

Aus dem
Zentrum für Kardiologie
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

**Determinanten und prognostischer Wert der frühen diastolische Strain rate
bei Individuen mit Herzinsuffizienz**

DISSERTATION

Zur Erlangung des Dokortitels der Humanmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von Matthias Julius Grosch
(Geb. in Aachen, Nordrhein-Westphalen)

Mainz, 2023

Tag der Promotion: 24.10.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	S.05
1) Einleitung.....	S.07
2) Stand der Wissenschaft	S.09
2.1) Definition	S.09
2.2) Prävalenz, Inzidenz und ökonomische Relevanz des Syndroms.....	S.09
2.3) Morbidität, Mortalität	S.11
2.4) Klassifikation und Einteilung	S.12
2.5) Pathogenese und Ätiologie	S.15
2.6) Klinik.....	S.20
2.7) Diagnostik und Prognoseabschätzung.....	S.20
2.8) Therapie.....	S.32
3) Material Methoden.....	S.34
3.1) MyoVasc Studie.....	S.34
3.2) Datenmanagement und Qualitätskontrolle.....	S.39
3.3) Statische Methoden und graphische Darstellung.....	S.40
4) Ergebnisse.....	S.42
4.1) Baseline-Charakteristika der Kohorte.....	S.42
4.2) Determinanten der early diastolic strain (E/DSr).....	S.48
4.3) Prognostische Bedeutung der E/DSr in der Herzinsuffizienz.....	S.50
5) Diskussion.....	S.61
5.1) Diskussion Baseline.....	S.61
5.2) Determinanten der Early diastolic strain rate (E/DSr).....	S.63
5.3) Nutzen von E/DSr zur Risikostratifikation von Herzinsuffizienzpatienten....	S.64
5.4) Kardialer Tod.....	S.70
5.5) Limitationen.....	S.70
6) Zusammenfassung.....	S.73
7) Literaturverzeichnis.....	S.75
8) Anhang.....	S.85

Abkürzungsverzeichnis

E/DSr:	Verhältnis des frühen diastolischen Einstromes in den linken Ventrikel über die Mitralklappe (E-Welle) zu der maximalen diastolischen Strainrate
ESC:	European society of cardiology
LVEF:	Ejektionsfraktion des linken Ventrikels
HFpEF:	Heart failure with preserved ejection fraction
HFmrEF:	Heart failure with mildly-reduced ejection fraction
HFrEF:	Heart failure with reduced ejection fraction
BNP:	Brain natriuretic peptide
HF:	Heart Failure (Herzinsuffizienz)
LVH:	Linksventrikuläre Hypertrophie
LAE:	Linksatriale Vergrößerung
NYHA:	New York Heart Association
ACC:	American College of Cardiology Foundation
AHA:	American Heart Association
ANP:	Atrial natriuretic peptide
CNP:	C-Typ natriuretic peptide
RAAS:	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
BMI:	Body Mass Index
OR:	Odds Ratio
GLS:	Global longitudinal Strain
ATP:	Adenosin Triphosphat

IVRT:	Intraventrikuläre Relaxationszeit
DT:	Dezelerationszeit der frühen ventrikulären Füllungsgeschwindigkeit
ASE:	American Society of Echocardiography
EACVI:	European Association of Cardiovascular Imaging
DSr:	Strainrate zum Zeitpunkt der frühdiaastolischen Füllungsphase
MRA:	Mineralkortikoidrezeptorantagonisten
ACE:	Angiotensin-Converting-Enzym
NSTEMI:	Non-ST-segment-elevation-myocardial infarction
STEMI:	ST-segment-elevation-myocardial infarction
SOP:	Standard Operating Procedure
eGFR:	Estimated glomerular filtration rate
CKD-EPI:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
TTE:	Transthorakale Echokardiographie
eCRF:	Electronic case reporting file
COPD:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
LVMI:	Linksventrikulärer Muskelmassen Index
KHK:	Koronare Herzkrankheit
pAVK:	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
MI:	Myokardinfarkt
AF:	Vorhofflimmern
HR:	Hazard Ratio
SPECT:	Single Photon Emission Computed Tomography

1. Einleitung

Die Herzinsuffizienz gehört auch nach Jahren der Forschung weiterhin zu den großen Volkskrankheiten, welche sowohl für die Patient*innen, als auch für das Gesundheitswesen, eine enorme Belastung darstellt. ¹ Ein zentrales Problem dieses speziellen Krankheitsbildes ist, dass es sich bei dem Syndrom der symptomatischen Herzinsuffizienz um einen, in der Ausprägung stark variablen, Symptomkomplex mit verschiedenen Grunderkrankungen handelt. Hieraus resultiert ein stark unterschiedliches Ansprechen einzelner Patient*innen auf eine medikamentöse Therapie. Die dominierende Grunderkrankung und häufigste Todesursache bleibt auch heute noch die ischämische Kardiomyopathie. ² Wichtig in der Therapie der Herzinsuffizienz ist eine adäquate Einschätzung des Stadiums der Erkrankung, der Prognose und des Therapieerfolgs. Hierzu ist die echokardiographisch bestimmte Ejektionsfraktion des linken Ventrikels seit langem in der Literatur, den Leitlinien und in der klinischen Praxis ein Schlüsselparameter. Klinische Erfahrung und Studiendaten zeigten jedoch, dass diese Simplifikation der Herzinsuffizienz keine ausreichende Trennschärfe bezüglich des klinischen Verlaufs der Patienten bietet. ^{3,4} Tatsächlich können Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Auswurffraktion relevante klinische Herzinsuffizienzsymptome zeigen, welche mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergehen. In der Patientenbetreuung kommt es darauf an, den Betroffenen einen klaren Eindruck über den Status ihrer Erkrankung und der Prognose zu geben.

Die Weiterentwicklung in der Echokardiographie – der zentralen Technik zur Diagnostik und Monitoring von Patienten mit Herzinsuffizienz – ermöglichte die Beurteilung der diastolischen Herzfunktion mittels Gewebedoppler und hierdurch neue Möglichkeiten zur Krankheits- und Prognoseabschätzung. In der Herzinsuffizienzleitlinie der European Society of Cardiology von 2016 wurde die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion als eigene Entität aufgeführt. ⁵

Die Evolution der Technik macht es möglich, durch die Verfolgung von einzelnen echokardiographisch dargestellten Myokardpunkten, dem „Speckle Tracking“, ein noch exakteres Bild der Bewegung und Aktivität einzelner Herzabschnitte über den Herzzyklus zu zeichnen. Zunächst wurde in Studien die „Global longitudinal Strain“ untersucht und in

mehreren Studien der LVEF hinsichtlich Risikostratifikation von Herzinsuffizienzpatienten als überlegen beschrieben.^{6,7}

In der vorliegenden Arbeit lag der Fokus auf einem neuen Marker zur Quantifikation der diastolischen Funktion, dem Verhältnis des frühen diastolischen Einstromes in den linken Ventrikel über die Mitralklappe (E-Welle) zu der maximalen diastolischen Strainrate (E/DSr). Dieser Parameter hat sich in den letzten Jahren in einigen Studien als möglicher kardialer Funktionsmarker zur Prognoseabschätzung der Herzinsuffizienz herauskristallisiert.⁶

Ziel der vorliegenden Arbeit war es (i) die klinischen Determinanten der Early diastolic Strainrate in einem Kollektiv mit chronischer Herzinsuffizienz zu untersuchen, (ii) ihren prognostischen Nutzen über das Spektrum der Herzinsuffizienz zu evaluieren und (iii) diesen mit etablierten kardialen Funktionsparametern zu vergleichen.

2. Stand der Wissenschaft

Herzinsuffizienz

2.1. Definition

Die Herzinsuffizienz bezeichnet ein klinisches Syndrom als Ausdruck einer strukturellen oder funktionellen Herzmuskelschwäche, resultierend in der sich zunehmend verschlechternden Versorgung der peripheren Organe mit Blut, sowie im Rückstau in vorgeschaltete Organe.^{5,8} Als häufigste klinische Symptome werden erhöhter Jugularvenendruck, Lungenödem und periphere Ödeme genannt, welche Folge einer systolischen oder diastolischen Funktionsstörung des linken Ventrikels sind. Hieraus resultiert eine messbar eingeschränkte körperliche Belastbarkeit.^{5,8} Per Definitionem werden nur symptomatische kardiale Funktionsstörungen in Kombination mit objektivierbaren klinischen Symptomen als eine Herzinsuffizienz definiert. Hierdurch erfolgt der Beginn einer Therapie meist erst im fortgeschrittenen Stadium der linksventrikulären Dysfunktion.

2.2. Prävalenz, Inzidenz und Ökonomische Relevanz des Syndroms

Prävalenz

In Bezug auf die aktuelle Definition der European Society of Cardiology (ESC) der Herzinsuffizienz liegt die Prävalenz bei etwa 1-2% der Normalbevölkerung in Europa.¹⁰⁻¹² Daten aus Nordamerika zeigen auch hier ähnliche Werte mit in 2,7% in den Vereinigten Staaten von Amerika und 1,7% in Kanada im Jahre 2008.^{13,14}

Die Prävalenz zeigt sich abhängig vom Alter der Patient*innen, was zu einer stärkeren Ausprägung der Erkrankung in Gesellschaften mit höherem Durchschnittsalter führt.¹⁵⁻¹⁷

Als Beispiel schwanken in Asien die Angaben über die Prävalenz daher bei sehr heterogenen Bevölkerungsstrukturen der einbezogenen Länder zwischen 1,26 – 6,7%.¹⁸

Die von 1998 bis 2002 in Portugal durchgeführte EPICA Studie mit 5.434 Teilnehmer*innen aus der Normalbevölkerung zeigte eine leicht erhöhte Prävalenz der Herzinsuffizienz im Vergleich zu anderen europäischen Ländern mit 4,36%, was jedoch eher auf die zugrunde

gelegte Methodik als auf eine populationsspezifische Abweichung zurückzuführen ist. Auch hier zeigte sich eine deutliche Zunahme der Neuerkrankungen im höheren Alter. ¹⁰ Nach den Daten der Framingham Studie mit 34 Jahren Follow-up beträgt die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei 50-jährigen 1% und bei 80-jährigen 10%. ¹⁹

Inzidenz

Die Inzidenz der Herzinsuffizienz war in den letzten 20 Jahren relativ konstant mit Neuerkrankungsraten in Nordamerika von 3,75 von 1000 pro Jahr bei Männern und 2,90 pro 1000 bei Frauen in der Gesamtpopulation.^{15,20} Wie deutlich sich das Alter auf Prävalenz auswirkt, zeigt die in den 1990er Jahre in London durchgeführte „Hillingdon Heart Failure Study“, in welcher die Inzidenz der Altersgruppe 25-34 Jahre bei 0,02% und der über 85-jährigen bei 11,6% lag. ²¹ Eine breit angelegte Erhebung der „General Practice Research Database“ in Großbritannien mit etwa 700000 Patient*innen bestätigte diese Daten mit einer mittleren Inzidenz von 9,3 Neuerkrankungen pro 1000 pro Jahr bei einem mittleren Alter der Population von 77 Jahren. ²²

Nach den Daten der Framingham Studie ergab sich auch hier eine Inzidenz um 0.2% bei Patienten um 45 bis 54 Jahre mit einer Verdopplung in jeder Dekade bis zu einer Inzidenz von 4% bei Männern im Alter von 85 bis 94 Jahren. Patientinnen weiblichen Geschlechts lagen in jeder Altersgruppe hinter den männlichen Teilnehmern.¹⁹

Eine gute Übersicht über die verschiedenen älteren populationsbasierten Studien gibt die folgende Tabelle 1.

Tabelle 1: Inzidenz Herzinsuffizienz (McMurray JJ et al 2000)

Studie	Studienort	Inzidenz Gesamtpopulation	Inzidenz im Alter
Erikson et al (1989)	Schweden	-	10/1000 (61-67 J.)
Remes et al (1992)	Ost Finnland	1-4/1000 (45-74 J.)	8/1000 (>65 J.)
Ho et al (1993)	Framingham	2/1000	-
Rodeheffer et al (1993)	Rochester, US	1/1000	16/1000 (>65 J.)
Cowie et al (1999)	London, UK	1/1000	12/1000 (>85 J.)

Ökonomische Relevanz des Syndroms

Der häufig notwendige Arztkontakt und die kostenintensive Versorgung der Herzinsuffizienzpatient*innen stellen eine relevante organisatorische und ökonomische Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Europaweit nehmen die Therapiekosten allein für dieses Krankheitsbild 1-2% der Jahresausgaben der Gesundheitssysteme ein.^{1,15} Allein in Deutschland führt seit 2008 die Herzinsuffizienz als Hauptdiagnose nach ICD-10 die Liste der vollstationär behandelten Patient*innen an mit 450.000 von insgesamt etwa 20 Millionen Fällen in 2017. Da etwa 14% der in 2017 angefallenen 356 Milliarden Euro für Krankheitskosten auf Herzkreislauferkrankungen zurückzuführen sind und diese Kosten jährlich steigen, zeigt dies die enorme ökonomische Relevanz dieses Krankheitsbildes.²³

2.3. Morbidität und Mortalität

Auch nach Jahrzehnten der Forschung geht die Herzinsuffizienz mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher und liegt aktuell bei einer 12-Monats Sterblichkeit von 17,4% bei akuter und 7,2% bei chronischer Herzinsuffizienz nach dem Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die Rehospitalisations-Raten zeigten sich in diesen Patientengruppen bei 43,9% und 39,9%.²⁴ Diese Daten stammen aus der 2013 veröffentlichten ESC-HF Pilot Studie mit 5.118 eingeschlossenen Patient*innen in 12 Europäischen Ländern.

Die meisten Patient*innen versterben auf Grund von kardiovaskulären Ereignissen, führend an plötzlichem Herztod.² Das Auftreten neuer Fälle konnte von 2000 bis 2010 nicht reduziert werden. Die häufigsten Behandlungsursachen bei stationären Aufnahmen waren nicht-kardiovaskulär begründet, besonders bei Patient*innen mit noch erhaltener linksventrikulärer Funktion.²⁵

In der groß angelegten Rotterdam Studie konnte 2002 an 7.983 Teilnehmer*innen gezeigt werden, dass einer von drei 55-jährigen in diesem Kollektiv im Verlauf seines weiteren Lebens eine Herzinsuffizienz entwickeln wird und nur 35% die folgenden fünf Jahre nach dem Zeitpunkt Erstdiagnose überlebten.^{11,12}

Auch in den Langzeitdaten der Framingham Studie zeigte sich eine 2 Jahres Mortalität von 37% bei Männern und 33% bei Frauen. Die 6-Jahres Mortalität lag bei 82% bei Männern und

67% bei Frauen. Die deutliche Differenz zwischen Männern und Frauen erklärt sich, laut den Autor*innen der Studie, durch das geschlechtsspezifisch erhöhte kardiovaskuläre Risiko der Männer. ¹⁹

Trotz moderner und aufwendiger Therapiemethoden war es bisher nur geringfügig möglich, die längerfristig schlechte Prognose dieses Krankheitsbildes zu verbessern. In der oben genannten ESC-HF Pilot Studie ergaben sich jedoch zumindest in einigen Zentren mit hohem Versorgungsstandard positive Tendenzen in der Beeinflussung der Morbidität und Mortalität. ²⁴

2.4. Klassifikation und Einteilung

Darstellen kann sich die Herzinsuffizienz in akuter, subakuter und chronisch stabiler Form auf Grund zum Teil unterschiedlicher Ätiologie und Verlaufsmöglichkeit. ⁵ Dieses breit gefächerte Syndrom in allgemeingültige Kategorien zu zwingen, welche bei Prognoseabschätzung und Therapieansatz assistieren, stellt eine weiterhin andauernde Herausforderung dar.

Die Einteilung der symptomatischen Herzinsuffizienz nach den Kriterien der ESC orientiert sich allein an der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (LVEF). Hierbei erfolgt eine Eingliederung in drei Untergruppen: „Heart failure with preserved ejection fraction“ (HFpEF) mit einer LVEF größer oder gleich 50%, „Heart failure with mildly reduced ejection fraction“ (HFmrEF) mit einer LVEF zwischen 40 bis 49% und „Heart failure with reduced ejection fraction“ (HFrEF) mit einer LVEF<40%. ⁵ HFmrEF wurde in den ESC Leitlinien erst 2016 hinzugefügt, um die Forschungsaktivität in diesem Bereich zu steigern. Daher beziehen sich die meisten der aktuell verfügbaren Studien noch auf die alte Nomenklatur welche lediglich zwischen HFrEF und HFpEF (LVEF >50%) unterschied. (Tabelle 2)

Tabelle 2: Definition von Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF), leichtgradig reduzierter (HFmrEF) und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) ^{5,117}

Phänotyp der Herzinsuffizienz	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterium I	Symptome & Klinik	Symptome & Klinik	Symptome & Klinik
Kriterium II	LVEF < 40%	LVEF 40-49%	LVEF > 50%
Kriterium III	-	-	1. Erhöhte BNP Werte 2. Relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH/LAE) oder diastolische Dysfunktion

BNP, B-Typ natriuretisches Peptid; HFmrEF, Herzinsuffizienz mit leichtgradig reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion; LVH, Linksventrikuläre Hypertrophie; LAE, linksatriale Dilatation; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die akute Symptomatik der erkrankten Person wird wiederum – unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion und ohne Aussage über die Grunderkrankung – seit 1964 nach Grad I-IV des New York Heart Association (NYHA) eingeteilt, mit besonderem Fokus auf die Schwere der Atemnot bei Belastung und in Ruhe (Siehe Tabelle 3). ^{26,27} Klasse I umfasst Patient*innen mit einer kardialen Grunderkrankung, jedoch ohne relevante Symptomatik. Bei Klasse II zeigt sich unter höhergradiger Belastung schon Belastungsdyspnoe, Angina oder Unwohlsein. Die betroffenen Personen der Klasse III leiden schon bei geringer körperlicher Aktivität unter oben genannten Symptomen, haben jedoch im Gegensatz zu Klasse IV keine Ruhedyspnoe. ²⁸

Tabelle 3: New York Heart Association (NYHA) Klassifikation der Herzinsuffizienz ^{26,29,30,177}

NYHA Klasse	Definition
I	Keine Symptome bei normaler körperlicher Belastung
II	Symptome bei leichter körperlicher Belastung
III	Symptome bei schwerer körperlicher Belastung
IV	Symptome in Ruhe

Die American College of Cardiology Foundation (ACC) und American Heart Association (AHA) verfasste 2001 eine weitere Klassifikation der Herzinsuffizienz, welche sowohl strukturelle Veränderungen des Herzens, wie die akute Symptomatik der betroffenen Personen, berücksichtigt. Ziel dieser Klassifikation ist es, die etablierte, allein auf subjektiven Symptomen beruhende, NYHA Klassifikation durch einen strukturellen Status der myokardialen Schädigung zu ergänzen. (Siehe Tabelle 4) ³⁰ Die Kombination beider Einteilungen verspricht eine genauere Einschätzung des aktuellen Grades der Herzinsuffizienz der Patient*innen.

Tabelle 4: Klassifikation der Herzinsuffizienz nach ACC/AHA ³⁰

AHA Stadium	Definition
A	Hohes Risiko zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz ohne strukturellen kardialen Schaden
B	Strukturelle Herzerkrankung ohne Symptome
C	Strukturelle Herzerkrankung mit assoziierten Symptomen
D	End-Stadium Herzerkrankung mit speziellen Therapiemaßnahmen

Die etwas weniger verbreitete Killip-Klassifikation spiegelt das 30 Tage Mortalitätsrisiko nach einem Myokardinfarkt in Bezug auf die akute Herzinsuffizienzsymptomatik wider. Diese Mono-Center Studie wurde 1967 retrospektiv an 250 Patient*innen durchgeführt und seither nicht validiert. Eine Revaskularisation und Therapie dem heutigen Standard entsprechend, war zu dieser Zeit noch nicht möglich. ³¹

Weitere prognoserelevante klinische, echokardiographische oder laborchemische Marker, welche erst in den letzten Jahren etabliert wurden und zum Teil schon im subklinischen

Stadium einen Myokardschaden anzeigen, finden sich bisher noch in keiner der oben genannten Klassifikationen ausreichend repräsentiert. Ein erster Ansatz zeigt sich in der Gruppe B der AHA/ACC Klassifikation von 2001.³⁰

2.5. Pathogenese und Ätiologie

Das Syndrom der Herzinsuffizienz steht für ein Resultat der kardialen Manifestation verschiedenster Grunderkrankungen mit konsekutiver Funktionseinschränkung. Es gibt einige Faktoren, welche das Auftreten von einer Herzinsuffizienz begünstigen: Der Untergang und Verlust von Muskelgewebe, eingeschränkte Kontraktilität, Füllungsrestriktion – besonders die Diastole betreffend – und eine relevante Volumenüberlastung, welche bei so konstant erhöhtem intrakavitären Druck zu einer Überdehnung des Gewebes und mikrovaskulärer Minderperfusion führt.³²

In frühen Stadien der Herzinsuffizienz schafft es der Körper die eingeschränkte kardiale Funktion durch verschiedene Mechanismen zu kompensieren: Zum einen wird primär die ventrikuläre Volumenüberlastung auf Grund der eingeschränkten Auswurffraktion des Herzens durch den „Frank-Starling-Mechanismus“ kompensiert.²⁸ Hierbei führt die gesteigerte Vorlast und Wandspannung zu einer gesteigerten Kontraktilität, am ehesten durch eine erhöhte Calcium-Sensitivität des Troponins bei steigender Dehnung der Myozyten, wobei der genaue Mechanismus weiterhin noch nicht abschließend geklärt ist.³³ Ein weiterer Mechanismus ist das ventrikuläre Remodelling durch Verdickung der Herzwand, was jedoch langfristig, bei hierdurch zunehmender Diffusionsdistanz der Sauerstoffversorgung, zu mikrovaskulärer Ischämie und weiteren Myokardschäden führt.³⁴ Das Ziel des dritten großen Kompensationsmechanismus ist die Aufrechterhaltung des notwendigen mittleren Blutdrucks über Natrium und Wasserretention und somit die Steigerung der Vor- und Nachlast. Diese Aktivierung geschieht über die Sekretion neurohumoraler Transmitter: Eine zentrale Sympatikusaktivierung mit konsekutiver Steigerung der Herzfrequenz und Inotropie sorgt zusätzlich für eine vorläufige Kompensation der fortschreitenden Herzinsuffizienz durch Steigerung des Herzzeitvolumens. Die Aktivierung durch Katecholamine erfolgt über die β_1 , β_2 und α_1 Adrenorezeptoren. Die

Aktivierung der β_1 und α_1 Rezeptoren führt in der Peripherie zu einer erhöhten Renin-Ausschüttung an den Nieren, was über das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) eine erhöhte periphere Vasokonstriktion, eine vermehrte Natrium-Retention und somit eine Erhöhung des Blutvolumens bewirkt. ^{28,32,35}

Durch eine erhöhte Vorlast der Vorhöfe und Ventrikel kommt es zu einer weiteren Sekretion von neurohumoralen Transmittern, wie dem „Brain natriuretic peptide“ (BNP), dem „Atrial natriuretic peptide“ (ANP) und dem „C-Typ natriuretic peptide“. ³⁶ Hierdurch wird eine periphere Vasodilatation vermittelt, sowie die Sekretion von Renin und die hiermit verbundene Aktivierung des RAAS gehemmt. Bei zunehmender Herzinsuffizienz lassen sich auch vermehrt vasoaktive Substanzen nachweisen, wie Bradykinin, Prostacyclin, Endothelin I und Stickstoffmonoxyd, sowie Zytokine, wie Tumornekrosefaktor, Interleukin 1α , Interleukin 6 und Interferon α , korrelierend mit einer schlechteren Prognose. ^{28,32,35,37}

Vorübergehend schafft es der Körper so Myokardschäden zu kompensieren und die periphere Perfusion aufrecht zu erhalten. Hierbei kommt es zu einem geometrischen Umbau der einst elliptischen Form in eine Kugel, wobei sich zum einen der Inhalt, als auch die globale Myokardmasse deutlich erhöht, was primär zu einem erhöhten Schlagvolumen führt. Dies geht jedoch auf Kosten eines gesteigerten myokardialen Sauerstoffverbrauchs, einer Überdehnung des Herzmuskels mit hieraus folgender mikrovaskulärer Ischämie bei längerer Diffusionsstrecke der Sauerstoffversorgung, einer hieraus folgenden Myokard-Fibrosierung und letztendlich einer weiteren Zunahme des primären Myokardschadens. ^{28,38}

Generell zu unterscheiden sind Schäden des Herzmuskels, welche die systolische Funktion im Sinne der Auswurfraction betreffen oder die diastolische Füllung des Herzens beeinträchtigen. Global gesehen steht in westlichen Ländern die koronare Herzkrankheit an erster Stelle, gefolgt von arterieller Hypertonie, Diabetes und Vorhofflimmern. ^{15,28} Etwa zwei Drittel der systolischen Herzinsuffizienzen basieren auf einer koronaren Herzkrankheit. ³⁹ Seltener sind dilatative und hypertrophe Kardiomyopathien, Myokarditiden, Erkrankungen der Herzklappen, systemisch wirkende Toxine und kardiotoxische Medikamente. ²⁸ Systolische Funktionsstörungen stehen vermehrt mit ischämischer Kardiomyopathie in Zusammenhang, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus finden sich als Auslöser führend unter den Personen mit einer diastolischen Herzinsuffizienz-Symptomatik.

