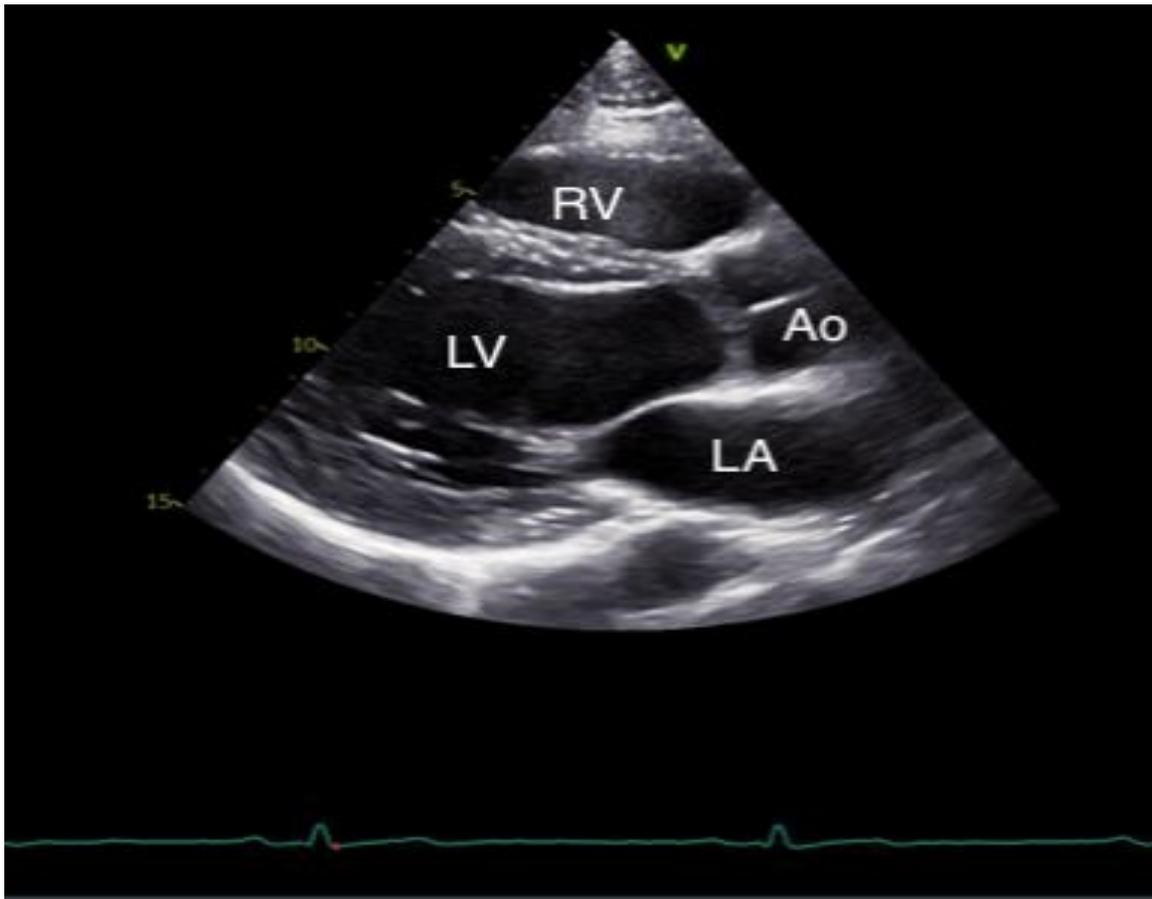


Abb. Nr.4 : Parasternaler Langachschnitt

Die abgebildete Darstellung zeigt in der Messmethode nach SIMPSON den rechten Ventrikel (RV), den linken Ventrikel (LV) mit der Aorta (Ao), sowie das linke Atrium (LA). Die Aufnahme entstammt aus dem Patientenkollektiv.

Die muskulären Herzstrukturen zeigen eine EKG-synchrone Kontraktion, dadurch können sie in den unterschiedlichen Bildeinstellungen in Systole und Diastole gemessen werden und erlauben so Rückschlüsse auf die Herzfunktion. So ergeben sich beispielsweise der rechtsventrikuläre enddiastolische Durchmesser (RVEDD) sowie der linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Durchmesser (LVEDD, LVESD). Auch wird die interventrikuläre Septumdicke (IVS) sowie die linksventrikuläre posteriore Wand (LVPW) endsystolisch und enddiastolisch gemessen (s. Abb Nr. 5).

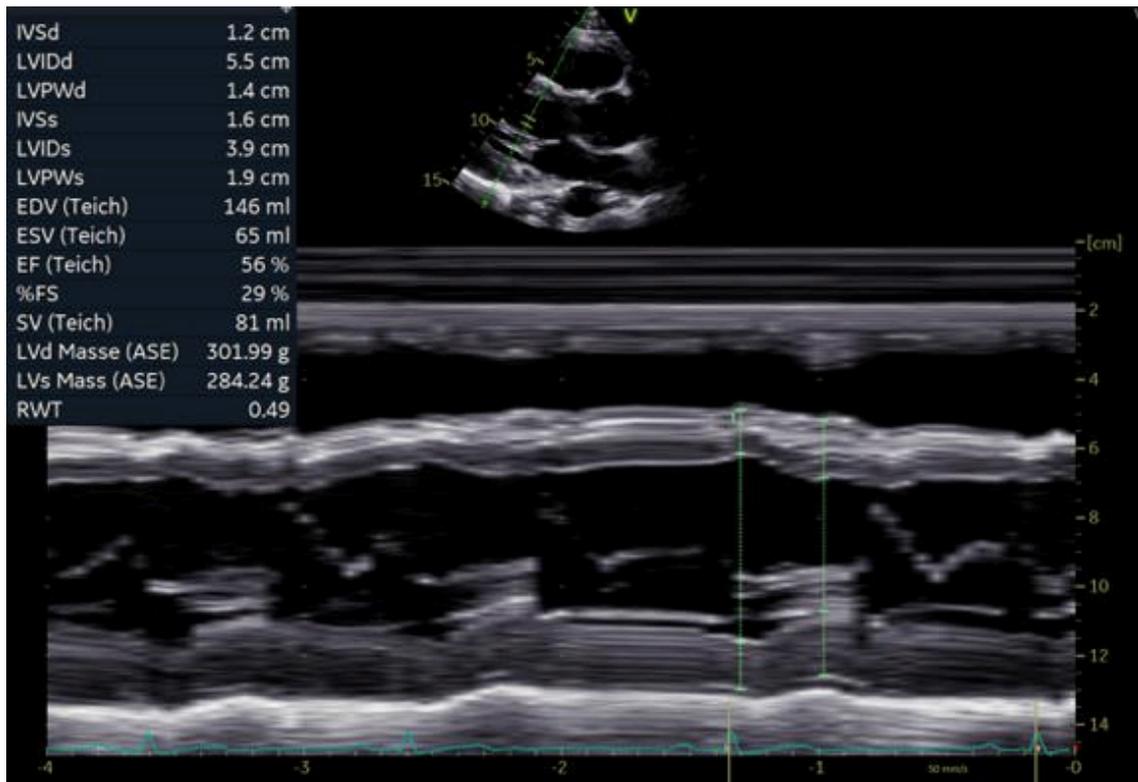


Abb. Nr. 5: M-Mode parasternale Achse

In der abgebildeten Darstellung im M-Mode kann sowohl in der Systole als auch in der Diastole die Breite der Wand des rechten Ventrikels (RV), die interventrikuläre Septumdicke (IVS), die Breite der Wand des linken Venrikels (LV), die linksventrikuläre posterirre Wand (LVPW) sowie den enddiastolischen Diameter (LVEDD) und den endsystolischen Diameter (LVESD). Die Aufnahme entstammt aus dem Patientenkollektiv.

Durch die genaue Postition des Schallcursors kann die Klappenmorphologie und Funktion aller vier Klappen untersucht werden. Ergänzend durch die farbdopplersonographische Untersuchung können die Flussverhältnisse, insbesondere die Flussrichtung über den Herzklappen bestimmt werden und so Klappenvitien detektiert werden (s. Abb Nr.6).

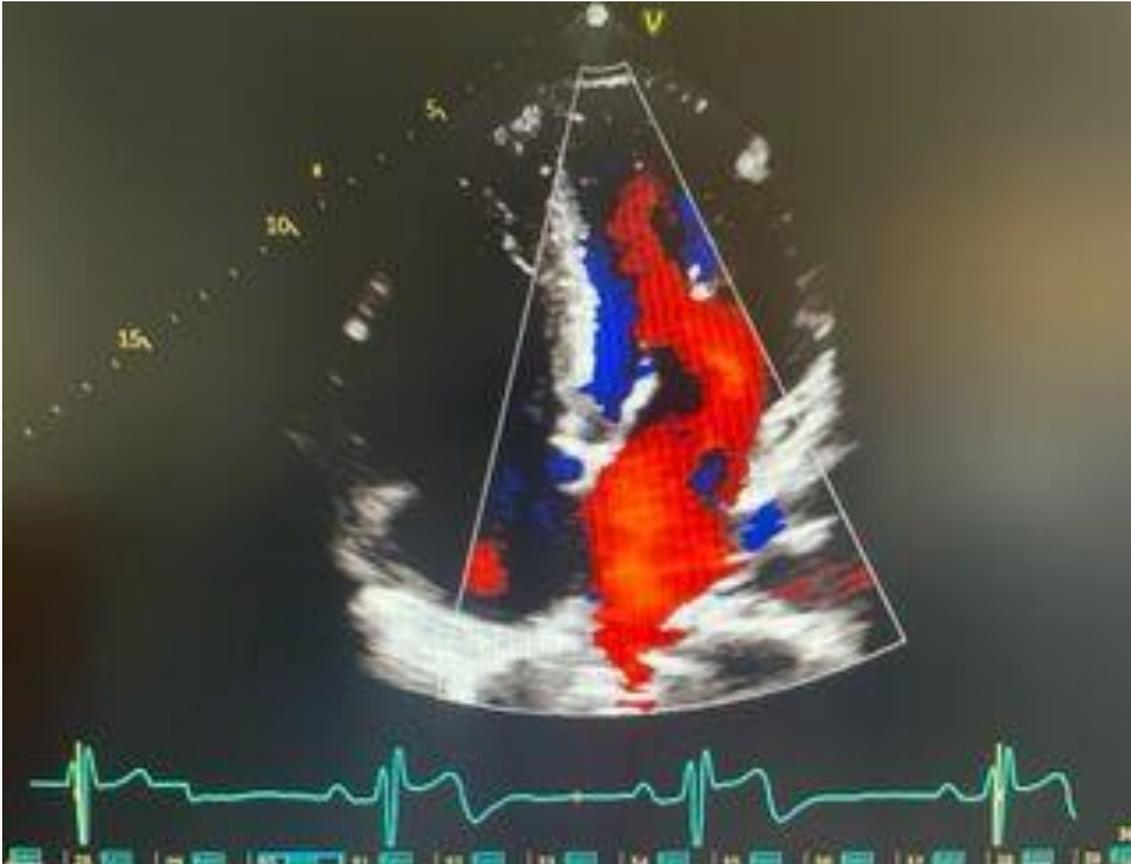


Abb. Nr.6: Fünfkammerblick

Die Abbildung zeigt den Apikalen Fünfkammerblick in der Messmethode SIMPSON. Neben den vier Herzhöhlen rechter Ventrikel (RV), linker Ventrikel (LV), rechtes Atrium (RA) und linkes Atrium (LA) ist durch ein leichtes Abkippen des Schallkopfes nach unten die Aortenklappe (AV) dargestellt. Die Flussrichtung des Blutes ist farbdopplersonographisch erfasst. Die Aufnahme entstammt aus dem Patientenkollektiv.

In darauffolgenden Untersuchungssequenz ist in der Einstellung der apikalen Schnittebene ein Vierkammer- und Zweikammerblick sowie der Fünfkammerblick möglich (s. Abb Nr.7).

Im apikalen Vierkammerblick werden alle vier Herzhöhlen dargestellt. Mitral- und Trikuspidalklappe sind so im maximalen Ringdurchmesser beurteilbar. Gemessen werden LVEDD, LVESD sowie RVEDD, und der rechtsventrikuläre endsystolische Diameter (RVESD). Außerdem werden die Flächen des rechten und linken Vorhofs bestimmt (RA, LA).²⁰

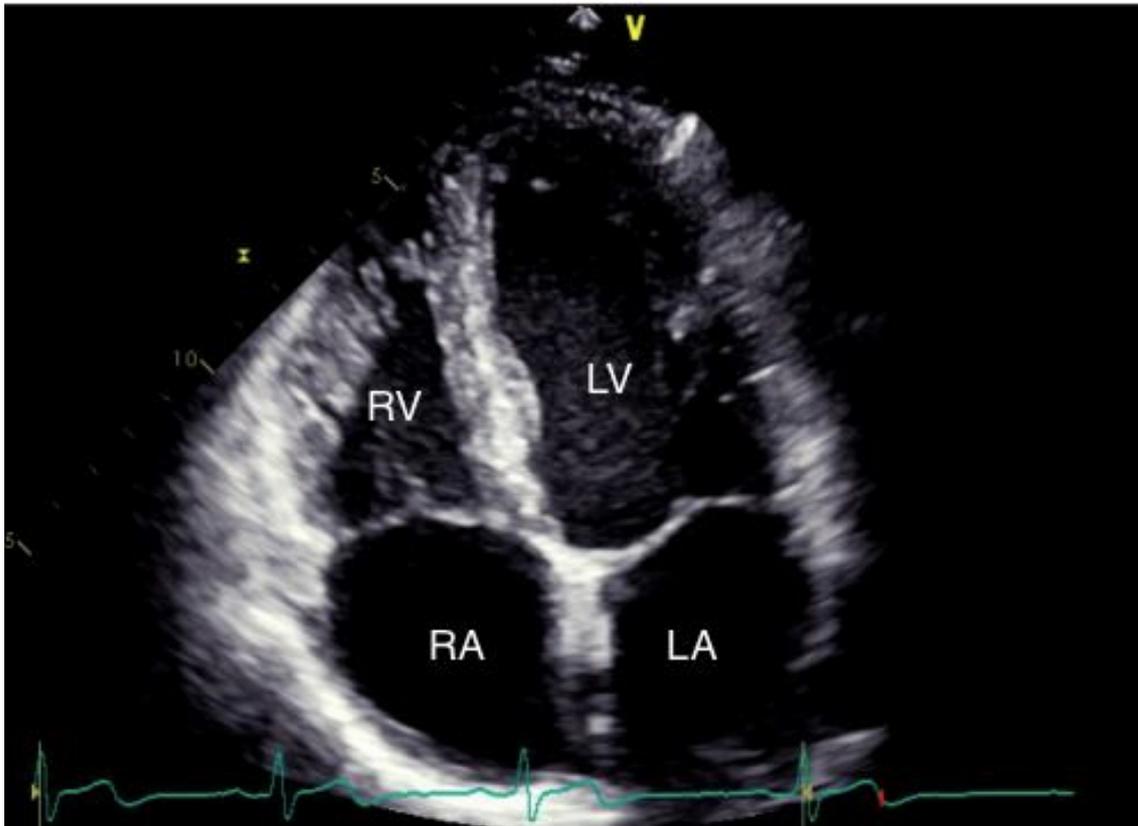


Abb. Nr. 7: Apikaler Vierkammerblick

Die Abbildung zeigt in der Messmethode nach SIMPSON den Vierkammerblick. So können alle vier Herzhöhlen: rechter Vorhof (RA), linker Vorhof (LA), rechter Ventrikel (RV) und linker Ventrikel (LV) in der maximalen systolischen Herzphase wie auch in der maximalen diastolischen Herzphase wie hier zu sehen, beurteilt werden. Die Aufnahme entstammt aus dem Patientenkollektiv.

Im Vierkammerblick wird außerdem die Bewegung der atriventrikulären Klappenebene gemessen. Zentral sind MAPSE (Mitral Annular Plane Systolic Excursion) und TAPSE (Tricuspid Annular Systolic Excursion). Die Messung der MAPSE erfolgt im M-Mode von Diastolenende bis zur maximalen Ausdehnung in der Systole (s. Abb. Nr.8).

