

**Diplomarbeit**

**Häufigkeit der Herzinsuffizienz mit erhaltener  
Pumpfunktion bei Patient\*innen mit kardialer  
Dekompensation in der Notaufnahme der Klinischen  
Abteilung für Innere Medizin, in den Jahren 2018 bis  
2019.**

eingereicht von

**Hermann Stefan Riepl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an

**der Universitätsklinik für Innere Medizin**

**Klinische Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. DDr. Nicolas Dominik Verheyen**

**Ass.-Prof. Dr. med. univ. Andreas Lueger**

Graz, am 04.11.2021

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 04.11.2021*

*Hermann Stefan Riepl eh*

## Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle recht herzlich bei allen Menschen, die mich im Zuge der Erstellung meiner Diplomarbeit und der Absolvierung des Medizinstudiums begleitet und unterstützt haben, bedanken!

Ich bedanke mich recht herzlich bei meinen beiden Diplomarbeitbetreuern Prof. Dr. Andreas Lueger und Priv.-Doz. DDR. Nicolas Dominik Verheyen. Ein besonderer Dank gilt Dr. Verheyen für seine aufopfernde und kompetente Art und Weise, wie er dieses Projekt mittrug und mitbetreute.

Ich bedanke mich auch ganz besonders bei meinen sehr guten Freunden Jakob und Johannes, mit denen ich die Mühen und Freuden des Medizinstudiums und darüber hinaus des Lebens erleben und teilen darf.

Mein aufrichtiger Dank gebührt meiner wunderbaren Freundin Linda, die mich über weite Teile des Studiums und darüber hinaus treu begleitet hat. Ich bin unendlich froh meinen Weg mit ihr gehen zu dürfen.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Mutter und meinem Vater danken, dass sie mir das unbeschwerte Studium der Humanmedizin in allerlei Hinsicht ermöglicht haben. Ganz besonders sei meiner großartigen Mutter gedankt, die die Beendigung dieser Arbeit und des Studiums bedauerlicherweise nicht mehr miterleben konnte.

Euch allen – ein herzliches Dankeschön!

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	iii
Inhaltsverzeichnis .....	iv
Glossar und Abkürzungen .....	vi
Abbildungsverzeichnis .....	ix
Tabellenverzeichnis .....	xi
Zusammenfassung .....	xii
Abstract.....	xiv
1 Einleitung .....	16
1.1 Chronische Herzinsuffizienz - Epidemiologie .....	16
1.2 Definition.....	16
1.3 Einteilung und Ätiologie .....	16
1.4 Pathogenese .....	22
1.4.1 Heart Failure with reduced Ejection Fraktion (HFrEF): .....	22
1.4.2 Heart Failure with mid-range Ejection Fraction (HFmrEF):.....	23
1.4.3 Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF): .....	24
1.4.3.1 Phänotyp 1 – BNP-Mangel-Syndrom:.....	26
1.4.3.2 Phänotyp 2 – fettleibiger-kardiometabolischer Typ:.....	27
1.4.3.3 Phänotyp 3 – RV-Versagen und cardiorener Phänotyp:.....	27
1.5 Klinik und Diagnostik .....	28
1.5.1 Anamnese: .....	28
1.5.2 körperliche Untersuchung: .....	28
1.5.3 Elektrokardiogramm:.....	29
1.5.4 Bestimmung der natriuretischen Peptide:.....	30
1.5.5 Echokardiographie:.....	31
1.5.6 Zusätzliche Möglichkeiten zur Bildgebung:.....	35
1.5.6.1 Thoraxröntgen: .....	35
1.5.6.2 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR): .....	35
1.5.6.3 SPECT und PET: .....	36
1.5.6.4 Koronare Computertomographie (engl. cardiac CT):.....	37
1.6 Therapie .....	38
1.6.1 Therapie der Herzinsuffizienz ohne erhaltener Pumpfunktion (HFrEF):....	38
1.6.2 Therapie der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF): .....	40
1.7 Akute Herzinsuffizienz.....	41
1.7.1 Definition & Einteilung .....	41
1.7.2 Epidemiologie.....	41
1.7.3 Ätiologie und Klassifikationen .....	41
1.7.3.1 Ätiologie: .....	41
1.7.3.2 Klassifikationen: .....	42
1.7.4 Pathophysiologie .....	44
1.7.5 Klinische Präsentation .....	47
1.7.6 Diagnostik.....	48
1.7.6.1 Klinisch, physikalische Untersuchung: .....	48
1.7.6.2 Laborparameter:.....	49
1.7.6.3 Elektrokardiographie: .....	50
1.7.6.4 Bildgebung: .....	50
1.7.7 Therapie .....	52
2 Material und Methoden .....	55

2.1	Hypothese .....	55
2.2	Ethik .....	55
2.3	Studiendesign .....	55
2.4	Fallzahlplanung .....	56
2.5	Einschlusskriterien .....	56
2.6	Ausschlusskriterien.....	56
2.7	Datenerhebung.....	56
2.8	Statistische Analyse.....	58
3	Ergebnisse und Resultate.....	58
3.1	Studienpopulation.....	58
3.2	Grafische Darstellung der Studienergebnisse.....	61
3.2.1	Test der Variablen auf Normalverteilung.....	61
3.2.2	Häufigkeitsverteilung der dekompensierten Herzinsuffizienzen nach der Ejektionsfraktion, dem Geschlecht und dem Alter.....	62
3.2.3	Verteilung der dekompensierten Herzinsuffizienzen im zeitlichen Verlauf.....	66
3.2.4	Verteilung der NT-proBNP-Spiegel bei dekompensierter Herzinsuffizienz.....	70
3.2.5	Verteilung der Nierenfunktion bei dekompensierter Herzinsuffizienz .....	72
3.2.6	Verteilung der Hospitalisierungen bei dekompensierter Herzinsuffizienz..	77
3.2.7	Auswertung der miterfassten Zeichen der Herzinsuffizienz .....	79
4	Diskussion .....	82
4.1	Diskussion der Einschlusskriterien.....	82
4.2	Diskussion der Datenerhebung.....	82
4.3	Diskussion der Studienergebnisse .....	83
5	Schlussfolgerungen.....	88
6	Literaturverzeichnis.....	89

# Glossar und Abkürzungen

<sup>99</sup> mTc-DPD	99m-Technetium-3,3-Diphosphono-1,2-Propandicaronsäure
ACCF/AHA	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association
ACE-Inhibitoren	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ARVC	Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AV-Block	atrioventrikulärer Block
AVB	Atrioventrikulärer Block
BiPAP	Bi Level Positive Airway Pressure
BMI	Body Mass Index
BNP	B-Type natriuretic peptide
BUN	Blood Urea Nitrogen
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
cmH <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule
CMP	Kardiomyopathie
CMR	cardiac Magnetic Resonance Imaging
CMV	Cytomegalievirus
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CT	Computertomographie
CVB3	Coxsackievirus B3
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EBV	Ebstein-Barr-Virus
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et altera (und andere)
F-18-FDG	F-18-Fluordeoxyglukose
g/m <sup>2</sup>	Gramm pro Quadratmeter
g/mL	Gramm pro Milliliter
GLS	Global Longitudinal Strain
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie

HCV	Hepatitis-C-Virus
HFmrEF	Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction
HFNC	High Flow Nasal Cannula
HFpEF	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure with Reduced Ejection Fraction
HHV6	Humanes Herpes Virus 6
HI	Herzinsuffizienz
HIV/AIDS	Human Immunodeficiency Virus/Aquired Immun Deficiency Syndrome
i.R.	im Rahmen
i.S.e.	im Sinne einer
kDa	Kilo-Dalton
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	Linksatrial
LAHB	Linksanteriorer Hemiblock
LAVI	Left Atrial Volume Index
LPHB	Linksposteriorer Hemiblock
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linksventrikulär
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LVEDV	Linksventrikuläres End-Diastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektions Fraktion
LVESV	Linksventrikuläres End-Systolisches Volumen
LVFP	Left Ventricular Filling Pressure
LVH	Linkventrikuläre Hypertrophie
LVMi	Leftventricular Mass Index
MEZ	Mitteleuropäische Zeit
mL/min/1,73m <sup>2</sup>	Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter Körperoberfläche
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MR-proANP	mid-regional pro atrial natriuretic peptide
NIPSV	Non Invasive Pressure Support Ventilation
NO	Stickstoffmonoxid
NP	Natriuretische Peptide
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
o.g.	oben genannten
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
PEEP	Positive End Expiratory Pressure

PET	Positron Emission Tomography
pg/ml	pico Gramm pro Milliliter
PKG	Proteinkinase G
RA	Rheumatoide Arthritis
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
ROS	Reactive Oxygen Species (freie Sauerstoffradikale)
RSB	Rechtsschenkelblock
RV	Rechtsventrikulär
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2
sCD146	soluble cluster of differentiation 146
sGC	soluble guanylat cyclase
SGLT2	Sodium Glucose Transporter 2
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor $\beta$
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
TSH	Thyroidea Stimulierendes Hormon
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VF	Ventricular Fibrillation (Herzkammerflimmern)
vs.	versus
VT	Ventricular Tachykardia (ventrikuläre Tachykardie)
z.B.	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> HFpEF-Heterogenität; kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Komorbiditäten.....	25
<b>Abbildung 2:</b> Gruppen von Phänotypen bei HFpEF .....	26
<b>Abbildung 3:</b> Q-Q-Diagramme zu Veranschaulichung der Normalverteilung der Variablen .....	61
<b>Abbildung 4:</b> Q-Q-Diagramm der Variable NT-proBNP_lg10 nach logarithmischer Umformung .....	62
<b>Abbildung 5:</b> Balkendiagramm der Häufigkeitsverteilung der Subgruppen der Herzinsuffizienz in Abhängigkeit der LVEF.....	63
<b>Abbildung 6:</b> Gruppiertes Balkendiagramm der Häufigkeitsverteilung der Subgruppen der Herzinsuffizienz in Abhängigkeit der LVEF und stratifiziert nach dem Geschlecht (* kennzeichnet den signifikanten Unterschied).....	63
<b>Abbildung 7:</b> Boxplot: Darstellung des signifikanten (*) LVEF-Unterschiedes zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht .....	64
<b>Abbildung 8:</b> Boxplot: Darstellung des signifikanten (*) Altersunterschiedes zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht .....	65
<b>Abbildung 9:</b> Boxplot: Darstellung der signifikanten (*) Altersunterschiede zwischen den abgebildeten LVEF-Kategorien.....	65
<b>Abbildung 10:</b> Gruppiertes Balkendiagramm: Darstellung der definierten Altersgruppen in Abhängigkeit der LVEF-Kategorien .....	66
<b>Abbildung 11:</b> Liniendiagramme: Zeitlicher Verlauf des Temperaturprofils und der Anzahl an dekompensierten Herzinsuffizienzen. Gegenüberstellung von HFrEF, HFpEF und der Gesamtanzahl an dekompensierten Herzinsuffizienzen mit dem Temperaturverlauf Tmax.....	68
<b>Abbildung 12:</b> Boxplot: Darstellung der durchschnittlichen Verteilung von dekompensierten Herzinsuffizienzen pro Tag mit der Maximaltemperatur.....	69
<b>Abbildung 13:</b> Gruppiertes Balkendiagramm: Darstellung der Anzahl an dekompensierten Herzinsuffizienzen am Tag in Bezug auf, die in Quartilen aufgeteilte, tägliche Maximaltemperatur .....	70
<b>Abbildung 14:</b> Boxplot: Darstellung der Verteilung des NT-proBNP-Spiegels bei Spitalsaufnahme unter den Geschlechtern.....	71

<b>Abbildung 15:</b> Boxplot: Darstellung den medianen NT-proBNP-Spiegels bei Spitalsaufnahme zwischen den LVEF-Kategorien.....	72
<b>Abbildung 16:</b> Boxplot: Darstellung der Verteilung des eGFR-Spiegels bei Spitalsaufnahme unter den LVEF-Kategorien .....	73
<b>Abbildung 17:</b> Boxplot: Darstellung der signifikanten (*) Unterschiede im eGFR-Spiegels bei Spitalsaufnahme zwischen den Geschlechtern .....	73
<b>Abbildung 18:</b> Gruppiertes Balkendiagramm: Darstellung der definierten Gruppen der Nierenfunktion in Abhängigkeit der LVEF-Kategorien.....	74
<b>Abbildung 19:</b> Boxplot: Darstellung der Verteilung der LVEF unter den definierten Gruppen der Nierenfunktion.....	75
<b>Abbildung 20:</b> Boxplot: Darstellung der Verteilung des NT-proBNP-Spiegels bei Spitalsaufnahme unter den definierten Gruppen der Nierenfunktion.....	76
<b>Abbildung 21:</b> Gruppiertes Balkendiagramm: Anzahl der Verabreichung eines intravenösen Diuretikums in der Notaufnahme in Abhängigkeit der LVEF-Kategorien....	76
<b>Abbildung 22:</b> Gruppiertes Balkendiagramm: Darstellung der Verteilung von Hospitalisierungen in Abhängigkeit der definierten Altersklassen .....	77
<b>Abbildung 23:</b> Balkendiagramm: Graphische Darstellung der Anzahl an notfallmäßigen Aufnahmen an den verschiedenen Krankenanstalten.....	78
<b>Abbildung 24:</b> Balkendiagramme: Darstellung der erfassten Herzinsuffizienzzeichen in %, in Abhängigkeit der LVEF-Kategorien .....	80
<b>Abbildung 25:</b> Graphische Darstellung der in Tabelle 15 erwähnten Herzinsuffizienzzeichen .....	81

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Definition der Herzinsuffizienz nach der LVEF .....	17
<b>Tabelle 2:</b> Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach ACCF/AHA.....	18
<b>Tabelle 3:</b> New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation der Herzinsuffizienz... 18	
<b>Tabelle 4:</b> Typische Zeichen und Symptome, die bei einer Herzinsuffizienz anzutreffen sind .....	29
<b>Tabelle 5:</b> diagnostische Kriterien für die Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz .....	34
<b>Tabelle 6:</b> Auslösende Faktoren einer akuten Herzinsuffizienz .....	42
<b>Tabelle 7:</b> Einteilung der akuten Herzinsuffizienz nach klinischen Charakteristika anhand einer 4-Felde-Tafel .....	44
<b>Tabelle 8:</b> kardiale und nicht-kardiale Ursachen der Erhöhung von natriuretischen Peptiden .....	50
<b>Tabelle 9:</b> Baseline-Charakteristika des gesamten Studienkollektives .....	60
<b>Tabelle 10:</b> LVEF und NT-proBNP-Spiegel des Gesamtkollektives in Abhängigkeit der eGFR-Stadien eingeteilt .....	60
<b>Tabelle 11:</b> Monatsübersicht der Gesamtanzahl von Besucher*innen der Notaufnahme und die davon dekompensierten, zusammengefasst zur Monats- und Jahresprävalenz .....	68
<b>Tabelle 12:</b> Gruppen der Nierenfunktion mit zugehörigen LVEF-Werten .....	74
<b>Tabelle 13:</b> Gruppen der Nierenfunktion mit zugehörigen NT-proBNP-Spiegeln, angegeben mit Median und Interquartilsabstand in pg/ml .....	75
<b>Tabelle 14:</b> Auflistung der Krankenanstalten mit der Anzahl der aufgenommenen Patient*innen in der Notaufnahme .....	78
<b>Tabelle 15:</b> Auflistung und Anzahl der restlichen Herzinsuffizienzzeichen .....	80
<b>Tabelle 16:</b> Auflistung der eingangs definierten Suchkriterien .....	83

# Zusammenfassung

## Hintergrund

Internationalen Studien zufolge haben die Hälfte aller Patient\*innen mit dekompensierter Herzinsuffizienz eine erhaltene linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von mehr als 50%. Außerdem wurde beobachtet, dass Herzinsuffizienz-Dekompensationen offenbar einem saisonalen Trend folgen, mit einer erhöhten Prävalenz in den Wintermonaten. Ob sich dieser Trend unter den LVEF-Kategorien unterscheidet, ist bisher nicht bekannt. Das Ziel unserer Studie ist es die Prävalenz und den saisonalen Verlauf für die dekompensierte Herzinsuffizienz in der Notaufnahme eines Maximalversorgers anzugeben, aufgeteilt in Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF), mit mittelgradig-reduzierter (HFmrEF) und mit reduzierter (HFrEF) Pumpfunktion.

## Methoden

Für die Studie wurde eine systematische retrospektive Datenanalyse von Patient\*innen, die sich an der Notaufnahme der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz (Graz, Österreich) vorstellten, durchgeführt. Dafür wurden Notaufnahmeprotokolle individuell auf das Vorliegen von Zeichen einer dekompensierten Herzinsuffizienz überprüft. Im Zuge dessen wurden, sofern verfügbar, Alter, Geschlecht, LVEF, NT-proBNP und eGFR notiert. Die Wetterdaten wurden von der Zentralanstalt für Meteorologie und Geodynamik (ZAMG) erworben.

## Ergebnis

Zwischen August 2018 und Juli 2019 wurden 32028 Patient\*innen in der Notaufnahme vorstellig, von denen 1248 die Kriterien einer dekompensierten Herzinsuffizienz erfüllten (3,9%). Das mittlere Alter betrug  $79.6 \pm 9.8$  Jahre und 625 (50,1%) Personen waren weiblich. Die Prävalenzen für HFpEF, HFmrEF und HFrEF verteilten sich unter denen mit dokumentierter LVEF (N=866, 69%) auf 43%, 23% und 34%. Verglichen mit der HFrEF-Gruppe, waren Patient\*innen mit HFpEF älter ( $78.6 \pm 9.4$  vs  $76.3 \pm 9.4$  Jahre), überwiegend weiblich (57% vs. 25%,  $P < 0,001$ ) und zeigten geringere Konzentration an NT-proBNP (Median 2982 [IQA, 1388 - 6702] pg/ml vs. 7216 [3502 - 16485] pg/ml,  $P < 0,001$ ). Die meisten Patient\*innen dekompensierten im Jänner 2019 (N=144) und die wenigsten im August 2018 (N=65). Nachdem die maximale Tagestemperatur in Dezilen eingeteilt und mit der Anzahl der Dekompensationen verglichen wurde, zeigten sich signifikant mehr

Dekompensationen an Tagen mit kalter Temperatur (1. Dezile vs. 10. Dezile: 102 vs. 73 Dekompensationen;  $P=0,026$ ). Zusätzlich fanden wir einen signifikanten inversen Zusammenhang zwischen der Temperatur und der Prävalenz der Dekompensationen in beiden Gruppen, sowohl bei HFpEF- ( $P$  für linear-zu-linear = 0,002) als auch bei HFrEF-Patient\*innen ( $P$  für linear-zu-linear = 0,003).

## **Diskussion**

Die gesammelten Daten bestätigen eine Prävalenz von ungefähr 50% für die Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion unter Patient\*innen mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz und zudem einen saisonalen Trend für Dekompensationen. Die Prävalenz der dekompensierten Herzinsuffizienz verhält sich indirekt proportional zur Temperatur, unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache der Herzinsuffizienz. Man kann also annehmen, dass sich die Mechanismen, die zur Dekompensation in den Wintermonaten führen, zwischen HFpEF und HFrEF ähnlich verhalten. Diese Tatsache könnte also Ausgangspunkt für eine Anpassung der präventiven Therapiestrategien für Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz während der kalten Jahreszeit sein.

# Abstract

## Background

Observational studies suggest that the percentage for heart failure with preserved ejection fraction is about fifty percent and that heart failure decompensations follow a seasonal trend, with increased prevalence during the winter months. Whether this trend differs by LVEF category is unknown. We therefore aimed to assess the prevalence and the seasonality of decompensated heart failure in an emergency unit of a tertiary care hospital, categorizing patients into heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), mid-range ejection fraction (HFmrEF), and reduced ejection fraction (HFrEF).

## Methods

We performed a systematic retrospective chart review of patients presenting in the Emergency Unit of the Department of Internal Medicine of the University Hospital of Graz (Graz, Austria). Records of patients were individually analysed for signs of decompensated heart failure. Age, gender, LVEF, NT-proBNP and eGFR were included in the dataset when available. According weather data were acquired from the National Institute of Meteorology and Geodynamics.

## Results

Between August 2018 and July 2019, 32028 patients presented in the emergency unit, and 1248 fulfilled the criteria of decompensated heart failure (3.9%). Mean age was  $79.6 \pm 9.8$  years and 625 (50.1%) were females. Among those with available LVEF (n=866, 69%), the prevalence of HFpEF, HFmrEF and HFrEF was 43%, 23% and 34%, respectively. Compared with HFrEF, patients with HFpEF were older (mean age  $\pm$  SD  $78.6 \pm 9.4$  vs  $76.3 \pm 9.4$  years), more often females (57% vs 25%,  $P < 0.001$ ) and had lower NT-proBNP levels (median 2982 [IQR, 1388 – 6702] pg/ml vs 7216 [3502 – 16485] pg/ml,  $P < 0.001$ ). Most patients decompensated in January (n=144) and least patients in August (n=65). When stratifying maximal daily temperature by deciles, there were significantly more heart failure decompensations on coldest days (1st decile vs. 10th decile: 102 vs 73 decompensations,  $P = 0.025$ ). We found a significant inverse association between temperature and prevalence of decompensations both in patients with HFpEF ( $P$  for linear-by-linear = 0.002) as well as in patients with HFrEF ( $P$  for linear-by-linear = 0.003).

## **Conclusion**

These data reconfirm a prevalence for HFpEF of approximately 50% among patients with decompensated heart failure, and a seasonal trend of heart failure decompensations. The prevalence of decompensated heart failure is indirectly proportional to temperature, regardless of the underlying heart failure aetiology. One may speculate that mechanisms underlying the adverse effect of cold temperature are similar between HFpEF and HFrEF. The fact that decompensations rise in winter months might lead to an adaptation of preventive strategies in patients with chronic heart failure during the cold season.

# 1 Einleitung

## 1.1 Chronische Herzinsuffizienz - Epidemiologie

Das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz erlangt weltweit einen immer größer werdenden Stellenwert. Nicht zuletzt durch die steigende Anzahl der betroffenen Personen, sondern auch durch die damit verbundenen wirtschaftlichen Effekte. Publikationen zufolge liegt die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei weltweit 1-2 % aller Erkrankungen und die Anzahl der Betroffenen variiert je nach Literatur zwischen 20 bis 40 Millionen Erkrankungen. Dies bedeutet allein für die Vereinigten Staaten von Amerika beinahe sechs Millionen Erkrankte. (1–3) Projiziert man die Problematik auf Europa, so kann man davon ausgehen, dass die Anzahl der Erkrankungen bei ungefähr 15 Millionen liegt. (4) Für Österreich bedeutet dies, dass man mit Zahlen zwischen 70.000 und 140.000 Erkrankungen rechnen muss. Dass die Herzinsuffizienz eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters ist, erkennt man auch daran, dass die Prävalenz mit dem Alter zunimmt. So liegt das Risiko eine Herzinsuffizienz zu erleiden für 40-Jährige bei 20 % und bei 55-Jährigen sogar bei 30%. Alarmierend ist auch die Tatsache, dass die Prävalenz bei über 70-Jährigen bei über zehn Prozent liegt. (5)

## 1.2 Definition

Es existieren mehrere Definitionen der Herzinsuffizienz. Die European Society of Cardiology (ESC) definiert die Herzinsuffizienz als ein klinisches Syndrom mit typischen Symptomen (z.B. Atemnot, geschwollenen Knöcheln oder Erschöpfung) und möglichen Begleiterscheinungen (pulmonale Rasselgeräusche, erhöhter Jugularvenendruck und periphere Ödeme). (6) Die American Heart Association (AHA) bzw. das American College of Cardiology Foundation (ACCF) definieren die Herzinsuffizienz als ein komplexes klinisches Syndrom, welches auf dem Boden einer strukturellen oder funktionellen Herzerkrankung entsteht und zur beeinträchtigten ventrikulären Füllung oder Auswurfleistung führt. (7)

## 1.3 Einteilung und Ätiologie

Es existieren mehrere Ansätze die Herzinsuffizienz einzuteilen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Einteilung der ESC, ACCF/AHA und der New York Heart

Association (NYHA) näher beleuchtet. Die ESC teilt die Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von der Linksventrikulären Ejektions Fraktion (LVEF) in drei Klassen. Demnach werden Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF), Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction (HFmrEF) und Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF) unterschieden. Die Einteilung einer HI nach den ESC-Guidelines 2016 stützt sich primär auf das Vorhandensein von charakteristischen Zeichen und Begleiterscheinungen und auf das Vorliegen einer LVEF. So spricht man von einer HFpEF bei einer LVEF  $\geq 50\%$  und von einer HFrEF bei einer LVEF  $< 40\%$ . Die HFmrEF wird in der Literatur auch als ein sog. „Graubereich“ betitelt und erfordert eine EF zwischen 40 und 49%. (6) Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Einteilung nach den ESC-Guidelines 2016.