Diabetes mellitus

Die Framingham-Heart-Studie ergab bei bestehendem Diabetes einen für Männer 2-fach und für Frauen sogar 4-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz. Eine strenge Assoziation bestand hierbei zudem mit steigendem HbA1c Wert und Blutzuckerwerten.⁴⁰ Zusätzlich ist Diabetes mellitus ein relevanter Prädiktor für eine klinisch Verschlechterung von primär asymptomatischen, rein diastolisch erkrankten, Patienten.⁴¹ Andersherum zeigt auch eine bestehende Herzinsuffizienz bei Patienten eine erhöhte Inzidenz von Diabetes mellitus.⁴² Dies erklärt sich durch die assoziierten zu Grunde liegenden Mechanismen der Erkrankungen: Durch die Hyperinsulinämie und Hyperglykämie kommt es sowohl zu einer endothelialen Entzündungsreaktion, sowie zu einer Überproliferation der weichen Muskelzellen in der Gefäßwand. Sekundär steigt so das Risiko sowohl für eine Koronare Herzkrankheit mit Ischämie bedingter Einschränkung der Myokardfunktion, sowie die Ausbildung einer diabetischen Kardiomyopathie bei mikrovaskulären Myokardschäden.^{43,44}

Unabhängig von der kardiovaskulären Komponente entwickelt sich zudem bei Diabetes mellitus eine diabetische Kardiomyopathie. Hierbei kommt es durch Insulinresistenz und Hyperinsulinämie zu einer progredienten kardialen Hypertrophie mit folgender diastolischer Dysfunktion des Herzmuskels. Diese Frühform der diabetischen Kardiomyopathie findet sich in 40-75% der Diabetiker*innen.⁴⁵ Die Hyperglykämie führt über Endprodukte des Metabolismus zu einer Modifikation der Kollagenmoleküle und hiermit erhöhter Myokardfibrosierung und –Versteifung. Parallel erfolgt eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, welches – wie oben beschrieben – erneut in einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz gipfelt.⁴⁴ Eine weitere Komponente stellt die bei Insulinresistenz getriggerte Energiegewinnung der Myozyten durch freie Fettsäuren dar. Hierbei kommt es durch die Abbauprodukte zu einer gesteigerten Lipotoxizität, welche letztlich in der Apoptose der Zellen resultiert.⁴⁶

Auch prognostisch ist Diabetes Mellitus in multivariablen Risikomodellen von Herzinsuffizienz ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskulären Tod und ist assoziiert mit einer bis 50% erhöhten Hospitalisationsrate im Vergleich zu Patient*innen ohne diese Grunderkrankung.⁴⁴ Diese Daten gelten sowohl für den Phänotyp HFrEF, als auch HFpEF, wobei aktuell eine führende pathophysiologische Verbindung von Zellproliferation und HFrEF, sowie der Inflammations-Komponente des Diabetes mellitus und HFpEF diskutiert wird.⁴⁷

Der Impact eines manifesten Diabetes mellitus auf die Ausbildung einer Herzinsuffizienz zeigte sich auch einer Odds Ratio von 2,47 (1,62-3,75) (p 0,0001) in der Göteborg Primärpräventions Studie, in welcher 6.570 männliche Probanden über 27 Jahre bis zum Jahre 2008 untersucht wurden.

Arterielle Hypertonie

Ein weiterer relevanter Risikofaktor für die Entstehung und prognostische Verschlechterung einer Herzinsuffizienz ist die arterielle Hypertonie. Wie auch bei Diabetes mellitus stellt die arterielle Hypertonie einen unabhängigen, relevanten Risikofaktor für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung dar, mit möglicher Einschränkung der systolischen linksventrikulären Funktion. Eine Verschlechterung der diastolischen Herzfunktion wird zudem durch die myokardiale Hypertrophie und Verminderung der kardialen Relaxationsfähigkeit ausgelöst.⁴⁸

Hierbei kommt es, über den erhöhten intraarteriellen und daher auch intrakardialen Druck, zu einer erhöhten Wandspannung und einer so ausgelösten, Myozyten vermittelten, Anreicherung des intrazellulären Calciums und der Phosphatase Calcineurin. Über eine genetische Kaskade wird so das Wachstum der Myozyten getriggert was im Verlauf zu einer Myokardhypertrophie führt. Zusätzlich kommt es im Rahmen dieses Vorganges zu einer phänotypischen Veränderung der kardialen Fibroblasten, was eine verstärkte extrazelluläre Fibrosierung zu Folge hat und die Dehnungsfähigkeit des Herzens weiter einschränkt.⁴⁹ Gemäß Ergebnissen aus der Framinghamstudie ist das relative Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben je 50g Zunahme der linksventrikulären Masse um das 1,5- bis 2-fache erhöht.⁵⁰ In der Studie von Wilhelmsen in Göteborg an 7.495 Männern zeigte sich langfristige Risiko der Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei arterieller Hypertonie unter Therapie bei 1,50 (1,22-1,84) (p<0,0001).⁵¹

Adipositas, Rauchen und Fettstoffwechselstörung

Als bekannte Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung, welche weiterhin den Hauptfaktor der Entstehung und Verschlechterung einer Herzinsuffizienz darstellt, hat auch

ein erhöhter Nikotinkonsum, und Adipositas einen Einfluss auf die Herzinsuffizienz haben (Adipositas: Göteborg Studie BMI [kg/m²] OR: 1,06 (1,03-1,09), p<0,0001); Rauchen OR: 1,53 (1,29-1,81), p<0,0001).⁵¹

Eine Fettstoffwechselstörung scheint Auswirkungen auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz zu haben, besonders im Fall eines ischämisch bedingten Herzversagens. Im Falle der dilatativen Kardiomyopathie konnte jedoch kein statistisch unabhängiger prädiktiver Zusammenhang hergestellt werden.⁵²

Eine Modifikation der Fettsäuren nach diagnostizierter Herzinsuffizienz mittels Statine scheint jedoch keinen Einfluss auf kardiovaskulär bedingten Tod zu haben. Die Rehospitalisations-Rate scheint hingegen reduziert werden zu können.⁵³

Chronisches Nierenversagen und Anämie

Patientinnen und Patienten mit chronischem Nierenversagen leiden meist zusätzlich unter einer renalen Anämie. In Untersuchungen waren chronisches Nierenversagen, Anämie und Herzinsuffizienz oft miteinander verknüpft.⁵⁴ Pathogenetisch ist der Zusammenhang noch nicht endgültig geklärt. Eine zentrale Rolle scheint die sympathische tonische Überaktivierung der Muskelzellen bei chronischem Nierenversagen zu spielen, welche sowohl zu der Initiation, sowie zur Verschlechterung einer Herzinsuffizienz führen.⁵⁴

In der groß angelegten „HAPPY“-Studie (3.369 Teilnehmer*innen) konnte gezeigt werden, dass der Anteil von chronisch Niereninsuffizienten bei Patient*innen mit eingeschränkter Herzfunktion deutlich höher war, als bei jenen mit echokardiographisch unauffälliger Herzfunktion. Herzinsuffizienz, chronisches Nierenversagen und Anämie blieben in Regressionsmodellen unabhängiger Prädiktoren für den jeweils anderen Parameter.⁵⁵

2.6. Klinik

Die klinischen Symptome von Herzinsuffizienz können sich sehr unterschiedlich manifestieren und spiegeln das Resultat aus der Reduktion des Herzzeitvolumens und des reduzierten venösen Rückstroms des Blutes. ²⁸

Zu differenzieren sind das Linksherzversagen und das Rechtsherzversagen. Beim Linksherzversagen kommt es bei eingeschränkter Auswurfleistung in die Peripherie zu akuten und chronischen Endorganschäden. Dies führt zu Leistungsminderung, Schwächegefühl, zerebralen Funktionsstörungen, Nierenversagen und peripherer Ischämie. Beim „Rückwärtsversagen“ des linken Ventrikels kommt es zur Stauung im kleinen Kreislauf mit Lungenödem, Belastungs- und später Ruhedyspnoe, „Asthma cardiale“ mit nächtlichen Hustenattacken und Zyanose als Hinweis auf die gestörte Sauerstoffaufnahme und erhöhtem peripheren Verbrauch. Eine Rechtsherzinsuffizienz äußert sich vornehmlich durch eine zentrale Venenstauung, peripheren Ödemen und Anasarka mit Beteiligung des Körperstammes. Zudem kommt es im chronischen Stadium durch den gestörten venösen Abfluss der vorgeschalteten Organe zu einer Stauungshepatitis mit Leberversagen und Stauungsgastritis. ^{56,57}

2.7. Diagnostik und Prognoseabschätzung

Ein zentrales Problem der spezifischen klinischen Diagnostik der Herzinsuffizienz ist die Manifestation in verschiedenen Stadien an unterschiedlichen peripheren Organen. Mit den Jahren wurden verschiedene Klassifikationen zur klinischen Diagnose einer manifesten Herzinsuffizienz entwickelt. In klinischen Studien haben sich die Kriterien der Framingham-Studie etabliert. Hierbei werden zur Diagnose einer Herzinsuffizienz zwei Hauptkriterien oder ein Haupt- und zwei Nebenkriterien notwendig. Zu den Hauptkriterien gehören akute nächtliche Atemnot, Jugularvenenstauung, Kardiomegalie, Lungenödem, ein auskultierbarer „3. Herzton“ oder Rasselgeräusche über der Lunge. Als Nebenkriterien gelten Periphere Ödeme, nächtlicher Husten, Hepato- oder Splenomegalie, Nachweis eines Pleuraergusses, Verminderung der Lungenfunktion um 33%, sowie Tachykardien >120/Min. ^{58,59}

Die 1985 vorgestellten „Boston-Kriterien“ zur Diagnose einer Herzinsuffizienz basieren auf einem Bewertungssystem nach Punkten. Berücksichtigt werden die Anamnese typischer

Symptome akut und in der Vorgeschichte, die körperliche Untersuchung, sowie das aktuelle Röntgenbild mit kardialen Stauungszeichen oder Kardiomegalie. ⁶⁰

Ein weiterer Versuch zur Schaffung einheitlicher, möglichst spezifischer, Kriterien wurde von der ESC 1995 unternommen. Diese Klassifikation besteht erneut aus einer Kombination von Herzinsuffizienz-typischen Symptomen in Kombination mit echokardiographischen Parametern, wie eine eingeschränkte LV Auswurfraction, Vorhofflimmern und zusätzlich auch eine diastolische Dysfunktion. ⁵⁷

In einer vergleichenden Studie der genannten Kriterien 2004 in Florenz zeigten sich die Framingham- und Bostonkriterien in Bezug auf die korrekte Diagnose einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz bei 553 Teilnehmer*innen tendenziell überlegen, besonders in der Vorhersage kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisation. ⁵⁶

Zur weiteren, gut validierten, Einteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz empfiehlt sich zudem die oben genannte Einteilung nach NYHA- und ABCD Stadium der American Heart Association.

Neben der typischen Anamnese und der wegweisenden körperlichen Untersuchung stehen weitere diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung zur apparativen Diagnostik, Bestätigung der Diagnose und Quantifizierung des Schweregrades der Herzinsuffizienz:

Laborparameter BNP und NT-pro BNP

In den letzten Jahren konnten laborchemische Parameter ermittelt werden, welche die Diagnose einer Herzinsuffizienz mit guter Sensitivität (90%) und Spezifität (76%) nachweisen können. ⁶¹ Führend und am besten validiert ist hierbei das BNP und NT-pro BNP. Das Protein BNP - ursprünglich im Hirngewebe entdeckt – findet sich in hoher Konzentration in den kardialen Myozyten. Durch eine erhöhte kardiale Wandspannung und durch erhöhte Plasmalevel von Katecholaminen und Angiotensin II kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von pro BNP aus den Kardiomyozyten, welches in NT-pro BNP und den aktiven Metabolit BNP gespalten wird und nun zu etwa gleichen Teilen im Blutplasma nachweisbar ist. ⁶² Das aktivierte BNP führt zu einer Steigerung der Diurese, der Natriumausscheidung, Hemmung des Renin - Angiotensin - Aldosteron Systems und

Entspannung der weichen Gefäßmuskulatur. Ziel ist hierbei die Kardioprotektion mit durch Vermeidung einer Überdehnung und konsekutiver Schädigung der Ventrikel. ⁶³

Nachweislich korrelieren erhöhte Plasmakonzentrationen von NT-pro BNP mit kardialen Füllungsdrücken und linksventrikulärer Dysfunktion, wobei sie keine direkte Aussage über die ventrikuläre Ejektionsfraktion und den Schweregrad der Herzinsuffizienz zulassen.

Besonders der Nachweis unauffälliger BNP oder NT-pro BNP Werte im Blut erlauben eine Differenzierung zwischen Dyspnoe auf Grund von Herzinsuffizienz von anderen Ursachen, bei gut validierter negativer Aussagekraft von niedrigen Plasmakonzentrationen. ^{64,65}

Als Suchtest eignen sich BNP und NT-pro BNP nicht, da verschiedene weitere kardiale Belastungssituationen falsch-positive Werte bezüglich der Diagnose einer Herzinsuffizienz liefern, wie Sepsis, myokardiale Ischämie, Schock, Anämie, Lungenembolie, Niereninsuffizienz oder chronischer pulmonaler Hochdruck. ^{64 63} Erhöhte NT-pro BNP Werte zeigten sich als prognostischer Faktor bei diagnostizierter HFpEF und HFrEF, lassen hierbei jedoch keinen klaren Rückschluss der Höhe des Wertes auf den einzelnen klinischen Verlauf zu. HFpEF Patient*innen scheinen hierbei generell niedrigere Werte zu haben als jene mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion mit zum Teil ähnlichen Verläufen der Erkrankung. ⁶⁶

Weitere Untersuchungstechniken, wie die Echokardiographie sind hierbei unerlässlich für die endgültige Diagnosefindung und Prognoseabschätzung.

Echokardiographie und Bildgebung

Ein zentraler Punkt in der Diagnostik und Schweregradbeurteilung einer Herzinsuffizienz ist die Echokardiographie. Durch die technisch sich weiterhin verbesserte Bildqualität und die meist einfache, schnelle und kostengünstige Verfügbarkeit, wurden über die Jahre die Techniken verfeinert, etablierte Parameter mehrfach in Studienkollektiven überprüft und neue Auswertungsmöglichkeiten geschaffen. So besteht in fast jedem größeren kardiologischen Zentrum weltweit die Möglichkeit neuere Techniken wie 3D-Echokardiographie oder Speckle-Tracking durchzuführen. Weitere kardiale bildgebende Verfahren wie Kardio MRT, Szintigraphie und CT tun sich, bei eingeschränkter Verfügbarkeit und deutlich höheren Kosten, noch schwer in der Routinediagnostik der Herzinsuffizienz

ihren Platz zu finden, trotz häufig guter Daten und exakterer Messungen. Wie schon oben erwähnt, liegt der Fokus der echokardiographischen Untersuchung neben der Dokumentation grundlegender morphologischer Eigenschaften und Vitien des untersuchten Herzens, in der Beurteilung seiner systolischen und diastolischen Funktion.

Systolische Funktion

Die Systole beschreibt die Kontraktionsphase der rechten oder der linken Herzkammer. Im Falle der Linksherzinsuffizienz bezieht sie sich auf den linken Ventrikel. Hierbei gilt es in der Echokardiographie zu ermitteln, welcher Anteil des linksventrikulären Volumens in der Austreibungsphase von der linken Hauptkammer in die Aorta befördert wird (Ejektionsfraktion „EF“). Um diesen Wert möglichst exakt nicht invasiv zu ermitteln, wurden über die Jahre verschiedene Verfahren entwickelt. Hierbei haben sich auch in den aktuellen Leitlinien und im klinischen Gebrauch dreidimensionale oder multiplane zweidimensionale Berechnungen gegenüber den ehemaligen eindimensionalen Messmethoden, wie das „Fractional shortening“ oder die EF Bestimmung nach Teichholz, durchgesetzt.⁶⁷ Gemeinsam haben die Messmethoden, dass der enddiastolische Füllungszustand mit dem endsystolischen verglichen und die Auswurffraktion semiquantitativ ermittelt wird. Am weitesten verbreitet ist die Scheibchensummutations-Methode nach Simpson, welche meist im Vierkammerblick und im Zweikammerblick die Auswurffraktion erfasst.⁶⁷ Per Definitionem liegt über einer EF zwischen 55% und 70% eine normale linksventrikuläre systolische Funktion vor.^{5,67} Limitationen dieser Untersuchungstechnik sind die Varianz der Messungen zwischen verschiedenen Untersuchern, die oft eingeschränkte Endokardkennung und die Erhebung der Daten aus meist nur zwei echokardiographischen Ebenen bei biplanen Messungen.

Die 2D Kontrastechokardiographie und 3D Echokardiographie bieten im Vergleich zu der 2D Untersuchung genauere und besser zu reproduzierende LVEF und Volumenwerte. Der Goldstandard bezüglich Erfassung der kardialen Funktion und Struktur ist das Kardio MRT.

⁶⁸

Zwar ist in den allgemeinen Leitlinien die Herzinsuffizienz im Schweregrad meist definiert durch die LVEF, eine prognostische Aussagekraft über den Verlauf der Erkrankung bei bekannter Herzinsuffizienz erlauben jedoch nur Werte kleiner 45%.³ Bezüglich Mortalität jedweder Ätiologie sank diese, in einer großangelegten Datenerhebung der LVEF von

Wehner et al. 2020 von 203.135 Patient*innen im Gesundheitssystem der USA, mit steigenden Werten der LVEF. Ab einer LVEF von 60-65% stieg die Mortalität jedoch wieder deutlich an. Auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und sogar Herzinsuffizienz blieb dieser Trend signifikant erhalten. ¹¹⁸

Als weitere etablierte Methode zur Beurteilung der linksventrikulären systolischen Funktion hat sich die myokardiale Strainmessung entwickelt, hierbei meist in Bezug auf die „Global longitudinal Strain“ (GLS). Durch die technische Verfolgung einzelner „Speckle“ des Myokards über den Herzzyklus kann so die Deformation der Kardiomyozyten auf Segmentebene des linken Ventrikels über einen gesamten Herzzyklus abgeschätzt werden. Da technisch semiautomatisiert ermittelt, ist bei dieser Methode eine stabilere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zwischen verschiedenen Untersucherinnen und Untersuchern gegeben. Eine ausreichende Bildqualität ist jedoch auch bei dieser Technik unerlässlich. ⁶⁹

Die oben genannte GLS leitet sich aus der prozentualen Verkürzung der systolischen Deformation aller erfasster linksventrikulärer Segmente ab. Dieser Parameter gibt die systolische Funktion des linken Ventrikels deutlich präziser, reproduzierbarer und untersucherunabhängiger wieder als beispielsweise die biplan gemessene Ejektionsfraktion. ^{68,70} Auch in Bezug auf die prognostische Aussagekraft scheint die GLS der EF überlegen. Erst kürzlich konnte in zwei groß angelegten Studien gezeigt werden, dass die GLS in Patient*innen mit akuter und chronischer Herzinsuffizienz der EF hinsichtlich Prädiktion eines adversen Krankheitsverlauf und Versterben überlegen ist. ^{4,71,70}

Diastolische Funktion

Die diastolische Herzfunktion beschreibt die Aktivität des Myokards zur Zeit der Diastole, welche zusammengefasst die Phasen des Herzzyklus von Relaxation, Ansaugung des Blutes aus dem linken Vorhof, Füllung des linken Ventrikels und atrialer Kontraktion beinhaltet. Einschränkungen in den jeweiligen Episoden führen zu einem, für ein ausreichendes Schlagvolumen notwendigen, erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck, was in einer zunehmenden diastolischen Dysfunktion mit Herzinsuffizienz Symptomen resultieren kann. Auf zellulärer Ebene kommt es im Verlauf zu einer reduzierten ATP Hydrolyse, sowie zu einer

verlangsamten Wiederaufnahme des intrazellulären Kalziums, was in einer zeitlich verzögerten Sarkomerverlängerung und somit einer ventrikulären Relaxation mündet.⁷²

Von der „European Study Group on Diastolic Heart Failure“ wurden 1998 und überarbeitet 2007 folgende drei grundlegende Kriterien zur Definition der Diastolischen Herzinsuffizienz bei erhaltener linksventrikulärer Funktion publiziert:

- 1) Klinischer Hinweis auf eine Herzinsuffizienz (i.e. Dyspnoe, Ödeme, Abgeschlagenheit, Hepatomegalie)
- 2) Normale oder maximal geringgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (LVEF>50%)
- 3) Nachweis einer diastolischen Dysfunktion durch echokardiographisch oder invasiv nachgewiesener (a) verlangsamter frühdiastolischer Füllung, (b) verlängerte isovolumetrische linksventrikuläre Relaxation ($\text{Tau}>48\text{ms}$), (c) erhöhter linksventrikulärer Steifigkeit und (d) reduzierter Myokardialer Dehnbarkeit. Ein invasiv gemessener end-diastolischer Druck von 16mmHg oder ein mittlerer pulmonal-kapillärer Wedgedruck von $\geq 15\text{mmHg}$ in Ruhe oder $\geq 25\text{mmHg}$ unter Belastung sind als klare Hinweise auf eine diastolische Dysfunktion definiert.^{73,117}

Die ESC Leitlinie zur Therapie der Herzinsuffizienz von 2021 untermauerte die hier genannten diagnostischen Faktoren zur Definition der HFpEF.¹¹⁷

In der Einschätzung des Schweregrades der diastolischen Herzfunktion geht es fñhrend um die mñglichst exakte Beurteilung des end-diastolischen linksventrikulären Füllungsdrucks. Durch diesen Kompensationsmechanismus wird in frühen Phasen einer Herzinsuffizienz ein adäquates linksventrikuläres Volumen erhalten. Ein erhöhter end-diastolischer linksventrikulärer Füllungsdruck spricht daher für eine diastolische Dysfunktion, die trotz erhaltener systolischer LV-Funktion mit einem Rückstau des Blutes in den linken Vorhof und den kleinen Kreislauf assoziiert ist.⁷⁴

Echokardiographisch haben sich hierbei neben der semiquantitativen Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdrucks und somit der diastolischen Funktion folgende Parameter über die Jahre etabliert und werden regelhaft in Studienkollektiven zur Beurteilung der Herzinsuffizienz verwendet. Pieske et al. veröffentlichten 2019 zum Thema der Diagnosefindung bei diastolischer Herzinsuffizienz einen Leitfaden, durch welchen in vier

Schritten (Anamnese, Echokardiographie und BNP, Stresstestung und Ätiologie der Erkrankung) die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HFpEF ermittelt werden kann.¹¹⁰

Eine Myokardhypertrophie liegt bei den meisten Patientinnen und Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion vor, welche sich als konzentrische oder segmentale Hypertrophie darstellen kann. Diastolisch eingeschränkte linke Ventrikel bei ischämischer Kardiomyopathie weisen meist ein Remodelling des Myokards vor mit unterschiedlicher relativer Wanddicke bei Narbenarealen. Angegeben wird die Wanddicke zumeist als 2D Messung in der langen Achse, Goldstandard ist hierbei jedoch die Angabe der Myokardmasse, am genauesten aus Daten der 3D Echokardiographie und Kardio MRT.^{74,75}

Berechnet wird die Myokardmasse bei symmetrischem Ventrikel nach folgender Formel:

Linksventrikulärer Muskelmassenindex =

$$0,8\{1,04[(LVEDD+PWD+SD)^3 - LVEDD^3]\} + 0,6g/m^2KÖF$$

LVEDD = Enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser; PWD = Posteriore enddiastolische Wanddicke; SD = Enddiastolische Septumdicke [mm]

(Normwerte: Männer bis 115g/m², Frauen bis 95 g/m²)

76

Ein weiterer morphologischer Parameter, welcher mit in die Beurteilung der diastolischen Funktion eingeht, ist das linksatriale Volumen, indiziert auf die Körperoberfläche. Ein Wert von >34ml/m² kann ein Anzeichen für eine Volumenüberlastung dieser Herzkammer sein, als Konsequenz des erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks. Zudem stellt es einen unabhängigen Risikofaktor für den Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen, Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern dar.^{77,78} Trotz der prädiktiven Aussagekraft dieses Parameters bleibt die Spezifität in Bezug auf die Herzinsuffizienz begrenzt, da auch beispielsweise Bradykardien, globale kardiale Dilatation der Herzhöhlen, Anämie und Vorhofflimmern zu einer Vergrößerung des linken Atriums führen können.^{79,80}

Weitere, gut validierte Parameter für die diastolische Herzfunktion sind die intraventrikuläre Relaxationszeit (IVRT), die Dezelerationszeit der frühen Füllungsgeschwindigkeit (DT), sowie die Flussprofil-Analyse der Pulmonalvenen.⁸¹

Auch ein erhöhter Reflux über der Trikuspidalklappe, mit erhöhtem quantitativ ermitteltem rechtsventrikulärem systolischem Gradienten kann Hinweis auf eine postkapilläre diastolische Problematik des linken Ventrikels sein.⁷⁹

Das Kardio MRT bietet eine sehr hohe Auflösung mit der Möglichkeit zur Darstellung der zu messenden Herzhöhlen in jedweder Achse und Position, was die Möglichkeit für eine exakte Berechnung der Volumina bietet und, wie oben genannt, auch der myokardialen Masse. Da es möglich ist über MRT Diagnostik ähnlich genaue linksventrikuläre Daten zu erheben, wie in der Echokardiographie, gibt dies die Möglichkeit, auch bei Personen mit eingeschränkter transthorakaler Schallqualität, relevante Daten zur Funktionalität und zur Beurteilung des Herzens zu erheben.⁷³ Verlaufskontrollen von auch nur kleinen Veränderungen der Volumina des linken Atriums oder Ventrikels, welche auf einen Krankheitsprogress hinweisen können, lassen sich am genauesten durch das Kardio MRT dokumentieren. Des Weiteren kann durch die Beurteilung des myokardialen Gewebes auf ischämische, entzündliche oder andere Ursachen einer kardialen Schädigung oder einer diastolischen Dysfunktion hingewiesen werden.^{73,74} Bei aktuell noch eingeschränkter Verfügbarkeit dieser Untersuchungstechnik, führt in der täglichen Diagnostik bislang noch die Echokardiographie.

