

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

„Linksschenkelblock als Prognosemarker für das Mortalitätsrisiko bei
Herzinsuffizienz-PatientInnen mit mittelgradiger oder reduzierter
Ejektionsfraktion und normaler Nierenfunktion“

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Felix Liebner

aus Kaufbeuren

Würzburg, März 2023

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

Korreferentin: Prof. Dr. rer. nat. Kristina Lorenz

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18.01.2024

Der Promovend ist Arzt.

Meiner lieben Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition des Krankheitsbildes der Herzinsuffizienz	1
1.2	Epidemiologie der Herzinsuffizienz	1
1.3	Prognose der Erkrankung der Herzinsuffizienz.....	2
1.4	Einteilung der Herzinsuffizienz	3
1.5	Pathogenese des Krankheitsbildes	4
1.6	Klinische Symptomatik	6
1.6.1	Chronische Linksherzinsuffizienz	6
1.6.2	Chronische Rechtsherzinsuffizienz	6
1.7	Herzinsuffizienz-Diagnostik.....	7
1.8	Chronische Nierenerkrankungen	9
1.8.1	Definition.....	9
1.8.2	Ätiologie.....	11
1.9	Linksschenkelblock	11
1.10	Echokardiographische Daten	15
1.10.1	Physikalische Eigenschaften des Ultraschalls.....	15
1.10.2	Der M-Mode.....	18
1.10.3	Der B-Mode	18
2	Fragestellung und Zielsetzung	19
3	PatientInnen und Methoden	20
3.1	Studiendesign	20
3.2	Ethik und Datenschutz	23
3.3	Erfassung klinischer Daten und Laborwerte	23
3.4	Follow-Up und Endpunkte.....	23
3.5	Echokardiographische Verfahren.....	24
3.5.1	Echokardiographische Beurteilung der systolischen Funktion	24
3.5.2	Echokardiographische Beurteilung der diastolischen Funktion	28
3.5.3	Echokardiographische Parameter zur Beurteilung des rechten Herzens...	31
3.6	Statistische Untersuchungen	31
4	Ergebnisse	32
4.1	Allgemeine Charakteristika der Studienpopulation	32
4.2	Spezifische Analyse der HFmrEF- und HFrEF-Teilpopulation	37
4.2.1	Echokardiographische Ergebnisse	37
4.3	Linksschenkelblock als Einflussparameter auf das Langzeitüberleben	39

4.4	Nierenfunktion, Linksschenkelblock und klinisches Outcome.....	44
4.5	Verlaufsbeobachtung der HFmrEF- und HFrEF-PatientInnen	47
4.6	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	49
5	Diskussion.....	52
5.1	Interpretation der Ergebnisse	52
5.1.1	Risikofaktoren	52
5.1.2	Nierenfunktion und LSB.....	53
5.1.3	CRT als therapeutische Option	53
5.1.4	Auswirkungen eines LSB im klinischen Alltag	55
6	Limitationen der Studie.....	57
7	Zusammenfassung	58
8	Literaturverzeichnis	60

Appendix

I	Abbildungsverzeichnis
II	Tabellenverzeichnis
III	Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ASE	American Society of Echocardiography
AV-KNOTEN	Atrioventrikularknoten
BLEF	Baseline ejection fraction
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BSA	Body Surface Area
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	Geschätzte (engl. estimated) GFR
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HFmrEF	Heart failure with midrange ejection fraction
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFrfEF	Heart failure with reduced ejection fraction
HZV	Herz-Zeit-Volumen
ICD	Intrakardialer Defibrillator
IVSd	Interventrikuläre diastolische Septumdicke
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAVi	Linksatrialer Volumenindex
LSB	Linksschenkelblock
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVPWd	Linksventrikuläre posteriore Wand diastolisch
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMi	Linksventrikulärer Massenindex
MAPSE	Mitral annular plane systolic Excursion
MI	Myokardinfarkt
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NO	Stickstoffmonoxid

NT-proBNP	N-terminaler Anteil des pro B-Typ natriuretischen Peptids
NT-proANP	N-terminaler Anteil des pro A-Typ natriuretischen Peptids
NYHA	New York Heart Association
PCr	Serumkreatininkonzentration
PGE2	Prostaglandin E2
PGI2	Prostacyclin
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz
PW-Doppler	Pulsed-wave Doppler
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAP	Geschätzter Druck im rechten Atrium
RSB	Rechtsschenkelblock
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic Excursion
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TRV _{max}	Maximum tricuspid regurgitant velocity

1 Einleitung

1.1 Definition des Krankheitsbildes der Herzinsuffizienz

Unter dem Begriff „chronische Herzinsuffizienz“ versteht man, dass die kardiale Auswurfsleistung so vermindert ist, dass der Organismus nicht mehr mit ausreichend Sauerstoff und Blut versorgt werden kann, um einen soliden Stoffwechsel unter Ruhe- und Belastungsbedingungen zu gewährleisten [1, 2]. Klinisch spricht man von einer Herzinsuffizienz (HI), wenn typische Symptome wie zum Beispiel die allgemeine Leistungsminderung aufgrund einer kardialen Einschränkung bestehen [3]. Durch die HI entsteht häufig im fortgeschrittenen Stadium eine Störung des elektromechanischen Zusammenspiels zwischen Vorhof und Ventrikel, sodass diese verzögert kontrahiert werden [4]. Das Problem der derzeitigen Definition der HI ist, dass diese sich auf Stadien beschränkt, die klinisch erkennbar sind. Allerdings können vor diesen Stadien bereits PatientInnen asymptotische funktionelle oder strukturelle Abnormitäten aufweisen wie beispielsweise eine systolische oder diastolische linksventrikuläre Dysfunktion, die schon Vorläufer einer HI sind [5, 6]. Diese Vorläufer sprechen bereits häufig schon für einen schwerwiegenderen Verlauf und deswegen ist es von großer Bedeutung, bereits in diesem Vorläuferstadium mit einer adäquaten Therapie zu beginnen, um die Mortalität zu senken.

1.2 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Obwohl die Mortalität der kardiovaskulären Erkrankungen infolge einer verbesserten Behandlung und Primärprävention in Industrieländern abnimmt, steigt die Zahl der HI-PatientInnen weiter an [7]. Grund dafür ist zum einen eine steigende Lebenserwartung und zum anderen die dadurch bedingte Zunahme der Prävalenz von Herzerkrankungen [8]. Die HI ist eine der häufigsten Erkrankungen weltweit. Weltweit leben um die 60 Millionen Menschen mit einer HI [9]. Die Prävalenz der symptomatischen HI ist altersabhängig, im Mittel liegt sie bei 2% [3]. In Deutschland liegt diese bei 3,96%, somit um die drei Millionen Erkrankte [10]. Jährlich erkranken etwa 0,5%, wobei sich die Inzidenz ab dem 45. Lebensjahr mit jedem Jahrzehnt verdoppelt [11]. Allgemein gilt, dass die Prävalenz der HI exponentiell ansteigt und ≥ 65 . Lebensjahr 6-10% betrifft [3, 12]. Die HI ist zudem die häufigste Ursache für eine Krankenhauseinweisung. Zwischen den Jahren 2000 und 2013 stieg die Zahl der Krankenhauseinweisungen von 239.694

auf 396.380 Fälle [13, 14]. Durch die Framingham-Studie in den Vereinigten Staaten konnte festgestellt werden, dass bei PatientInnen über 85 Jahren die Prävalenz zwischen 1950 bis 1993 um fast 500% zugenommen hat [7, 8]. Nach den aktuellen Leitlinien gibt es keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in Hinblick auf die Inzidenz [15].

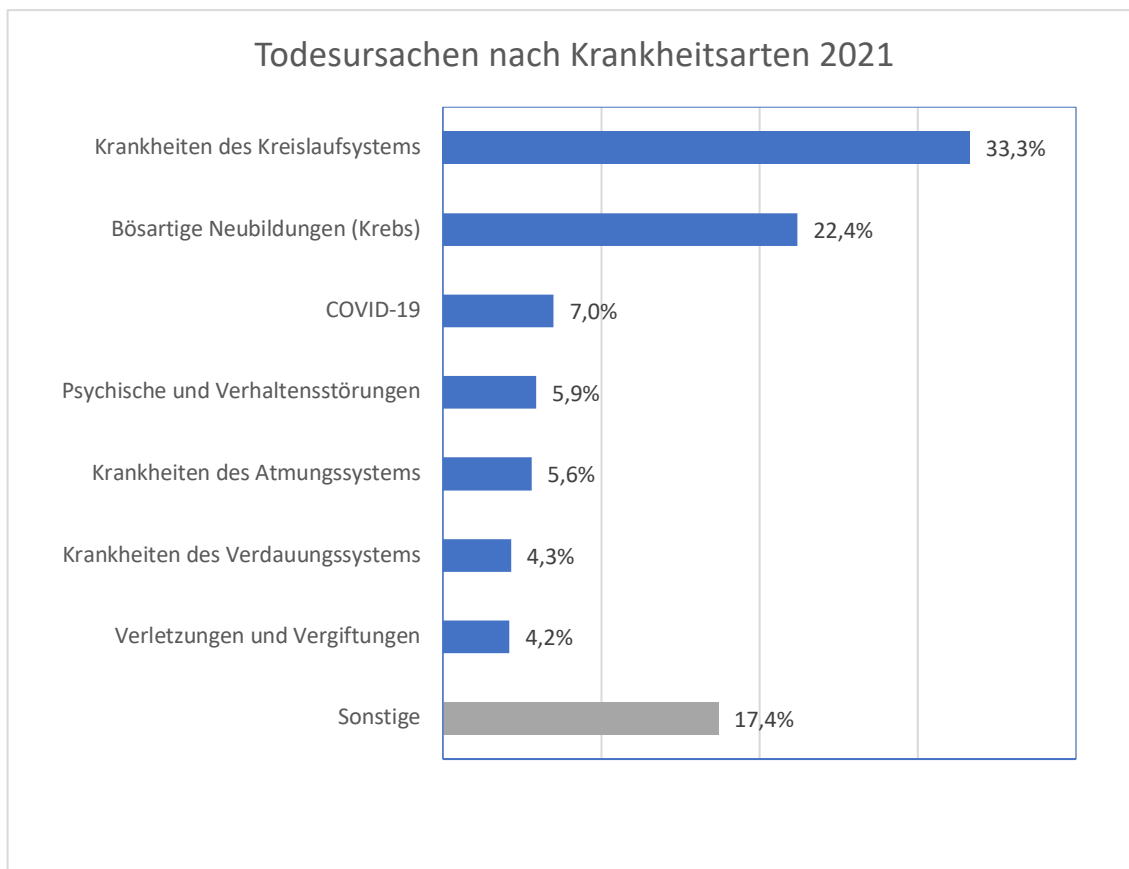


Abbildung 1: die zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland 2021 [15]

1.3 Prognose der Erkrankung der Herzinsuffizienz

Aufgrund der aktuellen immer besser werdenden medizinischen Versorgung und der demographischen Entwicklung steigen die Überlebenschancen der HI-PatientInnen bei sekundären Erkrankungen wie Kardiomyopathien oder einem akuten Myokardinfarkt (MI) deutlich an und somit steigt auch die allgemeine Prävalenz an [2, 3]. Die Prognose einer symptomatischen HI ist jedoch trotz vieler neuer Errungenschaften in Diagnostik und Therapie schlecht, teilweise schlechter als die maligner Erkrankungen [16]. Die HI kann in Deutschland zu den häufigsten Todesursachen zugerechnet werden [15]. Laut populationsbasierten Studien versterben nach fünf Jahren ab Diagnosezeitpunkt 60 bis 70% und 30 bis 40% bereits innerhalb eines Jahres [3]. Bei genauerer Betrachtung der

5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit sieht man, dass diese insgesamt nur bei 50% liegt und HI-PatientInnen im Stadium III und IV der New York Heart Association (NYHA) lediglich eine 1-Jahres-Überlebenschance von 50% haben [11].

1.4 Einteilung der Herzinsuffizienz

Um im klinischen Alltag die HI näher zu präzisieren, erfolgt eine Einteilung nach der Auswurffraktion = Ejektionsfraktion (EF). Grundlage dieser Einteilung ist das Ausmaß der linksventrikulären EF (LVEF). Diese Differenzierung nach der LVEF ist aufgrund verschiedener zugrundeliegender Ätiologie, Demographie, Komorbiditäten sowie unterschiedlichen Ansprechens auf Therapie von essenzieller Bedeutung [17].

Da dieser Parameter gut mittels bildgebenden Verfahren wie der Echokardiographie zu bestimmen ist, hat er sich in der klinischen Praxis zur Beurteilung der Pumpfunktion des Herzens durchgesetzt. Die EF spiegelt den Prozentsatz des linksventrikulären enddiastolischen Blutvolumens wider, der während der Systole in den großen Kreislauf transportiert wird.

Liegt die LVEF über 53%, handelt es sich um eine normale LVEF. Falls die LVEF darunter liegt, erfolgt eine genauere Einteilung in drei Gruppen. Eine Gruppe davon wird als HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) bezeichnet und ist Folge einer Kontraktionsstörung des Myokards. PatientInnen mit einer $LVEF \leq 40\%$ werden dieser Gruppe zugeteilt. PatientInnen, die eine LVEF zwischen 41 und 49% aufweisen, kommen in die Gruppe der HFmrEF (heart failure with midrange ejection fraction). Ist die $LVEF > 50\%$ kann allerdings auch eine diastolische Funktionsstörung des Ventrikels bei erhaltener systolischer Pumpfunktion und normaler Ventrikelgröße vorliegen, sodass dann von einer diastolischen HI gesprochen wird und diese HI-PatientInnen als HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction $\geq 50\%$) bezeichnet werden [1].

Des Weiteren wird die HI nach dem Ort des Auftretens, nach dem zeitlichen Verlauf und nach dem Herzzeitvolumen (HZV) eingeteilt.

Zudem hat sich die Stadieneinteilung der NYHA etabliert. Diese deskriptive Einteilung des funktionellen Status ist in Hinblick auf die Beurteilung des/der Patienten/ -in unverzichtbar [3].

NYHA-Stadium	Befunde/subjektive Beschwerden bei HI	AHA/ACC-Stadien
	Keine Beschwerden, keine strukturellen Schäden, aber Risikofaktoren für HI (z.B. Hypertonie)	A
I	Beschwerdefreiheit (unter Therapie), normale körperliche Belastbarkeit	B
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung (ca. 2 Etagen Treppen steigen $\approx 1-1,5W/kg$)	C
III	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung (ca. bis 1 Etage Treppen steigen $\approx 1W/kg$)	C
IV	Beschwerden in Ruhe oder bei geringen Tätigkeiten (Sprechen, Zähne putzen)	D

Tabelle 1: NYHA-Stadieneinteilung adaptiert nach Herold S.443 [1]

1.5 Pathogenese des Krankheitsbildes

Um auf die Pathogenese näher eingehen zu können, sollte man sich bewusstwerden, dass es sich hierbei um eine progressive Erkrankung handelt, die wiederum durch ein Indexereignis ausgelöst worden ist. Dieses auslösende Ereignis schädigt das Herz durch zwei verschiedene pathophysiologische Mechanismen. Entweder kommt es zu einer myokardialen Schädigung oder es schränkt die Kontraktion beziehungsweise die Kraftentwicklung des Myokards ein [3]. Typische Mechanismen sind beispielsweise eine Druck- beziehungsweise Volumenbelastung oder ein Gewebeverlust aufgrund eines myokardialen Infarktes [2]. Die Entstehung einer HI kann allerdings auch erblich wie bei diversen Kardiomyopathien bedingt sein [3]. Die arterielle Hypertonie sowie vor allem die koronare Herzkrankheit (KHK) sind für die meisten Fälle einer chronischen HI in Industrieländern verantwortlich [2, 18]. Letztendlich ist die Leistung des Herzens so vermindert, dass eine Kaskade diverser biochemischer intrazellulärer Signalprozesse aktiviert wird [19]. Es kommt zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und als Folge dessen zu einer Retention von Salz und Wasser, die sich wiederum am HZV bemerkbar macht [3]. Durch den positiven inotropen Effekt von Noradrenalin kommt es zu einer Konstriktion des venösen Systems, sodass daraus eine erhöhte Vorlast resultiert. Das Herz reagiert auf das erhöhte enddiastolische Füllungsvolumen des Ventrikels über den Frank-Starling-Mechanismus mit einem erhöhten Schlagvolumen. Zudem wirkt Angiotensin II über das RAAS-System ebenfalls vasokonstriktorisch, sodass ein ausreichender arterieller Mitteldruck gewährleistet wird. [20]. Außerdem kommt es zur vermehrten Freisetzung von Zytokinen beziehungsweise Wachstumsfaktoren wie atriales und Brain-natriuretisches Peptid (ANP und BNP), Prostaglandinen (PGE2 und PGI2) sowie Stickstoffmonoxid (NO) [3, 11]. ANP und BNP werden vorwiegend durch eine Dehnung

der Vorhöfe oder der Kammern freigesetzt und wirken vasodilatatorisch und natriuretisch-diuretisch, sodass eine verbesserte Organperfusion gewährleistet wird [1]. Ein positiver Effekt dieser strukturellen und neurohumoralen Gegensteuerung ist, dass das HZV erneut gesteigert wird. Die langfristige Folge einer myokardialen Zellschädigung ist die Manifestation einer HI. Die ganzen bereits beschriebenen Gegenregulationsmechanismen beeinträchtigen die Funktion des Herzens im Sinne eines Circulus vitiosus. In Abbildung 2 lässt sich dieses Schädigungsmuster grafisch darstellen. Denn durch die langanhaltende Belastung des Herzens kommt es zur Änderung der Myokardstruktur mit Größen- und Massenzunahme der myokardialen Zellen und veränderter Zusammensetzung der Zellmembran und Proteine. Durch diese Kompensationsmechanismen wird vorerst die linksventrikuläre Funktion aufrechterhalten beziehungsweise das kardiovaskuläre System in ein Gleichgewicht gebracht und PatientInnen bleiben lange asymptomatisch. Allerdings hält dieser Zustand nur eine begrenzte Zeit an und nach einer gewissen asymptomatischen Phase werden auch diese PatientInnen symptomatisch [3] All diese Veränderungen erhöhen das Risiko einer myokardialen Ischämie und das Auftreten von Herzrhythmusstörungen [2].

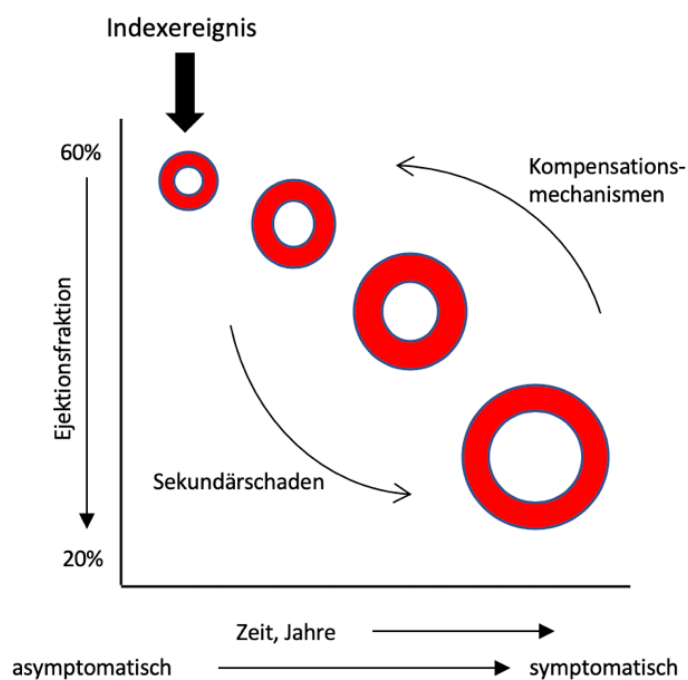


Abbildung 2: Pathogenese der Herzinsuffizienz, adaptiert nach Harrison S. 2192 [3]

1.6 Klinische Symptomatik

Dadurch, dass die HI als eine Folge diverser Erkrankungen resultiert, kann das klinische Bild variieren [11]. Um jedoch die Klinik besser einteilen zu können, werden im Folgenden die unterschiedlichen Formen der HI dargestellt.

1.6.1 Chronische Linksherzinsuffizienz

Die Symptome der chronischen Linksherzinsuffizienz sind grundlegend durch die systolische Funktionsstörung, aber auch durch die eingeschränkte Dehnbarkeit, also die diastolische Funktionsstörung bedingt [11]. Daraus resultiert ein Rückwärtsversagen, was zu einer Lungenstauung mit Akkumulation von interstitieller oder intraalveolärer Flüssigkeit führt. Dies äußert sich zum einen durch Dyspnoe oder als späte Manifestation der HI als sogenannte Orthopnoe, aber auch durch ein Lungenödem, Zyanose-Zeichen oder Asthma cardiale [1]. Neben den Symptomen des Rückwärtsversagens können auch klinische Zeichen durch das Vorwärtsversagen (low output) entstehen. Dabei steht im Vordergrund die allgemeine Müdigkeit, sowie Leistungsminderung, Schwächegefühl („Fatigue“) und auch neurologische Symptome durch Minderversorgung des Gehirns [1, 3]. Die Müdigkeit ist allerdings auch durch Veränderungen der Skelettmuskeln und andere Begleiterkrankungen wie beispielsweise der Anämie zuzuschreiben [3].

1.6.2 Chronische Rechtsherzinsuffizienz

Eine chronische Rechtsherzinsuffizienz tritt selten isoliert auf. Meist ist sie die Folge einer vorausgegangenen Lungenembolie, eines Cor pulmonale oder Klappenfehlers im rechten Herzen, sodass es zu einem Rückstau des Blutes in den venösen Kreislauf kommt. Allgemein ist sie jedoch meist eine Folge einer Linksherzinsuffizienz. Durch den Rückstau in den kleinen Kreislauf entwickelt sich eine erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast (pulmonale Hypertonie), die wiederum zu einer erhöhten Druckbelastung des rechten Ventrikels führt. Klinisch manifestiert sich diese Form der HI durch periphere Ödeme als Ausdruck der venösen Rückstauung. Nächtlich versucht der Organismus diese Ödeme zu resorbieren und als Folge leiden PatientInnen unter einer Nykturie [11]. Entsteht ein Symptomkomplex aus klinischen Zeichen der Links- und Rechtsherzinsuffizienz wird die Insuffizienz als global oder biventrikulär bezeichnet.

1.7 Herzinsuffizienz-Diagnostik

Die Erstdiagnose einer HI wird in mehr als 50 % der Fälle im primärärztlichen Bereich gestellt [21]. Allein anhand der o.g. Symptome kann eine HI vermutet werden, allerdings muss für die sichere Diagnose ein objektiver Nachweis von Funktions- oder Strukturstörungen vorliegen. Remes et. al. konnten mit ihrer populationsbasierten Studie zeigen, dass die Diagnosestellung mittels klinischer Untersuchung eine geringe Sensitivität und Spezifität vorweist [22]. Um die Diagnostik somit zu präzisieren, verhilft man sich mit nicht-invasiver Diagnostik. Ein Teil davon ist das Elektrokardiogramm (EKG). Obwohl laut einer in der ESC-Leitlinie zitierten und von der NVL-Leitliniengruppe geprüften Metaanalyse eine unzureichende Spezifität (ca. 56-60%) anzunehmen ist, um die Diagnose einer HI zu bestätigen, wird ein routinemäßiges EKG dennoch empfohlen – unter anderem als Ausgangsstatus für spätere Vergleiche und um Veränderungen feststellen zu können, die auf eine bereits stattgefundene Schädigung des Myokards hinweisen [12, 23]. Ein Normalbefund des EKGs schließt eine HI nicht aus, macht diese jedoch sehr unwahrscheinlich (< 10%). Die Aufzeichnung eines EKGs hat somit einen wesentlichen prognostischen Einfluss und trägt zur weiteren Therapieplanung bei. Ein weiterer diagnostischer Schritt ist die Röntgenthoraxaufnahme, mit welcher Auffälligkeiten wie Pleuraergüsse oder andere Ursachen für das klinische Symptom der Dyspnoe detektiert werden können [24]. Zusätzlich eignet sich dieses Untersuchungsverfahren auch, um Aussagen über Herzgröße und Herzform geben zu können und weitere nicht-kardiale Ursachen sowie den Zustand der Pulmonalgefäße zu erfassen [3].