HF-Typ		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterien	1	Symptome $\pm$ Zeichen	Symptome $\pm$ Zeichen	Symptome $\pm$ Zeichen
	2	LVEF $< 40\%$	LVEF 40-49 %	LVEF $\geq 50\%$
	3	-	1.) Erhöhte Serumkonzentration der natriuretischen Peptide 2.) Mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a. Relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b. Diastolische Dysfunktion	1.) Erhöhte Serumkonzentration der natriuretischen Peptide 2.) Mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a. Relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b. Diastolische Dysfunktion

**Tabelle 1:** Definition der Herzinsuffizienz nach der LVEF (8)  
LAE Vergrößerung des linken Vorhofs; LVH linksventrikuläre Hypertrophie

Die ACCF/AHA-Guidelines von 2013 definieren eine HFpEF mit einer LVEF  $\geq 50\%$  und eine HFrEF mit einer LVEF  $\leq 40\%$ . Weitere Begriffe bezeichnen eine „HFpEF, borderline“ mit einer EF von 41 – 49%, welche im Gegensatz dazu in den ESC-Guidelines als „HFmrEF“ bezeichnet wird und eine „HFpEF, improved“ als eine Herzinsuffizienz mit einer LVEF  $> 40\%$ , welche vormals unter 40% lag und sich im Verlauf wieder besserte. In diesem Zusammenhang werden auch die Begriffe „systolische Herzinsuffizienz/Dysfunktion“ für HFrEF und „diastolische Herzinsuffizienz/Dysfunktion“ für HFpEF erwähnt. (9) Jedoch sollte man hierbei vorsichtig argumentieren, da im Rahmen einer HFrEF auch eine

diastolische Dysfunktion vorkommen kann. (6) ACCF/AHA und NYHA geben in weiterer Folge ergänzende Informationen über das Vorliegen und die Schweregrade einer Herzinsuffizienz, im Rahmen Stadieneinteilung von ACCF/AHA A – B und NYHA I – IV, wieder. Die Stadien nach ACCF/AHA heben die Entwicklung und die Progression einer Herzinsuffizienz hervor und die NYHA-Klassifikation beschreibt die Aktivität und den symptomatischen Status der Patient\*innen. (9) Die folgenden zwei Tabellen dienen zur Erläuterung der Klassifikation von ACCF/AHA und NYHA.

<b>ACCF/AHA-Stadium</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>A</b>	Hohes Risiko für HI, ohne strukturelle Herzerkrankung oder Symptome einer HI
<b>B</b>	Strukturelle Herzerkrankung ohne Zeichen und Symptome einer HI
<b>C</b>	Strukturelle Herzerkrankung mit früheren oder aktuellen Symptomen einer HI
<b>D</b>	Refraktäre HI welche spezielle Interventionen verlangt

*Tabelle 2: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach ACCF/AHA (9)*

<b>NYHA-Klasse</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>NYHA I (asymptomatisch)</b>	Keine körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine übermäßige Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA II (leicht)</b>	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Stärkere körperliche Belastung (z.B. Bergaufgehen, Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA III (mittelschwer)</b>	Herzerkrankung mit hochgradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Geringe körperliche Belastung (z.B. Gehen in der Ebene) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA IV (schwer)</b>	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Tätigkeiten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

*Tabelle 3: New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation der Herzinsuffizienz (10)*

Vergleicht man beide Tabellen, so erkennt man leicht, dass sich die jeweils 4 Stadien nicht kongruent überlagern. So meint z.B. die NYHA-Klasse I asymptotische Patient\*innen mit bereits manifester Herzinsuffizienz, wohingegen dies bei der ACCF/AHA-Klasse B erst der Fall ist. Die ACCF/AHA-Klasse A bezeichnet Patient\*innen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko, jedoch ohne manifeste Herzinsuffizienz. (10)

Die Ursachen für eine Herzinsuffizienz setzen sich aus einem breiten Spektrum an Möglichkeiten zusammen. So kann es auch vorkommen, dass sich mehrere Ursachen an der Entstehung einer Herzinsuffizienz überlappen und die primäre Ursache oft gar nicht sicher bestimmt werden kann. Den häufigsten Grund für eine Herzinsuffizienz stellt die Koronare Herzerkrankung (KHK), gefolgt von der arteriellen Hypertonie, primären und sekundären Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen, Arrhythmien, Perikarderkrankungen und Infektionen. (11) Bei über 50% der manifesten Herzinsuffizienzen findet sich als primäre Ursache eine KHK mit konsekutiver myokardialer Ischämie und Untergang von vitalem Myokard, was sich letztendlich in einer Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion äußert. (12) Schätzungen zufolge sind ungefähr 30% der erwachsenen Bevölkerung weltweit an arterieller Hypertonie erkrankt und diese ist somit eine der Hauptverantwortlichen für frühzeitige kardiovaskuläre Todesfälle (Stand 2010). (13) Anhaltende Druckerhöhungen führen nach und nach zu einer diastolischen Dysfunktion und einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie und schließlich zum kardialen Remodelling. Die Folge ist eine beeinträchtigte Ventrikelfüllung mit Ausbildung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF). Diastolische Dysfunktion und HFpEF können somit als kardiale Hauptkomplikationen der arteriellen Hypertonie angesehen werden. (14)

Kardiomyopathien sind eine heterogene Gruppe an Erkrankungen, die den Herzmuskel betreffen und in primäre und sekundäre Formen gegliedert werden können. Unter den primären Kardiomyopathien findet man u.a. genetische Formen (ARVC, HCM), Mischformen (DCM, RCM), erworbene Formen (Myokarditis [inflammatorische CMP], peripartale/postpartale CMP) sowie die Stress-induzierte Kardiomyopathie. Die Genese der sekundären Kardiomyopathien kann u.a. autoimmuner (Systemischer Lupus erythematoses), inflammatorischer (Sarkoidose), metabolisch/endokriner (Diabetes mellitus, Hypothyreose), toxischer, infiltrativer (Amyloidose) Herkunft sein oder im Rahmen von Speicherkrankungen (Hämochromatose) entstehen. Unter den genannten Entitäten stellt die dilatative Kardiomyopathie die am häufigsten vorkommende Form dar. (15)

Herzklappenerkrankungen stellen eine weitere Ursache für die Entstehung einer Herzinsuffizienz dar. So entfielen in einer Publikation von Iung *et al.* die meisten Fälle auf die Aortenklappenstenose (43,1%) und die Mitralklappeninsuffizienz (33,6%). (16) Weiters wurden in einer, im British Medical Journal im Jahr 2017 veröffentlichten Studie, Patient\*innen mit Verdacht auf Herzinsuffizienz auf signifikante Herzklappenerkrankungen untersucht. Auch hier entfielen die meisten Fälle auf die Mitralklappeninsuffizienz (12,5%) und die Aortenklappenstenose (10%), gefolgt von der Aortenklappeninsuffizienz (8,4%) und der Mitralklappenstenose (1%). Trotz der Anmerkung, dass die Mitralklappeninsuffizienz am häufigsten diagnostiziert wurde, gaben die Autoren auch an, dass eine Trikuspidalklappeninsuffizienz in 18% der Fälle diagnostiziert wurde. (17) In einer Publikation von Messika-Zeitoun *et al.* werden die Prävalenzen von milder, mittelgradiger und hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz unter 435 679 Patient\*innen mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz mit 10,1%, 5,1% und 1,4% angegeben. (18)

Kardiale Arrhythmien können sowohl als Komplikation wie auch als Ursache für eine Herzinsuffizienz angesehen werden. Unter dem Begriff der kardialen Arrhythmien werden neben den bradykarden Herzrhythmusstörungen, wie z.B. der AV-Block, auch die tachykarden Herzrhythmusstörungen, wie z.B. supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, zusammengefasst. Ungefähr 40% der, wegen einer Herzinsuffizienz, hospitalisierten Patient\*innen haben in ihrer medizinischen Vorgeschichte eine Vorhofflimmerarrhythmie. Die Vorhofflimmerarrhythmie wird zu den supraventrikulären Herzrhythmusstörungen gezählt und kann sowohl in bradykarder als auch in tachykarder Form vorliegen. Beide Krankheitsbilder, die Vorhofflimmerarrhythmie und die Herzinsuffizienz, können nicht nur nebeneinander bestehen, sondern sich auch gegenseitig verstärken und so steigt auch die Prävalenz der Vorhofflimmerarrhythmie mit der NYHA-Klasse, sodass bei ungefähr 50% der NYHA-IV-Patient\*innen eine Vorhofflimmerarrhythmie koexistiert. (19)

Erkrankungen des Perikards, die zu einer Herzinsuffizienz führen können, sind überwiegend der Perikarderguss und die Perikarditis constrictiva. (6) Der Perikarderguss ist ein Ausdruck einer Flüssigkeitsansammlung um das Herz mit einem breiten Spektrum an Ursachen. So führen etwa infektiöse, autoimmune, neoplastische oder metabolische Ursachen zu einer mehr oder weniger starken Beeinträchtigung der Hämodynamik mit Ausprägung einer meist akuten Herzinsuffizienz. (20) Die Perikarditis ist definiert als ein entzündliches Zustandsbild des Perikards mit wiederum mannigfaltiger Genese. Insbesondere zu erwähnen sind hierzu idiopathische, infektiöse (z.B. viral, bakteriell), inflammatorische (z.B. Post-Cardiotomie-

Syndrom, SLE, RA) und neoplastische Ursachen, sowie eine Perikarditis als Folge von Trauma, Urämie und Bestrahlungen. Die Perikarditis constrictiva tritt auf, wenn parietales und viszerales Perikardblatt verdickt und vernarbt. Dies führt zu einer beeinträchtigten ventrikulären Füllung mit konsekutiv vermindertem Schlagvolumen. Auch wird im Rahmen einer Perikarditis constrictiva die Entstehung eines Perikardergusses bis hin zur Perikardtamponade mit Beeinträchtigung der kardialen Hämodynamik begünstigt. (21)

Infektionen, welche das Myokard schädigen und so zur Entstehung einer Herzinsuffizienz beitragen, können z.B. von Viren, Bakterien, Pilzen oder Parasiten ausgelöst werden. (6)

Eine breite Palette von Erregern einer viralen Myokarditis sind mittlerweile bekannt. So zählen u.a. folgende virale Infektionen zu den Auslösern einer viralen Myokarditis: Coxsackievirus-B3 (CVB3), Adenovirus, Parvovirus-B19, Hepatitis-C-Virus (HCV), HIV/AIDS, Humanes Herpes Virus 6 (HHV-6), Epstein-Barr-Virus (EBV), Cytomegalievirus (CMV). Neuerdings rückt auch das neuartige Coronavirus, auch als SARS-CoV-2 bezeichnet, im Rahmen der weltweiten Coronavirus-Pandemie als Auslöser einer viralen Myokarditis als Begleiterscheinung der COVID-19-Erkrankung, in den Vordergrund. (22)

HIV-Patient\*innen haben ein erhöhtes Risiko sowohl an einer HFrEF als auch an einer HFpEF zu erkranken. Durch die Infiltration des HI-Virus in das Myokard kommt es zu einer Ausbildung einer Kardiomyopathie und zu Charakteristiken wie erhaltener Pumpfunktion, diastolische Dysfunktion und linksventrikulärer Hypertrophie. (23)(24) Als Vertreter der parasitären Erkrankungen sei an dieser Stelle auf die Chagas-Erkrankung verwiesen. Die Erkrankung wird durch den Parasiten *Trypanosoma cruzi* hervorgerufen und betrifft ungefähr acht bis zehn Millionen Patient\*innen weltweit mit einer Häufung in Lateinamerika. (25) Die Chagas-Erkrankung wird unterteilt in eine akute und eine chronische Phase. Während die akute Phase nach 4-8 Wochen spontan terminiert, kann die Erkrankung nach einer Latenzphase jedoch auch in eine chronische Phase übergehen, wobei man u.a. eine kardiale und digestive Form unterscheidet. Die Chagas-Kardiomyopathie macht sich u.a. durch kardiale Fibrose, linksventrikuläre diastolische Dysfunktion, Herzinsuffizienz, kardiale Arrhythmien und Thrombembolien bemerkbar. Todesursachen sind eine fortschreitende Herzinsuffizienz und der plötzliche Herztod. Bei 20-40% der von einer chronischen Chagas-Erkrankung betroffenen Personen entwickelt sich eine Kardiomyopathie. (26) Es zeigt sich also, dass die Ursachen einer Herzinsuffizienz sehr breit gestreut sein können, daher ist es unerlässlich die exakte(n) Ursachen(n) zu identifizieren, um die bestmögliche kausale sowie symptomatische Therapie für die Patient\*innen zu etablieren.

## 1.4 Pathogenese

Die wie schon in 1.3 vorgestellte Einteilung der Herzinsuffizienz anhand der Auswurfleistung (EF), suggeriert die drei Klassen HFrEF, HFmrEF und HFpEF. Demnach erscheint es auch sinnvoll, die jeweiligen pathophysiologischen Mechanismen getrennt für alle drei Entitäten zu beleuchten.

### 1.4.1 Heart Failure with reduced Ejection Fraktion (HFrEF):

Im Gegensatz zur HFpEF sind die zugrundeliegenden Pathomechanismen bei HFrEF besser verstanden. Die führenden Ursachen für eine HFrEF sind v.a. der Myokardinfarkt, die arterielle Hypertonie, Herzklappenerkrankungen und Tachyarrhythmien. (27) Dies resultiert in einer Abnahme der kardialen Auswurfleistung (systolische Dysfunktion) und in weiterer Folge in einer Aktivierung von neurohumoralen Kompensationsmechanismen. Dabei werden einerseits das sympathische Nervensystem und andererseits das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert, mit dem Ziel die kardiale Auswurfleistung wieder zu steigern. Um dies zu bewerkstelligen, kommt es zur peripheren Vasokonstriktion, renalen Salz- und Wasserretention und zur Steigerung der Kontraktilität am Herzmuskel. Zusätzlich werden Entzündungsmediatoren ausgeschüttet, die im Verdacht stehen, kardiales Remodelling und Reparaturmechanismen zu unterstützen. Erwähnenswert ist jedoch die Tatsache, dass es unter diesen Umständen auch zu einem parasympathischen Tonusverlust und einer erhöhten Resistenz gegenüber natriuretischen Peptiden kommt, was die neurohumorale Aktivierung weiter unterhält. (28) Unter kardialem Remodelling versteht man gewissermaßen einen Umbau des Myokards je nach vorherrschendem körperlichem Zustand. Einerseits unterscheidet man das physiologische Remodelling, bei dem das Ventrikelmyokard durch z.B. Training oder Schwangerschaft günstig adaptiert wird, um den Anforderungen während der Belastung gerecht zu werden. Andererseits unterscheidet man das pathologische Remodelling, bei dem es zu funktionellen und strukturellen linksventrikulären Veränderungen kommt und als Vorläufer einer Herzinsuffizienz bezeichnet werden kann. Zustände, bei denen es zu einem pathologischen Remodelling kommt, sind u.a. Ischämie, Entzündung, exzessive neurohumorale Aktivierung oder übermäßige kardiale Nachlast. (29) Das Remodelling macht sich vor allem an der linksventrikulären Geometrie, dem Myokard und an den Herzmuskelzellen bemerkbar. (28) Unter den geometrischen Änderungen des linken Ventrikels werden ein kugeligere Umbau,

eine linksventrikuläre Dilatation und in Folge eine Verdünnung der Ventrikelwand verstanden. Ferner kann es dadurch zu Veränderungen der Mitralklappe kommen. Eine myokardiale Fibrose, Verlust von Herzmuskelzellen und pathologische Veränderungen der extrazellulären Matrix schließen an die vorherigen beschriebenen Veränderungen beim Remodelling an. Schließlich kommt es auf zellulärer Ebene u.a. zu einer Hypertrophie der Herzmuskelzellen, Myozytolyse und Verminderung der Sensitivität der kardialen Betarezeptoren. (30) Rezeptoren des sympathischen Nervensystems und das RAAS sind ideale Angriffspunkte für die medikamentöse Therapie der HFrEF. Dies zeigt sich auch in der Tatsache, dass dadurch einerseits das Überleben von HFrEF-Patient\*innen verbessert und andererseits die Rate an Hospitalisierungen verringert werden kann. (31)

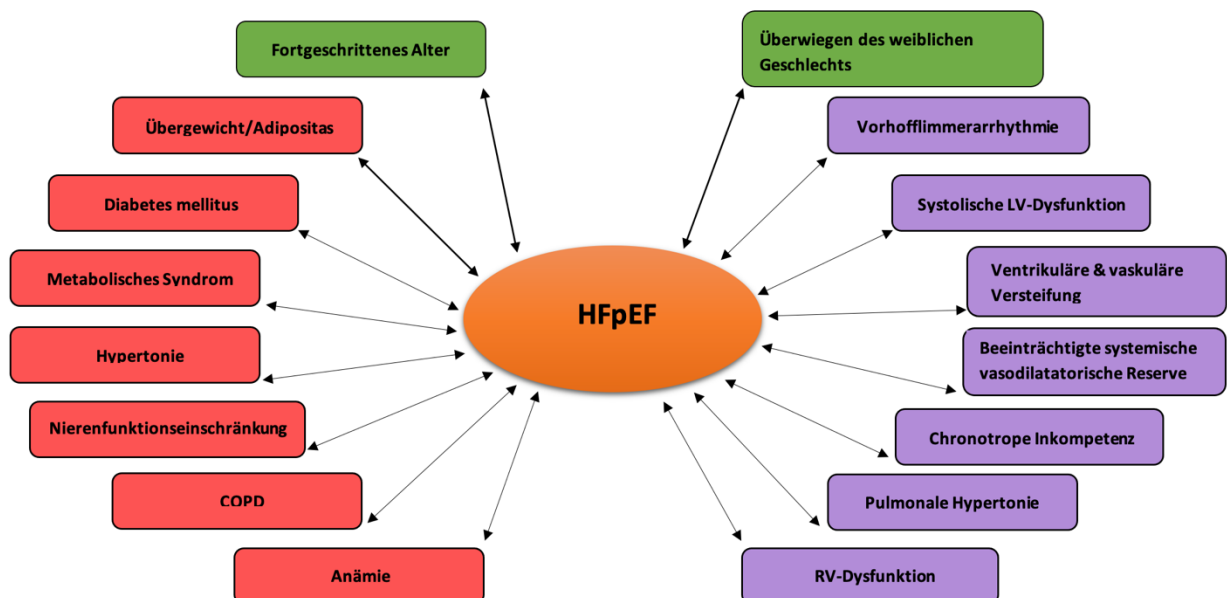
#### **1.4.2 Heart Failure with mid-range Ejection Fraction (HFmrEF):**

Der Begriff “HFmrEF” wurde erst vor Kurzem in den ESC-Guidelines 2016 für den Bereich der LVEF zwischen 40 – 49% proklamiert. Bisher ist noch relativ wenig Wissen über die Pathogenese der HFmrEF evident. Man geht jedoch davon aus, dass die HFmrEF ein intermediäres Stadium der Herzinsuffizienz abbildet, bei dem es sich einerseits um ein eigenständiges klinisches Krankheitsbild handeln kann oder andererseits es sich um eine Übergangszone zwischen HFpEF und HFrEF handelt. (32)(33) Eine Studie von Fonarow *et al.* aus dem Jahr 2007 kommt zum Ergebnis, dass sich die Ergebnisse bzgl. Patient\*innen-Charakteristika bei unterschiedlichen Definitionen der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion ähneln. So wurden bei Patient\*innen mit  $LVEF \geq 40\%$  und  $LVEF > 50\%$  ähnliche Ergebnisse erzielt. (34) Eine Publikation von Lam *et al.* aus dem Jahr 2014 kam zum Schluss, dass Herzerkrankungen ischämischen Ursprunges unter HFmrEF-Patient\*innen öfters vorkommen, als unter HFpEF-Patient\*innen und ähnlich oft wie bei HFrEF-Patient\*innen. Eine weitere Aussage dieser Studie ist, dass HFmrEF möglicherweise eine Variante der HFpEF mit KHK darstellt und als eine Art frühes oder mildes Stadium einer HFrEF gedeutet werden kann. Es erscheint daher als notwendig den Fokus auch auf die Pathogenese der HFmrEF zu legen, zumal effektive Therapiestrategien in dieser Kohorte ebenso wie in der HFpEF-Kohorte bisher fehlen. (35)

### 1.4.3 Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF):

Die Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) ist eine der Herausforderungen in der kardiovaskulären Medizin des 21. Jahrhunderts. Nach und nach werden immer mehr Details über die Entstehung dieses Krankheitsbildes bekannt und doch gibt es bis dato noch immense Lücken darüber, was sich letztlich in den nahezu nicht vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten niederschlägt. So vermutet man, dass aktuell – im Jahr 2020 – in den Vereinigten Staaten von Amerika ungefähr 50% der wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisierten Patient\*innen eine LVEF > 50% aufweisen und sogar 65% eine LVEF > 40%. Es lässt sich daher annehmen, dass eine HFpEF nicht „nur“ eine Herzinsuffizienz ist, sondern viel mehr eine Systemerkrankung mit einem komplexen Zusammenspiel aus verschiedenen kardialen und nicht-kardialen Komorbiditäten. (36) Die Komorbiditäten, welche in diesem Kontext oft erwähnt werden, belaufen sich auf: Metabolisches Syndrom (mit Adipositas/Fettleibigkeit, Diabetes mellitus Typ II, arterielle Hypertension), COPD, Vorhofflimmerarrhythmie, Anämie und chronische Nierenerkrankungen. Es entsteht dadurch ein Zustand einer systemischen Entzündungsreaktion (Inflammation) und endothelialen Dysfunktion, welche das Krankheitsbild der HFpEF unterhalten und weiter befeuern. (37) Daraus ergibt sich ein Paradigmenwechsel hin zu einer, durch den proinflammatorischen Zustand induzierten, mikrovaskulären endothelialen Entzündung der Koronarien. Dadurch werden freie Sauerstoffradikale (ROS) aus dem Endothel freigesetzt, wodurch die Bioverfügbarkeit von NO reduziert wird. Dies führt wiederum zu einer Reduktion von cGMP und PKG. Durch die PKG-Reduktion resultiert vermehrt anfallendes hypophosphoryliertes Titin (38), ein auch als Connectin bezeichnetes großes elastisches Protein (ca. 3000 kDa), das in quergestreifter Muskulatur und auch in der Herzmuskulatur produziert wird und für die Ausbildung des Ruhetonus der Muskelzelle verantwortlich ist. (39) Die dadurch begünstigte Entwicklung einer konzentrischen LVH und die vermehrte Versteifung der Herzmuskelzellen, gepaart mit der interstitiellen Fibrose, welche durch vermehrte Kollagenablagerungen der Myofibroblasten hervorgerufen werden, führen zur, für die HFpEF charakteristischen, diastolischen Dysfunktion und beeinträchtigten Relaxation des linken Ventrikels und summa summarum zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF). (38) Das kardiale Remodelling, welches bei HFpEF ferner passiert, unterscheidet sich zu demjenigen der HFrEF, wonach bei der HFrEF untergegangene Herzmuskelzellen durch die, durch Kollageneinlagerungen hervorgerufene, Fibrose, ersetzt werden. (40) Es resultiert dadurch ein exzentrischer Umbau

mit konsekutiver linksventrikulärer Dilatation. (41) HFpEF-Remodelling, wie vorhin erwähnt, führt ebenfalls zur interstitiellen Fibrose, wobei hier die mikrovaskulären endothelialen Zellen in den Koronarien, neben den genannten ROS, ferner noch VCAM-1 und E-Selectin sezernieren. Es kommt zur subendothelialen Migration von Monozyten mit Ausschüttung von TGF- $\beta$  und dadurch zur Umwandlung von Fibroblasten in Myofibroblasten, welche für die Kollagenablagerungen im interstitiellen Raum verantwortlich sind und schlussendlich zur verstärkten Versteifung des linken Ventrikels führen. (42) Als Adhäsionsmolekül kommt VCAM-1 in Endothelzellen vor und wird bei verschiedenen immunologischen Erkrankungen, durch TNF- $\alpha$  stimuliert, ausgeschüttet und unterstützt u.a. den transendothelialen Übertritt von Entzündungszellen (z.B. Makrophagen, T-Zellen) und so das Inflammationsgeschehen. (43) E-Selectin zählt ebenfalls zu den zirkulierenden Adhäsionsmolekülen, welches von Endothelzellen sezerniert, den Übertritt von Entzündungszellen in das Endothel erleichtert und so zur Entstehung von vaskulären Schäden beiträgt. (44) HFpEF ist jedoch nicht gleich HFpEF. Vielfach wird über die Heterogenität von HFpEF-Patient\*innen gesprochen. Man meint damit, die wie schon vorhin erwähnte Komplexität dieses Krankheitsbildes, bestehend aus verschiedenen kardialen und nicht-kardialen Einflussfaktoren, die die Entstehung und die Progression einer HFpEF bedingen (45) und in folgender Abbildung aufgelistet sind.