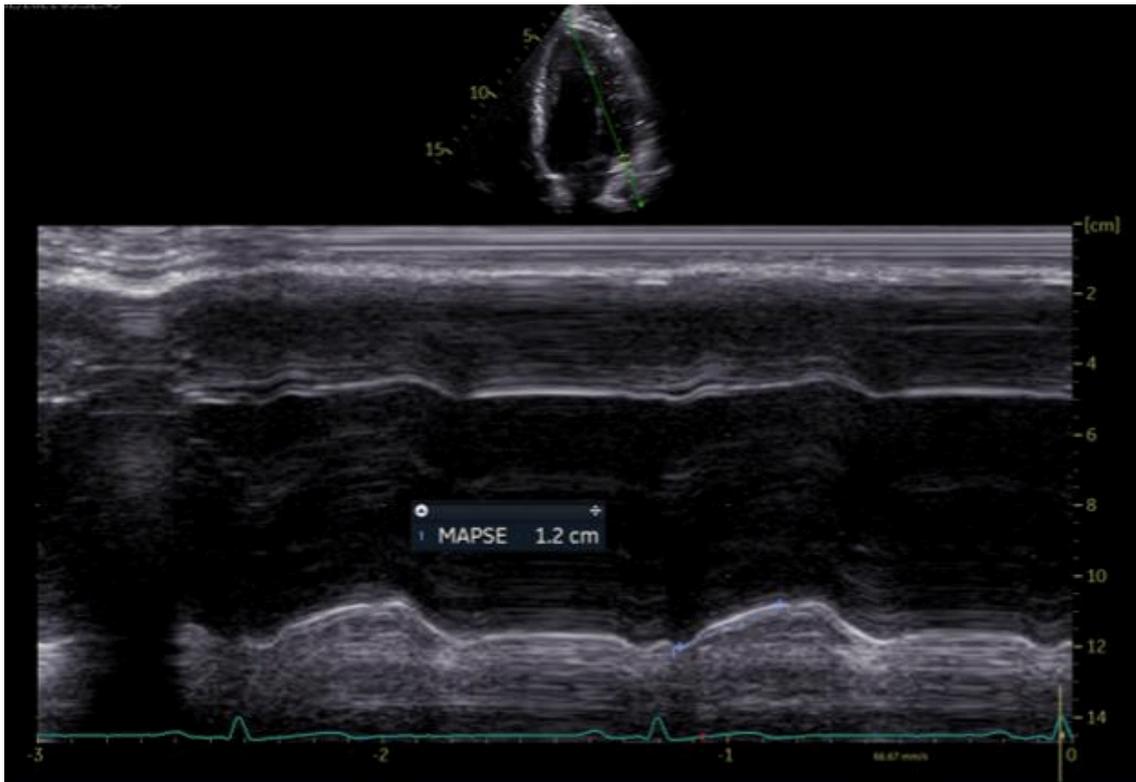


Abb. Nr.8: Messung der MAPSE

Die Abbildung zeigt die Berechnung der MAPSE im M-Mode. Auf der linken Bildseite ist das Herz graphisch im Längsschnitt dargestellt mit der Anlotung des Cursors durch den lateralen Mitralannulus. In der rechten Bildseite ist die Berechnung der MAPSE dargestellt: die Messung erfolgt vom Ende der Diastole, bis zur maximalen Ausdehnung in der Systole. Die Aufnahme entstammt aus dem Patientenkollektiv.

Die TAPSE wird im gleichen Untersuchungsverfahren der MAPSE bestimmt, sie entspricht der Distanz der Bewegung des Trikuspidalklappenannulus von Enddiastole bis zur Endsystole (s. Abb. Nr. 9).²¹

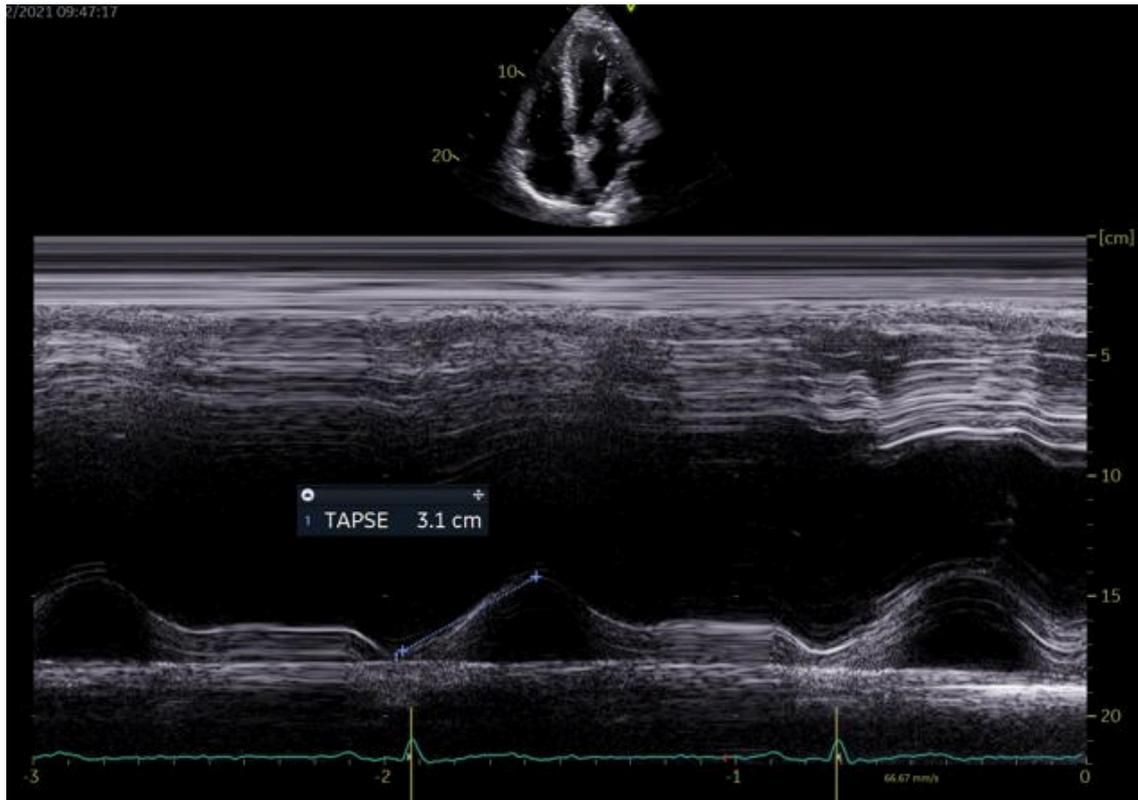


Abb. Nr.9 : Messung der TAPSE

Die Abbildung zeigt die Messung der TAPSE im M-Mode. Die TAPSE entspricht der Distanz von der Bewegung des Trikuspidalklappenannulus enddiastolisch bis endsystolisch. Die Aufnahme entstammt aus dem Patientenkollektiv. Die Aufnahme entstammt aus dem Patientenkollektiv.

1.3.4.2.3. Erfassung der linksventrikuläre Funktion

Die linksventrikuläre Funktion kann differenziert beurteilt werden und kann so in eine systolische, diastolische, globale oder regionale Funktionseinschränkung unterteilt werden. Zur qualitativen Beurteilung der systolischen linksventrikulären Pumpfunktion dienen multiple Schnittbilder, die Darstellung der Endokardbewegung mit möglichen Wandverdickungen und die Beurteilung der Ejektionsfraktion. Zur quantitativen Beurteilung wird die linksventrikuläre Auswurf fraktion berechnet. Als Formel gilt $((EDV-ESV)/EDV) \times 100 = EF (\%)$. Des Weiteren werden die Volumina des linken Herzens mittels Scheibensummationsmethode nach Simpson biplan berechnet.

Um die diastolische Funktion des linken Ventrikels zu untersuchen, müssen Drucke bestimmt werden. Da in der doppler-echokardiographischen Untersuchung nur Geschwindigkeiten gemessen werden können, werden modifizierte Gleichungen angewandt, um den Druckgradienten abzuschätzen. Klassische Parameter, die erhoben werden können

und zur Abschätzung der diastolischen Funktion dienen, sind die E- und die A-Welle. Mittels PW-Doppler kann die frühdiaastolische Geschwindigkeit, gemessen in der Mitralklappe, die passive linksventrikuläre Füllung (E-Welle) gemessen, und die spätdiaastolische aktive Ventrikelfüllung, also der Fluss, der durch die Vorhofkontraktion generiert wird (A-Welle), gemessen werden (s. Abb. Nr 10).

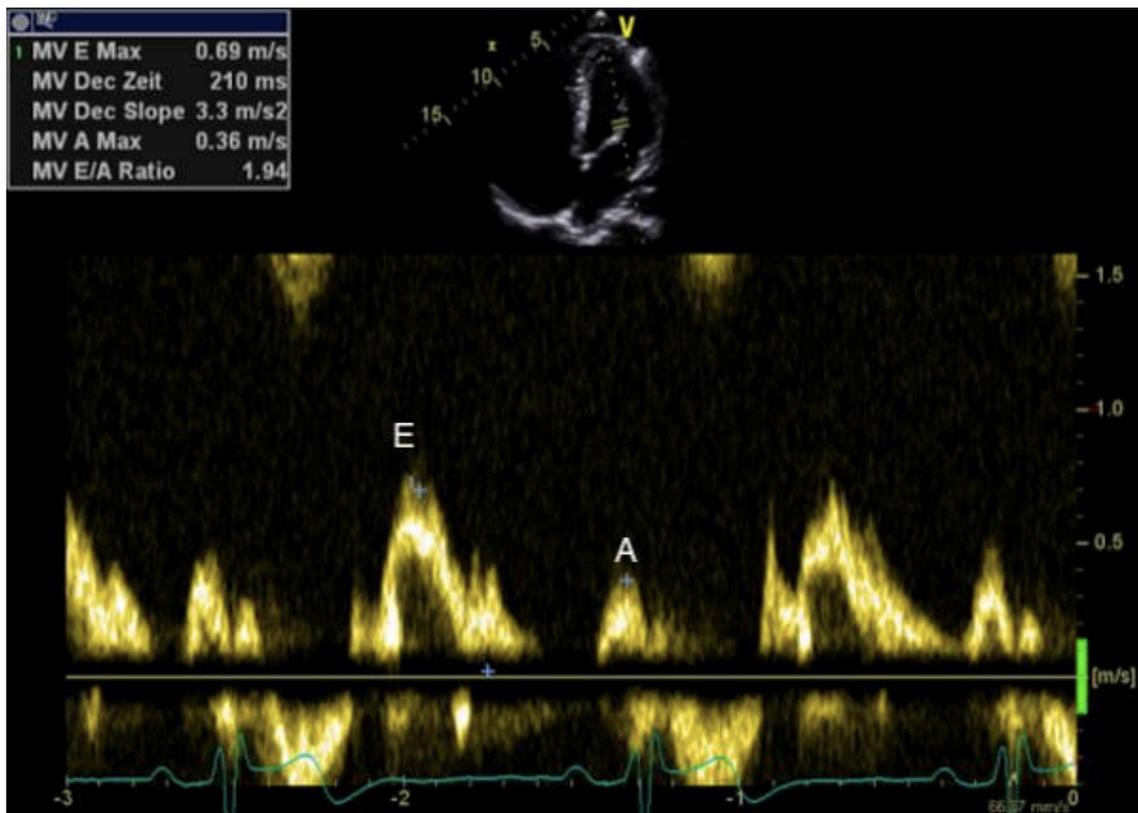


Abb. Nr.10: Messung von A/E im gepulsten Wave-Doppler

Die Abbildung zeigt im oberen Bildbereich ein graphischen Längsschnitt des Herzens mit der zeitlichen Einordnung von E und A in ein EKG. Das PW-Doppler Messvolumen wird auf Höhe der Mitralklappenspitze im linken Ventrikel platziert. Im unteren Bildbereich ist auf der linken Bildseite die Spektraldarstellung des PW-Dopplers (TDI) einer gesunden Person dargestellt. Die Geschwindigkeit ist über der E-Welle höherer als über der spätdiaastolischen A-Welle. Die Aufnahme entstammt aus dem Patientenkollektiv.

Zur Beurteilung der diastolischen linksventrikulären Funktion reicht ein Parameter allein nicht aus.¹ Die Geschwindigkeit der Klappenbewegung wird am medialen oder lateralen Mitralanulus endsystolisch mit PW-Doppler und Tissue Doppler Imaging (TDI) als E' gemessen.

So können die ermittelten Werte in Verhältnis miteinander gesetzt werden (E/A und E/E') und werden so zur weiteren Beurteilung herangezogen (s. Abb. Nr. 11). E/A misst mit welcher Geschwindigkeit das Blut vom linken Vorhof in den linken Ventrikel gefüllt wird, E/E' gibt den sogenannten Füllungsindex an, also wie effektiv das linke Herz in der Diastole mit Blut gefüllt wird.²²

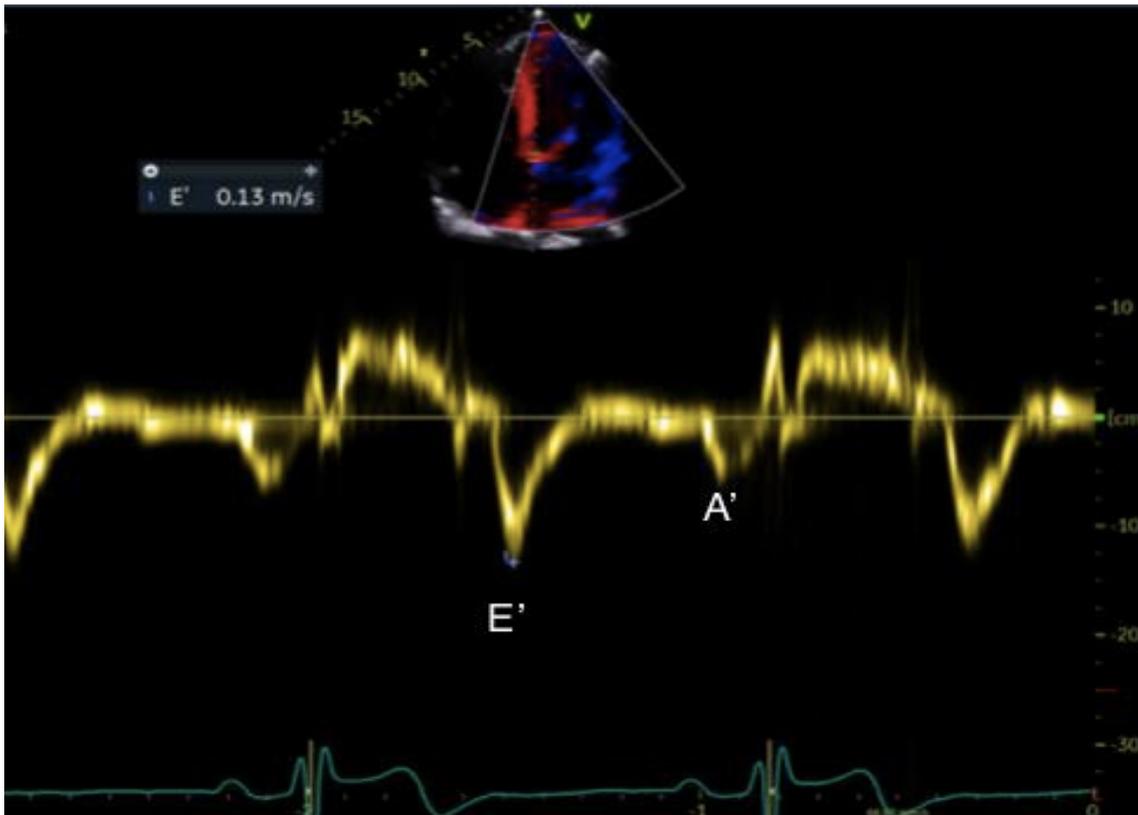


Abb. Nr.11: Messung von E'/E' im PW-Doppler und TDI

In der oberen Bildhälfte ist das Messvolumen des PW-TDI dargestellt und wird auf Höhe des lateralen Mitralanulus platziert. In der unteren Bildhälfte ist auf der linken Bildseite mittels Spektraldarstellung des Gewebedopplers (TDI) eine antegrade, systolische Welle (S), sowie die E' -Welle und A' -Welle, eines gesunden Patient.in dargestellt. E' entspricht der passiven LV-Füllung und A' entspricht der Vorhofkontraktion. Die Aufnahme entstammt aus dem Patientenkollektiv.

1.3.4.2.4. Erfassung der rechtsventrikulären Funktion

Da die Voraussetzung einer gleichmäßigen, zylindrischen Form bei der quantitativen Beurteilung des rechten Ventrikels nicht gegeben ist, wird die systolische rechtsventrikuläre Funktion nur visuell beurteilt. Dabei ist die Bestimmung der Größe und Abschätzung der Funktion des rechten Ventrikels im Vierkammerblick der Einstiegsparameter.

Bei einer rechtsventrikulären Druckbelastung, beispielsweise in Folge einer Trikuspidal- oder Pulmonalklappeninsuffizienz, beobachtet man eine Zunahme der rechtsventrikulären Größe.²³ Auch die Form und Lage verändert sich. Der rechte Ventrikel liegt in der Querachsebene nicht mehr halbmondförmig anteromedial vor dem linken Ventrikel, sondern in Folge einer Rotationsbewegung vor dem linken Ventrikel größtenteils lateral des linken Sternalrands. Das Ventrikelseptum ist diastolisch zum linken Ventrikel hin abgeflacht, bei normalen linksventrikulären Druck- und Funktionsverhältnissen verlagert sich systolisch das Kammerseptum in Richtung des rechten Ventrikels. Dieser nähert sich in systolischem Zustand so wieder der physiologischen Halbmondform an. Die beschriebene systolische Umformung ist die Ursache für eine in der echokardiographischen Untersuchung im M-Mode gemessenen inversen, das heißt nach anterior gerichteten Bewegung des Kammerseptums.

In der apikalen Vierkammerebene ist die Fläche des rechten Ventrikels und des rechten Vorhofs als Folge der Volumenbelastung deutlich größer, als die der linken Herzhöhlen.²⁴ Der rechte Ventrikel reicht dabei weiter apikalwärts als der linke. Aus der Trikuspidalklappenebene bewegt sich der rechte Ventrikel in der Systole auffallend stärker in Richtung Herzspitze zu als beim gesunden Patient:innen.