Neben Anamnese, klinischer Untersuchung, EKG und Röntgenthoraxaufnahme wird der diagnostische Einsatz Natriuretischer Peptide in den Leitlinien empfohlen. Es gibt drei größere Natriuretischen Peptide, das atriale natriuretische Peptid (ANP), B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) sowie das C-Typ natriuretische Peptid (CNP). Die Wirkung aller drei Hormone zielt darauf ab, das kardiovaskuläre System vor einer möglichen Volumenüberlastung zu schützen. Hauptsächlich wird ANP in den Vorhöfen und BNP vorwiegend im linken Ventrikel produziert und sezerniert. Allerdings kann ANP unter pathologischen Bedingungen auch in den Ventrikeln sezerniert werden [25]. Während der Sekretion von ANP und BNP werden die biologisch inaktiven Signalpeptide NT-proANP und NT-proBNP freigesetzt, die äquivalent zu den beiden freigesetzten biologisch aktiven Hormonen ANP und BNP sind und in der Labordiagnostik zur Messung verwendet werden [26-28]. Das CNP wird vorwiegend aus Endothelzellen gewonnen und im Myokardgewebe synthetisiert [26].

Obwohl ANP und BNP hauptsächlich im Herzen freigesetzt werden, zirkulieren sie als Hormone im Körper, um diverse Prozesse wie Vasodilatation, Natriurese und Diurese zu regulieren [29]. Die Sekretion von ANP wird vor allem über die Dehnung der Vorhöfe reguliert und bei HI-PatientInnen sind die Plasmaspiegel erhöht. Auch die BNP-Plasmaspiegel sind bei PatientInnen mit kongestiver HI und Hypertonie proportional zum Schweregrad erhöht [30]. Obwohl die Plasma-BNP-Konzentration etwa ein Sechstel der Plasma-ANP-Konzentration bei einem gesunden Menschen beträgt, steigt sie bei PatientInnen mit kongestiver HI deutlich an und kann sogar in schweren Fällen die Plasma-ANP-Konzentration übersteigen. Aus der Volumendruckbelastung an den Myokardzellen sowohl in den Vorhöfen als auch in den Ventrikeln resultiert eine erhöhte Wandspannung, sodass es zu einer gesteigerten Produktion von ANP und BNP kommt. Auch bei einem akuten MI steigt die Plasma-BNP-Konzentration schnell und enorm an, sodass dieser Laborparameter bei der MI-Diagnostik unabdingbar ist [31]. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass sich die Diagnostik mittels natriuretischer Peptide bei PatientInnen mit einer chronisch-stabilen HI schwieriger gestaltet, da bei diesen kompensatorisch normale BNP-Plasmaspiegel ($< 100\text{pg/ml}$) vorliegen können und die Diagnostik somit unspezifisch ist [32, 33]. Mueller et. al. konnten aber mit ihrer Studie zeigen, dass die Verwendung des BNP-Plasmaspiegels in Kombination mit anderen klinischen Untersuchungen die Zeit bis zur Einleitung einer adäquaten Therapie sowie auch die Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten, Intensivpflege, die Zeit bis zur Entlassung als auch die Gesamtkosten der Behandlung verkürzte [32].

Als unverzichtbarer Bestandteil der nichtinvasiven Basisdiagnostik hat sich die Echokardiographie erwiesen, um eine systolische oder diastolische Dysfunktion nachzuweisen [1, 2]. Sie dient nicht nur der Diagnosestellung sondern auch als zentrale Bildgebung im Rahmen der Verlaufskontrolle [11]. Als Untersuchungsmethoden eignen sich die transthorakale Echokardiographie (TTE) sowie die transösophageale Echokardiographie (TEE). In dieser Studie wurden die PatientInnen ausschließlich mittels TTE untersucht. Die zweidimensionale Echokardiographie mit Doppler eignet sich am besten, um die linksventrikuläre Funktion des Herzens beurteilen zu können. Denn neben der semiquantitativen Bestimmung von Größe und Funktion des Herzens können auch Wandabnormitäten sowie Störungen der Herzklappen identifiziert werden. Trotz dieser genannten Möglichkeiten der Echokardiographie das Herz zu beurteilen, ist die Magnetresonanztomographie (MRT) der Goldstandard, um die linksventrikulären Dimensionen und Volumina zu eruieren [3].

1.8 Chronische Nierenerkrankungen

1.8.1 Definition

Die Prävalenz der chronischen Nierenerkrankungen nimmt weltweit zu. Vor allem in Industrieländern erkranken durch Akkumulation diverser Risikofaktoren sowie kardiovaskulärer Erkrankungen und Diabetes mellitus immer mehr Menschen. Im Jahr 2017 wurden in Deutschland etwa 90.000 PatientInnen mit terminaler Niereninsuffizienz mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt, davon 75.000 chronisch [34]. Generell steigt die Gesamtmortalität von PatientInnen mit eingeschränkter glomerulären Filtrationsrate (GFR), die keine Dialyse benötigen, stadienabhängig um das 1,4- bis 18,6-fache. Das Risiko der PatientInnen mit einer $GFR > 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ zu versterben ist mehr als doppelt so hoch (45,7% in 5 Jahren, bevor sie überhaupt die Nierenersatztherapie durch Progredienz ihrer Erkrankung erreichen) [35].

In den internationalen Leitlinien wurde der Begriff der chronischen Niereninsuffizienz verlassen und durch den Begriff der chronischen Nierenerkrankungen ersetzt [1].

Von einer chronischen Nierenerkrankung spricht man, wenn in einem Zeitraum > 3 Monate aufgrund diverser Prozesse die ehemals funktionstüchtigen Nephrone untergehen, sodass es dem Organismus nicht mehr möglich ist, harnpflichtige Substanzen auszuscheiden sowie die endokrine Funktion der Nieren zu gewährleisten. Zeichen der Nierenschädigung ist beispielsweise eine Albuminexkretionsrate von $> 30\text{mg}/\text{d}$ [36]. Kennzeichnend dafür ist aber vor allem die Abnahme der GFR [1, 37]. Anhand der GFR kann die Einschränkung der Nieren genauer klassifiziert werden. Um die GFR berechnen zu können, werden verschiedene empfohlene Gleichungen verwendet. Die Gleichungen zur Berechnung der geschätzten GFR (estimated GFR, eGFR) basieren dabei auf der Bestimmung der Serumkreatininkonzentration (PCr), des Alters, des Geschlechts, der ethnischen Zugehörigkeit sowie des Körpergewichts [37].

Gleichung der MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-Studie [37]

$$\text{Geschätzte GFR} = 1.86 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (\text{Alter})^{-0.203}$$

Für Frauen mit 0,742 multiplizieren

Für PatientInnen mit afrikanischer Abstammung mit 1.21 zu multiplizieren

Gleichung zur Berechnung der GFR mittels der CKD-EPI-Formel [37]

$$GFR = 141 \times \min\left(\frac{S_{Cr}}{K}, 1\right)^a \times \max\left(\frac{S_{Cr}}{K}, 1\right)^{-1.200} \times 0,993^{\text{Alter}}$$

K: für Frauen = 0,7 und Männer = 0,9

a: für Frauen = -0,329 und Männer = -0,411

Für Frauen mit 0,018 multiplizieren

Für PatientInnen mit afrikanischer Abstammung mit 1,159 zu multiplizieren

Abbildung 3: Gleichungen zur Berechnung der eGFR, adaptiert nach Harrison, S. 2628 [37]

Im dritten Lebensjahrzehnt wird der Höchstwert der GFR erreicht und beträgt ungefähr 120ml/min/1.73m². Ab diesem Zeitpunkt kommt es zu einer Verminderung der GFR von 1ml/min/1.73m² pro Jahr. Das bedeutet, dass Männer im Alter von 70 Jahren einen mittleren GFR-Wert von 70ml/min/1.73m² erreichen. Bei Frauen hingegen ist der mittlere GFR-Wert niedriger als bei Männern was wiederum aber nicht heißt, dass die Nierenfunktion bei Frauen schneller abnimmt. Man muss deswegen zur Beurteilung die PCr hinzuziehen, denn sobald diese auch nur leicht erhöht ist könnte das bei vielen PatientInnen für eine reduzierte Nierenfunktion sprechen [37].

Dadurch, dass bis vor kurzem Unklarheiten bezüglich der Diagnostik für akute und chronische Nierenerkrankungen im Raum standen und wie diese Tests interpretiert und ausgewertet werden sollen, versuchte die internationale Organisation KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) diese Unstimmigkeiten durch Aktualisierung früherer evidenzbasierter Konsensdefinitionen, Staging-System und einer richtigen Laborauswertung zu lösen [38, 39]. Dabei hat sich eine Evaluation der Nierenfunktion und eine daraus folgende Einteilung in das jeweilige Stadium der Insuffizienz anhand der bereits erwähnten eGFR etabliert. Als Basis für die Berechnung dient dabei die PCr sowie die Albuminurie, die eine Schädigung der Nieren widerspiegelt. Diese kann mittels des im Urin ausgeschiedenen Albumin-Kreatinin-Quotienten berechnet werden [36].

Die Funktion der Nieren lässt sich anhand der GFR in fünf Stadien einteilen, die durch die KDIGO-Klassifikation verdeutlicht werden.

Stadium	Bezeichnung	GFR (ml/min/1.73m ²)
1	Nierenschädigung bei normaler Nierenfunktion	≥ 90
2	Nierenschädigung mit leicht verminderter eGFR	60-89
3a	Mittelschwere Verminderung der eGFR	45-59
3b		30-44
4	Schwere Verminderung der eGFR	15-29
5	Nierenversagen	<15

Tabelle 2: Stadien der chronischen Nierenerkrankung, adaptiert nach Herold S. 1408 [1]

Laut den Ergebnissen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1), die 2008 bis 2011 durchgeführt wurde, wiesen etwa 2,3% (95%-KI: [1,9; 2,6]) der in Deutschland lebenden Menschen im Alter von 18 bis 79 Jahren eine eGFR < 60ml/min/1,73m² auf. Zudem zeigte diese Studie, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter stieg [35].

1.8.2 Ätiologie

Bei einem genaueren Blick auf die Pathophysiologie der chronischen Nierenerkrankung lassen sich zwei Schädigungsmechanismen identifizieren. Zum einen können schon spezifische Auslöser wie Immunkomplexablagerungen, genetisch festgelegte Anomalien, Entzündungen oder eine Toxinexposition zu einer chronischen Nierenerkrankung führen und zum anderen schleichend fortschreitende Prozesse. Denn durch die verminderte Anzahl an Nephronen kommt es gegenregulatorisch durch vasoaktive Hormone, Zytokine und Wachstumsfaktoren zu kurzfristigen Anpassungsvorgängen, wie Hyperfiltration und Hypertrophie der restlich funktionierenden Nephronen. Durch den dadurch resultierenden erhöhten Druck kommt es wiederum zur Schädigung der glomerulären Struktur, der Podozyten, der Filtrationsbarriere und letztendlich zur Sklerose und damit zur Zerstörung der verbliebenen Nephronen [37].

1.9 Linksschenkelblock

In den letzten 30 Jahren konnten durch verschiedene Studien gezeigt werden, dass die Prävalenz eines Linksschenkelblocks (LSB) in der Allgemeinbevölkerung je nach Populationsgröße und Nebenkriterien erheblich variiert. Der LSB ist bei gesunden Menschen eine seltene Leitungsstörung, die Prävalenz liegt zwischen 0,1 bis 0,8% [40-43]. Mit dem Alter steigt sie allerdings an und beträgt im Durchschnitt bei 80-jährigen um

die 5% [44]. Bei PatientInnen mit kongestiver HI lässt sich ein LSB bei 20-30% finden [45].

Um den LSB genauer verstehen zu können, sollte man zuerst einen Blick auf die Erregungsweiterleitung im Herzen werfen. Das Herz enthält unter anderem Muskelzellen(-fasern), die Erregungsimpulse bilden und weiterleiten (Reizbildungs- und -leitungssystem), sowie solche, die auf diese Impulse mit einer Kontraktion reagieren (Arbeitsmyokard). Der Schrittmacher des Herzens ist der Sinusknoten. Dieser befindet sich im rechten Vorhof des Herzens. Von dort werden die Impulse über die beiden Vorhöfe an den Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) weitergeleitet. Der AV-Knoten, der auch als Ersatzschrittmacher bezeichnet wird, leitet die Erregung weiter an das His-Bündel. Sobald die Impulse an der Basis des Ventrikels am His-Bündel eindringen, beginnt die Erregung des linken und rechten Ventrikels. Die eingetroffenen Impulse am His-Bündel folgen dann dem linken und rechten Tawara-Schenkel und teilen sich am Ende in ein ausgedehntes System von Purkinje-Fasern auf. Das His-Bündel überträgt somit die vom AV-Knoten erhaltene Erregung weiter an die Tawara-Schenkel [46]. Diese Fasern übertragen elektrische Impulse mit hoher Geschwindigkeit auf das Kammermyokard und stellen somit eine synchronisierte Aktivierung beider Ventrikel sicher [47]. Bei genauerer Betrachtung des Verlaufs des linken Schenkels konnte gezeigt werden, dass nach einer kurzen Strecke unterhalb des His-Bündels der Schenkel seine zwei Hauptfaszikel, den anterioren und posterioren Teil, abgibt. Der anteriore Anteil zieht über den linksventrikulären Ausflusstrakt bis zum Ursprung des vorderen Papillarmuskels der Mitralklappe. Der posteriore Teil, der gleichzeitig auch dicker als der anteriore Teil ist, widerspiegelt die Fortsetzung des LSB und erreicht die Basis des posterioren Papillarmuskels. Gleichzeitig sind auch die Fasern des posterioren Anteils für die linksseptale ventrikuläre Aktivierung verantwortlich [48]. Gründe für eine Schädigung können zum einen eine direkte Schädigung des linken Schenkels, eine Leitungsverzögerung innerhalb der Purkinje-Fasern oder der Faszikel sein. Letztendlich kann es auch eine Kombination verschiedener Schädigungsmuster sein [49].

Leidet der oder die PatientIn an einem LSB, so muss der linke Ventrikel über den rechten Bündelast und das Septum von rechts nach links aktiviert werden. Die Richtung der Septumaktivierung ist somit im Vergleich zum normalen Herzen entgegengesetzt und zudem erfolgt durch die Blockierung des linken Tawara-Schenkels die Aktivierung des Septums und des linken Ventrikels über Myokardgewebe, welches deutlich langsamer die Erregung weiterleitet als die bereits erwähnten Purkinje-Fasern [50, 51]. Durch die

verlangsamte Aktivierung des linksventrikulären Myokards entsteht im Herzen eine gewisse intraventrikuläre Dyssynchronie, welcher therapeutisch mittels kardialer Resynchronisationstherapie (CRT) unter bestimmten Voraussetzungen entgegengewirkt werden kann.

Der LSB geht häufig mit einer Hypertonie, einer linksventrikulären Hypertrophie und einer KHK einher. Somit kommt es auch zu einem stärkeren Anstieg der Hospitalisierungen aufgrund einer HI und zudem steigt auch das Mortalitätsrisiko [45, 52]. Typische elektrokardiographische Anhaltspunkte für das Vorliegen eines LSBs sind eine verlängerte QRS-Dauer ($> 120\text{ms}$), verspätete obere Umschlagspunkte in V5 und V6, positive QRS-Komplexe in V6, Ableitung I und aVL. Die QRS-Komplexe in Ableitung V1 bis V4 sind hingegen meist negativ. Die tiefen S-Zacken in V1, V2, V3 und V4 sowie das diskordante Verhalten von ST-Strecken und T in allen Ableitungen sind weitere typische Merkmale.

Abbildung 4 demonstriert einen EKG-Auszug eines/-r Patienten/-in unseren Hauses mit diesen genannten Auffälligkeiten [53].

Vent. freq.	63	S/M
PQ-Zeit	248	ms
QRS-Dauer	180	ms
QT/QTc	470/480	ms
PR-T-Achse	26	-15
		99

Unt.-Assistenz:
Indikation:

Überwiesender: Selbsteinweisung

Unbestätigt

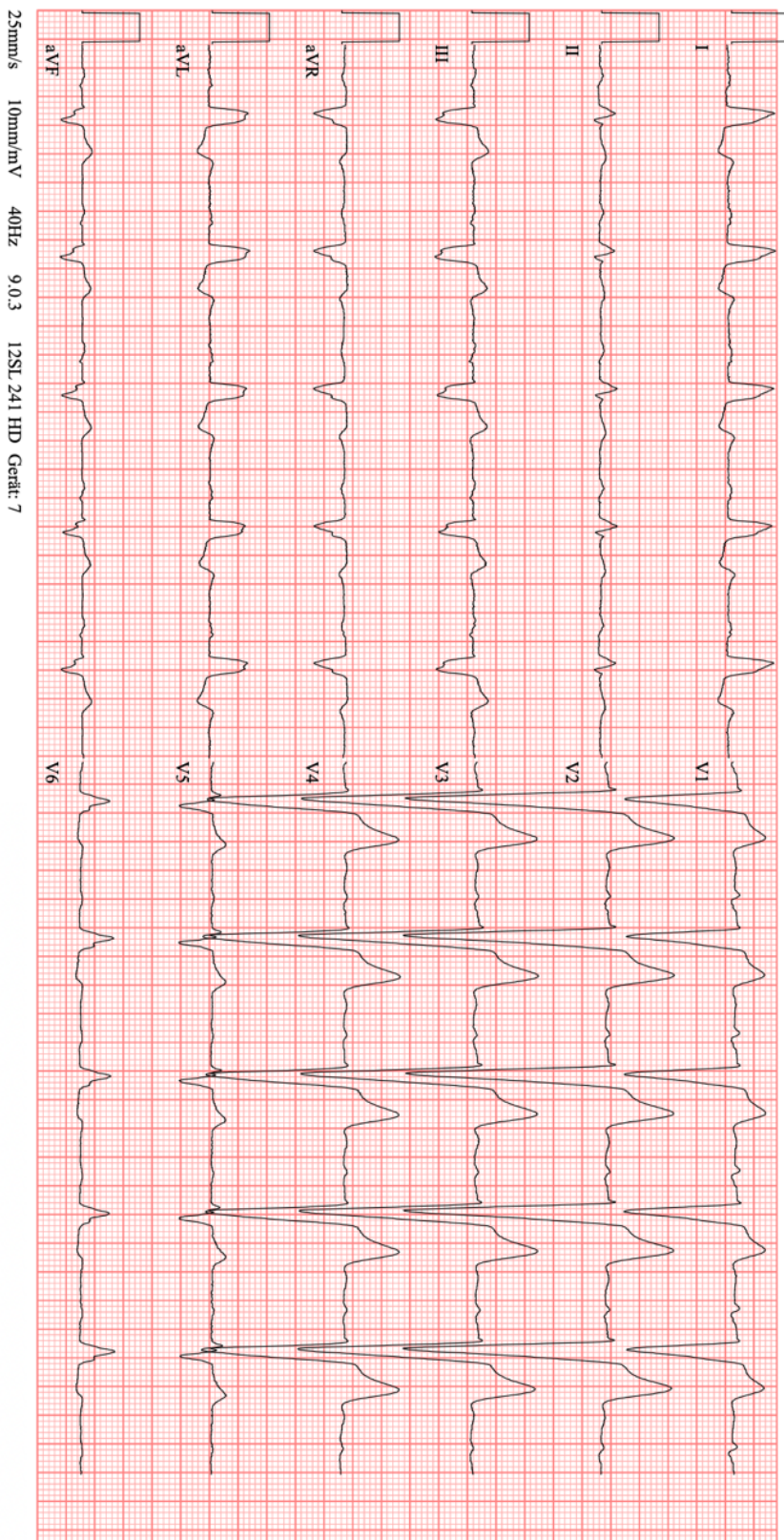


Abbildung 4: Abbildung eines typischen elektrokardiografischen LSB-Musters, angefertigt in unserer Abteilung

1.10 Echokardiographische Daten

Im klinischen Alltag ist die Echokardiographie das wichtigste nicht invasive bildgebende Verfahren in der Kardiologie. Bei dieser Untersuchungsmethode kommt das Bild dadurch zustande, indem hochfrequente Schallwellen die Körperoberfläche durchdringen und anschließend von gewissen Strukturen reflektiert werden [54]. Um sich mit dieser Disziplin besser vertraut zu machen, ist es von Vorteil einen Blick auf die physikalischen Grundlagen des Ultraschalls zu werfen [55].

1.10.1 Physikalische Eigenschaften des Ultraschalls

Das Prinzip der Echokardiographie beruht wie auch bei der Sonographie auf der Verwendung von Ultraschallwellen, die aufgrund von Streuung und Reflexion zu ihrer Ursprungsquelle zurückkehren. Die Phänomene der Streuung und Reflexion werden hier noch näher beschrieben.

Als Ultraschall bezeichnet man Frequenzen, die oberhalb von 20kHz (20.000 Schwingungen/s) liegen. Diese Frequenzen liegen jenseits der Wahrnehmungsgrenze des menschlichen Hörens. Der Frequenzbereich des Ultraschalls in der Echokardiographie liegt zwischen 2 und 7MHz. Der Vorteil einer hohen Sendefrequenz, wie zum Beispiel 7MHz, besteht in einer höheren Auflösung. Allerdings erreicht man damit nur eine geringe Eindringungstiefe. Verwendet man einen niederfrequenten Schallkopf erreicht man das Gegenteil; hohe Eindringungstiefe bei geringer Auflösung [56].

Ultraschall entsteht dadurch, dass sich durch eine angelegte Wechselspannung piezoelektrische Kristalle und Keramiken periodisch verformen, sodass mechanische Schwingungen entstehen. Diese Schwingungen breiten sich anschließend in einem angrenzenden Medium aus [57]. Um Schallwellen besser beschreiben zu können, werden diese durch ihre Ausbreitungsgeschwindigkeit c (in m/s), ihre Wellenlänge λ (in mm) sowie ihre Frequenz f (Hz = 1/s) beschrieben:

$$c = \lambda \times f$$

Formel 1: zur Berechnung der Ausbreitungsgeschwindigkeit c

Das Echogerät verwendet Ultraschall, der speziell auf die Geschwindigkeit von 1540m/s geeicht ist, welche die Ausbreitungsgeschwindigkeit c von Schall in Wasser, Blut und Gewebe bei Körpertemperatur darstellt [58]. Die o.g. Formel ist ebenso wichtig, um die geeignete Größe der Wellenlänge λ auszurechnen. Sind Strukturen kleiner als die

verwendete Wellenlänge, können diese nicht mehr erfasst werden [57]. Um die Phänomene des Schalls in Medien besser beschreiben zu können, bedient man sich des Begriffes der akustischen Impedanz. Die Impedanz z ist das Produkt aus der Dichte ρ Mediums und der dem Medium zugehörigen Schallgeschwindigkeit v .

$$z = \rho \times v$$

Formel 2: zur Berechnung der Impedanz z

Trifft nun ein Schallbündel auf ein homogenes Gewebe, so erfolgt eine geradlinige Fortleitung entsprechend der spezifischen Eigenschaften des durchdrungenen Gewebes [55, 59]. Wenn jedoch eine Schallwelle auf eine Grenzfläche von Medien unterschiedlicher akustischer Impedanz trifft, so können drei verschiedene Phänomene der Schwächung entstehen: Reflexion, Brechung und Streuung [58]. In Abbildung 5 werden die Phänomene grafisch dargestellt. Diese Größen sind die Grundlagen der Bildgebung, wobei speziell in der medizinischen Ultraschalldiagnostik die Brechung eine untergeordnete Rolle spielt [60, 61]. Wie bereits erwähnt wird der auftreffende Ultraschallstrahl am Gewebe entweder gestreut, reflektiert oder gebrochen. Die Reflexion und Streuung treffen auch wieder zurück auf den Schallkopf und werden somit registriert. Dieser Echoimpuls wird in ein elektrisches Signal gewandelt und verstärkt [59]. Dabei wird die Differenz von der Grenzfläche zu dem Gewebe analysiert, die sogenannte Laufzeit. Durch die Analyse der Laufzeit kann die Tiefe des abzubildenden Organes eruiert werden [59]. Des Weiteren wird die Stärke des Signals, auch als Amplitude bezeichnet, erfasst. Hierbei handelt es sich um ein Abbild akustischer Grenzflächen [56].

Letztendlich ist der Kern des Ultraschall-Gerätes ein Timer. Denn es gilt, dass die Zeit zwischen Pulsanfang und dem registrierten Signal (Δt) proportional zur Distanz (D) zwischen dem Schallkopf und der reflektierenden Struktur ist, da die Ultraschall-Geschwindigkeit durch das Blut und Gewebe konstant ist [62, 63].

$$\Delta t = 2 \times D \div c$$

Formel 3: zur Berechnung der Zeit zwischen Pulsanfang und registriertem Signal

Der gepulste Ultraschall hat eine gewisse Dauer, die auch als Pulslänge oder Pulsbreite bezeichnet wird. Die Pulslänge beschreibt zusammen mit dem Zeitintervall zwischen den Aussendungen der Wellenpakete die Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) [62].