**Abbildung 1:** HFpEF-Heterogenität; kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Komorbiditäten (37)  
 HFpEF = Heart Failure with Preserved Ejection Fraction  
 COPD = Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung  
 LV = Linksventrikulär  
 RV = Rechtsventrikulär

HFpEF-Heterogenität suggeriert auch interindividuelle Unterschiede in der HFpEF-Kohorte, sodass sich in den letzten Jahren der Begriff der HFpEF-Phänotypisierung bzw. des Phänomappings in diesem Kontext etabliert hat. Demnach könnte bei genauerer Analyse des Phänotyps eine Patient\*innen-zentrierte Therapie, i.S.e. personalisierten Medizin, angestrebt werden. So werden in einer Publikation von Shah *et al.* aus dem Jahr 2017 drei verschiedene Phänotypen für die HFpEF vorgeschlagen, welche auf Abbildung 2 ersichtlich sind. (46)

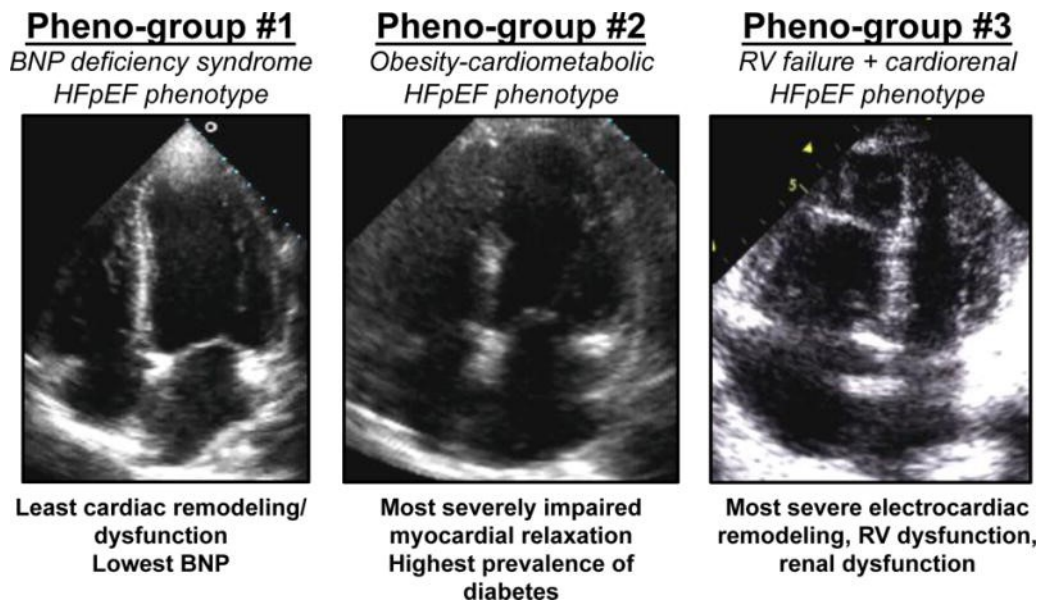


Abbildung 2: Gruppen von Phänotypen bei HFpEF (46)

#### 1.4.3.1 Phänotyp 1 – BNP-Mangel-Syndrom:

Vorweg sei erwähnt, dass in der Diagnostik einer Herzinsuffizienz u.a. der BNP- oder NTpro-BNP-Spiegel der Patient\*innen bestimmt und je nach Cut-off-Wert als pathologisch gewertet wird (z.B.  $\geq 100$  pg/ml). Es kann aber auch sein, dass Patient\*innen unterhalb dieser Schwelle liegen und trotzdem Zeichen und Symptome einer manifesten Herzinsuffizienz aufweisen. Diese Tatsache tritt v.a. bei HFpEF-Patient\*innen auf und kann bis zu 30% der Betroffenen ausmachen. (47) Diese HFpEF-Untergruppe zeichnet sich durch Übergewicht bzw. Fettleibigkeit aus und dieser Umstand wird als eine der Hauptfaktoren des NP-Mangels angesehen. Übergewicht bzw. Fettleibigkeit führt zu einer erhöhten BNP-Clearance und erniedrigten BNP-Produktion. Es wird darüber hinaus vermutet, dass neben der viszeralen Adipositas, auch eine Hyperinsulinämie i.R. eines Diabetes mellitus Typ II in dieser Kohorte, einen NP-Mangel begünstigt. (48) Fehlt eine adäquate BNP-Produktion, so führt dies zu vermehrter Natriumretention und arterieller Hypertonie und in weiterer Folge zur

Begünstigung der HFpEF. Es erscheint daher als wichtig, bei dieser Kohorte eine exakte Diagnostik zu betreiben, da viele Patient\*innen durch den Umstand des NP-Mangels oft nicht diagnostiziert werden. (46)

#### **1.4.3.2 Phänotyp 2 – fettleibiger-kardiometabolischer Typ:**

Zu den kardiometabolischen Risikofaktoren gehören die Adipositas (Fettleibigkeit), arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie und der gestörte Glukosestoffwechsel (z.B. Diabetes mellitus Typ II). Im Zusammenspiel sind sie an der Entwicklung von kardiometabolischen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Vorhofflimmerarrhythmie oder koronare Herzerkrankung beteiligt. (49) Die Phänogruppe 2 zeichnet sich durch eine sehr hohe Prävalenz an Diabetes mellitus Typ II, vermehrter myokardialer Dysfunktion und einen höheren BMI (meist  $> 35 \text{ kg/m}^2$ ) im Vergleich zu Phänogruppe 1 aus. So kommt es zu Abnormitäten im Ventriculo-arteriellem Coupling und in der generellen kardialen Mechanik. (46) Ventriculo-arterielles Coupling beschreibt das Zusammenspiel von linkem Ventrikel und arteriellem System und ist eine Kenngröße, um die globale kardiovaskuläre Leistung zu beschreiben. (50) Als Erklärung für die myokardiale Dysfunktion bei Phänotyp 2 kann ein Modell herangezogen werden, wo es durch Unterbrechung im T-Tubulus-System und gestörten Kalziumstoffwechsel in den Herzmuskelzellen zur Ausbildung einer kardialen Fibrose kommt. Veranschaulicht kann dies u.a. an einer verminderten  $e'$ -Geschwindigkeit in der Gewebedoppleruntersuchung werden, ein Indikator für beeinträchtigte linksventrikuläre Relaxation (diastolische Dysfunktion). (51)

#### **1.4.3.3 Phänotyp 3 – RV-Versagen und cardiorener Phänotyp:**

Unter den drei genannten Phänotypen ist der Dritte mit dem schlechtesten Outcome assoziiert. Phänotyp-3-Patient\*innen leiden sehr oft unter terminalen Krankheitsbildern sowohl in renaler als auch in kardialer Hinsicht. Therapien erscheinen herausfordernd und sehr oft frustan. (46) In einer Publikation von Unger *et al.* aus dem Jahr 2016 wird die Hypothese aufgestellt, dass eine bestehende chronische Nierenerkrankung bei HFpEF-Patient\*innen als unabhängiger Risikofaktor für eine schlechtere kardiale Mechanik sowie für ein schlechteres Outcome in dieser Kohorte gilt. Mit Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung verschlechterte sich die rechtsventrikuläre systolische Funktion. Die diastolische Relaxation des linken Ventrikels verschlechterte sich ebenfalls zusehends, es wurden höhere linksatriale und pulmonalarterielle Drücke sowie eine vermehrte

Wandspannung des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen beschrieben. (52) Abschließend sei noch auf eine wichtige Komplikation der fortschreitenden chronischen Nierenerkrankung hingewiesen, nämlich auf die Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus, bei welchem es u.a. zu Kalziumablagerungen in den Gefäßwänden kommt. So wird durch Kalziumeinlagerungen in den Lungengefäßen und der dadurch resultierenden Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion ein weiterer möglicher Weg in der Pathogenese des Phänotyp 3 angenommen. (53)

## **1.5 Klinik und Diagnostik**

Die Beschreibung des diagnostischen Vorgehens in der nicht-akuten Abklärung einer suspekten Herzinsuffizienz folgt dem Algorithmus der ESC-Herzinsuffizienz-Leitlinien aus dem Jahr 2016.

Patient\*innen mit suspekter Herzinsuffizienz präsentieren sich typischerweise mit Atemnot (Dyspnoe), Leistungsminderung und Zeichen der Volumenüberladung. Es existiert nicht „das“ Symptom einer Herzinsuffizienz, sondern es kommt meist zu einem Zusammenspiel aus verschiedenen Symptomen und Zeichen, was die Diagnose oft schwierig gestaltet. Daher ist es wichtig sich initial eine diagnoseorientierte Herangehensweise, bestehend aus nachfolgenden Elementen, zurechtzulegen.

### **1.5.1 Anamnese:**

Die Anamnese zielt vorrangig auf die Erfassung der zur Konsultation geführten Symptomatik, deren Entwicklung im zeitlichen Verlauf und einer etwaigen Zunahme des Schweregrades, ab. Mindestens genauso wichtig ist auch die gezielte Nachfrage nach Vorerkrankungen bzw. Komorbiditäten (z.B. Hypertonie, KHK), Voroperationen oder bisherige Dauermedikation. Meist führt das Leitsymptom „Belastungsdyspnoe“ schon zu einem Anfangsverdacht auf eine vorliegende Herzinsuffizienz (54)

### **1.5.2 körperliche Untersuchung:**

Eine anschließende orientierende körperliche Untersuchung sollte fokussiert auf, die bei einer Herzinsuffizienz vorkommenden, Symptome und Zeichen erfolgen. In Tabelle 4 sind typische und häufige Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz dargestellt.

Symptome	Zeichen
<b>Typisch</b>	<b>Höhere Spezifität</b>
Kurzatmigkeit – Orthopnoe – paroxysmale nächtliche Dyspnoe – Verminderte Belastungstoleranz – Erschöpfung, Müdigkeit, verlängerte Erholungszeit nach Belastung - Knöchelschwellung	Erhöhter Jugularvenendruck – Hepatojugulärer Reflux – Dritter Herzton (Gallop-Rhythmus) – Verlagerung des Herzspitzenstoßes
<b>Weniger typisch</b>	<b>Geringere Spezifität</b>
Nächtliches Husten – Pfeifen/Giemen – Völlegefühl – Appetitverlust – Verwirrtheit – Depression – Palpitationen – Benommenheit – Synkope - Bendopnoe	Gewichtszunahme ( > 2 kg/Woche) – Gewichtsverlust (bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz) – Kachexie – Herzgeräusche – periphere Ödeme (Knöchel, Sarkum, Skrotum) – Rasselgeräusche über der Lunge – Klopfchalldämpfung über der Lungenbasis (Pleuraerguss) – Tachykardie – unregelmäßiger Puls – Tachypnoe – Cheyne-Stokes-Atmung – Hepatomegalie – Aszites – kalte Extremitäten, Oligurie – geringe Pulsamplitude

**Tabelle 4:** Typische Zeichen und Symptome, die bei einer Herzinsuffizienz anzutreffen sind (55)

In einer Studie von Nordgren und Sörensen, welche sich mit der genaueren Beobachtung von Symptomen bei Patient\*innen mit terminaler Herzinsuffizienz befassten, wurden insgesamt 21 Symptome erfasst. Im Durchschnitt wiesen die Patient\*innen 6,7 Symptome auf, wobei die drei häufigsten Atemnot (88%), Schmerz (75%) und Abgeschlagenheit/Fatigue (69%) waren. (56)

### 1.5.3 Elektrokardiogramm:

Der nächste Schritt besteht in der Erfassung eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms unter Ruhebedingungen bei allen Patient\*innen mit Verdacht auf eine Herzinsuffizienz. Van Riet *et al.* führten in ihrer Publikation u.a. Untersuchungen zu Herzinsuffizienz-assoziierten EKG-Veränderungen durch. Als auffällig wurde dabei ein EKG gewertet, wenn es eine der

folgenden Veränderungen aufwies: Vorhofflimmerarrhythmie, Sinustachykardie ( $> 100$  Schläge/min), RSB, LSB, LAHB, LPHB, LVH-Zeichen, abgelaufener Myokardinfarkt mit pathologischen Q-Zacken, P-Wellen-Veränderungen, ST-Segment-/T-Wellen-Veränderungen, AVB 2. und 3. Grades. Es lässt sich hieraus schlussfolgern, dass EKG-Veränderungen, zwar die Wahrscheinlichkeit für eine Herzinsuffizienz erhöhen, jedoch zu Lasten einer niedrigen Spezifität. (57) Umgekehrt kann man sagen, dass bei einem normalen EKG das Vorliegen einer Herzinsuffizienz als unwahrscheinlich angenommen werden kann. (58)

Der ESC-Diagnosealgorithmus sieht an dieser Stelle vor, dass bei Auffälligkeiten in mindestens einem der drei bisher besprochenen Punkte die Bestimmung der natriuretischen Peptide aus dem Blutserum erfolgen soll, um Patient\*innen mit erhöhten natriuretischen Peptiden einer diagnostischen Echokardiographie zuzuführen. (6)

#### **1.5.4 Bestimmung der natriuretischen Peptide:**

Wird vermehrte Dehnung auf die Wand des Ventrikelmyokards, durch z.B. Druckerhöhungen oder Volumenüberladung im Kreislauf, ausgeübt, so resultiert dies in Ausschüttung von pre-pro-BNP aus den ventrikulären Herzmuskelzellen. Pre-pro-BNP wird sodann in pro-BNP und weiter in BNP und NT-proBNP gespalten. BNP stellt indes die biologisch aktive Form und NT-proBNP die inaktive Form dar (NT steht für N- oder aminoterminal proBNP). Die Wirkung des BNP erfolgt über eine Verbesserung der ventrikulären Relaxation und in einem Antagonismus gegenüber dem RAAS, der peripheren Vasokonstriktion sowie der Natrium-Retention. (59)

Werden die oberen Grenzen für BNP (35 pg/mL) und NT-proBNP (125 pg/mL) im nicht-akuten Setting überschritten, so spricht dies nach den ESC-Guidelines 2016 für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz. (6) Es zeigen sich bei Überschreiten der Grenzen von NT-proBNP ( $\geq 125$  pg/mL) eine hohe Sensitivität (0,98) jedoch eine niedrige Spezifität (0,35) und bei Überschreiten der Grenzen für BNP ( $\geq 100$  pg/mL) eine etwas erniedrigte Sensitivität (0,79) im Vergleich zu NT-proBNP und eine Spezifität von 0,72. Vergleicht man diese Tatsache mit der Sensitivität und Spezifität von niedrigeren Cut-off-Werte für BNP (z.B.  $\geq 30$  pg/mL), so erhöht sich die Sensitivität auf 0,95 und die Spezifität fällt auf 0,35, ähnlich der vorhin erwähnten Grenzen für NT-proBNP. (60) Dies liegt nahe, niedrigere Grenzen für BNP festzulegen, ähnlich derer, die in den ESC-Guidelines empfohlen werden. Der Stellenwert in der Bestimmung von BNP und NT-proBNP liegt im Ausschluss einer Herzinsuffizienz bei Werten unterhalb der oben angeführten Grenzen. Wegen der

schwankenden Spezifität der Laborparameter ist eine anschließende kardiale Bildgebung (z.B. transthorakale Echokardiographie) für die Diagnose einer Herzinsuffizienz empfohlen. Zwischen den beiden Laborparametern BNP und NT-proBNP gibt es keine Unterschiede hinsichtlich der Zuverlässigkeit in der Diagnostik. (61)

Es existieren aber auch kardiale Erkrankungen außerhalb der Herzinsuffizienz und nicht-kardiale Erkrankungen, die mit einer Erhöhung der natriuretischen Peptide einhergehen. So ergeben sich z.B. bei einer Vorhofflimmerarrhythmie mit und ohne strukturelle Herzerkrankung erhöhte NT-proBNP-Werte im Vergleich zu Patient\*innen mit einem Sinusrhythmus. NT-proBNP kann sowohl bei Sinusrhythmus als auch bei Vorhofflimmerarrhythmie als diagnostischer Parameter für eine Herzinsuffizienz eingesetzt werden. (62) Bei primären pulmonalen Erkrankungen können ebenfalls erhöhte BNP- und NT-proBNP-Werte gemessen werden. Ursächlich dafür sind u.a. COPD, primäre pulmonale Hypertonie oder Pneumonie, welche zu Bluthochdruck im Lungenkreislauf und RV-Dysfunktion mit erhöhter Wandspannung des rechten Ventrikels und dadurch zu konsekutiver Ausschüttung von natriuretischen Peptiden führen. (63)(64)(65) Eine weitere Störquelle in der nicht-kardialen Erhöhung von natriuretischen Peptiden ist die chronische Nierenerkrankung (CKD). Demnach sollte ab einem Abfall der eGFR auf unter 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> der Grenzwert für BNP und NT-proBNP nach oben adjustiert werden. Als Gründe für den Anstieg der natriuretischen Peptide vermutet man einerseits eine Gegenregulation zwischen Herz und Nieren, andererseits die verminderte renale Clearance. Daher sollten die Werte für die natriuretischen Peptide auch bei simultanem Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit Vorsicht betrachtet werden. (66)(67)

Es empfiehlt sich die Befunde daher immer im Kontext mit der klinischen Beurteilung und dem Vorliegen einer kardialen Bildgebung zu interpretieren, da wie schon unter Punkt 1.4.3.1 beschrieben, bei ca. 30% der HFpEF-Patient\*innen normale Werte für die natriuretischen Peptide vorliegen können.

### **1.5.5 Echokardiographie:**

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist in Puncto Sicherheit, Verfügbarkeit und Kosteneffizienz das Mittel der Wahl in der Diagnose bei Verdacht auf Herzinsuffizienz, mit dem man schnell einen umfassenden Überblick über kardiale Funktion und Struktur gewährleisten kann. (68) Dieser Unterpunkt soll die wichtigsten echokardiographischen diagnostischen Kriterien in der Diagnose der Herzinsuffizienz überblicksmäßig besprechen. Da wie in Punkt 1.4 schon die verschiedenen Gruppen der Herzinsuffizienz besprochen

wurden, erscheint es auch hier sinnvoll die echokardiographischen Eckpfeiler für HF<sub>r</sub>EF und HF<sub>p</sub>EF (bzw. HF<sub>m</sub>rEF) getrennt voneinander zu beleuchten.

In die Beurteilung des linken Ventrikels fließen die Größe, Volumen, globale systolische und regionale Funktion ein. Zur Messung der LV-Größe bedient man sich linearen und volumetrischen Messverfahren, welche sowohl endsystolisch als auch enddiastolisch durchgeführt werden. Lineare Messungen werden im M-Mode und in der 2-dimensionalen Echokardiographie und volumetrische Messungen in 2- oder 3-dimensionaler Echokardiographie durchgeführt. Die Grenzwerte für LVESV sind 24 mL/m<sup>2</sup> bei Frauen bzw. 31 mL/m<sup>2</sup> bei Männern und LVEDV 61 mL/m<sup>2</sup> bei Frauen bzw. 74 mL/m<sup>2</sup> bei Männern. Das linksventrikuläre Volumen wird im M-Mode (Motion-Mode) über den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser und die LV-Wanddicke berechnet. Anschließend wird das LV-Volumen mit der Myokarddichte (ca. 1,05 g/mL) multipliziert und man erhält die LV-Masse bzw. den LVMI. Die oberen Grenzwerte sind für Frauen 95 g/m<sup>2</sup> und für Männer 115 g/m<sup>2</sup>. Die LV-Masse gilt sowohl als Risikofaktor als auch als Vorhersagewert für mögliche kardiovaskuläre Komplikationen. Zur Beurteilung der regionalen linksventrikulären Funktion wird das Myokard des Ventrikels in 17 Segmente unterteilt und dient i.e.L. der koronaren Perfusionsdiagnostik in diesen Segmenten und ferner zum Vergleich der Perfusion mit anderen kardialen Bildgebungsmethoden (SPECT, PET, CMR). (69)

In der Beurteilung der globalen systolischen Funktion des linken Ventrikels verwendet man die Auswurfleistung (LVEF) sowie Parameter aus der Strain-Echokardiographie (v.a. Global Longitudinal Strain [GLS]). Die LVEF wird aus dem endsystolischen und enddiastolischen Volumen nach der modifizierten biplanen Simpson-Methode berechnet und folgt folgender Formel (69):

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

Von einer normalen LVEF spricht man, wenn diese im Bereich zwischen 53% und 73% liegt. Unterschreitet die LVEF bei Männern 52% und bei Frauen 54%, so kann dies als Hinweis für eine vorliegende abnorme systolische Funktion gewertet werden. (69) Unter dem Begriff „Strain“ versteht man die Verkürzung bzw. Verdickung des Ventrikelmyokards bzw. einzelner Segmente bei der Kontraktion in der Auswurfphase des Herzzyklus. Zusammengefasst unter dem Begriff „Deformationsparameter“ können ultraschallgestützt drei verschiedene Strain-Parameter errechnet werden. Neben dem aussagekräftigsten und

am häufigsten angewendeten globalen longitudinalen Strain existieren ferner zirkumferenzieller und radialer Strain. Als Messverfahren werden vorwiegend Gewebe-Doppler („Tissue-Doppler-Imaging“ – Messung der Gewebegeschwindigkeit) und Speckle-Tracking-Technologie“ verwendet. Der Vorteil der Speckle-Tracking-Technologie besteht darin, dass die Untersuchung einschallwinkelunabhängig ist. Die Berechnung des GLS gehorcht folgender Formel:

$$\text{Strain} = \frac{(\text{Ventrikellänge}_{(\text{enddiastolisch})} - \text{Ventrikellänge}_{(\text{endsystolisch})})}{\text{Ventrikellänge}_{(\text{enddiastolisch})}}$$

Ein GLS kann sowohl für die Bestimmung der linksventrikulären Funktion als auch für die Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion herangezogen werden. (70) In einer multizentrischen Studie von Sugimoto *et al.*, die sich mit der Ermittlung von Referenzwerten für Strainparameter unter gesunden Teilnehmern\*innen beschäftigte, waren die niedrigsten zu erwartenden Werte für den GLS bei Frauen -17,8% und bei Männern -16,7%. Ferner wurde beobachtet, dass der longitudinale Strain mit zunehmendem Alter absinkt und zirkumferenzieller sowie radialer Strain mit steigendem Alter zunehmen. (71) Jedenfalls kann ein GLS-Wert von < 16 % als ein Nebenkriterium in der Diagnose der HFpEF angesehen werden. (72) Der Strain wird in der Einheit Prozent [%] angegeben und ein negatives Vorzeichen steht für eine Kontraktion bzw. Verkürzung des Ventrikelmyokards (dunkelrote, hellrote bis rosa Färbung), wohingegen ein positives Vorzeichen eine Dilatation bzw. Verdickung (blaue Färbung) bedeutet. Abschließend sei noch erwähnt, dass sich die Ausführungen der Strainanalyse zwischen unterschiedlichen Geräten bzw. Softwarepaketen sehr wohl unterscheiden können. (70)

Die soeben besprochenen Parameter stellen das echokardiographische Repertoire dar, um z.B. die systolische Funktion des linken Ventrikels zu beschreiben bzw. eine Aussage über eine eventuell vorhandene systolische Ventrikelfunktionsstörung (z.B. HF<sub>r</sub>EF) zu tätigen. Um aber eine Aussage über die diastolische Funktion des linken Ventrikels treffen zu können, muss das Spektrum noch um weitere Parameter erweitert werden, um so z.B. eine HFpEF oder HF<sub>mr</sub>EF sicher diagnostizieren und quantifizieren zu können.