Eine chronische Druckbelastung, zum Beispiel infolge einer langanhaltenden chronisch respiratorischen Insuffizienz, führt zu einer Verdickung der rechtsventrikulären Muskulatur. In Abhängigkeit der Ausprägung der Druckbelastung kann die Dicke der rechtsventrikulären freien Wand diejenige des linken Ventrikels übersteigen. Bei einer beginnenden Herzinsuffizienz bewirkt die permanente Druckerhöhung im linken Ventrikel eine Wandverdickung bei gleichbleibender Größe, wohingegen der rechte Ventrikel schon in frühen Stadien gleichzeitig eine Wandverdickung und Größenzunahme zeigt.²⁴ Die Verdickung der freien rechtsventrikulären Wand lässt sich in linksparasternaler Schnittebene sowie in subcostaler Anlotung quantitativ bestimmen und ausmessen. Übersteigt der systolische rechtsventrikuläre den linksventrikulären Druck, bildet sich der rechte Ventrikel in der Querachsebene in der Diastole und der Systole rundlich ab. In der Querachsendarstellung sowie der Längsachse und dem Vierkammerblick können verdickte Papillarmuskeln bis zu einem Zentimeter Durchmesser gemessen werden.²⁵

1.3.4.2.5. TAPSE (Tricuspidal Annular Plane Systolic Excursion)

Um die rechtsventrikuläre Funktion weiter beurteilen zu können werden folgende Werte erhoben: die TAPSE, TASV (Tricuspid Annular Systolic Velocity) und LV-EI (Left Ventrikular-Exzentrizitätsindex).²² Die TAPSE sowie TASV können als Maß für die Beweglichkeit des Klappenrings auf die Herzfunktion schließen lassen. Die morphologische und funktionelle Veränderung durch eine chronische Herzinsuffizienz ist in der Literatur ausführlich beschrieben, jedoch ist die quantitative Beurteilung der Größe und Funktion des rechten Ventrikels erschwert. Vor allem durch Anpassungsvorgänge im Progress einer Herzinsuffizienz durch Druck- und Volumenbelastung erfolgen weitere Veränderungen des rechten Herzens. Die Untersuchung erfordert eine lagegerechte Abbildung des rechten Herzens, sodass die linksparasternale Schallwandposition die anteromediale Ausrichtung des Schallkopfes ablöst.

1.3.4.2.6. sPAP-Druck (systolic Pulmonary Artery Pressure)

Der systolische Pulmonalarterielle-Druck (sPAP) gilt als Indikator des hämodynamischen Status. Es muss bei der Erfassung des Wertes mittels Echokardiographie jedoch auf Druckvarianz durch körperliche Bewegung geachtet werden. In Ruhe ist der systolische PA-Druck ein unabhängiger Prädiktor auf die Prognose sowie ein Indikator für erhöhte Füllungsdrucke des linken Ventrikels.²³ Unter Belastung ist ein Anstieg des Druckes nicht pathognomisch. Aktuell gilt eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion mit und ohne Hypertrophie also häufigste Ursache einer anhaltenden pulmonalen Hypertonie. Der Druckanstieg im linken Ventrikel am Ende der Diastole steigert den Druck im linken Vorhof und damit auch den physiologischen Druck in den Pulmonalvenen. Durch den retrograden Anstieg der Druckverhältnisse resultiert eine chronische Änderung des pulmonalen Gefäßbettes. Folglich führt der erhöhte linksarterielle-Druck zu einem erhöhten PA-Druck.²² Die Bestimmung des PA-Druckes in der Systole und der Diastole erfolgt mittels der modifizierten Bernoulli-Gleichung (s. Abb. Nr.12), welche anhand der maximalen Geschwindigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz berechnet wird.

$$\Delta p \sim 4 \times v^2$$

Abb. Nr.12: Bernoulli-Gleichung

1.3.4.3. Ergänzende diagnostische Verfahren

Liefert eine echokardiographische Untersuchung keine hinreichenden Ergebnisse für eine diagnostische Erfassung des Krankheitsbildes, müssen erweiterte invasive und nichtinvasive diagnostische Verfahren eingesetzt werden. Dazu zählen die Koronarangiographie zur Evaluierung einer koronaren Herzerkrankung, gegebenenfalls mit einer Endomyokardbiopsie für den immunhistologischen Nachweis von Myokarditiden oder dem histologischen von Speichererkrankungen. Des Weiteren kann eine kardiale Kernspintomographie für eine genaue Beurteilung des kardialen Volumens, der Wanddicke, der linksventrikulären Masse oder einer verdickten Perikardwand durchgeführt werden, dies insbesondere für die Beurteilung von Kardiomyopathien und Speichererkrankungen. Auch die Darstellung eines möglichen Ödems, Nekrosen sowie die Beurteilung der Perfusion und Funktion des Herzens ist möglich. Der Echokardiographie unterlegen ist eine Röntgen-Thorax-Aufnahme. Sie dient lediglich der Abklärung eines Pleuraergusses, einer pulmonalen Stauung oder einer Kardiomegalie. Ein klinisch unauffälliger Befund im Röntgenthorax schließt eine chronische Herzinsuffizienz nicht aus.²⁶

1.4. Therapie

1.4.1 Medikamentöse Therapie

In der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz gilt es in erster Linie, die zugrunde liegende Ursache der Herzinsuffizienz zu behandeln. Eine komplette Remission kann je nach Symptomatik erzielt werden.

Neben körperlicher Aktivität und sportlicher Betätigung ist eine Modifikation des Lebensstils eine wesentliche Domäne in der nichtmedikamentösen Behandlung der herzinsuffizienten Patient.innen.

Gemäß der NVL wird in der medikamentösen Therapie ein maßgeblicher Unterschied in der Therapie bei erhaltener (HFpEF) und reduzierter linksventrikulärer (HFmEF) Ejektionsfraktion gezogen. Bei Patient.innen mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFmrEF) eignet sich das Therapieregime der HFpEF.²

Im Expertenkonsens wurde festgelegt, dass ein bundeseinheitlicher Medikationsplan nach § 31a SGB V erstellt werden soll.²⁷ Ein essentieller Bestandteil ist die regelmäßige Überprüfung aller eingenommener Medikamente sowie konsequentes Absetzen bei fehlender Indikation oder bei negativer Beeinflussung auf die Herzfunktion.⁸ Vor allem das Erfragen von Medikamenteneinnahme, die eine Herzinsuffizienz verursachen können, ist wichtig.²⁸ Medikamente, die die Herzfunktion verbessern sind evidenzbasiert von der American Heart Association zusammengefasst (s. Tab. Nr.3).²⁹

Die medikamentöse Therapieempfehlung entspricht dem Zeitpunkt der Datenerhebung. Eine Aktualisierung der Leitlinie medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist 2021 erschienen.²

Tab. Nr.3: Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz nach ESC-Leitlinie 2016

Die Tabelle listet die medikamentöse Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz gemäß der NYHA-Klassen auf, welche von einem Expertenkonsens in der ESC-Leitlinie zum Zeitpunkt der Datenerhebung empfohlen wurde. In der ersten Spalte sind die Medikamentenklassen angegeben. Die folgenden Spalten zeigen welche Medikamentenklasse mit der jeweiligen Indikation bei steigender NYHA-Klassifikation verabreicht werden soll.

prognoseverbessernd

Medikamentenklasse	NYHA I (symptomatische LV-Funktion)	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
Angiotensinrezeptorblocker	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz
Betarezeptorblocker	nach Myokardinfarkt oder bei arterieller Hypertonie	indiziert	indiziert	indiziert
Mineralkortikoidrezeptorblocker		indiziert ¹	indiziert	indiziert
SGLT2-Inhibitor		bei persistierender Symptomatik ²	bei persistierender Symptomatik ²	bei persistierender Symptomatik ²
Sacubitril/ Valsartan		als ACE-Hemmer/ ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik ²	als ACE-Hemmer/ ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik ²	als ACE-Hemmer/ ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik ²
Ivabradin³		bei Betablockerrezeptorblocker oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz > 75/min	bei Betablockerrezeptorblocker oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz > 75/min	bei Betablockerrezeptorblocker oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz > 75/min

symptomverbessernd

Medikamentenklasse	NYHA I (symptomatische LV-Funktion)	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Diuretika		bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
Digitalisglykoside ³ bei nicht beherrschbaren tachyarrhythmischem Vorhofflimmern			als Reservemittel (mit niedrigem Zielerumsoiegel)	als Reservemittel (mit niedrigem Zielerumsoiegel)

- 1 Bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ Angiotensinrezeptorblocker und Betarezeptorblockern
- 2 Trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ Angiotensinrezeptorblocker, Betablocker und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten
- 3 Nur bei stabilen Sinusrhythmus

1.4.2. Interventionelle Therapie

Bei circa einem Drittel der Patient.innen im Stadium NYHA III-IV wird eine ventrikuläre Dyssynchronie beobachtet, welche durch eine alleinige medikamentöse Therapie nicht mehr behandelbar ist. Eine additive kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) kann die Mortalität erheblich reduzieren, die Zahl der Dekompensationen verringern, sowie die Symptomatik, Belastbarkeit und die Lebensqualität der Patient.innen verbessern.² Die Indikation für eine CRT wird anhand des Sinusrhythmus bei einer LVEF<35%, der QRS-Breite sowie Blockbildern im EKG gestellt.

Ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) ist eine Option, die Herzinsuffizienz in fortgeschrittenem Stadium zu behandeln. Durch die Abgabe eines Schocks oder Anti Tachycardia Pacing kann so ein plötzlicher Herztod verhindert werden. Die Indikation der ICD-Therapie teilt sich auf in die Prävention vor dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen und in eine Therapieoption erneute Herzrhythmusstörungen nach stattgehabten überlebten, symptomatischen sowie ventrikulären Rhythmusstörungen präventiv zu behandeln.

Eine Revaskularisation stellt eine interventionelle Therapieoption dar, bei symptomatischen Patient.innen mit einer LVEF< 35% sowie einer behandelbaren koronaren Mehrgefäßerkrankung. Primäre Indikationsstellung ist hier jedoch nicht das Ausmaß der Herzinsuffizienz sondern die Schwere der klinischen Beschwerdesymptomatik und die nachgewiesene Myokardischämie.²

Da eine chronische Herzinsuffizienz sowohl durch ein Vitium von Mitral-, Aorten- oder Trikuspidalklappe verursacht werden kann als auch ein Klappenvitium begünstigen kann ist die Behandlung von Klappenvitien ebenfalls eine Domäne der interventionellen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.

Befinden sich Patient.innen in einem terminalen Stadium der Herzinsuffizienz, bei der sowohl alle konservativen und chirurgischen Optionen ausgeschöpft wurden muss eine Herztransplantation in Erwägung gezogen werden. Die Indikationen und Kontraindikationen erfolgen nach der Rechtsgrundlage und Ausführungsbestimmungen, welche in den Richtlinien zur Organtransplantation gemäß §16 Transplantationsgesetz der Bundesärztekammer streng geregelt werden.

Zur Überbrückung bis zur Herztransplantation oder der Transplantationsfähigkeit von Patient.innen können ventrikuläre Unterstützungssysteme implantiert werden. Da unter

stetiger technischer Verbesserung relativ gute Überlebensraten für schwerkranke Patient.innen verzeichnet werden konnten sind ventrikuläre Unterstützungssysteme auch eine Option der Dauertherapie geworden.²

1.5. Prognose

Für die Patient.innen und deren Angehörige ist eine Prognoseabschätzung oft von zentraler Bedeutung. Auch die Wahl der Therapie ist stark abhängig von der individuellen Prognose der Patient.innen. In der internationalen Literatur sind zahlreiche Variablen genannt, die sich auf einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz auswirken. Die NVL kategorisiert die Variablen, welche mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind in: demographische Charakteristika wie höheres Alter, männliches Geschlecht und der NYHA-Grad. Die klinischen Charakteristika umfassen eine hohe kardi-ale Ruhefrequenz, niedriger systolischer Blutdruck, Hepatomegalie oder diastolische Dysfunktion. Erhöhte Biomarker im Blut gelten ebenfalls als ungünstige Faktoren, hier sind unter anderem erhöhte natriuretische Peptide und Entzündungsparameter zu nennen. Begleiterkrankungen wie Vorhofflimmern, KHK oder chronische Niereninsuffizienz sind nicht unerhebliche Komorbiditäten, die eine Verschlechterung der Prognose bedingen. Zuletzt gilt die Nicht-Adhärenz bezüglich empfohlener Therapie und Empfehlungen zum Lebensstil als ungünstige Voraussetzung.²

Variablen, die aus einer Beobachtungsstudie als stärkste prädikative Faktoren für die Mortalität chronisch herzinsuffizienter Patient.innen innerhalb von 2,5 Jahren hervorgehen, sind das Alter, eine eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes Mellitus, NYHA-Klasse III und IV sowie eine niedrige LVEF.³² Diese Studie bezog sich auf Patient.innen der HF_rEF und HF_pEF-Kohorte. Es ist aber davon auszugehen, dass die Risikofaktoren gleichermaßen für Patient.innen mit HF_mrEF gelten.

Insgesamt errechnet sich bei Patient.innen, die bei Erstdiagnose älter als 90 Jahre alt sind, eine Zweijahresmortalität von 55,9%. Bei Patient.innen, die jünger als 49 Jahre alt sind liegt die Mortalität bei 4%.

Patient.innen, die NYHA-Klasse I zugeordnet werden, haben eine 2-Jahres Mortalität von 14,6%, NYHA-Klasse II verzeichnet eine Mortalität von 16,9%, NYHA-Klasse III 30,8% und in NYHA-Klasse IV steigt die Mortalität auf 53,3%.²

1.6. Respiratorische Insuffizienz

Da eine chronisch respiratorische Erkrankung (CRD) das Hauptkriterium ist, wonach die Patient:innen der HFmrEF- Kohorte in dieser Studie in zwei Gruppen unterteilt werden, soll im Folgenden die CRD kurz erläutert werden. Da die CRD mehrere pulmonale Erkrankungen umfasst, sind in der internationalen Literatur vergleichsweise wenig Daten zur CRD als eigenständige Erkrankung vorhanden. So ist der Überblick der CRD hier kurz gehalten.

CRD wird von der World Health Organisation definiert als Erkrankungen der Atemwege sowie Strukturen der Lunge.³³ Zu den Erkrankungen gehören die chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung (COPD), Asthma bronchiale, beruflich bedingte Atemwegserkrankungen und pulmonale Hypertension. Die jeweiligen Krankungsbilder werden im Folgenden als bekannt vorausgesetzt. In dieser Arbeit wird die COPD als eigenständige Erkrankung gezählt und nicht der CRD zugeordnet.

Risikofaktoren, die zu den jeweiligen Erkrankungen führen können, sind neben Tabakkonsum, Luftverschmutzung, belastenden Chemikalien und Qualme, häufige tiefliegende pulmonale Infekte in der Kindheit. Chronisch respiratorische Erkrankungen gelten als nicht kurabel. Da das Herz-Kreislaufsystem mit einer suffizienten Atemarbeit eng verknüpft ist, wirken sich pathologische Veränderungen in dem einen System auf die Funktion des anderen aus.

Pulmonale Erkrankungen mit einer Erhöhung des pulmonalen Drucks, die eine kardiale Belastung bewirken, äußern sich klinisch meist unspezifisch und erfordern ein diagnostisches Procedere im Rahmen eines multidisziplinären Teams. Die Symptome reichen von Kurzatmigkeit, Müdigkeit, körperlicher Schwäche, Angina Pectoris, trockenem Husten bis hin zu Synkopen.²

Das Krankungsbild variiert durch die Erkrankungsschwere und weiteren Komorbiditäten. Bei progredienter Symptomatik sind klinische Zeichen einer Rechtsherzbelastung zu erwarten.

Neben der körperlichen Untersuchung soll anhand der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ein EKG erfolgen. Morphologische Zeichen der Rechtsherzbelastung wie Vergrößerung des rechten Vorhofs sowie eine Rechtsherzhypertrophie können erste Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie sein. Weitere Ergebnisse bringt eine Röntgen-Thorax-Untersuchung. Hier fallen gegebenenfalls eine zentral erweiterte Pulmonalarterie und ein „Abbruch“ (Verlust) der peripheren Blutgefäße auf.² Zentrales di-

agnostisches Mittel ist die transthorakale Echokardiographie zur Visualisierung der Auswirkung einer pulmonalen Hypertonie auf das Herz. Hier entscheiden die Messung der maximalen Trikuspidalregurgitationsgeschwindigkeit (m/s) und das Vorhandensein anderer echokardiographisch gesicherten Zeichen der pulmonalen Hypertonie, ob eine invasive Rechtsherzkathederuntersuchung indiziert ist.

Lungenfunktionstests und eine arterielle Blutgasanalyse liefern erste Ergebnisse über eine zugrundeliegende Atemwegs- oder parenchymatöse Lungenerkrankung.²

2. Materialien und Methoden

2.1. Studienpopulation

Die Studienpopulation ergibt sich aus Patient.innen mit Herzinsuffizienzzeichen, die in einem Zeitraum zwischen 2009 und 2017 in der kardiologischen Ambulanz der Uniklinik Würzburg vorstellig wurden oder bereits hospitalisierte Patient.innen aus der Uniklinik Würzburg.