73,82

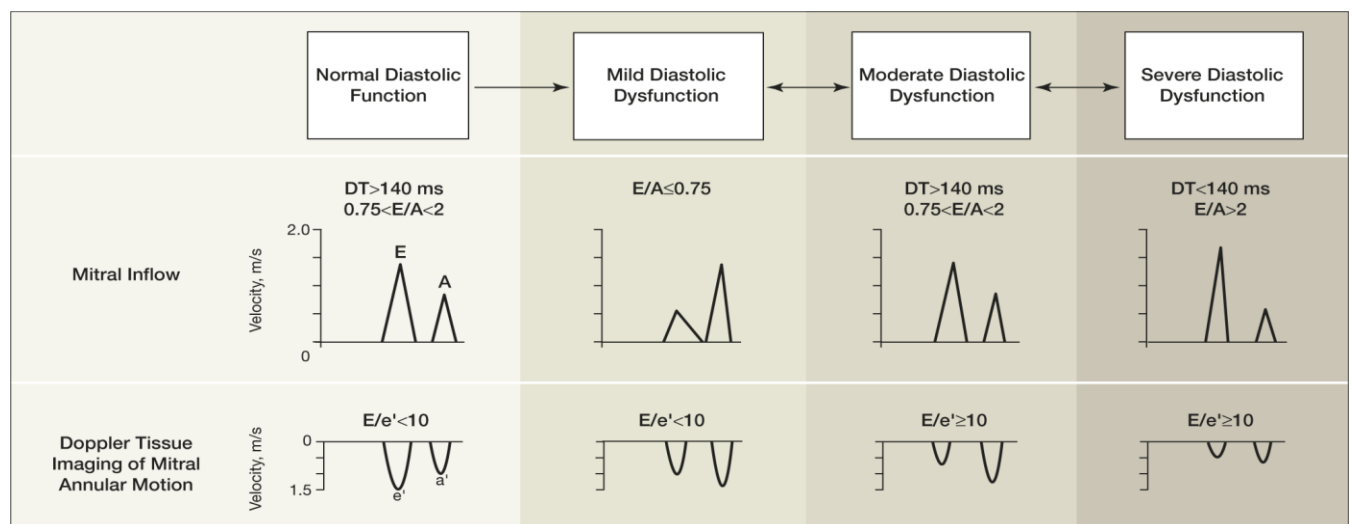
Pulswellendoppler und Gewebedoppler: E- Welle, E/A und E/E'

Die bisher am besten validierten und klinisch meist genutzten Parameter zur semiquantitativen Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdruck lassen sich über die diastolische Einstromgeschwindigkeit des Blutes durch die Mitralklappe (E) und die Geschwindigkeit im Gewebedoppler auf Mitralklappenhöhe (E') bestimmen. Die Messung von E' erfolgt aus dem gemittelten Wert aus septalem und lateralem Mitralklappenring, besonders bei regionalen Wandbewegungsstörungen. Zusätzlich wird die Geschwindigkeit der späten diastolischen Füllung durch die Vorhofkontraktion im Sinusrhythmus (A-Welle) erhoben und zu der E-Welle in Verhältnis gesetzt (E/A).^{67,79} Am E zu A Verhältnis und dem Verlauf dieses Einstromprofils über der Mitralklappe kann eine diastolische Funktionsstörung

frühzeitig erkannt werden. (Siehe Abbildung 1) Die Schwierigkeit besteht hierbei unauffällige von pseudonormalisierten Einstromprofilen zu unterscheiden und die Auswirkungen von Klappenvitien und Volumenstatus auf das E/A Verhältnis im Gesamtkontext richtig zu interpretieren. ⁶⁷

Über die Jahre gab es verschiedene Ansätze zur Interpretation der oben erhobenen Parameter und Ansätze zur Quantifikation des Status der diastolischen Schädigung. Bursi et al. nutzen 2006 in ihrer populationsbasierten Studie von einem Kollektiv von 556 Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen die folgende Einteilung. ⁸²

Abbildung 1: Einteilung diastolische Dysfunktion nach Dopplermessung ⁸²



Die Normwerte und die Abhängigkeit vom Alter der untersuchten Personen sind der Tabelle 16 im Anhang angegeben.

Als wichtige definierende Kriterien für die Einteilung einer HFpEF nach den Leitlinien der ESC sind diese Parameter zur Feststellung einer möglichen diastolischen Dysfunktion in der echokardiographischen Untersuchung unerlässlich. Neben dem direkten Bezug auf die diastolische Funktion des linken Ventrikels, konnte für das Verhältnis E/E' eine unabhängige prädiktive Aussagekraft bezüglich des klinischen Verlaufs nach Herzinfarkt, terminaler Nierenfunktion, hypertensiver Herzerkrankung, sekundärer Mitralinsuffizienz, Vorhofflimmern und Kardiomyopathien nachgewiesen werden. ^{79,83–85}

In aktuellen Studien ergaben sich jedoch Limitationen dieser Parameter zur Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdrucks und somit einem frühzeitigen Erkennen einer Herzinsuffizienz. In der von Sharifov et al. 2016 publizierte Metaanalyse von 24 Studien mit dem Fokus auf Patient*innen mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion ($\geq 50\%$) lag die Sensitivität von E/E' für E'_{lateral} bei 30% (9-48%), für E'_{mean} bei 37% (13-61%) und für E'_{septal} bei 24% (6-46%). Bei derart niedrigen Werten kann dieser Parameter allein als Suchtest für eine Herzinsuffizienz kaum bestehen.⁸³

Grund ist hierbei zum einen die Altersabhängigkeit der Messwerte von E und E' , zum anderen Messungenauigkeiten bei regionalen Wandbewegungsstörungen, Winkelfehlern und Vorhofflimmern. Allerdings führe der Ausschluss dieser Personen zu keiner besseren Korrelation von E/E' mit dem linksventrikulären Füllungsdruck.⁸⁶⁻⁸⁹

Angestoßen durch diese Limitationen, wurde von der American Society of Echocardiography (ASE) und der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2016 ein neuer Ansatz zur Erfassung einer diastolischen Dysfunktion vorgestellt, welcher die Parameter linksatrialer Volumenindex, Trikuspidalklappen Reflux, die Geschwindigkeit von E' und das E/E' Verhältnis in den Fokus setzt.⁹⁰ Auch mit diesem neuen Algorithmus blieb die Sensitivität zu Erkennung eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks im Schnitt bei nur 61%, was weiterhin bedeutet, dass etwa 4 von 10 der Untersuchten Teilnehmer*innen mit einer symptomatischen diastolischen Dysfunktion nicht adäquat diagnostiziert werden.^{88,91}

Tissue Doppler Imaging, Speckle Tracking und Diastolische Strain Messung

Neue technische echokardiographische Methoden, wie myokardiale Strain Messungen, geben an diesem Punkt weitere relevante Informationen, welche in Summe eine exaktere Einschätzung des linksventrikulären Füllungsdrucks und somit der diastolischen Herzfunktion erlauben.^{7,92,121} Das „Speckle Tracking“ bezeichnet eine der echokardiographischen Bilderhebung nachgeschaltete Analysetechnik, bei welcher lokale motorische Aktivität und Deformation im dargestellten Arbeitsmyokard gemessen werden kann.

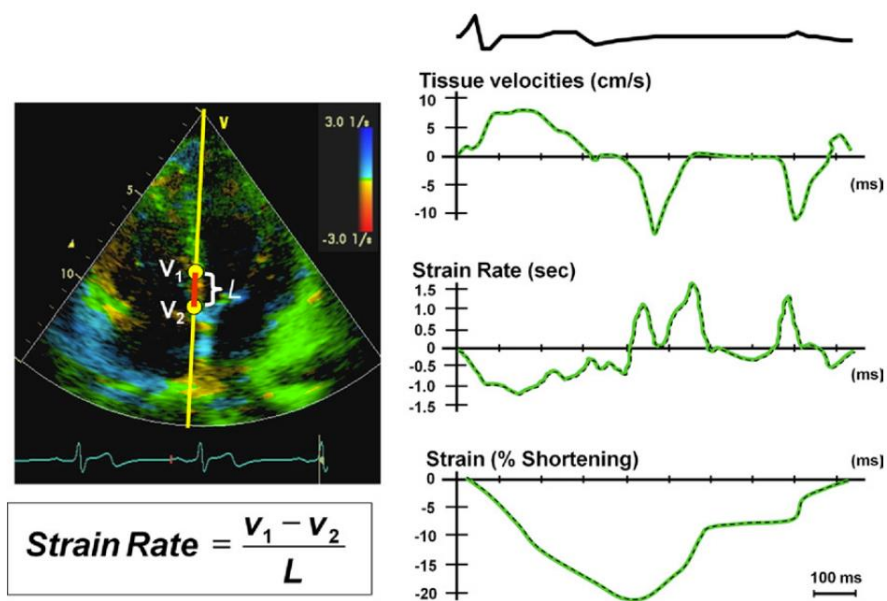
Die ursprüngliche Form der Strain Messungen beruht auf der „Tissue doppler imaging“ (TDI) Technik, in welcher Frequenzunterschiede im Ultraschall in Geschwindigkeitsinformationen umgewandelt werden.¹²¹

Auf Basis der im TDI erhobenen Geschwindigkeitsdaten wurden die Strain-Werte nach folgender Formel erhoben:

$$\epsilon = V1 - V2/L$$

Hierbei entspricht ϵ der „Strain-Rate“, V1 der Geschwindigkeit an Punkt 1, V2 der Geschwindigkeit an Punkt 2 und L der Länge, meist festgelegt bei 10mm. Bei der „Strain rate“ werden die Strain Werte pro Zeiteinheit angegeben (Siehe Abbildung 2).^{92,121}

Abbildung 2: Strain Rate Messung schematisch im TDI (Mit Genehmigung, aus¹²¹)



Eine Weiterentwicklung dieser Technik stellt das „Speckle tracking“ dar. Hierbei wertet eine, von unterschiedlichen Firmen bereitgestellte, jedoch grundsätzlich in der Funktionsweise ähnliche, Software die Bewegungen einzelner echokardiographischer akustischer Interferenzmuster oder „Speckle“ in einer nutzerdefinierten Region des Myokards im Graustufenultraschallbild aus und veranschaulicht so die lokale Beweglichkeit.^{121,124,125}

Der Vorteil dieser Technik ist geringere Abhängigkeit vom Winkel zum Schallkopf, im Gegensatz zu den zuvor genannten Doppleruntersuchungen, da beim Speckle Tracking die Bewegung einzelner Speckle zueinander untersucht wird. Neben den zuvor im TDI überwiegend longitudinal im von apikal ausgewerteten Daten, ergaben sich durch diese neue Technik nun vier Typen der myokardialen Deformationsanalyse: Longitudinal, radial, zirkumferentiell und radial. ¹²¹

Neben der Winkelunabhängigkeit schafft diese nun semiautomatisierte Registrierung der Daten zudem eine verbesserte Untersucherunabhängigkeit. ^{92,121,122}

Trotz der genannten Vorteile gibt es auch bei der Technik des Speckle Tracking Faktoren, welche die Messgenauigkeit einschränken, wie die Herzschrittmacherstimulation, Vorhofflimmern oder relevante valvuläre Erkrankungen. ¹²⁶

Auf Basis der nun möglichen Strain Untersuchungsmethoden wurden in vielen Studien der myokardiale Status bei Patienten mit Herzerkrankungen, besonders mit Herzinsuffizienz untersucht. Hierbei konnte für die Strainmessungen, wie beispielsweise die „global longitudinal strain“ (GLS), nicht nur ihre Nicht-Unterlegenheit gegenüber etablierten Markern wie der linksventrikulären Ejektionsfraktion nachgewiesen werden, sondern auch eine unabhängige prädiktive Wertigkeit bezüglich der Vorhersage zur Verschlechterung einer Herzinsuffizienz und einer erhöhten Mortalität in großen Herzinsuffizienzkollektiven. ^{4,70,71}

Besonders der Fokus auf der gemessenen Strainrate zum Zeitpunkt der frühdiastolischen Füllungsphase (DSr) erschien vielversprechend. Dieser Wert im Verhältnis zur transmitralen Einstromgeschwindigkeit (E), das E/DSr Verhältnis, ergab in vielen Studien eine gute Korrelation mit dem linksventrikulären Füllungsdruck. ^{7,92}

Zudem konnten große Studienkollektive für dieses Verhältnis eine unabhängige prädiktive Wertigkeit bezüglich des kardialen Verlaufs nach Herzinfarkt und Vorhofflimmern nachweisen. ^{93,94} Lassen et al. konnten 2019 in ihrer Studie mit 1.239 Teilnehmern zeigen, dass der E/DSr Quotient ein unabhängiger inkrementaler Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse, wie Herzinfarkt, neu aufgetretene Herzinsuffizienz oder plötzlichen Herztod, in der Gesamtpopulation ist, auch nach Korrektur für kardiovaskuläre Risikofaktoren, sowie kardialen Struktur- und Funktionsparametern, wie die LVEF. Ein besonders guter prädiktiver Wert bestand bei Patienten mit einer erhaltenen systolischen linksventrikulären Funktion. ⁶

2.8 Therapie

Therapeutisch gibt es im Bereich der chronischen Herzinsuffizienz verschiedene Ansätze, besonders im Bereich der HFrEF auch mit stabiler Datenlage für einen prognostischen Nutzen. Ziel ist es, neben der Senkung der Mortalität, eine möglichst hohe Lebensqualität und Belastbarkeit zu erzielen.

Die medikamentöse Therapie mit Mineralkortikoidrezeptorantagonisten (MRA), Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) Hemmern oder Sartanen und Betablockern ist laut der aktuellen Leitlinie der ESC bei allen Patienten mit HFrEF empfohlen und gilt auch als Blutdrucktherapie sicher bei HFpEF Patienten, wobei hier bisher kein prognostischer Nutzen nachgewiesen werden konnte. Eine angepasste begleitende Medikation mit Schleifendiuretika ist bei Überwässerung zur Symptomkontrolle mit einer I A Empfehlung angegeben. Bei Persistenz der Beschwerden unter ausdosierter medikamentöser Therapie ist mit einer I A Empfehlung der Ersatz des ACE Hemmers durch den Angiotensin-Rezeptor/Nepriylsin-Inhibitor Valsartan/Sacubitril in die Leitlinie von 2016 aufgenommen worden.⁵ Mit der überarbeiteten ESC Herzinsuffizienzleitlinie von 2021 erhielten SGLT2-Inhibitoren als weitere Pfeiler der Herzinsuffizienztherapie eine Ia-Empfehlung zur Therapie der HFrEF.¹¹⁷

Weitere Säulen der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bestehen in der Rhythmus- und Frequenzkontrolle, der Resynchronisationstherapie bei HFrEF und komplettem Linksschenkelblock sowie in der Behandlung von Anämie bei Eisenmangel. Auch eine optimale Versorgung möglicher kardiovaskulär bedingter Ischämien ist mit einer I A Empfehlung klar hinterlegt bei nachgewiesenem prognostischem Nutzen bei HFrEF.^{5,117} Hinsichtlich der HFmrEF bestätigte die neue Leitlinie von 2021 ebenfalls die 2016 vorgestellten Neuerungen: ACE-Hemmer/ARB, Betablocker, MRA und Sacubitril/Valsartan werden mit einer IIb-Indikation zum Einsatz bei der HFmrEF empfohlen. Eine Klasse IC Empfehlung erhielten allein Diuretika zur Symptomkontrolle.^{5,117}

Eine therapeutische Empfehlung zur Behandlung der Patienten mit HFpEF, welche zu einer Senkung der Morbidität und Mortalität führt, gibt es laut der aktuellen Leitlinie von 2021 noch nicht.^{95,117} Es existiert bisher nur eine allgemeingehaltene IC Empfehlung zur Kontrolle und Therapie von kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Begleiterkrankungen, sowie eine IC Empfehlung zur diuretischen Therapie bei Überwässerung zur Symptomkontrolle.^{5,117} Wichtig ist in diesem Phänotyp die Identifikation der zu Grunde liegenden Ätiologie und anschließende primärpräventive spezifische

Therapieeinleitung, wie eine optimale Blutdruckeinstellung (IA), eine Therapie der koronaren Herzkrankheit (IA), der Einsatz von SGLT2 Inhibitoren bei Diabetes (IA) und Vermeidung von Übergewicht, Rauchen und Alkoholkonsum (IC). ¹¹⁷

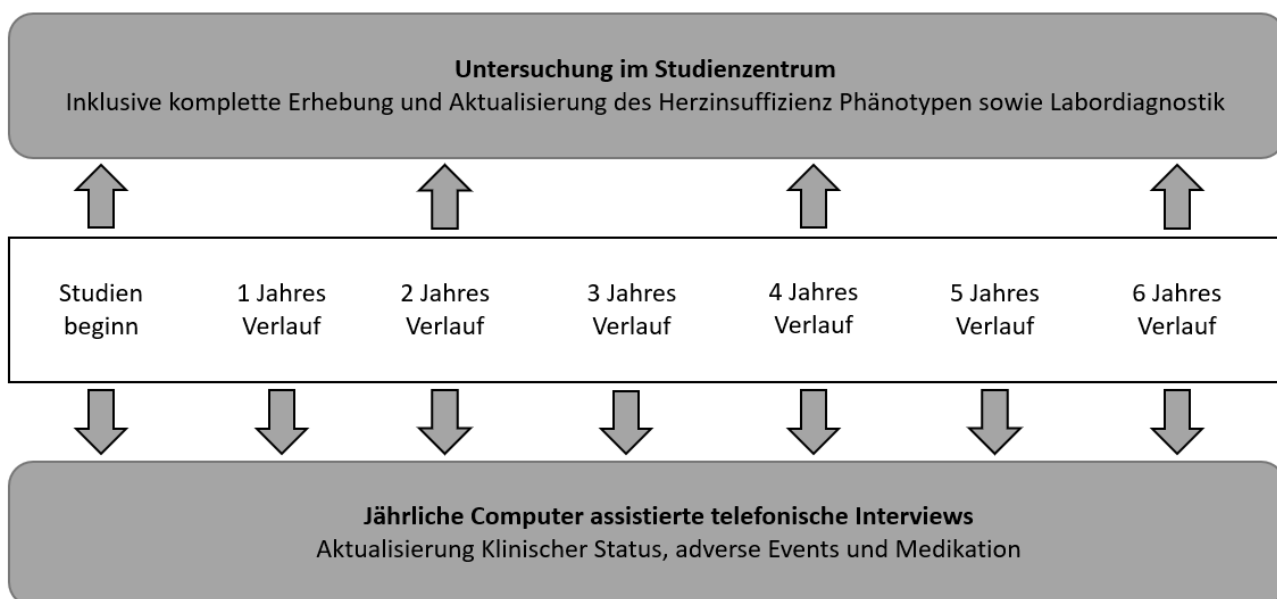
3. Material und Methoden

3.1. Die Kohortenstudie „MyoVasc“

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden im Rahmen der „MyoVasc“ Studie an der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz erhoben. Die Studie ist registriert unter der ClinicalTrials.gov Nummer NCT04064450. Bei der MyoVasc-Studie handelt es sich um eine monozentrische, prospektive Kohortenstudie zur Herzinsuffizienz. In diese Studie wurden von 2013 bis 2018 insgesamt 3.289 Teilnehmer*innen mit echokardiographisch dokumentierter kardialer Dysfunktion eingeschlossen. ¹¹⁹

Die Proband*innen wurden in einem dedizierten Studienzentrum im Rahmen einer 5-stündigen Untersuchung umfassend mit Fokus auf dem Herzkreislaufsystem phänotypisiert. Die im Rahmen der Baselineuntersuchung durchgeführten körperlichen, laborchemischen und echokardiographischen Untersuchungen wurden nach zwei, vier und abschließend nach sechs Jahren wiederholt. Zudem erfolgten jährliche computer-assistierte telefonische Interviews (CATI), in welchen systematisch die Entwicklung der Erkrankung und des gesundheitlichen Status der Studienteilnehmer*innen erhoben wurde. Auch Todesfälle wurden - falls nicht schon während zwischen zwei Untersuchungsabständen von den Angehörigen mitgeteilt - hier erfasst. ^{119,120} (Siehe Abbildung 3)

Abbildung 3: Flussdiagramm zum Untersuchungsablauf der „MyoVasc“ Studie ¹²⁰



Das Studienprotokoll wurde von der unabhängigen Ethikkommission der Bezirksärztekammer Rheinhessen und vom Datenschutzbeauftragten der Universitätsmedizin Mainz freigegeben. Die Studienteilnehmer*innen wurden unter Studienidentifikationsnummern pseudonymisiert. Die Durchführung der Studie erfolgte nach Vorgaben der „Good Epidemiological Practice“ (GEP) und „Good Clinical Practice“ (GCP). Die ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki wurden eingehalten. ⁶⁴

Studiendurchführung

Das Untersuchungsziel der Studie ist es, die Interaktionen myokardialer Pathologien mit weiteren vaskulären Erkrankungen nachzuvollziehen, sowie ein genaueres Bild der Herzinsuffizienz zu zeichnen, welches es möglich macht, mögliche Entstehungsmechanismen, Einflussfaktoren auf Ausprägung und Faktoren für den Fortschritt der Erkrankung zu identifizieren. Ein besonderer Fokus liegt hierbei auch auf der Wertigkeit aktuell üblicher klinischer Klassifikationen von Herzinsuffizienz und der möglichen Identifikation von relevanten Subgruppen mit Einfluss auf den Krankheitsverlauf.