Die Obergrenze des zeitlichen Auflösungsvermögens wird durch die PRF determiniert [58].

Treffen die Schallwellen auf eine Grenzfläche zwischen zwei Medien, so wird ein Teil dieser Schallwellenenergie reflektiert. Je größer der Unterschied zwischen den Impedanzen ist, desto größer ist die Energie der Reflexion und umso kleiner ist der Anteil der transmittierten Wellen im neuen Medium [59].

Der Unterschied zur Reflexion ist, dass an der Grenzfläche die Schallwellen nicht zurückgeworfen werden, sondern durch das Gewebe dringen. Dem Ultraschall widerfährt jedoch im neuen Medium eine Richtungsänderung [58].

Die Streuung findet man vorwiegend an „rauen“ Flächen [58]. Aus den ursprünglichen Schallstrahlen werden Teilwellen abgespaltet. Das führt zur Abschwächung der Wellen [61].

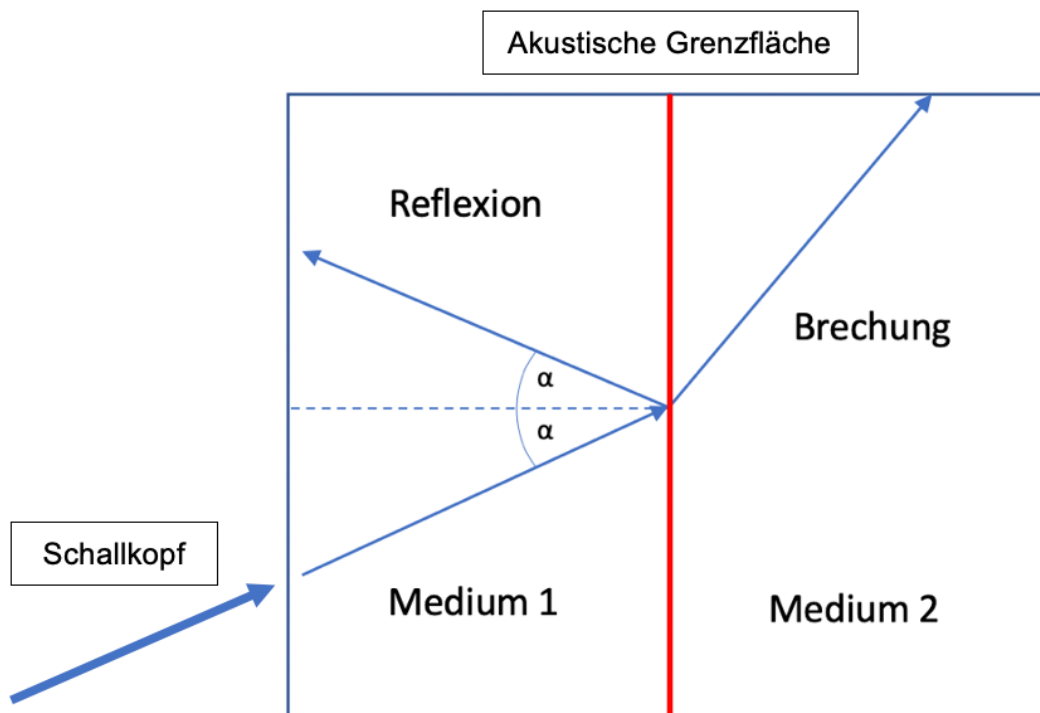


Abbildung 5: Phänomene der Schallwellenschwächung, adaptiert nach Flachskampf [59]

Speziell bei der Echokardiographie trifft man auf diverse Medien hintereinander gereiht. Es existieren Grenzflächen zwischen Blut, Muskulatur und Bindegewebe. Durchdringt nun der Ultraschall das erste Medium, so wird bereits ein großer Teil der Strahlen reflektiert, sodass dieses Gewebe auch ausreichend dargestellt werden kann. Ein weiterer Teil der Strahlen wird transmittiert und trifft mit noch ausreichender Energie auf

die nächste Grenzfläche. Somit können auch noch Echos von tieferliegenden Strukturen erkannt werden [59]. Die Folge daraus ist eine maßstabsgetreue zweidimensionale Kopie der durchschallten Region [61].

Die wichtigste Voraussetzung bei den diversen Anwendungen des Ultraschalls ist die Bündelung. Die meisten Ultraschallwandler besitzen eine aktive Fläche von mehreren Millimetern, sodass die abstrahlende Fläche größer als die Wellenlänge ist und keine Kugelwellen, sondern Schallfelder abgegeben werden [64].

1.10.2 Der M-Mode

Ergänzt man als zweite Dimension zusätzlich zum eindimensionalen B-Mode ein Zeitraster, werden bewegliche Strukturen als Wellenlinien und stationäre Strukturen als gerade Linien registriert [55].

Der M-Mode (M von „motion“, engl. Bewegung) ist die älteste noch gebräuchliche echokardiographische Technik, bei der der Schallkopf einen einzigen Schallstrahl mit hoher PRF (1000-5000/s) und damit mit einer sehr hohen zeitlichen Auflösung ($\leq 1\text{ms}$) erzeugt, sodass Strukturen im Verlauf dieses „eindimensionalen“ Strahls durch Reflexion entlang der vertikalen Achse registriert werden. Dabei werden die Amplituden der Echos in Grauwerte modifiziert. Die horizontale Achse dient als Zeitachse. Durch diese sehr rasche zeitliche Auflösung können sich schnell bewegende Strukturen wie Herzklappen sehr gut beurteilt werden. Der M-Mode dient somit zur Beurteilung der Längsbewegung der Atrioventrikularklappenebene, insbesondere zur Bestimmung der Auslenkungsamplitude des lateralen Trikuspidalrings („Tricuspid annular plane systolic Excursion“, TAPSE) und des septalen Mitralrings („Mitral annular plane systolic Excursion“, MAPSE) sowie bei der Bewertung sehr schneller mechanischer Prozesse wie Septumkontraktionsstörungen bei LSB [58, 65]. Allerdings wird der M-Mode bis auf die genannten Untersuchungen heutzutage größtenteils durch die zweidimensionale Einstellung ersetzt.

1.10.3 Der B-Mode

Basis der heutigen Ultraschalldiagnostik ist der sogenannte B-Mode (B von „brightness“, engl. Helligkeit). Durch diese Einstellung wird eine zweidimensionale Darstellung des zu untersuchenden Objekts im Ultraschall ermöglicht. Der physikalische Unterschied zum M-Mode ist, dass bei dem zweidimensionalen Verfahren nicht nur ein Strahl, sondern eine Vielzahl an Einzelstrahlen verwendet wird [58]. In diesem Modus entsteht das typische echokardiographische Bild.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Die Forschung und Weiterentwicklung der Therapie für HI-PatientInnen hat in den letzten Jahren sehr viel an Bedeutung gewonnen. Bis Mai 2016 konnten PatientInnen, die eine EF zwischen 40 bis 49% hatten, keiner eindeutigen Gruppe zugeteilt werden und befanden sich somit in einer Grauzone [66]. Wie bereits oben erwähnt, wurde in die Einteilung der HI anhand der EF neben den HFrEF- und HFpEF-PatientInnen die Gruppe der HFmrEF-PatientInnen aufgenommen. Die Antwort auf die Frage, warum die bis 2016 gängige Einteilung für HI-PatientInnen mit einer weiteren deskribierenden Gruppe ergänzt wurde, ist, dass besonders bei diesem PatientInnenkollektiv oftmals erst zu spät eine Therapie eingeleitet wurde und somit ungünstige Prognosen daraus folgten. Durch die nun genauere Charakterisierung soll es zu einem besseren pathophysiologischen Verständnis dieser Krankheitsentität kommen, sodass effektivere Therapien als auch Präventionsmaßnahmen verabreicht werden können und die Prognose sich auch deutlich verbessert [67]. Speziell in dieser Studie wurden die Auswirkungen eines LSB bei HI-PatientInnen mit eingeschränkter, als auch normaler Nierenfunktion untersucht. Bereits in zahlreichen Studien wurde diskutiert, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen einem LSB und der Mortalität bei HI besteht. In einer Studie des schwedischen HI-Registers, an der fast 15.000 HI-PatientInnen und etwa 25% mit LSB teilnahmen, wurde der Schluss gezogen, dass ein LSB ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität in allen Altersgruppen ist [68].

Stenestrand et al. haben in ihrer Studie gezeigt, dass ein LSB keine signifikanten Auswirkungen auf die 1-Jahres Mortalität bei PatientInnen mit MI hat. Ein wichtiger Punkt, der hier erwähnt werden muss, ist jedoch, dass in dieser Studie die Outcome-Daten für die 1-Jahres-Mortalität für viele Variablen einschließlich der LVEF bereinigt wurden. Da die Reduktion der systolischen LV-Funktion ein Schlüsselmerkmal der LSB ist, könnte man sich fragen, ob diese Analyse den wichtigen hämodynamischen Effekt der LSB eliminiert hat [69].

Die Zielsetzung dieser klinisch retrospektiven Studie ist daher, herauszufinden, ob es einen Unterschied bezüglich des Einflusses eines LSB auf die Mortalität bei HFrEF-PatientInnen und auch in der Gruppe der HFmrEF-PatientInnen gibt und ob zusätzlich das Vorhandensein einer Nierendysfunktion signifikante Auswirkungen auf die Sterblichkeit hat. Dabei sollen folgenden Fragen geklärt werden:

1. Gibt es einen individuellen und prognostischen Einfluss eines LSB auf die Sterblichkeit bei sowohl HFrEF- als auch HFmrEF-PatientInnen?

2. Welchen Einfluss hat die Nierenfunktion bei HFrEF- und HFmrEF-PatientInnen mit und ohne LSB bezüglich der Mortalität?
3. Wie wirkt sich das Vorhandensein eines LSB auf das Überleben in HFrEF-Subgruppen aus?

3 PatientInnen und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine klinisch retrospektive Studie, die an der Universität Würzburg durchgeführt worden ist. Insgesamt wurden 2152 HI-PatientInnen (mittleres Alter 68 ± 13 Jahre, 74,1% männlich), die sich zwischen 2009 und 2017 in unserer Abteilung vorgestellt haben, in die Studie eingeschlossen. Die Indikation zur Vorstellung zu einer echokardiographischen Untersuchung erfolgte entweder durch den behandelnden Stationsarzt oder auf Zuweisung des Hausarztes. 1011 HFmrEF-PatientInnen und 1141 HFrEF-PatientInnen erfüllten die für die Studie benötigten Einschlusskriterien in Form einer echokardiographisch festgestellten $EF < 50\%$. Auch PatientInnen, die einen Defibrillator (implantable cardioverter-defibrillator = ICD) erhalten haben, wurden in die Studie aufgenommen. Ausgeschlossen wurden insgesamt 395 PatientInnen. Von der Ausgangsstudienpopulation wurden zunächst 133 PatientInnen mit insuffizienten echokardiographischen Daten sowie 11 PatientInnen mit unzureichenden klinischen Daten ausgeschlossen. Bei der Durchführung des Follow-Ups für die eingeschlossenen PatientInnen mussten erneut 11 StudienteilnehmerInnen aufgrund von nicht durchführbaren Follow-Ups aus der Studie ausgeschlossen werden. Von den restlichen 2354 PatientInnen wurden 11 aufgrund keiner EKG-Daten sowie 189 PatientInnen, die einen Schrittmacher erhielten, ausgeschlossen. Somit verblieben für die Studie 2152 PatientInnen zur Untersuchung übrig. In Tabelle 3 werden die Ausschlusskriterien übersichtlich dargestellt.

Ausschlusskriterien	Anzahl (n)
Insuffiziente echokardiographische Daten	133
Insuffiziente klinische Daten	51
Kein klinisches Follow-Up vorhanden	11
Kein EKG vorhanden	11
Schrittmacher-Implantation	189

Tabelle 3: Ausschlusskriterien

Durch eine ausführliche Anamnese sowie körperliche Untersuchung konnten zusammen mit den zusätzlichen archivierten Akten der PatientInnen unserer Universitätsklinik Würzburg mit Hilfe des PatientInnen-Verwaltungssystems SAP GUI (ISH SAP Healthcare, Version 7.40; SAP-AG Walldorf, Deutschland) der Allgemeinzustand, Vorerkrankungen, Komorbiditäten und auch kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben werden und in einer Excel-Tabelle übersichtlich dargestellt werden. Bei Erhebung der Laborparameter wurde ein besonderes Augenmerk auf die Nierenfunktion, Entzündungsparameter sowie dem HI-Parameter NT-proBNP gelegt. Auch die Medikamentenhistorie jedes PatientInnen wurde sorgfältig in die Studie mitaufgenommen. Alle Studienteilnehmer erhielten während des Zeitraumes mehrere TTE und ein 12-Kanal-EKG. All die erhobenen PatientInnencharakteristika werden in Tabelle 4 übersichtlich dargestellt.

Alle PatientInnen wurden über 25 Monate in dem Zeitraum zwischen 2009 und 2017 nachbeobachtet. Als primäre Endpunkte wurden entweder der kardiovaskuläre Tod oder eine Herztransplantation definiert. Unter der kardiovaskulären Sterblichkeit versteht man Todesfälle, die aus einem akuten MI, plötzlichem Herztod, Tod durch HI, Tod durch Schlaganfall, Tod durch kardiovaskuläre Eingriffe, Tod durch kardiovaskuläre Blutung, Tod durch andere kardiovaskuläre Ursachen und einer Herztransplantation resultieren [70]. Die PatientInnen (n=2152) wurden in zwei Gruppen eingeteilt: PatientInnen mit einer LVEF $\leq 40\%$ in die HFrEF-Gruppe (n=1141) und PatientInnen mit einer LVEF 40-49% in die HFmrEF-Gruppe (n=1011). In diesen beiden Gruppen erfolgte erneut eine Aufteilung in PatientInnen mit LSB und PatientInnen ohne LSB. So fanden sich in der HFmrEF-Gruppe mit LSB 125 PatientInnen und in der ohne LSB 886. In der Gruppe der HFrEF-PatientInnen befanden sich 281 PatientInnen mit einem LSB und 860 PatientInnen ohne LSB. Zur besseren Übersicht dient die graphische Aufteilung der Studienpopulation in Abbildung 6. Bemerkenswert ist, dass zudem sowohl in der HFmrEF Gruppe als auch der HFREF Gruppe der durchschnittliche BMI bei etwa 27 liegt. Somit kann ein großer Teil des PatientInnen-Kollektivs der präadipösen Gruppe zugeordnet werden [71].

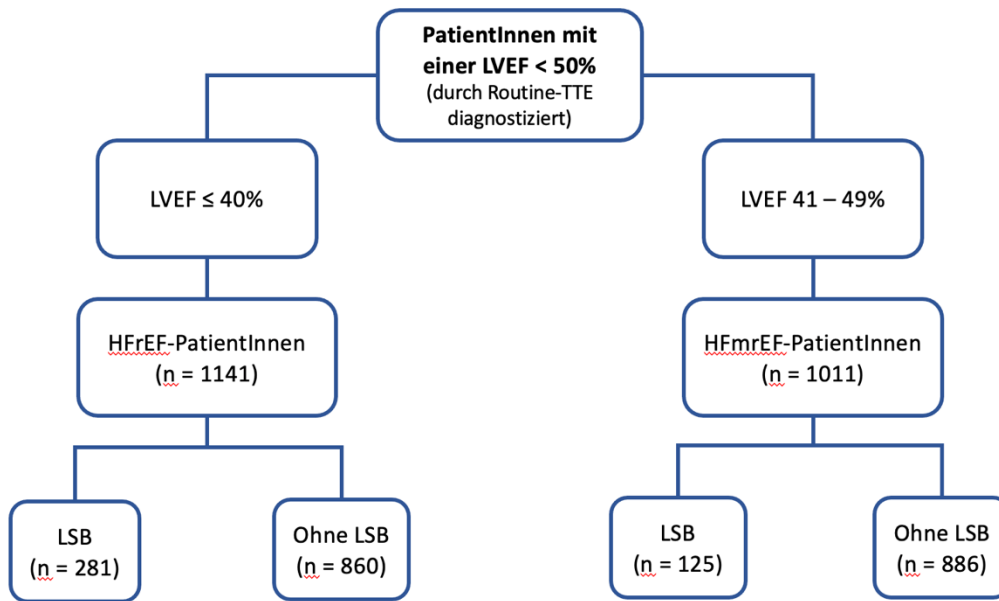


Abbildung 6: Studienpopulation mit Einteilung hinsichtlich der EF und Vorhandensein eines LSB

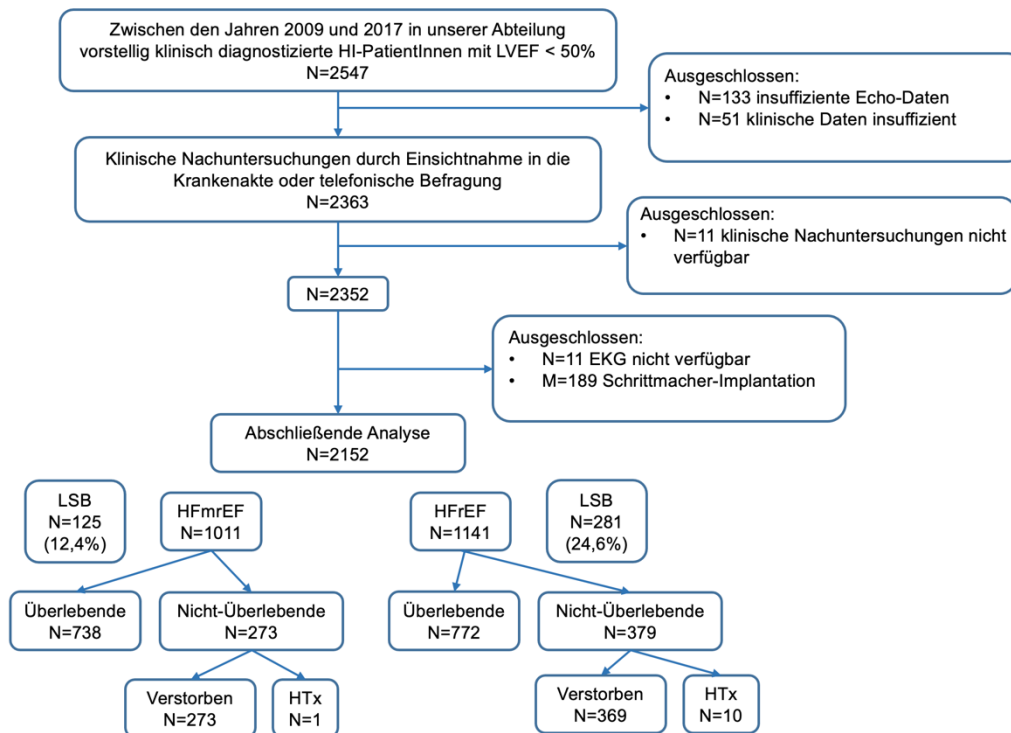


Abbildung 7: Graphische Darstellung der Rekrutierung der Studienpopulation

3.2 Ethik und Datenschutz

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse von klinisch erhobenen Daten. Daher war keine individuelle PatientInnen-Einverständniserklärung notwendig. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von einer unabhängigen Ethikkommission an der Universität Würzburg genehmigt. Die statistische Datenauswertung wurde mit Unterstützung von meinen beiden DoktorandenbetreuerInnen Dr. med. Liu Dan (Med. Klinik I UKW, Studienärztin, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI)) und Dr. med. Kai Hu (Med. Klinik I UKW, DZHI-Studienarzt) durchgeführt.

3.3 Erfassung klinischer Daten und Laborwerte

Für den Ausgangspunkt, der Baseline, des jeweiligen oder der jeweiligen PatientInnen mussten zunächst diverse Grundinformationen zusammengestellt werden. Dabei behelfen wir uns mit dem Arztbrief nach der erstmaligen Vorstellung des oder der Studienteilnehmers/-in. So konnten Angaben zu Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe direkt in die Excel-Tabelle (vgl. Tabelle 4) für die Studie übermittelt werden. Des Weiteren wurde die jeweilige komplette Krankengeschichte aufgearbeitet und auf diese Weise Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren ebenfalls in Tabelle 4 übersichtlich dargestellt werden.

3.4 Follow-Up und Endpunkte

Alle mit in der Studie eingeschlossenen PatientInnen erhielten nach einem Zeitraum von durchschnittlich 25 Monaten (13-39) in Form eines Telefoninterviews oder einer klinischen Untersuchung ein klinisches Follow-Up. Dabei wurde zuerst festgestellt, ob der jeweilige Patient noch am Leben war. Anschließend erfolgten Fragen nach dem aktuellen Befinden und ob spezifische Symptome wie Dyspnoe oder Angina Pectoris vorlagen. Des Weiteren wurde nach der aktuellen Medikation sowie nach aktuellen Arztbesuchen beziehungsweise Krankenhausaufenthalten gefragt.

Eine bereits stattgefundene Herztransplantation sowie der Tod galten als Endpunkte. Um diese Information für den oder die jeweilige/n Patient/-in zu erhalten, wurde zunächst in der SAP nach den benötigten Daten der PatientInnen, wie beispielsweise ein ambulanter Untersuchungstermin, eine Herztransplantation oder das Todesdatum gesucht. Konnten durch diese Suchmethode keine weiteren Informationen bezüglich der aktuellen Lebenssituation gefunden werden, so versuchten wir durch Telefoninterviews den oder die PatientInnen/-in oder einen Angehörigen zu erreichen. War diese Suche

ebenfalls erfolglos, so wandten wir uns an den jeweils zugehörigen Hausarzt oder die Hausärztin für eine weiterführende Auskunft. Für den Fall, dass in der Akte kein Hausarzt oder Hausärztin vermerkt worden war, beziehungsweise dieser oder diese uns auch keine weiteren Informationen geben konnte, so wandten wir uns an das Einwohnermeldeamt und erhielten letzten Endes die benötigte Auskunft zum Lebensstatus des PatientInnen.

3.5 Echokardiographische Verfahren

Die echokardiographische Untersuchung erfolgte in unserer kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikums beziehungsweise dem Deutschen Herzinsuffizienz Zentrum Würzburg in Form einer transthorakalen Standardmessung jeweils mit einem GE Vingmed Vivid 7 oder E9, Horton, Norwegen. Die Standarduntersuchungen zu den strukturellen und funktionellen Parametern des Herzens wurden gemäß den aktuellen Leitlinien für Echokardiographie der American Society of Echocardiography (ASE) der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) durchgeführt [72]. Zur Bearbeitung und Auswertung der entstandenen echokardiographischen Bilder wurde das Workstation Programm EchoPac Version 113 verwendet. Um eine präzise Berechnung der Parameter zu ermöglichen, wurden in der echokardiographischen Untersuchung Schnittbilder in der parasternalen langen sowie kurzen Achse aber auch apikale Aufnahmen zur Darstellung des Vier- und Zweikammerblicks durchgeführt. Neben diesen Aufnahmen erfolgten weitere Methoden zur Berechnung diverser Messparameter wie beispielsweise die Doppler-Untersuchung oder der M-Mode. Im Folgenden werden die erhobenen Parameter genauer beschrieben.

3.5.1 Echokardiographische Beurteilung der systolischen Funktion

Im Vergleich zu den Vorhöfen und dem rechten Ventrikel ist der linke Ventrikel der größte und muskelstärkste Hohlraum des Herzens. Es handelt sich hierbei um einen Hohlmuskel, der kegelförmig aufgebaut ist und eine halbkugelige, apikale Kappe besitzt. Dieser hat die Aufgabe, den systemischen Kreislauf durch seine Pumpfunktion mit oxygeniertem Blut adäquat zu versorgen [73].

Dadurch, dass sich im M-Mode die Dicke des interventrikulären Septums (IVSd, IVSs) und die Dicke der posterioren Wand des linken Ventrikels (LVPWd, LVPWs) in der Systole sehr gut darstellen lassen, nutzten wir diesen Modus zur morphologischen Beurteilung des linken Ventrikels und des interventrikulärem Septums [65]. Die Messung dieser Parameter wird beispielhaft in Abbildung 8 demonstriert.