2.2. Klinischer Patientenstatus

Für eine umfassende Datenerhebung wurden eine Reihe klinischer und demographischer Daten sowie Parameter erfasst. Des Weiteren wurden Begleiterkrankungen und kardiale Risikofaktoren, Blutwerte und die aktuelle Medikation der Patienten gesammelt und ausgewertet (s. Tab. Nr.4).

Tab. Nr.4: Übersicht Patientenerfassung

Die Tabelle listet eine Übersicht des klinischen Patient.innenstatus auf. Die Patientendaten wurden den Arztbriefen entnommen und sind in der Tabelle aufgelistet. Des Weiteren sind die Begleiterkrankungen aller Patient.innen aufgelistet, sowie die relevantesten Blutwerte, die für eine chronische Herzinsuffizienz relevante Medikation und zuletzt die in der echokardiographischen Untersuchung erhobenen Parameter aufgeführt.

Patientendaten	Begleiterkrankungen und kardinale Risikofaktoren	Laborwerte	Medikation	Echokardiographische Parameter
Alter	Übergewicht	Hämoglobin (g/dl)	ACE-Hemmer	LVEDD
Geschlecht	Arterielle Hypertonie	Albumin (g/dl)	AT1-Antagonist	IVsd
BMI, kg/m ²	Vorhofflimmern	Kreatinin (mg/dl)	β-Blocker	LVEF
NYHA class III-IV	Diabetes Mellitus	eGFR (ml/min)	Aldosteronantagonist	MAPSE_septal
	Nikotinabusus		Thiazide/Diuretika	LAVi
	Hyperurikämie		Diuretika	E/e'_septal
	Anämie		Digoxin, Digitalis	sPAP
	Renale Dysfunktion		Statine	mit CRDs
	Koronare Herzkrankheit		Antikoagulation	ohne CRDs
	Percutane Coronare Intervention			TAPSE
	Schlaganfall			mit CRDs
	Chronisch respiratorische Erkrankung			ohne CRDs
	COPD			RAA
				RVD_mid
				RV dysfunction

2.3. Follow-Up

Das Follow-Up erstreckte sich über einen Zeitraum von drei Jahren. In dieser Periode wurden die Patient.innen durch wiederholte Untersuchungen im Echokardiographielabor der Uniklinik Würzburg sowie durch telefonische Interviews betreut. Die Nachsorgeuntersuchung bzw. die telefonische Nachbetreuung der Patient.innen erfolgte durch das ärztliche Personal oder durch explizit qualifiziertem Personal unter ärztlicher Anleitung. Der Studienendpunkt war definiert durch das Versterben der Patient.innen oder eine Herztransplantation aufgrund einer Symptomexazerbation.

2.4. Einteilung der Kohorten

Als diagnostischer Standard wurde bei allen Patient.innen eine transthorakale echokardiographische Untersuchung durchgeführt, anhand derer die Patient.innen in Kohorten eingeteilt werden konnten. Die Einteilung fußt auf der linksventrikulären Pumpfunktion. Im ersten Schritt wurden diejenigen Patient.innen in die Studie aufgenommen, die eine linksventrikuläre Pumpfunktion unter 50% nach Simpson biplane hatten. Insgesamt ergab sich daraus eine Kohortengröße von n=2549. Jedoch wurden 133 Patient.innen wegen unzureichender Daten in der echokardiographischen Untersuchung ausgeschlossen sowie weitere 51 Patient.innen, da klinische Daten zu weiteren Auswertung fehlten. Es verblieben 2365 Patient.innen, die in einem Follow-Up durch Wiedervorstellung in der kardiologischen Ambulanz oder telefonischen Interviews betreut wurden. Weitere 11 Patient.innen entzogen sich dem Follow-Up, sodass sich eine finale Kohorte aus 2354 Patient.innen ergab. Im folgenden Schritt wurden die Patient.innen weiter unterteilt in zwei Gruppen mit mäßiggradiger Pumpfunktion (HFmrEF, 40-49%EF) und schlechter Pumpfunktion (HFrEF, <40% EF). Insgesamt entsprachen 1090 Patient.innen den Kriterien von HFmrEF(s. Abb. Nr.13).

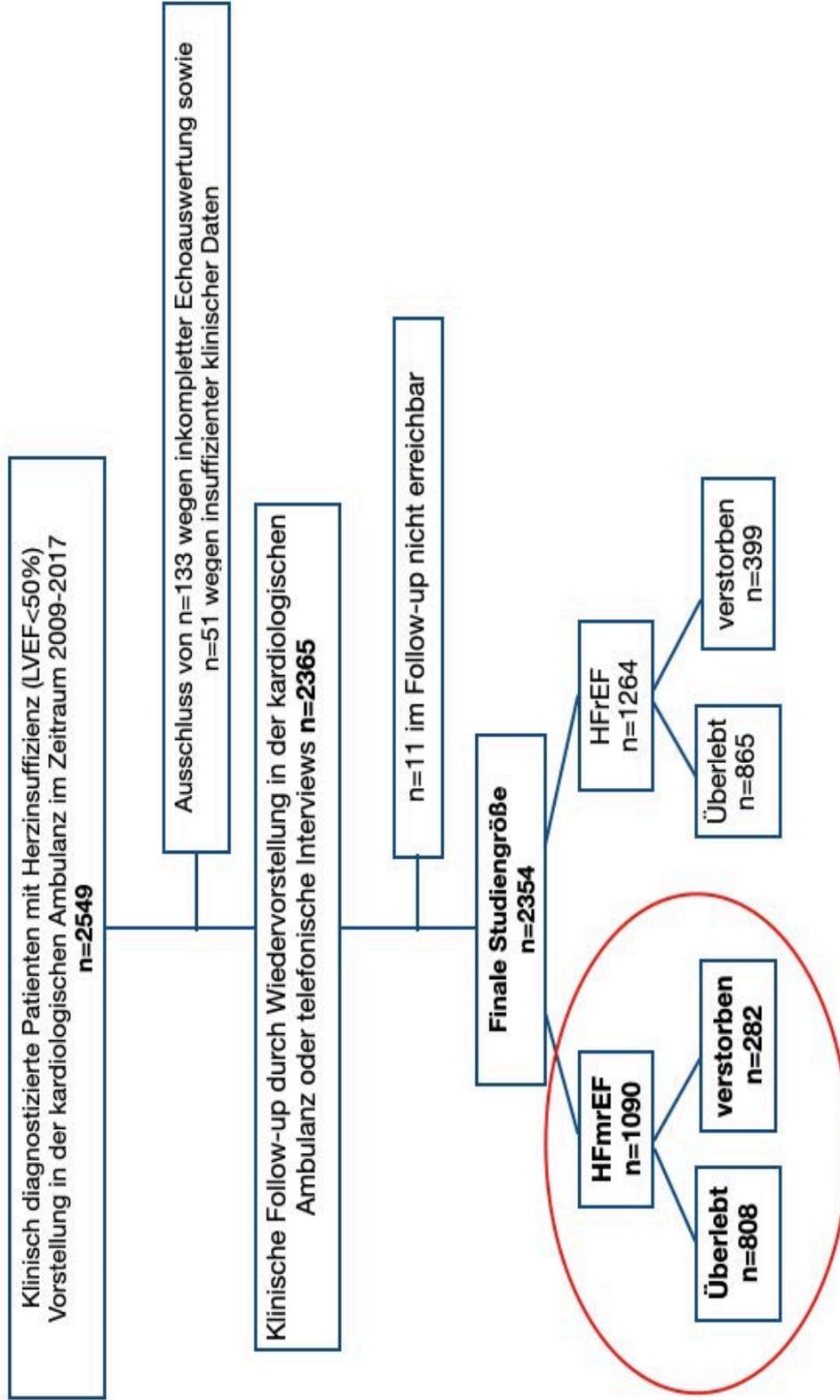


Abb. Nr.13 : Ablauf Kohorteneinteilung

Die Abbildung zeigt den Ablauf der Kohorteneinteilung, welche Kriterien für die Bildung der Kohorte relevant waren und welche Ausschlusskriterien vorlagen.

2.5. Technische Ausstattung

Die Untersuchung der Patient.innen erfolgte mit der Benutzung des Echogeräts Vivid Generation 7 Dimension von der Firma General Electronic. Das Gerät verfügt über verschiedene Untersuchungsmodi (2D-, M-Doppler, Realtime- 3D und Realtime- 4D-Modus). Zur weiteren Auswertung wurde die Software Echo PAC genutzt. Die erfassten Daten wurden dann auf die Festplatten (HDD) der stationären Geräte sowie über einen Netzwerkserver übertragen. Die klinische Untersuchung, die Laboruntersuchung und weitere bildgebende Diagnostik wurden in den Räumlichkeiten der kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik I der Uniklinik Würzburg genutzt.

2.6. Echokardiographisch erfasster Parameter

Alle Patient.innen, die in die Kohorte eingeschlossen wurden, sind ausschließlich in der kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Würzburg untersucht worden. In der routinemäßigen Untersuchung wurden zuvor festgelegte Parameter erfasst und in die Auswertung dieser Arbeit inkludiert: Parameter des linken Herzens (LVEF in %, LV- Dilatation, LA-Dilatation, diastolische Dysfunktion, regionale Wandbewegungsstörungen, Ventrikelhypertrophie), Morphologie der Aorta (Aortenwurzel Durchmesser), und die Beschaffenheit der Herzklappen (Aortenklappenregurgitationen, Mitralstenose, Mitralklappenregurgitation, Trikuspidalregurgitation). Des Weiteren wurde der pulmonalarterielle Druck (sPAP) erfasst und eine mögliche perikardiale Ödembildung, sowie die AVR/ TAVI- Versorgung geprüft. Der Untersucher konnte sich an einem von der Ambulanz vordefinierten Befundprotokolls orientieren, jedoch sind nicht alle gemessenen Werte in die Studie mit aufgenommen worden.

2.7. Studientyp und Statistik

Der gewählte Studientyp entspricht einer nicht-interventionellen retrospektiven Beobachtungsstudie. Insgesamt flossen Daten von 1090 Patient.innen in diese Studie ein. Die Auswertung der Befunde erfolgte mittels Microsoft Excel. Für die Berechnung statistisch signifikanter Unterschiede und Korrelationen wurde das Statistikprogramm SPSS der Firma International Business Machines Corporation verwendet. Die Statistische Betreuung erfolgte unter der Hilfestellung durch Dr. med Liu Dan und Dr. med. Kai Hu.

Das Signifikanzniveau zur statistischen Testung wurde für die Auswertung der erhobenen Daten auf kleiner 0,05 ($p < 0,05$) festgelegt. Die im Ergebnisteil erwähnten Daten werden als Mittelwerte (arithmetisches Mittel) angegeben, sofern nicht gesondert gekennzeichnet.

2.8 Ethische Aspekte der Arbeit

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse im Rahmen der Studie aus der Forschungsgruppe der kardiologischen Ambulanz der Uniklinik Würzburg. Die retrospektiv untersuchten Daten entsprachen pseudonymisierten Datensätzen.

Die Einholung individueller Patienteneinwilligungen war dementsprechend nicht erforderlich. Eine Unbedenklichkeitsbescheinigung der Ethikkommission der Universität Würzburg zur Durchführung der Studie liegt vom 19.11.2018 (Ethik # 20181106 01) vor.

3. Ergebnisse

3.1. Ermittlung der Ergebnisse

Um die Aussagekraft der erhobenen Daten statistisch zu bewerten, wurden in einem ersten Schritt die p-Werte aus den klinischen und echokardiographischen Patient.innen-daten berechnet. Hier zeigen sich bereits signifikante Unterschiede auf die Überlebens-wahrscheinlichkeit der Patient.innen. In einem zweiten Schritt erfolgte die Berechnung der Multivariante COX-Regressionsanalyse, welche die Gesamtmortalität der Pati-ent.innengruppe aufzeigt (s. Abb. Nr.14).

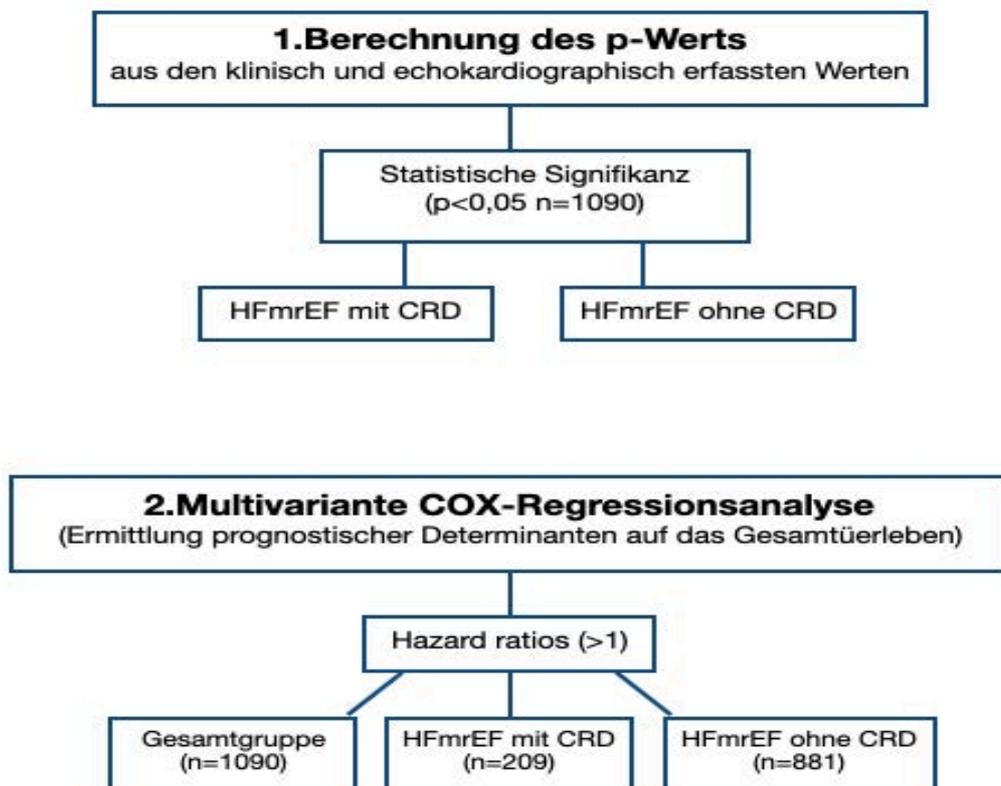


Abb. Nr.14: Erfassung p-Wert und Hazard ratio

Die Abbildung veranschaulicht die statistische Erfassung der Patientendaten. In der oberen Bildhälfte ist die Erfassung des p-Wertes und die Festlegung des Signifikanzniveaus abgebildet. Die untere Bildhälfte zeigt das Vorgehen der COX-Regressionsanalyse

3.2. Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das mittlere Alter der 1090 Patient.innen liegt bei 69 Jahren (± 13 Jahren). Der Anteil männlicher Patienten liegt bei 73,4% (n=800). Von allen Patient.innen wurde als Hinweis

auf den körperlichen Status der Body Mass Index (BMI kg/m²) berechnet. Der mittlere BMI ergibt 28 ±5 kg/m². Des Weiteren erfolgte eine Einteilung der Patient.innen anhand der NYHA-Klassifikation. Zur vereinfachten Übersicht wurden die NYHA-Klasse I und II sowie die NYHA-Klasse III und IV zusammengelegt. NYHA-Klasse I und II zählt 820 Patient.innen (75,2%), den Kriterien der NYHA-Klassifikation III und IV entsprechen 270 Patient.innen (24,8%). Insgesamt verstarben im Zeitraum zwischen 2009 bis 2017 280 Patient.innen, was einem 25,7% Anteil der Kohorte entspricht. Zwei Patient.innen unterzogen sich einer Herztransplantation (s. Tab. Nr.5).

Tabelle Nr.5: Patientencharakteristika der HFmrEF

Die Tabelle zeigt Patientencharakteristika von den Patient.innen die den Kriterien von HFmrEF entsprechen. Die zentralen Charakteristika sind in der linken Tabellenspalte aufgelistet. Die Anzahl der jeweiligen Patient.innen der HFmrEF-Kohorte, die der jeweiligen Charakteristik entsprechen sind numerisch und prozentual in der rechten Tabellenspalte angegeben.

	HFmrEF n=1090
Alter	69±13
Männliches Geschlecht, n (%)	800 (73,4%)
BMI, kg/m²	28±5
NYHA-Klasse I/ II n (%)	820 (75,2%)
NYHA-Klasse III/ IV n (%)	270 (24,8%)
Mortalität/ Herztransplantation n (%)	280 (25,7) / 2(0,2)

In einem nächsten Schritt wurden alle Patient.innen der HFmrEF-Kohorte anhand des Vorliegens einer zusätzlichen chronisch respiratorischen Insuffizienz (CRD) in zwei Subgruppen unterteilt. Insgesamt sind 881 Patient.innen ohne chronisch respiratorische Insuffizienz.

Hier liegt der Anteil der Verstorbenen bei 23.4% (n=206). Die Patient.innen mit einer CRD sind insgesamt n=209, der Anteil der Verstorbenen liegt hier bei 36,4% (n=76) (s. Abb. Nr.15).