Eingeschlossen wurden Teilnehmer*innen mit echokardiographisch dokumentierter systolischer oder diastolischer Dysfunktion, unabhängig von Symptomen, vom Stadium der Behandlung oder des Fortschritts der Erkrankung. Weiter Einschlusskriterien waren zudem ein ausreichendes Verständnis der deutschen Sprache zur Bearbeitung der Fragebögen im Rahmen der Untersuchungen und der Einverständniserklärung, sowie ein Alter zwischen 35 und 84 Jahren. ^{119,120}

Ausschlusskriterien der „MyoVasc“ Studie waren (a) eine akute oder bis 6 Monate zurückliegende Myo- oder Endokarditis, (b) ein 3 Monate (NSTEMI (non-ST-segment-elevation-myocardial infarction)) oder 4 Monate (STEMI (ST-segment-elevation-myocardial infarction)) zurückliegender Myokardinfarkt, (c) eine akute Infektion, (d) eine akute kardiale Dekompensation. Des Weiteren nicht eingeschlossen wurden Personen, welchen es aus physischen oder psychischen Gründen nicht möglich war an den Untersuchungen teilzunehmen. ^{119,120}

Für die spezifische Analyse der vorliegenden Arbeit wurden zusätzlich Patient*innen mit Vorhofflimmern während der Echokardiographie, sowie unzureichender Bildqualität für die Strainanalyse, ausgeschlossen.

Vor Einschluss eines Studienteilnehmerin oder Studienteilnehmers erfolgte eine ausführliche Aufklärung mit anschließender schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme. In diesem Gespräch wurden der medizinische Hintergrund und die Ziele der Studie im Einzelnen den Proband*innen dargelegt und nahegebracht. Im Falle eingeschränkter Entscheidungsfähigkeit, erfolgte die Unterschrift durch den gesetzlichen Vertreter mit Vorlage einer unterschriebenen Betreuungsvollmacht.

Nach Einschluss und schriftlicher Einwilligung der Personen durchliefen sie ein standardisiertes Protokoll an Untersuchungen, jeweils durch ein standard operating procedure (SOP) klar definiert und vereinheitlicht. Erfasst wurden hierbei in einer Voruntersuchung die Vorerkrankungen und Anamnese mit speziellem Fokus auf typische Herzinsuffizienzsymptomatik, die Medikation, Körpermaße und BMI (Body-Mass-Index), Blutdruck, sowie körperliche Zeichen der Herzinsuffizienz wie Beinödeme.

Hierbei ist zu bemerken, dass in unserer Untersuchung die Definition von der Herzinsuffizienz nach den Kriterien der AHA (American Heart Assoziation) gewählt wurde. Hierdurch ergibt sich neben der HFpEF Gruppe statt der ESC gebräuchlichen HFmrEF Einteilung eine „HFpEF_{borderline}“ Gruppe, welche neben den symptomatischen Teilnehmer*innen der HFmrEF Gruppe auch die asymptomatischen mit der entsprechenden Herzfunktion einschließt.

Anfänglich wurden eine individuelle Anamnese zur Krankengeschichte und eine Familien- sowie eine Medikamentenanamnese durchgeführt. Neben allgemeinen Patientendaten, wie z.B. Größe, Gewicht und Blutdruck, wurden auch Fragen zum Lebensstil (Ernährung, körperliche Aktivität, Rauchen) und zum sozioökonomischen Status erhoben.

Eine Blutprobe wurde abgenommen und im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz noch am gleichen Tage softwareunterstützt von labormedizinisch geschultem Personal untersucht mit unter Anderem Erhebung von Werten wie Kreatinin, NT-pro BNP, HbA1c und Troponin. Auch eine Urinprobe wurde abgenommen und in oben genannter Institution auf Proteinurie oder Pathologien untersucht. Neben Routineparametern wurde ein Großteil des gewonnenen Materials aufbereitet und in einer Biobank für spätere Analysen eingelagert.

Die Nierenfunktion wurde über die Kreatinin Clearance, berechnet durch die eGFR (estimated glomerular filtration rate) bestimmt. Zur Berechnung der eGFR wurde die CKD-EPI Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) verwendet, in welche das Alter, das Geschlecht und die Hautfarbe des Patienten eingehen.

Anschließend erfolgten ein EKG (Elektrokardiogramm), eine Spirometrie, ein Ultraschall der Carotiden, sowie eine 2D und 3D transthorakale Echokardiographie (TTE) von erfahrenen, validierten Untersuchern nach standardisiertem Protokoll.

Kontrollgruppe

Zur Selektion der Kontrollgruppe wurden zufällig 10.000 Personen aus Einwohnermeldeamt Daten ausgewählt, kontaktiert und bei positivem Feedback bezüglich einer Studienteilnahme auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Nach erfolgreichem Einschluss folgten die oben genannten Untersuchungen. Bei echokardiographisch unauffälliger systolischer und diastolischer Herzfunktion wurde die oder der Untersuchte der Kontrollgruppe zugeteilt, ansonsten als Probandin mit kardialer Dysfunktion eingeschlossen.

Echokardiographie

Die echokardiographischen Bilder wurden mittels eines iE33 Systems und einem „S5-1 Sector Array Transducer“ - Schallkopf (Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland) gemäß aktueller Empfehlungen von Fachgesellschaften erfasst.¹¹¹ Die LVEF sowie end-systolischen und –diastolischen Volumina wurden nach Simpson-Methode im apikalen 4-Kammerblick bestimmt. Die diastolischen Funktionsparameter E/A- und E/E'-Verhältnis wurden gemäß aktueller Empfehlungen im Falle des E/A-Verhältnisses über einen kardialen Zyklus mittels PW-Dopplerplatzierung an den Mitralklappensegelspitzen und im Falle von e' durch Platzierung der Messzelle des Gewebedopplers über einen kardialen Zyklus an dem lateralen Mitralklappenannulus (E'_{lat}) erfasst.^{106,110} Es wurden jeweils vier Herzzyklen aufgenommen und in einem Archivierungsprogramm für weiter offline Bearbeitung gespeichert (Xcelera; Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland).^{119,120}

Alle Strainmessungen erfolgten offline mittels der Auswertungssoftware QLab 9.0.1 (Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland). Die Strainmessung erfolgte durch Festlegung von zwei gegenüberliegenden Punkten um die Mitralklappe sowie einem Punkt apikal. Hieraus erstellte QLab eine „Region of Interest“, welche im Anschluss die Bewegung des Myokards verfolgte. Dies wurde in allen apikalen Schnitten durchgeführt. (Beispiel siehe Abbildung 4)

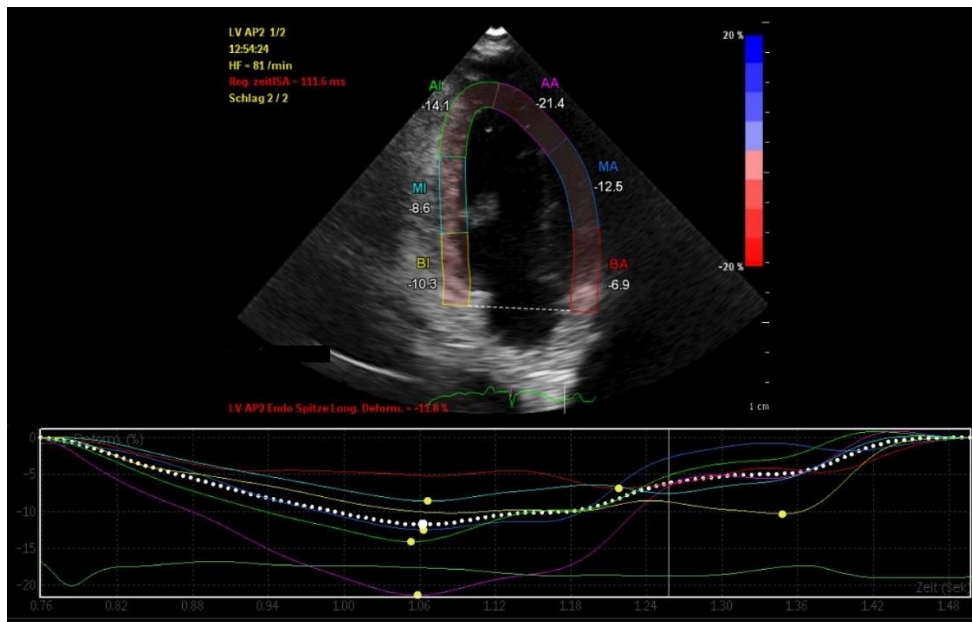


Abbildung 4: Strainmessung im 2-Kammer-Blick (QLab 9.0.1 (Philipps Healthcare, Hamburg, Deutschland))

Anschließend errechnete die Software automatisch die Global longitudinal Strain (GLS) und die Punktdaten pro Blick wurden exportiert. Die DSr wurde durch Einlesen der Exportdateien und Bestimmung der maximalen Amplitude der E-Welle in der Strain rate-Kurve im apikalen Blick mit anschließender Mittelung der Werte erhoben. Unter anderem wurden auch hier die für diese Arbeit relevanten Strain-Messungen durchgeführt, mit spezieller Angabe der Strain rate zur Zeit der E-Welle über der Mitralklappe und E'_{lat} im Gewebedoppler (Tissue Doppler). Bei bestehendem Vorhofflimmern als Grundrhythmus im EKG während des TTE wurden der Proband oder die Probandin von den Strain-Messungen ausgeschlossen. Auch Bilddaten mit stark eingeschränkter Bildqualität oder Schrittmacherstimulation konnten nicht in die Auswertung einbezogen werden. Nicht auswertbare Untersuchungen wurden von einem weiteren Untersucher erneut überprüft und gegebenenfalls neu ausgewertet.

Endpunktanalyse

Als Endpunkt wurde eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz des Patienten („Verschlechterung der Herzinsuffizienz“) festgelegt. Dieser kombinierte Endpunkt („Composite endpoint“) inkludiert (i) herzinsuffizienzassoziierte Hospitalisierungen, (ii)

Entwicklung einer symptomatischen Herzinsuffizienz und (iii) kardial bedingte Todesfälle. Nach Klassifikation des AHA bedeutete dies, dass Personen, welche sich zu Beginn der Untersuchungen in Gruppe AHA B befanden, eine symptomatische Herzinsuffizienz entwickelten oder an einem kardial assoziierten Tod verstarben. In den primär symptomatischen Gruppen von AHA C und D wurde der Endpunkt erreicht durch eine herzinsuffizienzbedingte Krankenhausaufnahme oder auch durch einen kardial assoziierten Todesfall.

Hierbei wurde der Vitalstatus kontinuierlich erfasst durch regelmäßige Anfragen bei den zuständigen Behörden, Todeszertifikate, Auswertung von zugesandten Arztbriefen oder Informationen Angehöriger. Weitere Endpunkte werden in den jährlichen Computer assistierten Telefoninterviews abgefragt und registriert.

3.2. Datenmanagement und Qualitätskontrolle

Die erhobenen Daten wurden durch das zuständige Datenmanagement auf Plausibilität, Konsistenz und Fehler hin geprüft. Sofern möglich wurden fehlende Daten nacherhoben. Die Datenspeicherung erfolgte in einer zentralen Studiendatenbank. Die primär festgelegten gemessenen Parameter im Rahmen der Echokardiographie wurden vom Untersucher oder der Untersucherin in gleicher Sitzung in ein electronic case reporting file (eCRF) eingegeben und nach einer automatischen Plausibilitätskontrolle in die Studiendatenbank übertragen. Etwaige rückwirkende Datenänderungen wurden von der Studienleitung nach Prüfung genehmigt und in einem Auditlog dokumentiert.

Studienmonitoring

Alle Untersuchungen, Interviews und Datenauswertungen erfolgten nach standardisiertem Prozedere gemäß vor Studienbeginn festgelegter SOPs durch geschultes Studienpersonal in einem eigens eingerichteten Studienzentrum. Die Einhaltung der SOP wurde regelmäßig überprüft und Mitarbeiter gegebenenfalls nachgeschult.

Eine Kontrolle der Basisdaten erfolgte bei allen Studienteilnehmer*innen, die Beurteilung der erhobenen Messwerte in der Nachbearbeitung der Daten wurde nach oben genanntem Schema durchgeführt.¹¹

Endpunktrecherche und Validierung

Zur klaren Erhebung und Dokumentation des kombinierten Endpunktes „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ erfolgte eine systematische Analyse der stattgehabten Ereignisse über Informationen der Proband*innen im Rahmen der Studien Verlaufskontrollen, Kontakt zu den behandelnden Kliniken, zu Angehörigen oder Hausärzten. Bezüglich möglicher Todesfälle erfolgte die Informationsermittlung über die Einwohnermeldeämter und den in der Todesbescheinigung erfassten Daten. Alle Ereignisse wurden durch ein „Clinical Events Committee“, welches Fachärzt*innen für Innere Medizin und Kardiologie einschloss, geprüft und kategorisiert. ¹¹⁹

3.3. Statistische Methoden und graphische Darstellung

Im Rahmen der deskriptiven Analyse wurden die kontinuierlichen Variablen als Mittelwert mit der Standardabweichung oder als Median mit Interquartilsabstand (Q1, Q3) angegeben. Die Verteilung kategorialer Variablen (z.B. kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten) wurde als absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Zur Untersuchung der Determinanten des E/DSr Verhältnisses wurden zunächst Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Anschließend folgte die Erstellung von multivariablen linearen Regressionsmodellen mit dem E/DSr Verhältnis als abhängige Variable adjustiert für Alter, Geschlecht, linksventrikuläre Funktion, E/E' Verhältnis, kardiovaskuläre Risikofaktoren, CRP sowie GLS.

Im nächsten Schritt wurden kumulative Inzidenzplots für den gemeinsamen Endpunkt „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“, sowie gesondert für Hospitalisationen aufgrund einer symptomatischen Herzinsuffizienz, Übergang von asymptomatischer zu symptomatischer Herzinsuffizienz und einer kardialen Todesursache nach Quartilen des Quotienten aus E und DSr erstellt. Mittels multivariabler Cox-Regressionsanalysen wurde anschließend der Einfluss von klinischen Parametern auf den Zusammenhang von dem E/DSr Verhältnis als abhängige Variable und den verschiedenen Endpunkten untersucht. In dieser explorativen Analyse wurde bei einem P-Wert von $<0,05$ ein Zusammenhang angenommen.

Die statistische Auswertung erfolgte Statistik Programm der Firma „R Foundation for Statistical Computing“ mit der „R Version 3.6.0“. („R-Foundation for statistical computing; c/o Institute for Statistics and Mathematics“, Wien, Österreich) ¹¹⁹

4. Ergebnisse

4.1. Charakteristika bei der Eingangsuntersuchung

Studienstichprobe

Von 3.289 Teilnehmer*innen der MyoVasc Studie wurden in der vorliegenden Arbeit N=2.177 Teilnehmer mit verfügbaren Daten zur kardialen Strain, deren Herzinsuffizienz als AHA Stadium A-D klassifiziert wurde, ausgewertet.

Insgesamt wurden von den initialen 3289 Teilnehmer*innen 294 Personen ausgeschlossen auf Grund von Rhythmusstörungen, hiervon hatten 255 VHF.

Weitere 555 wurden bei fehlerhaften echokardiographischen Daten, mangelhafter EKG-Erkennung durch die QLab-Software oder bei eingeschränkter Bildqualität aus der Auswertung genommen. Zuletzt mussten noch 253 Proband*innen bei asymptomatischer Herzinsuffizienz (Stage 0) ausgeschlossen werden, was zu der oben genannten Anzahl von 2.177 Teilnehmer*innen für die Auswertung dieser Arbeit führte. (Abbildung 9 im Anhang)

Das mittlere Alter lag bei $65,1 \pm 10,5$ Jahre (35% weiblich). Der mittlere BMI betrug $28,3 \pm 5$ [kg/m²], der mittlere Blutdruck 132/78 mmHg und die mittlere Ruhfrequenz betrug 63/min.

Im Rahmen der Untersuchung dieser Arbeit wurde der Fokus auf die Subgruppe der Proband*innen gelegt, zu welchen uns im Verlauf Straindaten vorlagen:

Wie in Tabelle 5 dargestellt bestand hier bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren bei 79,3% der Teilnehmer*innen eine arterielle Hypertonie. Ein Diabetes mellitus Typ 2 war zum Zeitpunkt der Erhebung bei 26,2% der Männer und 16,5% der weiblichen Probandinnen bekannt. Etwa 13,2% aller Teilnehmer*innen waren Raucher, 32,6% litten an Übergewicht und 24,2% beider Geschlechtergruppen wiesen eine positive Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Schlaganfall auf. Statistisch unterschiedlich ausgeprägt zeigte sich die Verteilung der Dyslipidämie mit 79,4% bei Männern und mit 57,8% der Frauen.

Einen Herzinfarkt in der Vorgeschichte gaben 31,1% der Männer und 12,8% der weiblichen Teilnehmerinnen an. Auch im Hinblick auf die Häufigkeit einer koronaren Gefäßerkrankung ergab sich zwischen Männern und Frauen ein relevanter Unterschied von 49,9% zu 20,6%

($p < 0,0001$). Der Anteil an Vorhofflimmern lag bei 17% im Mittel, COPD bei 13,7% und chronischer Nierenerkrankung bei 16,5%. (Siehe Tabelle 5)

Laborchemisch imponierte ein mittlerer HbA1c von 5,70%, eine mittlere eGFR von 80,04ml/min/1,73m² und ein mittlerer NT-pro BNP Wert von 134 pg/ml, die in beiden Geschlechtergruppen ähnlich verteilt sind. Sowohl das mittlere LDL, wie auch das mittlere HDL-Cholesterin waren bei Frauen höher als bei Männern. Die CRP Werte lagen im Mittel bei 1,6mg/L in beiden Gruppen. Weitere Parameter finden sich im Anhang in Tabelle 13)

Als Dauermedikation nahmen 29,5% der Teilnehmer und Teilnehmerinnen ACE Hemmer, 12,5% Aldosteron-Rezeptorantagonisten, Betablocker zu 55,2%, Statine zu 48,9% und Diuretika zu 28,2% ein. Antidiabetika, Diuretika, Betablocker, Statine, ACE Hemmer und Aldosteron-Rezeptorantagonisten wurden von einem signifikant höheren Anteil der männlichen Probanden eingenommen. (Siehe Tabelle 5)

Tabelle 5. Baseline-Charakteristika, stratifiziert nach Geschlecht (n=2177)

Parameter	Gesamt (2177)	Männer (1414)	Frauen (763)	P-Wert
Alter	65,1±10,5	65,1±10,5	65,0±10,5	0,85
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Arterielle Hypertonie	79,3% (1726)	79,8% (1129)	78,2% (597)	0,41
Diabetes	22,8% (497)	26,2% (371)	16,5% (126)	<0,0001
Rauchen	13,2% (288)	14,6% (206)	10,7% (82)	0,012
Übergewicht	32,6% (709)	31,8 (450)	33,9% (259)	0,31
Dyslipidämie	71,8% (1564)	79,4% (1123)	57,8% (441)	<0,0001
Familiäre kardiovaskuläre Belastung	24,2% (526)	23,5% (332)	25,4% (194)	0,34
Komorbiditäten				
Myokardinfarkt	24,7% (538)	31,1% (440)	12,8% (98)	<0,0001
Schlaganfall	8,5% (186)	9,4% (133)	6,9% (53)	0,054
KHK	39,6% (862)	49,9% (705)	20,6% (157)	<0,0001
Vorhofflimmern	17% (370)	17,3% (244)	16,5% (126)	0,68
Pulmonale Hypertonie	7,1% (154)	7,9% (112)	5,5% (42)	0,036
COPD	13,7% (298)	12,9% (182)	15,2% (116)	0,13
Chronische Nierenerkrankung	16,5% (360)	16,8% (237)	16,1% (123)	0,72
Medikation				
Antidiabetika	16,8% (366)	19,6% (277)	11,7% (89)	<0,0001
Diuretika	28,2% (615)	29,9% (423)	25,2% (192)	0,019
Betablocker	55,2% (1201)	59,1% (835)	48,0% (366)	<0,0001

Statin	48,9% (1065)	56,9% (804)	34,2% (261)	<0,0001
Kalziumkanal Blocker	18,4% (401)	19,0% (269)	17,3% (132)	0,35
ACE Hemmer	29,5% (642)	33,5% (473)	22,1% (169)	<0,0001
Aldosteron- Rezeptorantagonist	12,5% (273)	15,1% (214)	7,7% (59)	<0,0001
AHA Stadium				
A	19,8% (431)	18,1% (256)	22,9% (175)	
B	28,9% (629)	30,3% (429)	26,2% (200)	
C/D	51,3% (1117)	51,6% (729)	50,9% (388)	
Phänotyp der Herzinsuffizienz				
HFpEF	19,2% (419)	15,4% (218)	26,3% (201)	
HFpEFborderline	11,4% (249)	13,1% (185)	8,4% (64)	
HFrEF	8,5% (184)	10,9% (154)	3,9% (30)	
LVEF≥50%	76,4% (1664)	71,0% (1004)	86,5% (660)	<0,0001
LVEF<50%	23,6% (513)	29,0% (410)	13,5% (103)	<0,0001
NYHA ≥ II	31,8% (692)	26,3% (372)	42,0% (320)	<0,0001

P-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen Männern und Frauen. EF, Ejektionsfraktion; LVMI, Left ventricular mass index; GLS, Global longitudinal strain; DSr, Early diastolic Strainrate

Klinischer und kardialer Status bei Herzinsuffizienz

Nach Definition der AHA befanden sich von allen Teilnehmern 19,8% in Stadium A, 28,9% in Stadium B und 51,3% in Stadium C und D. Der Großteil der Proband*innen war mit NYHA Funktionsklasse I asymptotisch (68,2%) zum Zeitpunkt der Erhebung. 31,8% der Proband*innen konnten in eine NYHA Funktionsklasse ≥ II kategorisiert werden. Dies traf auf 26,3% der männlichen und 42,0% der weiblichen Teilnehmer*innen zu.

In der Auswertung der echokardiographisch erhobenen Daten imponierte eine erhaltene linksventrikuläre Funktion bei 76,4% und eine eingeschränkte (LVEF <50%) bei 23,6% unabhängig von einer klinischen Herzinsuffizienzsymptomatik. Die weiblichen Teilnehmerinnen hatten mit 86,5% LVEF≥50% und 13,5% LVEF<50% insgesamt eine bessere Pumpfunktion im Vergleich zu den männlichen Probanden mit nur 71% und 29%. (Tabelle 5)

Die gesamten erhobenen echokardiographischen Parameter aller Teilnehmer sind in *Tabelle 15* im Anhang aufgeführt, Ausgewählte in der folgenden *Tabelle 6*. Hierbei lag die mittlere

Ejektionsfraktion (EF) der eingeschlossenen Herzinsuffizienzpatient*innen bei $55,3 \pm 10,4\%$ (Männer $53,5\%$ und Frauen $58,5\%$ $p < 0,0001$). Das E/E' Verhältnis lag im Mittel bei $8,48$. Die linksventrikuläre Muskelmassen Index (LVMI) betrug $45,1 \text{ g/m}^{2,7}$.

Die mittlere GLS lag bei $-17,02\% \pm 4,37\%$ (Männer $-16,45\% \pm 4,46\%$; Frauen $-18,08\% \pm 3,98\%$; $p < 0,0001$). E(DSr) lag im Mittel bei 855 ± 268 ($p < 0,0001$), woraus sich ein Dies ein mittleres E/DSr Verhältnis von $80,0$ ($64,7/102,2$) (Männer $80,0$ ($64,6/102,1$); Frauen $79,9$ ($65,1/102$); $p=0,85$) ableitet.