Neben einem LVMI bei Frauen  $\geq 95 \text{ g/m}^2$  und  $\geq 115 \text{ g/m}^2$  bei Männern, kann auch ein erhöhter linksatrialer Volumenindex (LAVI)  $> 34 \text{ mL/m}^2$  im Sinusrhythmus als echokardiographisches Kriterium für die HFpEF herangezogen werden, um strukturelle Veränderungen zu beschreiben. (6)(73) Liegt jedoch eine Vorhofflimmerarrhythmie als

Grundrhythmus vor, so verschiebt sich der Grenzwert nach oben und wird ab  $> 40 \text{ mL/m}^2$  als pathologisch angesehen. (72) Um jedoch funktionelle Veränderungen zu beschreiben, hat sich die Messung der Parameter E, A und  $e'$  bewährt. E und A werden als frühe bzw. späte diastolische Einstromgeschwindigkeiten über der Mitralklappe bezeichnet und mit dem continuous-wave-Doppler-Modus (cw-Doppler) während der Diastole aufgezeichnet. Erhöhte Geschwindigkeiten sprechen für eine beeinträchtigte LV-Relaxation und für erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke (LVFP), ebenso ein erhöhtes E/A-Verhältnis. Der Parameter  $e'$  wird mit der Gewebedoppler-Methode (tissue doppler imaging) im pulsed-wave-Modus (PW-Doppler) ermittelt und als frühdiaastolische Geschwindigkeit über dem Mitralklappenannulus bezeichnet. Dieser Parameter wird jeweils septal und lateral vom Mitralklappenannulus aufgenommen, daraus der Durchschnitt gebildet und in ein Verhältnis mit dem Parameter E gebracht. Das E/ $e'$ -Verhältnis gibt wiederum eine wichtige Aussage über die LVFP und wird je nach Literatur ab  $\geq 13$  (6) oder ab  $> 15$  als pathologisch gewertet. Normale LVFP bestehen bei einem E/ $e'$ -Verhältnis von  $< 8$ . (74) Von einem normalen  $e'$  spricht man dann, wenn der Durchschnitt von septal und lateral gemessenen Wert  $> 9 \text{ cm/s}$  liegt. Ein Wert von weniger als  $9 \text{ cm/s}$  oder ein erhöhtes E/ $e'$ -Verhältnis spricht somit für das Vorliegen einer linksventrikulären diastolischen Funktionsstörung wie sie z.B. bei einer HFpEF vorkommt. Die Diagnose einer HFpEF stellt man also nicht auf der Basis eines pathologischen Wertes, sondern in der Zusammenschau aller bisher beschrieben klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Auffälligkeiten. (75)

<b>Diagnosekriterien für HFrEF:</b>
1.) typische Symptome und/oder Zeichen einer Herzinsuffizienz
2.) reduzierte LVEF $< 40\%$
<b>Diagnosekriterien für HFpEF (und HFmrEF):</b>
1.) typische Symptome und/oder Zeichen einer Herzinsuffizienz
2.) normale LVEF $\geq 50\%$ oder mittelgradig-reduzierte LVEF $40 - 49\%$
3.) Erhöhung der natriuretischen Peptide im Serum
4.) mindestens eines der folgenden Kriterien:
a.) relevante strukturelle Herzerkrankung (LV-Hypertrophie und/oder LA-Vergrößerung)
b.) diastolische Dysfunktion

*Tabelle 5: diagnostische Kriterien für die Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz (8)*

Tabelle 5 fasst abschließend noch einmal die notwendigen diagnostischen Kriterien für die Diagnose von HFrEF und HFpEF zusammen. Man erkennt, dass im Gegensatz zu HFpEF für die Diagnose der HFrEF, neben vorhandenen typischen Symptomen und Zeichen einer Herzinsuffizienz, lediglich eine reduzierte LVEF notwendig ist. Die Diagnose der HFpEF gestaltet sich umfangreicher, da die Patient\*innen meist eine erhaltene LVEF zeigen und eine erweiterte Echokardiographie, wie weiter oben beschrieben, notwendig ist.

### **1.5.6 Zusätzliche Möglichkeiten zur Bildgebung:**

Der Vollständigkeit halber sind noch weitere Modalitäten in der Bildgebung für die Diagnostik der Herzinsuffizienz beschrieben.

#### **1.5.6.1 Thoraxröntgen:**

Die Relevanz dieser Modalität liegt sicherlich im akuten Setting zur Abklärung der Differentialdiagnosen von Patient\*innen mit akuter Atemnot. Mögliche Differentialdiagnosen wären z.B. eine neu aufgetretene bzw. akute dekompensierte Herzinsuffizienz, ein akuter Asthmaanfall oder eine akut exazerbierte COPD. Als radiologische Befunde, die bei einer Herzinsuffizienz vertreten sein können, kämen u.a. eine Kardiomegalie mit Vergrößerung sämtlicher Herzkammern, eine pulmonalvenöse Stauung, eine Kranialisation des Lungenkreislaufes, ein Pleuraerguss oder ein interstitielles bzw. alveoläres Lungenödem in Frage. (9) Erschwert wird die radiologische Beurteilung bei einer Überlagerung mit einem anderen Atemnot-auslösenden Krankheitsbild wie z.B. der COPD. So können typische radiologische Herzinsuffizienzzeichen durch eine vermehrte intrathorakale Luftansammlung, wie sie beim Emphysem vorkommt, in ihrer Darstellung beeinflusst werden. (76)

#### **1.5.6.2 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR):**

Verglichen mit der 2-dimensionalen Echokardiographie, liefert die CMR bessere und genauere Informationen für die Berechnung von volumetrischen Messgrößen und der LVEF und kann somit als Goldstandard für die genannten Messungen angesehen werden. (77) Die verschiedenen Untersuchungsmodalitäten sollten dennoch der aktuellen Fragestellung angepasst und eingesetzt werden. Die CMR ist eine hervorragende Untersuchungsmodalität, wenn es um die Suche nach zugrundeliegenden Ursachen für eine Kardiomyopathie geht. In

einer im Durchschnitt 45 Minuten dauernden Untersuchung, werden mehrere Aufnahmen in verschiedenen Sequenzen angefertigt. Aufgrund der Komplexität und der verschiedenen Aufnahmetechniken dieser Untersuchungsmodalität, sei in diesem Kontext nur auf zwei Techniken verwiesen. Mit den T-gewichteten Sequenzen (T1, T2, T2\*) kann man die natürlichen Charakteristika des Myokards mit und ohne Kontrastmittel so darstellen, dass man zwischen akut oder chronisch auftretenden Veränderungen (z.B. Gewebeödeme) oder einer Einlagerung von Fremdmaterial (z.B. Eisen), wie sie z.B. bei Speicherkrankheiten wie der Hämochromatose vorkommen, unterscheiden kann. Die Methode des Late Gadolinium Enhancement (LGE) eignet sich dazu ischämisches von nicht-ischämischem krankhaft verändertem Myokardgewebe zu unterscheiden und eine Aussage hinsichtlich der Ursache der Veränderung zu treffen. Fibrotisches Gewebe ist dadurch charakterisiert, dass es zu einer Vermehrung des extrazellulären Volumens (EZV) kommt. Da Gadolinium die zelluläre Barriere nicht übertreten kann, akkumuliert es extrazellulär umso mehr, je mehr extrazelluläres Gewebe vorhanden ist. Dieser Umstand macht das EZV zu einem Indikator für die interstitielle Fibrose. Durch die Unterscheidung von Narbe und Fibrose am Myokard kann man mit der LGE-Methode ferner Aussagen hinsichtlich des Schweregrades und der Prognose einer Kardiomyopathie treffen. (78) Das Prinzip des LGE resultiert aus der verzögerten Ausschwemmung des Gadoliniums aus fibrotischen oder nekrotischen Bezirken im Gegensatz zum gesunden Myokard. So wird das Gadolinium, vereinfacht gesagt, länger im erkrankten Myokard gehalten und erzeugt so ein Signal mit einer erhöhten Intensitätsamplitude. (79)

#### **1.5.6.3 SPECT und PET:**

Die zur Beurteilung des Myokards verwendeten Methoden der radiologischen Funktionsdiagnostik belaufen sich hauptsächlich auf die SPECT- und PET-Bildgebung. Mit beiden Modalitäten kann Ischämie- und myokardiale Funktionsdiagnostik betrieben werden. Als radioaktive Tracer werden bei der SPECT hauptsächlich die, an mitochondrialen Membranen bindenden, <sup>99m</sup>Techneium-markierten Isonitrile (Sestamibi, Tetrofosmin) und bei der PET die F-18-FDG verwendet. Hierbei kommt es je nach Myokardbezirk (gesundes Gewebe vs. Narbengewebe) zur unterschiedlichen Aufnahme des radioaktiv markierten Tracers. Zeigt sich in einem Bezirk eine verminderte Tracer-Aufnahme so kann dies hinweisend auf eine Myokardnarbe oder eine verminderte myokardiale Blutflussreserve sein. (80)(81) Je nach Gewebespezifität des verwendeten Tracers können auch anderwärtige Krankheitsbilder diagnostiziert werden. So gelingt z.B. mit dem Tracer <sup>99m</sup>Tc-DPD der

Nachweis einer transthyretin Amyloidose, einer vielleicht ein wenig unterrepräsentierten Ursache für eine HFpEF. (82)

#### **1.5.6.4 Koronare Computertomographie (engl. cardiac CT):**

Die bisherige Indikation für die koronare CT-Untersuchung beschränkte sich auf den Ausschluss von KHK-Patient\*innen mit niedrigem bzw. intermediärem Risiko, jedoch mit einer schlechteren Empfehlungsklasse (Klasse IIb). Da diese Technologie jedoch stetig weiterentwickelt wird und sehr gute negative prädiktive Werte sowie eine hohe Spezifität in der Abklärung der KHK besitzt, kann man die koronare CT-Untersuchung für Patient\*innen mit Herzinsuffizienz und Verdacht auf eine KHK als Untersuchungsalternative einsetzen. Da man auch mit der koronaren CT-Untersuchung Messgrößen und Funktion sowohl für den linken als auch den rechten Ventrikel berechnen kann, kann man bei nicht verwertbaren TTE-Bildern und bei Kontraindikationen für eine CMR, das Koronar-CT als Alternative durchführen. In der Darstellung von regionalen Wandbewegungsstörungen haben sich TTE und CMR als Methoden der Wahl etabliert. Können diese Bildgebungsmethoden nicht eingesetzt werden, erscheint auch hier die koronare CT-Untersuchung als eine geeignete Alternative in der Beurteilung der regionalen Funktion bei ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie. Interessant scheint auch der Vergleich mit der CMR-Untersuchung im Hinblick auf die Beurteilung bei vermuteter kardialer Fibrose bzw. Narbengewebe. (83) Jodhaltiges Kontrastmittel, wie es bei der CT verwendet wird, reichert sich ebenso wie Gadolinium in vermehrtem extrazellulärem Gewebe an und führt so zu einer Zunahme des Kontrastes am CT-Bild ungefähr zehn Minuten nach der Applikation. (84) So werden zwischen den beiden Bildgebungsmethoden ähnliche Ergebnisse in der Quantifizierung der Infarktgröße nach Reperfusion erzielt. (85) Wie bei allen Untersuchungsmethoden ist die koronare CT-Untersuchung auch mit Limitationen behaftet. Die sicherlich wichtigsten Limitationen sind die Applikation von radioaktiver Strahlung und eine beeinträchtigte Nierenfunktion. Je aufwendiger und länger die CT-Protokolle sind desto mehr radioaktive Strahlung wird appliziert. Besondere Vorsicht sei auch bei Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel bei eingeschränkter Nierenfunktion geboten, um Komplikationen wie eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie zu verhindern. Da die Untersuchung über einen längeren Zeitraum im Liegen durchgeführt wird, kann sich eine Orthopnoe bei Patient\*innen mit kardialer Stauung als ein limitierender Faktor herausstellen, ebenso wie Herzrhythmusstörungen, die zu Bildartefakten führen können. (83)

## 1.6 Therapie

Um auf die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz näher einzugehen, ist es sinnvoll wiederum zwischen der Herzinsuffizienz mit und ohne erhaltener Pumpfunktion zu differenzieren. Während es für die Therapie der Herzinsuffizienz ohne erhaltener Pumpfunktion eine Vielzahl an pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Möglichkeiten mit nachgewiesenen Vorteilen gibt, stößt man mit den herkömmlichen Substanzen bei der Therapie der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion sehr schnell an die Grenzen.

### 1.6.1 Therapie der Herzinsuffizienz ohne erhaltener Pumpfunktion (HF<sub>rEF</sub>):

Eingeleitet wird die Basistherapie mit einem Präparat aus der Gruppe der ACE-Inhibitoren und einem aus der Gruppe der Betablocker. Im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber ACE-Inhibitoren kann dieser an der Stelle durch ein Präparat aus der Gruppe der Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB bzw. „Sartane“, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker) ersetzt werden. Bei Patient\*innen, die unter der Basistherapie weiterhin symptomatisch sind und eine LVEF  $\leq 35\%$  aufweisen, wird die Therapie mit einem Präparat aus der Gruppe der Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) erweitert. Prinzipiell sollte die maximal noch tolerierbare Dosierung der Medikamente gewählt werden. (86) Es ist ferner darauf zu achten, dass ein konsequentes Therapieregime mit den Patient\*innen vereinbart wird, denn Dosierungen von weniger als der Hälfte der empfohlenen Dosis von Betablockern und ACE-Inhibitoren bzw. ARB, sind mit einem schlechteren Überleben assoziiert, im Vergleich mit Patient\*innen, welche die empfohlene Dosierung einnehmen. (87) Ab der nächsten Eskalationsstufe unterscheidet man in der Therapie der Herzinsuffizienz drei Klassen. Allen gemein ist eine persistierende Symptomatik und eine LVEF  $\leq 35\%$  und es sei vorweg erwähnt, dass die folgenden Therapien bei entsprechender Indikation auch miteinander kombiniert werden können. In der Klasse 1 finden sich Patient\*innen, die unter ACE-Inhibitor- bzw. ARB-Therapie stehen und weiterhin symptomatisch sind. Hier kann versucht werden, durch den Ersatz der ACE-Inhibitoren bzw. ARB mit einem Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI - Wirkstoff: Sacubitril/Valsartan) eine Verbesserung des Zustandsbildes zu erzielen. Als Endopeptidase, wirkt Neprilysin gegen vasoaktive Substanzen und treibt so die neurohumoral vermittelte Vasokonstriktion weiter voran. ARNI wirken gegen die neurohumorale Aktivierung, indem sie einerseits die Wirkung von

Neprilysin hemmen und andererseits eine RAAS-Blockade vornehmen. In die Klasse 2 fallen Patient\*innen mit erhaltenem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz  $\geq 70$  Schlägen pro Minute. Ivabradin kann hier als herzfrequenzmodulierendes Medikament bei Patient\*innen zur Intensivierung der Herzinsuffizienztherapie erwogen werden. (86)(55) Bei der dritten Klasse handelt es sich um Patient\*innen ebenfalls mit erhaltenem Sinusrhythmus, jedoch mit einer Verbreiterung des QRS-Komplexes auf  $\geq 130$  Millisekunden. Hierbei bedient man sich der sog. Device-Therapien, welche in Form der Cardialen Resynchronisations Therapie (CRT) zum Einsatz kommt. (88) Als non-pharmakologische Variante in der Herzinsuffizienztherapie verbessert es das Überleben und die Lebensqualität und erzielt darüber hinaus bei Patient\*innen mit Linksschenkelblock und einer QRS-Dauer von über 150 Millisekunden die beste Wirkung. Eine andere Form der Device-Therapy, auch als Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (ICD) bekannt, welche entweder als Primärprävention zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes oder zur Sekundärprävention nach überlebtem plötzlichem Herztod verwendet wird. Die gewöhnliche Indikation für diese Form der Device-Therapy wird bei Patient\*innen mit einer LVEF  $\leq 35\%$  trotz optimaler medikamentöser Behandlung und stattgehabten lebensbedrohlichen Arrhythmien (VF/VT) gestellt. Dies trifft hauptsächlich Patient\*innen mit ischämischer Herzerkrankung, da Infarkt Narben im Myokard Ausgangspunkte für solche fatalen Arrhythmien sein können. (89) Um den primären Behandlungsalgorithmus der Herzinsuffizienz abschließen zu können, muss noch ein letzter Punkt berücksichtigt werden. Sollten Patient\*innen der vorherigen besprochenen Klassen trotz einer optimalen Medikation weiterhin symptomatisch sein, so kann der Einsatz von Digitalisglykosiden, Hydralazin-Isosorbitdinitrat, einem ventrikulären Assistdevice (z.B. LVAD) oder einer Herztransplantation angedacht werden. (55) Demgegenüber werden zur symptomatischen Therapie bei Volumenüberladung bzw. Stauungssymptomen Diuretika, zumeist Schleifendiuretika (z.B. Furosemid, Torasemid) verabreicht. Dies gilt sowohl für die chronische Herzinsuffizienz als auch für die akute Dekompensation einer Herzinsuffizienz. (90) In letzter Zeit erschienen auch neuere medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten für die Herzinsuffizienz, von denen zwei an dieser Stelle angesprochen werden. Mehrere Studien zu SGLT2-Inhibitoren (Empagliflozin, Dapagliflozin) aus der Gruppe der Antidiabetika, zeigten eine Abnahme des Hospitalisierungsrisikos, der Mortalität und der kardiovaskulären Todesfälle. Da der Wirkmechanismus noch nicht vollständig verstanden ist, sind diese Substanzen Gegenstand intensiver Forschung, sodass der Einsatz nicht nur bei Herzinsuffizienz und Typ-2-Diabetes, sondern auch ohne Typ-2-Diabetes sinnvoll erscheint.

(91)(92) Vericiguat ist ein weiteres Medikament, das zur Zeit intensiver Forschung unterzogen wird. Es stimuliert das Enzym lösliche Guanylatzyklase (sGC) und führt mit der Bindung mit NO zu vermehrt anfallendem cGMP und so zur Verbesserung der kardiovaskulären Funktion. Laut der VICTORIA-Studie senkt Vericiguat nicht nur die NT-proBNP-Spiegel sondern auch die kardiovaskulären Todesfälle und die Herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen. (93)

### **1.6.2 Therapie der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF):**

Wie schon in der Einleitung dieses Kapitels erwähnt, gestaltet sich die Therapie der HFpEF als besonders herausfordernd, zumal sämtliche Studien, die die Wirkung der herkömmlichen medikamentösen Möglichkeiten, wie sie in der Therapie der HFrEF zur Anwendung kommen, ernüchternde Ergebnisse einbrachten. Es werden laufend neue Erkenntnisse zum komplexen Krankheitsbild der HFpEF publiziert und es kristallisiert sich heraus, dass es sich bei der HFpEF um eine multifaktorielle Systemerkrankung handelt. Dementsprechend sollten auch die Komorbiditäten (v.a. arterielle Hypertonie, Adispositas) in der Krankheitsentstehung und weiterführend auch in den therapeutischen Strategien mitberücksichtigt werden. (94) Auch kommt es im Rahmen dieser Erkrankung zu einer Einschränkung der körperlichen Belastungsfähigkeit. Ein positiver Effekt auf die Lebensqualität und die körperliche Belastungskapazität kann, durch ein von Experten angeleitetes und strukturiertes (Ausdauer-)Training, erzielt werden, was auch zu einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit führt. Ebenfalls lässt sich dieser Effekt auch durch eine konsequente Gewichtsabnahme erreichen, zumal laut Untersuchungen mehr als 80% der älteren HFpEF-Patient\*innen an Übergewicht leiden. (95)

## **1.7 Akute Herzinsuffizienz**

### **1.7.1 Definition & Einteilung**

Die akute Herzinsuffizienz ist definiert als ein rasches Auftreten oder die abrupte Verschlechterung von Symptomen und/oder Zeichen der Herzinsuffizienz. Dementsprechend wird beim Krankheitsbild der akuten Herzinsuffizienz eine neu aufgetretene (*de novo*) Herzinsuffizienz von einer akuten Dekompensation einer bereits bestehenden, chronischen Herzinsuffizienz abgegrenzt. Im englischen Sprachgebrauch verwendet man hierbei auch die Begriffe „*de novo acute heart failure*“ und „*acute decompensated heart failure*“ (ADHF). (96)

### **1.7.2 Epidemiologie**

Daten aus Großbritannien suggerieren eine Prävalenz für die akute Herzinsuffizienz von 1-2% mit einem steilen Anstieg bei den über 70-Jährigen auf über 10%, wobei allgemein mehr Männer davon betroffen sind und bei ca. 70% der Patient\*innen bereits eine chronische Herzinsuffizienz besteht. Aus diesen Daten geht auch hervor, dass die Krankenhausmortalität bei ungefähr 10% und die 1-Jahres-Mortalität bei ungefähr 30% liegt. Vergleicht man das Patient\*innen-Kollektiv nach der LVEF, so weisen ungefähr 50% eine HFpEF auf, diese sind insgesamt älter und häufiger weiblich. (96)

### **1.7.3 Ätiologie und Klassifikationen**

#### **1.7.3.1 Ätiologie:**

Es kommen ein breites Spektrum an kardialen und nicht-kardialen Ursachen für die Entstehung einer de-novo Herzinsuffizienz bzw. einer akuten Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz in Frage. Ganz generell kann man die dabei auftretende kardiale Dysfunktion auf ein systolisches oder diastolisches Versagen, auf Arrhythmien, auf eine Diskrepanz im Verhältnis zwischen kardialer Vor- und Nachlast, auf einen akuten Herzklappendefekt oder auf eine Perikardtamponade zurückführen. Als häufige kardiale Ursachen kommen ein akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt mit/ohne mechanische Komplikationen), eine hypertensive/r Entgleisung/Notfall, kardiale Arrhythmien (v.a. ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Vorhofflimmern/-flattern), akute Herzklappeninsuffizienzen i.R. von Endokarditiden oder Sehnenfädenrupturen oder eine Herzbeuteltamponade in Frage. Dagegen werden die nicht-kardialen Ursachen

hauptsächlich von fehlender Compliance in der Medikamenteneinnahme, Volumenüberladung und Nierenfunktionseinschränkungen, Infektionen bzw. septische Zustandsbilder (z.B. Pneumonie) oder toxischen Faktoren (Drogen, Alkohol) hervorgerufen. (97) In der nachfolgenden Tabelle sind die korrespondierenden Ursachen, die eine kardiale Dekompensation auslösen können, übersichtlich dargestellt.