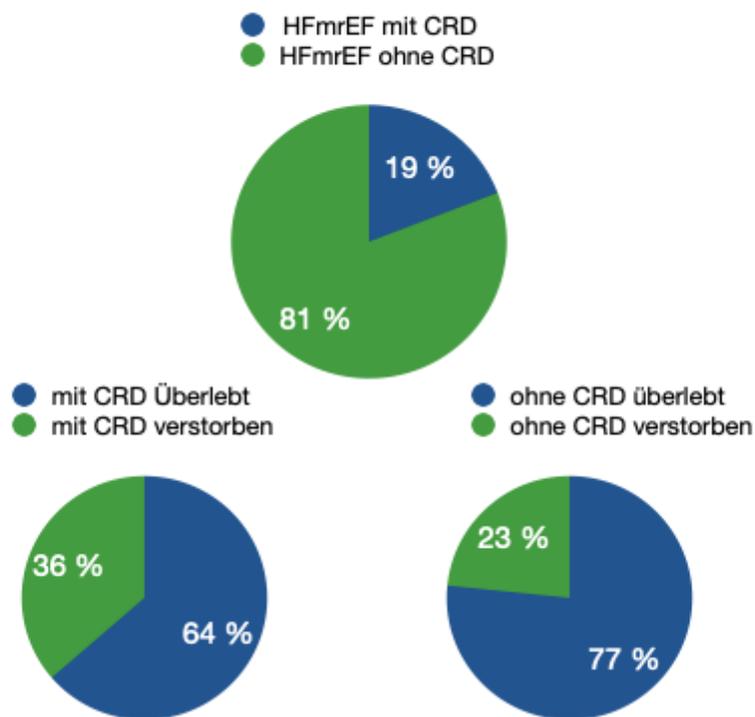


Abb. Nr.15: Mortalitätsrate HFmrEF gesamt, CRD positiv und CRD negativ

Die Abbildung zeigt die prozentuale Häufigkeitsverteilung der Patient.innen der HFmrEF-Kohorte anhand einer chronisch respiratorischen Erkrankung (CRD) an. Weiter ist die Mortalitätsrate der Patient.innen mit und ohne CRD prozentual angegeben.

3.3. Begleiterkrankungen und Risikofaktoren

Für die weitere Charakterisierung der HFmrEF-Kohorte wurden die relevanten Risikofaktoren, insbesondere die chronisch respiratorischen Erkrankung, welche unter ande-

rem zu einer chronischen Herzinsuffizienz beitragen sowie relevante Begleiterkrankungen erfasst. Des Weiteren sind auch bereits erfolgte interventionelle Eingriffe wie eine percutane koronare Intervention (PCI) und ein koronararterieller Bypass mit in die Risikobewertung und Erfassung der Erkrankungsschwere mit eingeflossen (s. Tab. Nr.6).

Tabelle Nr.6.: Verteilung Risikofaktoren

Abgebildet ist die Verteilung der Risikofaktoren aller HFmrEF-Patient:innen. Die linke Spalte listet die relevanten Risikofaktoren gemäß der AWMF-Leitlinien⁵⁷. Der rechten Spalte der Tabelle sind die numerischen und prozentualen Anteile der Kohorte zu entnehmen.

Risikofaktoren und Begleiterkrankungen	Insgesamt n= 1090
Übergewicht (Body Mass Index >25 kg/m ²)	423 (38,8%)
Hyperlipidämie (Ehrhöhung von Lipoproteinen, Cholesterin, Triglyceride)	341 (31,3%)
Arterielle Hypertonie (>140/90 mmHg)	740 (67,9%)
Vorhofflimmern (350-600/min)	365 (33,5%)
Diabetes Mellitus (Typ I und II)	302 (27,7%)
Rauchen	342 (31,4%)
Hyperurikämie (Harnsäure Serum Frauen >6,7 mg/dl, Männer: >7,4 mg/dl.)	105 (9,6%)
Anämie (Hämoglobinkonzentration Frauen< 12 g/dl, Männer<13 g/dl)	612 (56,1%)
Renale Dysfunktion (eGFR <60 ml/min/ 1.73 qm)	433 (39,7%)
Koronare Herzkrankheit	601 (55,1%)
PCI	368 (33,8%)
Koronarer Bypass	170 (15,6%)
Schlaganfallgeschehen	96 (8,8%)
COPD	127 (11,7%)

3.4. Medikation

Die Medikation der Patient.innen erstreckt sich in Abhängigkeit der Komorbiditäten auf eine große Bandbreite. Relevant für diese Arbeit sind die von der NVL vorgesehenen gängigen Herzinsuffizienzmedikamente (s. Tab. Nr.7).

Tab. Nr.7: Verteilung Medikation

In der Tabelle sind die aus der ESC-Leitlinie festgelegten, relevanten Medikamente der HFmrEF-Kohorte aufgeführt, sowie die Anzahl der Patient.innen die diese Medikamente einnehmen genannt.²

Medikament	Anzahl der Patienten n=1090
Betablocker	837 (76.8%)
ACE oder AT1-Rezeptor-Blocker	807 (74.0%)
MRA	215 (19.7%)
Herzglykoside	117 (10.7%)
Diuretika	639 (58.6%)

3.5. Laboranalysen

Jedem Patient.in wurde im Rahmen der kardiologischen Diagnostik für eine laborchemische Kontrolle Blut entnommen. Neben einer Vielzahl gemessener laborchemischer Parameter sind in dieser Arbeit die im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik relevanten Blutwerte eingeflossen (s.Tab.Nr.8). So lässt sich gegebenenfalls die Erkrankungsschwere und ein möglicher Progress der Herzinsuffizienz eruieren. Die Referenzwerte entsprechen den allgemein festgelegten Werten.³⁴

Tabelle Nr.8: Laboranalysen

Die Tabelle zeigt die relevantesten Laborparameter die in einer ersten Diagnostik bei allen Patient.innen der HFmrEF-Kohorte bestimmt wurden. In der linken Spalte sind die Parameter mit Einheit angegeben. Die folgende Spalte gibt die Referenzwerte für beide Geschlechter an. In der rechten Spalte ist der Mittelwert aller Parameter angegeben.

Bluttest	Referenzwert	HFmrEF
Kreatinin (mg/dl)	weibl.: <1 mnl.: <1.2	1.09 (0.90-1.40)
eGFR (ml/min/1.73 qm)	> 90	67 (49-84)
C-RP (mg/dl)	<0.5	0.82 (0.25-2.93)
Harnsäure (mg/dl)	weibl.: 2.5-6.5 mnl.: 3.0-6.9	6.4 (5.1-7.9)
Hämoglobin (g/dl)	weibl.: 12.0-15.7 mnl.: 14.0-17.5	13.0 (11.3-14.4)
NT-proBNP (pg/ml) n=968	<50 Jahre: < 450 ng/l 50-75 Jahre: < 900 ng/l > 75 Jahre: < 1800 ng/l	1595 (659-4483) n=371

3.6. Klinische Ergebnisse

Die Ausarbeitung der erhobenen Daten liefert umfassende Ergebnisse, welche die Patient.innen der HFmrEF-Kohorte näher charakterisiert. Die rechtsventrikuläre Funktion wird in dieser Arbeit hauptsächlich durch die Werte sPAP und TAPSE repräsentiert. Eine Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion führt zu einem signifikanten Anstieg der Mortalität der Patient.innen mit HFmrEF. Die Zunahme der rechtsventrikulären Dysfunktion ist definiert durch die Verschiebung der TAPSE und des sPAP in pathologische Bereiche.

Die Mortalität der gesamten Patient.innengruppe liegt bei 25,7% (280 von 1090 Personen). Eine normale rechtsventrikuläre Pumpfunktion haben 644 Patient.innen, wovon

117 Personen verstorben sind (18,2%). Eine leichte rechtsventrikuläre Dysfunktion zeigen 364 Patient.innen. Es verstarben in dieser Kohorte 124 Personen, was einer Mortalität von 34,0% entspricht. Eine schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion kann bei 82 Patient.innen gemessen werden. Es verstarben hier 41 Personen mit einer schweren rechtsventrikulären Dysfunktion, was eine 50%-ige Mortalitätsrate ergibt.

Die Mortalität steigt in Abhängigkeit der rechtsventrikulären Funktion von 18,2%, über 34,0% signifikant auf 50,0% an (s. Abb. Nr 16).

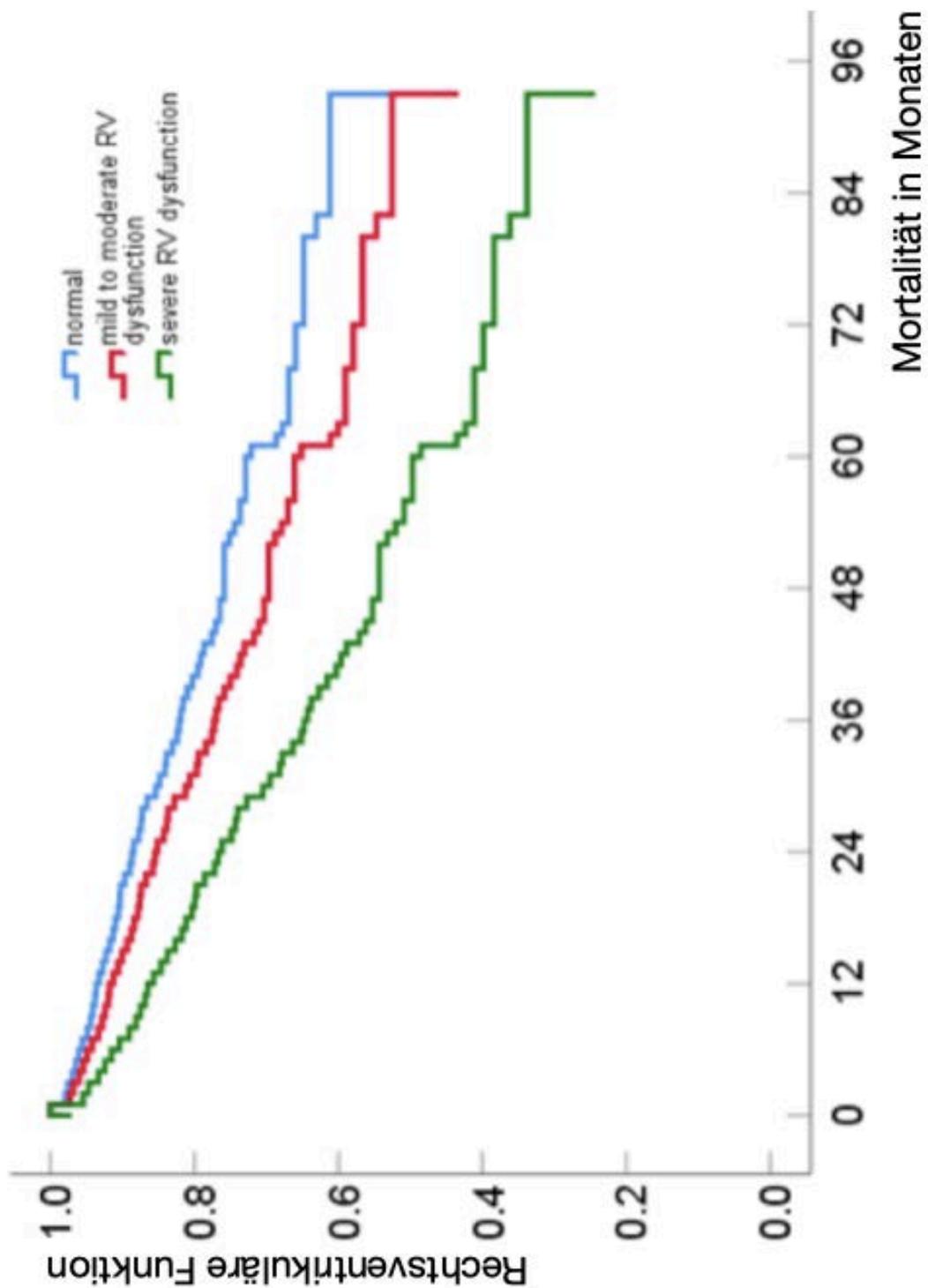


Abbildung Nr.16: Die Mortalitätsrate in Abhängigkeit der rechtsventrikulären Funktion

Die Abbildung veranschaulicht die Mortalitätsrate aller Patienten anhand der rechtsventrikulären Funktion. Die Mortalität ist in Monaten angegeben. Die rechtsventrikuläre Funktion ist eingeteilt in eine normale rechtsventrikuläre Funktion, sowie in eine mittlere und schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion. Die rechtsventrikuläre Funktion wird definiert durch die TAPSE und sPAP welche in der transthorakalen Echokardiographie erhoben werden.

Unterteilt man die Patienten der HFmrEF-Kohorte in zwei Subgruppen anhand einer CRD, so gilt für Patient.innen beider Gruppen, dass eine Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion mit einer höheren Mortalität assoziiert ist.

Von den 881 Patient.innen der HFmrEF-Kohorte ohne CRD sind 206 Patient.innen während des Beobachtungszeitraums verstorben. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 23,4%. Eine normale rechtsventrikuläre Funktion liegt bei 526 Patient.innen vor. Von den 526 Patient.innen sind 90 Patient.innen verstorben (17,1%). Eine zunehmende Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion (mild to moderate dysfunktion) liegt bei 288 Patient.innen vor, von denen 83 Personen verstarben (28,8%). Eine schlechte rechtsventrikuläre Funktion zeigen 67 Patient.innen. Hier sind 33 Personen verstorben (49,3%). Insgesamt ist in Abhängigkeit der rechtsventrikulären Funktion die Mortalität signifikant von 17,2%, über 28,8% auf 49,3% angestiegen (s. Tab. Nr.9).

Tabelle Nr.9: Mortalität abhängig von der rechtsventrikulären Funktion bei Patient.innen ohne CRD

Die Tabelle bildet die Mortalität der HFmrEF-Kohorte ab, in Abhängigkeit der rechtsventrikulären Funktion bei Patient.innen ohne eine chronisch respiratorische Erkrankung (CRD). Die Einteilung der rechtsventrikulären Funktion ist in der linken Spalte der Tabelle aufgelistet. Die folgenden Spalten führen die jeweilige Anzahl der Patient.innen auf, sowie die davon verstorbenen Patient.innen und die sich daraus errechnete Mortalität.

	Total	Events	Mortalität
HFmrEF ohne CRDs	881	206	23,4 %
RV-Funktion			
normale RV-Funktion	526	90	17,1 %
mittlere bis schwere RV-Dysfunktion	288	83	28,8 %
schwere Dysfunktion	67	33	49,3 %

Ein Anstieg der Anzahl verstorbenen Patient.innen wird ebenfalls bei dem Vorliegen einer zusätzlichen CRD verzeichnet. Insgesamt haben 209 Patient.innen eine CRD. 76 Patient.innen sind insgesamt verstorben (36,4%). Die Patient.innen mit einer normalen

rechtsventrikulären Funktion sind insgesamt 118 Personen wovon 27 verstorben sind (35,5%). Eine mittelschwere rechtsventrikuläre Dysfunktion haben 76 Patient.innen, 41 Personen davon sind verstorben (53,9%). Eine schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion liegt bei 15 Patient.innen vor. Es verstarben 8 Personen (53,3%). Die Mortalität stieg signifikant von 35,5% auf 53,3% an, sodass bei den Patient.innen mit CRD ebenfalls eine starke Zunahme der Mortalität mit zunehmender Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion beobachtet werden kann (s. Tab. Nr.10).

Tabelle Nr. 10: Mortalität abhängig der rechtsventrikulären Funktion bei Patienten mit CRD

Die Tabelle bildet die Mortalität der HFmrEF-Kohorte ab, in Abhängigkeit der rechtsventrikulären Funktion bei Patient.innen mit einer chronisch respiratorische Erkrankung (CRD). Die Einteilung der rechtsventrikulären Funktion ist in der linken Spalte der Tabelle aufgelistet. Die folgenden Spalten führen die jeweilige Anzahl der Patient.innen auf, sowie die davon verstorbenen Patient.innen und die sich daraus errechnete Mortalität.

	Total	Events	Mortalität
HFmrEF mit CRD	209	76	36,4 %
RV-Funktion			
normale RV-Funktion	118	27	35,5 %
mittlere bis schwere RV-Dysfunktion	76	41	53,9 %
schwere Dysfunktion	15	8	53,3 %

Insgesamt verzeichnen die Patient.innen der HFmrEF-Kohorte mit einer zusätzlichen CRD eine signifikant höhere Mortalität (36,4% vs. 23,4%) (s.Tab 11). Dies erlaubt es Parameter aus der Echokardiographie als Determinanten zu prüfen, die für die jeweilige Kohorte als prädikative Faktoren gelten können.

Tabelle Nr. 11: Vergleich Mortalität abhängig der rechtsventrikulären Funktion bei Patienten mit CRD und ohne CRD

Die Tabelle bildet die Mortalität der HFmrEF-Kohorte ab, in Abhängigkeit der rechtsventrikulären Funktion bei Patient.innen mit und ohne einer chronisch respiratorische Erkrankung (CRD). Die Einteilung der rechtsventrikulären Funktion ist in der linken Spalte der Tabelle aufgelistet. Die folgenden Spalten führen die jeweilige Anzahl der Patient.innen auf, sowie die davon verstorbenen Patient.innen und die sich daraus errechnete Mortalität. In der oberen Tabellenhälfte sind die Daten der Patient.innen ohne eine CRD gelistet. Der untere Teil der Tabelle umfasst die Daten der Patient.innen ohne eine CRD.