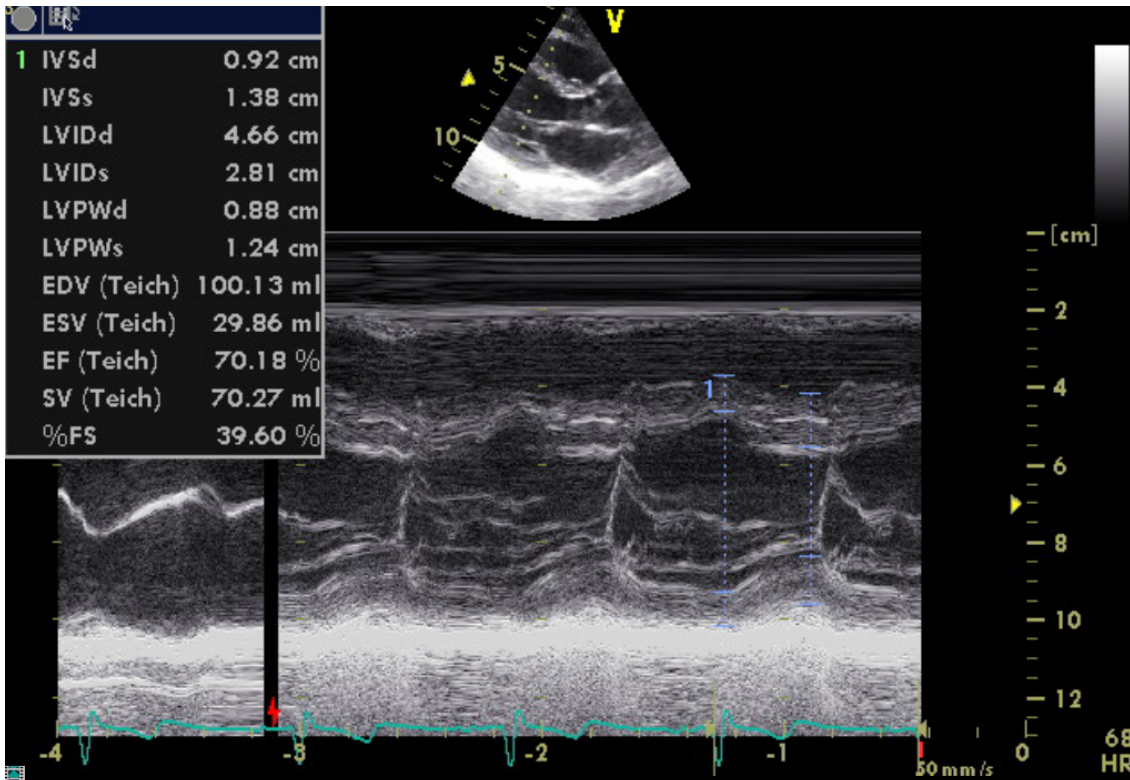


Abbildung 8: M-Mode-Messung zur Beurteilung des interventrikulären Septums und des linken Ventrikels

Zusammen mit dem enddiastolischen Diameter des linken Ventrikels (LVEDD) konnte mittels einer Formel die linksventrikuläre Masse (LVM) berechnet werden (s. Formel 4):

$$LV\ mass\ (g) = 0,8 \times [1,04 \times (LVEDD + LVPWd + IVSd)^3 - (LVEDD)^3] + 0,6$$

Formel 4: zur Berechnung der linksventrikulären Masse (LVM)

Wichtig bei der morphologischen Beurteilung des linken Ventrikels war jedoch, das Ergebnis dieser Berechnung ins Verhältnis zur Körperoberfläche des oder der jeweiligen PatientIn zu setzen, um dadurch den linksventrikulären Massenindex zu erhalten (LVMI). Um die globale systolische Funktion des linken Ventrikels der PatientInnen näher beurteilen zu können, wurde die LVEDV und LVESV im EchoPac-Programm gemessen. Diese beiden Parameter werden benötigt, um einen der wichtigsten Parameter zur Beschreibung einer systolischen HI zu berechnen. Dabei handelt es sich um die EF. Für diese Messung benötigt man sowohl einen Vierkammer- als auch einen Zweikammerblick. In beiden Bildeinstellungen wird das Cavum des linken Ventrikels entlang der Endokardkonturen enddiastolisch und endsystolisch markiert und die lange Achse bestimmt. Dieses Vorgehen wird in Abbildung 9 und Abbildung 10 gezeigt. Das

Programm EchoPac misst aus diesen Messungen eine Fläche planimetrisch aus. Mittels Scheibchensummationsmethode nach Simpson biplane kann aus der gemessenen Fläche das linksventrikuläre enddiastolische (LVEDV) und endsystolische (LVESV) Volumen berechnet werden.

Die EF berechnet sich somit aus der Differenz aus LVEDV und LVESV geteilt durch LVEDV:

$$LVEF[\%] = \frac{LVEDV - LVESV}{LVEDV} \times 100$$

Formel 5: zur Berechnung der LVEF

Durchschnittlich befinden sich enddiastolisch 100ml im linken Ventrikel, von denen in der Systole über 60% ausgeworfen werden (normale EF). In der Diastole wird der linke Ventrikel durch den linken Vorhof über die Mitralklappe erneut mit Blut gefüllt und es erfolgt die nächste systolische Ejektion [73].

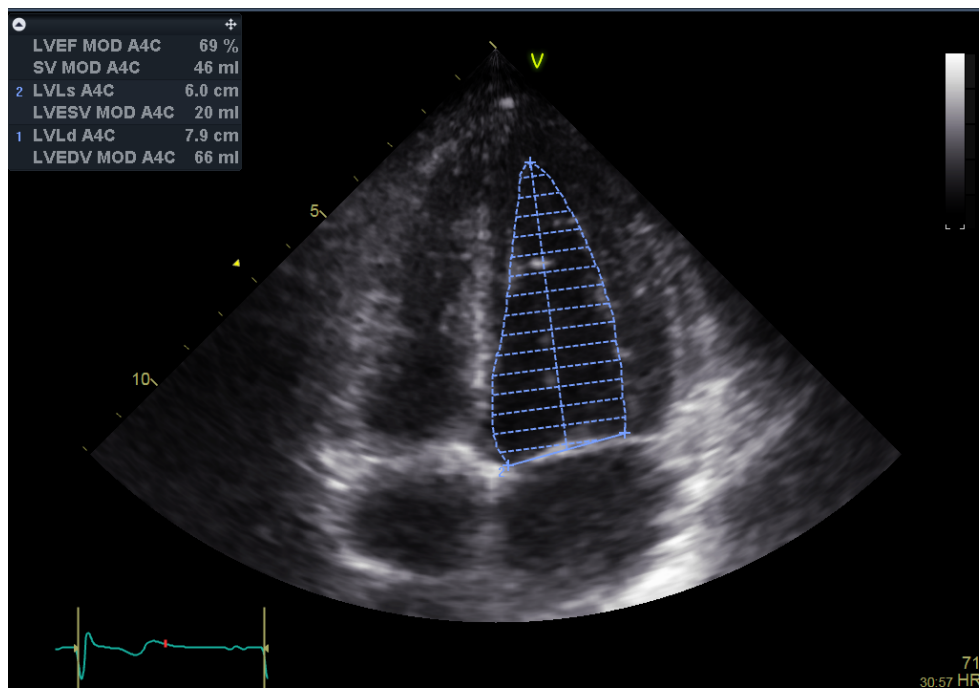


Abbildung 9: Biplane-Messung im Vierkammerblick

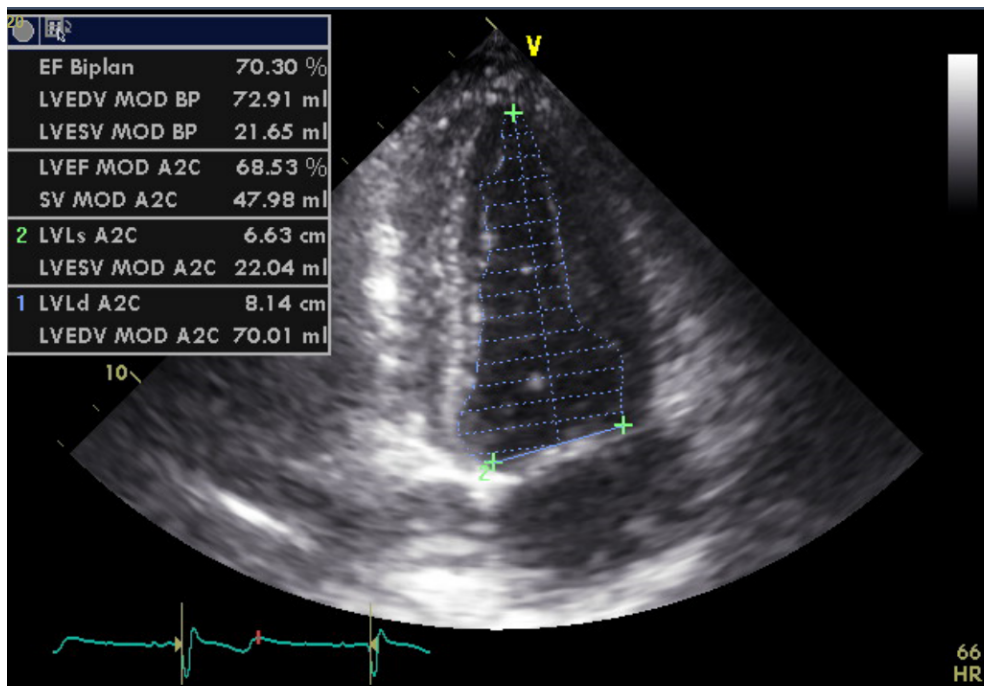


Abbildung 10: Biplane-Messung im Zweikammerblick

Allerdings muss für die Berechnung der EF wie bereits erwähnt, die LVEDV und LVESV gemessen oder visuell beurteilt werden. Diese Bestimmung kann unterschiedlich komplex sein und kann daher auch mit unterschiedlicher Genauigkeit verarbeitet werden [73]. Aus diesem Grund hat sich im klinischen Alltag vorwiegend eine weitere Methode etabliert, um die systolische linksventrikuläre Funktion zu messen: Dabei handelt es sich um die modifizierte Bestimmung der Volumina mittels Scheibchensummation nach Simpson biplane. Im Vergleich zu anderen Methoden ist diese bei unregelmäßig geformten Ventrikeln die präziseste. Das Procedere besteht aus Umfahrung der enddiastolischen und -systolischen Ventrikelkonturen und einer anschließenden Berechnung der Volumina durch das Echogerät [73].

Eine weitere Möglichkeit zur Messung der linksventrikulären Funktion ist die zirkumferenzielle Verkürzungsfraction. Diese berechnet sich aus dem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) und dem linksventrikulären systolischen Durchmesser (LVESD). Die Verkürzungsfraction korreliert mit der EF. Allerdings sollte man beachten, dass die Normwerte hier bei $> 25\%$ liegen und somit nur die Hälfte im Vergleich zu den Normwerten der EF betragen [73].

3.5.2 Echokardiographische Beurteilung der diastolischen Funktion

Die Diastole wird auch als Füllungsphase der Ventrikel bezeichnet. Durch den Schluss der Aortenklappe beginnt der Ventrikel sich zu relaxieren. Durch die isovolumetrische Relaxation sinkt der intraventrikuläre Druck, sodass ein Druckgefälle zwischen Vorhof und Ventrikel entsteht. Durch den höheren Druck des Vorhofs öffnet sich die Mitralklappe und es entsteht ein Blutfluss von dem linken Vorhof in den linken Ventrikel. Diese passive Füllung ist zunächst sehr schnell und flacht anschließend ab. Kurz vor dem Übergang zur Systole erfolgt eine aktive Füllungsphase, welche durch die Kontraktion der Atrien entsteht. Ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der diastolischen Funktion ist die E/A-Ratio. Mit diesem Verhältnis kann das diastolische transmitrale Flussgeschwindigkeitsprofil bestimmt werden. Zur Berechnung dieser diastolischen Einflussströme wird im apikalen Vierkammerblick ein gepulstes Dopplerspektrum (PW-Doppler) verwendet. Mit dieser Methode können zwei Peaks, wie in Abbildung 11 dargestellt, detektiert werden. Der erste Peak, als E-Welle (E von „early“, engl. früh) bezeichnet, widerspiegelt die frühdiastolische passive schnelle Füllung des Ventrikels und der zweite Peak, die A-Welle (A von „atrial“, engl. Vorhof), zeigt die späte aktive Füllung durch Vorhofkontraktion. Aus diesen beiden Werten kann die E/A-Ratio berechnet werden und mit dieser die diastolische Füllung in verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Normalerweise ist der E-Peak, der die passive Füllung des Ventrikels widerspiegelt, deutlich größer als der A-Peak, der die aktive atriale Kontraktion abbildet. Im Alter nimmt die Fähigkeit des Myokards sich während der Diastole zu relaxieren ab, sodass die passive Füllung (E-Peak) abnimmt und die Füllung des Ventrikels hauptsächlich durch die aktive Vorhofkontraktion gewährleistet wird [74].

Insgesamt wird die diastolische Funktion in vier Kategorien eingeteilt: die normale diastolische Funktion ($E/A > 1$), die diastolische Abnormität (umgekehrtes E/A-Verhältnis (< 1) und verlängerte Dezelerationszeit), das pseudonormale E/A-Verhältnis ($E/A > 1$) und die restriktive Funktionsstörung. Bei dem pseudonormalen E/A-Verhältnis handelt es sich um einen Übergang zur restriktiven Funktionsstörung. Bei der Diagnostik sollte man in diesem Fall zusätzlich die Pulmonalvenengeschwindigkeit messen, um diese von einer normalen diastolischen Funktion abgrenzen zu können. Zudem konnte bei dieser Messmethode noch die Dezelerationszeit berechnet werden. Dieser Parameter beschreibt die Zeit vom Maximum bis zum Minimum der Senkung der E-Welle [75]. Durch die Dezelerationszeit können diverse Rückschlüsse gezogen werden. So deutet beispielsweise eine kurze Dezelerationszeit ($< 150\text{ms}$) auf einen steifen linken Ventrikel

in der mittleren bis späten Diastole hin [76]. Abbildung 11 zeigt einen normalen Verlauf der Füllungsphase des linken Ventrikels.

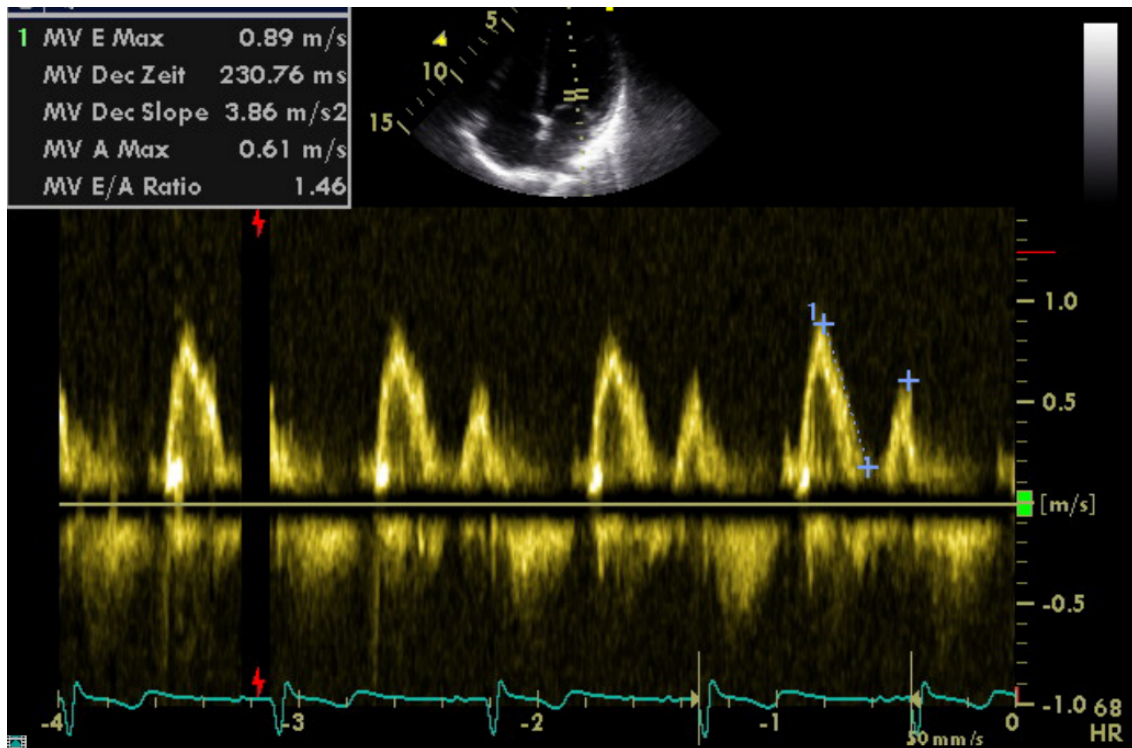


Abbildung 11: Darstellung der diastolischen Füllungsströme mittels PW-Doppler

Ein weiterer diagnostischer Schritt in der echokardiographischen Beurteilung der diastolischen Funktion ist die Verwendung eines gepulsten Gewebedopplers. Dank dieses Parameters kann die Geschwindigkeit des Myokardgewebes um die Mitralklappe während der schnellen Füllung (e') gemessen werden. Setzt man diesen Funktionsparameter wiederum in das Verhältnis zur maximalen frühdiastolischen transmitralen Blutflussgeschwindigkeit (E/e'), so kann der linksventrikuläre Füllungsdruck abgeschätzt werden [74, 75]. Falls der Grenzwert von 14 für gemittelte-septal-laterale Werte überschritten ist, so kann davon ausgegangen werden, dass der linksventrikuläre Füllungsdruck erhöht ist. Ein E/e' Wert hingegen von <8 schließt einen erhöhten Druck nahezu aus [76]. Abbildung 12 zeigt ein normales Verhältnis von E/e' .

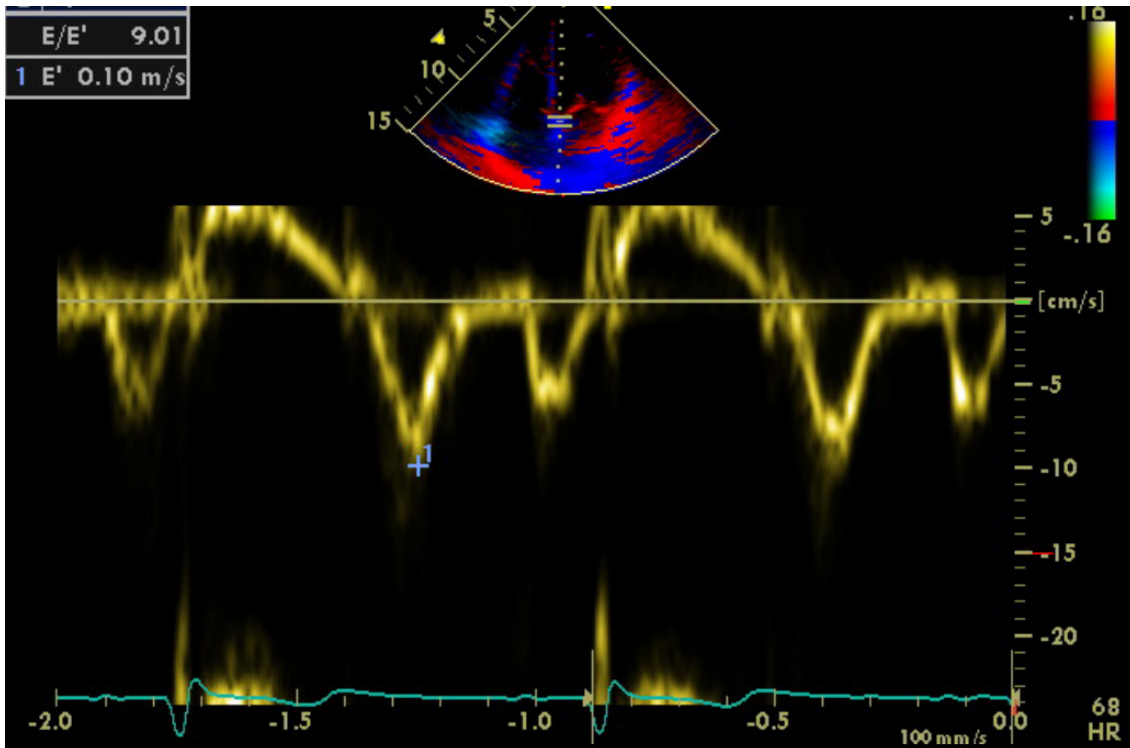


Abbildung 12: Messung der Geschwindigkeit des Mitralklappenringes mittels Gewebe-Doppler-Echokardiographie

Ebenfalls hat sich gezeigt, dass das linksatriale Volumen (LAV) bei Patientinnen mit diversen Herz-Kreislauf-Erkrankungen aussagekräftige prognostische Informationen liefert. Gemäß den aktuellen Leitlinien der American Society of Echocardiography wird empfohlen, die Messung entweder mit der Simpson-Methode oder der Flächenlängenmethode unter Verwendung der apikalen Vierkammer- und Zweikammeransichten durchzuführen [77]. Dabei wird das LAV für die Körperoberfläche („BSA“, engl. Body Surface Area) korrigiert (LAVi) [78]. Maheshwari et. al. konnten mit ihrer Studie zeigen, dass sowohl PatientInnen mit fortgeschrittener linksventrikulärer systolischer als auch diastolischer Funktionsstörung einen signifikant höheren LAVi haben und dieser Parameter somit nützlich für Diagnostik und Risikostratifizierung sein kann [79].

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

Formel 6: zur Berechnung des linksatrialen Volumens

3.5.3 Echokardiographische Parameter zur Beurteilung des rechten Herzens

Die Beurteilung der Morphologie des rechten Ventrikels erfolgte anhand der Berechnung der Größe des Ventrikels. Dabei fanden zwei Messungen statt. Zum einen wird der Abstand zwischen Klappenebene und Apex berechnet und zum anderen der Durchmesser auf Höhe der Mittellinie zwischen Apex und Trikuspidalklappenebene bestimmt. Um die Fläche des rechten Atriums zu erhalten, wurden die Umrisse des Vorhofs, ähnlich wie bei der Biplane-Messung, mit dem Cursor nachgefahren. Ein weiterer wichtiger Parameter in der echokardiographischen Diagnostik zur Bewertung der Funktion des rechten Ventrikels, der Trikuspidalklappe sowie dem Allgemeinzustand des rechten Herzens ist der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP). Berechnet wird dieser mit der vereinfachten Bernoulli-Gleichung in Addition mit dem geschätzten Druck im rechten Vorhof (RAP). Die Geschwindigkeit v liefert dabei der Funktionsparameter, der die Regurgitationsgeschwindigkeit des Blutvolumens aus dem rechten Ventrikel in Richtung Vorhof beschreibt (TRV_{max} , engl. maximum tricuspid regurgitant velocity). Ein Rückfluss in den Ventrikel deutet am ehesten für eine undichte Trikuspidalklappenebene hin und somit auf eine Volumenbelastung des rechten Herzens.

$$\Delta p(sPAP) = 4 * v^2 + RAP$$

Formel 7: zur Berechnung des sPAPs [80]

Somit können durch diese Parameter Auffälligkeiten in der Hämodynamik sowie Begleiterkrankungen wie beispielsweise ein Lungenödem oder eine pulmonale Hypertonie erkannt werden. Der sPAP kann auch in Ruhe zur Beurteilung des linksventrikulären Füllungsdrucks herangezogen werden [80].