Tabelle 6. Echokardiographische Charakteristika (n=2177)

Parameter	Gesamt (n=2177)	Männer (n=1414)	Frauen (n=763)	P-Wert
EF [%]	$55,3 \pm 10,4$	$53,5 \pm 10,6$	$58,5 \pm 9,1$	$< 0,0001$
E/A	$0,93$ ($0,75/1,22$)	$0,92$ ($0,74/1,21$)	$0,94$ ($0,78/1,22$)	$< 0,0001$
E/E'	$8,48$ ($6,54/11,28$)	$8,19$ ($6,26/10,74$)	$9,04$ ($7,08/11,78$)	$< 0,0001$
LVMI [$\text{g/m}^{2,7}$]	$45,1$ ($37,2/54,5$)	$46,5$ ($37,9/56,1$)	$43,1$ ($36,1/51,3$)	$< 0,0001$
GLS [%]	$-17,02 \pm 4,37$	$-16,45 \pm 4,46$	$-18,08 \pm 3,98$	$< 0,0001$
DSr	855 ± 268	816 ± 256	928 ± 274	$< 0,0001$
E/DSr	80 ($64,7/102,2$)	80 ($64,6/102,1$)	$79,9$ ($65,1/102$)	$0,85$

P-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen Männern und Frauen. EF, Ejektionsfraktion; LVMI, Left ventricular mass index; GLS, Global longitudinal strain; DSr, Early diastolic Strainrate

Subgruppenanalyse nach Herzinsuffizienzphänotypen

Im Weiteren wurden die einzelnen Herzinsuffizienzphänotypen getrennt voneinander betrachtet. Eine Signifikanzprüfung erfolgte hier nicht, daher können hier keine p-Werte angegeben werden zum weiteren Vergleich der Ergebnisse. Bezüglich der anthropometrischen Daten zeigten sich zwischen HFpEF und HFrEF Patienten keine deutlichen Unterschiede. Tendenziell zeigte sich in der HFpEF Gruppe ein etwas höherer systolische Blutdruck ($131,9 \text{ mmHg}$ vs. $126,8 \text{ mmHg}$). Bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren ergaben sich in den einzelnen Gruppen Unterschiede: Proband*innen mit Zugehörigkeit zur HFpEF Gruppe litten, häufiger an arterieller Hypertonie ($79,1\%$ vs. $72,2\%$)

und Übergewicht (36,5% vs. 31%). Eine Vorbelastung durch Rauchen, Diabetes, Dyslipidämie sowie familiärer Disposition zu Myokardinfarkten oder Schlaganfall dominierte tendenziell in der HFrEF Gruppe. (S. Tabelle 7)

Tabelle 7. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten und Medikation bei HFpEF, HFpEF_{borderline} und HFrEF (n=852)

Parameter	HFpEF (419)	HFpEF _{borderline} (249)	HFrEF (184)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie	86,6% (363)	80,3% (200)	75,5% (139)
Diabetes	30,3% (127)	28,1% (70)	30,4% (56)
Rauchen	11,5% (48)	17,3% (43)	17,9% (33)
Übergewicht	41,3% (173)	36,1% (90)	31,5% (58)
Dyslipidämie	77,1% (323)	85,1% (212)	84,2% (155)
Familiäre kardiovaskuläre Belastung	22,8% (378)	26,5% (66)	34,8% (64)
Komorbiditäten			
Myokardinfarkt	26,3% (110)	40,6% (101)	45,7% (84)
Schlaganfall	10,5% (44)	10,8% (27)	9,8% (18)
KHK	45,1% (189)	60,2% (150)	62,5% (115)
Vorhofflimmern	21,7% (91)	24,9% (62)	28,8% (53)
Pulmonale Hypertonie	9,5% (40)	10,8% (27)	16,3% (30)
COPD	14,3% (60)	15,3% (38)	22,3% (41)
Chronische Nierenerkrankung	21,5% (90)	17,7% (44)	28,8% (53)
Medikation			
Antidiabetika	22,4% (94)	22,1% (55)	23,4% (43)
Diuretika	25,8% (150)	54,6% (136)	84,2% (155)
Betablocker	71,4% (299)	76,3% (190)	82,1% (151)
Statin	56,6% (237)	66,7% (166)	59,8% (110)
Kalziumkanal Blocker	30,8% (129)	18,1% (45)	6,5% (12)
ACE Hemmer	34,1% (143)	43,3% (108)	48,4% (89)
Aldosteron-Rezeptorantagonist	6,9% (29)	30,1% (75)	64,7% (119)
Digitalis	1,0% (4)	1,6% (4)	2,7% (5)

Abk.: HFpEF, Heartfailure with perserved EF; HFpEF_{borderline}, Heartfailure with midrange reduced EF; HFrEF, Heartfailure with reduced EF; KHK, Koronare Herzkrankheit; COPD, Chronische Lungenkrankheit; ACE, Angiotensin converting enzyme

Proband*innen in der HFrEF Gruppe hatten häufiger einen Herzinfarkt in der Vorgeschichte (45,7% vs. 26,3%). Auch Vorhofflimmern kam mit 28,8% bei HFrEF Patienten*innen häufiger

vor, als bei HFpEF mit 16,6%. Bezüglich der Medikation wurden Diuretika bei HFpEF zu 25,8%, bei HFpEFborderline zu 54,6% und bei HFrEF zu 84,2% eingenommen. Auch Aldosteron-Rezeptorantagonisten wurden in der HFrEF Gruppe vermehrt eingenommen gegenüber HFpEF (64,7% vs. 6,9%)

Laborchemisch bestand unter Herzinsuffizienten mit erhaltener (PEF) und reduzierter LVEF (REF) lediglich ein signifikanter Unterschied bei der mittleren NT-pro BNP Konzentration und beim Troponin I Wert. Der mittlere NT-pro BNP Wert lag in der Gruppe mit EF \geq 50% mit 118pg/ml (59,00/249,00) niedriger als bei der Gruppe mit LVEF <50% mit 416,5pg/ml (180,00/1138,00) ($p<0,001$). Auch die mittlere Troponin I Konzentration lag mit 3,30pg/ml (1,90/5,90) vs. 7,3pg/ml (3,87/15,53) niedriger ($p<0,0001$).

Echokardiographisch lag die EF der HFpEF Gruppe im Mittel bei 59,1%, in der HFrEF Gruppe bei 31,8%. Die indizierte Myokardmasse war bei HFpEF- niedriger als bei HFrEF-Patient*innen (47,2 versus 61,1 g/m^{2.7}). Bezüglich der untersuchten Strain Parametern ergab sich für die Probanden der HFpEF Gruppe eine mittlere GLS von -17,47 \pm 3,51% und -9,53 \pm 3,56% bei HFrEF. Das mittlere E/DSr-Verhältnis, der early diastolic strain, betrug bei HFpEF 91,8 (74,4/114,1), bei HFpEFborderline 89,2 (70,5/118,1) und bei HFrEF 127,3 (92,0/194,7).

Die Werte der untersuchten Phänotypen sind in Tabelle 8 zur besseren Übersicht aufgeführt.

Tabelle 8. Echokardiographische Charakteristika nach Herzinsuffizienzphänotypen

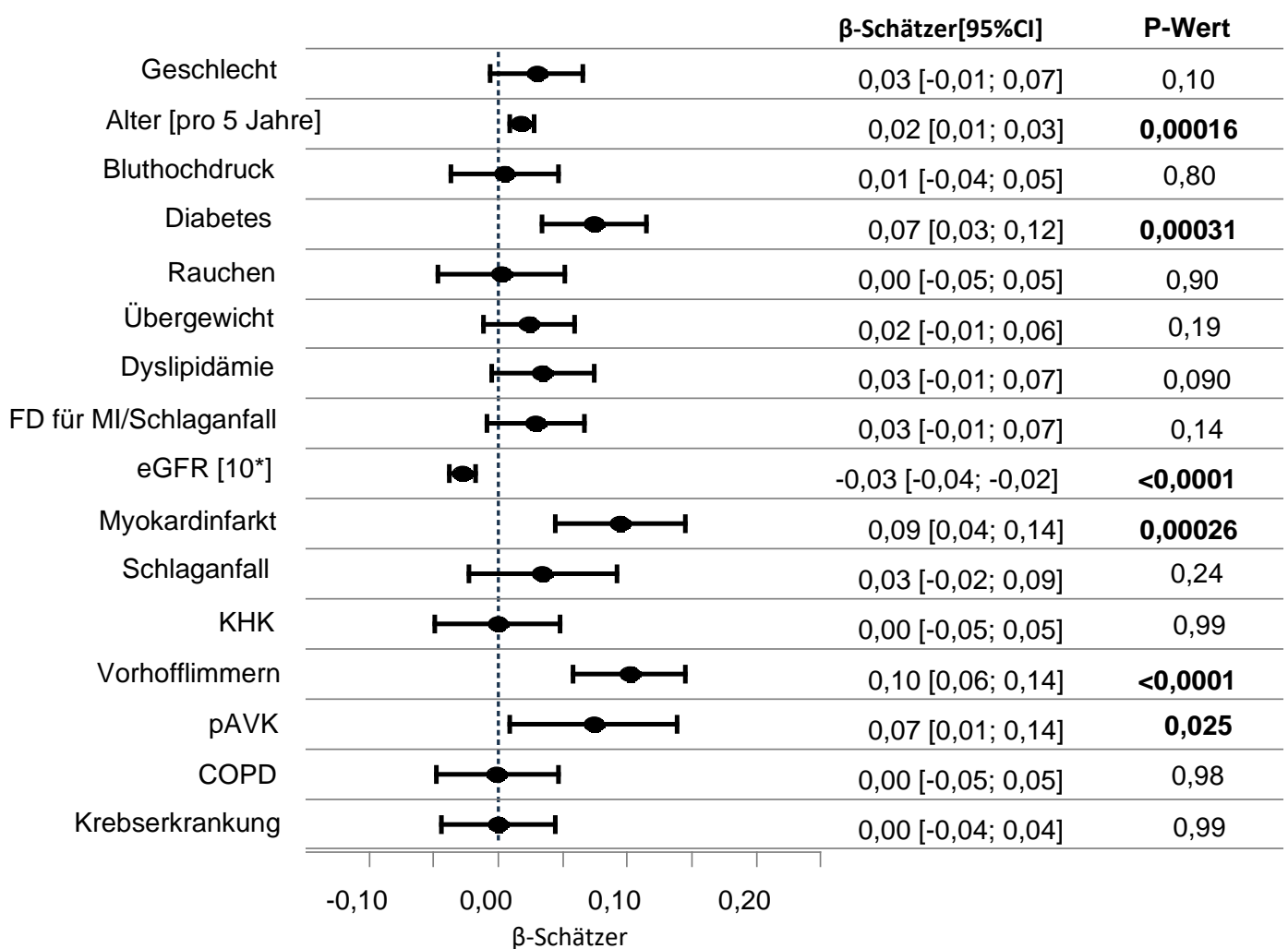
Parameter	HFpEF (n=419)	HFpEFborderline (n=249)	HFrEF (n=184)
LVEF [%]	59 \pm 5,5	45,3 \pm 2,8	31,8 \pm 5,8
E/A	0,82 (0,67/1,19)	0,85 (0,68/1,19)	0,90 (0,67/1,97)
E/E'	11,36 (9,40/13,65)	8,88 (6,83/11,84)	12,77 (8,02/18,03)
LVMI [g/m ^{2.7}]	47,2 (39,5/56,6)	52,5 (43,8/63,3)	61,1 (50,9/73,4)
GLS [%]	-17,47 \pm 3,51	-13,96 \pm 3,46	-9,53 \pm 3,56
E/DSr	91,8 (74,4/114,1)	89,2 (70,5/118,1)	127,3 (92,0/194,7)

LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVMI, Left ventricular mass index; GLS, Global longitudinal strain

4.2. Determinanten der early diastolic Strain (E/DSr)

In Abbildung Nr. 5 ist eine multivariable lineare Regressionsanalyse mit E/DSr als dependente Variable adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten dargestellt.

Abbildung Nr. 5: Determinanten der E/DSr



Multivariable Regressionsanalyse mit E/DSr als abhängige Variable adjustiert für alle im Diagramm aufgeführten Kovariaten. FD, Familiäre Disposition; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KHK, Koronare Herzkrankheit; MI, Myokardinfarkt; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD, chronische obstruktive Lungenerkrankung,

Hierbei zeigte sich, dass das Alter pro 5 Jahre, das Vorliegen eines Typ 2 Diabetes mellitus, eine Dyslipidämie, ein Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, sowie eine eingeschränkte eGFR unabhängige Determinanten des E/DSr-Verhältnis sind. Hierbei stachen besonders der Myokardinfarkt und Vorhofflimmern als Prädiktoren für eine Verschlechterung einer Herzinsuffizienz heraus. Die eGFR, Alter und pAVK hatten nur einen, zwar signifikanten, aber geringen Effekt. Übergewicht, arterielle Hypertonie und Geschlecht erwiesen sich in der Analyse nicht als Determinante der Early diastolic strain rate.

4.3. Prognostische Bedeutung der E/DSr in der Herzinsuffizienz

Klinischer Endpunkt „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“

Zur weiteren Analyse wurden kumulative Inzidenz-Plots für die definierten Endpunkte nach Quartilen des E/DSr-Verhältnis generiert.

Kombinierter Endpunkt – „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ bei E/DSr

Der kombinierte Endpunkt wurde erreicht beim Eintreten einer herzinsuffizienzbedingten Krankenhausbehandlung bei bereits bestehender Herzinsuffizienz, einer neu diagnostizierten Herzinsuffizienz, sowie bei erleiden eines kardial bedingten Todes.

Die Inzidenz des kombinierten Endpunkts Verschlechterung einer Herzinsuffizienz ist in Abbildung 6 nach Quartilen des E/DSr-Verhältnisses dargestellt. Während die Inzidenz sich in den unteren 3 Quartilen nicht unterschied, traten relevant mehr Events im obersten Quartil der early diastolic strain rate auf.

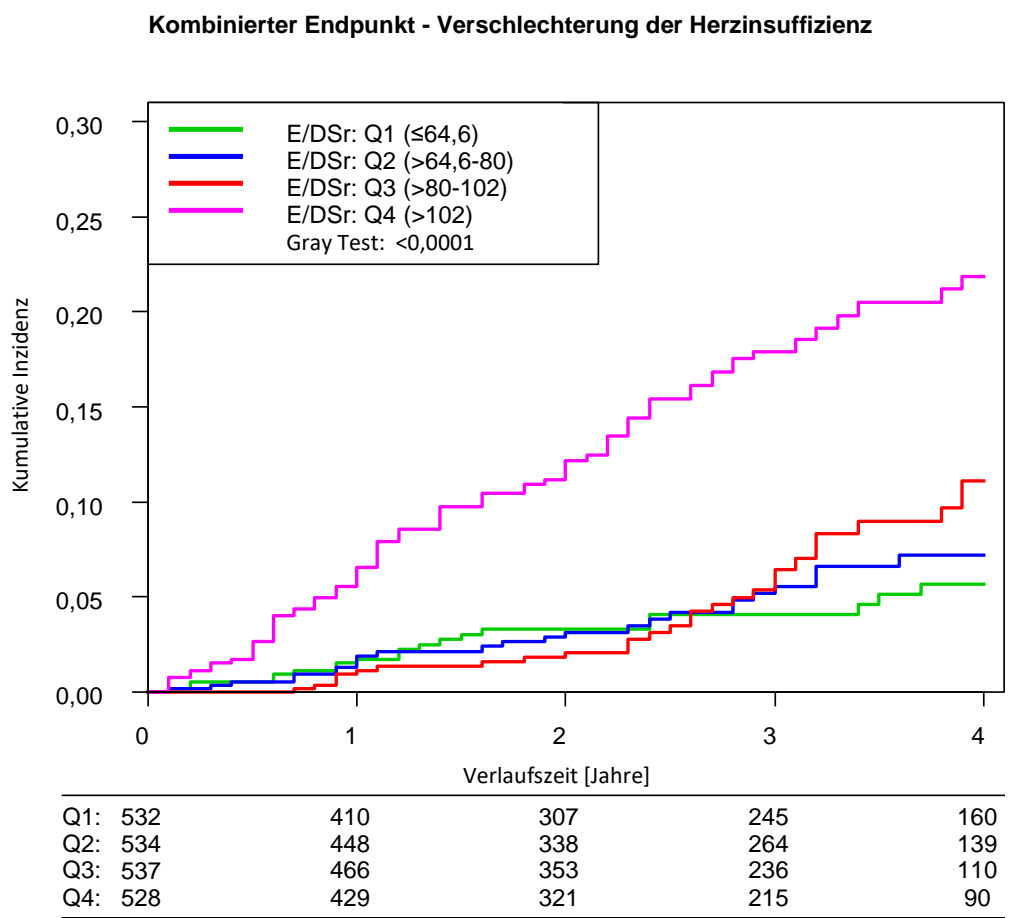
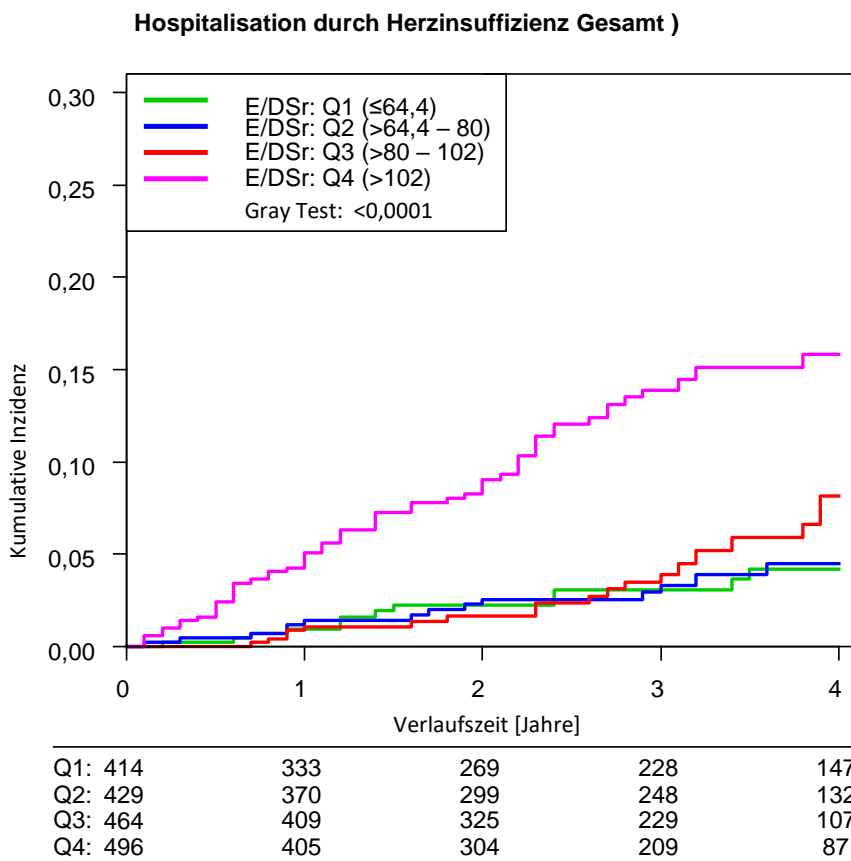


Abbildung 6: Kumulativer Inzidenz-Plot zur Verschlechterung der Herzinsuffizienz (E/DSr)

Kardial bedingter Todesfall

Die Daten zu kardial assoziiertem Tod sind im Anhang hinzugefügt (s. *Abbildung 10*). Die höchste Inzidenz fand sich im obersten Quartil des E/DSr Verhältnisses. In den unteren 3 Quartilen zeigte sich kein relevanter Unterschied. Insgesamt war die Anzahl an Ereignissen für eine einzelne weiterführende Betrachtung zu diesem Zeitpunkt zu niedrig.

Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisationen – E/DSr - In Quartilen

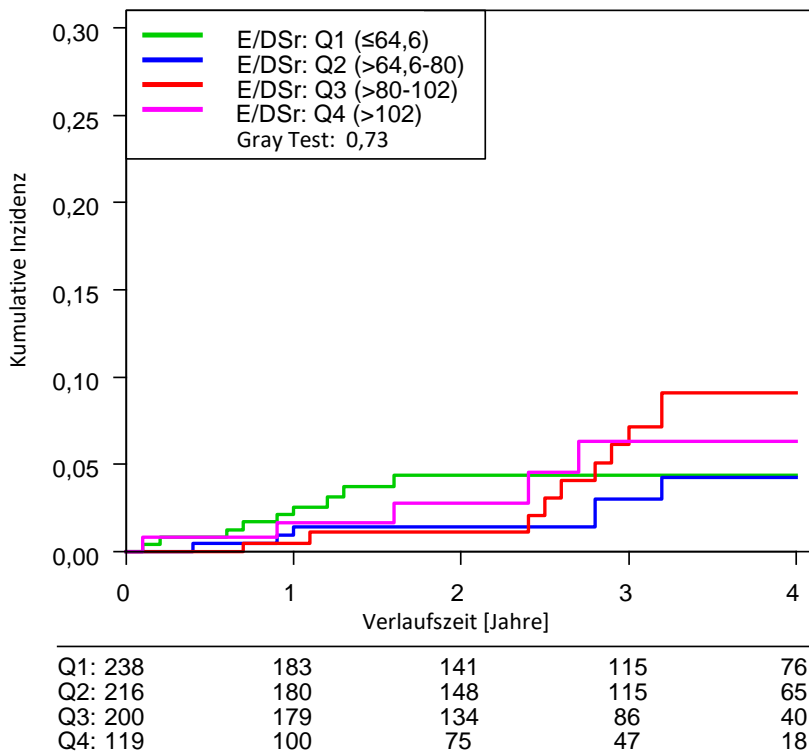


Im obersten Quartil des E/DSr Verhältnisses kam es zu den meisten herzinsuffizienzbedingten Hospitalisationen im untersuchten Zeitraum. Zwischen den unteren 3 Quartilen bestand dagegen hinsichtlich der Inzidenz kein signifikanter Unterschied (Siehe *Abbildung 7*)

Abbildung 7: Kumulativer Inzidenz-Plot zur Hospitalisationsrate auf Grund von Herzinsuffizienz

Übergang von asymptomatischer zu symptomatischer Herzinsuffizienz

Übergang von asymptomatischer zu symptomatischer Herzinsuffizienz



Das Verhältnis von E zur „Early Diastolic Strain rate“ war nicht dazu in der Lage die Transition von asymptomatischer zur symptomatischen Herzinsuffizienz vorherzusagen. Innerhalb der Quartile des E/DSr-Verhältnis bestanden keine Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens des Endpunkts.

Abbildung 8: Kumulativer Inzidenzplot zum Übergang von asymptomatischer zu symptomatischer Herzinsuffizienz

Multivariable Analysen des Endpunktes „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“

Im Folgenden ist die Analyse der Cox Regressionsmodelle bezüglich Aussagekraft über den gemeinsamen Endpunkt „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ im Gesamtkollektiv sowie den Subgruppen HFpEF, HFpEF_{borderline} und HFrEF dargestellt:

Gesamtkollektiv

Der kombinierte Endpunkt „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ trat nach einem Medianen Follow-Up von 2,28 (1,14/3,97) Jahren bei 155 Teilnehmern*innen auf. In verschiedenen Modellen wurde die prognostische Aussagekraft des E/DSr-Verhältnis zu diesem Endpunkt unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren untersucht:

In einer multivariablen Cox Regression mit „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ als abhängige Variable und Adjustierung für Geschlecht, Alter und Bildqualität, war Ig(E/DSr) pro Standardabweichung mit einem 1,88-fach erhöhtem Risiko (HR: 1,88 95% KI(1,65/2,14), P-Wert<0,0001) für den Endpunkt assoziiert (Model 1). Nach weiterführender Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten (Arterielle Hypertonie, Diabestes mellitus, Rauchen, Übergewicht, Dyslipidämie, Familiäre Belastung von Herzinfarkt oder Schlaganfall, Niereninsuffizienz, stattgehabter Herzinfarkt und Schlaganfall, Arterielle Verschlusskrankheit, Vorhofflimmern, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Krebserkrankung), war Ig(E/DSr) weiterhin ein unabhängiger Prädiktor für „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ (HR: 1,62 95% KI(1,39/1,89), P-Wert <0,0001) (Model 2).

Die Untersuchung zu kardial assoziierten Todesfällen ergab sowohl für die Korrektur für Alter, Geschlecht und Bildqualität mit einer HR von 2,28 (95% KI(1,89-2,76), P<0.0001, Model 1), als auch für die zusätzliche Korrektur für kardiale Risikofaktoren und Komorbiditäten mit einer HR von 2,07 (95% KI(1,65-2,59, P<0,0001, Model 2) sogar noch höhere Prädiktive Werte als für den gemeinsamen Endpunkt Verschlechterung der Herzinsuffizienz. (Siehe Tabelle 9)

Tabelle 9. Early Diastolic Strain rate als Verlaufs-Prädiktor für Herzinsuffizienz - Gesamtkollektiv

Model		Verschlechterung der Herzinsuffizienz		Kardialer Tod	
		Hazard ratio [95%KI] für E/DSr [pro SD]	P-Wert	Hazard ratio [95%KI] für E/DSR [pro SD]	P-Wert
1	Korrektur für Alter, Geschlecht und Bildqualität	1,88 [1,65-2,15]	<0,0001	2,28 [1,89–2,76]	<0,0001
2	+ kardiale Risikofaktoren ^a und Komorbiditäten ^b	1,62 [1,39/1,89]	<0,0001	2,07 [1,65–2,59]	<0,0001
3	Korrektur für Alter, Geschlecht und Bildqualität + LVEF, E/E' und GLS	1,30 [1,07-1,59]	0,0076	1,56 [1,14–2,14]	0,0053
4	+ kardiale Risikofaktoren ^a und Komorbiditäten ^b	1,25 [1,01-1,56]	0,040	1,51 [1,10–2,06]	0,0099
5	+ Herzinsuffizienz- Medikation ^c	1,25 [1,01/1,54]	0,044	1,47 [1,08–1,99]	0,013

Multivariable Cox-Regressions Analyse mit dem gemeinsamen Endpunkt "Verschlechterung der Herzinsuffizienz" und "Kardialer Tod" als abhängige Variable und E/DSr als unabhängige Variable mit Adjustierung der dargestellten Parameter. KI, Konfidenz Intervall; SD, standard deviation; E/DSr, Verhältnis E zur Strain rate zum Zeitpunkt von E; LVEF, left ventricular ejection fraction; GLS, global longitudinal strain. a, Kardiovaskuläre Risikofaktoren beinhalten Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Familiäre Belastung von Herzinfarkt oder Schlaganfall, Arterielle Hypertonie, eGFR, Übergewicht und Rauchen. b, Komorbiditäten beinhalten Vorhofflimmern, Krebserkrankungen, koronare Herzkrankheit, chronische Lungenerkrankung, Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall und venöse Thromboembolien. c, Herzinsuffizienzmedikation beinhaltet die Einnahme von Aldosteron-Rezeptorantagonisten, Angiotensin-Converting-Enzyme Hemmern, Angiotensin Rezeptor Blockern, Betablockern und/oder Diuretika

Neben der Korrektur für Alter, Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren wurden auch weitere Einflussfaktoren untersucht.