	Total	Events	Mortalität
HFmrEF mit CRDs	209	76	36,4 %
RV-Funktion			
normale RV-Funktion	118	27	35,5 %
mittlere bis schwere RV-Dysfunktion	76	41	53,9 %
schwere Dysfunktion	15	8	53,3 %
HFmrEF without CRDs	881	206	23,4 %
RV-Funktion			
normale RV-Funktion	526	19	17,1 %
mittlere bis schwere RV-Dysfunktion	288	83	28,8 %
schwere Dysfunktion	67	33	49,3 %

3.7. Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchungen

In der echokardiographischen Untersuchung wurden Parameter erfasst, die sowohl die Morphologie als auch die Funktion des rechten und linken Herzens erfassen. Parameter, die das linke Herz näher charakterisieren sind LVEDD (mm), IVSD (mm), LVPWd

(mm), LVMI (ml/m²), LAVi (ml/m²), LVEF (%), MAPSE_septal (mm), MAPSE_lateral (mm) und E/E’_septal. Die Rechtsherzfunktion wird durch RVD_basal (mm), RVD_mid (mm), RAA (cm²), TAPSE (mm), sowie sPAP (mmHg) ermittelt.

Die Ausarbeitung der echokardiographisch erhobenen Werte ergibt einige Variablen, die signifikante Unterschiede in der Mortalität zeigen (vgl. Tab. Nr. 12 und 13).

Bezüglich des linken Herzens ist eine der Norm abweichende LVEDD, eine MAPSE_septal, LAVi, IVSd und E/E’_septal mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert (p<0.05). Pathologisch veränderte LVEF zeigt in der Berechnung der Zweijahresüberlebensrate keine Signifikanz (p=0.080).

Tabelle Nr.12: Signifikanzniveau echokardiographische Untersuchung des linken Herzens

Die Tabelle führt die echokardiographisch erhobenen Parameter der Patient:innen der HFmrEF-Kohorte auf, welche der Funktion und Morphologie des linken Herzens entsprechen. In der folgenden Spalte ist die unadjusted hazard ratio angegeben, sowie der statistisch errechnete p-Wert.

Parameter	unadjusted hazard ratio (95% CI)
LVEDD längs	0.970 (0.954-0.986) p<0.001
IVSd	1,058 (1.001-1.119) p=0.044
LVEF	0.965 (0.926-1.004) p=0.080
MAPSE_septal	0.872 (0.828-0.917) p<0.001
LAVi	1.009 (1.006-1.013) p<0.001
E/E’_septal	1.031 (1.019-1.041) p<0.001

Morphologische und funktionelle Parameter des rechten Herzens zeigen eine signifikant höhere Mortalität an, sobald sie von der Norm abweichen. Dies gilt insbesondere für die Flächenzunahme des rechten Atriums (RAA; p<0.001), die Beweglichkeit der TAPSE (p<0.001) und einem erhöhten sPAP (p<0.001). Ein verbreiteter rechtsventrikulärer Durchmesser (RVD_mid) zeigt ebenfalls eine signifikant höhere Mortalität (p=0.002).

Diese pathologischen Werte deuten unter anderem auf eine zunehmende Rechtsherzbelastung durch veränderte Druck- und Füllverhältnisse hin.

Tab. Nr.13: Signifikanzniveau echokardiographischer Parameter des rechten Herzens

Die Tabelle führt die echokardiographisch erhobenen Parameter der Patient:innen der HFmrEF-Kohorte auf, welche der Funktion und Morphologie des rechten Herzens entsprechen. In der folgenden Spalte ist die unadjusted hazard ratio angegeben, sowie der statistisch errechnete p-Wert.

Parameter	unadjusted hazard ratio (95% CI)	adjusted hazard ratio (95% CI)
RAA	1.029 (1.013-1.045) p<0.001	0.999 (0.980-1.017) p=0.882
RVD_mid	1.025 (1.009-1.042) p=0.002	1.011 (0.994-1.027) p=0.204
sPAP	1.031 (1.024-1.038) p<0.001	1.015 (1.007-1.023) p<0.001
TAPSE	0.954 (0.933-0.975) p<0.001	0.979 (0.957-1.003) p=0.081

Zentral für diese Arbeit ist in einem nächsten Schritt sPAP und TAPSE als repräsentative Werte der rechtsventrikulären Funktion als prognostische Determinanten zu prüfen, sowohl bei Patient:innen mit und ohne CRD.

In der statistischen Auswertung der erhobenen Daten zeigt sich, dass sPAP und TAPSE als unabhängige prognostische Determinanten für die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patient:innen verwendet werden können.

Unterteilt man die Patient:innen mit HFmrEF anhand einer zusätzlichen CRD in zwei Gruppen, zeigen sich jedoch Unterschiede: der zunehmende Druck in der Lunge bewirkt einen erhöhten Widerstand, gegen den das Herz arbeiten muss. Dadurch steigt der sPAP-Wert an, welcher mit einer signifikant höheren Mortalität einher geht (p<0.001). Es existiert jedoch kein Unterschied bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit, ob eine CRD zusätzlich vorliegt oder nicht. Der p-Wert der Patient:innen mit CRD liegt bei p<0.002 und ist signifikant. Ebenfalls signifikant ist der p-Wert bei Patient:innen mit einer CRD (p<0.026).

Durch einen Druckanstieg in der Lunge staut sich das Blut in den rechten Ventrikel sowie in das rechte Atrium zurück. Durch die sukzessive Volumenbelastung vergrößert sich das rechte Herz. Als Folge der Ausdehnung des rechten Atriums und des rechten Ventrikels versteift sich die Trikuspidalklappe und nimmt in der Beweglichkeit ab, was in einer reduzierten TAPSE messbar ist.

Eine Abnahme der TAPSE geht mit einer signifikant höheren Mortalität aller Patient.innen einher ($p < 0.001$). Die Einteilung der Patient.innen anhand einer CRD zeigt, dass Patient.innen, mit CRD deren TAPSE erniedrigt ist, eine signifikant höhere Mortalitätsrate aufzeigen ($p = 0.004$). Patient.innen ohne CRD zeigen keine signifikant höhere Mortalität ($p = 0.393$).

Tab. Nr.14: Signifikanzniveau sPAP und TAPSE der HFmrEF-Patienten mit und ohne CRD

Die Tabelle zeigt das Signifikanzniveau der in der echokardiographie bestimmten sPAP und TAPSE bei Patient.innen der HFmrEF-Kohorte, die entweder mit oder ohne CRD.

Die linke Spalte listet die Parameter aller Patienten, sowie jeweils mit und ohne CRD.

In den folgenden Spalten ist die unadjusted und die adjusted hazard ratio angegeben.

Parameter	unadjusted hazard ratio (95% CI)	adjusted hazard ratio (95% CI)
sPAP	1.031 (1.024-1.038) p<0.001	1.015 (1.007-1.023) p<0.001
sPAP ohne CRD		1.015 (1.006-1.024) p=0.002
sPAP mit CRD		1.018 (1.002-1.034) p=0.026
		p= 0.026
TAPSE	0.954 (0.933-0.975) p<0.001	0.979 (0.957-1.003) p=0.081
TAPSE ohne CRD		0.962 (0.937-0.988) p=0.004
TAPSE mit CRD		1.019 (0.976-1.063) p=0.393

3.8. Prognostische Determinanten

Zentrales Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass Patient.innen mit einer Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion eine signifikant höhere Mortalität aufweisen. Die Mortalität steigt von 18,2% bei Patienten mit einer normalen rechtsventrikulären Funktion auf 50,0% bei Patient.innen mit einer schweren Dysfunktion an.

Patient.innen, die zusätzlich zu einer chronischen Herzinsuffizienz eine CRD haben, zeigen eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit. Dies äußert sich in einer annähernd doppelt so hohen Mortalitätsrate der Patient.innen mit CRD im Vergleich ohne CRD (23,4% vs 36,4%). Es verstärkt den Verdacht, dass bei einer zunehmenden rechtsventrikulären Herzinsuffizienz pulmonale Pathomechanismen aktiviert werden und

dadurch die Lungenfunktion geschwächt wird. Eine zunehmende Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz bewirkt also eine Verschlechterung der pulmonalen Situation und andersherum.

Wenn also bei Patient.innen mit HFmrEF eine CRD vorliegt dann kann nur ein erhöhter sPAP als prädikativer Faktor gewertet werden. Bei Patient.innen ohne CRD können sowohl die sPAP ($p=0,026$) als auch eine reduzierte TAPSE ($p=0,393$) als unabhängige Determinanten der Gesamtmortalität herangezogen werden.

4. Diskussion

4.1. Aktuelle Studienlage und Einordnung der Ergebnisse

Im Jahr 2013 gab es in Deutschland rund 400.000 Patient:innen, die wegen Herzinsuffizienz in stationärer Behandlung waren.³⁵ Dies gab 2016 der Europäischen Gesellschaft für akute und chronische Herzinsuffizienz den Anstoß, die Leitlinien zu überarbeiten und eine neue Einteilung der Herzinsuffizienz in drei Gruppen vorzunehmen. In einem 2017 erschienenen Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie sprechen sich U. Laufs et al. über die Hoffnung aus, durch die Neueinführung der HFmrEF-Gruppe eine bessere Charakterisierung und aktuelle Studien für eine passende Therapie zu erhalten. Jedoch erwähnen sie in eben diesem Artikel auch, dass die Neustrukturierung der Patient:innengruppe eine große Herausforderung darstellt. Laut des Kommentars wird die bisherige Differenzierung zwischen HFrEF und HFpEF in Allgemeinarztpraxen nicht genügend umgesetzt.³⁶ Es ist also naheliegend, dass eine spezifischere Einteilung, welche ein detailliertes Wissen und Verständnis erfordert, in der alltäglichen Praxis an ihre Grenzen stößt.

Ein im Dezember 2016 im *Medical- a Journal of Clinical Medicine* erschienen Artikel betont die Notwendigkeit, das Wissen zu der HFmrEF-Gruppe als sogenannte ‚grey area‘ zu verbessern und durch eine breitere Studienlage die Kohorte exakter charakterisieren zu können.³⁷ Gegenstand der aktuellen Studien sollte es sein, diese Grauzone zu untersuchen und zu mehr Transparenz beizutragen.

Y. Lopatin listet in dem Artikel ‚Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction and how to Treat It‘ der im Mai 2018 erschienen ist, den bisherigen Forschungsstand bei Patienten mit HFmrEF auf und betont vor allem auch die Notwendigkeit weiterer wissenschaftlicher Arbeiten.³⁸ So gelten in Anlehnung an die ESC-Guidelines die Kriterien für HFmrEF-Patienten als erfüllt, sobald die klassischen Symptome einer chronischen Herzinsuffizienz vorliegen sowie eine linksventrikuläre Pumpfunktion von 40-49%, eine Erhöhung der natriuretischen Peptide (BNP >35 pg/ml) oder eine Erhöhung der n-terminalen pro-B-Typ natriuretischen Peptide (NT-proBNP >125 pg/ml). Dass die Einteilung der HFmrEF Patient:innen auf Grund der genannten Charakteristika nicht ausreichend erscheint, unterstreichen die Forschungsergebnisse von Dudley et al.³⁹: In einer longitudinalen Beobachtungsstudie thematisieren diese, dass die HFmrEF keine starre Einteilung ist, sondern als ein Transitstadium gewertet werden muss, da eine Veränderung der Ejektionsfraktion im zeitlichen Verlauf beobachtet wird. So rufen auch Lam und Solomon,

die einst die HFmrEF-Patient.innen als eigenständige Gruppe etablierten, dazu auf, den wissenschaftlichen Fokus weg von der Terminologie hin zu Prognosefaktoren und Therapiestrategien zu legen.⁴⁰

Ergebnisse, die in bisherigen wissenschaftlichen Studien zu HFmrEF erarbeitet wurden, listet Y. Lopatin in seinem Artikel auf, darunter die Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz von HFmrEF.

Fokus zahlreicher Arbeiten ist die Auflistung klinischer Charakteristiken. Arbeiten, die die HFmrEF Kohorte mit einer zusätzlichen Komorbidität näher beschreiben und analysieren, sind bisher wenig beachteter Gegenstand der aktuellen Studienlage.

Bereits bekannt ist jedoch, dass Patient.innen mit HFmrEF eine hohe Anzahl von Komorbiditäten aufweisen, höher als bei denjenigen Patient.innen mit HFrfEF und gleich hoch wie bei Patient.innen mit HFpEF.⁴¹ Laut den Leitlinien der ESC ist in der Behandlung der Patient.innen mit HFmrEF daher die Therapie und Kontrolle der Komorbiditäten vordergründig.

Eine häufig thematisierte Forschungsfrage ist die Prognoseabschätzung der Patient.innen mit HFmrEF im Vergleich zu den Patient.innen mit HFpEF und HFrfEF. So geht aus der CHART-2 Studie hervor, dass die Einjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patient.innen mit HFmrEF die gleiche ist wie die von Patient.innen mit HFpEF. Bei einem Übertritt von den HFmrEF- zu den HFrfEF-Kriterien war die Mortalität signifikant höher.⁴² Eine in 2018 erschienene Studie referiert hierzu, dass Patient.innen der HFmrEF-Kohorte die besseren Überlebenswahrscheinlichkeiten haben im Vergleich zu Patient.innen der HFrfEF-Kohorte. In lediglich einem Drittel der Kohorte verschlechterte sich der klinische Zustand im Beobachtungsintervall, sodass ein Übertritt in die HFrfEF-Kohorte erfolgte.⁴³ In der CHART2-Studie wird bei 3480 Patient.innen eine ausgeprägtere Dynamik der Erkrankungsschwere und dadurch auch eine Transition in andere Subgruppen beschrieben. Die anfängliche Gruppengröße der HFmrEF-Patient.innen umfasste 596 Patient.innen. Innerhalb eines Jahres wechselten 44% der HFmrEF-Patient.innen zu HFpEF und 16% zu HFrfEF. Nach drei Jahren lag die Transition von HFmrEF zu HFpEF bei 45% und die Transition von HFmrEF zu HFrfEF bei 21%. Neben diesem Artikel bestätigte sich, dass die HFmrEF-Kohorte als eigenständige Gruppe gewertet werden muss, da durch Prävention und Observation die Patient.innen vor einem Übertritt in die HFrfEF-Kohorte geschützt werden können. Dazu referiert eine Arbeitsgruppe, dass Patient.innen zu 32,9% von der HFpEF-Kohorte in die HFmrEF-Kohorte übergangen und nur bei 4,8% der Patient.innen eine klinische Verbesserung eintrat, sodass ein Übertritt von

der HFmrEF- in die HFpEF-Kohorte erfolgte.⁴⁴ Es ist davon auszugehen, dass bei fehlender oder nicht adäquater Therapie tendenziell eine klinische Verschlechterung von Patient.innen mit HFpEF zu HFmrEF und HFmrEF zu HFrEF erfolgt.

Die CHART-2 Studie bestätigte hierzu, dass die Therapie der HFmrEF Patient.innen effektiv ist, wenn sie den Leitlinien der Therapie von Patient.innen HFrEF-Patient.innen jedoch nicht die der von HFpEF-Patient.innen entspricht. Eine weitere Studie zeigt, dass die Therapie der Patient.innen, die bereits bei geringgradiger Herzinsuffizienz erfolgt, weniger drastisch gewählt werden kann als bei Patient.innen, die bereits der Kohorte der HFmrEF-Patient.innen entsprechen. Auch diese Ergebnisse verdeutlichen, dass eine differenzierte Einteilung der Patient.innen mit chronischer Herzinsuffizienz einen Krankheitsprogress durch zeitgerechte und vor allem adäquate Therapie verzögern kann.⁴⁵

Die Notwendigkeit der genaueren Betrachtung dieser Patient.innengruppe ist offensichtlich, dies bestätigt auch die Neufassung der ESC-Guideline im März 2021 die eine Empfehlung für die HFmrEF-Kohorte ausspricht. So ist es vorgesehen die Patient.innen welche anhand ihrer Ejektionsfraktion HFmrEF entsprechen nicht mehr als "heart failure with mid range ejection fraction" zu bezeichnen sondern als Patient.innen mit "heart failure with mildly reduced ejection fraction". Grundlage hierfür ist, dass die HFmrEF- Patient.innen in gleichem Ausmaß von der HFrEF-Therapie profitieren wie die Patient.innen mit HFrEF selbst. Durch eine zunehmender Evidenzlage erfolgt also bereits im internationalen Konsens eine Änderung der Therapieempfehlung HFmrEF Patient.innen früh-zeitig zielgerichteter zu behandeln um einen Krankheitsprogress zu stoppen.⁵⁶

Daher ist die Zielsetzung dieser Dissertation, die HFmrEF-Kohorte als unabhängige Gruppe zu bewerten, diese in Subkategorien in Abhängigkeit einer CRD einzuteilen und auf Prognosefaktoren zu prüfen dringlich und hochaktuell.