3.6 Statistische Untersuchungen

Die in dieser Studie erhobenen Daten konnten von Dan Liu (Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter. Nordbeck, Universitätsklinikum Würzburg und Comprehensive Heart Failure Center Würzburg) mit Hilfe der Software SPSS der Firma International Business Machines Corporation ausgewertet werden. Das Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ (p-Wert $<0,05$) wurde bei allen statistischen Berechnungen verwendet. Lag die Irrtumswahrscheinlichkeit $<5\%$, konnte der Test als signifikant angesehen werden. Die in den Tabellen einsehbaren Ergebnisse wurden als Mittelwerte mit positiver und negativer Standardabweichung angegeben. Um die zu untersuchenden Gruppen miteinander korrekt statistisch vergleichen zu können, wurden zur Erstellung der

Überlebensanalyse und deren Vergleich die Kaplan-Meier-Methode angewendet. Bei der genaueren Analyse der Risikofaktoren in Bezug auf die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Sterblichkeit wurden Cox-Regressionsanalysen eingesetzt, um weitere mögliche Einflussfaktoren zu erkennen. Die Hazard-Ratio (HR) wurde mit einem 95% Konfidenzintervall (CI) berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Charakteristika der Studienpopulation

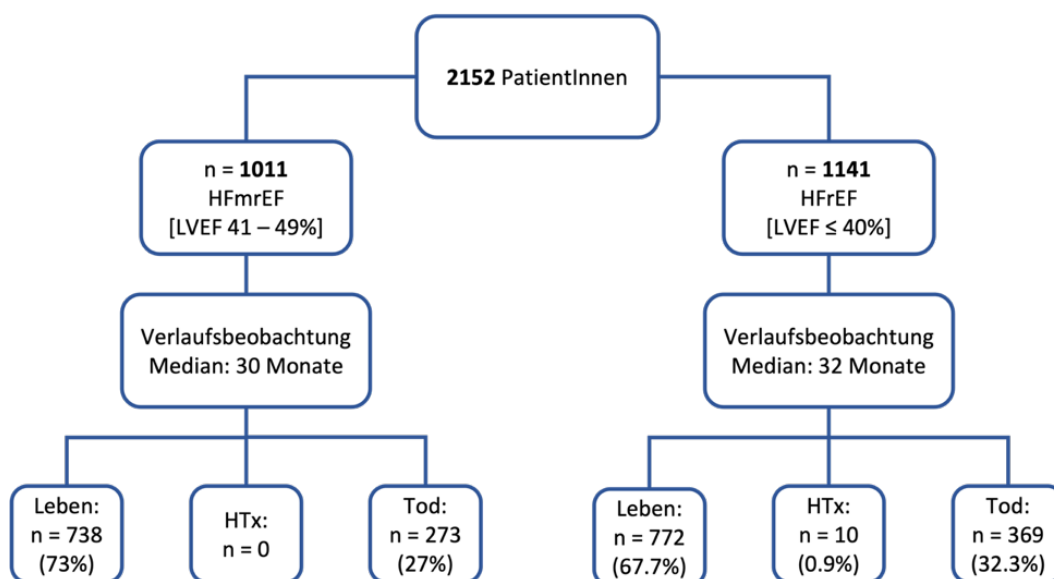


Abbildung 13: Studienverlauf mit Endpunkten

Insgesamt wurden 2152 PatientInnen in diese Studie eingeschlossen. 1011 PatientInnen wurden dabei der HFmrEF-Gruppe und 1141 PatientInnen der HFrEF-Gruppe zugeteilt. Die Nachbeobachtungszeit lag in der Gruppe der HFmrEF-PatientInnen im Durchschnitt bei 30 Monaten und bei HFrEF-PatientInnen bei 32 Monaten. Bei genauerer Betrachtung der HFmrEF-Gruppe waren nach der Beobachtungszeit von den 1011 PatientInnen noch 738 (73%) am Leben. In der HFrEF-Gruppe lebten nach Abschluss der Beobachtung noch 772 (67,7%), 10 PatientInnen erhielten eine Herztransplantation (HTx) (0,9%) und 369 (32,3%) sind verstorben. Abbildung 13 veranschaulicht den Ablauf der Verlaufsbeobachtung.

In Tabelle 4 werden die Grundcharakteristika der beiden zu vergleichenden Gruppen HFmrEF und HFrEF dargestellt. Im oberen Teil der Tabelle kann man Daten, wie die Anzahl der PatientInnen, das Alter, Geschlecht und Gewicht begutachten. Anschließend

werden kardiologische Risikofaktoren sowie Komorbiditäten unter den Gruppen miteinander verglichen. Im unteren Teil werden Labordaten sowie Parameter der EKG-Auswertung dargestellt.

Grundcharakteristika der Studiengruppen wie Alter, Geschlecht und Körpergewicht zeigten im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede. Bei Betrachtung des Body-Mass-Index (BMI) konnte kein signifikanter Unterschied erhoben werden. Allerdings befinden sich in beiden Gruppen die durchschnittlichen Werte oberhalb der oberen Grenze des Normbereichs und können somit zur präadipösen Gruppe gezählt werden [71]. Der BMI der HFmrEF-Gruppe lag durchschnittlich bei $27,6\text{kg/m}^2 (\pm 5,1)$ und in der HFrEF-Gruppe bei $27,3\text{kg/m}^2 (\pm 5,2)$. In beiden zu untersuchenden Gruppen war das Durchschnittsalter sehr ähnlich, in der HFmrEF-Gruppe lag es bei 69 (± 13) Jahren und in der HFrEF-Gruppe waren die PatientInnen durchschnittlich 68 (± 13) Jahre alt ($p=0,117$). Der prozentuale Anteil des männlichen Geschlechts lag in der HFmrEF-Gruppe bei durchschnittlich 72,5% und in der HFrEF-Gruppe bei 75,7% ($p=0,088$). Ein direkter Vergleich der HFmrEF-Gruppe mit der HFrEF-Gruppe ergab einen signifikanten Unterschied in der NYHA-Gruppenverteilung: 254 PatientInnen in der HFmrEF-Gruppe und 470 PatientInnen in der HFrEF-Gruppe wiesen ein NYHA-Stadium III oder IV auf (25,1% vs. 41,2%, $p<0,001$).

Informationen zur Verteilung der Komorbiditäten und kardialen Risikofaktoren können ebenfalls der Tabelle 4 entnommen werden. In der Kohorte der HFrEF-PatientInnen war der prozentuale Anteil an PatientInnen mit Diabetes (32,6% vs. 27,6%, $p=0,012$) signifikant erhöht. In Bezug auf den jeweiligen prozentualen Anteil an PatientInnen mit KHK, konnte für beide Gruppen eine ähnliche Verteilung festgestellt werden. Sowohl in der HFmrEF- als auch in der HFrEF-Gruppe waren ungefähr 60% an einer KHK erkrankt (59,1% vs. 55,5%, $p=0,095$). Im Gegensatz dazu war der Anteil der PatientInnen in der Gruppe der HFmrEF-PatientInnen, die eine PCI erhielten, im Vergleich zur Gruppe der HFrEF-PatientInnen jedoch signifikant erhöht (35,5% vs. 28,7%, $p=0,001$). Bei genauerer Betrachtung weiterer Komorbiditäten war auch der Anteil der PatientInnen der HFrEF-Gruppe mit einer Hyperurikämie im Vergleich zu dem Anteil der PatientInnen der HFmrEF-Gruppe signifikant erhöht (12,4% vs. 9,4%, $p=0,028$). Bei einem genaueren Blick auf die Komorbidität der Hypertonie fällt auf, dass auch hier in beiden Gruppen zwei Drittel erkrankt sind. Alle weiteren kardialen Risikofaktoren sowie Begleiterkrankungen weisen in beiden Gruppen einen ähnlichen Anteil auf.

In unserer Studie wurden sämtliche verfügbaren Laborwerte analysiert. Bei der Auswahl konzentrierten wir uns vorwiegend auf Laborwerte zur Beurteilung der Nieren- und Herzfunktion mittels kardialer Marker.

Bei genauerer Betrachtung der untersuchten Laborparameter konnten vier signifikante Unterschiede herausgearbeitet werden. Zum einen war in der Gruppe der HFrEF-PatientInnen im Vergleich zur HFmrEF-Kohorte das Kreatinin signifikant erhöht (1,13mg/dl vs. 1,09mg/dl, $p=0,005$) und zum anderen in derselben Gruppe die eGFR signifikant niedriger (64ml/min/1.73m² vs. 67ml/min/1.73m², $p=0,024$). Auch die Harnsäure war in der HFrEF-Gruppe signifikant erhöht (7,1mg/dl vs. 6,3mg/dl, $p<0,001$). Die Leistung der Nierenfunktion war somit bei HFrEF-PatientInnen als bei HFmrEF-PatientInnen deutlich schlechter. Des Weiteren war ebenfalls in der HFrEF-Gruppe das NT-proBNP im Vergleich zur HFmrEF-Gruppe signifikant erhöht (3066/ml vs. 1595/ml, $<0,001$). Allerdings sollte erwähnt werden, dass das NT-proBNP lediglich bei 889 PatientInnen (41,3% der Studienpopulation) gemessen wurde. Der Anteil der für NT-proBNP gemessenen PatientInnen kann Tabelle 4 entnommen werden.

Bei der HI-assoziierten Medikation fällt auf, dass im direkten Vergleich bei allen in der Tabelle 4 dargestellten Medikamentengruppen ein signifikanter Unterschied zu sehen ist. PatientInnen der HFrEF-Gruppe nahmen prozentual mehr Medikamente ein als PatientInnen der HFmrEF-Gruppe. In beiden Studiengruppen nahmen mehr als zwei Drittel der Teilnehmer Beta-Blocker (80,6% vs. 89%, $p<0,001$) und ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorblocker (79,7% vs. 85,2%, $p<0,001$) ein. In der HFmrEF-Gruppe nahmen lediglich 25,1% (n=254) regelmäßig Aldosteronrezeptorantagonisten ein. Hingegen nahmen 51,9% (n=592) der PatientInnen in der HFrEF-Gruppe regelmäßig dieses Medikaments ein ($p<0,001$). Auch gab es bei der Einnahme der Schleifendiuretika eine größere prozentuale Differenz zwischen den beiden zu untersuchenden Gruppen. In der HFmrEF-Gruppe lag der prozentuale Anteil der Schleifendiuretika-Einnahme bei 51,4% und in der HFrEF-Gruppe bei 70,4% ($p<0,001$).

Ein weiterer signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden HI-Gruppen in Bezug auf die Baselinecharakteristika lässt sich bei der Beurteilung des EKGs der PatientInnen finden. Der direkte Vergleich lässt sich ebenfalls aus Tabelle 4 entnehmen. Denn mit einem Signifikanzniveau von $<0,001$ konnte ein Anteil von 24,6% (n=281) in der HFrEF-Gruppe und im Gegensatz dazu bei der HFmrEF-Gruppe nur ein Anteil von 12,4% (n=125) mit einem LSB nachgewiesen werden. Folglich war die durchschnittliche QRS-Dauer bei den HFrEF-PatientInnen mit 116ms (± 27 ms) signifikant länger als bei den

HFmrEF-PatientInnen mit einer QRS-Dauer von 109ms (116ms vs. 109ms, $p < 0,001$). Allerdings muss auch hier erwähnt werden, dass nicht alle Studienteilnehmer ein EKG erhalten haben, sondern in der HFmrEF-Gruppe ein prozentualer Anteil von 21,2% ($n=214$) und in der HFrEF-Gruppe von 78,5% ($n=896$).

	HFmrEF	HFrEF	P-Wert
Anzahl, n	1011	1141	
Alter (Jahre)	69±13	68±13	0,117
Geschlecht männlich [n (%)]	733 (72,5)	864 (75,7)	0,088
BMI (kg/m ²)	27.6±5,1	27.3±5,2	0,135
NYHA-Klasse III-IV [n (%)]	254 (25,1)	470 (41,2)	<0,001
Kardiologische Risikofaktoren und Komorbiditäten (n (%))			
Übergewicht	396 (39,2)	419 (36,7)	0,243
Vorhofflimmern	330 (32,6)	393 (34,4)	0,377
Hypertonie	692 (68,4)	769 (67,4)	0,603
Diabetes	279 (27,6)	372 (32,6)	0,012
Hyperlipidämie	313 (31,0)	364 (31,9)	0,638
Hyperurikämie	95 (9,4)	141 (12,4)	0,028
KHK	597 (59,1)	633 (55,5)	0,095
PCI	359 (35,5)	328 (28,7)	0,001
Koronararterieller Bypass	159 (15,5)	179 (15,7)	0,919
Schlaganfall/TIA	90 (8,9)	96 (8,4)	0,687
COPD	194 (19,2)	246 (21,6)	0,173
Nierendysfunktion [eGFR <60ml/min/1,73m ²]	397 (39,3)	493 (43,2)	0,064
Anämie	568 (56,2)	620 (54,3)	0,391
Laboruntersuchungen			
Kreatinin [mg/dl]	1,09 (0,90-1,39)	1.13 (0,92-1,47)	0,005
eGFR [ml/min/1,73m ²]	67 (50-84)	64 (47-81)	0,024
C-reaktives Protein [mg/dl]	0,88 (0,26-3,01)	0,83 (0,27-2,54)	0,588
Harnsäure [mg/dl]	6,3 (5,1-7,9)	7.1 (5,6-8,8)	<0,001
Hämoglobin [g/dl]	13,0 (11,3-14,4)	13.2 (11,6-14,5)	0,058
NT-proBNP [pg/ml] n=898	1595 (621-4997) n=343	3066 (1190-7697) n=546	<0,001
HI-assoziierte Medikation			
Beta-Blocker	815 (80,6)	1016 (89,0)	<0,001
ACE-Hemmer/AT-I- Rezeptorantagonisten	806 (79,7)	972 (85,2)	<0,001
Aldosteronrezeptorantagonisten	254 (25,1)	592 (51,9)	<0,001
Digoxin	114 (11,3)	203 (17,8)	<0,001
Schleifendiuretika	520 (51,4)	803 (70,4)	<0,001
EKG			
LSB	125 (12,4)	281 (24,6)	<0,001
RSB	66 (6,5)	93 (8,2)	0,151
QRS-Dauer [ms] n=214	109±23 n=214	116±27 n=896	<0,001

Tabelle 4: Baseline Charakteristika

4.2 Spezifische Analyse der HFmrEF- und HFrEF-Teilpopulation

4.2.1 Echokardiographische Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die bei der Echokardiographie gewonnenen Ergebnisse näher beschrieben und verglichen. Innerhalb der zu untersuchenden Gruppen erfolgte ein weiterer Vergleich zwischen PatientInnen mit LSB und PatientInnen ohne LSB. In Tabelle 5 werden die echokardiographischen Parameter der HFmrEF-Subgruppen und in Tabelle 6 die Parameter der HFrEF-Subgruppen untereinander verglichen. Bei den in den Klammern zu vergleichenden Parametern steht im Folgenden zuerst der Wert für PatientInnen ohne LSB und anschließend der Wert für PatientInnen mit LSB.

Außer einer größeren septalen MAPSE der HFmrEF-PatientInnen ohne LSB (7,8mm vs. 7,2mm, $p=0,019$) ließen sich keine signifikanten Diskrepanzen zwischen beiden HFmrEF-Subgruppen finden.

Hingegen konnten bei der genaueren Analyse der HFrEF-PatientInnen mit und ohne LSB signifikante Unterschiede festgestellt werden (vgl. Tabelle 6). Der LVEDD (58mm vs. 60mm, $p<0,001$) sowie die Masse des linken Ventrikels in Relation zum Körpergewicht (LVMI) (113g/m^2 vs. 123g/m^2 , $p<0,001$) waren bei HFrEF-PatientInnen mit LSB signifikant größer. Ebenfalls zeigte sich im Subgruppenvergleich bei der septalen MAPSE ein signifikanter Unterschied (6,3mm vs. 5,8mm, $p<0,001$). Ein weiterer signifikanter Unterschied in Bezug auf die linksventrikuläre diastolische Funktion zeigte sich bei dem E/E'-Quotienten (21 vs. 24, $p=0,007$). Die Untersuchungen des rechten Herzens bei HFrEF-PatientInnen zeigten, dass die Fläche des rechten Atriums (RAA, $20\pm 7\text{cm}^2$ vs. $18\pm 6\text{cm}^2$, $p=0,002$) bei PatientInnen ohne LSB signifikant größer war. Der letzte hier genannte signifikante Unterschied war, dass PatientInnen mit einem LSB in der HFrEF-Gruppe eine signifikant schlechtere Auswurfsleistung des Herzens (LVEF, 30% vs. 28%, $p<0,001$) besaßen.

HFmrEF	Gesamt	ohne LSB	mit LSB	p-Wert
Anzahl	1011	886	125	
Linksventrikuläre Morphologie				
LVEDD [mm]	52±7	52±7	52±7	0,723
IVSd [mm]	10,2±2,1	10,1±2,0	10,3±2,2	0,530
LVPWd [mm]	9,7±1,9	9,7±1,9	9,9±1,9	0,215
LVMi [g/m ²]	102±31	102±31	104±31	0,393
Linksventrikuläre Funktion				
LVEF (%)	45±3	45±3	45±3	0,607
MAPSE (septal) [mm]	7,7±2,5	7,8±2,5	7,2±2,2	0,019
MAPSE (lateral) [mm]	10,2±2,8	10,2±2,8	10,1±2,9	0,595
Linksventrikuläre diastolische Funktion				
LAVi [ml/m ²]	40±21	40±22	39±15	0,682
E/E´	17,7±9,6	17,7±9,7	17,9±8,6	0,821
DD grade [n (%)]				0,759
I	369 (36,8)	322 (36,5)	47 (38,2)	
II	463 (46,1)	404 (45,9)	59 (48,0)	
III	171 (17,0)	154 (17,5)	17 (13,8)	
Rechtsherzfunktion				
TAPSE [mm]	18,7±5,4	18,6±5,4	18,9±5,5	0,549
RVD [mm]	28±7	28±7	27±8	0,114
RAA [cm ²]	18±6	18±6	18±7	0,422
sPAP [mmHg]	35±14	35±14	33±13	0,074

Tabelle 5: echokardiographische Charakteristika der HFmrEF-PatientInnen

HFrEF	Gesamt	ohne LSB	mit LSB	p-Wert
Anzahl	1141	860	281	
Linksventrikuläre Morphologie				
LVEDD [mm]	59±9	58±9	60±9	<0,001
IVSd [mm]	9,6±2,1	9,6±2,1	9,6±2,1	0,988
LVPWd [mm]	9,4±1,9	9,3±1,9	9,5±2,0	0,163
LVMi [g/m ²]	116±35	113±34	123±35	<0,001
Linksventrikuläre systolische Funktion				
LVEF [%]	30±7	30±7	28±7	<0,001
MAPSE_septal [mm]	6,2±2,2	6,3±2,2	5,8±2,3	<0,001
MAPSE_lateral [mm]	8,4±2,7	8,4±2,6	8,2±2,8	0,228
Linksventrikuläre diastolische Funktion				
LAVi [ml/m ²]	44±20	44±20	46±18	0,202
E/E´	22±12	21±11	24±12	0,007
DD grade [n (%)]				0,092
I		223 (26,4)	59 (21,4)	
II		365 (43,2)	139 (50,4)	
III		257 (30,4)	78 (28,3)	
Rechtsherzfunktion				
TAPSE [mm]	16±5	16±5	16±5	0,908
RVD_mid [mm]	29±9	29±9	28±9	0,102
RAA [cm ²]	20±7	20±7	18±6	0,002
sPAP [mmHg]	38±15	38±15	38±15	0,628

Tabelle 6: echokardiographische Charakteristika der HFrEF-PatientInnen

Die nächsten drei folgenden Kapitel sollen die Ergebnisse der Hauptfragestellungen näher beschreiben. Zunächst wird näher auf den LSB als Einflussfaktor eingegangen und anschließend werden die Ergebnisse mit Berücksichtigung der Nierenfunktion dargestellt.

4.3 Linksschenkelblock als Einflussparameter auf das Langzeitüberleben

Im Folgenden soll der Einfluss des LSB auf sowohl die HFmrEF- als auch die HFrEF-PatientInnen hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Sterblichkeit genauer analysiert werden. Diese Untersuchung lieferte zugleich unter anderem das Hauptthema dieser Arbeit. In Tabelle 7 werden die Ergebnisse anschaulich dargestellt und in Abbildung 14 und Abbildung 15 werden die Überlebensanalysen in Form von Kaplan-Meier-Kurven bei HFrEF-PatientInnen zum einen für die Gesamtmortalität und zum anderen für den kardiovaskulären Tod graphisch dargestellt. Abbildung 16 und Abbildung 17 demonstrieren ebenfalls in Form von Kaplan-Meier-Kurven die Überlebensanalysen für HFmrEF-PatientInnen. Die kardiovaskuläre Mortalität bezieht sich auf Todesfälle durch akuten MI, plötzlichen Herztod, Tod durch HI, Tod durch Schlaganfall, Tod durch Herz-Kreislauf-Operationen, Tod durch Herz-Kreislauf-Blutungen, Tod durch andere kardiovaskuläre Ursachen und Herztransplantation.

	Gesamt	Ereignisse	Rate (%)	p-Wert	Unadj. HR (95% CI)	p-Wert	Adjust. HR (95% CI)	p-Wert	Überlebensrate (%)
HFmrEF-Gruppe									
Gesamtmortalität									
kein LSB	886	237	26,7						73,3
LSB	125	36	28,8	0,629	1,172 (0,825-1,665)	0,376			71,2
Kardiovaskuläre Sterblichkeit									
kein LSB	886	88	9,9						90,1
LSB	125	15	12,0	0,474	1,324 (0,765-2,292)	0,316			88
HFrEF-Gruppe									
Gesamtmortalität									
kein LSB	860	272	31,6						68,4
LSB	281	97	34,5	0,368	1,178 (0,934-1,485)	0,165			65,5
Kardiovaskuläre Sterblichkeit									
kein LSB	860	118	13,7						86,3
LSB	281	50	17,8	0,094	1,413 (1,015-1,969)	0,041	1,306 (0,931-1,833)	0,122	82,2

Tabelle 7: LSB assoziiert mit Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Sterblichkeit bei HFmrEF- und HFrEF-PatientInnen

In der HFmrEF-Gruppe hatten 125 PatientInnen (12,4%) einen LSB und 886 PatientInnen (87,6%) hatten keinen LSB. Beim Vergleich der HFmrEF-PatientInnen mit und ohne LSB zeigte das klinische Outcome sowohl bei der Gesamtmortalität als auch bei der kardiovaskulären Sterblichkeit keinen signifikanten Unterschied. 281 der HFrEF-PatientInnen (24,6%) hatten einen LSB und 860 (75,4%) hatten keinen LSB. Bei genauerem Vergleich der HFrEF-PatientInnen mit und ohne LSB zeigte sich ein ähnlicher prozentualer Anteil bei Betrachtung der Gesamtmortalität (34,5% vs. 31,6%, $p=0,165$). Hingegen zeigte sich bei der kardiovaskulären Sterblichkeit ein signifikanter Unterschied in der HFrEF-Gruppe zwischen PatientInnen mit und ohne LSB. Das prozentuale Überleben war für HFrEF-PatientInnen ohne LSB hinsichtlich der kardiovaskulären Sterblichkeit signifikant höher (86,3% vs. 82,2%, $p=0,041$). Nach Adjustierung der statistischen Messung für Alter, Geschlecht, BMI, KHK sowie Schlaganfall konnte allerdings kein signifikanter Einfluss des LSB auf die

kardiovaskuläre Sterblichkeit für HFrEF-PatientInnen festgestellt werden. (adjustierte HR 1306 (0,931-1,833), $p=0,122$). Die Gesamtmortalität war prozentual bei HFrEF-PatientInnen mit und ohne LSB am höchsten.