<b>Ursachen einer kardialen Dekompensation:</b>
Akutes Koronarsyndrom
Tachyarrhythmien (z.B. Vorhofflimmern, Kammertachykardie)
Übermäßiger Blutdruck-Anstieg
Infektion (z.B. Pneumonie, infektiöse Endokarditis, Sepsis)
Mangelnde Compliance bzgl. Salz/Flüssigkeits-Aufnahme oder Medikamenten-Einnahme
Bradyarrhythmie
Toxische Substanzen (Alkohol, „Partydrogen“)
Medikamente (z.B. Medikamente, Kortikosteroide, negativ inotrope Substanzen, kardiotoxische Chemotherapeutika)
Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung
Lungenembolie
Chirurgischer Eingriff und perioperative Komplikationen
Erhöhter sympathischer Antrieb, Stress-bedingte Kardiomyopathie
Metabolische/hormonelle Entgleisungen (z.B. Schilddrüsendysfunktion, diabetische Ketose, adrenale Dysfunktion, Schwangerschaft und peripartale Auffälligkeiten)
Zerebrovaskulärer Insult
Akute mechanische Ursachen: Myokardruptur als Komplikation eines ACS (Ruptur der freien linksventrikulären Wand, Ventrikelseptumdefekt, akute Mitralinsuffizienz), Thoraxtrauma oder kardiale Intervention, akute Nativ- oder Prothesen-Klappeninsuffizienz infolge einer Endokarditis, Aortendissektion oder Thrombose

*Tabelle 6: Auslösende Faktoren einer akuten Herzinsuffizienz (55)*

### **1.7.3.2 Klassifikationen:**

Es existieren mehrere Klassifikationssysteme für Patient\*innen mit akuter Herzinsuffizienz. Eine ältere Einteilung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie unterteilt die akute

Herzinsuffizienz in sechs Klassen anhand von klinischen und hämodynamischen Gesichtspunkten. Darunter fallen z.B. milde akute Dekompensationen ohne Kriterien für kardiogenen Schock, Lungenödem oder hypertensiven Notfall (Klasse I), die hypertensiv-bedingte Dekompensation (Klasse II), das kardiale Lungenödem (Klasse III), der kardiogene Schock (Klasse IV), der sog. „high output failure“ (Klasse V) und das Rechtsherzversagen (Klasse VI). Unter einem „high output failure“ versteht man das Vorliegen von Zeichen und Symptomen einer akuten Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion und hohen Herzfrequenzen im Rahmen von kardialen Arrhythmien, Anämie, Thyreotoxikose oder des septischen Schocks. Das Rechtsherzversagen entsteht hauptsächlich auf dem Boden chronischer Lungenerkrankungen mit einem Cor pulmonale oder größeren rechtsventrikulären Myokardinfarkten. Die Klassen I-III sind für über 90% der Fälle verantwortlich. (96)(97)

Die Killip-Klassifikation, eingeteilt in vier Klassen (I-IV), wird zur klinisch-symptomatischen Einteilung bei Patient\*innen mit ST-Strecken-Hebungsinfarkt und daraus resultierender akuter Herzinsuffizienz herangezogen. (98)

- Klasse I: Keine Zeichen einer akuten Herzinsuffizienz
- Klasse II: Zeichen einer akuten Herzinsuffizienz mit pulmonalen Rasselgeräuschen, erhöhter Jugularvenenpuls und S3-Gallop-Rhythmus
- Klasse III: Schwere Herzinsuffizienz mit manifestem Lungenödem
- Klasse IV: Kardiogener Schock mit Hypotension (systolischer Blutdruck < 90 mmHg) und Zeichen der peripheren Hypoperfusion (Kaltschweißigkeit, Oligurie, Zyanose).

Die weitaus gebräuchlichere Klassifikation von Patient\*innen mit akuter Herzinsuffizienz folgt einer Vier-Felder-Tafel, die eine Unterteilung in vier Gruppen in Abhängigkeit von der Stauungssymptomatik und der peripheren Durchblutung (Perfusion) unternimmt und seit den ESC-Heart-Failure-Guidelines 2016 zur Einteilung empfohlen wird. Dabei wird in der klinischen Untersuchung der Volumenstatus mit „trocken oder feucht“ und die periphere Perfusion mit „kalt oder warm“ beschrieben. (96) In Tabelle 7 sind die vier Gruppen, warm-trocken – warm-feucht – kalt-trocken – kalt-feucht, näher beschrieben. Eine Publikation von Chioncel *et al.* beschäftigte sich eingehender mit dieser Klassifikation und fand heraus, dass die Gruppe „warm-feucht“ mit ca. 70% die häufigste Gruppe bildete, gefolgt von der Gruppe „kalt-feucht“ mit ca. 20% Häufigkeit. In die Gruppe „kalt-feucht“ fallen u.a. Patient\*innen im kardiogenen Schock, außerdem ist diese Gruppe im Vergleich zu den anderen mit dem schlechtesten Outcome vergesellschaftet, sodass das Vorliegen von Zeichen der

Hypoperfusion als Marker für den Schweregrad der akuten Herzinsuffizienz angesehen werden kann. Vergleicht man die Gruppen nach der 1-Jahres-Mortalität, so findet sich das höchste Risiko in der Gruppe „kalt-feucht“ und das niedrigste in der Gruppe „warm-trocken“. (99)

	<b>Stauung (-)</b>	<b>Stauung (+)</b> Lungenstauung Orthopnoe/paroxysmale nächtliche Dyspnoe Periphere (bilaterale) Ödeme Jugularvenen-Dilatation Kongestive Hepatomegalie Stauungs-Gastropathie Aszites Hepatojugulärer Reflux
<b>Hypoperfusion (-)</b>	WARM- TROCKEN	WARM- FEUCHT
<b>Hypoperfusion (+)</b> Kalter Schweiß an den Extremitäten Oligurie Geistige Verwirrtheit Benommenheit Geringe Pulsamplitude	KALT- TROCKEN	KALT- FEUCHT

**Tabelle 7:** Einteilung der akuten Herzinsuffizienz nach klinischen Charakteristika anhand einer 4-Felde-Tafel (55)

#### 1.7.4 Pathophysiologie

Im Rahmen einer akuten Herzinsuffizienz kommt es zu schweren hämodynamischen und neurohumoralen Beeinträchtigungen, v.a. ausgelöst durch Myokardischämie, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmerarrhythmie, sowie durch eine Einschränkung der Nierenfunktion oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen. (100) Unter den genannten auslösenden Ursachen ist die KHK der häufigste Vertreter und mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet als die nicht-ischämischen Ursachen. Eine wesentliche Rolle spielen hierbei die beiden Begriffe „myocardial Stunning“ und „Hibernating-Myocardium“. Wörtlich können diese mit „Betäubung und Winterschlaf“ des Myokards übersetzt werden.

Damit wird die Reaktion des Myokards auf eine koronare Minderperfusion i.R. einer Koronarschämie beschrieben. Beim myokardialen Stunning kommt es zu einer transienten Beeinträchtigung der kontraktile Einheiten mit erhaltener inotroper Reserve im Herzen, wohingegen es beim Hibernating-Myocardium durch eine prolongierte Minderperfusion zu einem länger andauernden Schaden der kontraktile Einheiten am Myokard kommt, jedoch bei intakten Herzmuskelzellen. Aus beiden Zuständen resultiert eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion. Wichtige therapeutische Aspekte hierbei sind, dass sich der Zustand des myokardialen Stunning auf die Gabe von Inotropie-steigernden Medikamenten hin bessert und sich allgemein beide Zustände durch eine revaskularisierende Therapie umkehren lassen, indem die Sauerstoffversorgung und der Blutfluss in den betroffenen Gebieten wiederhergestellt werden. (97)(101)(102)

Ein weiterer wesentlicher Punkt i.R. der akuten Herzinsuffizienz ist die Stauungssymptomatik, die in eine pulmonal-venöse und systemische Stauung eingeteilt werden kann und durch erhöhte linksventrikuläre Drucke in der Diastole hervorgerufen wird. Dabei kommt es i.R. der pulmonalen Stauung zu einer Druckerhöhung im Lungenvenenkreislauf mit Erhöhung des PCWP, was in der Ausbildung eines interstitiellen oder alveolären Lungenödems münden kann. Der PCWP bzw. pulmonalkapillärer Verschlussdruck entspricht dem enddiastolischen Druck im linken Vorhof bzw. linken Ventrikel und lässt so eine indirekte Aussage über die dortigen Druckverhältnisse zu. Der Rückstau des Blutes in den Körperkreislauf macht sich primär durch eine Erweiterung der Jugularvenen bemerkbar, oft begleitet von peripheren Ödemen. (100) Generell gilt, dass i.R. der akuten Herzinsuffizienz das Vorhandensein von Stauung und Volumenüberladung gegenüber der Hypoperfusion dominiert (Vergleich unter Punkt 2.3.2 „warm-feucht“ > „kalt-feucht“). Weitere pathophysiologische Vorgänge sind Flüssigkeitsansammlung und -umverteilung mit Erhöhung der kardialen Vor- und Nachlast und der Ausbildung von Stauungssymptomen. Die Akkumulation von Flüssigkeit im Interstitium führt über Erhöhung von transkapillärem hydrostatischen Druck und interstitieller Compliance und Erniedrigung des transkapillären onkotischen Drucks zur Ausbildung von Gewebeödemen. Dies findet man häufiger bei einer akuten Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz bei HFrEF-Patient\*innen und dieser Umstand vermag auch besser auf eine Diuretikagabe anzusprechen. Bei Umverteilung von Flüssigkeit wird durch die vermehrte Sympathikusaktivität eine Vasokonstriktion erzielt, sodass es zu einer Blutumverteilung aus dem Splanchnikusgebiet und dem peripheren venösen System in den Lungenkreislauf kommt, mit konsekutiver Druckerhöhung und Stauung ebendort. Dies findet man gehäuft

bei akuten Herzinsuffizienzen bei HFpEF-Patient\*innen und diese sprechen besser auf die Gabe von vasodilatativ-wirkenden Medikamenten an. (103)

An dieser Stelle sei auch auf das kardiorenale Syndrom (CRS) verwiesen. Nach Ronco existieren fünf Typen des CRS, wovon auf Typ I (akutes kardiorenales Syndrom) und Typ III (akutes renokardiales Syndrom) kurz näher eingegangen wird. Beim CRS-Typ I führt eine akute Beeinträchtigung der kardialen Funktion zu einem akuten Nierenversagen, hervorgerufen durch entweder verminderte kardiale Auswurfleistung oder Druckerhöhung im venösen System durch Stauung mit konsekutiver Hypoperfusion der Nieren. Beim CRS-Typ III läuft dieser Vorgang in etwa umgekehrt ab. Eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion führt zu einer akuten Verschlechterung der kardialen Situation, die sich z.B. als akute Herzinsuffizienz äußert. Die Folgen auf das Herz sind mannigfaltig. Elektrolytverschiebungen mit Ausbildung einer Hyperkaliämie können Herzrhythmusstörungen induzieren, ein urämisches Syndrom dagegen eine Kardiomyopathie oder Perikarditis. Bezogen auf das Thema der kardialen Dekompensation kann auf dem Boden einer Volumenüberladung ein Lungenödem resultieren oder eine Rechtsherzinsuffizienz, ausgelöst durch eine durch die Azidämie induzierte pulmonale Vasokonstriktion. (104) Als akutes Nierenversagen wird nach Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ein Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 0,3 mg/dL innerhalb von 48 Stunden, ein Anstieg des Serumkreatinins um mehr als das 1,5-fache des Normwertes innerhalb der letzten sieben Tage oder eine Reduktion der Harnmenge auf unter 0,5 mL/kg/h für sechs Stunden, definiert. (105)

Ein abschließender und wesentlicher Aspekt ist das saisonale Verhalten von Symptomen bzw. Krankenhauseinweisungen und Todesfälle aufgrund einer Herzinsuffizienz. Untersuchungen von Steward *et al.* und Boulay *et al.*, die sich mit dem saisonalen Auftreten der Herzinsuffizienz befassten, kamen zum Schluss, dass sowohl die herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen als auch die Todesfälle in den Wintermonaten (Dezember bis Jänner) signifikant höher waren als im Sommer. Als simultan vorliegende Faktoren werden v.a. Atemwegserkrankungen (bis zu 20%), akuter Myokardinfarkt bzw. KHK und Vorhofflimmerarrhythmie genannt. Unter den Atemwegserkrankungen stechen v.a. die akut exazerbierte COPD und die Pneumonie heraus, die ebenfalls eine Kumulation der Fälle in den Wintermonaten erfahren. Als mögliche pathophysiologische Vorgänge werden u.a. die, bei niedrigen Temperaturen durch das sympathische Nervensystem vermittelte, periphere Vasokonstriktion mit Erhöhung der Nachlast und dafür die Gefahr für die Entstehung eines Lungenödems diskutiert. Einen weiteren präzipitierenden Faktor stellt die Veränderung des

extrazellulären Volumens dar. In Folge der niedrigen Temperaturen verringert sich auch die Flüssigkeitsabgabe des Körpers durch Transpiration und Perspiration und es resultiert eine hämodynamische Mehrbelastung für Herzinsuffizienz-Patient\*innen. (106,107).

### **1.7.5 Klinische Präsentation**

Die klinische Symptomatik hängt von mehrerlei Aspekten ab, die zur akuten Herzinsuffizienz führen. So kann man prinzipiell Patient\*innen mit akuter Herzinsuffizienz anhand von pulmonaler Stauung und peripher Minderperfusion stratifizieren (siehe Tabelle 7). Die Symptomatik kann dann auf ein Vorwärts-, Rückwärts- oder globales Versagen der Herzleistung zurückgeführt werden. (97) Ein Vorwärtsversagen äußert sich je nach Schweregrad mit anstrengungsinduzierter Müdigkeit, Symptomen der Organminderperfusion wie z.B. Verwirrtheit, Blässe, periphere Zyanose, Kaltschweißigkeit und Oligurie bis hin zum Vollbild des kardiogenen Schocks mit schnellem, fadenförmigem Puls und Hypotension. (97) Als kardiogener Schock wird jener Zustand definiert, bei dem es zu einem inadäquaten kardialen Auswurf gepaart mit klinischen Zeichen der Hypoperfusion kommt. (103) Beim Rückwärtsversagen ist es sinnvoll eine Unterteilung in links- und rechtsventrikulär vorzunehmen, da sich diese auch in ihrer Ätiologie unterscheiden. Ein linksventrikuläres Rückwärtsversagen äußert sich v.a. durch Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, pulmonale Stauung bzw. Lungenödem oft begleitet von trockenem Husten und schaumigem Auswurf, bis hin zu Blässe, Zyanose und Kaltschweißigkeit. Als klinische Zeichen fallen oft ein normaler bis erhöhter Blutdruck sowie pulmonale Rasselgeräusche auf. Typische Symptome beim rechtsventrikulären Rückwärtsversagen sind Fatigue, Gewichtszunahme, Kurzatmigkeit und durch venösen Rückstau induzierte periphere Ödeme, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Halsvenenstauung und Aszites. Zum Vollbild zählen u.a. Anasarka, Oligurie und eine stauungsbedingte Leberinsuffizienz. (97,103) Im Rahmen eines globalen Herzversagens kommen demnach alle genannten Symptome in verschiedenen Ausprägungen vor, da kardiogener Schock und Stauung durch Vorwärts- und Rückwärtsversagen kombiniert vorliegen können.

In Tabelle 4 in Abschnitt 1.5.2 sind die Symptome, die bei einer Herzinsuffizienz vorkommen können, übersichtlich aufgelistet. Die in Abschnitt 2.3.2 in Tabelle 7 gezeigte Vier-Felder-Tafel gibt einen Überblick über die klinischen Präsentationen von Patient\*innen mit akuter Herzinsuffizienz und welche Symptome bzw. Zeichen dazu beitragen.

## 1.7.6 Diagnostik

Patient\*innen, welche mit Zeichen der akuten Atemnot bzw. anderen im Zuge der akuten Herzinsuffizienz genannten Symptome in der Notaufnahme vorstellig werden, sollten einem sorgfältigen und umfassenden Untersuchungsprozedere unterzogen werden, mit dem Ziel schnellstmöglich eine adäquate therapeutische Strategie zu etablieren.

Das häufigste und sensitivste Symptom, mit dem Patient\*innen in der Notaufnahme mit Verdacht auf akuter Herzinsuffizienz vorstellig werden, ist die (Belastungs-)Dyspnoe. Ihre Prävalenz liegt zwischen 60 und 95%. Damit einhergehend resultieren eine Vielzahl an Differentialdiagnosen, welche im klinischen Setting abgeklärt werden müssen. (108)

### 1.7.6.1 Klinisch, physikalische Untersuchung:

Neben einer genauen körperlichen Untersuchung sei auch auf die Wichtigkeit einer zielgerichteten und umfassenden Anamnese hingewiesen, im Hinblick auf das Vorliegen von provozierenden Risikofaktoren wie z.B. arterielle Hypertonie, Herz- und Lungenerkrankungen, Nierenerkrankungen, endokrinologische Erkrankungen, Infektionen, Übergewicht oder Diabetes mellitus. Einen wesentlichen Pfeiler einer jeden Patient\*innengeschichte stellt die Medikamentenanamnese dar, denn diese kann Hinweise auf vorliegende Komorbiditäten geben. Ebenso sollte nach Symptomen, wie z.B. Gewichtszunahme, Atemnot, Brustschmerzen oder periphere Ödeme gefragt und deren zeitlicher Verlauf, wenn möglich, erörtert werden. (109) In der körperlichen Untersuchung sollen die periphere Durchblutung, der venöse Füllungszustand und die periphere Temperatur beurteilt werden. Der Füllungszustand des venösen Systems wird inspektorisch anhand der Halsvenen auf das etwaige Vorliegen einer Stauung beurteilt. (97) Weiters wird auf das Vorhandensein von in Abschnitt 2.5 erwähnten Symptomen und Zeichen der akuten Herzinsuffizienz geachtet. Die häufigsten Symptome bzw. Zeichen, die hierbei beobachtet werden, sind die paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Orthopnoe und periphere Ödeme. (109) In der pulmonalen Auskultation können typischerweise pulmonale Rasselgeräusche als Zeichen der pulmonalen Stauung bzw. eines Lungenödems erfasst werden und sind ferner assoziiert mit höheren Drucken im rechten Herzen, höherem PCWP und einen niedrigeren kardialen Index. Die Spezifität und Sensitivität für die Rasselgeräusche liegen bei ungefähr 70% bzw. 60%. In der Auskultation des Herzens können ein dritter (S3) und vierter (S4) Herzton bzw. pathologische Herzgeräusche bei Herzklappenerkrankungen wahrgenommen werden. Als Gallop-Rhythmus wird ein periodisch wiederkehrender dritter oder vierter

Herzton bezeichnet. Die Spezifität und Sensitivität beim dritten Herzton liegen bei ungefähr 98% bzw. 12%. (97,109,110)

### **1.7.6.2 Laborparameter:**

In der initialen labortechnischen Untersuchung sollten Blutbild inkl. Differentialblutbild, Elektrolyte (v.a. Natrium, Kalium), Schilddrüsenparameter (TSH), Blutglukose, Nierenfunktionsparameter (eGFR, Serum-Kreatinin), Leberfunktionsparameter (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, Transaminasen), Harnstoff bzw. BUN, kardiale Troponine und natriuretische Peptide angefordert und beurteilt werden. Dies ermöglicht somit auch einen Blick auf eine mögliche simultan vorliegende Einschränkung anderer Organe. Pathologische Nieren- und Leberfunktionsparameter sind Ausdruck eines höheren Schweregrades der Erkrankung. Die kardialen Troponine können nicht nur i.R. einer myokardialen Ischämie, sondern auch i.R. einer Nierenfunktionseinschränkung erhöht sein. (6,109,111)

Die Bestimmung der natriuretischen Peptide (BNP und NT-proBNP) hat sich in der Abklärung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz etabliert. Sie dienen vorrangig zum Ausschluss der Erkrankung, wenn der aktuelle Wert unterhalb der diagnostischen Schwelle liegt (Vgl. Abschnitt 1.5.4). Diese Schwelle liegt im Setting der akuten Herzinsuffizienz bei 100 pg/mL für BNP und 300 pg/mL für NT-proBNP. So ergeben sich für die negativen prädiktiven Werte von BNP und NT-proBNP an den jeweiligen Schwellen ( $\leq 100$  pg/mL und  $\leq 300$  pg/mL) 0,94 (0,90 bis 0,96) und 0,98 (0,98 bis 1,0), sodass Werte darunter ein Vorliegen einer akuten Herzinsuffizienz unwahrscheinlich machen. Liegen Werte über der Schwelle vor, so sollte im Anschluss eine entsprechende kardiale Bildgebung durchgeführt werden, um die Diagnose zu bestätigen, da die Sensitivität in diesen Bereich abnimmt, im Gegensatz zur höheren Sensitivität im Bereich unterhalb der diagnostischen Schwelle (BNP 0,95 [95% CI 0,93 bis 0,96] und NT-proBNP 0,99 [95% CI 0,97 bis 1,00]). (6,61) In diesem Zusammenhang sei jedoch betont, dass es auch zahlreiche kardiale und nicht-kardiale Erkrankungen gibt, die zu einer Erhöhung der natriuretischen Peptide abgesehen von der Herzinsuffizienz führen, dargestellt in Tabelle 8.