In Anbetracht der in 2016 eingeführten HFmrEF-Kohorte sind bisher wenig genauere Betrachtungen erfolgt, die diese Unterkategorien der HFmrEF-Patient.innen beschreiben und Prognoseabschätzungen erlauben. Determinanten, die in der Diagnostik erhoben werden können und als Prädiktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patient.innen verwendet werden, sind bisher wenig erforscht. So ist das Ergebnis der vorliegenden Dissertation, vereinzelte Parameter aus der Diagnostik als Prädiktoren zu überprüfen, ein anfänglicher Schritt in der differenzierten Auseinandersetzung mit der Neuerung der Guidelines für Patient.innen mit chronischer Herzinsuffizienz.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Diskussion des Patientenkollektivs

Ein im Ärzteblatt erschienener Artikel von Hammer et al. empfiehlt zur Vermeidung verzerrter Ergebnisse in Beobachtungsstudien die Berücksichtigung wichtiger Leitfragen bei der Durchführung und Bewertung von retrospektiven Beobachtungsstudien.⁴⁵ Die erste Leitfrage, die eine retrospektive Kohortenstudie auszeichnet, ist, wie repräsentativ das Patient.innenkollektiv ist. Das Patient.innenkollektiv dieser Arbeit umfasst insgesamt 1090 Personen. Verglichen zu der Größe des Patient.innenkollektivs der jüngsten Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz von 2019, welche sich unter anderem auf die CARLA-Studie mit n=1779 Patient.innen oder die INH-Studie mit n=1054 bezieht², kann das Patient.innenkollektiv dieser Arbeit durchaus als repräsentativ gewertet werden. Nicht nur die Anzahl der Patient.innen ist im internationalen Vergleich repräsentativ. Die Universitätsklinik Würzburg deckt als Maximalversorger ein großes Einzugsgebiet ab, und weist so ein heterogenes Patient.innenkollektiv auf.

Des Weiteren gilt es, die Teilkollektive kritisch auf Vergleichbarkeit zu prüfen. Die 1090 Patient.innen wurden anhand ihrer Komorbidität, hier insbesondere einer CRD, in zwei Untergruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte anhand der Klinik der Patient.innen und bereits erfolgter Diagnostik, welche eine CRD bestätigten. Diese Daten wurden validen Arztbriefen entnommen. Patient.innen, die neben der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich an einer CRD leiden, umfasst eine Kohorte von n=209. Die übrigen 881 Patient.innen überwiegen in der Anzahl, dennoch sind die beiden Gruppen trotz der divergierenden Kohortengröße repräsentativ und durchaus miteinander vergleichbar.

4.2.2. Diskussion der Diagnostik

Für eine kritische Reflexion und das Aufzeigen von Limitationen dieser Arbeit werden im Folgenden Leitfragen anhand der Empfehlung von Hammer et al. geprüft.

Eine Leitfrage untersucht, ob die Informationen in vergleichbarer Weise erhoben wurden. Die Datenerhebung aller Patient.innen erfolgte in exakt identischer Vorgehensweise. Der Studienzeitraum beider Vergleichsgruppen wurde von Juni 2009 bis Juni 2016 festgelegt. Alle Patient.innen wurden im echokardiographischen Labor der Medizinischen Kli-

nik I der Uniklinik Würzburg untersucht. Es wurden ausschließlich die in diesen Untersuchungen erhobenen Werte für die Datenerhebung verwendet. Für die umfassende Datenerhebung wurden vorzugsweise klinikeigene Arztbriefe, Laborwerte und klinische Untersuchungsbefunde aus archivierten Akten entnommen und analysiert. Anhand der echokardiographisch bestimmten linksventrikulären Funktion (LVEF < 50%) wurde eine Vorselektion der Patient:innen vorgenommen. Gemäß den internationalen Leitlinien wurden die Patient:innen dann in die drei bestehenden Gruppen HFpEF, HFmrEF und HFrEF eingeteilt. Die Patient:innen der HFmrEF-Kohorte wurden in zwei Subgruppen mit und ohne CRD weiter unterteilt. Diese Einteilung erfolgte anhand der Auswertung von Arztbriefen oder bereits durchgeführten Lungenfunktionstestungen. Für alle Patient:innen wurde eine Follow-Up-Periode von im Mittel 24 Monaten festgelegt.

Die Datenqualität dieser Arbeit lässt sich gemäß den Leitlinien zur Datenqualität in der medizinischen Forschung von Nonnemacher et al. sichern: „effiziente Sicherstellung einer hohen Datenqualität sind wissenschaftlich abgesicherte Methoden und Verfahren vonnöten.“⁴⁶ Sowohl die Anamnese als auch die echokardiographische Untersuchung wurde anhand eines vorgefertigten UKW-Untersucherprotokolls durchgeführt. Die Datenauswertung erfolgte, unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in eine bereits angelegte Excel-Tabelle. Die statistische Datenerhebung erfolgte nach einer Plausibilitätsprüfung und stichprobenartiger Kontrolle der gemessenen Werte.

Die Prüfung der Einschlusskriterien, die im Rahmen der Auswertung von Arztbriefen und klinischen Dokumente erfolgte, wurde zur Qualitätssicherung nur aus Archiven des UKW entnommen. Ein stichprobenartiger Abgleich mit den Originaldaten erfolgte in regelmäßigen Abständen durch Dritte innerhalb der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe.

Das wichtigste Untersuchungsverfahren, welches die zentralen Ergebnisse dieser Arbeit lieferte, ist die transthorakale Echokardiographie. Bereits in den ESC-Leitlinien wird erwähnt, dass potentielle Messfehler in der transthorakalen Echokardiographie berücksichtigt werden müssen. Die gemessenen Werte können abhängig von Untersucher und Gerät variieren. Auch die Abschätzung der linksventrikulären Auswurffraktion ist untersucherabhängig. Weitere Messungenauigkeiten ergeben sich durch Begleiterkrankungen, welche die Beurteilung der Messwerte erschweren. Laut dem Expertenkonsens der ESC gilt insbesondere bei Patient:innen mit schwerer COPD oder anderen pulmonalen Erkrankungen die Aussagekraft der transthorakalen Echokardiographie als eingeschränkt.

Von diesen potentiellen Messungenauigkeiten kann auch in dieser Arbeit nicht abgesehen werden. Dennoch ist die transthorakale echokardiographische Untersuchung der absolute Goldstandard in der Primärdiagnostik der chronischen Herzinsuffizienz. Um die genannten Störfaktoren zu minimieren, wurden alle Patient:innen unter standardisierten Bedingungen untersucht. Zur Qualitätssicherung mussten alle Patient:innen ein standardisiertes Frageprotokoll zur Echokardiographie ausfüllen. Patient:innen mit externen Untersuchungsprotokollen wurden nicht in die Studie mit aufgenommen. Die Sicherstellung interner Untersuchungsstandards erfolgte indem die Untersuchungen nur von einer geringen Anzahl an Ärzt:innen bzw. extra ausgebildetem Fachpersonal des Echokardiographielabors am UKW vorgenommen wurden.

Eine weitere Leitfrage ist das kritische Hinterfragen der Wahl des Studiendesigns. Das gewählte Studiendesign dieser Dissertation ist eine nicht-interventionellen klinisch-retrospektiven Beobachtungsstudie. Eine wichtige Limitation dieser Studie ist es, dass ein rein deskriptives Niveau nicht überschritten wird. Es können keine Kausalzusammenhänge geschlossen werden, es ist lediglich von einer korrekten Wertigkeit der prädiktiven Faktoren auszugehen.

Außerdem ist nicht auszuschließen, dass mögliche Confounder-Effekte, die hier keine Beachtung finden, die Ergebnisse verzerren oder verfälschen. Gerade bei Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz ist die Ätiologie hochvariabel und individuell. Auch das Zusammenwirken von einer CRD und einer chronischer Herzinsuffizienz ist nicht immer klar voneinander trennbar, da sowohl die eine Erkrankung einen Progress der anderen Erkrankung bewirkt und andersherum. Wichtig ist es hier zu betonen, dass keine harten Empfehlungen ausgesprochen werden und die prognostischen Determinanten auf jeden Patient:innen zutreffen. Vielmehr dienen die Ergebnisse dazu, zukünftig Patient:innen der HFmrEF-Kohorte näher zu definieren und für einen Großteil der Patient:innen durch eine präzisere Prognoseabschätzungen eine Optimierung der Therapie erzielt werden kann.

4.3. Diskussion klinischer Parameter

4.3.1. Demographische Faktoren und klinische Ergebnisse

Insgesamt umfasst die Kohorte 1090 Patient.innen, die den Kriterien von HFmrEF entsprechen. Das mittlere Erkrankungsalter in der Patient.innengruppe dieser Arbeit liegt bei 69 Jahren (± 13 Jahren) und ist angrenzend an die jüngsten epidemiologischen Angaben der ESC-Leitlinie, die im Mittel bei 73,8 Jahren liegt. Die Mortalität der Patient.innen liegt bei 25,7%, welche näherungsweise der Mortalität der Patient.innen der NYHA-Klasse III (30,8%) in den ESC-Leitlinien entspricht.

Eine zunehmende Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion ist mit einem schlechterem Outcome assoziiert. Diese Aussage zeigt sich in bisherigen internationalen Studienergebnissen bestätigt. Bereits 1998 publizieren Groote et al., dass neben der NYHA-Klassifikation die rechtsventrikuläre Funktion ein unabhängiger Prädiktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patient.innen mit moderater chronischer Herzinsuffizienz ist.⁴⁷ Im Rahmen neuer Forschungsmethoden zur Resynchronisierungstherapie bei Herzinsuffizienz publiziert M Neuß et al., dass eine Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast zu einer Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion führt und dadurch zu einer Verschlechterung der Prognose. Eine weiterführende Prognoseverschlechterung zeigt sich, wenn zusätzlich eine pulmonale Hypertonie vorliegt.⁴⁸

Aufgrund der engen Assoziation einer chronisch respiratorischen Insuffizienz als Folge oder Ursache einer pulmonalen Hypertonie, zusammen mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion, ist die Einteilung der Patient.innen in zwei Subgruppen der HFmrEF-Patient.innen mit und ohne CRD essentiell.

881 Patient.innen haben keine Anzeichen einer CRD, 209 Patient.innen präsentieren sich in Symptomatik und Diagnostik als CRD. Patient.innen mit einer chronisch respiratorischen Insuffizienz haben ein schlechteres Outcome als die Patient.innen ohne eine pulmonale Beteiligung. Die Mortalität der Patient.innen mit CRD liegt bei 36,4%, die Mortalität der Patient.innen ohne CRD liegt bei 24,3%.

Die gegenseitige Beeinflussung einer chronischen Herzinsuffizienz und einer CRD sowie die daraus resultierende höhere Mortalität ist ebenfalls ein Ergebnis, das auf dem Kongress der German Society of Cardiology und der German Respiratory Society 2018 vorgestellt wurde.⁴⁹ Eine zentrale Aussage dieser Arbeit ist darüber hinaus, dass bisher zu wenig Fokus auf respiratorische Erkrankungen bei chronischer Linksherzinsuffizienz

gelegt wurde. Diesbezüglich wurde eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe organisiert, welche die Zusammenhänge von pulmonalen und kardialen Erkrankungsbildern untersuchen sollten.

4.3.2. Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchungen

Die Auswertung der transthorakalen Echokardiographie zeigt Parameter, welche mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert sind. Dies unterstreicht die zentrale Aufgabenstellung dieser Arbeit, unabhängige Prädiktoren zu erarbeiten, welche die Patient.innen mit einer HFmrEF und einer respiratorischen Erkrankung genauer charakterisieren. Dabei sind die Parameter der rechtsventrikulären Funktion zentral, um einen Zusammenhang einer chronischen Herzinsuffizienz und einer CRD zu bewerten. Parameter, die mit einer signifikant schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergehen und das rechte Herz betreffen, sind eine Zunahme der RA, eine reduzierte TAPSE und ein erhöhter sPAP. Bereits ein im Jahr 2015 im Ärzteblatt erschienener Artikel zur Korrelation zwischen pulmonaler Hypertonie und chronischer Herzinsuffizienz zählt die Veränderung des rechten Vorhofs und des rechten Ventrikels zu den frühen Zeichen einer pulmonale Hypertonie.⁵⁰ Die Mortalität in der Kohorte dieser Arbeit war bei den Patient.innen, die den Referenzwert für die Fläche des rechten Atriums überschritten haben (RA Fläche >25cm²) signifikant erhöht. Passend dazu wird in dem zuvor genannten Artikel das massiv vergrößerte rechtsventrikuläre Atrium als wichtiger prognostischer Faktor in der pulmonale Hypertonie genannt. Darüber hinaus werden jüngste Studien zitiert, welche die kontraktile Reserven des rechten Ventrikels zu den wichtigsten unabhängigen prognostischen Faktoren bei pulmonalarterieller Hypertonie zählen. So zeigten Patient.innen mit hochgradig eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion unter Belastung eine gute Überlebensrate, sofern noch ausreichend kontraktile Reserven des rechten Ventrikels vorhanden waren.

Marra et al. veröffentlichten im International Journal of Cardiology, dass eine medikamentöse Therapie, die eine Reduktion der Rechtsherzgröße bewirkt, zu einer Verbesserung der Rechtsherzfunktion und des pulmonalarteriellen Drucks führt.⁵¹

Der signifikant schlechtere Outcome bei einem vergrößerten rechten Atrium gilt in dieser Studie für alle Patient.innen mit HFmrEF.

Durch die pathophysiologischen Veränderungen des rechten Herzens ist vor allem die Trikuspidalklappe betroffen, messbar in einer verlangsamten Bewegung des TAPSE.

Die TAPSE gilt als der am einfachsten zu messenden Wert, welcher die rechtsventrikuläre Funktion am genauesten wiedergeben kann⁵² und ohne weitere Diagnostik Rückschlüsse auf die Lungenfunktion erlaubt.⁵³ Mit abnehmender TAPSE steigt die Mortalität signifikant an. Allerdings gilt eine signifikant höhere Mortalität nur bei den Patient.innen ohne CRD. Patient.innen aus der Subgruppe mit zusätzlicher CRD zeigen keinen signifikant schlechteres Outcome bei einer reduzierten TAPSE. Suspekterweise veröffentlichte N. Galie et al., dass eine reduzierte TAPSE als erste Einschätzung einer pulmonalarteriellen Hypertonie dient.⁵⁴ Pulmonale arterielle Hypertonie wird in dem Artikel, wie auch in dieser Arbeit, als Teil einer chronisch respiratorischen Insuffizienz bzw. als Folge oder Komorbidität einer veränderten Rechtsherzdynamik gewertet. Dass eine verminderte TAPSE nur bei den Patient.innen ohne CRD zu einer signifikant erhöhten Mortalität führt, ist nicht eindeutig zu erklären und bedarf weiterer Forschung.

Interessante Ergebnisse zeigen die Analyse von sPAP. Bei einem erhöhten sPAP steigt die Mortalität signifikant an. Dies gilt sowohl für die Patient.innen mit und ohne CRD. Es liegt ein signifikant schlechteres Outcome bei Patient.innen beider Subgruppen vor.

Rudski et al. rät jedoch dazu, einen erhöhten sPAP nur in Zusammenschau mit den restlichen Werten des gesamten Herzens aus der transthorakalen Echokardiographie zu verwenden.⁵⁵ Zwar deutet ein erhöhter sPAP auf einen erhöhten rechtsventrikulären Druck und einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck hin, jedoch wird ein erhöhter sPAP auch bei zunehmendem Alter, erhöhtem BMI, sowie erhöhtem Blutdruck beobachtet. So soll ein erhöhter sPAP alleine nicht generell als Indikator für einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck im Sinne einer CRD gewertet werden. Vielmehr sollte ein erhöhter sPAP den Fokus auf weiterführende, detaillierte Diagnostik legen.

Zentrales Ergebnis ist, dass ein signifikanter Unterschied im Outcome der Parameter der Rechtsherzfunktion vorliegt, und dadurch unabhängige Determinanten in der Prognoseabschätzung von Patient.innen gewonnen werden können.

Es verdeutlicht auch, wie wichtig es ist, Patient.innen der HFmrEF-Kohorte weiter in Patient.innen mit und ohne CRD einzuteilen. Darüber hinaus unterstreichen L. Rudski et al., dass pathologisch veränderte Werte in der echokardiographischen Untersuchung, die die rechtsventrikuläre Funktion widerspiegeln - darunter RAA, TAPSE und sPAP - das Resultat einer primären Veränderung durch das linke Herz darstellen. Eine höhere Mortalität bei Patient.innen mit HFmrEF und einer CRD basiert also nicht ausschließlich auf der Insuffizienz des rechten Herzens, sondern deutet auch auf eine Globalherzinsuffizienz hin.

4.3.3. Bedeutung der prognostische Determinanten

Für eine weitreichende Charakterisierung der HFmrEF-Kohorte ist ein zentrales Ergebnis dieser Arbeit, dass Patient:innen mit einer CRD eine fast doppelt so hohe Mortalität aufweisen wie diejenigen ohne. Im Vergleich der Patient:innen mit und ohne CRD konnten mit Hilfe der Berechnungen der multivariaten COX-Regressionsanalyse unabhängige Determinanten auf das Überleben ermittelt werden. In beiden Patient:innengruppen zeigt eine Zunahme der Fläche des RAA einen signifikant schlechteren Outcome. Ein erhöhter sPAP ergibt ebenfalls eine signifikant höhere Mortalität beider Patient:innengruppen. Einen prognostischen Unterschied zeigt eine reduzierte TAPSE. Patient:innen mit CRD weisen keinen signifikant schlechteren Outcome auf, wohingegen Patient:innen ohne pulmonale Beteiligung bei einer erniedrigten TAPSE eine signifikant schlechtere Prognose haben.