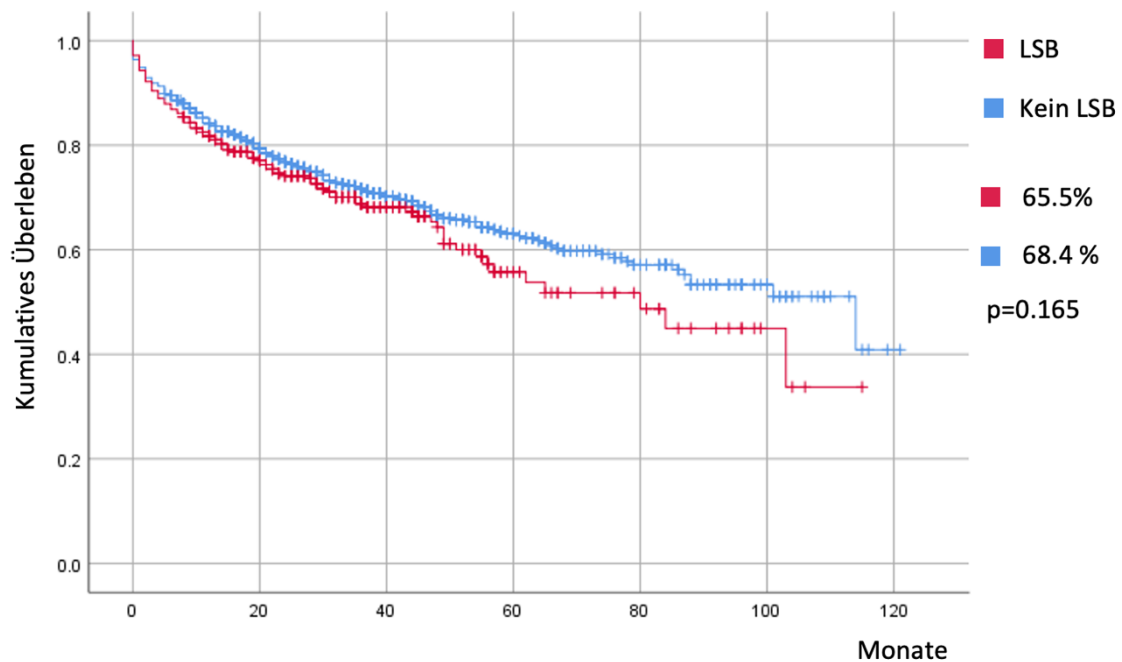


Abbildung 14: Überlebensanalyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei HFrEF-PatientInnen (Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg ist die Urheberin)

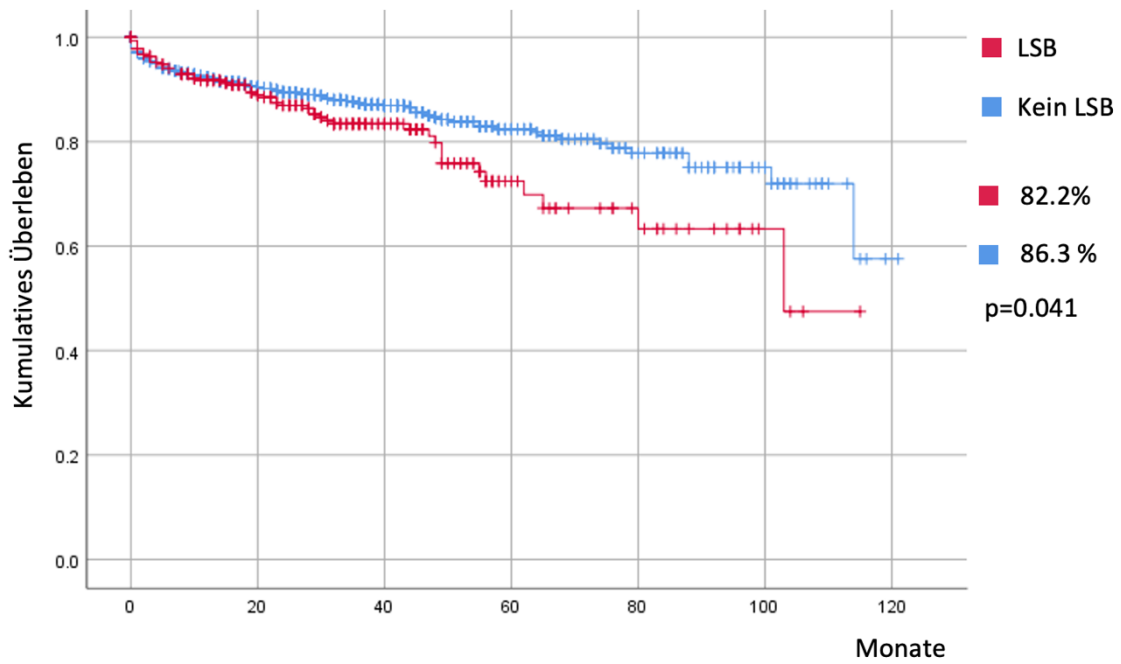


Abbildung 15: Überlebensanalyse hinsichtlich der kardiovaskulären Sterblichkeit bei HFREF-PatientInnen (Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg ist die Urheberin)

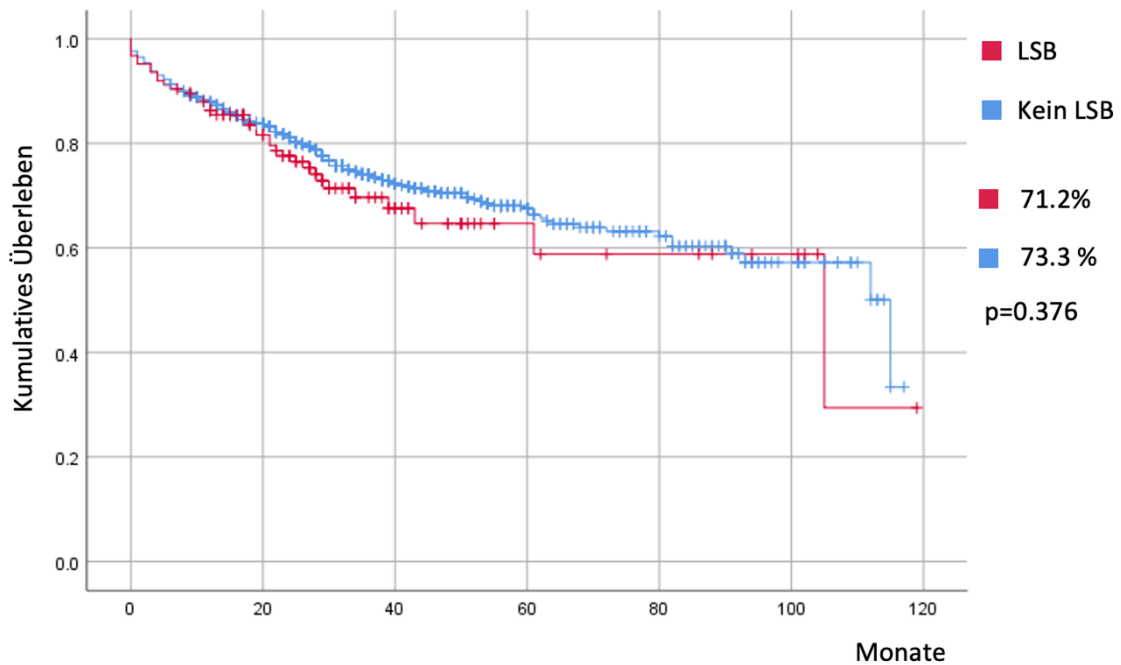


Abbildung 16: Überlebensanalyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei HFmrEF-PatientInnen (Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg ist die Urheberin)

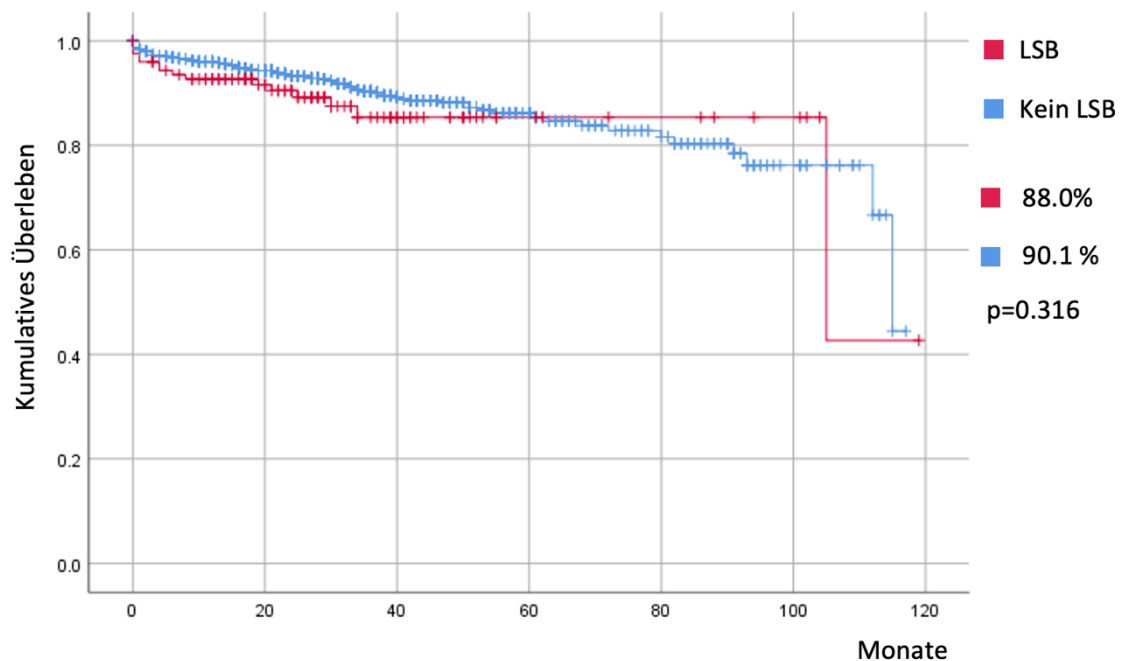


Abbildung 17: Überlebensanalyse hinsichtlich der kardiovaskulären Sterblichkeit bei HFmrEF-PatientInnen (Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg ist die Urheberin)

In Tabelle 8 werden zudem die Auswirkungen von Komorbiditäten sowie Risikofaktoren auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit bei HFmrEF-PatientInnen mit und ohne LSB dargestellt. Es zeigte sich, dass PatientInnen mit LSB und jünger als 75 Jahren eine erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit aufwiesen (11,1% vs. 18,2%, $p=0,011$). Ein weiterer wichtiger signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Betrachtung des Zusammenspiels zwischen Vorhandensein eines LSB und der Nierenfunktion. PatientInnen mit einem LSB und einer normalen Nierenfunktion hatten eine signifikant mehr als zweifach erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit (8,2% vs. 16,2%, $p=0,002$). Das Vorhandensein einer Hypertonie oder einer KHK zeigte keine relevanten Unterschiede bezüglich der kardiovaskulären Sterblichkeit. LSB-PatientInnen ohne Bypass-Operation verstarben ebenfalls signifikant häufiger als PatientInnen mit Bypässen (12,7% vs. 17,8%, $p=0,023$). Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigte sich in der HFmrEF-Subgruppe mit LSB und bereits erlebten Schlaganfall oder TIA (12,5% vs. 34,4%, $p=0,018$). Schlaganfall/TIA-PatientInnen hatten in diesem Fall ein dreifach erhöhtes kardiovaskuläres Sterberisiko (HR 3,009 (1,204-7,520)). LSB-PatientInnen ohne Anämie verstarben infolge einer kardiovaskulären Ursache signifikant häufiger als LSB-PatientInnen mit Anämie (10,2% vs. 21,7%, $p<0,001$).

HFrEF-Subgruppe	Gesamt	Kardiovaskuläre Sterblichkeit		p-Wert
		ohne LSB	mit LSB	
Alter [in Jahren]				
<75	715	11,1%	18,2%	0,011
≥75	426	18,8%	17,3%	0,715
Nierendysfunktion				
nein	648	8,2%	16,2%	0,002
ja	493	21,4%	19,5%	0,656
Hypertonie				
nein	372	10,8%	18,8%	0,074
ja	769	15,2%	17,3%	0,473
KHK				
nein	508	9,0%	14,2%	0,096
ja	633	17,2%	21,4%	0,257
Bypass-Operation				
nein	962	12,7%	17,8%	0,023
ja	179	20,9%	17,8%	0,654
Schlaganfall/TIA				
nein	1045	13,8%	15,7%	0,468
ja	96	12,5%	34,4%	0,018
Anämie				
nein	521	10,2%	21,7%	<0,001
ja	620	16,7%	14,5%	0,523

Tabelle 8: Auswirkungen von klinischen Risikofaktoren auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit bei HFrEF-PatientInnen mit und ohne LSB

4.4 Nierenfunktion, Linksschenkelblock und klinisches Outcome

Nach der Feststellung, dass HFrEF-PatientInnen mit LSB und normaler Nierenfunktion ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko hatten, wurde die Nierenfunktion und deren Einfluss auf das Überleben in unserer Analyse weiter untersucht. So wurden alle HF-PatientInnen nach ihrer Nierenfunktion zu Beginn des Untersuchungszeitraumes in zwei Gruppen, gemessen anhand der eGFR, eingeteilt. Eine normale Nierenfunktion wurde in unserer Studie mittels $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ definiert. Im Falle einer $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ wurden die PatientInnen der Gruppe der eingeschränkten Nierenfunktion zugeteilt. Eine eingeschränkte Nierenfunktion hatte, wie in Tabelle 8 dargestellt, keine relevanten Auswirkungen auf das Überleben für unsere Studienpopulation mit einem LSB. Somit kommt man zu der Annahme, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion das Vorhandensein oder Fehlen eines LSB keine relevante Auswirkung auf das Überleben für HFrEF-PatientInnen hat.

Hingegen konnte man bei HFrEF-PatientInnen mit einer normalen Nierenfunktion einen signifikanten Unterschied für das Überleben erkennen (8,2% vs. 16,2%, $p=0,002$). Die

Analyse wurde durch weitere Bildung von Subgruppen anhand der EF ergänzt, um den Einfluss der Nierenfunktion auf die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Sterblichkeit für die jeweilige Subgruppe von HFrEF-PatientInnen mit und ohne LSB zu untersuchen. Wir nutzten für diese Einteilung die EF zu Beginn der Studie (BLEF, *engl. baseline ejection fraction*). Insgesamt wurden drei Untergruppen miteinander verglichen. PatientInnen mit einer BLEF zwischen 36% und 39%, PatientInnen mit einer BLEF zwischen 31% und 35% sowie PatientInnen mit einer BLEF $\leq 30\%$. In Tabelle 9 wird diese Unterteilung für PatientInnen mit normaler Nierenfunktion übersichtlich dargestellt. In Hinblick auf die Gesamtmortalität ließen sich keine auffallenden Unterschiede erkennen. Betrachtete man hingegen die kardiovaskuläre Mortalität für PatientInnen mit einer normalen Nierenfunktion, fiel besonders ein geringeres Sterberisiko für PatientInnen ohne LSB im Vergleich zu PatientInnen mit LSB auf (8,2% vs. 16,2%, $p=0,003$). In der Untergruppe mit BLEF 36-39 % und $eGFR > 60\text{ml/min/1,73m}^2$ ist die unbereinigte kardiovaskuläre Sterblichkeit in der LSB-Gruppe signifikant höher als in der Gruppe ohne LSB (17,6% vs. 5,9%, $p=0,035$). Allerdings blieb dieser Zusammenhang nicht signifikant, als Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, KHK und Schlaganfall adjustiert wurden ($p=0,081$). Daher sind prospektive Studien mit größerem Stichprobenumfang erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen. LSB-PatientInnen mit einer BLEF von $\leq 30\%$ und normaler Nierenfunktion starben deutlich häufiger an einem kardiovaskulären Ereignis als PatientInnen ohne LSB (8,1% vs. 20,5%, $p=0,005$). Abbildung 18, Abbildung 19 und Abbildung 20 veranschaulichen die Überlebenszeitanalysen für die BLEF-Subgruppen in Form von Kaplan-Meier-Kurven.

HFrEF-PatientInnen mit normaler Nierenfunktion	Gesamt	ohne LSB	mit LSB	p-Wert	Adj. HR (95% CI)	p-Wert
	Gesamtmortalität [%]					
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m ²	23,0%	21,0%	29,7%*	0,027	1,357	0,093
BLEF 36-39%	22,6%	19,7%	35,3%*	0,050	1,580	0,191
BLEF 31-35%	20,6%	22,1%	13,9%	0,271		
BLEF $\leq 30\%$	25,1%	21,1%	34,6%*	0,021	1,594	0,072
	Kardiovaskuläre Sterblichkeit [%]					
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m ²	10,0%	8,2%	16,2%*	0,004	2,214	0,003
BLEF 36-39%	8,1%	5,9%	17,6%*	0,035	2,558	0,081
BLEF 31-35%	9,5%	10,4%	5,6%	0,536		
BLEF $\leq 30\%$	11,8%	8,1%	20,5%*	0,004	2,787	0,005
	<small>*adjustierte Hazard Ratio für Alter, Geschlecht, BMI, KHK, Schlaganfall</small>					

Tabelle 9: LSB assoziiert mit Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Sterblichkeit, stratifiziert durch BLEF bei HFrEF-PatientInnen mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion

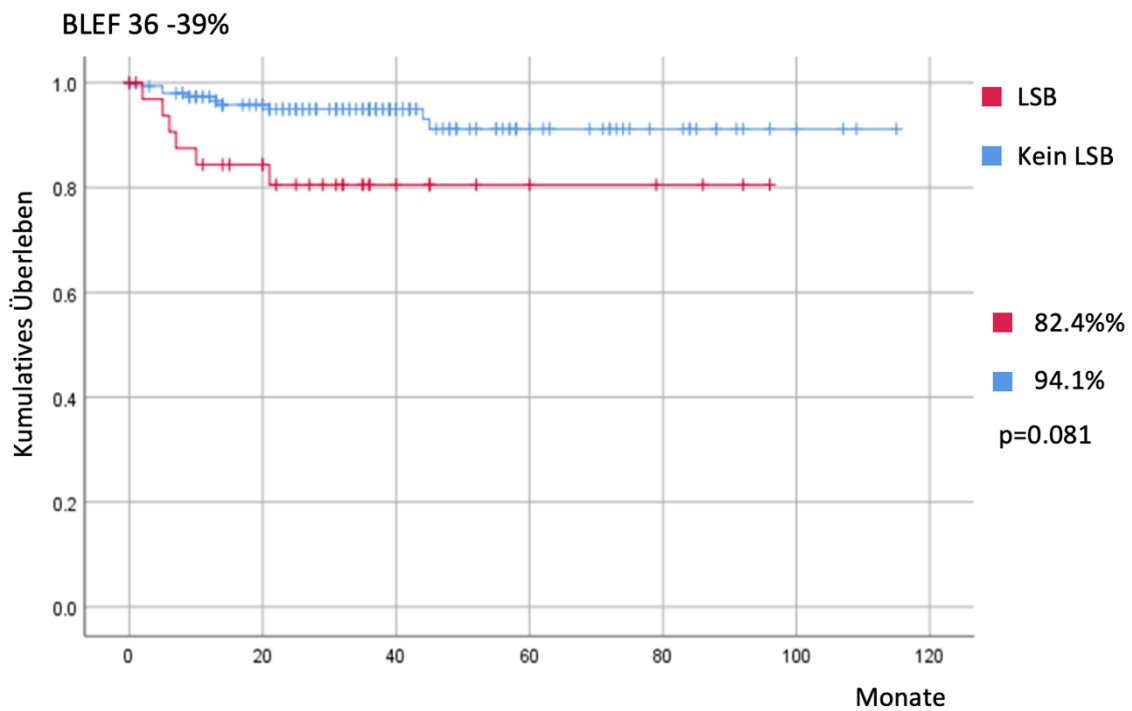


Abbildung 18: Überlebensanalyse in Hinblick auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit für LSB- und Nicht-LSB-PatientInnen mit einer BLEF zwischen 36 und 39% nach Adjustierung (Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg ist die Urheberin)

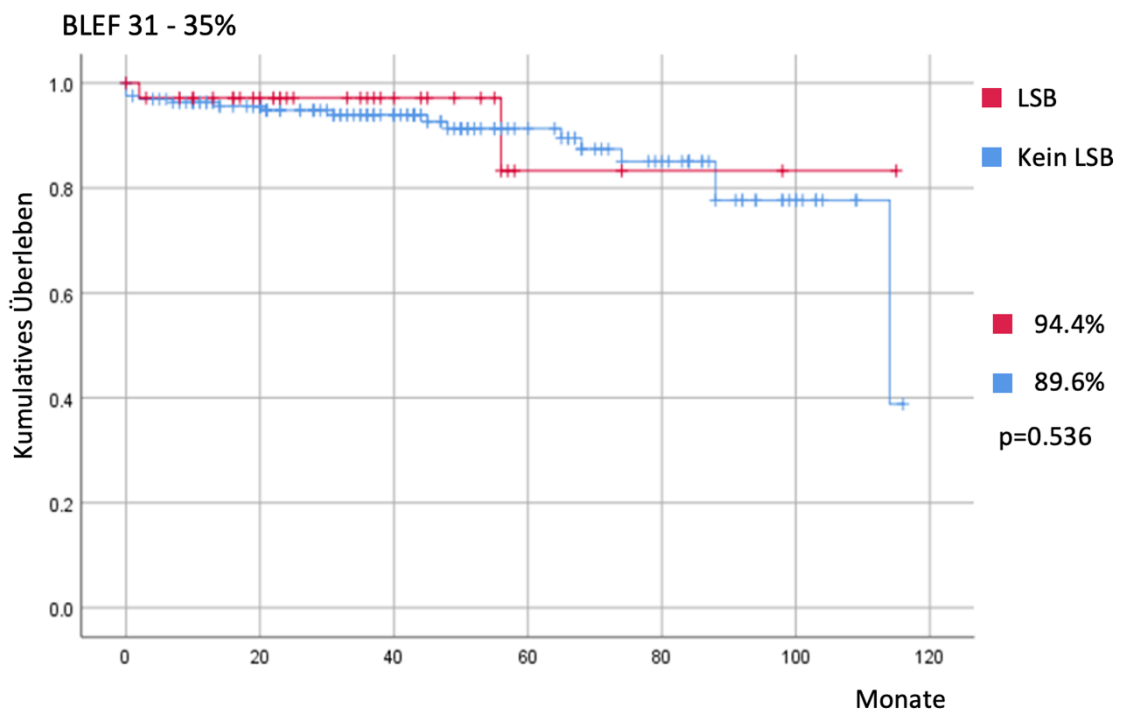


Abbildung 19: Überlebensanalyse in Hinblick auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit für LSB- und Nicht-LSB-PatientInnen mit einer BLEF zwischen 31 und 35% (Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg ist die Urheberin)

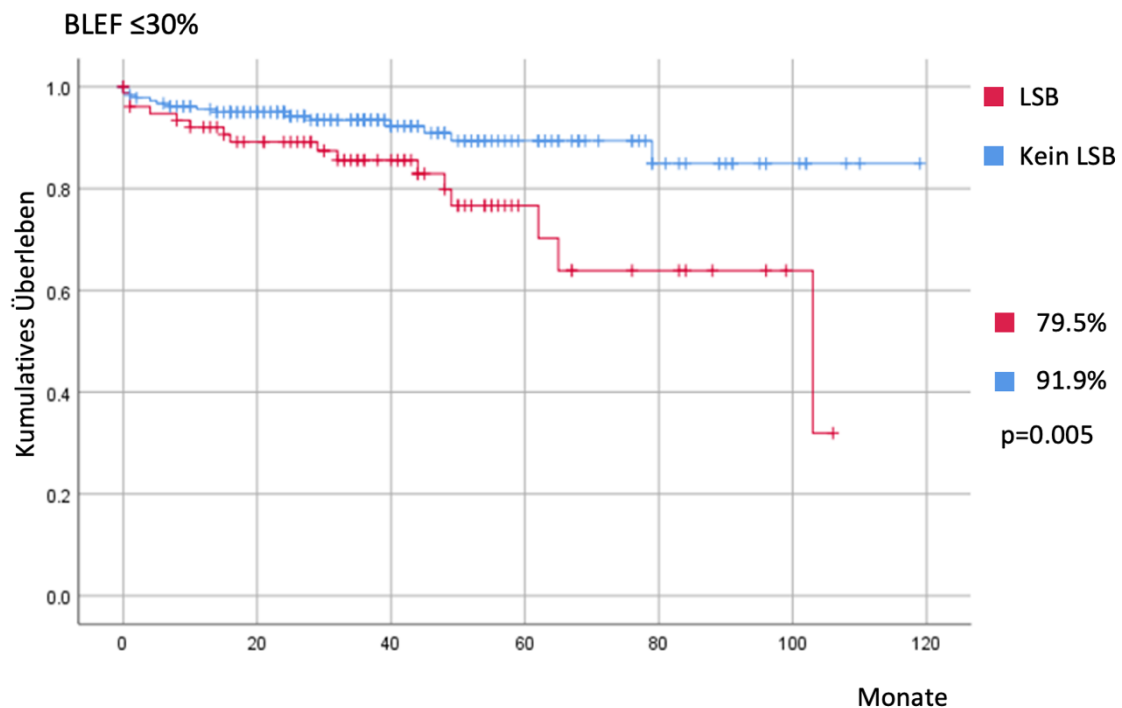


Abbildung 20: Überlebensanalyse in Hinblick auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit für LSB- und Nicht-LSB-PatientInnen mit einer BLEF $\leq 30\%$ nach Adjustierung (Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg ist die Urheberin)

4.5 Verlaufsbeobachtung der HFmrEF- und HFrefEF-PatientInnen

Nach der Verlaufsbeobachtung der Studienpopulation konnte die Mortalität der PatientInnen sowohl der HFmrEF- als auch der HFrefEF-Gruppe genauer bestimmt werden. In Tabelle 10 wurde das klinische Outcome genauer unterteilt und die beiden Gruppen miteinander verglichen.