<b>Kardial</b>	Herzinsuffizienz, Akutes Koronarsyndrom, Pulmonalarterienembolie, Myokarditis, Linksventrikuläre Hypertrophie, Hypertrophie oder restriktive Kardiomyopathie, Herzklappenerkrankung, Angeborene Herzerkrankungen, Atriale und ventrikuläre Tachyarrhythmien, Herzkontusion, Kardioversion/ICD-Schock, Herzchirurgische Eingriffe, Pulmonale Hypertonie
<b>Nicht-Kardial</b>	Hohes Alter, Ischämischer Schlaganfall, Subarachnoidalblutung, Nierenfunktionseinschränkung, Leberfunktionseinschränkung (v.a. Zirrhose mit Aszites), Paraneoplastische Syndrome, COPD, Schwere Infektionen (inkl. Pneumonie und Sepsis), Schwere Verbrennungen, Anämie, Schwere metabolische und hormonelle Störungen (z.B. Thyreotoxikose, diabetische Ketose)

*Table 8: kardiale und nicht-kardiale Ursachen der Erhöhung von natriuretischen Peptiden (6)*

### 1.7.6.3 Elektrokardiographie:

Die Ableitung eines 12-Kanal-EKG gehört zum Standardprozedere in Notaufnahmen. Demnach sollte auch im Falle einer akuten Herzinsuffizienz so schnell als möglich, ein solches abgeleitet werden, da es auch direkte therapeutische Konsequenzen haben kann. So können Hinweise auf eine myokardiale Ischämie (z.B. ST-Strecken-Hebungsinfarkt) oder Herzrhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmerarrhythmie, VT) erkannt und eine weitere Therapie sofort eingeleitet werden. Weitere EKG-Zeichen können Hinweise auf eine Rechts- oder Linksherzbelastung, Perimyokarditis oder ventrikuläre Hypertrophie geben. Ein normales EKG bei Patient\*innen mit akuter Herzinsuffizienz kommt selten vor. (97,103,113)

### 1.7.6.4 Bildgebung:

#### Thoraxröntgen:

Das Thoraxröntgen ist heutzutage eine ubiquitär verfügbare Untersuchungsmodalität und zählt somit zum Standardprozedere in der Abklärung der akuten Herzinsuffizienz. Mit dieser Untersuchungsmodalität können eine pulmonalvenöse Stauung, Pleuraergüsse, ein interstitielles bzw. alveoläres Lungenödem oder eine Kardiomegalie zuverlässig nachgewiesen werden. Wegweisend für das Vorhandensein eines interstitiellen Lungenödems sind sog. Kerley-B-Linien, die durch Verdickung der interlobulären Septen entstehen, wenn der PCWP einen Wert von 20 mmHg übersteigt. Ein normales

Thoraxröntgen schließt eine Herzinsuffizienz jedoch keineswegs aus, so ergibt sich in ungefähr 20% ein unauffälliger Befund. Ferner dient es jedoch auch zum Ausschluss anderer in Frage kommender Differentialdiagnosen, wie eine Pneumonie, ein Pneumothorax oder ein Lungenkarzinom. (108,111)

#### Lungensonographie:

Die Ultraschalluntersuchung der Lunge im Sinne eines Point-of-Care-Testing (POCT) kann die Diagnose der akuten Herzinsuffizienz am Krankenbett zusätzlich unterstützen. Einer randomisierten, kontrollierten Studie von Pivetta *et.al.* zufolge, kann durch Einsatz der Lungensonographie ergänzend zur körperlichen Untersuchung die diagnostische Genauigkeit, gegenüber der körperlichen Untersuchung, Thoraxröntgen und natriuretischen Peptiden in der Diagnose der akuten Herzinsuffizienz, signifikant verbessert werden. (114) Das sonographische Korrelat für die pulmonale Stauung bzw. das Lungenödem sind die sog. B-Linien. Dies sind vertikale, echogene Artefakte, die durch die Pleuralinien verursacht werden und sich atmungsabhängig bewegen. Im Falle der Stauung nimmt die Anzahl der B-Linien zu, sodass drei oder mehr B-Linien in zwei oder mehr bilateralen Interkostalräumen mit dem Befund eines Lungenödems vereinbar sind. Die Sensitivität bzw. Spezifität liegt hierbei bei 94% (95% CI 81-98%) bzw. 92% (95% CI 84-96%). Es sollten zumindest sechs Zonen sonographisch untersucht werden, um einen aussagekräftigen Befund zu generieren. Im Zuge der Lungensonographie kann aber auch ein Pleuraerguss diagnostiziert bzw. ein Pneumothorax bei erhaltenem Pleuragleiten als Ursache der Dyspnoe ausgeschlossen werden. Die Interpretation der B-Linien sollte man aber immer im klinischen Kontext unternehmen, da auch andere pulmonale Erkrankungen, wie z.B. eine Lungenfibrose, interstitielle Lungenerkrankungen oder ein ARDS mit B-Linien einhergehen können. (115,116)

#### Transtorakale Echokardiographie:

Ähnlich wie die Lungensonographie kann die Echokardiographie am Krankenbett, anhand der Dringlichkeit, durchgeführt werden. So muss bei Patient\*innen mit Verdacht auf akute Herzinsuffizienz und hämodynamische Instabilität, genauso wie bei Patient\*innen mit vermuteten lebensbedrohlichen strukturellen bzw. funktionellen kardialen Störungen, die Untersuchung sofort erfolgen. Darunter fallen z.B. mechanische Komplikationen (z.B. Ventrikelseptumdefekt oder Ventrikelruptur), akute Herzklappenvitien oder eine Aortendissektion. Bei Patient\*innen, die diese Kriterien nicht erfüllen (z.B. *de novo*

Herzinsuffizienz, unbekannte kardiale Funktion) kann eine Echokardiographie innerhalb der ersten 48 Stunden erfolgen. (6) In der Beurteilung der kardialen Struktur und Funktion werden die regionale und globale links- sowie rechtsventrikuläre Funktion, die Struktur und Funktion der Klappen, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Druckverhältnisse im linken Vorhof, das E/e'-Verhältnis und das Perikard, berücksichtigt. Des Weiteren erfolgt ein Blick auf die Vena cava inferior. Im Rahmen der akuten Herzinsuffizienz kann deren Durchmesser einerseits vergrößert sein und andererseits können die atmungsabhängigen Kaliberschwankungen aufgehoben sein. (97,111) Folgende echokardiographische Befunde können als Hinweis auf eine Pulmonalarterienembolie (PAE) gedeutet werden: Rechtsherzdilatation, rechtsventrikuläre Hypokinesie, abnormale Septumbewegungen, sekundäre Trikuspidalklappeninsuffizienz und eine Dilatation der Vena cava inferior. Es sei jedoch erwähnt, dass die Echokardiographie bei einer PAE in ungefähr 50% der Fälle normal sein kann. (115)

### **1.7.7 Therapie**

Patient\*innen mit akuter Herzinsuffizienz sind i.d.R. schwerkranke Personen, die von einer schnellen und genauen Abklärung der zugrundeliegenden Ursachen und einer adäquaten Therapie profitieren. Anhand dem in den ESC Guidelines 2016 definierten Algorithmus zum initialen Management, geht es in der initialen Phase nach Aufnahme darum, einen kardiogenen Schock bzw. eine respiratorische Insuffizienz zu erfassen und sofort zu behandeln. Liegen diese nicht vor, so erfolgt eine Abklärung über mögliche Ursachen. Man kann sich an dem englischen Akronym „CHAMP“ orientieren. Übersetzt bedeuten diese Buchstaben akutes Koronarsyndrom, hypertensiver Notfall, Arrhythmien, mechanische Komplikationen und PAE. (6) Liegt eine solche Ursache vor, so erfolgt wiederum eine spezifische Therapie, ansonsten fährt man mit dem in Abschnitt 2.6 beschriebenen Prozedere fort.

Als Ziele in der Therapie der akuten Herzinsuffizienz werden primär die Identifikation der auslösenden Faktoren und die Linderung der Symptomatik, sowie in weiterer Folge die Verbesserung des Outcomes und der Beginn bzw. die Optimierung einer adäquaten Dauertherapie verstanden. (117)

Da die häufigsten Symptome stauungsassoziiert sind, liegt der Fokus natürlich in der Verbesserung der Volumensituation, um die Symptomatik demnach zu lindern. Die am häufigsten eingesetzten Medikamentengruppen sind die Diuretika und Vasodilatoren. Als Diuretika kommen die sog. Schleifendiuretika (Wirkstoffe: Furosemid, Torasemid,

Bumetanid) zum Einsatz, werden vorrangig intravenös appliziert und führen zu einer Reduktion der Stauung, indem sie die Diurese ankurbeln und eine Vasodilatation induzieren. Eine weitere Möglichkeit die Symptomatik zu verbessern, ist der Einsatz von Vasodilatoren (Wirkstoffe: Nitroglycerin, Nitroprussid = Nitrate), vorrangig bei Patient\*innen mit akutem Lungenödem oder hypertensiver Entgleisung. Sie werden sublingual oder intravenös appliziert und ihre Wirkung beruht, bei niedriger Dosierung, auf einer Dilatation der venösen Gefäße und damit einhergehen auf einer Verringerung der kardialen Vorlast. In höheren Dosen bewirken Nitrate eine Dilatation der arteriellen Gefäße, v.a. der Herzkrankgefäße, und eine Verringerung der kardialen Nachlast. Daher können Sie auch bei Patient\*innen mit akutem Koronarsyndrom angewendet werden. (97,117)

Eine weitere häufige Komplikation der akuten Herzinsuffizienz bzw. des kardiogenen Schocks ist das respiratorische Versagen. Es ist definiert als Absinken des Sauerstoffpartialdruckes (respiratorische Partialinsuffizienz) und/oder als eine Erhöhung des Kohlendioxidpartialdruckes (respiratorische Globalinsuffizienz), jeweils in der arteriellen Blutgasanalyse gemessen. (118) Als Indikationen für eine nichtinvasive Beatmung („*non invasive Ventilation*“, NIV) nennt die ESC eine Atemfrequenz von mehr als 25 Atemzügen pro Minute und eine periphere Sauerstoffsättigung von weniger als 90% unter Raumluft. (6) Ein respiratorisches Versagen tritt v.a. bei akutem Lungenödem, aber auch beim kardiogenen Schock auf. Für die Therapie des respiratorischen Versagens stehen mehrere Optionen zur Verfügung. Initial wird mit einer Sauerstofftherapie begonnen, die via Reservoir-Maske oder Nasenbrille erfolgt. Reicht dies nicht aus, so kommt die NIV bei spontanatmenden Patient\*innen zur Anwendung. Hierbei werden als Beatmungsformen v.a. CPAP, NIPSV und HFNC eingesetzt. Im klinischen Setting wird die BiPAP, als Form der NIPSV, der CPAP bevorzugt, da hier mit einer in- und expiratorischen Druckunterstützung gearbeitet wird. Der CPAP-Modus verwendet nur eine expiratorische Druckunterstützung in Form eines PEEP. Der PEEP sorgt dafür, dass die Alveolen auch am Ende der Expiration noch geöffnet bleiben. Ferner bewirkt CPAP Beatmung eine Senkung der linksventrikulären Nachlast und kann somit das Herzminutenvolumen günstig beeinflussen. Durch den Einsatz der NIV kommt es primär zu einer verbesserten Oxygenierung und Verminderung der Atemarbeit und ferner zu einer verbesserten alveolären Ventilation und dadurch einer Reduktion der Hyperkapnie. Der HFNC-Modus setzt sich aus erwärmtem und befeuchtetem Sauerstoff, welcher mit einer Flussrate von 60 - 80 L/min in die Nase der Patient\*innen einströmt, und einem dadurch erzeugten geringen PEEP (< 5 cmH<sub>2</sub>O) zusammen. Bevorzugt wird dieser Modus bei der Entwöhnung nach mechanischer Überdruckbeatmung eingesetzt.

Die Indikation zur endotrachealen Intubation und Beatmung wird bei Nichterreichen der gewünschten Behandlungseffekte einer NIV gestellt und sollte, solange es möglich ist, hinausgezögert werden, da durch die NIV-Therapie die Notwendigkeit zur endotrachealen Intubation reduziert werden kann. (119)

In der Therapie des kardiogenen Schocks kommen verschiedene pharmakologische und nicht-pharmakologische Methoden zur Anwendung. Eine sehr häufige Komplikation des kardiogenen Schocks ist die Hypotension, was den Einsatz von Inotropie-steigernden Medikamenten und Vasopressoren notwendig macht. Dadurch kommt es einerseits zu einer Steigerung der Kontraktilität und des Auswurfes am Herzen und andererseits zu einer peripheren Vasokonstriktion. Die bekanntesten Substanzen sind Dobutamin ( $\beta$ 1-Rezeptor-Agonist), Milrinon (Phosphodiesterase-3-Inhibitor), Noradrenalin und Adrenalin (gemischte  $\alpha$ - und  $\beta$ -Agonisten) und Dopamin (Adrenorezeptor- und Dopamin-Rezeptor-Agonist). (120) Ziel dieser Interventionen ist es, den mittleren arteriellen Druck (MAD) auf über 65 mmHg zu halten, um eine adäquate Organperfusion zu gewährleisten. (121) Sollte dies nicht ausreichen, so besteht die Möglichkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung. Da insbesondere die längere Nutzung von Inotropika und Vasopressoren mit einer höheren Mortalität verbunden sind, sollte bei prolongiertem Verlauf des kardiogenen Schocks auf diese Apparaturen ausgewichen werden. Zur Verfügung stehen die intraaortale Ballonpumpe (IABP), Axialpumpen (Impella-Pumpen), ventrikuläre Unterstützungssysteme (VAD/Tandem Heart) oder eine veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (VA-ECMO). (121) Die Notwendigkeit zur Beatmungstherapie wurde im Vorhinein schon angesprochen und sollte auch im kardiogenen Schock konsequent angewendet werden.

Da es im Verlauf eines kardiogenen Schocks immer wieder zu Einschränkungen der Nierenfunktion (z.B. akutes Nierenversagen in bis zu 30% der Fälle) kommt, ist häufig der Einsatz einer Nierenersatztherapie indiziert. Weitere Indikationen für eine Nierenersatztherapie sind die Diuretikaresistenz oder ein Rechtsherzversagen. (120,121)

Abschließend sei noch auf die Wichtigkeit der konsequenten Therapie etwaiger Begleiterkrankungen hingewiesen. Häufige Komorbiditäten sind arterielle Hypertonie, KHK, Vorhofflimmerarrhythmie, COPD, Anämie, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, schlafbezogene Atemstörungen, Übergewicht bzw. Adipositas und Depression. Ein weiterer wichtiger Faktor im Hinblick auf Begleiterkrankungen ist das Problem der Polypharmazie. Einerseits reduziert dieser Umstand die Patient\*innencompliance und andererseits bergen die verschiedenen Medikamente ein hohes

Interaktionsrisiko, was sich nachteilig auf den Zustand der Patient\*innen und auf die Herzinsuffizienztherapie auswirkt. (122)

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Hypothese**

Beobachtungen in der klinischen Routine ergaben, dass der überwiegende Anteil der kardial dekompensierten Patient\*innen eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von  $< 50\%$  aufweist. Dem gegenüber stehen jedoch Meinungen und Ergebnisse von internationalen Studien, wonach die Prävalenz der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) bei ungefähr  $50\%$  liegt. Diese Tatsache widerspricht auf frappierende Art und Weise den klinischen Beobachtungen. Unsere Studienhypothese lautet daher, dass die Prävalenz der HFpEF bei Patient\*innen mit dekompensierter Herzinsuffizienz bei weniger als  $50\%$  liegt.

### **2.2 Ethik**

Die vorliegende Studie mit der EK-Nummer 32-087 ex 19/20, wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz in einem positiven Votum vom 27. Februar 2020 zur Durchführung freigegeben.

### **2.3 Studiendesign**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Datenanalyse von Patient\*innen mit Symptome und Zeichen der dekompensierten Herzinsuffizienz, welche über die Notaufnahme der klinischen Abteilung für Innere Medizin am Universitätsklinikum Graz, im Zeitraum von August 2018 bis einschließlich Juli 2019, aufgenommen wurden. Die daraus gewonnen Daten wurden zur Erstellung einer Querschnittsstudie (Prävalenzstudie) herangezogen, welche die Anteile der jeweiligen Herzinsuffizienzgruppen, anhand der Angabe der LVEF, darstellt. Des Weiteren wurden Wetterdaten für den genannten Zeitraum, über die österreichische Zentralanstalt für Meteorologie und Geodynamik (ZAMG) bezogen, um eine Analyse über den zeitlichen Verlauf der dekompensierten Herzinsuffizienz und die Korrelation mit meteorologischen Parametern vorzunehmen.

## 2.4 Fallzahlplanung

Beobachtungen zu Folge liegt das tägliche Patient\*innenaufkommen in der Notaufnahme bei ungefähr 80 Personen pro Tag, wovon im Durchschnitt drei Mal die Diagnose „dekompensierte Herzinsuffizienz“ gestellt wird. Somit ergeben sich jährlich ungefähr 30.000 aufgenommene Patient\*innen, wovon wiederum zirka 1.500 die Diagnose „dekompensierte Herzinsuffizienz“ aufweisen.

## 2.5 Einschlusskriterien

In die Studie wurden alle Patient\*innen, die mit Symptomen und Zeichen einer Herzinsuffizienz (siehe Tabelle 4) in der Notaufnahme vorstellig wurden, eingeschlossen. Aufnahmeprotokolle der Notaufnahme, bei denen weder Symptome noch Zeichen einer Herzinsuffizienz dokumentiert wurden, die wohl aber Auffälligkeiten in der transthorakalen Echokardiographie und ein erhöhtes NT-proBNP zeigten und den klinischen Eindruck einer dekompensierten Herzinsuffizienz erweckten, wurden im Sinne des Vier-Augen-Prinzip von einem/einer Facharzt/Fachärztin erneut begutachtet und bei zutreffenden Kriterien eingeschlossen.

## 2.6 Ausschlusskriterien

In der Studienvorbereitung wurden keine expliziten Ausschlusskriterien definiert. Patient\*innen, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden in der Datenerhebung nicht berücksichtigt.

## 2.7 Datenerhebung

Im Zuge der Datenerhebung wurde auf Behandlungsprotokolle, Befunde von Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren der jeweiligen Patient\*innen, welche die Einschlusskriterien erfüllten, zurückgegriffen. Alle Patient\*innen wurden mit einer ID versehen und anonymisiert in einer Datenbank angelegt. Dabei wurden folgende Daten aufgenommen und in eine Datenbank übertragen:

- Patient\*innen-ID
- Geschlecht

- Alter
- Aufnahmedatum
- Vorstellungsgrund (stichwortartig)
- Klinische Zeichen der Herzinsuffizienz
- Ort der Hospitalisation
- Verabreichung eines intravenösen Diuretikums
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in der transthorakalen Echokardiographie oder vergleichbaren bildgebenden Verfahren ein Jahr vor bis ein Jahr nach Aufnahme
- NT-proBNP-Spiegel bei Ereignis und innerhalb der letzten sechs Monate in der Einheit [pg/ml]
- Glomeruläre Filtrationsrate in der Einheit [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] nach CKD-EPI-Formel

In einer separaten Datenbank wurde die Anzahl der Aufnahmen in der Notaufnahme pro Tag eingetragen, um daraus einen monatlichen sowie jährlichen Überblick zu geben und in weiterer Folge die Prävalenz, aus der Anzahl der dekompensierten Herzinsuffizienzen im Verhältnis zur Gesamtanzahl der Aufnahmen, zu berechnen. Die Wetterdaten, die von der österreichischen Zentralanstalt für Meteorologie und Geodynamik (ZAMG) zur Verfügung gestellt wurden, beinhalteten folgende Messwerte:

- Die Nummer der Klimastation (i.d.F. Graz-Universität)
- Datum der Messung
- Maximum der Lufttemperatur ( $t_{\max}$ ) gemessen um 19 Uhr Vortag - 19 Uhr MEZ in der Einheit Grad Celsius [°C]
- Minimum der Lufttemperatur ( $t_{\min}$ ) gemessen um 19 Uhr Vortag - 19 Uhr MEZ in der Einheit Grad Celsius [°C]
- Mittlere relative Feuchte in der Einheit [%]
- Niederschlagsmenge gemessen um 7 Uhr – 7 Uhr MEZ Folgetrag in der Einheit Millimeter [mm]
- Mittlere Windstärke in der Einheit Kilometer pro Stunde [km/h]
- Tagessonnenscheindauer in der Einheit Stunden [h]
- Mittlerer Luftdruck in der Einheit hekto Pascal [hPa]

Die Vollständigkeit und Richtigkeit der gesammelten Daten in den Datenbanken wurden von fachärztlicher Seite zusätzlich überprüft und zur statistischen Auswertung freigegeben.

## 2.8 Statistische Analyse

Felder mit fehlenden Daten wurden für die weitere statistische Auswertung freigelassen und nicht weiter berücksichtigt. Für die statistische Datenanalyse wurden die gesamten gesammelten, personenbezogenen Daten pseudonymisiert in eine Datenbank übertragen und abgespeichert. Die statistische Datenanalyse wurde mit den Programmen IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corporation, Armonk/New York, United States of America) und Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond/Washington, United States of America) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert  $< 0,05$  festgelegt. Um die Variablen Alter, LVEF, eGFR und NT-proBNP bei Ereignis auf Normalverteilung zu prüfen, wurden Q-Q-Diagramme angefertigt. Um normalverteilte quantitative Variablen zu testen, wurde das parametrische Testverfahren *t-Test für unabhängige Stichproben* gewählt. Nicht-normalverteilte quantitative Variablen wurden mit dem *Mann-Whitney-U-Test*, einem nicht-parametrischen Testverfahren, untersucht. Statistische Analysen mit qualitativen Variablen wurden mit Hilfe *Kreuztabellen* und dem *Chi-Quadrat-Test* durchgeführt.

## 3 Ergebnisse und Resultate

### 3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurde im Zeitraum von August 2018 bis Juli 2019 32.028 Personen an der Notaufnahme des LKH-Universitätsklinikum Graz aufgenommen, wovon nach unserer Definition 1.248 Personen die Kriterien einer dekompensierten Herzinsuffizienz erfüllten, woraus sich eine Prävalenz von 3,9% errechnete.

In diese Studie wurden somit 1.248 Patient\*innen eingeschlossen, wovon 625 Frauen (50,1%) und 623 Männer (49,9%) waren. Das mittlere Alter in der Studienpopulation war  $79,7 \pm 9,9$  Jahre und die Gruppe der Frauen war mit  $82,3 \pm 9,1$  Jahren signifikant älter als die Gruppe der Männer mit  $77,0 \pm 9,9$  Jahren ( $p < 0,001$ ). Die älteste Person war zum Zeitpunkt der Aufzeichnungen 100 und die jüngste 24 Jahre. Aufgeteilt auf die LVEF-Kategorien war das mittlere Alter in den Gruppen HF<sub>r</sub>EF  $76,3 \pm 9,4$  Jahre, HF<sub>m</sub>rEF  $79,5 \pm 9,6$  Jahre und HF<sub>p</sub>EF  $78,6 \pm 9,4$  Jahre. Die Gruppen HF<sub>m</sub>rEF und HF<sub>p</sub>EF waren gegenüber der Gruppe HF<sub>r</sub>EF signifikant älter ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,002$ ). Zwischen HF<sub>m</sub>rEF und HF<sub>p</sub>EF ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ).

Von den 1.248 eingeschlossenen Patient\*innen wiesen 866 (69,4%) eine dokumentierte LVEF in der Krankengeschichte auf, davon 384 Frauen (44,3%) und 482 Männer (55,7%). Von diesen 866 Personen, wiesen 652 eine numerisch dokumentierte LVEF (Variable LVEF in [%]) und 214 eine alphabetisch dokumentierte LVEF auf. Unter den Personen mit numerisch dokumentierter LVEF betrug die mittlere LVEF  $42,6 \pm 14,7\%$ . Frauen wiesen mit  $47,9 \pm 13,6\%$  eine signifikant bessere LVEF auf als Männer mit  $38,7 \pm 14,1\%$  ( $p < 0,001$ ). Von den 866 Patient\*innen mit gemessener LVEF wiesen 376 eine HFpEF (43%), 290 eine HFrEF (34%) und 200 eine HFmrEF (23%) auf. Somit ergab sich für die dekompenzierte Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) eine Prävalenz von 1,2%. Die mittlere LVEF in der HFpEF-Gruppe war  $57,1 \pm 6,2\%$ , in der HFrEF-Gruppe  $26,9 \pm 7,0\%$  und in der HFmrEF-Gruppe  $43,5 \pm 2,8\%$ . Betrachtet man die Nierenfunktion, so fällt auf, dass Patient\*innen mit einer eGFR von 60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup> tendenziell eine höhere LVEF hatten als jene mit einer eGFR von 15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $43,8 \pm 14,8\%$  vs.  $40,3 \pm 16,1\%$ ,  $p > 0,05$ ).

Insgesamt wurden bei 1.070 Patient\*innen Messungen des NT-proBNP-Spiegels bei Aufnahme vorgenommen und dokumentiert. Der mediane NT-proBNP-Spiegel in dieser Gruppe war 4.062 pg/ml mit einem Interquartilsabstand (IQA) von 1.758 bis 9.132 pg/ml. Der höchste gemessene Wert betrug 236.775 pg/ml und der niedrigste 37 pg/ml. Zwischen Frauen und Männern ergab sich kein signifikanter Unterschied (Median 3.775 [IQA, 1.674-8.393 pg/ml] vs. 4.419 [IQA, 1.822 – 10.267 pg/ml],  $p > 0,16$ ). Die NT-proBNP-Spiegel verteilten sich in den LVEF-Kategorien folgendermaßen: HFrEF (Median 7.216 [IQA, 3.502-16.485 pg/ml]), HFmrEF (Median 4.305 [IQA, 2.085-8.707 pg/ml]) und HFpEF (Median 2.982 [IQA, 1.388-6.702 pg/ml]). Signifikante Unterschiede konnten in allen Vergleichen der Gruppen zueinander festgestellt werden. Verglichen mit der HFrEF-Gruppe war der NT-proBNP-Spiegel in den Gruppen HFmrEF und HFpEF signifikant niedriger ( $p < 0,001$  in beiden Fällen). Auch die HFpEF-Gruppe wies, verglichen mit der HFmrEF-Gruppe, ebenfalls einen signifikant niedrigeren Spiegel auf ( $p = 0,002$ ).

In 1.245 Fällen wurden Messungen des eGFR-Spiegels unternommen und dokumentiert. Der mittlere eGFR-Spiegel betrug  $48,0 \pm 22,3$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Der höchste gemessene Wert betrug 126,9 und der niedrigste 3,70 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Verglichen mit Frauen, wiesen Männer eine signifikant bessere Nierenfunktion auf ( $51,3 \pm 23,5$  vs.  $44,5 \pm 20,4$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). Unter den LVEF-Kategorien verteilte sich die Nierenfunktion folgendermaßen: HFrEF ( $46,7 \pm 23,0$ ), HFmrEF ( $46,9 \pm 18,9$ ) und HFpEF ( $49,2 \pm 22,8$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ( $p > 0,05$ ).