Die Berücksichtigung der ermittelten Determinanten erlaubt erste Empfehlungen, die Patient:innen mit HFmrEF genauer auf bestehende Komorbiditäten zu prüfen und einen Krankheitsprogress frühzeitig zu erkennen. Patient:innen mit einer zusätzlichen CRD bedürfen einer frühzeitigeren intensivierteren Diagnostik und Therapie. Dies erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, Patient:innen mit einer Herzinsuffizienz und weiteren internistischen Komorbiditäten über die Kardiologie hinaus zu diagnostizieren und zu therapieren. Gemeinsames Therapieziel sollte hier die Verhinderung einer klinischen Verschlechterung durch das Zusammenwirken von Herzinsuffizienz und Komorbidität hin zu HFrEF sein.

Um eine umfassende Diagnostik und passende Therapie individuell zu planen, gilt es daher, die Erfassung von diagnostischen Parametern in jeden Algorithmus zu integrieren, um auch so Komorbiditäten erkennen zu können und im interdisziplinären Plenum zu diskutieren. So kann ein Krankheitsprogress, der durch das Zusammenwirken von einer Herzinsuffizienz und einer Komorbidität wie einer CRD gestoppt oder zumindest verlangsamt werden.

Die ermittelten unabhängigen Determinanten können im klinischen Alltag kostengünstig und ohne großen Aufwand erhoben werden und liefern erste wichtige Hinweise über den Zustand eines jeden Patient:innen. Regelmäßige, klinische und echokardiographische Reevaluierungen können gerade bei Patient:innen mit HFmrEF mit Hilfe gezielter therapeutischer Interventionen den Krankheitsprogress spürbar beeinflussen.

5. Zusammenfassung

Die epidemiologische Bedeutung der Herzinsuffizienz ist gekennzeichnet durch eine kontinuierlich wachsende Prävalenz, nicht zuletzt verursacht durch den demographischen Wandel in einer stetig älter werdenden Gesellschaft.

Zur besseren Einschätzung der unverändert schlechten Prognose war es notwendig, die Graduierung der Herzinsuffizienz, gemessen an der systolischen Pumpfunktion, von zwei auf drei Untergruppen zu erweitern. Komorbiditäten waren allerdings in der neuen Gruppe mit mäßiggradig eingeschränkter Pumpfunktion (HFmrEF) noch nicht berücksichtigt.

In einer retrospektiven Auswertung von Patient:innen der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg zeigte sich innerhalb dieser neuen Patient:innengruppe eine erhöhte Mortalitätsrate mit zunehmender rechtsventrikulärer Dysfunktion.

Die zentralen echokardiographischen Parameter der rechtsventrikulären Funktion sind sPAP und TAPSE. Diese Parameter galt es in einem nächsten Schritt als unabhängige Determinanten zu prüfen.

In der Gesamtkohorte zeigte ein erhöhter sPAP einen signifikant schlechteren Outcome, ebenso wie eine reduzierte TAPSE.

In einer weiteren Analyse wurden alle Patient:innen eingeteilt in solche mit und ohne chronisch respiratorische Erkrankung (CRD) diskriminiert. sPAP und TAPSE wurden daraufhin als prädikative Faktoren auf die Patient:innen der Kohorten mit und ohne CRD übertragen und überprüft.

Die Studienkohorte mit rechtsventrikulärer Dysfunktion zeigte mit einer CRD eine nahezu doppelt so hohe Mortalitätsrate gegenüber der ohne CRD.

Bei den Patient:innen ohne CRD galt sowohl ein erhöhter sPAP als auch eine erniedrigte TAPSE als prädikative Faktoren. Die Patient:innen mit einer CRD wiesen bei einem erhöhten sPAP eine signifikant höhere Mortalität auf, wobei eine reduzierte TAPSE keinen signifikanten Unterschied zeigte und somit nicht als unabhängige Determinante gewertet werden kann.

Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass Patient:innen mit mittelgradig eingeschränkter Pumpfunktion auf relevante Begleiterkrankungen, insbesondere im Hinblick auf eine rechtsventrikuläre Dysfunktion mit und ohne CRD untersucht werden sollten. Die Berücksichtigung dieser prognosenbestimmender Parameter können als Grundlage für eine individuelle, zielgerichtete Therapie herangezogen werden.

6. Anhang

Literaturverzeichnis

1. McMurray, J.J. and S. Stewart, *Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure*. Heart, 2000. **83**(5): p. 596-602.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KVB), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF), *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz-Langfassung, 2. Version, 3. Auflage*. 2021.
3. Störk, S. and C.E. Angermann, *Das Interdisziplinäre Netzwerk Herzinsuffizienz. Versorgungsforschung und Krankheitsmanagement*.
4. Neumann, T., et al., *Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(16): p. 269-75.
5. Hirt, M.N., et al., *General practitioners' adherence to chronic heart failure guidelines regarding medication: the GP-HF study*. Clin Res Cardiol, 2016. **105**(5): p. 441-50.
6. Hsu, J.J., B. Ziaeeian, and G.C. Fonarow, *Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction: Clinical Implications and Future Directions*. JACC Heart Fail, 2017. **5**(11): p. 763-771.
7. Mörtl, D., *Herzinsuffizienz*. Österreichische Ärztezeitung, 2016.
8. 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*. Eur Heart J, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
9. Paulides, M. and L. Wojnowski, *Chemotherapieinduzierte Herzinsuffizienz*. Medizinische Klinik (münchen). 2007.
10. Seferović, P.M., et al., *Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. Eur J Heart Fail, 2019. **21**(5): p. 553-576.
11. Bergert, F.W., et al., *Hausärztliche Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz*. Vol. 3. 2007: Leitliniengruppe Hessen.
12. Hoppe, U.C., et al., *Leitlinie zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz*. Zeitschrift für Kardiologie., 2005. **94**: p. 488-509.
13. Jackson, G., et al., *ABC of heart failure. Pathophysiology*. Bmj, 2000. **320**(7228): p. 167-70.
14. (DEGAM), D.G.f.A.u.F., *Herzinsuffizienz DEGAM Leitlinie Nr.2*. . 2006.
15. American Heart Association, *What is Heart Failure?*. 2017.: heart.org.
16. Angermann, C.E., *Comorbidities in heart failure: a key issue*. European Journal of Heart Failure Supplements, 2009. **8**: p. i5-i10.
17. Hoppe, U.C., et al., *[Guidelines for therapy of chronic heart failure]*. Z Kardiol, 2005. **94**(8): p. 488-509.
18. Bettex, D., P.-G. Chassot, and P. Romberg, *Physikalische Grundlagen der Echokardiographie*. 2006: Steinkopf Verlag.
19. Delorme, S., et al., *Weiterbildung Radiologie*. 2015: Springer Verlag.
20. Mewis, C., R. Riessen, and I. Spyridopoulos, *Kardiologie compact. Alles für Station und Facharztprüfung*. Vol. 2. 2006.: Thieme Verlag.
21. Wilkenhoff, U. and I. Kruck, *Handbuch der Echokardiographie*. Vol. 6. 2017: Thieme Verlag.
22. Mereles, D., *echobasics.org (Internet)*. <https://echobasics.de/impressum.html>. 2003.
23. Tello, K., et al., *Right ventricular function in pulmonary (arterial) hypertension*. Herz, 2019. **44**(6): p. 509-516.
24. Hoepfer, M.M., et al., *Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. Europäische Leitlinie 2009*. Deutsche Medizinische Wochenschau (DMW). 2009. **15**: p. e2-e15.
25. Köhler, E., *Klinische Echokardiographie*. Vol. 5. 2000: Enke Verlag.

26. (SIGN)., S.I.G.N., *Management of chronich heart failure*. 2016, www.sign.ac.uk.
27. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz and B.f. Justiz, *Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V)- Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGB. I S. 277)*. 1988: Bundesamt fü Justiz.
28. Yancy, C.W., et al., *2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(16): p. e147-239.
29. Page, R.L., 2nd, et al., *Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation, 2016. **134**(6): p. e32-69.
30. McMurray, J.J.V., et al., *Angiotensin–Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure*. New England Journal of Medicine, 2014. **371**(11): p. 993-1004.
31. Zelniker, T.A., et al., *SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials*. Lancet, 2019. **393**(10166): p. 31-39.
32. Pocock, S.J., et al., *Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies*. Eur Heart J, 2013. **34**(19): p. 1404-13.
33. (WHO), W.H.O., *Chronic respiratory disease*. (Internet). https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab=tab_1.
34. Hagemann, O., *Labor für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie. Laborlexikon*. 2004.: Charite-Universitätmedizin Berlin.
35. Deutsche Herzstiftung, e.V., *Deutscher Herzbericht 2015. Sektorübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland*. 2016.
36. 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., 2017. **11**.
37. Andronic, A.A., S. Mihaila, and M. Cinteza, *Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction - a New Category of Heart Failure or Still a Gray Zone*. Maedica (Bucur), 2016. **11**(4): p. 320-324.
38. Lopatin, Y., *Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction and How to Treat It*. Card Fail Rev, 2018. **4**(1): p. 9-13.
39. Dunlay, S.M., et al., *Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction*. Circ Heart Fail, 2012. **5**(6): p. 720-6.
40. Lam, C.S. and S.D. Solomon, *Fussing Over the Middle Child: Heart Failure With Mid-Range Ejection Fraction*. Circulation, 2017. **135**(14): p. 1279-1280.
41. Kapoor, J.R., et al., *Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction*. JACC Heart Fail, 2016. **4**(6): p. 464-72.
42. Tsuji, K., et al., *Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study*. Eur J Heart Fail, 2017. **19**(10): p. 1258-1269.
43. 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, 2018. **21**: p. 1-6.
44. Hammer, G.P., J.B. Prel, and M. Blettner, *Vermeidung verzerrter Ergebnisse in Beobachtungsstudien*. Deutsches Ärzteblatt. , 2009. **41**.: p. 664-668.
45. Ibrahim, N.E., et al., *Heart failure with mid-range ejection fraction: characterization of patients from the PINNACLE Registry®*. ESC Heart Fail, 2019. **6**(4): p. 784-792.
46. Nonnenmacher, M., D. Nasseh, and J. Stausberg, *Datenqualität in der medizinischen Forschung. Leitlinie zum adaptiven Management von Datenqualität in Kohortenstudien*. Vol. 2. 2007.: Medizinische Wissenschaftliche Vertragsgesellschaft.
47. de Groote, P., et al., *Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(4): p. 948-54.
48. Neuß, M., T. Schau, and C. Butter, *Rolle der Herzinsuffizienz im Rahmen der Rechtsherzinsuffizienz im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie- Role of right heart failure in cardiac resynchronization*. Vol. 2. 2009: Springer Verlag.
49. Rosenkranz, S., et al., *Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018*. Int J Cardiol, 2018. **272s**: p. 53-62.

50. Grünig, E. and N. Benjamin, *Pulmonale Hypertonie: Funktion des rechten Herzens beeinflusst Prognose*. Deutsches Ärzteblatt., 2015. **38**.: p. 20.
51. Marra, A.M., et al., *Change of right heart size and function by long-term therapy with riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Int J Cardiol, 2015. **195**: p. 19-26.
52. Kaul, S., et al., *Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography*. Am Heart J, 1984. **107**(3): p. 526-31.
53. Kjaergaard, J., et al., *Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short- and long-term mortality in patients with heart failure*. Eur J Heart Fail, 2007. **9**(6-7): p. 610-6.
54. Galiè, N., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Heart J, 2009. **30**(20): p. 2493-537.
55. 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, 2010. **23**(7): p. 685-713; quiz 786-8.
56. McDonagh TA, et al., ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Oct 14;: PMID: 34447992.
57. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e. V.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

ABB	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme- Hemmer
AE	Aorta ascendens
ANP	Atrial natriuretisches Peptid
Ao	Aorta
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
ARCM	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprylsin-Inhibitor
AT1-	Angiotensin-I-Rezeptor-Antagonist
Antagonist AV	Aortenklappe
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Wissenschaftlichen Arbeitsgruppen
BNP	B-Typ natriuretische Peptide
COX-Hemmer	Cyclooxygenase-Hemmer
CRD	Chronisch Respiratory Disease
CRT	Cardiale Resynchronisationstherapie
CW	Continuous Wave
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFmrEF	Heart Failure with midranged Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
IVSD	interventrikuläre Septumdicke
LA	linkes Atrium
LV	linker Ventrikel

LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LV-EI	linksventrikulärer Exzentrizitätsindex
LVESD	Enddiastolischer Diameter
LVPW	Linksventrikuläre posteriore Wand
MAPSE	Mitral Annulare Plane Systolic Excursion
M-Mode	Motion-Mode
MRA	Mineralcorticoidrezeptorblocker
NCCM	Non-compaction Kardiomyopathie
NSAR	Nicht Steroidale Rheumatika
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
PV	Pulmonalvenenklappe
PW	Pulse Wave
RA	Rechtes Atrium
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
RV	Rechter Ventrikel
RVD-mid	Rechtsventrikulärer Diameter
RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer
RVESD	Diameter rechtsventrikulärer endsystolischer
RVOT	Diameter rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SGLT-2 Inhibitor	Sodium dependent glucose co-transporter 2
sPAP	Systolic Pulmonary Artery Pressure
TAB	Tabelle
TAPSE	Tricuspid Annulare Plane Systolic Excursion
TASV	Tricuspid Annular Systolic Velocity
TDI	Spektraldarstellung des PW-Dopplers
TV	Trikuspidalklappe

TVI

Tissue Velocity Imaging

UKW

Universitätsklinikum Würzburg

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung Nr.1: Prävalenz und Inzidenz chronische Herzinsuffizienz	2
Abbildung Nr.2: Chronische Herzinsuffizienz mit Risikofaktoren und Risikomodulatoren	10
Abbildung Nr.3: Algorithmus Diagnostik Herzinsuffizienz nach ESC-Leitlinie	11
Abbildung Nr.4: Parasternaler Langachsenschnitt	15
Abbildung Nr.5: M-Mode parasternale Achse	16
Abbildung Nr.6: Fünfkammerblick	17
Abbildung Nr.7: Apikaler Vierkammerblick	18
Abbildung Nr.8: Messung MAPSE	19
Abbildung Nr.9: Messung TAPSE	20
Abbildung Nr.10: Messung von A/E im gepulsten Wave-Doppler	21
Abbildung Nr.11: Messung von A'/E 'im gepulsten Wave-Doppler und TDI	22
Abbildung Nr.12: Bernoulli-Gleichung	24
Abbildung Nr.13: Ablauf Kohorteneinteilung	36
Abbildung Nr.14: Erfassung p-Wert und Hazard ratio	39
Abbildung Nr.15: Mortalitätsrate HFmrEF gesamt, CRD positiv und CRD negativ	41
Abbildung Nr.16: Mortalitätsrate in Abhängigkeit der rechtsventrikulären Funktion	46

III Tabellenverzeichnis

Tabelle Nr.1: Ursachen chronische Herzinsuffizienz	6
Tabelle Nr.2: NYHA-Einteilung mit Symptomatik	9
Tabelle Nr.3: Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz	27-28
Tabelle Nr.4: Übersicht Patientenerfassung	34
Tabelle Nr.5: Patientencharakteristika der HFmrEF	40
Tabelle Nr.6.: Verteilung Risikofaktoren	42
Tabelle Nr.7: Verteilung Medikation	43
Tabelle Nr.8: Laboranalyse	44
Tabelle Nr.9: Mortalität abhängig von der rechtsventrikulären Funktion bei Patient.innen ohne CRD	47
Tabelle Nr. 10: Mortalität abhängig der rechtsventrikulären Funktion bei Patient.innen mit CRD	48
Tabelle Nr. 11: Vergleich Mortalität abhängig der rechtsventrikulären Funktion bei Patient.innen mit CRD und ohne CRD	49
Tabelle Nr.12: Signifikanzniveau echokardiographische Untersuchung des Linken Herzens	50
Tabelle Nr.13: Signifikanzniveau echokardiographischer Parameter des rechten Herzens	51
Tabelle Nr.14: Signifikanzniveau sPAP und TAPSE der HFmrEF-Patienten mit und ohne CRD	53

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 sowie Frau Larissa Buravetzki die mir mit ihrer echokardiographischen Expertise zur Seite stand.

Außerdem danke ich David und meiner Familie, die mir jederzeit eine große Unterstützung waren und diese Arbeit Korrektur gelesen haben.

VI Eigene Veröffentlichungen

Eigene Veröffentlichung:

D Liu, C Scheffold, F Liebner, M Kirch, B Lengenfelder, G Ertl, S Frantz, P Nordbeck. Impact of right ventricular dysfunction on outcome in heart failure patients with mid-range ejection fraction with and without chronic respiratory disease. European Heart Journal- Cardiovascular Imaging. 2020 January