Der Anteil der Überlebenden nach Studienbeobachtung war in der HFmrEF-Gruppe im Vergleich zur HFrefEF-Gruppe signifikant erhöht (73,0% vs. 67,7%. $p=0,001$). In Hinblick auf die Gesamtmortalität, die zugleich die Herztransplantation als Endpunkt miteinschließt, zeigte sich, dass diese bei den HFrefEF-PatientInnen signifikant erhöht war (27,0% vs. 32,3%, $p=0,007$). Ein weiterer signifikante Unterschied bezüglich der Mortalität zeigte sich bei der kardiovaskulären Sterblichkeit (10,2% vs. 14,7%, $p=0,002$). Auch hier wurden Herztransplantationen inkludiert. Somit zeigte sich ein Trend für ein höheres Sterberisiko für HFrefEF-PatientInnen als für HFmrEF-PatientInnen. Die Todesursachen konnten nicht bei allen PatientInnen aufgefunden werden, allerdings zeigte, dass HFrefEF-PatientInnen tendenziell vermehrt an kardialen Ursachen verstarben (37,7% vs. 45,5%). Bei der genaueren zeitlichen Unterteilung der Mortalität gab es sowohl bei der 1-Jahres- als auch bei der 2-Jahres-Mortalität signifikante

Unterschiede. Innerhalb eines Jahres verstarben mehr HFrEF-Patientinnen als HFmrEF-Patientinnen (12,3% vs. 16,3%, $p=0,008$). Auch im Zeitraum von zwei Jahren war diese Auffälligkeit zu vermerken (18,5% vs. 22,9%, $p=0,013$).

		HFmrEF	HFrEF	p-Wert
Anzahl, n		1011	1141	
Follow-Up Dauer	[Monate]	30 (18-44)	32 (15-49)	0,393
Lebend	[n (%)]	738 (73,0)	772 (67,7)	0,001
Gesamtod	[n (%)]	273 (27,0)	359 (31,5)	
HTx	[n (%)]	0	10 (0,9)	
Gesamtmortalität (mit HTx)	[n (%)]	273 (27,0)	369 (32,3)	0,007
Kardiovaskuläre Mortalität (mit HTx)	[n (%)]	103 (10,2)	168 (14,7)	0,002
Mortalität intrahospital	[n (%)]	13 (1,3)	16 (1,4)	0,815
30-Tage-Mortalität	[n (%)]	28 (2,8)	42 (3,7)	0,234
6-Monats-Mortalität	[n (%)]	89 (8,8)	127 (11,1)	0,073
1-Jahres-Mortalität	[n (%)]	124 (12,3)	186 (16,3)	0,008
2-Jahres-Mortalität	[n (%)]	187 (18,5)	261 (22,9)	0,013
Todesursache		n=273	n=369	0,102
Kardial	[n (%)]	103 (37,7)	168 (45,5)	
Nicht-kardial	[n (%)]	95 (34,8)	104 (28,2)	
Unbekannt	[n (%)]	75 (27,5)	97 (26,3)	

Tabelle 10: Überblick der Mortalität der Studienpopulation

In Tabelle 11 und Tabelle 12 wird der Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben von HFmrEF- und HFrEF-PatientInnen näher dargestellt. Das durchschnittliche Sterbealter betrug sowohl bei HFmrEF- als auch HFrEF-PatientInnen um die 73 bis 74 Jahre. In beiden Studienpopulationen konnte man klar erkennen, dass der prozentuale Anteil an Begleiterkrankungen bei Verstorbenen signifikant höher war als bei Überlebenden. Beispielsweise hatten in beiden Gruppen mindestens 20% mehr der verstorbenen PatientInnen eine Nierendysfunktion (33,3% vs. 55,3%, $p<0,001$ bei HFmrEF und 35,4% vs. 59,6%, $p<0,001$ bei HFrEF).

HFmrEF	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
Anzahl (n=1011)	738	273	
BMI	27,9±5,2	26,9±4,7	0,002
Alter	67±13	74±11	<0,001
	Anzahl [%]	Anzahl [%]	
Männlich	548 (74,3)	185 (67,8)	0,009
Vorhofflimmern	210 (28,5)	120 (44,0)	<0,001
Diabetes	186 (25,2)	93 (34,1)	0,004
Hyperlipidämie	251 (34,0)	62 (22,7)	<0,001
KHK	459 (62,2)	138 (50,5)	<0,001
Schlaganfall/TIA	57 (7,7)	33 (12,1)	0,006
COPD	120 (16,3)	74 (27,1)	<0,001
Nierendysfunktion	246 (33,3)	151 (55,3)	<0,001
Anämie	364 (49,3)	204 (74,7)	<0,001

Tabella 11: kardiale Risikofaktoren, Komorbiditäten assoziiert mit der Gesamt mortalität bei HFmrEF-PatientInnen

HFrEF	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
Anzahl (n=1141)	772	369	
BMI	27,6±5,3	26,7±4,8	0,004
Alter	66±13	73±11	<0,001
	Anzahl [%]	Anzahl [%]	
Männlich	585 (75,8)	279 (75,6)	
Vorhofflimmern	241 (31,2)	152 (41,2)	0,001
Hypertonie	499 (64,6)	270 (73,2)	0,037
Diabetes	225 (29,1)	147 (39,8)	<0,001
Hyperurikämie	81 (10,5)	60 (16,3)	0,216
KHK	406 (52,6)	227 (61,5)	0,001
Schlaganfall/TIA	56 (7,3)	40 (10,8)	0,050
COPD	149 (19,3)	97 (26,3)	<0,001
Nierendysfunktion	273 (35,4)	220 (59,6)	<0,001
Anämie	384 (49,7)	236 (64,0)	<0,001

Tabella 12: kardiale Risikofaktoren, Komorbiditäten assoziiert mit der Gesamt mortalität bei HFrEF-PatientInnen

4.6 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Mit der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob ein LSB einen unabhängigen, signifikanten Einfluss auf das Outcome bei HFmrEF- und HFrEF-PatientInnen hat. Außerdem untersuchten wir die Fragestellung, ob das Zusammenspiel zwischen Nierenfunktion und LSB einen Einfluss auf die Gesamt mortalität bei HI-PatientInnen hat. Nach der Analyse der Ergebnisse kamen wir zu folgenden Erkenntnissen, die im Anschluss diskutiert werden:

- Ein LSB war bei HFrEF-PatientInnen vor Adjustierung ein unabhängiger Risikofaktor für die kardiovaskuläre Sterblichkeit. Allerdings konnte dies nicht bei HFmrEF-PatientInnen nachgewiesen werden. Somit hatten HFrEF-PatientInnen mit einem LSB im Vergleich zu HFrEF-PatientInnen ohne LSB ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko.
- Bei eingeschränkter Nierenfunktion hatte ein LSB keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.
- PatientInnen mit einer LVEF zwischen 36-39% mit LSB und erhaltener Nierenfunktion hatten ein erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit. Als allerdings Einflussfaktoren, wie Alter, Geschlecht, BMI, KHK und Schlaganfall adjustiert wurden, war dieses Ergebnis nicht mehr signifikant.

In Tabelle 4 kann entnommen werden, dass sich die HFmrEF- und HFrEF-Gruppe hinsichtlich der Verteilung des Alters, Geschlecht, Risikofaktoren, Labor sowie Medikamente ähnelten, sodass ein direkter Vergleich möglich war. Das Durchschnittsalter lag in beiden Gruppen bei 68 bis 69 Jahren. Ein Anteil von etwa 74% der StudienteilnehmerInnen waren sowohl in der HFmrEF- als auch in der HFrEF-Gruppe männlich. Mehr als 40% der HFrEF-PatientInnen befanden sich im NYHA-Stadium III oder IV, wohingegen der prozentuale Anteil in der HFmrEF-Gruppe bei 25% lag. Komorbiditäten waren in beiden Gruppen ausgeprägt vorhanden. Der prozentuale Anteil der Risikofaktoren war zumeist sehr ähnlich, wobei die HFmrEF-Studienpopulation signifikant geringere Erkrankungszahlen bei Diabetes mellitus und Hyperurikämie vorwies. Es zeigten sich in der Gruppe der HFrEF-PatientInnen bei fast allen erhobenen Laborparametern signifikant schlechtere Werte. Die Serumspiegel des NT-proBNP waren im Durchschnitt in der HFrEF-Gruppe doppelt so hoch wie in der HFmrEF-Gruppe (1595pg/ml vs. 3066pg/ml, $p < 0,001$). Allerdings wurden die Serumspiegel nicht bei allen PatientInnen erhoben. PatientInnen der HFrEF-Gruppe nahmen alle die in der Studie aufgenommenen Medikamente signifikant häufiger ein.

In der echokardiographischen Untersuchung wurden die beiden zu vergleichenden Gruppen anhand des Vorhandenseins eines LSBs erneut unterteilt. Bei genauerer Betrachtung der HFrEF-Gruppe zeigten sich für LSB-PatientInnen einige signifikante Unterschiede; ein größerer LVEDD (58mm vs. 60mm, $p < 0,001$), eine schlechtere LVEF (30% vs. 28%, $p < 0,001$), eine kleinere MAPSE (6,3mm vs. 5,8mm, $p < 0,001$) sowie ein größerer E/E'-Gradient (21 vs. 24, $p = 0,007$) und ein kleinerer rechter Vorhof (20cm² vs. 18cm², $p = 0,002$).

Nach Abschluss des Follow-Ups überlebten signifikant mehr HFmrEF-PatientInnen als HFrEF-PatientInnen (73% vs. 67,7%, $p=0,001$). Es konnten zusätzliche Faktoren wie Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Schlaganfall/TIA, COPD, Nierendysfunktion sowie Anämie herausgearbeitet werden, die einen signifikanten Einfluss auf das Überleben für HFmrEF- und HFrEF-StudienteilnehmerInnen zeigten (vgl. Punkt 4.5). In der HFrEF-Gruppe konnte man zudem erkennen, dass die KHK um ungefähr neun Prozent häufiger bei Verstorbenen vorhanden war (52,6% vs. 61,5%, $p=0,001$). Diese Auffälligkeit ließ sich nicht in der HFmrEF-Gruppe darstellen (62,2% vs. 50,5%, $p<0,001$).

Bei der Analyse, ob ein LSB einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität bei HFmrEF- oder HFrEF-PatientInnen haben könnte, zeigte sich, dass ein LSB vor Adjustierung ein Risikofaktor für eine signifikant erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit für HFrEF-PatientInnen war. Für HFmrEF-PatientInnen hatte das Vorhandensein eines LSB in dieser Studie weder einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtmortalität noch auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit. Auch bei HFrEF-PatientInnen mit und ohne LSB konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Gesamtmortalität herausgearbeitet werden. Nach der Feststellung, dass es einen Zusammenhang zwischen einem LSB und der kardiovaskulären Sterblichkeit gab, wurden weitere Determinanten herausgearbeitet. Es konnte gezeigt werden, dass die kardiovaskuläre Sterblichkeit für HFrEF-PatientInnen mit einem LSB erhöht war, wenn sie jünger als 75 Jahre alt waren (11,1% vs. 18,2%, $p=0,011$), keine Bypass-OP bekamen (12,7% vs. 17,8%, $p=0,023$), einen Schlaganfall oder TIA erlitten (12,5% vs. 34,4%, $p=0,018$), keine Anämie hatten (10,2% vs. 21,7%, $p<0,001$) sowie keine Nierendysfunktion hatten (8,2% vs. 16,2%, $p=0,011$).

Nachdem die HFrEF-Gruppe anhand der BLEF in drei weitere Subgruppen mit normaler Nierenfunktion eingeteilt wurde, zeigte sich neben einer allgemein erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit besonders für die Gruppe mit einer BLEF zwischen 36 und 39% eine fast dreifach signifikant erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit vor Adjustierung (5,9% vs. 17,6%, $p=0,035$) (vgl. Tabelle 9).

5 Diskussion

5.1 Interpretation der Ergebnisse

5.1.1 Risikofaktoren

In einer Studie von Stenestrand et. al. wurden MI-Patientinnen mit und ohne LSB hinsichtlich ihrer 1-Jahres-Mortalität untersucht. Die Studie zeigte, dass die unbereinigte 1-Jahres Mortalität für MI-PatientInnen mit LSB höher als für MI-PatientInnen ohne LSB war. Allerdings sei die Mortalität deswegen erhöht gewesen, da zum einen die PatientInnen dieser Gruppe älter waren und sie zum anderen mehr Komorbiditäten, wie vergangene MI, chronische HI, Diabetes Mellitus, Hypertonie, chronische Nierenerkrankung, COPD, KHK und Schlaganfälle vorwiesen. Nach Adjustierung dieser Einflussfaktoren hatten PatientInnen durch einen LSB keine erhöhte Mortalität. Somit implizierte diese Studie, dass LSB-PatientInnen häufiger verstarben, allerdings da sie älter waren, unter mehr Begleiterkrankungen litten und öfters eine linksventrikuläre Dysfunktion zeigten [69].

Obwohl in unserer Studie HI-PatientInnen mit und ohne LSB verglichen wurden und nicht MI-PatientInnen, kamen wir nach Analyse zu ähnlichen Ergebnissen. Unter Punkt 4.5 wird gesondert auf die Prävalenz von Komorbiditäten eingegangen. Hierbei zeigte sich ein Trend dafür, dass sowohl verstorbene HFmrEF- als auch HFrfEF-PatientInnen unter deutlich mehr Begleiterkrankungen litten als Überlebende. Die Annahme liegt nahe, dass auch in unserem PatientInnenkollektiv bestehende Komorbiditäten starke Auswirkungen auf die Gesamtmortalität haben.

Auch der Vergleich zwischen der HFmrEF- und HFrfEF-Gruppe bezüglich ihrer Komorbiditäten (vgl. Tabelle 4) zeigte, dass HFrfEF-PatientInnen signifikant häufiger beispielsweise an einem Diabetes mellitus (32,6% vs. 27,6%, $p=0,012$) oder einer Hyperurikämie litten (12,4% vs. 9,4%, $p=0,028$). Somit kann man davon ausgehen, dass die Mortalität aufgrund der höheren Prävalenz von Komorbiditäten bei HFrfEF-PatientInnen im Vergleich zu HFmrEF-PatientInnen höher war. Betrachtete man die KHK gesondert, zeigte sich eine ähnliche Prävalenz bei HFmrEF- und HFrfEF-PatientInnen (59,1% vs. 55,5%, $p=0,095$). Allerdings erhielten mehr HFmrEF-PatientInnen eine PCI (35,5% vs. 28,7%, $p=0,001$). Das könnte eine Erklärung für ein längeres Überleben der PatientInnen der HFmrEF-Gruppe sein. Unter Punkt 4.14.1 kann man bereits erkennen, dass HFrfEF-PatientInnen im Vergleich zu HFmrEF-PatientInnen signifikant mehr Medikamente in Form von Beta-Blocker, ACE-Hemmer, AT-1-Rezeptorantagonisten,

Aldosteronrezeptorantagonisten, Digoxin sowie Schleifendiuretika einnahmen (alle $p < 0,001$). Auch Stenestrand et. al. stellten in ihrer Studie fest, dass es zu einer vermehrten Einnahme von ACE-Hemmern, Diuretika und Digitalis bei LSB-PatientInnen kam. Dies lässt vermuten, dass PatientInnen, die zusätzlich einen LSB haben, eine schlechtere linksventrikuläre Funktion haben und auf die Einnahme mehrerer HI-Medikamente angewiesen sind.

5.1.2 Nierenfunktion und LSB

Die Tatsache, dass ein LSB keine unabhängige Determinante bei eingeschränkter Nierenfunktion war, könnte daran liegen, dass die Kombination von Begleiterkrankungen eher ausschlaggebend für das Überleben war. Wie in Tabelle 11 und Tabelle 12 bereits dargestellt, kann man erkennen, dass nahezu alle gelisteten Komorbiditäten unabhängige Determinanten für die Mortalität waren und vor allem sowohl verstorbene HFmrEF- als auch HFrfEF-PatientInnen signifikant häufiger an einer Nierendysfunktion litten (HFmrEF 33,3% vs. 55,3%, $p < 0,001$ und HFrfEF 35,4% vs. 59,6%, $p < 0,001$).

Wichtig zu erwähnen ist hierbei das kardiorenale Syndrom, das durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen ausgelöst werden kann. Eine Nierendysfunktion kann langfristig durch eine chronische HI bedingt sein. Dafür verantwortlich sind diverse Pathomechanismen, wie beispielsweise die RAAS-Aktivierung durch eine kardiale Minderperfusion der Niere, was wiederum in einer Natrium- und Wasserretention resultiert. Dies führt zu einer zunehmenden Volumenüberladung des Organismus. Des Weiteren kann es durch renale Umbaumechanismen beispielsweise zu einer Nierenschädigung, einer renalen Anämie oder einem sekundären Hyperparathyreoidismus kommen. Diese Begleiterscheinungen wirken sich alle negativ auf das Langzeitüberleben aus. Es handelt sich demzufolge unbehandelt um einen Circulus vitiosus [81]. Somit liegt der Verdacht nahe, dass eine Nierendysfunktion bei gleichzeitig bestehender HI ein unabhängiger Risikofaktor für das Überleben war und gegenüber einem LSB hinsichtlich der Prognose dominierte.

5.1.3 CRT als therapeutische Option

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) hat sich als attraktive Intervention zur Verbesserung der linksventrikulären mechanischen Funktion durch Änderung der Reihenfolge der elektrischen Aktivierung der Herzmuskelzellen herausgestellt [51]. Die CRT ist eine elektrische Behandlungsform, die auf der Stimulation beider Ventrikel oder nur des linken Ventrikels basiert [82]. Leidet der oder die PatientIn unter einem

kompletten LSB, so erfolgt zunächst eine rechtsventrikuläre Aktivierung und erst anschließend eine Durchbruchaktivierung des linksventrikulären Endokards. Meist erfolgt diese Aktivierung auf Höhe des Mittelseptums [49]. Die beschriebene transeptale Leitungszeit beträgt im Durchschnitt 30 bis 40ms [83]. Durch die CRT könnte diese Leitungsverzögerung minimiert werden, sodass es wieder zu einer gewissen Synchronisierung der Ventrikel kommt. Die CRT verbessert zum einen die Leistung des Herzens sowie die HI-Symptome und zum anderen reduziert diese sowohl die Morbidität als auch Mortalität bei HFref-PatientInnen mit gleichzeitig bestehendem LSB [84, 85]. Laut der ESC-Leitlinie von 2021 ist eine CRT nur bei symptomatischen HI-PatientInnen im Sinusrhythmus mit einer QRS-Dauer $\geq 130\text{ms}$ und LSB-QRS-Morphologie sowie mit einer LVEF $\leq 35\%$ trotz optimaler medikamentöser Therapie eindeutig indiziert [12].

Bristow et. al. untersuchten in der sogenannten COMPANION-Studie bereits, ob eine prophylaktische Implantation einer CRT mit einem Schrittmacher und einem Defibrillator einen signifikanten Überlebensvorteil für HF-PatientInnen im NYHA-Stadium III oder IV habe. In diese Studie wurden PatientInnen mit einer LVEF $\leq 35\%$, einer QRS-Dauer $\geq 120\text{ms}$ und einem PR-Intervall $> 150\text{ms}$ miteingeschlossen. Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine CRT im Vergleich zur rein optimal eingestellten medikamentösen HI-Therapie eine Senkung der Mortalität um 20% mit sich bringt. Die Hinzunahme eines Defibrillators zu einer CRT verringerte im Vergleich zur optimal eingestellten medikamentösen Therapie das Sterberisiko um 36%. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine CRT in Kombination mit einem Defibrillator oder einem Schrittmacher-Defibrillator für ausgewählte PatientInnen einen Überlebensvorteil erbrachte und zudem die Lebensqualität verbesserte [86]. Diese Studie zeigte somit, dass eine CRT auf jeden Fall einen signifikanten Nutzen für HI-PatientInnen mit einer EF $\leq 35\%$ und einer QRS-Dauer $\geq 120\text{ms}$ und optimal eingestellter medikamentöser Therapie bedeutet. Allerdings wurde nicht untersucht, ob eine CRT die Prognose für PatientInnen mit einer EF $> 35\%$ beeinflussen könnte.

So führten im Jahr 2016 Witt et al. eine Studie durch, in der sie die Prognose für PatientInnen mit LSB und einer leicht bis mäßig reduzierten LVEF zwischen 36 und 50% analysierten und zugleich untersuchten, ob ein LSB für diese Gruppe ein negativer prognostischer Marker ist. Dabei wurden 1436 LSB-PatientInnen mit einer LVEF zwischen 36-50% direkt mit Kontrollen verglichen, welche ebenfalls eine LVEF zwischen 36-50%, jedoch ohne LSB vorwiesen. Die Haupteckdaten dieser Studie bestand darin,

dass PatientInnen mit einer LVEF zwischen 36 und 50% und mit einem LSB ein deutlich schlechteres Langzeitüberleben als PatientInnen ohne LSB haben. Dieses schlechte Outcome und andere unerwünschte aufgetretene Ereignisse deuten darauf hin, dass eine CRT einen erheblichen therapeutischen Einfluss auch für PatientInnen mit einer EF zwischen 36 und 50% haben könnte [87]. Ein weiterer wertvoller Effekt der CRT ist die induzierte Hypertonie, welche die PatientInnen vor Bradykardie schützt. Dies ermöglicht zum Teil eine bessere Einstellung der HI-Therapie, besonders in Bezug auf Beta-Blocker, welche dadurch optimal aufdosiert werden können [88].

Die Arbeitsgruppe von Daubert et. al. untersuchte in ihrer REVERSE-Studie, ob eine CRT bei PatientInnen mit einer LVEF $\leq 40\%$ im NYHA-Stadium I oder II mit oder ohne ICD die Lebensqualität, den funktionellen Status, die körperliche Leistungsfähigkeit, die Morbidität und die Mortalität verbessert. Nach einem Untersuchungszeitraum von 24 Monaten konnte mit dieser Studie zum ersten Mal festgestellt werden, dass eine CRT für PatientInnen mit nur leichter oder asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion das klinische Outcome verbesserte. Zudem beeinflusste die CRT die linksventrikuläre Struktur und Funktion positiv, da auch dem Remodeling des linken Ventrikels entgegengewirkt wurde. Dies eröffnet die Möglichkeit, das Fortschreiten der Erkrankung bei HI-PatientInnen mit weniger schweren Symptomen durch eine CRT verzögern zu können [89].

5.1.4 Auswirkungen eines LSB im klinischen Alltag

Nach der Feststellung, dass ein LSB ein erhebliches Ausmaß auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit bei HI-PatientInnen hat und Studien wie beispielsweise von Witt et. al. bereits zeigten, dass LSB-PatientInnen mit einer EF $> 35\%$ ein deutlich schlechteres Langzeitüberleben haben, stellt sich nun die Frage, ob im klinischen Alltag spezifische therapeutische Frühmaßnahmen oder Screening-Programme sinnvoll sein könnten, um einen LSB frühestmöglich zu detektieren und behandeln. Die CRT als therapeutische Option für HI-PatientInnen mit LSB ist bereits bei entsprechender Indikation etabliert. Die Feststellung in unserer Studie, dass LSB-PatientInnen mit erhaltener Nierenfunktion und einer EF $< 40\%$ im Gegensatz zu den PatientInnen ohne LSB mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert sind, unterstützt die Annahme, dass PatientInnen mit einer EF $> 35\%$ von einer CRT profitieren könnten. In dem Hinblick sind zukünftige prospektive Studien erforderlich und unbedingt anzustreben, um die Wirksamkeit der CRT bei HFrEF-PatientInnen speziell mit einer EF zwischen 36 und 39% und erhaltener Nierenfunktion zu untersuchen. Falls sich dabei ein therapeutischer Erfolg für diese

PatientInnen-Gruppe zeigt, sollte die bisherige Indikation für eine CRT entsprechend für PatientInnen mit einer EF > 35% erweitert werden. Des Weiteren könnte es sinnvoll sein, LSB-PatientInnen frühzeitig zu detektieren, somit bereits im Frühstadium anzubinden und bestmöglich zu therapieren. Smiseth et. al. untersuchten bereits 2018 die negativen Auswirkungen eines LSB und kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass weitere Studien notwendig sind, um die Diagnostik und Therapie zu optimieren. Es sollte vor allem in der Diagnostik das Ausmaß eines LSB erörtert werden, da ein LSB mit nur geringer QRS-Verbreiterung vermutlich nicht von einer CRT profitieren würde. Bei PatientInnen hingegen mit einem großen Einfluss eines LSB auf das kardiale Outcome könnte eine CRT sinnvoll sein [50]. Auch stellten Lund et. al. in einer großen Studie des schwedischen Registers für Herzinsuffizienz fest, dass es mit steigendem Alter auch zu einem vermehrten Auftreten von LSB kommt und dass ältere PatientInnen hinsichtlich einer CRT unterversorgt sind. Deswegen sollte ein Augenmerk auf einen angemessenen Einsatz einer CRT bei der HI-Versorgung gelegt werden [68].

Bereits Ilan Goldberg et. al. untersuchten in der MADIT-CRT-Studie, ob eine CRT mit Defibrillator (CRT-D) bei LSB-PatientInnen mit asymptomatischer oder milder HI prognostisch günstig sein könnte. Nach einem Follow-Up von sieben Jahren zeigte sich, dass die kumulative Sterberate bei LSB-PatientInnen, die eine CRT-D erhielten bei 18% lag, wohingegen PatientInnen, die nur mit einem Defibrillator ausgestattet wurden, bei 25% lag.