Nach Adjustierung nach Alter, Geschlecht, Bildqualität, sowie LVEF, GLS und dem Verhältnis von E/E' (Model 3) ergab sich für die early diastolic Strain ein unabhängiger prädiktiver Wert zur Vorhersage des kombinierten Endpunkts „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“. Pro Standardabweichung von E/DSr stieg das Risiko den Endpunkt zu erreichen um das 1,3-

fache (HR 1,30 [KI 1,07-1,59], $p=0,0076$) Auch nach zusätzlicher Korrektur für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten (Model 4) war das E/DSr-Verhältnis weiterhin ein Prädiktor des primären Endpunkts, wobei der Schätzer vergleichbar blieb: HR 1,25 [KI 1,01- 1,56] bei einem $p=0,04$. Sogar nach weiter Adjustierung für die Einnahme einer Herzinsuffizienzmedikation (ACE Hemmer, Aldosteron-Rezeptorantagonist, Angiotensin Rezeptor Blocker; Diuretika, Betablocker) blieb die Early Diastolic Strain rate pro Standardabweichung mit einem 1,25-fach erhöhtem Risiko für das Erreichen des kombinierten Endpunktes assoziiert (HR 1,25 KI(1,01-1,54); p -Wert=0,044) (Tabelle 9)

Auch für den Endpunkt „Kardialer Tod“ ergab sich in den in Tabelle 9 aufgeführten Modellen 3, 4 und 5 weiterhin eine signifikante Aussagekraft für E/DSr. Die Hazard Ratio lag bei Model 3 nach Korrektur für Alter, Geschlecht, Bildqualität, der LVEF, GLS und E/E' bei 1,56 (KI(1,14-2,14); p -Wert=0,0053), bei Model 4 nach zusätzlicher Korrektur für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten bei 1,51 (KI(1,10-2,06); p -Wert=0,0099) und bei Model 5 nach weiterer Korrektur für Herzinsuffizienzmedikation noch bei 1,47 (KI(1,08-1,99); p -Wert=0,013. Insgesamt traten nur 49 Events des Endpunktes „Kardialer Tod“ in diesem Untersuchungszeitraum auf, im Vergleich zu den 155 Events des gemeinsamen Endpunktes „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“.

Endpunktanalyse zu Herzinsuffizienz Phänotypen

HFpEF

In der Gruppe der Patienten mit erhaltener Herzfunktion ($EF>50\%$) und symptomatischer Herzinsuffizienz ($n=412$) kam es über den Beobachtungszeitraum zu 8 Fällen von plötzlichem Herztod (1,9%) und 30 Fällen von Verschlechterung der Herzinsuffizienz (7,3%). Insgesamt gab es in dieser Untergruppe 7 Drop Outs. Der gemeinsame Endpunkt „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ trat in dieser Subgruppe mit einem Median von 2,68 Jahren (1,07-3,99) auf.

Auch in dieser Untergruppe zeigte sich das Verhältnis E/DSr in Bezug auf die Verschlechterung der Herzinsuffizienz als unabhängiger Prädiktor korrigiert für Alter,

Geschlecht und Bildqualität mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,58 (KI 1,17-2,15) mit $p=0,0033$. Gleiches gilt für die zusätzliche Korrektur für Nebenerkrankungen und Risikofaktoren mit einer HR von 1,49 und $p=0,020$. E/DSr behält auch für die Adjustierung für Alter, Geschlecht, Bildqualität und E/E' seine Unabhängigkeit mit einer HR von 1,59 [1,14-2,21] ($p=0,0065$), verliert diese jedoch nach weiterer Hinzunahme von der LVEF und der GLS (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10 Early Diastolic Strain rate als Verlaufs-Prädiktor für Herzinsuffizienz – HFpEF (n=412)

HFpEF Model		Verschlechterung der Herzinsuffizienz (n=30)		Kardialer Tod (n=7)	
		Hazard ratio [95%KI] für E/DSr [pro SD]	P-Wert	Hazard ratio [95%KI] für E/DSR [pro SD]	P-Wert
1	Korrektur für Alter, Geschlecht und Bildqualität	1,58 [1,17-2,15]	0,0033	2,73 [1,80-4,15]	<0,0001
2	+ kardiale Risikofaktoren ^a und Komorbiditäten ^b	1,49 [1,07-2,08]	0,020	3,16 [1,65–6,05]	0,00051
3	Korrektur für Alter, Geschlecht und Bildqualität + E/E'	1,59 [1,14-2,21]	0,0065	3,10 [1,95-4,92]	<0,0001
4	+ LVEF und GLS	1,29 [0,87-1,92]	0,20	2,13 [1,24-3,66]	0,0061

Multivariable Cox-Regressions Analyse mit dem gemeinsamen Endpunkt "Verschlechterung der Herzinsuffizienz" und "Kardialer Tod" als abhängige Variable und E/DSr als unabhängige Variable mit Adjustierung der dargestellten Parameter. KI, Konfidenz Interval; SD, standard deviation; E/DSr, Verhältnis E zur Strain rate zum Zeitpunkt von E; LVEF, left ventricular ejection fraction; GLS, global longitudinal strain. a, Kardiovaskuläre Risikofaktoren beinhalten Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Familiäre Belastung von Herzinfarkt oder Schlaganfall, Arterielle Hypertonie, eGFR, Übergewicht und Rauchen. b, Komorbiditäten beinhalten Vorhofflimmern, Krebserkrankungen, koronare Herzkrankheit, chronische Lungenerkrankung, Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall und venöse Thromboembolien.

HFpEF borderline

In der Subgruppe der symptomatisch herzinsuffizienten Teilnehmer*innen mit einer mittelschwer (EF 35-50%) eingeschränkten linksventrikulären Auswurfleistung zeigten sich ähnliche Ergebnisse für den Parameter E/DSr. Die Zahl der Patient*innen dieser Gruppe umfasste 242 Personen, wovon 34 (14,0%) eine Verschlechterung ihrer Herzinsuffizienz erlitten, und 14 (5,8%) im Beobachtungszeitraum an einem Herz-assoziierten Tod verstarben. Der gemeinsame Endpunkt „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ trat in dieser Subgruppe mit einem Median von 3,01 Jahren (1,64-4,00) auf.

In der Subgruppe der symptomatisch herzinsuffizienten Personen mit einer mittelschwer eingeschränkten linksventrikulären Funktion konnte sich E/DSr auch hier als unabhängiger Prädiktor für die Korrektur nach Alter, Geschlecht, Bildqualität, sowie Komorbiditäten und Nebenerkrankungen (Model 1+2) behaupten.

Im Model 1 (Alter, Geschlecht und Bildqualität) mit HR 1,82 (KI 1,34-2,45) und $p=0,0001$, sowie im Model 2 (zusätzliche Komorbiditäten und Nebenerkrankungen) mit 1,65 (KI 1,06-2,59) und $p<0,0001$. Bei Korrektur durch Alter, Geschlecht, Bildqualität und zusätzlich E/E' bestand weiterhin eine statistisch signifikante prädiktive Aussagekraft von E/DSr für den gemeinsamen Endpunkt mit einer HR von 1,78 (KI 1,14-2,79; $p=0,012$). Bei jedoch zusätzlicher Hinzunahme von der LVEF und der GLS verliert E/DSr mit $p=0,079$ seine Aussagekraft.

Im Hinblick auf „Kardialen Tod“ zeigte E/DSr in der Subgruppe HFpEFborderline keinerlei Signifikanz in seinem prädiktiven Wert. (Vergleiche Tabelle 11)

Tabelle 11 Early Diastolic Strain rate als Verlaufs-Prädiktor für Herzinsuffizienz – HFpEF borderline (n=242)

HFpEF borderline	Model	Verschlechterung der Herzinsuffizienz (n=34)		Kardialer Tod (n=14)		
		Hazard ratio [95%KI] für E/DSr [pro SD]	P-Wert	Hazard ratio [95%KI] für E/DSR [pro SD]	P-Wert	
	1	Korrektur für Alter, Geschlecht und Bildqualität	1,82 [1,35-2,45]	0,0001	1,47 [0,97-2,24]	0,069
	2	+ kardiale Risikofaktoren ^a und Komorbiditäten ^b	1,65 [1,06-2,59]	0,028	-	-
	3	Korrektur für Alter, Geschlecht und Bildqualität + E/E'	1,78 [1,14-2,79]	0,012	-	-
	4	+ LVEF und GLS	1,42 [0,96-2,09]	0,079	-	-

Multivariable Cox-Regressions Analyse mit dem gemeinsamen Endpunkt "Verschlechterung der Herzinsuffizienz" und "Kardialer Tod" als abhängige Variable und E/DSr als unabhängige Variable mit Adjustierung der dargestellten Parameter. KI, Konfidenz Interval; SD, standard deviation; E/DSr, Verhältnis E zur Strain rate zum Zeitpunkt von E; LVEF, left ventricular ejection fraction; GLS, global longitudinal strain. a, Kardiovaskuläre Risikofaktoren beinhalten Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Familiäre Belastung von Herzinfarkt oder Schlaganfall, Arterielle Hypertonie, eGFR, Übergewicht und Rauchen. b, Komorbiditäten beinhalten Vorhofflimmern, Krebserkrankungen, koronare Herzkrankheit, chronische Lungenerkrankung, Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall und venöse Thromboembolien.

HFrEF

Die Betrachtung der Subgruppe des Herzinsuffizienz Phänotypen HFrEF mit einer LVEF <40% ergab eine ähnlich starke prädiktive Potenz von E/DSr als Parameter zur Vorhersage von „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“. Diese Untergruppe umfasste 177 Personen, von denen 43 (24,3%) den gemeinsamen Endpunkt im Beobachtungszeitraum mit einem Median von 2,68 (KI 1,62-4,00). An einem kardial assoziierten Tod verstarben 20 Proband*innen.

Nach Korrektur für Alter, Geschlecht und Bildqualität (Model 1) und zusätzlich auch kardialen Risikofaktoren, wie Nebenerkrankungen (Model 2) blieb das Verhältnis E/DSr ein unabhängiger Prädiktor für den gemeinsamen Endpunkt (HR 1,43 (KI 1,11-1,85; P=0,0053) für Model 1 und 1,50 (KI 1,11-2,04; P=0,0083) für Model 2). Auch im Hinblick auf den Endpunkt „Kardialer Tod“ blieb E/DSr ein unabhängiger Prädiktor mit einer Hazard Ratio von 1.83 (KI 1,33-2,55; P=0,00026) für Korrektur nach Model 1 und 2,04 (KI 1,33-3,13; P=0,00026) für Model 2.

Auch Model 3, mit zusätzlicher Betrachtung von E/E', mit Alter, Geschlecht und Bildqualität als Einflussfaktoren auf die Unabhängigkeit von E/DSr in der prädiktiven Funktion auf den gemeinsamen Endpunkt, hatte eine signifikante Aussagekraft mit HR 1,33 (1,01-1,76; p=0,045). Auch in Bezug auf den Endpunkt „Kardialer Tod“ blieb mit einer HR von 1,61 (1,12-2,32; P=0,0099) die Unabhängigkeit erhalten.

Erst durch Hinzunahme der Parameter LVEF und GLS verlor sich die statistisch signifikante Aussagekraft von E/DSr, sowohl für den kombinierten Endpunkt „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ und den Endpunkt „Kardialen Tod“. (Siehe Tabelle 12)

Eine weitere Adjustierung für einzelne kardiale Funktionsparameter, oder Herzinsuffizienzmedikation war bei den in den Subgruppen reduzierten Eventzahlen statistisch nicht sinnvoll möglich.

Tabelle 12 Early Diastolic Strain rate als Verlaufs-Prädiktor für Herzinsuffizienz – HFrEF (n=177)

HFrEF Model		Verschlechterung der Herzinsuffizienz (n=43)		Kardialer Tod (n=20)	
		Hazard ratio [95%KI] für E/DSr [pro SD]	P-Wert	Hazard ratio [95%KI] für E/DSR [pro SD]	P-Wert
1	Korrektur für Alter, Geschlecht und Bildqualität	1,43 [1,11-1,85]	0,0053	1,83 [1,33-2,55]	0,00026
2	+ kardiale Risikofaktoren ^a und Komorbiditäten ^b	1,50 [1,11-2,04]	0,0083	2,04 [1,33–3,13]	0,0011
3	Korrektur für Alter, Geschlecht und Bildqualität + E/E'	1,33 [1,01-1,76]	0,045	1,61 [1,12-2,32]	0,0099
4	+ LVEF und GLS	1,26 [0,92-1,74]	0,15	1,49 [0,98-2,27]	0,062

Multivariable Cox-Regressions Analyse mit dem gemeinsamen Endpunkt "Verschlechterung der Herzinsuffizienz" und "Kardialer Tod" als abhängige Variable und E/DSr als unabhängige Variable mit Adjustierung der dargestellten Parameter. KI, Konfidenz Interval; SD, standard deviation; E/DSr, Verhältnis E zur Strain rate zum Zeitpunkt von E; LVEF, left ventricular ejection fraction; GLS, global longitudinal strain. a, Kardiovaskuläre Risikofaktoren beinhalten Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Familiäre Belastung von Herzinfarkt oder Schlaganfall, Arterielle Hypertonie, eGFR, Übergewicht und Rauchen. b, Komorbiditäten beinhalten Vorhofflimmern, Krebserkrankungen, koronare Herzkrankheit, chronische Lungenerkrankung, Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall und venöse Thromboembolien.

5. Diskussion

In der MyoVasc Studie wurde eine Population von Personen mit chronischer Herzinsuffizienz in unterschiedlicher klinischer und echokardiographischer Ausprägung über einen festgesetzten Zeitraum auf den Verlauf ihrer Erkrankung und echokardiographischer Parameter. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation der Early diastolic Strain hinsichtlich ihres prognostischen Nutzens im Kontext zum klinischen Profil und etablierten echokardiographischen Funktionsparametern zu evaluieren.

Es konnte in dieser Kohorte gezeigt werden, dass die „Early diastolic Strainrate“ einen additiven Wert zu den etablierten Funktionsparametern (GLS, LVEF, E/E') für die Risikoabschätzung der Verschlechterung einer Herzinsuffizienz hatte. Dies galt sowohl für Patient*innen mit symptomatischer Herzinsuffizienz nach AHA HF Stadium C/D als auch für Teilnehmer*innen, welche nach AHA Stadium A klassifiziert wurden. Innerhalb der gemäß AHA Leitlinie eingeteilten Herzinsuffizienzphänotypen (HFpEF, HFpEF_{borderline}, HFrEF) war E/DSr unabhängig vom Alter, Geschlecht und echokardiographischer Bildqualität mit einem erhöhten Risiko für die Verschlechterung einer Herzinsuffizienz prädiktiv.

5.1. Diskussion Baseline

Nach Applikation der Einschlusskriterien konnten 2.177 Teilnehmer*innen in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Hierbei handelte es sich um 1.414 männliche und 763 weibliche Personen. Bei etwa 44% der Proband*innen bestand zu Zeitpunkt der Erhebung eine klinisch symptomatische Herzinsuffizienz nach AHA Klassifikation. Hierbei zeigte sich eine ebene Verteilung der meisten anthropometrischen Daten, wobei der Anteil der männlichen Teilnehmer mit Diabetes, COPD, peripherer arterieller Verschlusskrankung und chronischer Niereninsuffizienz signifikant höher war als bei den Frauen. Als bekannte Risikofaktoren für koronare Herzerkrankung und somit auch einer chronischen Herzinsuffizienz, war das Kollektiv der männlichen Teilnehmer somit schon kränker mit schlechterer Prognose zu Beginn der Studie. Dies spiegelt sich auch in der im weiblichen Bereich geringeren Anzahl an Medikamenten wider, welche im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz und kardialen Erkrankungen eingenommen wurden. In der deutlich größeren männlichen Gruppe fielen echokardiographisch eine etwas schlechtere Ejektionsfraktion,

eine schlechtere GLS und auch ein pathologischeres E/DSr Verhältnis auf, was die oben genannte Vermutung bestätigt.

Bei Patient*innen aus der HFrEF Gruppe zeigten sich Rauchen, Diabetes, Dyslipidämie sowie familiärer Disposition zu Myokardinfarkten oder Schlaganfall deutlich häufiger, wobei Adipositas und arterielle Hypertonie besonders in der Gruppe der Teilnehmer*innen mit persistierend guter linksventrikulärer Funktion als Risikofaktor vorlag. Dieser Zusammenhang ist bisher auch in weiteren Kohorten zu sehen und legt somit auch in dieser vorliegenden Studie eine repräsentative Patientenauswahl nahe.¹⁸

Insgesamt blieben die Baseline Parameter dieser Studie normalverteilt, was an der besonders großen untersuchten Population liegen wird. Diese Kohorte von Patient*innen mit chronischer Herzinsuffizienz und prospektiv umfassend erhobenen echokardiographischen Parametern, sowie Strain-Messungen, eröffnet in Ihrer Größe und Zusammensetzung weite Möglichkeiten der Informationsgewinnung zu diesem Krankheitsbild. Arbeitsgruppen mit ähnlichen Ansätzen aus Dänemark von Ersbøll 2013¹²⁸ und Lassen 2018¹⁰⁵, den Niederlanden mit Shanks et al. in 2010⁹⁴ oder Taiwan mit Chan in 2016¹¹⁴, Chen in 2016¹⁰² und Hsu in 2017¹⁰³ hatten eine maximale Kohortenstärke von 1.048 Teilnehmer*innen und weniger Events in Bezug auf die Endpunkte der Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder kardial assoziierten Tod.⁹⁶ Die Arbeitsgruppe von Ersbøll von 2013 hatte ihren Fokus zudem ausschließlich mit STEMI und NSTEMI Patienten.¹²⁸ Gemeinsam hatten die oben genannten Gruppen, welche entweder den Wert der Strain rate zum Zeitpunkt von E' (DSr) oder – wie in unserer Studie - die mitrale Einstromgeschwindigkeit im Verhältnis zu diesem untersuchten (E/DSr), die deutlich bessere Prädiktion von Verschlechterung von Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz im Vergleich mit etablierten Werten wie die Ejektionsfraktion (EF) oder das Verhältnis E/E'.⁹⁶

Einige, wie die Arbeitsgruppe von Liu 2014 aus Deutschland, fokussieren sich auf Untergruppen von kardial vorgeschädigten Patienten mit Amyloidose, was aber auf Patient*innen mit chronischer Herzinsuffizienz anderer Genese nicht übertragbar ist.¹²⁷ Bei einem so weit gefassten Erkrankungsbild verschiedener Ätiologien und Verläufe wie die Herzinsuffizienz benötigt man eine möglichst hohe Fallzahl um generelle, statistisch belastbare Aussagen über diagnostische Parameter machen zu können.

Um Patient*innen mit einer subklinischen kardialen Vorschädigung nicht von der Untersuchung auszuschließen, wurde eine Einteilung der Teilnehmer*innen nach der

Klassifikation der American Heart Association (AHA) initial vorgenommen, da die Definition der ESC (European society of cardiology) aktuell noch keine Kategorie für diese Patient*innen vorsieht. So konnten wir auch diese Teilnehmer*innen auf eine Verschlechterung ihrer Herzinsuffizienz untersuchen mit Fokus auf die prädiktive Aussagekraft der E/DSr. Gerade bei diesen Patienten fällt es im klinischen Alltag häufig schwer eine Prognose über ihren Krankheitsverlauf zu stellen und im Falle eines erhöhten Risikos frühzeitig therapeutisch reagieren zu können.

5.2. Determinanten der Early diastolic strain rate (E/DSr)

Ein wichtiger Punkt der Arbeit, war die Identifikation von Determinanten der „Early diastolic Strain rate (E/DSr)“. Wie im Teil Ergebnisse dargestellt, zeigen sich hierbei Alter, ein vorliegender Diabetes, eine Dyslipidämie, ein Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, periphere arterielle Verschlusskrankheit, sowie eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate als klare Einflussfaktoren für diesen Parameter.

Diese Faktoren zeigten sich auch in anderen Studien zu diesem Thema als relevante Determinanten. Im groß angelegten Review von Rahimi et al. wurden aus 64 Studien die signifikanten Einflussgrößen Alter, Nierenfunktion, arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA Klassifikation, Diabetes, Übergewicht und körperliche Aktivität genannt. ⁹⁸ 43 dieser Modelle bezogen sich hierbei auf den Endpunkt „Cardiac death“, und nicht auf eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz als kombinierten Endpunkt, wie in unserer Studie. Die peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wurde in diesen Studienkollektiven nicht untersucht, welche mit hohen Hospitalisationszahlen, jedoch eher mit einer geringeren Rate an kardial assoziierten Todesfällen einhergeht. ⁹⁷

Der relevante Einfluss des Diabetes mellitus erklärt sich in der vorliegenden Arbeit, wie im „Stand der Wissenschaft“ beschrieben, neben dem Einfluss auf die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit mit resultierenden Myokardschäden, auch durch die chemische Glykierung von Proteinen und Lipiden, welche über die erhöhte Kollagenversteifung final zu einer diabetischen Kardiomyopathie mit diastolischer Funktionsstörung führt und so Einfluss auf E/DSr nimmt. ^{44,98} Auch die vorhofflimmer-bedingte Vergrößerung des linken Atriums geht direkt in die Diagnosefindung einer diastolischen Dysfunktion ein und erklärt somit den Einfluss auf die diastolische Strain rate. ⁹⁹

Auffällig ist an unserer Erhebung der nicht nachweisbare Einfluss von arterieller Hypertonie auf E/DSr, als bekannter Risikofaktor von HFpEF bei hypertensiver Herzkrankheit.^{48,49}

Das Geschlecht zeigt sich in anderen Studien meist als signifikanter Einflussfaktor bezüglich einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz. In der vorliegenden Arbeit konnte hier kein signifikanter Einfluss auf den Prädiktiven Wert des untersuchten Parameters E/DSr nachgewiesen werden, das klinische Outcome wurde jedoch nicht mit dem Einflussfaktor „Geschlecht“ korreliert. Grundsätzlich ist es möglich, dass der verhältnismäßig geringe und etwas gesündere Frauenanteil auf diesen Faktor Einfluss nahm.

5.3. Nutzen von E/DSr zur Risikostratifikation von Herzinsuffizienzpatienten

Nach Erhebung und Auswertung der Daten und der Strain-Messungen war es möglich den individuellen Verlauf der Herzinsuffizienz der Proband*innen zu Verfolgen anhand von klinischen und echokardiographischen Daten und so Aussagen über den prädiktiven Wert von echokardiographischen Parametern zu treffen. Zudem konnte der Einfluss von weiteren Faktoren, wie etwa kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten und Medikation dargestellt und beurteilt werden. In dieser Arbeit lag der Fokus in Bezug auf die echokardiographischen Parameter auf der „Early Diastolic Strain Rate (E/DSr)“ und ihren Nutzen zur Risikostratifizierung bei Patient*innen mit chronischer Herzinsuffizienz, wobei hier die Messgröße der gemeinsame Endpunkt der Verschlechterung der Herzinsuffizienz („Verschlechterung der Herzinsuffizienz“) war, nicht kardiale assoziierter Tod. Der schon gut validierte und auch vielversprechende Parameter der Global longitudinal Strain wurde im Rahmen dessen ebenso zum Vergleich genommen, wie die schon länger etablierten echokardiographischen Parameter der linksventrikulären Ejektionsfraktion und des E/E' Verhältnisses im Gewebedoppler.