<b>Charakteristika</b>	<b>Gesamt- kollektiv (n=1248)</b>	<b>Pat. mit LVEF (n=866)</b>	<b>HFpEF (n=376, 43%)</b>	<b>HFmrEF (n=200, 23%)</b>	<b>HFrEF (n=290, 34%)</b>	<b>Frauen (n=625, 50,1%)</b>	<b>Männer (n=623, 49,9%)</b>
Alter (MW ± SA [a])	79,7 ± 9,9	78,1 ± 9,6	78,6 ± 9,4	79,5 ± 9,6	76,3 ± 9,4	82,3 ± 9,1	77,0 ± 9,9
LVEF (MW ± SA [%])	-	42,6 ± 14,7	57,1 ± 6,2	43,5 ± 2,8	26,9 ± 7,0	47,9 ± 13,6	38,7 ±14,1
NT-proBNP bei Ereignis (Median & IQA [pg/ml])	4062 (1758 – 9132)	4426 (1959 – 10102)	2982 (1388 – 6702)	4305 (2085 – 8707)	7216 (3502 – 16485)	3775 (1674 – 8393)	4419 (1822 – 10267)
eGFR (MW ± SA [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ])	48,0 ± 22,3	47,3 ± 22,1	49,2 ± 22,8	46,9 ± 18,9	46,7 ± 23,0	51,3 ± 23,5	44,5 ± 20,4
<b>Herzinsuffizienz- Zeichen</b>							
Beinödeme	779 (62,4%)	544 (62,8%)	233 (62,1%)	133 (66,5%)	178 (61,2%)	373 (59,7%)	406 (65,2%)
Pulmonale Stauung	697 (55,8%)	490 (56,6%)	197 (52,3%)	118 (59,0%)	175 (60,5%)	360 (57,6%)	337 (54,1%)
Pleuraerguss	738 (59,1%)	520 (60,0%)	209 (55,5%)	117 (58,5%)	194 (67,0%)	368 (58,9%)	370 (59,4%)
Rasselgeräusche	510 (40,9%)	337 (38,9%)	156 (41,3%)	79 (39,5%)	102 (35,4%)	248 (39,7%)	262 (42,1%)
i.v. Diuretikum- Gabe	578 (46,3%)	409 (100%)	165 (43,9%)	100 (50,0%)	144 (49,7%)	285 (45,6%)	293 (47,0%)

**Tabelle 9:** Baseline-Charakteristika des gesamten Studienkollektives  
MW: Mittelwert; SA: Standardabweichung; IQA: Interquartilabstand

<b>eGFR- Stadien [ml/min/1,73m<sup>2</sup>]</b>	<b>&lt; 15</b>	<b>15 - 29</b>	<b>30 - 44</b>	<b>45 - 59</b>	<b>60 - 89</b>	<b>≥ 90</b>	
LVEF (MW ± SA [%])	42,1 ± 14,7	40,3 ± 16,1	41,8 ± 14,1	43,0 ± 13,1	43,8 ± 14,8	43,1 ± 17,9	
NT-proBNP (Median + IQA [pg/ml])	34304 (19236- 70013)	8452 (4165- 22441)	4616 (2230- 9695)	3655 (1770- 6644)	2213 (1041- 4530)	1572 (946- 2911)	

**Tabelle 10:** LVEF und NT-proBNP-Spiegel des Gesamtkollektives in Abhängigkeit der eGFR-Stadien eingeteilt

## 3.2 Grafische Darstellung der Studienergebnisse

### 3.2.1 Test der Variablen auf Normalverteilung

Um später die geeigneten statistischen Tests für das Rechnen mit den Variablen anwenden zu können, wurden die interessierenden Variablen (Alter, LVEF, NT-proBNP bei Ereignis, eGFR) grafisch mittels Q-Q-Diagrammen auf Normalverteilung untersucht.

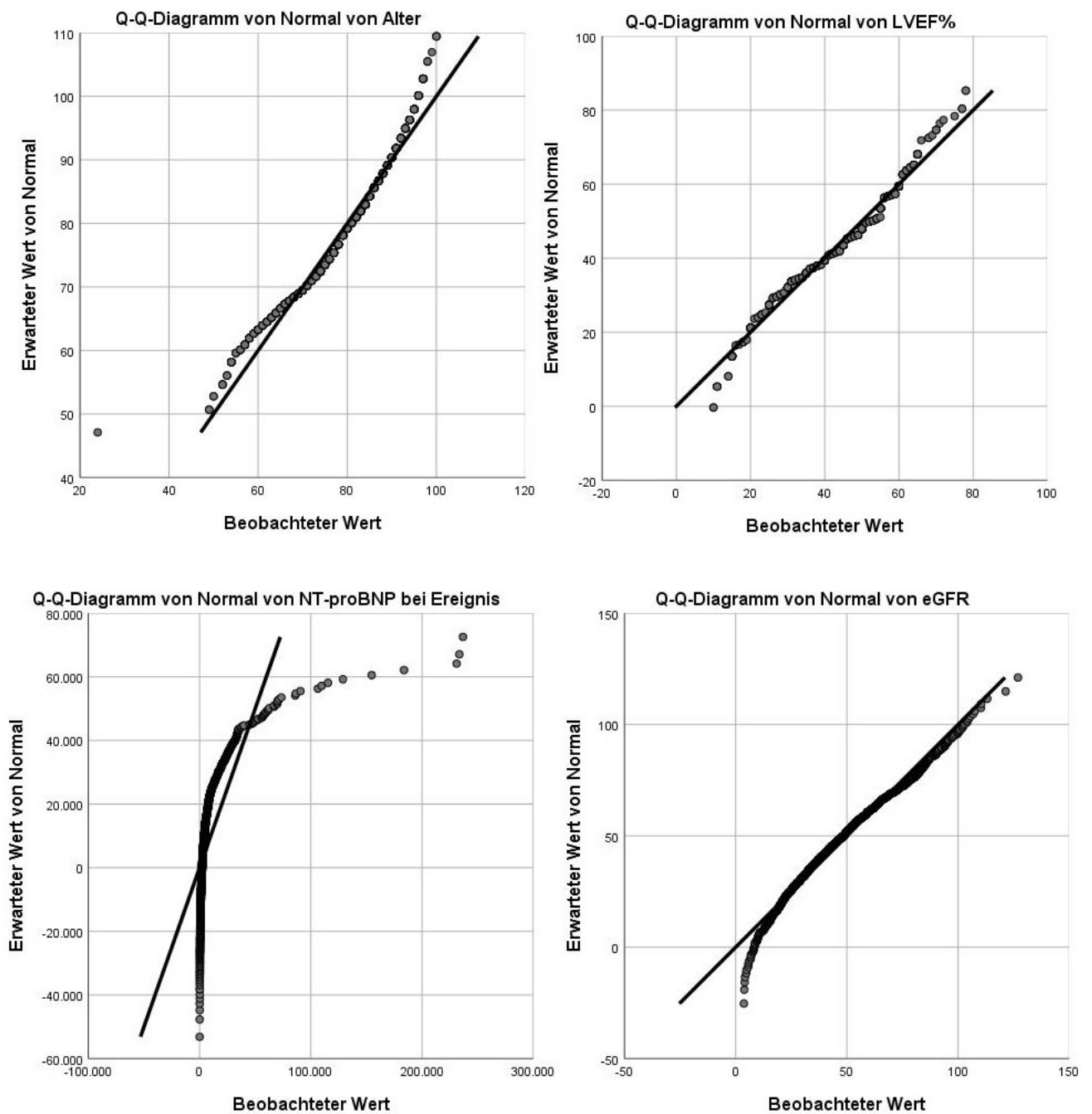
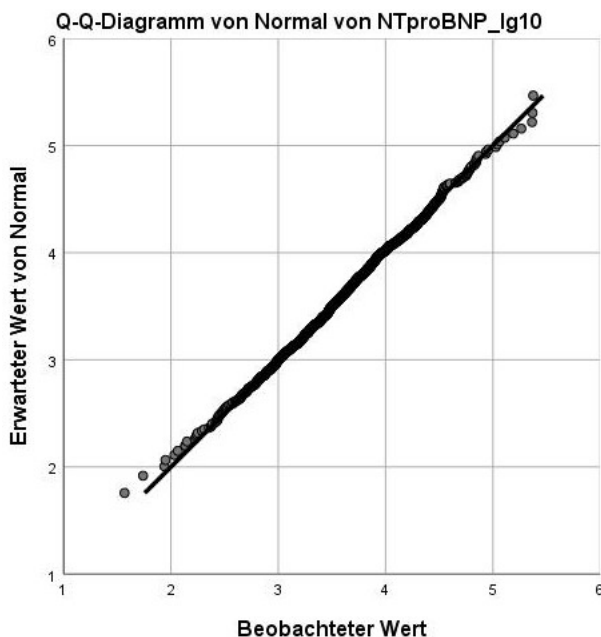


Abbildung 3: Q-Q-Diagramme zu Veranschaulichung der Normalverteilung der Variablen

Wie auf Abbildung 3 dargestellt, kann man für die Variablen Alter, LVEF und eGFR Normalverteilung annehmen, für die Variable NT-proBNP bei Ereignis jedoch nicht. Die Variable NT-proBNP bei Ereignis wurde sodann logarithmiert, um für die Daten einerseits eine Normalverteilung zu demonstrieren und andererseits die Daten v.a. für die spätere grafische Darstellung anschaulicher zu machen, was auf Abbildung 4 gezeigt wird.



**Abbildung 4:** Q-Q-Diagramm der Variable NT-proBNP\_lg10 nach logarithmischer Umformung lg: Zehner-Logarithmus

### 3.2.2 Häufigkeitsverteilung der dekompensierten Herzinsuffizienzen nach der Ejektionsfraktion, dem Geschlecht und dem Alter

Wie schon in Abschnitt 4.1 erwähnt, wiesen 866 (69,4%) von 1.248 Personen eine dokumentierte LVEF auf, davon waren mit 55,7% (N=482) signifikant mehr Männer als Frauen (44,3%, N=382) mit einer LVEF dokumentiert worden ( $p < 0,001$ ). Unter den Herzinsuffizienzgruppen nahm die HFpEF-Gruppe anteilmäßig den größten Platz mit 43% (N=376), gefolgt von der HFrEF-Gruppe mit 34% (N=290) und der HFmrEF-Gruppe (N=200). Betrachtet man die Herzinsuffizienzgruppen getrennt für die Untergruppen des Geschlechts, so fanden sich mit HFpEF 57,4% Frauen (N=216) und 42,6% Männer (N=160), mit HFrEF 25,2% Frauen (N=73) und 74,8% Männer (N=217) und bei HFmrEF 47,5% Frauen (N=95) und 52,5% Männer (N=105).

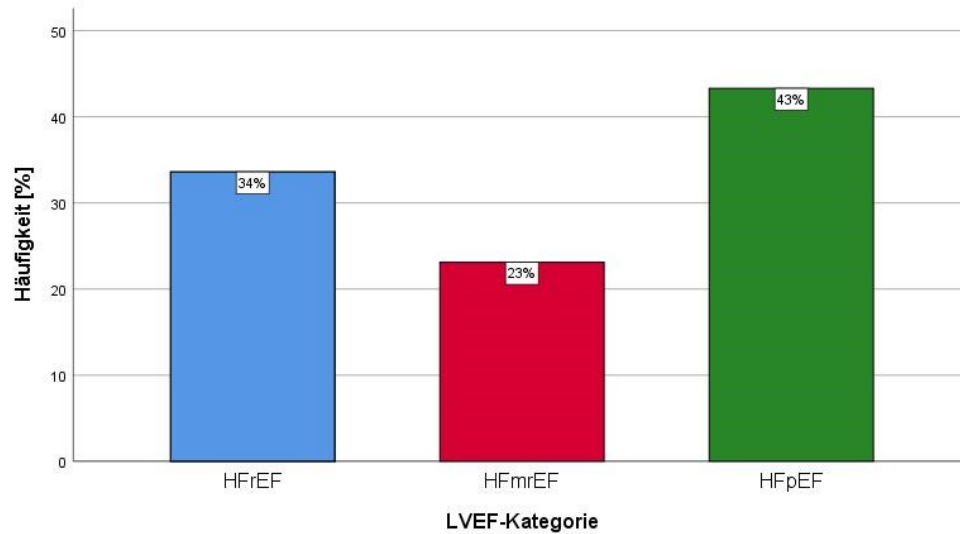


Abbildung 5: Balkendiagramm der Häufigkeitsverteilung der Subgruppen der Herzinsuffizienz in Abhängigkeit der LVEF

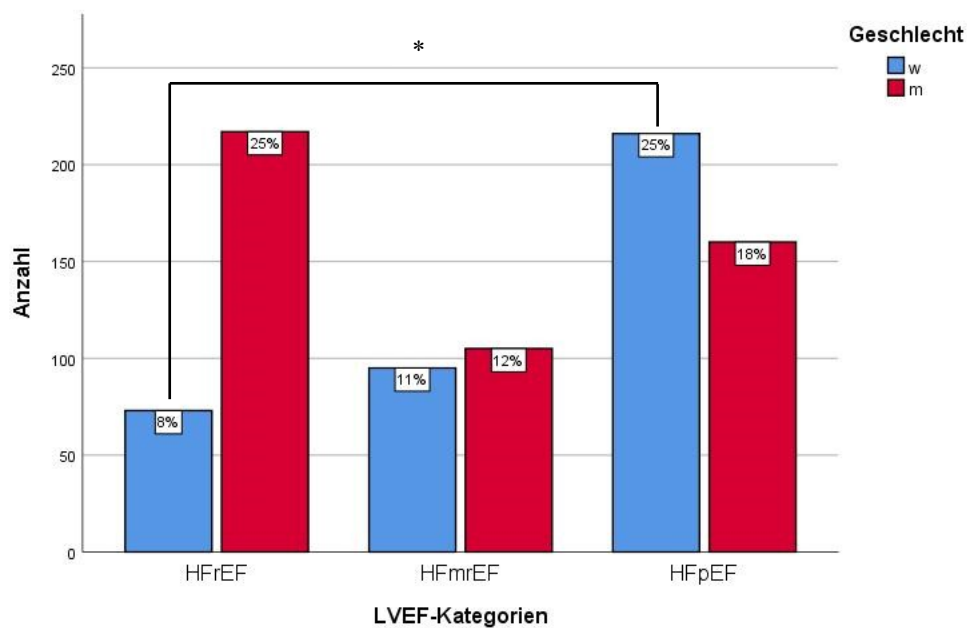
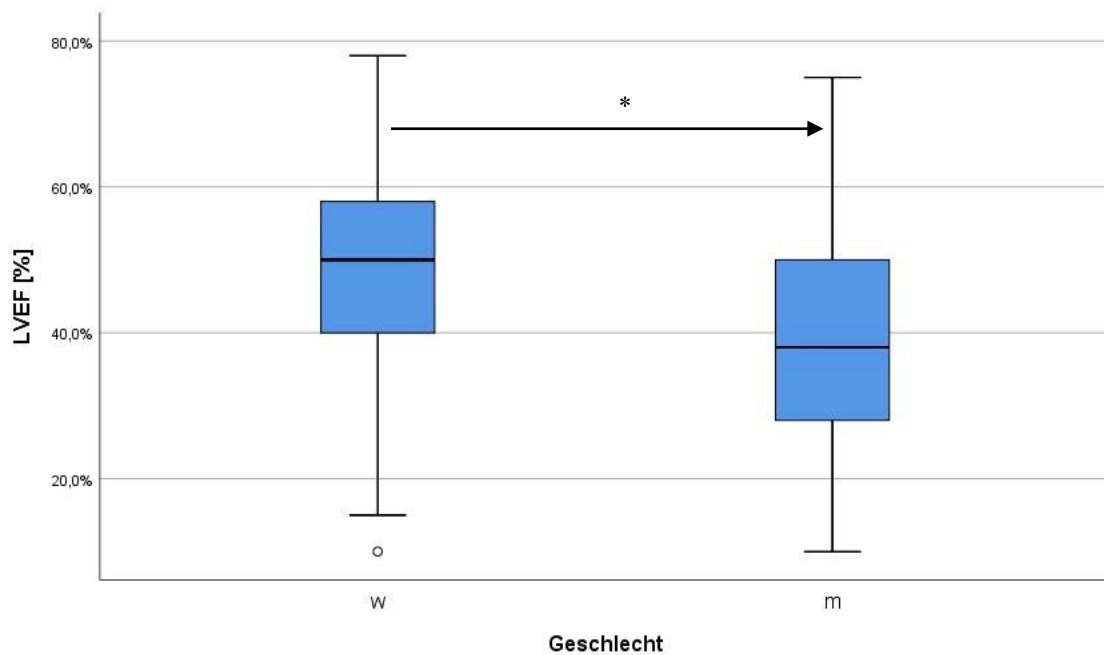


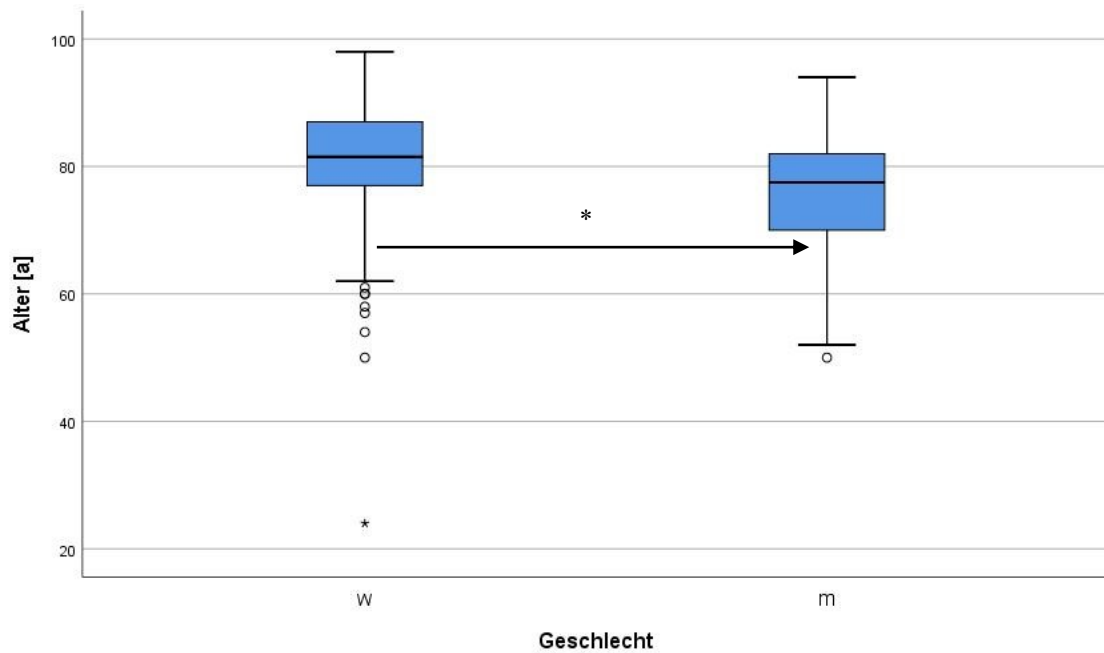
Abbildung 6: Gruppierendes Balkendiagramm der Häufigkeitsverteilung der Subgruppen der Herzinsuffizienz in Abhängigkeit der LVEF und stratifiziert nach dem Geschlecht (\* kennzeichnet den signifikanten Unterschied); HFpEF-Gruppe mit signifikant mehr Frauen (57%) im Gegensatz zu HFref-Gruppe (25%)

Aus der Studie ging ferner hervor, dass Frauen eine signifikant bessere LVEF im Gegensatz zu Männern aufwiesen ( $p < 0,001$ ). So lag die mittlere LVEF bei Frauen bei  $47,9 \pm 13,6\%$  und bei Männern  $38,7 \pm 14,1\%$ . Die mittlere LVEF in der HFpEF-Gruppe lag bei  $57,1 \pm 6,2\%$ , in der HFmrEF-Gruppe bei  $43,5 \pm 2,8\%$  und schließlich in der HFref-Gruppe bei  $26,9 \pm 7,0\%$ . Unter den Personen mit einer numerisch verfügbaren LVEF betrug die im Kollektiv übergreifende LVEF  $42,6 \pm 14,7\%$ .

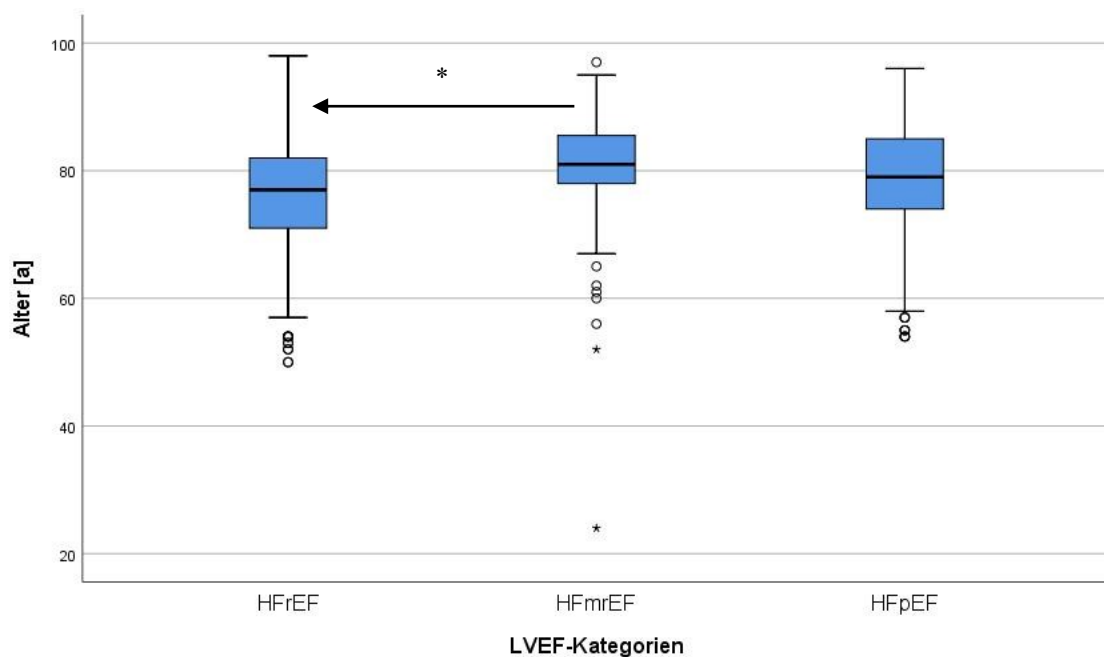


**Abbildung 7:** Boxplot: Darstellung des signifikanten (\*) LVEF-Unterschiedes zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht

Das mittlere Alter im Studienkollektiv betrug  $79,7 \pm 9,9$  Jahre, wobei sich zeigte, dass Frauen signifikant älter waren als Männer ( $p < 0,001$ ). So betrug das durchschnittliche Alter in der Gruppe der Frauen  $82,3 \pm 9,1$  Jahre, während Männer im Schnitt mit  $77,0 \pm 9,9$  Jahren deutlich jünger waren. Vergleicht man die LVEF-Kategorien untereinander, so stellt die HFrEF-Gruppe die jüngste Gruppe mit  $76,3 \pm 9,4$  Jahren dar. Die älteste Gruppe bildete die HFmrEF-Gruppe mit einem durchschnittlichen Alter von  $79,5 \pm 9,6$  Jahren, dazwischen lag die HFpEF-Gruppe mit durchschnittlich  $78,6 \pm 9,4$  Jahren. Verglichen zur HFrEF-Gruppe waren die HFmrEF- und HFpEF-Gruppen signifikant älter ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,002$ ). Zwischen HFmrEF und HFpEF war der Unterschied nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

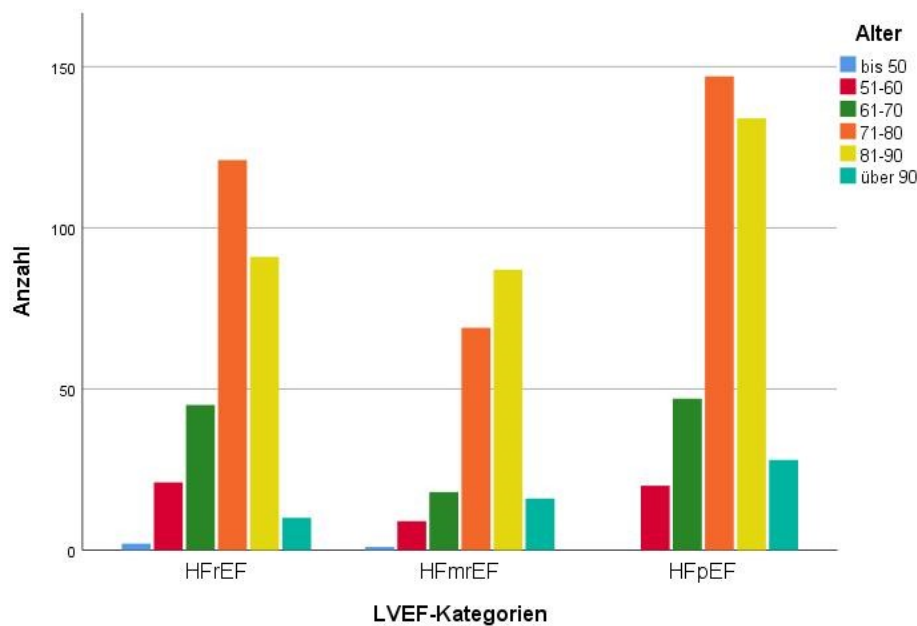


**Abbildung 8:** Boxplot: Darstellung des signifikanten (\*) Altersunterschiedes zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht



**Abbildung 9:** Boxplot: Darstellung der signifikanten (\*) Altersunterschiede zwischen den abgebildeten LVEF-Kategorien

Auf der Abbildung 10 sind, die zu Beginn definierten, Altersgruppen entsprechend der jeweiligen LVEF-Kategorie aufgetragen. Zu erkennen ist, dass die Gruppen der 71-80 und der 81-90 Jährigen in allen drei LVEF-Gruppen den maßgeblichen Anteil der Patient\*innen ausmachen.