6 Limitationen der Studie

Aufgrund des beobachtenden Designs einer retrospektiven Analyse weist unsere Studie bestimmte Einschränkungen auf. Unter anderem kann die Kausalität der Zusammenhänge nicht eindeutig nachgewiesen werden und es kann zu einer Verzerrung der Stichproben kommen [90, 91]. Zudem wurde die Studie nur an einem Zentrum durchgeführt. Eine weitere Limitation dieser Studie war, dass es nicht möglich war die Todesursache bei allen PatientInnen zu eruieren. Des Weiteren war nicht klar, ob ein LSB die kausale Ursache für die HI des oder der jeweiligen PatientIn ist, da die PatientInnen bereits zur Baseline eine HI hatten und nicht wie in anderen Studien, wie beispielsweise bei Witt et al., sich die HI durch den LSB entwickelte. Bei genauerer Betrachtung der Diagnostik sollte zudem erwähnt werden, dass die echokardiographische Beurteilung und Auswertung natürlicherweise abhängig von den Schallbedingungen bei jedem Patienten und jeder Patientin (Atembewegungen, Artefakte, etc.) ist und dies zu einer gewissen Ungenauigkeit in der Auswertung führen kann. Außerdem spielt die untersucherabhängige Beurteilung der echokardiographischen Aufnahmen zusätzlich eine Rolle und ist somit keine objektive Messung. Als weitere Limitation dieser Studie sollte erwähnt werden, dass teils limitierte EKG-Daten, vor allem für HFmrEF-PatientInnen, zur Verfügung standen und somit die Detektion eines möglichen LSB erschwert war.

Eine der Stärken dieser Studie ist jedoch, dass sie zum ersten Mal bei PatientInnen die Kombination aus HI, LSB und Nierenfunktion untersucht. Zudem wurde der kumulative Effekt dieser Komorbiditäten präzisiert, indem die Studienpopulation in spezifische Gruppen anhand der EF eingeteilt wurde. Diese Subgruppen wurden erneut hinsichtlich der Nierenfunktion eingeteilt. Durch diese sehr spezifische Einteilung ließen sich die unterschiedlichen Einflüsse und Auswirkungen diverserer Parameter für jede Gruppe genau untersuchen.

7 Zusammenfassung

Wie diese und auch weitere Studien gezeigt haben, ist die Prävalenz der PatientInnen mit einer LVEF zwischen 36-49% und einem begleitenden LSB nicht zu unterschätzen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es zum einen, zu untersuchen, ob ein LSB einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität und kardiovaskuläre Sterblichkeit bei sowohl HFmrEF- als auch HFrEF-PatientInnen hat und zum anderen, ob es einen Zusammenhang zwischen einem LSB und der Nierenfunktion gibt.

Methoden: Unsere retrospektive Studie untersuchte 2152 PatientInnen mit echokardiographisch bestätigter HI, die sich zwischen 2009 und 2017 in der Universitätsklinik Würzburg vorstellten. Das mittlere Alter betrug 69 Jahre (± 13 Jahre) und 72,5% der HFmrEF-Gruppe und 75,7% der HFrEF-Gruppe waren männlich. Jeder Patient erhielt ein durchschnittliches Follow-Up von 25 Monaten (13-39 Monate). Zunächst wurden beide Gruppen direkt bezüglich des Vorhandenseins eines LSB miteinander verglichen. Die in die Studie aufgenommenen PatientInnen wurden anschließend in zwei größere Gruppen eingeteilt. Dabei konnten 1011 PatientInnen der HFmrEF-Gruppe zugeteilt werden, 125 PatientInnen mit und 886 ohne LSB. In der HFrEF-Gruppe befanden sich 1141 PatientInnen, 281 mit und 860 ohne LSB. Die HFrEF-Gruppe wurde zudem erneut hinsichtlich der Nierenfunktion aufgeteilt. Von den 1141 HFrEF-PatientInnen wurden 648 in die Gruppe mit erhaltener Nierenfunktion aufgeteilt und 493 HFrEF-PatientInnen in die Gruppe mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Ergebnisse: In der HFmrEF-Subgruppe zeigten sich keine relevanten Auswirkungen durch das Vorhandensein oder Fehlen eines LSB auf die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität. Auch in der HFrEF-Gruppe hatte das Vorhandensein eines LSB keine signifikante Relevanz für die Gesamtmortalität (34,5% vs. 31,6%, $p=0,165$). Das Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben war allerdings für HFrEF-PatientInnen mit LSB deutlich höher als für PatientInnen ohne LSB (86,3% vs. 82,2%, $p=0,041$). Nach Adjustierung von Alter, Geschlecht, BMI, KHK sowie Schlaganfall war der Einfluss eines LSB nicht mehr signifikant. Es zeigte sich jedoch, dass HFrEF-PatientInnen mit LSB und normaler Nierenfunktion eine mehr als zweifach erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit haben (8,2% vs. 16,2%, $p=0,002$). Nach dieser Feststellung wurde gesondert auf weitere Komorbiditäten als mögliche Einflussfaktoren eingegangen. Unabhängig von dem Vorhandensein eines LSB hatten PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion eine deutlich erhöhte Mortalität verglichen mit

PatientInnen ohne Nierendysfunktion. Hingegen beeinflusste ein LSB bei HFrEF-PatientInnen mit erhaltener Nierenfunktion das Überleben deutlich. LSB-PatientInnen mit erhaltener Nierenfunktion verstarben häufiger an einem kardiovaskulären Ereignis als HFrEF-PatientInnen mit normaler Nierenfunktion ohne LSB (86,3% vs. 82,2%, $p=0,041$). Um diese Untersuchung weiter zu vertiefen, wurde die HFrEF-Gruppe anhand der EF erneut in drei Subgruppen eingeteilt. Hierbei konnte eindeutig festgestellt werden, dass PatientInnen mit LSB, erhaltener Nierenfunktion und einer BLEF $\leq 30\%$ vor Adjustierung von Alter, Geschlecht, BMI, Schlaganfall und KHK signifikant häufiger kardiovaskulär verstarben als PatientInnen ohne LSB. Des Weiteren fiel besonders die Subgruppe mit einer BLEF zwischen 36 und 39% auf. Denn vor Adjustierung der kardiovaskulären Mortalität zeigte sich ein signifikant erhöhte Mortalitätsrate für PatientInnen mit LSB. Nach Adjustierung der Einflussfaktoren war der prozentuale Anteil immer noch erhöht, lediglich nicht mehr signifikant. Somit gibt diese Studie den Anreiz, weitere prospektive Studien mit einem größeren Stichprobenumfang durchzuführen, um diese Annahme zu bestätigen. Zudem sollte in weiteren Studien untersucht werden, ob speziell für HFrEF-PatientInnen mit LSB und einer EF zwischen 36 und 39% eine CRT einen positiven therapeutischen Effekt bringen könnte.

8 Literaturverzeichnis

1. Herold, G., *Innere Medizin 2022*. 2022: Walter de Gruyter GmbH & Co KG. 435-452, 1408.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung*. 3. Auflage, 2019. **Version 3**. 2019: p. 13-29.
3. Anker, S., J. Vollert, and M. Möckel, *Herzinsuffizienz: Pathophysiologie und Diagnostik in Harrisons Innere Medizin*, N. Suttorp, et al., Editors. 2020, ABW Verlag. p. 2191-2198.
4. Wilensky, R.L., et al., *Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy*. The American journal of cardiology, 1988. **62**(4): p. 276-283.
5. Wang, T.J., et al., *Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community*. Circulation, 2003. **108**(8): p. 977-82.
6. Pitt, B., et al., *Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions*. New England Journal of Medicine, 1992. **327**(10): p. 685-691.
7. Kelly, D.T., 1996 *Paul Dudley White International Lecture: Our Future Society: A Global Challenge*. Circulation, 1997. **95**(11): p. 2459-2464.
8. Kannel, W.B. and A.J. Belanger, *Epidemiology of heart failure*. Am Heart J, 1991. **121**(3 Pt 1): p. 951-7.
9. Vos, T., et al., *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. The Lancet, 2017. **390**(10100): p. 1211-1259.
10. Stork, S., et al., *Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study*. Clin Res Cardiol, 2017. **106**(11): p. 913-922.
11. Renz-Polster, H., S. Krautzig, and J. Braun, *Basislehrbuch Innere Medizin*. 2012: Elsevier Health Sciences Germany. 87-95.
12. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
13. Christ, M., et al., *Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System*. Eur J Heart Fail, 2016. **18**(8): p. 1009-18.
14. 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.
15. Destatis, S.B. *Häufigste Todesursachen in Deutschland, 2021*. 2021; Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#sprg229156.
16. Thom, T.J. and F.H. Epstein, *Heart disease, cancer, and stroke mortality trends and their interrelations. An international perspective*. Circulation, 1994. **90**(1): p. 574-582.
17. Butler, J., et al., *Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions*. JACC Heart Fail, 2014. **2**(2): p. 97-112.
18. Guyatt, G.H. and P.J. Devereaux, *A review of heart failure treatment*. Mt Sinai J Med, 2004. **71**(1): p. 47-54.
19. Sutton, M.G. and N. Sharpe, *Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy*. Circulation, 2000. **101**(25): p. 2981-8.
20. Eichhorn, E.J. and M.R. Bristow, *Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure*. Circulation, 1996. **94**(9): p. 2285-2296.
21. Hobbs, F.D., et al., *The diagnosis of heart failure in European primary care: The IMPROVEMENT Programme survey of perception and practice*. Eur J Heart Fail, 2005. **7**(5): p. 768-79.
22. Remes, J., et al., *Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care*. Eur Heart J, 1991. **12**(3): p. 315-21.
23. Mant, J., et al., *Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care*. Health Technol Assess, 2009. **13**(32): p. 1-207, iii.
24. Brenner, S., S. Stork, and C.E. Angermann, *[Treatment of chronic left ventricular failure]*. Internist (Berl), 2009. **50**(12): p. 1325-36.
25. Yasue, H., et al., *Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure*. Circulation, 1994. **90**(1): p. 195-203.
26. Daniels, L.B. and A.S. Maisel, *Natriuretic peptides*. Journal of the American college of cardiology, 2007. **50**(25): p. 2357-2368.
27. Angermann, C.E. and G. Ertl, *[Natriuretic peptides--new diagnostic markers in heart disease]*. Herz, 2004. **29**(6): p. 609-17.

28. Jensen, J., et al., *Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio*. Clin Res Cardiol, 2010. **99**(7): p. 445-52.
29. Ogawa, Y., H. Itoh, and K. Nakao, *Molecular biology and biochemistry of natriuretic peptide family*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1995. **22**(1): p. 49-53.
30. Yoshimura, M., et al., *Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure*. Circulation, 1993. **87**(2): p. 464-9.
31. Nakagawa, O., et al., *Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an*. The Journal of clinical investigation, 1995. **96**(3): p. 1280-1287.
32. Mueller, C., et al., *Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea*. N Engl J Med, 2004. **350**(7): p. 647-54.
33. Maisel, A.S., et al., *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure*. N Engl J Med, 2002. **347**(3): p. 161-7.
34. Potthoff, F., et al., *Jahresbericht 2017 zur Qualität in der Dialyse*. Münster: MNC, 2017.
35. Girndt, M., et al., *Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion - Ergebnisse der Studie zur GESundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**: p. 85-91.
36. Levey, A.S., C. Becker, and L.A. Inker, *Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review*. JAMA, 2015. **313**(8): p. 837-46.
37. Gabriëls, G., *305 Chronische Niereninsuffizienz*, in *Harrisons Innere Medizin*, N. Suttorp, et al., Editors. 2020, ABW Verlag. p. 2627-2639.
38. Kellum, J.A., et al., *Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. Kidney international supplements, 2012. **2**(1): p. 1-138.
39. Levin, A., et al., *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. Kidney International Supplements, 2013. **3**(1): p. 1-150.
40. Edmands, R.E., *An epidemiological assessment of bundle-branch block*. Circulation, 1966. **34**(6): p. 1081-7.
41. Hiss, R.G. and L.E. Lamb, *Electrocardiographic findings in 122,043 individuals*. Circulation, 1962. **25**(6): p. 947-61.
42. Hardarson, T., et al., *Left bundle branch block: prevalence, incidence, follow-up and outcome*. Eur Heart J, 1987. **8**(10): p. 1075-9.
43. Rotman, M. and J.H. Triebwasser, *A clinical and follow-up study of right and left bundle branch block*. Circulation, 1975. **51**(3): p. 477-84.
44. Francia, P., et al., *Left bundle-branch block--pathophysiology, prognosis, and clinical management*. Clin Cardiol, 2007. **30**(3): p. 110-5.
45. Lund, L.H., et al., *Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction*. Eur Heart J, 2013. **34**(7): p. 529-39.
46. James, T.N. and L. Sherf, *Fine structure of the His bundle*. Circulation, 1971. **44**(1): p. 9-28.
47. Silbernagl, S. and A. Despopoulos, *Taschenatlas Physiologie*. 2007: Georg Thieme Verlag. 198-234.
48. Elizari, M.V., *The normal variants in the left bundle branch system*. J Electrocardiol, 2017. **50**(4): p. 389-399.
49. Tan, N.Y., et al., *Left Bundle Branch Block: Current and Future Perspectives*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2020. **13**(4): p. e008239.
50. Smiseth, O.A. and J.M. Aalen, *Mechanism of harm from left bundle branch block*. Trends Cardiovasc Med, 2019. **29**(6): p. 335-342.
51. Strauss, D.G., R.H. Selvester, and G.S. Wagner, *Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol, 2011. **107**(6): p. 927-34.
52. Fahy, G.J., et al., *Natural history of isolated bundle branch block*. Am J Cardiol, 1996. **77**(14): p. 1185-90.
53. Ganschow, U., *EKG-Kurs*. Vol. 2. 2010: KVM. 375.
54. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., J. Schulz-Menger, and M. Möckel, *236 Nicht invasive kardiale Bildgebung: Echokardiografie, nuklearmedizinische bildgebende Verfahren, Magnetresonanztomografie und Computertomografie*, in *Harrisons Innere Medizin*, N. Suttorp, et al., Editors. 2020, ABW Verlag. p. 2096-2122.
55. Stefan Günter and Most Eckhard, *Echokardiographie: Methodik praktische Anwendung, Interpretation*. 1981, Stuttgart, New York: Thieme. 5-33.
56. Böhmeke, T., *Checkliste Echokardiographie*. 2001, Stuttgart, New York: Thieme. 1.
57. Delorme, S., J. Debus, and K.-V. Jenderka, *Sonografie*. 2012: Thieme. 3-44.
58. Flachskampf, F.A., *Kursbuch Echokardiographie: unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien*. 2017, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 22-48.

59. Köhler, E. and F.F. Loogen, *Klinische Echokardiographie*. 1989: Enke. 1-5.
60. Reiser, M., F.-P. Kuhn, and J. Debus, *Duale Reihe Radiologie*. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG. 2011. 96-102.
61. Moltzahn, S. and M. Zeydabadinejad, *Ein- und zweidimensionale Echokardiographie: eine Einführung*. 1992, Stuttgart, New York: Thieme. 4.
62. Seeberger, M.D. and H.-R. Zerkowski, *Die Echokardiographie im perioperativen und intensivmedizinischen Bereich*. 2007: Springer. 1-25.
63. Cheitlin, M.D., et al., *ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography)*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003. **42**(5): p. 954-970.
64. Müller, G. and M. Möser, *Ultraschall in Medizin und Technik*. 2017, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2.
65. Flachskampf, F.A., *Kursbuch Echokardiographie: unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien*. 2017, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 66 - 98.
66. McMurray, J., V. Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(14): p. 1787-847.
67. Oeing, C., C. Tschöpe, and B. Pieske, *Neuerungen der ESC-Leitlinien zur akuten und chronischen Herzinsuffizienz 2016*. *Herz*, 2016. **41**(8): p. 655-663.
68. Lund, L.H., et al., *Age, prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block, and utilization of cardiac resynchronization therapy: findings from 14,713 patients in the Swedish Heart Failure Registry*. *Eur J Heart Fail*, 2014. **16**(10): p. 1073-81.
69. Stenstrand, U., et al., *Comorbidity and myocardial dysfunction are the main explanations for the higher 1-year mortality in acute myocardial infarction with left bundle-branch block*. *Circulation*, 2004. **110**(14): p. 1896-902.
70. Hicks, K.A., et al., *2017 Cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials*. *Circulation*, 2018. **137**(9): p. 961-972.
71. Mensink, G.B., et al., *Übergewicht und Adipositas in Deutschland*. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 2013. **56**(5-6): p. 786-794.
72. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 2015. **16**(3): p. 233-271.
73. Flachskampf, F.A., *Kursbuch Echokardiographie: unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien*. 2017, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 100-128.
74. Hagedorff, A. and S. Stöbe, *Basiswissen Echokardiografie: "ars echocardiographica"-Schritt für Schritt zur korrekten Diagnose*. 2021: Elsevier Health Sciences.
75. Erbel, R., et al., *Echokardiographische Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz*. *Herz*, 2002. **27**(2): p. 99-106.
76. Flachskampf, F.A., *Kursbuch Echokardiographie: unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien*. 2017, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 100 -128.
77. Iwataki, M., et al., *Measurement of left atrial volume from transthoracic three-dimensional echocardiographic datasets using the biplane Simpson's technique*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012. **25**(12): p. 1319-26.
78. Lester, S.J., et al., *Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size*. *Am J Cardiol*, 1999. **84**(7): p. 829-32.
79. Maheshwari, M., C.P. Tanwar, and S.K. Kaushik, *Echocardiographic assessment of left atrial volume index in elderly patients with left ventricle anterior myocardial infarction*. *Heart Views*, 2012. **13**(3): p. 97-9.
80. Tello, K., et al., *Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension*. *Int J Cardiol*, 2018. **266**: p. 229-235.
81. Galle, J., *Das kardiorenale Syndrom*. *Medizinische Klinik*, 2010. **105**(3): p. 142-149.
82. Boriani, G., et al., *Cardiac Resynchronization Therapy: An Overview on Guidelines*. *Heart Fail Clin*, 2017. **13**(1): p. 117-137.
83. Auffret, V., et al., *Idiopathic/Iatrogenic Left Bundle Branch Block-Induced Reversible Left Ventricle Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review*. *J Am Coll Cardiol*, 2018. **72**(24): p. 3177-3188.
84. Sohaib, S.M., et al., *Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials*. *JACC Heart Fail*, 2015. **3**(4): p. 327-36.

85. Cleland, J.G., et al., *An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure*. Eur Heart J, 2013. **34**(46): p. 3547-56.
86. Bristow, M.R., et al., *Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(21): p. 2140-2150.
87. Witt, C.M., et al., *Outcomes With Left Bundle Branch Block and Mildly to Moderately Reduced Left Ventricular Function*. JACC Heart Fail, 2016. **4**(11): p. 897-903.
88. Aranda, J.M., Jr., et al., *Use of cardiac resynchronization therapy to optimize beta-blocker therapy in patients with heart failure and prolonged QRS duration*. Am J Cardiol, 2005. **95**(7): p. 889-91.
89. Daubert, C., et al., *Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(20): p. 1837-46.
90. Sessler, D.I. and P.B. Imrey, *Clinical Research Methodology 2: Observational Clinical Research*. Anesth Analg, 2015. **121**(4): p. 1043-1051.
91. Sessler, D.I. and P.B. Imrey, *Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error*. Anesth Analg, 2015. **121**(4): p. 1034-1042.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

I Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: die zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland 2019 [15].....	2
Abbildung 2: Pathogenese der Herzinsuffizienz, adaptiert nach Harrison S. 2192 [3]... 5	5
Abbildung 3: Gleichungen zur Berechnung der eGFR, adaptiert nach Harrison, S. 2628 [37].....	10
Abbildung 4: Abbildung eines typischen elektrokardiografischen LSB-Musters, angefertigt in unserer Abteilung.....	14
Abbildung 5: Phänomene der Schallwellenschwächung, adaptiert nach Flachskampf [59].....	17
Abbildung 6: Studienpopulation mit Einteilung hinsichtlich der EF und Vorhandensein eines LSB	22
Abbildung 7: Graphische Darstellung der Rekrutierung der Studienpopulation	22
Abbildung 8: M-Mode-Messung zur Beurteilung des interventrikulären Septums und des linken Ventrikels.....	25
Abbildung 9: Biplane-Messung im Vierkammerblick	26
Abbildung 10: Biplane-Messung im Zweikammerblick	27
Abbildung 11: Darstellung der diastolischen Füllungsströme mittels PW-Doppler.....	29
Abbildung 12: Messung der Geschwindigkeit des Mitralklappenringes mittels Gewebe-Doppler-Echokardiographie.....	30
Abbildung 13: Studienverlauf mit Endpunkten.....	32
Abbildung 14: Überlebensanalyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei HF _r EF-PatientInnen (Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg ist die Urheberin).....	41
Abbildung 15: Überlebensanalyse hinsichtlich der kardiovaskulären Sterblichkeit bei HF _r EF-PatientInnen (Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg ist die Urheberin)	42
Abbildung 16: Überlebensanalyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei HF _m rEF-PatientInnen (Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg ist die Urheberin)	42
Abbildung 17: Überlebensanalyse hinsichtlich der kardiovaskulären Sterblichkeit bei HF _m rEF-PatientInnen (Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg ist die Urheberin).....	43
Abbildung 18: Überlebensanalyse in Hinblick auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit für LSB- und Nicht-LSB-PatientInnen mit einer BLEF zwischen 36 und 39% nach Adjustierung (Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg ist die Urheberin).....	46
Abbildung 19: Überlebensanalyse in Hinblick auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit für LSB- und Nicht-LSB-PatientInnen mit einer BLEF zwischen 31 und 35% (Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg ist die Urheberin).....	46
Abbildung 20: Überlebensanalyse in Hinblick auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit für LSB- und Nicht-LSB-PatientInnen mit einer BLEF ≤ 30% nach Adjustierung (Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg ist die Urheberin).....	47

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Stadieneinteilung adaptiert nach Herold S.443 [1]	4
Tabelle 2: Stadien der chronischen Nierenerkrankung, adaptiert nach Herold S. 1408 [1].....	11
Tabelle 3: Ausschlusskriterien	20
Tabelle 4: Baseline Charakteristika	36
Tabelle 5: echokardiographische Charakteristika der HFmrEF-PatientInnen	38
Tabelle 6: echokardiographische Charakteristika der HFrEF-PatientInnen	38
Tabelle 7: LSB assoziiert mit Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Sterblichkeit bei HFmrEF- und HFrEF-PatientInnen	40
Tabelle 8: Auswirkungen von klinischen Risikofaktoren auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit bei HFrEF-PatientInnen mit und ohne LSB.....	44
Tabelle 9: LSB assoziiert mit Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Sterblichkeit, stratifiziert durch BLEF bei HFrEF-PatientInnen mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion	45
Tabelle 10: Überblick der Mortalität der Studienpopulation.....	48
Tabelle 11: kardiale Risikofaktoren, Komorbiditäten assoziiert mit der Gesamtmortalität bei HFmrEF-PatientInnen.....	49
Tabelle 12: kardiale Risikofaktoren, Komorbiditäten assoziiert mit der Gesamtmortalität bei HFrEF-PatientInnen.....	49

III Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Peter Nordbeck dafür bedanken, dass er mich in sein Team als Doktorand aufgenommen hat und sich stets für Fragen oder Problemstellungen meinerseits Zeit genommen hat. Diese professionelle Betreuung weiß ich sehr zu schätzen.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank vor allem Frau Dr. med. Liu Dan und Herrn Dr. med. Kai Hu der AG Nordbeck. Eine bessere Betreuung hätte ich mir nicht vorstellen können. Frau Dr. Dan und Herr Dr. Hu ermöglichten mir einen sehr angenehmen Einstieg in das Team und lehrten mir das wissenschaftliche Arbeiten. Ohne diese Unterstützung wäre meine Dissertation nicht möglich gewesen. Zudem ermöglichte mir das Team an dem DGK-Kongress in Mannheim teilzunehmen und einen wissenschaftlichen Vortrag zu halten.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinen Mitdotorandinnen Frau Clara Scheffold und Frau Miriam Kirch für die angenehme Zusammenarbeit bedanken.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern, meiner Schwester und meiner Freundin Carla für die stetige Unterstützung und dass sie sich immer für mich und meine Anliegen zeitnehmen, bedanken. Ohne diesen Rückhalt wäre nicht nur diese Doktorarbeit, sondern auch meine ganze Laufbahn nicht möglich gewesen. Vielen Dank!