Bei Patient*innen mit pathologischen E/DSr Werten, besonders im höchsten Quartil des Kollektivs, wurden der Endpunkt „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ am häufigsten beobachtet. Mit zunehmender Eventzahl nahm auch die Trennschärfe der niedrigeren Quartilen zu, konnte sich statistisch jedoch noch nicht klar abheben. Um eine Aussage über die niedrigeren Werte machen zu können, würde ein längerer Beobachtungszeitraum oder eine größere Population von Nöten sein. Bezüglich des gemeinsamen Endpunktes „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ scheinen klar pathologische Werte für E/DSr, über

alle Herzinsuffizienz Phänotypen hinweg, eine gute Aussagekraft für das Auftreten des kombinierten Endpunkts zu bieten. Zu diesem Ergebnis kamen auch weitere Studienkollektive, wie in der Arbeit von Lassen et al. 2020 per Review aufgearbeitet. Große Populationen wie die von Ersbøll (1048 Probanden, HR 1,50 [1,05-2,13] $P < 0,0001$) und Lassen (1038 Probanden, HR 2,07 [1,28-3,36] $P < 0,0001$) konnten hier einen signifikanten prädiktiven Wert bezüglich adverser Events in Bezug auf Herzinsuffizienz nachweisen.^{97,105,127}

In der Auswertung der kumulativen Inzidenzplots ergaben sich ähnliche Ergebnisse im Hinblick auf die Events von herzinsuffizienzbedingten Hospitalisationen und herzassoziierten Todesfällen. Nur im obersten Quartil, mit den pathologischsten Werten für E/DSr zeigten sich eine signifikant höhere Eventrate. Bei den vergleichsweise wenigen Todesfällen im untersuchten Zeitraum ist es jedoch auch nicht zu erwarten, dass sich eine relevante Trennschärfe bezüglich der einzelnen Parameter in den niedrigen Quartilen abzeichnet. Auch war die Studie nicht auf diesen Endpunkt ausgerichtet oder gepowert, da der Fokus auf den deutlich häufigeren Events bezüglich einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz lag. Auch in anderen Kollektiven, welche sich auf eine Population von Herzinsuffizienzpatient*innen beziehen, zeigte sich ein additiver prädiktiver Wert von E/DSr bezüglich des Verlaufes der Herzinsuffizienz – ein Fokus auf den kardial assoziierten Tod war jedoch in hier, bei niedrigen Eventzahlen, nicht möglich.⁹⁷

Bezüglich der kumulativen Inzidenzplots lässt sich zusammenfassend sagen, dass E/DSr im Bereich der oberen Quartile, also der deutlich pathologischen Werte, als Risikomarker sinnvoll nutzbar zu sein scheint. Eine ungefilterte Betrachtung der Werte von E/DSr lässt also nur im höchsten Quartil eine Vorhersage über den Verlauf von Herzinsuffizienzpatienten zu. Größere Kollektive und ein langfristiges Follow Up mit höheren Eventzahlen könnten hier gegebenen Falls auch bei niedrigeren Werten eine bessere Trennschärfe erzielen.

Interessant ist hierbei besonders auch die Betrachtung der einzelnen Phänotypen der Herzinsuffizienz, wie HFpEF, HFpEF_{borderline} und HFrEF mit ihren unterschiedlichen Ätiologien und Verläufen. Möglich ist, dass ein Parameter, wie E/DSr, welcher auf einem diastolisch bestimmten Wert beruht, bei Erkrankungen mit führender diastolischer Problematik, wie der HFpEF sich eher als hilfreich zeigt und bei Patienten mit systolischer kardialer Problematik nicht relevant ins Gewicht fällt.

Auch ist es relevant den Prädiktiven Wert des Parameters E/DSr darzustellen und seinen additiven Nutzen zu etablierten Parametern, Vorerkrankungen und Risikofaktoren herauszuarbeiten, wie es mithilfe der Cox Regressionsmodellen im Folgenden erfolgt ist.

Endpunktanalyse und prädiktive Potenz von E/DSr nach Herzinsuffizienzphänotypen

In den multivariablen Regressionsmodellen konnte, bezogen auf das komplette untersuchte Kollektiv, der logarithmierte Wert von E/DSr als unabhängiger Prädiktor für den gemeinsamen Endpunkt „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ gezeigt werden. Auch in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten, Alter, Geschlecht und Bildqualität konnte dieser prädiktive Wert beibehalten werden.

Es ist bemerkenswert, dass E/DSr seine Unabhängigkeit behält, auch einer Korrektur mit etablierten echokardiographischen Parametern wie der LVEF, E/E' und besonders der GLS. Der prädiktive Werte der E/DSr Ratio gilt in diesem Zusammenhang nicht nur für den bisher gut untersuchten Phänotyp der Herzinsuffizienz „HFrEF“, sondern auch für „HFpEF“ Patienten, zu welchen es bisher nur wenige Daten aus Amyloidose Datenbanken gab, wobei auch hier E/DSr einen adversen Verlauf der Herzinsuffizienz und plötzlichem Herztod genauer vorausszusagen vermochte als E/E'.⁹⁶ Zu der mit eingeschlossenen Untergruppe „HFpEF_{borderline}“ gab es bisher sogar noch keinerlei Daten zur Prognoseeinschätzung und zu Strain Daten. Diese Untergruppe wird in naher Zukunft vermehrt in Studien untersucht werden nach Implementierung in den aktuellen Herzinsuffizienz Leitlinien der AHA und ESC mit dem Ziel die diagnostische Lücke zwischen HFpEF und HFrEF zu schließen.^{5,116}

In den Subgruppenanalysen zu den einzelnen Phänotypen konnte E/DSr nach Korrektur für Alter, Geschlecht und Bildqualität seine Unabhängigkeit behalten. Gleiches galt auch für die zusätzliche Korrektur mit Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren. Auch nach Hinzunahme von E/E' zeigte sich für HFpEF, HFpEF_{borderline} und HFrEF weiterhin ein unabhängiger Prädiktiver Wert von E/DSr, was auch in dieser Studie eine Höherwertigkeit von E/DSr gegenüber etablierten Parametern, wie E/E', in Bezug auf die Prognoseabschätzung einer diagnostizierten Herzinsuffizienz nahelegt. Im Kollektiv der HFpEF ein 1,59-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu der, zwar signifikant unabhängigen, jedoch niedrigeren Risikoerhöhung um das 1,33-fache bei HFrEF Patienten nach Korrektur für E/E', was den Wert von E/DSr für die HFpEF Gruppe herausstellt. Auf Grund der relativ

geringen Gruppenstärken und Eventzahlen der einzelnen Herzinsuffizienz Phänotypen muss hier einschränkend erwähnt werden, dass die statistisch signifikante Aussagekraft bei hier geringer Power auf wenige korrigierende Parameter limitiert ist.

Die zusätzliche Hinzunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der Global Longitudinal Strain führt bei allen Subgruppen der Herzinsuffizienz Phänotypen zu einem Verlust der Unabhängigkeit des prädiktiven Wertes. In Bezug auf die GLS ist dies nachvollziehbar, da sie schon für sich genommen, sich als starker belastbarer Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität und Prognoseabschätzung bei Herzinsuffizienz erwiesen hat.⁴

Auch die EF hat in der Subgruppe der HFrEF Patient*innen prognostisch einen bereits nachgewiesenen starken, prognostisch relevanten, Wert, welcher sich auch in dieser Analyse zeigt.⁶⁸ Im Bereich von HFpEF und HFpEF_{borderline}, welche in der Pathogenese mit einer relevanten diastolischen Einschränkung einhergehen, sollten diese Parameter die Aussagekraft von E/DSr grundsätzlich nicht relevant schmälern, dennoch geht hier die Unabhängigkeit von E/DSr verloren. Dies wird vermutlich an der relativ reduzierten Zahl von Events in den Subgruppen liegen, welche in die Auswertung eingegangen sind. Dennoch ergibt sich hierbei, dass die Korrektur nach den relevanten Nebenerkrankungen und Risikofaktoren wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes und eingeschränkte Nierenfunktion, welche nachweislich einen Einfluss auf die Herzinsuffizienz haben, E/DSr auch weiterhin als unabhängigen Prädiktor stehen lassen.^{41,51,54} Tatsächlich ändert sich die Hazard Ratio durch die Hinzunahme dieser Parameter nur minimal von 1,306 (p=0,0076) vor Korrektur zu 1,254 nach Korrektur (p=0,040) im Gesamtkollektiv, was für einen verhältnismäßig geringen Einfluss spricht.

Umso mehr zeigt sich die prognostische Potenz von E/DSr in den oben beschriebenen Beobachtungen zur Gesamtpopulation der herzinsuffizienten Teilnehmer*innen der Studie, da dieser Parameter auch nach Korrektur für GLS, EF und E/E', sowie weiteren Grunderkrankungen unabhängig blieben. Arbeitsgruppen von Lassen und Ersbøll, mit Populationsgrößen über 1000 Herzinsuffizienzteilnehmer kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

97,105

Die Gruppe von HFpEF_{borderline} wurde vor einigen Jahren in den Herzinsuffizienzleitlinien der AHA in 2013 und ESC von 2016 (hier als HFmrEF) als eigener Phänotyp der Herzinsuffizienz etabliert.^{5,116} Ziel war es dieses intermediäre Patientenkollektiv für den klinischen Alltag und der Therapiefindung genauer herauszuarbeiten. Tatsächlich zeigt sich, in Bezug auf die

Strain Auswertung der echokardiographischen Parameter unserer Studie, auch hier E/DSr als unabhängiger Prädiktor des gemeinsamen Endpunktes, ähnlich der HFpEF Gruppe. Eine isolierte Betrachtung der LVEF hätte in diesen Untergruppen einen milderen Krankheitsverlauf vermuten lassen.

Dies wirft die Diskussion auf, ob bisher das Risiko der Patienten der HFpEF und HFpEF_{borderline} Gruppe, mit einer nicht schwer eingeschränkten systolischen Auswurffraktion, nicht adäquat erkannt und konsequent genug therapiert wurde. Ein Beispiel wäre die Indikationsfindung zur primärprophylaktischen Versorgung von Herzinsuffizienzpatient*innen mit einem Defibrillator. Auch diese schließt Personen mit einer EF von mehr als 40% aus, obwohl über 50% der plötzlichen Herztode bei bisher als „herzgesund“ betrachteten Patient*innen auftritt. ¹⁰⁰

Belastbare Parameter der Herzinsuffizienz wie E/DSr könnten sich also auch in diesem Zusammenhang als nützlich erweisen, sollten in den kommenden Jahren die Follow up Daten auch klare Aussagen zum Endpunkt Cardiac Death ermöglichen. Nach den aktuellen Ergebnissen zu kardialen Todesfällen konnte auch hier für die Phänotypen HFpEF und HFrEF für Korrekturen nach Alter, Geschlecht, Bildqualität, Risikofaktoren; Vorerkrankungen, sowie E/E' nachgewiesen werden, mit sogar hoher Hazard Ratio, jedoch blieb es bei wenigen Fällen im Untersuchungszeitraum, was den statistischen Wert der Aussagekraft nach Korrektur für viele Variablen leider deutlich reduziert.

Auch in anderen Studien konnte sich E/DSr als hilfreicher Parameter in Bezug auf den klinischen Verlauf einer Herzinsuffizienz etablieren: Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern sagten pathologische E/DSr Werte eine Häufung von herzinsuffizienzbedingten Hospitalisationen und kardialen Todesfällen in der Untersuchten Population voraus. Dies zeigte sich auch in Bezug auf die Entwicklung einer Niereninsuffizienz bei bestehender Herzinsuffizienz. ^{102, 103} In einer weiteren Studie konnten auffällige Werte für E/DSr in einem Kollektiv von Diabetikern mit der zukünftigen Entwicklung von Vorhofflimmern in Zusammenhang gebracht werden. ¹⁰⁴

In einer Untersuchung von Lassen et al. 2019 blieb E/DSr, jedoch nicht E/E', ein unabhängiger Prädiktor für den gemeinsamen Endpunkt Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod, auch nach Korrektur für Vorerkrankungen, kardiale Masse und Funktion, sowie der GLS. ¹⁰⁵

Die aktuelle Datenlage weist auf einen additiven Nutzen von E/DSr zu E/E' bezüglich der Vorhersage von Herztod und verschiedenen kardiovaskulären Endpunkten in unterschiedlichen Populationen hin. Auch die Daten der MyoVasc Studie untermauerten diese Vermutung. Weitere Auswertungen mit Fokus auf den Vergleich von E/DSr und E/E' sollten jedoch noch folgen.

Im Bereich der HFrEF Patienten wurde eine Überlegenheit des prognostischen Nutzens von E/DSr gegenüber E/E' schon durch Daten von Chan YH et al. 2017 postuliert, hier leider nur mit geringeren Populationsgrößen und retrospektiver Erhebung. ¹¹⁴

E/E' ist ein Parameter, welcher auch die myokardiale Aktivität in der Diastole abbildet. Der Vorteil von E/DSr ist jedoch, dass die Strainrate semiautomatisiert erhoben wird und die Information von allen Myokardsegmenten widerspiegelt. Zudem beeinflussen Winkelfehler, regionale Wandbewegungsstörungen und Altersabhängigkeit bei der Bestimmung von E' in der Dopplermessung nicht die erhobenen Daten. ⁸⁶⁻⁸⁹ Der klar additive Wert von E/DSr zu E/E' ist somit gut nachvollziehbar und spiegelt sich auch in den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen zu diesem Thema wider. ^{89,90,97,114}

Bei der bisher jedoch noch geringen Anzahl an prospektiven Studien zu Thema E/DSr sind zur Bestätigung weitere Untersuchungen unerlässlich, dass dieser vielversprechende Parameter Einzug in den klinischen Alltag finden kann. Auch müssen die bereits gesammelten Daten weiter mit den bereits vorhandenen Parametern verglichen werden um festzustellen, ob E/DSr nicht nur einen additiven, unabhängigen Nutzen mit sich bringt bezüglich der Prognose der Herzinsuffizienz, sondern sich auch sogar besser für bestimmte Fragestellungen eignet.

5.4 Kardialer Tod

Auch die bisher erhobenen Daten der MyoVasc Studie deuten auf einen unabhängigen prädiktiven Wert von E/DSr bezüglich plötzlichen Herztodes hin, sowohl im Gesamtkollektiv, wie im HFpEF und HFrEF Phänotyp, bei jedoch bisher nur geringer Zahl an stattgehabten Events (49) ist eine Aussage zu diesem Punkt bisher nur eingeschränkt möglich, da weitere relevante Einflussfaktoren auf den Verlauf der Herzinsuffizienz nicht statistisch belastbar gegen E/DSr korrigiert werden konnten.

Weitere Daten in den Follow Up Untersuchungen werden hierzu weiteren Aufschluss geben und auch Korrekturen auf weitere Parameter, Nebenerkrankungen und echokardiographische Parameter zulassen.

5.5 Stärken und Limitationen

Eine besondere Stärke der aktuellen Studie ist die Größe der untersuchten Stichprobe mit vorliegenden, höchst standardisierten Strain-Daten mit strukturiertem Follow-Up unter engmaschiger Kontrolle eines „Clinical Event“-Komitees.

Bei der Auswertung der Studiendaten muss jedoch auch auf einige Limitation hingewiesen werden: Die Einteilung in die einzelnen Phänotypen der Herzinsuffizienz erfolgte nach den echokardiographisch erhobenen Parametern. Hierbei wurde die EF im 4-Kammer-Blick monoplan erhoben und nicht durch eine biplane Messung, mit so grundsätzlich möglicher Fehlzuteilung der Probanden. Nach Daten von St John Sutton et al. wird die EF bei monoplaner Messung im 4 Kammer Blick eher unterschätzt im Vergleich zur biplanen Messung. Eine biplane LVEF Bestimmung hätte daher tendenziell höhere Werte ergeben und somit die Ergebnisse eher nicht beeinflusst.

Zudem konnten Pellika et al. 2018 zeigen, dass auch bei einer Divergenz der EF Bestimmung durch verschiedene Techniken bis 10 % beim gleichen Patienten - in Ihrem Fall zusätzlich auch MRT und SPECT Untersuchungen – die gemessene LVEF weiterhin gut mit der Gesamt Mortalität und dem klinischen Verlauf korrelierte und keine Methode die LVEF systematisch über- oder unterschätzt. ¹¹² Auch Erbel et. Al konnten keinen signifikanten Unterschied der Erhebung der LVEF in monoplaner und biplaner Technik feststellen, daher

ist nicht von einer relevanten Auswirkung unserer Messtechnik auf das Gesamtergebnis auszugehen. ¹¹³

Trotz aktueller Empfehlungen wurde E' nicht als gemittelter Wert, sondern allein im lateralen Mitralanulus erhoben. ⁵ Dies führt zu durchschnittlich niedrigen E'-Werten und somit einem höheren, also pathologischeren E/E' Verhältnis. Besonders für den HFpEF Phänotyp konnte für den lateralen Messwert von E' eine bessere Korrelation mit der linksventrikulären Druck-/Volumenkurve nachgewiesen werden als im Bereich des Septums, daher ist auch hier von einer geringen Relevanz bezüglich der Gesamtdaten auszugehen. ¹⁰⁶

Die Untersuchungen der MyoVasc Studie wurden zum Großteil an hellhäutigen Zentraleuropäern vorgenommen. Auch Patienten mit relevanten mentalen Einschränkungen, Sprachbarriere oder relevanten Mobilitätsproblemen aus, welche nicht adäquat die strukturierten standardisierten Fragebögen und Untersuchungen folgen konnten. (Recall bias) Dies schränkt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Ethnien und oben genannte Personengruppen ein.

Ausgeschlossen von der Strain Auswertung waren Patient*innen mit absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Grund für diese Entscheidung war die eingeschränkte Auswertbarkeit von Speckle Tracking Daten bei diesen Personen. Der Anteil der 255 bei Vorhofflimmern ausgeschlossenen Teilnehmer*innen lag im Bereich der gesamten Gruppe mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion bei 25,5% (LVEF<50%) und bei Proband*innen mit LVEF>50% bei nur 14,4%. Auch in den symptomatischen Herzinsuffizienz Gruppen nach AHA C und D wurde bei 17,4% der Patient*innen Vorhofflimmern nachgewiesen, wo hingegen der Anteil bei Stage A nur 12,1% und Stage B 7,9% betrug. Dies legt die Vermutung nahe, dass Patient*innen mit einer Vorgeschichte von Vorhofflimmern kardial tendenziell kränker waren. Auch nimmt diese Gruppe einen großen Anteil der Betroffenen von Herzinsuffizienz ein, welcher so durch E/DSr nicht adäquat evaluiert und abgebildet werden kann. Die Daten dieser Proband*innen konnten in unserer Erhebung nicht berücksichtigt werden.

Vorhofflimmern stellt eine von vielen Komplikationen bei chronischer Herzinsuffizienz dar, durch den Rückstau bedingten erhöhten atrialen Druck mit Dilatation des Atriums und somit proarrhythmogener Tendenz. Etabliert ist bisher bei Vorhofflimmern nur das E/E' Verhältnis zur Beurteilung einer möglichen diastolischen Dysfunktion. Es ist zu vermuten, dass auch in diesem Fall eine exakt bestimmte E/DSr eine exaktere Vorhersage über eine mögliche

Herzinsuffizienzproblematik bei Vorhofflimmern liefert, daher sollten weitere Studien mit diesem Ziel folgen.

Untersuchervariabilität und Messfehler der Untersucher*innen, sowohl in der Datenerhebung oder in der folgenden Auswertung lassen sich nicht gänzlich ausschließen. Um diesen Punkt vom Impact möglichst gering zu halten, wurden die Messungen nach standardisiertem Ablauf erhoben und ausgewertet. Zudem wurden die Untersucher*innen geschult und vor Beginn der Messungen hinsichtlich ihrer Inter- und Intraobserver Variabilität evaluiert.

6. Zusammenfassung

Die Erkrankung der Herzinsuffizienz ist in Ihrer Gesamtheit und Verlauf zum derzeitigen Moment noch nicht gänzlich verstanden und beherrschbar. Sie stellt weiterhin eine der größten und kostenintensivsten Volkserkrankungen dar und bleibt damit im Fokus der kardiologischen Forschung. Im Rahmen der Diagnostik, Behandlung und Therapiefindung der betroffenen Personen, ist es essentiell den Schweregrad, den Verlauf und die Prognose adäquat einschätzen zu können. Hierzu wurden über Jahre echokardiographische Parameter etabliert, wie die LVEF für die systolische und das E/E' Verhältnis für die diastolische Beurteilung der kardialen Funktion und Phänotypisierung. Neuartige Techniken, wie die myokardiale Strain Analyse zeigten über Parameter wie die GLS schon eine deutlich bessere Prognoseabschätzung bei Individuen mit Herzinsuffizienz. Der Parameter E/DSr, welcher das Verhältnis des diastolischen transmitralen Einstroms zur maximalen frühdiastolischen Strainrate darstellt, ist als neuer, nicht-invasiver Marker des linksventrikulären Füllungsdrucks in diesem Zusammenhang in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus gerückt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Determinanten und der prädiktive Wert von E/DSr in Bezug auf eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz untersucht, anhand von Individuen mit bestehender symptomatischer und asymptomatischer Herzinsuffizienz in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung.

Hierfür erfolgte die Auswertung der gesundheitlichen und echokardiographischen Daten von 3.289 Patient*innen der „MyoVasc“ Studie, einer monozentrischen, prospektiven Kohortenstudie. In die finale Analyse der vorliegenden Arbeit gingen hieraus die Straindaten von 2.177 Teilnehmer*innen ein. Alle Personen durchliefen einen standardisierten Prozess der Datenerhebung, welcher unter anderem eine ausführliche Anamnese, Labordiagnostik, Echokardiographie und Asservierung von Biomaterial über einen Zeitraum von sechs Jahren in festgelegten Abständen beinhaltet. Für die weitere Analyse erfolgte die Einteilung nach AHA in Stadium A-D und nach Herzinsuffizienz Phänotypen in weitere Subgruppen. Die Determinanten der Early Diastolic Strain rate wurden mittels einer uni- und multivariablen Regressionsanalyse untersucht. Hierbei zeigte sich auch in dieser Kohorte, dass bekannte Risikofaktoren wie Alter, ein vorliegender Diabetes, eine Dyslipidämie, ein Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, periphere arterielle Verschlusskrankheit, sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion Einflussfaktoren von E/DSr darstellen. Besonders ausgeprägt war der Effekt von stattgehabtem Myokardinfarkt und bekanntem Vorhofflimmern.

Bezüglich der prognostischen Aussagekraft blieb E/DSr auch nach Korrektur verschiedener Einflussfaktoren ein guter, unabhängiger Prädiktor für alle Phänotypen im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Durch die Größe der Kohorte und Fallzahlen war eine Korrektur für verschiedene Parameter mit nachgewiesenem Einfluss auf den Verlauf einer Herzinsuffizienz möglich um die unabhängige Aussagekraft von E/DSr zu überprüfen. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten, Einnahme einer Herzinsuffizienzmedikation sowie Berücksichtigung von kardialen Funktionsparametern (E/E'-Verhältnis, LVEF und GLS) blieb das E/DSr-Verhältnis ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten des kombinierten Endpunktes. Auch in den Subgruppenanalysen der Phänotypen HFpEF, HFpEF_{borderline} und HFrEF behielt E/DSr bezüglich des Endpunkts Verschlechterung der Herzinsuffizienz, unabhängig von Alter, Geschlecht, Bildqualität, Risikofaktoren und E/E', seine Aussagekraft. Die Daten deuten zudem auf einen guten prädiktiven Wert von E/DSr in Bezug auf den kardialen Tod hin, statistisch signifikante Aussagen ließen sich zu diesem Endpunkt bei relativ geringer Zahl der Events jedoch nicht treffen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung untermauern die unabhängige Aussagekraft des echokardiographischen Markers E/DSr in Bezug auf den Verlauf einer Herzinsuffizienz, nicht nur bei Individuen mit deutlichen Symptomen und eingeschränkter Auswurfraction, sondern auch bei den bisher noch prognostisch schwer greifbaren Patientengruppen mit HFpEF und HFpEF_{borderline}. Dass sich die prädiktive Aussagekraft von E/DSr sogar gegenüber der starken GLS im Gesamtkollektiv durchgesetzt hat, betont seinen zusätzlichen Wert zur Prognoseeinschätzung. Sollte sich E/DSr auch in folgenden Studien als probater Parameter zur Prädiktion des Verlaufes der Herzinsuffizienz etablieren, werden weitere Untersuchungen zur Findung von Grenzwerten folgen müssen, damit auch dieser Wert Einzug in die Leitlinien und den täglichen Gebrauch finden kann.

7. Literaturverzeichnis

1. Braunschweig F et al.; What are the costs of heart failure? *Europace* 2011;(13):ii13-ii17.
2. Pocock SJ et al; Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;(34):1404–13.
3. Owan TE et al.; Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;(355):251–9.
4. Park JJ et al.; Global longitudinal strain to predict mortality in patients with acute heart failure. *JACC Heart Fail* 2018;(71):1947–57.
5. Ponikowski P et al.; 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2016;(Volume 37, Issue 27):2129–200.
6. Lassen MCH et al.; Ratio of transmitral early filling velocity to early diastolic strain rate predicts long-term risk of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart Journal* 2019;(40):518–25.
7. Dokainish H et al.; Usefulness of new diastolic strain and strain rate indexes for the estimation of left ventricular filling pressure. *Am J Cardiol.* 2008;(101):1504–9.
8. Remme WJ et al; Definition Herzinsuffizienz: Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of CHD. *Eur Heart J* 2001;(22):1527-60.
9. 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):1–207, iii.
10. Ceia F. et al.; Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;(4):531–9.
11. Bleumink GS et al.; Quantifying the heartfailure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heartfailure. The Rotterdam Study. *Eur Heart J England* 2004;(25):1614–9.
12. Mosterd A et al.; Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;(93):1137–1146.

- 13.** Roger VL et al.; Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;(125):e2-e220.
- 14.** Ross H et al.; Treating the right patient at the right time: access to heart failure care. *Can J Cardiol.* 2006;(22):749–54.
- 15.** McMurray JJ et al.; Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;(83(5)):596–602.
- 16.** Mosterd A et al.; Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;(20):447–55.
- 17.** Callender T et al.; Heart failure care in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;(11(8)).
- 18.** Sakata Y et al.; Epidemiology of heart failure in Asia. *Circ J* 2013;(77):2209–17.
- 19.** Kannel WB et al.; Epidemiology of heart failure. *Am heart Journal* 1991;(121).
- 20.** Roger VL et al.; Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;(292(3)):344–50.
- 21.** Cowie MR et al.; Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 1999;(20):4218.
- 22.** De GF et al.; Incidence and outcome of persons with a clinical diagnosis of heart failure in a general practice population of 696,884 in the United Kingdom. *Eur J Heart Fail* 2005;(7):295–302.
- 23.** Statistisches Bundesamt Deutschland.
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/20DiagnosenInsgesamt.html>.
- 24.** Maggioni AP et al.; EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Failure* 2013;(15):808–17.
- 25.** Gerber Y et al.; A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;(175):996–1004.
- 26.** Dolgin M et al.; New York Heart Association. Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston 1994.
- 27.** Criteria Committee of the New York Heart Association. *Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis* (6th ed). Little Brown, Boston, MA 1964.
- 28.** Kemp CD.; The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathology* 2012;(21):365–71.

29. Hoppe UC et al.; Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Z Kardiol* 2001;(90):218–37.
30. Hunt HA et al.; ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 2001;(104):2996–3007.
31. KillipT 3rd et al.; Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit - A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;(20):457–64.
32. Parmley WW et al; Pathophysiology of congestive heart failure. *Clin Cardiol.* 1992;(15 Suppl 1):5–12.
33. Sequeira V et al; Historical perspective on heart function: the Frank-Starling Law. *Biophys Rev* 2015.
34. Bilchenko O et al.; Peculiarities of Remodeling of heart and neurohumoral Status in Patients with chronic heart failure and concomitant renal disease depending on the value of the ejection fraction of the left ventricle. *Georgian Med News* 2017;(270):51–4.
35. Rudolph W; Pathophysiologic and diagnostic aspects of heart failure. *Herz* 1990;(15):147–57.
36. Kim HN et al.; Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 2015;(9).
37. Boulanger CM et al.; Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1999;(31):39–49.
38. Curry CW.; Mechanical dyssynchrony in dilated cardiomyopathie with intraventricular conduction delay as depicted bei 3D tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;(101).
39. Gheorghiade M et al.; Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998:282–9.
40. Kannel WB et al.; Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979.
41. Shindler DM et al.; Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials an registry. *Am J Cardiol* 1996;(77).
42. Preiss D et al.; Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;(14).
43. Dei Cas A et al.; Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2015;(3):136–45.
44. Dunlay S et al.; Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure, A Scientific Statement From the American Heart Association and Heart Failure Society of America. *Journal of Cardiac Failure* 2019.
45. Fang ZY et al.; Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;(41).

46. McGavock JM et al.; Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 2007;(116).
47. Tromp J et al.; Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved fraction. *J Am Coll Cardiol* 2018;(72).
48. De Leeuw PW et al.; Hypertension and the development of heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;(32).
49. Diamond JA et al.; Hypertensive Heart Disease. *Hypertens Res* 2005;(28).
50. Levy D et al.; Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;(322).
51. Wilhelmsen L et al.; Heart failure in the general population of men - morbidity, risk factors and prognosis. *Journal of Internal Medicine* 2008.
52. Skwarek M et al.; Significance of dyslipidaemia in patients with heart failure of unexplained aetiology. *Kardiol Pol.* 2008;(66):515–22.
53. Lee M et al.; Statins in the Prevention and Treatment of Heart Failure: a Review of the Evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2019;(21):41.
54. Despas F et al.; Excessive sympathetic activation in heart failure with chronic renal failure: role of chemoreflex activation. *J Hypertens.* 2009;(27):1849–54.
55. Kepez A et al.; Association between left ventricular dysfunction, anemia, and chronic renal failure. Analysis of the Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey (HAPPY) cohort. *Herz* 2015;(40):616–23.
56. M Di Bari et al.; The diagnosis of heart failure in the community: Comparative validation of four sets of criteria in unselected older adults: the ICARE Dicomano Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;(44):1601–8.
57. JGF Cleland et al.; Guidelines for the diagnosis of heart failure. The Task Force on heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995.
58. McKee PA et al.; The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J. Med.* 1971;(285):1441–6.
59. Anh L. Bui et al.; Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2012;(8):30.41.
60. KJ Carlson et al.; An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *J Chron Dis* 1985;(38):733–9.

61. Maisel A et al.; Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;(347):161–7.
62. Hunt PJ et al.; Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clinical Endocrinology* 1997:287–96.
63. Vuolteenaho O et al.; BNP as a biomarker in heart disease. *Adv Clin Chem.* 2005;(40):1–36.
64. Omland T et al.; Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure. *Crit Care Med.* 2008;(36):17–27.
65. Dao Q et al.; Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;(37):379–85.
66. Kang SH et al.; Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart* 2015;(101):1881–8.
67. Flachskampf FA; *Praxis der Echokardiographie.* Georg Thieme Verlag, 2007.
68. Wood PW; Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. *Echokardiography* 2014;(31):87–100.
69. Marwick TH; Myocardial Strain in the Assessment of Patients With Heart Failure: A Review. *JAMA Cardiol.* 2019;(4):287–94.
70. Ferrari F; Global Longitudinal Strain or Measurement of Ejection Fraction: Which Method is Better in Stratifying Patients with Heart Failure? *Arq Bras Cardiol.* 2019;(113):195–6.
71. Sengeløv M et al.; Global longitudinal strain is a superior predictor of all-cause mortality in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015;(8):1351–9.
72. Ommen SR et al.; A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart* 2003;(89):iii18-iii23.
73. Paulus WJ et al.; How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2007;(28):2539–50.
74. Andersen OS et al.; Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2017;(69):1937–48.
75. Ferrari R et al.; Heart failure with preserved ejection fraction, Uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2015;17:665–71.

76. Lang RM; Recommendations for chamber quantification. *Eur heart Journal of cardiovasc imaging* 2006;(7):79–108.
77. Katsiki N et al.; Left atrial volume: An independent predictor of cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2018;(15):234–5.
78. Taniguchi N; Usefulness of Left Atrial Volume as an Independent Predictor of Development of Heart Failure in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2019;(124):1430–5.
79. Genger M et al.; Leitlinie zur Beurteilung der Füllungsdrücke und der diastolischen Funktion des linken Ventrikels. *Austrian Journal of Cardiology* 2014;(21):14–9.
80. Kou S et al.; Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;(15):680–90.
81. Schumacher A et al.; ECHO parameters of diastolic dysfunction. *Perfusion* 2008;(23):291–6.
82. Bursi F et al.; Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community. *JAMA* 2006;(296):2209–16.
83. Caballero L et al.; Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J* 2015;(16):1031–41.
84. Sharifov O et al.; Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;(25).
85. Okura H et al.; Elevated E/E' predicts prognosis in congestive heart failure patients with preserved systolic function. *Circ J* 2009;(73):86–91.
86. Zhou D et al.; Prognostic value of tissue Doppler E/e' ratio in hypertension patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Exp Hypertens* 2018;(40):554–9.
87. Hummel YM et al.; Echocardiographic estimation of left ventricular and pulmonary pressures in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a study utilizing simultaneous echocardiography and invasive measurements. *Eur J Heart Fail* 2017:1651–60.
88. Grodecki PV et al.; Pitfalls in the echo-Doppler assessment of diastolic dysfunction. *Echokardiography* 1993;(10):213–30.
89. Obokata M et al.; The Strengths and Limitations of E/e' in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018;(20):1312–4.
90. Santos M et al.; E/e' ratio in patients with unexplained dyspnea: lack of accuracy in estimating left ventricular filling pressure. *Circ Heart failure* 2015;(8):749–56.

- 91.** Nagueh SF et al.; Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;(17):1321–60.
- 92.** Nauta JF et al. ; Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018;(20):1303–11.
- 93.** Wang J et al.; Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation* 2007;(115):1376–83.
- 94.** Shanks M et al.; Incremental prognostic value of novel left ventricular diastolic indexes for prediction of clinical outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;(150):592–7.
- 95.** Hsu PC et al.; The ratio of early mitral inflow velocity to global diastolic strain rate as a useful predictor of cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc* 2014;(27):717–25.
- 96.** Redfield MM et al.; Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2016;(375):1868–77.
- 97.** Lassen MCH et al.; The clinical application of the ratio of transmitral early filling velocity to early diastolic strain rate: a systematic review and meta-analysis. *J Echokardiogr.* 2020;(18):94–104.
- 98.** Rahimi K et al.; Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis 2014;(2):440–6.
- 99.** Maack C et al.; Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2018;(39):4243–54.
- 100.** Middelkauff HR et al.; Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991;(84).
- 101.** Priori et al.; 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal* 2015;(36):2793–867.
- 102.** Chen SC et al.; Association of the Ratio of Early Mitral Inflow Velocity to the Global Diastolic Strain Rate with a Rapid Renal Function Decline in Atrial Fibrillation. *PLoS One* 2016;11:e0147446.

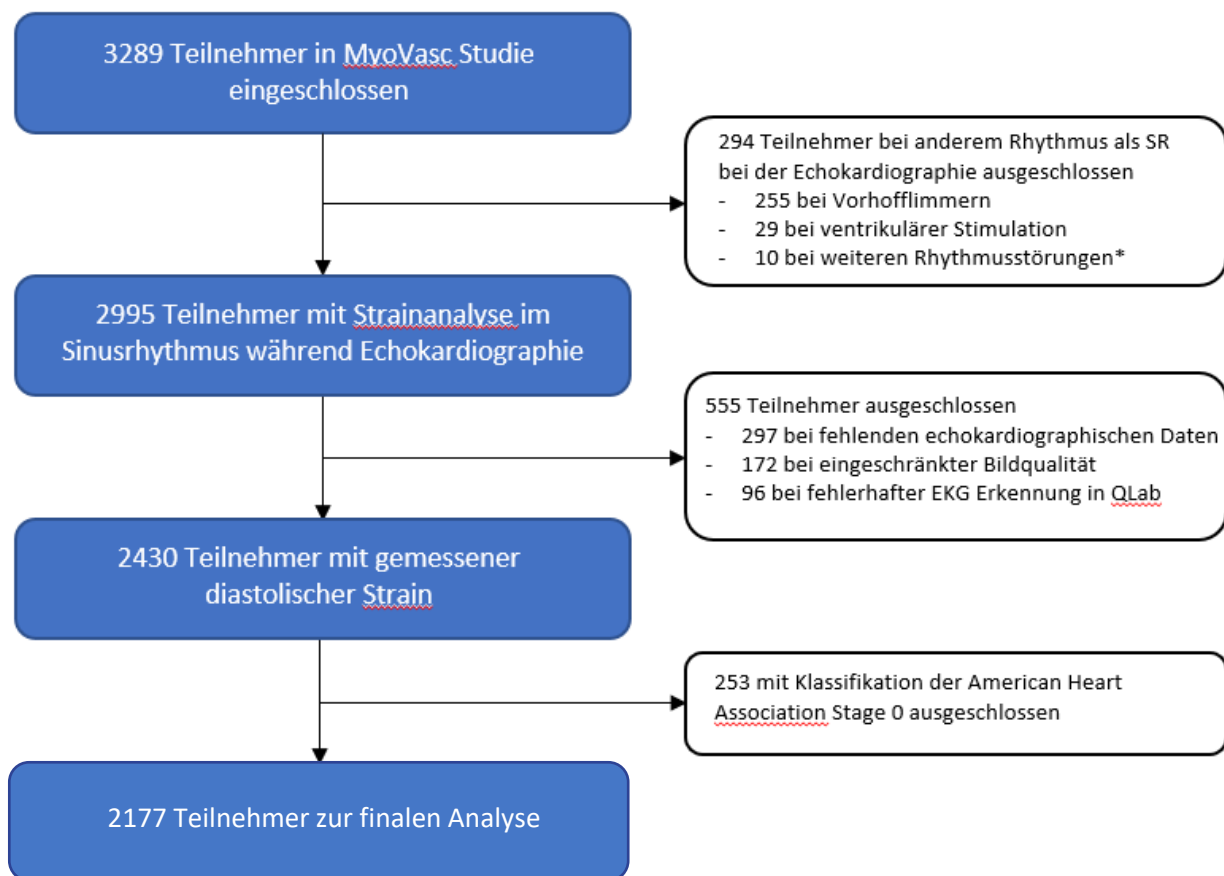
- 103.** Hsu PC et al.; The ratio of early mitral inflow velocity to global diastolic strain rate as a useful predictor of cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:717-25.
- 104.** Bonapace S et al.; Early impairment in left ventricular longitudinal systolic function is associated with an increased risk of incident atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2017;31:413-418.
- 105.** Lassen MCH et al.; Ratio of transmitral early filling velocity to early diastolic strain rate predicts long-term risk of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J* 2019;40:518-525.
- 106.** Kasner M et al.; Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation* 2007;116:637-47.
- 107.** Bundesministerium der Justiz, GCP-V - Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen. Berlin: Bundesministerium der Justiz, 2004
- 108.** Agency, E.M., Note for Guidance on Good Clinical Practise. 2002
- 109.** Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, Leitlinien und Empfehlung zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP). Hannover: Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, 2008
- 110.** Pieske B et al.; How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019; 40(40):3297-3317
- 111.** Lang RM 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, 233–271
- 112.** Pellikka PA et al.; Variability in Ejection Fraction Measured By Echocardiography, Gated Single-Photon Emission Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *JAMA Network Open* 2018. 1(4):e181456
- 113.** Erbel H et. al.; Apical two-dimensional echocardiography: normal values for single- and bi-plane determination of left ventricular volume and ejection fraction. *Deutsche med. Wochenschrift* 1982 Dec 10;107(49):1872-7. doi: 10.1055/s-2008-1070223

- 114.** Chan YH et al.; Ratio of transmitral early filling velocity to early diastolic strain rate predicts outcomes in patients with systolic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Jan;18(1):79-85. doi: 10.1093/ehjci/jew015. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26896414.
- 115.** St John Sutton M.; Quantitation of left ventricular volumes and ejection fraction in post-infarction patients from biplane and single plane two-dimensional echocardiograms. A prospective longitudinal study of 371 patients. *Eur Heart J*. 1998 May;19(5):808-16. doi: 0.1053/euhj.1997.0852. PMID: 9717017.
- 116.** Yancy CW et al.; ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; Vol 62(16)
- 117.** McDonagh T, Metra M et al; 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42. 3599-3726
- 118.** Wehner G et al; Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J*. 2020; 41. P. 1249-1257
- 119.** Göbel S et al; Rationale, design and baseline characteristics of the MyoVasc study: A prospective cohort study investigating development and progression of heart failure. *European Journal of Preventive Cardiology* 2021; 28, p. 1009–1018
- 120.** Tröbs S et al; Association of Global Longitudinal Strain With Clinical Status and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure; *JAMA Cardiol*. 2021 Apr 1;6(4):p. 448-456.
- 121.** Gorcsan III J et al; Echocardiographic Assessment of Myocardial Strain. *JACC* Vol. 58, No. 14, 2011 Sept 27; p. 1401-13
- 122.** Opdahl A et al; Strain, strain rate, torsion, and twist: Echocardiographic evaluation. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(3):568.
- 123.** Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2008; 24(5):479-91
- 124.** Notomi Y et al.; Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2034 – 41

125. Suffoletto MS et al.; Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:960 – 8
126. Tschope C et al.; Can speckle-tracking imaging improve the reliability of echocardiographic parameters for outcome evaluation in clinical trials? *European heart journal*. 2014;35(10):605-7.
127. Liu D et al.; Predictive value of assessing diastolic strain rate on survival in cardiac amyloidosis patients with preserved ejection fraction. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 11];9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277448/>.
128. Ersbøll M et al.; **Prediction of All-Cause Mortality and Heart Failure Admissions From Global Left Ventricular Longitudinal Strain in Patients With Acute Myocardial Infarction and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction**; *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun, 61 (23) 2365–2373

8. Anhang

Abbildung 9) Flow Chart der Populationsselektion zur statistischen Analyse



*weitere Rhythmusstörungen umfassen: Atriale Tachykardie (n=4); Bigeminus (n=3); Hohe supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolie (n= 1)

Tabelle 13) Laborparameter nach Geschlecht

	Gesamt (2177)	Männer (1414)	Frauen (763)	P-Wert
Glukose [mg/ml]	96.0 (89.0/106.0)	98.0 (90.9/108)	94.0 (86.0/102.0)	<0.0001
HbA1C [%]	5.7 (5.4/6.1)	5.7 (5.5/6.2)	5.7 (5.4/6.0)	0.0042
C-Peptid [ng/ml]	1.93 (1.4/2.7)	2.05 (1.5/2.8)	1.69 (1.2/2.4)	<0.0001
Insulin [pmol/L]	7.20 (5.0/10.9)	7.80 (5.4/11.5)	6.10 (4.3/9.5)	<0.0001
Cholesterol [mmol/l]	199.0 (167/231)	187 (158/220)	218 (188/247)	<0.0001
HDL [mg/dl]	52.1±15.0	48.1±11.9	62.4±15.8	<0.0001
LDL [mg/dl]	122.6±40.8	155.6±38.2	135.4±42.5	<0.0001
Triglyzeride [mg/dl]	112.0 (82/159)	116.0 (85/167)	103.5 (77/146)	<0.0001
eGFR [ml/min/1.73m ²]	78.48±18.7	79.41±19.0	76.73±18.2	0.0014
NT-pro BNP [pg/ml]	153.0 (69/367)	152 (63/371)	156 (81/360)	0.13
Troponin I [pg/ml]	3.80 (2.1/7.3)	4.60 (2.6/8.4)	2.60 (1.5/5.1)	<0.0001
CRP [mg/L]	1.70 (0.9/3.7)	1.70 (0.9/3.4)	1.90 (0.9/4.1)	0.018

P-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen Männern und Frauen. HDL, High density Lipoprotein Cholesterin; LDL, Low density Lipoprotein Cholesterin

Tabelle 14) Baselinedaten zum Herzinsuffizienzstatus und Phänotyp

	Gesamt (2177)	Männer (1414)	Frauen (763)	P-Wert
AHA Stage A	19.8%	18.1%	22.9%	
AHA Stage B	28.9%	30.3%	26.2%	
AHA Stage C/D	51.3%	51.6%	50.9%	
HFpEF	19.2%	15.4%	26.3%	<0.0001
HFpEF borderline	11.4%	13.1%	8.4%	0.00090
HFrEF	8.5%	10.9%	3.9%	<0.0001
NYHA >II	31.8%	26.3%	42.0%	<0.0001

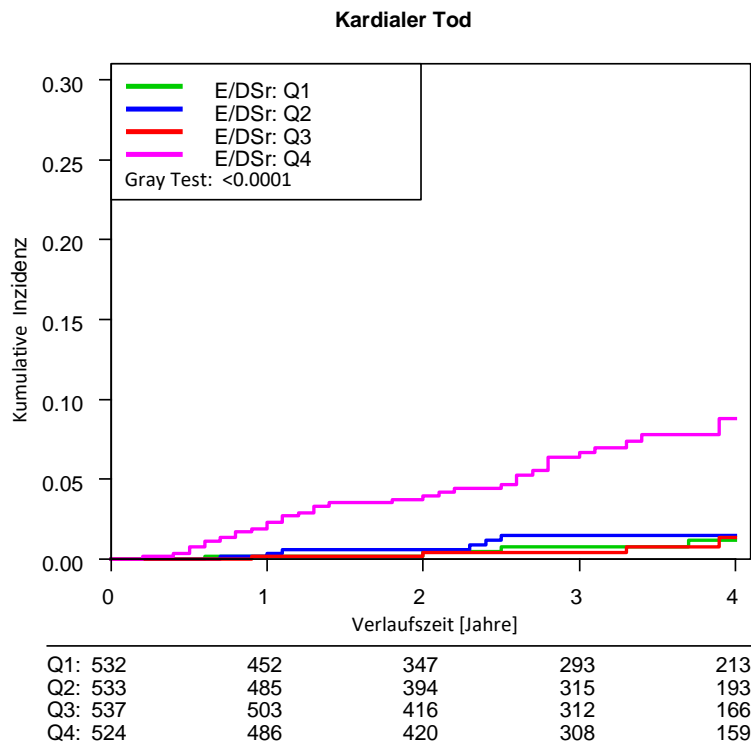
P-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen Männern und Frauen. HFpEF, Heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF borderline, Heart failure with mid range ejection fraction; HFrEF, Heart failure with reduced ejection fraction

*Tabelle 15) Ergebnisse echokardiographische Parameter der eingeschlossenen Teilnehmer*innen*

Parameter	Gesamt (2177)	Männer (1414)	Frauen (763)	P-Wert
LVEF [%]	55.3±10.4	53.5±10.6	58.5±9.1	<0.0001
E'	8.3±2.68	8.23±2.68	8.42±2.68	0.11
E/E'	8.48 (6.54/11.28)	8,19 (6.26/10.74)	9.04 (7.08/11.78)	<0.0001
LVMI [g/m ^{2.7}]	45.1 (37.2/54.5)	46.5 (37.9/56.1)	43.1 (36.1/51.3)	<0.0001
LVEDV [ml]	98.0 (78.0/125.0)	109.0 (90.0/136.0)	78.0 (65.0/95.0)	<0.0001
LVESV [ml]	41.0 (30.6/59.8)	48.0 (36.5/68.0)	31.0 (24.0/40.6)	<0.0001
GLS [%]	-17.02±4.37	-16.45±4.46	-18.08±3.98	<0.0001
RWT	0.42±0.12	0.42±0.12	0.43±0.12	0.044
DSr	855±268	816±256	928±274	<0.0001
E/DSr	80 (64.7/192.2)	80 (64.6/102.1)	79.9 (65.1/102)	0.85

P-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen Männern und Frauen. LVEF, Ejektionsfraktion; LVMI, Left ventricular mass index; LVEDV, Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV, Linksventrikuläres endsystolisches Volumen; GLS, Global longitudinal strain; RWT, Relative Wanddicke; DSr, Early diastolic Strainrate

Abbildung 10) Kardialer Tod – Kumulative Inzidenz zu E/DSr



Abk.: E/DSr: Verhältnis E zu Diastolic strain rate

Tabelle 16) Normwerte Diastolische kardiale Funktionsbeurteilung^{67,79,101}

Parameter	Alter 16-20	Alter 21-40	Alter 41-60	Alter >60
IVRT [ms]	50	67	74	87
E/A	1.88	1.53	1.28	0.96
DT [ms]	142	166	181	200
Septal E' [cm/s]	14.9	15.5	12.2	10.4
Septal E/E'	2.4	1.6	1.1	0.85
Lateral E' [cm/s]	20.6	19.8	16.1	12.9
Lateral E/E'	3.1	1.9	1.5	0.9

IVRT, Isovolumetrische Relaxationszeit; DT, Dezelerationszeit der E-Welle