*Abbildung 10: Gruppieretes Balkendiagramm: Darstellung der definierten Altersgruppen in Abhängigkeit der LVEF-Kategorien*

### 3.2.3 Verteilung der dekompensierten Herzinsuffizienzen im zeitlichen Verlauf

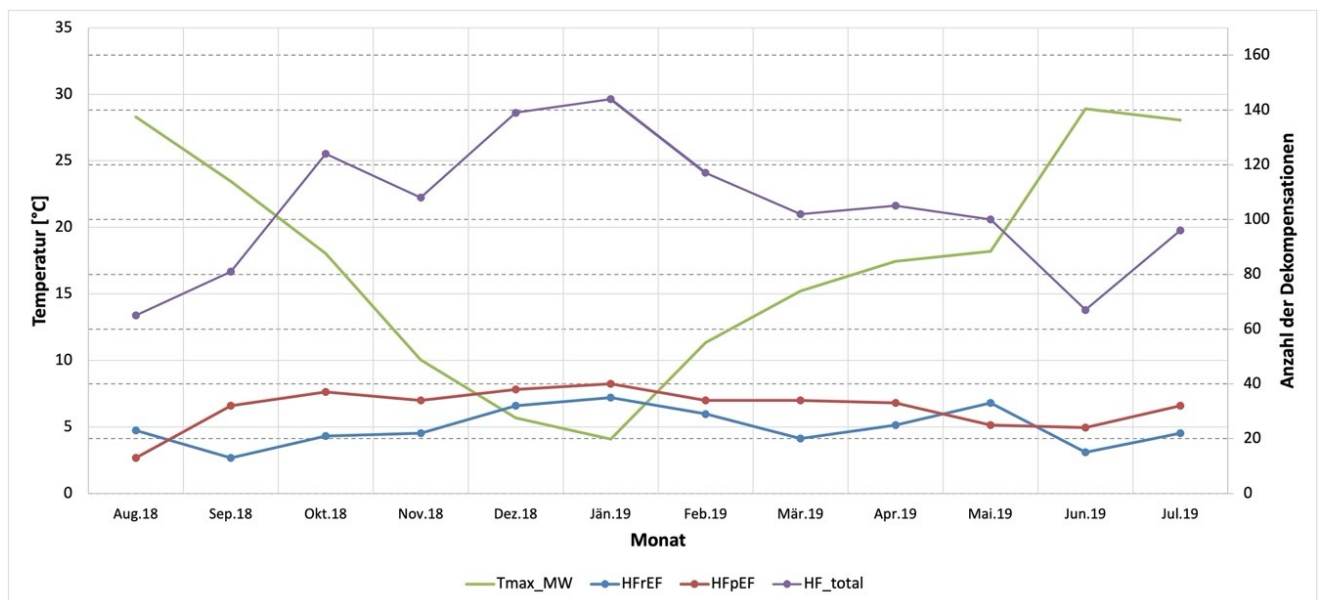
Im Zuge der Datenerhebung fiel auf, dass die Anzahl an kardialen Dekompensationen in den Wintermonaten steil anstieg. Dieser Umstand warf die Vermutung auf, dass es einen Zusammenhang mit den niedrigen Temperaturen geben könnte. So wurden im weiteren Verlauf Wetterdaten von der österreichischen Zentralanstalt für Meteorologie und Geodynamik (ZAMG) akquiriert und den dekompensierten Herzinsuffizienzen im zeitlichen Verlauf (August 2018 bis Juli 2019) gegenübergestellt. Zusätzlich wurden die dekompensierten Herzinsuffizienzen, die pro Tag im untersuchten Zeitraum in der Notaufnahme aufgenommen wurden, in die jeweiligen LVEF-Kategorien (HFReEF und HFpEF) aufgeteilt, um auch hier nach Unterschieden zu suchen. Für die Kurven wurden die absoluten Zahlen der dekompensierten Herzinsuffizienzen in der jeweiligen LVEF-Kategorie mit dem Mittelwert der Maximaltemperatur an dem entsprechenden Tag gegenübergestellt. Abbildung 11 zeigt ein Liniendiagramm, in dem der zeitliche Verlauf aller dekompensierten Herzinsuffizienzen und die der Subgruppen HFpEF und HFReEF dem zeitlichen Verlauf des Mittelwertes der Maximaltemperatur gegenübergestellt wurde. Man kann hier deutlich erkennen, dass der Monat Jänner 2019, derjenige mit den tiefsten Temperaturen im beobachteten Zeitraum war und hier auch die meisten dekompensierten

Herzinsuffizienzen in der HFrEF- und der HFpEF-Gruppe, sowie in der Summe aller LVEF-Kategorien (HFrEF, HFmrEF, HFpEF; N=144), in der Notaufnahme aufgenommen wurden. Im August 2018 wurden die wenigsten dekompensierten Herzinsuffizienzen (N=65) im Beobachtungszeitraum verzeichnet. Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die Summe aller Besucher in der Notaufnahme, sowie über die Summe der erfassten dekompensierten Herzinsuffizienzen in dem jeweiligen gescreenten Monat. Zusätzlich enthält Tabelle 11 die Prävalenz der dekompensierten Herzinsuffizienz in der Notaufnahme im genannten Zeitraum, welche sich auf 3,9% belief.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurde der Verlauf der Maximaltemperaturen in Dezilen aufgeteilt. Um die vorhin erwähnte Vermutung, wonach die dekompensierte Herzinsuffizienz an Tagen mit tiefen Temperaturen häufiger vorkam, zu analysieren, wurde die erste mit der zehnten Dezile verglichen. In der ersten Dezile wurden 102 dekompensierte Herzinsuffizienzen erfasst und in der zehnten Dezile lediglich 73. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied und die Vermutung konnte somit rechnerisch bestätigt werden ( $p = 0,026$ ). Auch für die LVEF-Untergruppen HFrEF und HFpEF wurde, anhand des Kurvenverlaufes in Abbildung 11, eine Analyse hinsichtlich des Zusammenhanges mit dem Temperaturverlauf durchgeführt. In beiden Fällen zeigte sich ein signifikanter, umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen der Temperatur und der Prävalenz von HFrEF ( $p$  für linear-zu-linear = 0,003) sowie von HFpEF ( $p$  für linear-zu-linear = 0,002).

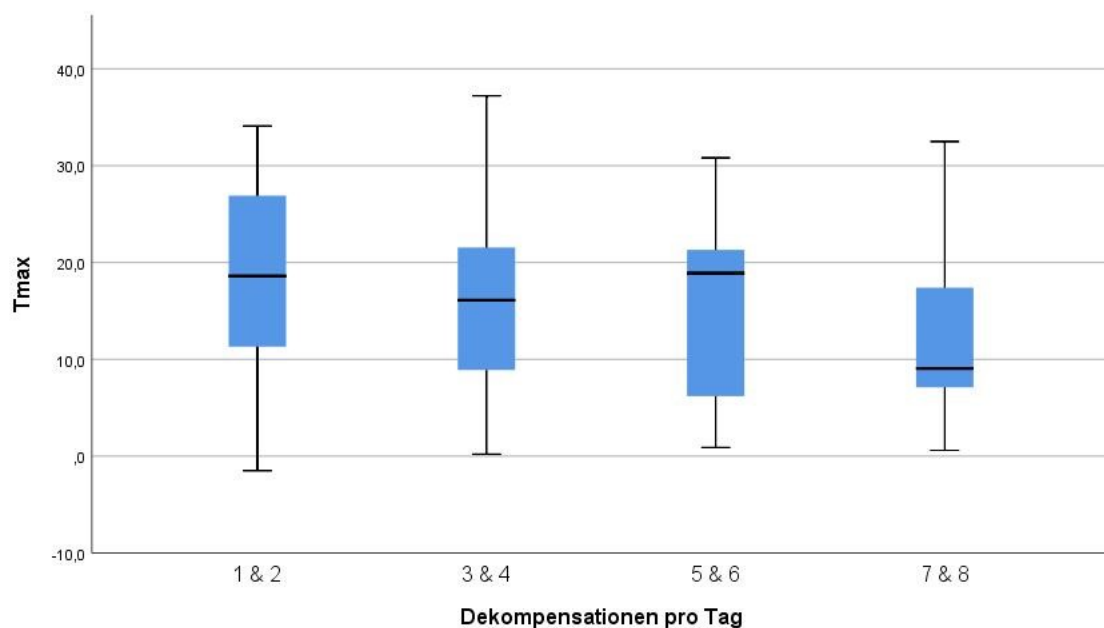
Monat	gesamte Besucher*innenanzahl	davon dekompensiert	Prävalenz
August 2018	2551	65	2,5%
September 2018	2449	81	3,3%
Oktober 2018	2608	124	4,8%
November 2018	2537	108	4,3%
Dezember 2018	2667	139	5,4%
Jänner 2019	2848	144	5,1%
Februar 2019	2627	117	4,5%
März 2019	2756	102	3,7%
April 2019	2838	105	3,7%
Mai 2019	2715	100	3,7%
Juni 2019	2651	67	2,5%
Juli 2019	2781	96	3,5%
<b>Gesamt</b>	<b>32028</b>	<b>1248</b>	<b>3,9%</b>

*Tabelle 11: Monatsübersicht der Gesamtanzahl von Besucher\*innen der Notaufnahme und die davon dekompensierten, zusammengefasst zur Monats- und Jahresprävalenz*



*Abbildung 11: Liniendiagramme: Zeitlicher Verlauf des Temperaturprofils und der Anzahl an dekompensierten Herzinsuffizienzen. Gegenüberstellung von HFrEF, HFpEF und der Gesamtanzahl an dekompensierten Herzinsuffizienzen mit dem Temperaturverlauf Tmax\_MW: Mittelwert der täglichen Maximaltemperatur; HF\_total: Gesamtanzahl an dekompensierten Patient\*innen*

In Abbildung 12 ist die durchschnittliche Verteilung der dekompenzierten Herzinsuffizienzen pro Tag in Bezug auf die tägliche Maximaltemperatur anhand einer Boxplot-Grafik illustriert. Auf der y-Achse ist die tägliche Maximaltemperatur als  $T_{max}$  in der Einheit  $[^{\circ}C]$  aufgetragen. Auf der x-Achse wurden die täglichen dekompenzierten Herzinsuffizienzen zu Gruppen zusammengefasst. Die Tage, an denen keine dekompenzierten Herzinsuffizienzen registriert wurden, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Im Beobachtungszeitraum wurden maximal acht dekompenzierte Herzinsuffizienzen täglich verzeichnet. Demnach definierten wir vier Gruppen mit eins und zwei täglichen dekompenzierten Herzinsuffizienzen, drei und vier, fünf und sechs, sowie sieben und acht täglichen dekompenzierten Herzinsuffizienzen. An der Grafik lässt sich weiter erkennen, dass an Tagen mit einer hohen Zahl an dekompenzierten Herzinsuffizienzen (z.B. Gruppe „7 & 8“), die tägliche Maximaltemperatur wesentlich geringer war als im Vergleich zu Tagen mit wenigen dekompenzierten Herzinsuffizienzen (z.B. Gruppe „1 & 2“ oder „3 & 4“).



**Abbildung 12:** Boxplot: Darstellung der durchschnittlichen Verteilung von dekompenzierten Herzinsuffizienzen pro Tag mit der Maximaltemperatur

Den eben erläuterten Sachverhalt drückt auch Abbildung 13 aus. In einem gruppierten Balkendiagramm wurde auf der x-Achse die Anzahl der täglichen dekompenzierten Herzinsuffizienzen und auf der y-Achse wie oft diese in Abhängigkeit von der täglichen Maximaltemperatur vorkamen, aufgetragen. Im Unterschied zu Abbildung 12 wurden die täglichen Maximaltemperaturen hier in Quartilen, in ansteigender Reihenfolge, eingeteilt.

Es lässt sich erkennen, dass die Temperaturen an Tagen mit einer geringen Anzahl an dekompensierten Herzinsuffizienzen hauptsächlich der vierten Quartile (orange Farbe) zuzuordnen sind. Mit zunehmender Anzahl an täglichen dekompensierten Herzinsuffizienzen nahm der Balken der vierten Quartile (orange Farbe) kontinuierlich ab, wohingegen die Balken der ersten und zweiten Quartile (blaue und rote Farbe) im Verhältnis dazu weniger abnahmen. Dies kann somit als weiterer Hinweis aufgefasst werden, dass die Anzahl der dekompensierten Herzinsuffizienzen mit fallenden Temperaturen zunahm.

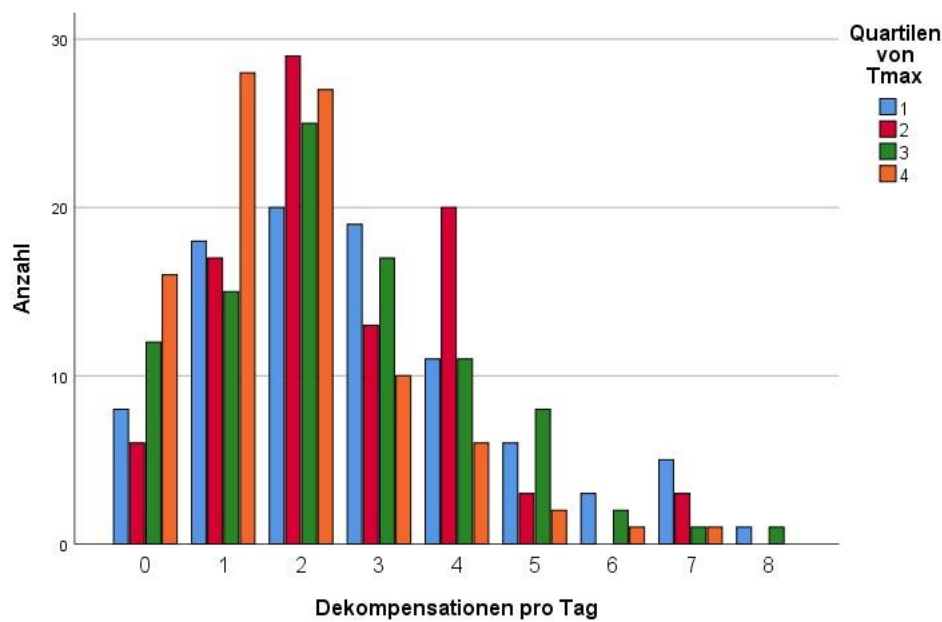
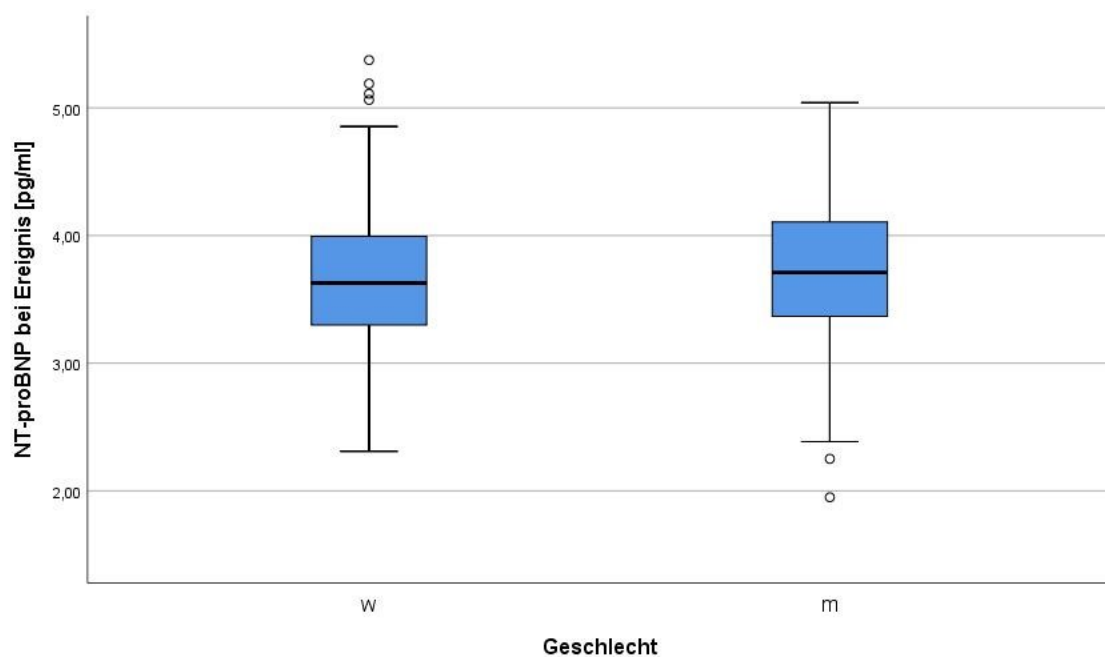


Abbildung 13: Gruppierendes Balkendiagramm: Darstellung der Anzahl an dekompensierten Herzinsuffizienzen am Tag in Bezug auf, die in Quartilen aufgeteilte, tägliche Maximaltemperatur

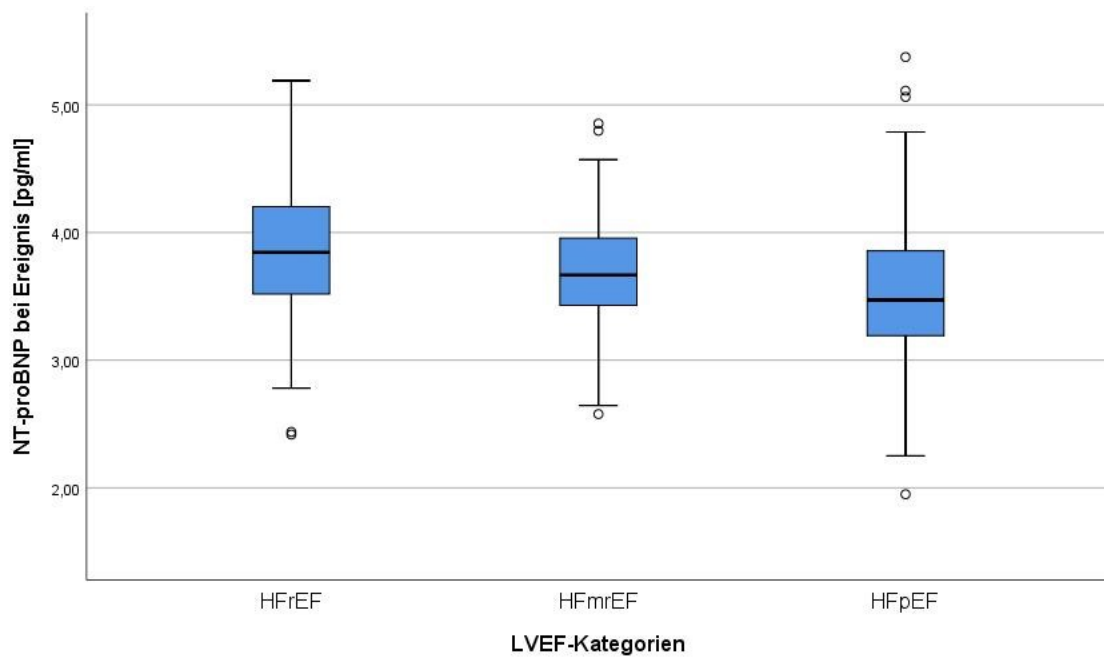
### 3.2.4 Verteilung der NT-proBNP-Spiegel bei dekompensierter Herzinsuffizienz

Eine Bestimmung des NT-proBNP-Spiegels wurde bei 1.070 Patient\*innen in der Notaufnahme vorgenommen. Von 866 Patient\*innen mit einer dokumentierten LVEF wurde bei 761 Patient\*innen der NT-proBNP-Spiegel bestimmt (HF<sub>Fr</sub>EF: N = 262, HF<sub>mr</sub>EF: N = 176, HF<sub>p</sub>EF: N = 323). Da es sich hier um eine nicht-normalverteilte Variable handelt, werden die Ergebnisse für die NT-proBNP-Spiegel mit dem Median und dem Interquartilsabstand (IQA) in der Einheit [pg/ml] angegeben. Über dem gesamten Kollektiv betrug der höchste gemessene Wert 236.775 pg/ml und der niedrigste 37 pg/ml. Der durchschnittliche NT-proBNP-Spiegel im Kollektiv betrug 4.062 (1.758–9.132) pg/ml. Zwischen Frauen und Männern gab es hinsichtlich des NT-proBNP-Spiegels keinen

signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$ ), so lagen Männern mit einem Spiegel von durchschnittlich 4.419 (1.822-10.267) pg/ml gering über dem der Frauen mit 3.775 (1.674-8.393) pg/ml. In der Analyse der LVEF-Kategorien bezüglich der mittleren NTpro-BNP-Spiegel fiel auf, dass die HFpEF-Gruppe mit 2.982 (1.388-6.702) pg/ml den niedrigsten Spiegel und die HFrEF-Gruppe mit 7.216 (3.502-16.485) pg/ml den höchsten Spiegel aufwiesen. Dazwischen lag die HFmrEF-Gruppe mit 4.305 (2.085-8.707) pg/ml. Die Unterschiede in den Vergleichen zwischen den Untergruppen waren allesamt signifikant ( $p < 0,05$ ). Dieser Sachverhalt ist in den Abbildungen 14 und 15 grafisch dargestellt.



**Abbildung 14:** Boxplot: Darstellung der Verteilung des NT-proBNP-Spiegels bei Spitalsaufnahme unter den Geschlechtern



**Abbildung 15:** Boxplot: Darstellung den medianen NT-proBNP-Spiegels bei Spitalsaufnahme zwischen den LVEF-Kategorien

### 3.2.5 Verteilung der Nierenfunktion bei dekompenzierter Herzinsuffizienz

Als Nierenfunktionsparameter diente die eGFR in der Einheit [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] und wird hier mit Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Aus dem Gesamtstudienkollektiv von 1.248 Patient\*innen wurde die Nierenfunktion bei 1.245 Personen in der Notaufnahme bestimmt, mit einer mittleren eGFR von  $48,0 \pm 22,3$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Der höchste gemessene Wert betrug 126,9 und der niedrigste 3,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Die beste Nierenfunktion wies die HFpEF-Gruppe auf mit  $49,2 \pm 22,8$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, gefolgt von der HFmrEF-Gruppe mit  $46,9 \pm 18,9$  und der HFrEF-Gruppe mit  $46,7 \pm 23,0$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, jedoch konnte sich keine der angeführten Gruppen signifikant von den anderen unterscheiden. Einen signifikanten Unterschied gab es immerhin zwischen den Geschlechtern, wonach Männer mit  $51,3 \pm 23,5$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> eine signifikant bessere Nierenfunktion als Frauen mit  $44,5 \pm 20,4$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> aufwiesen ( $p < 0,001$ ).

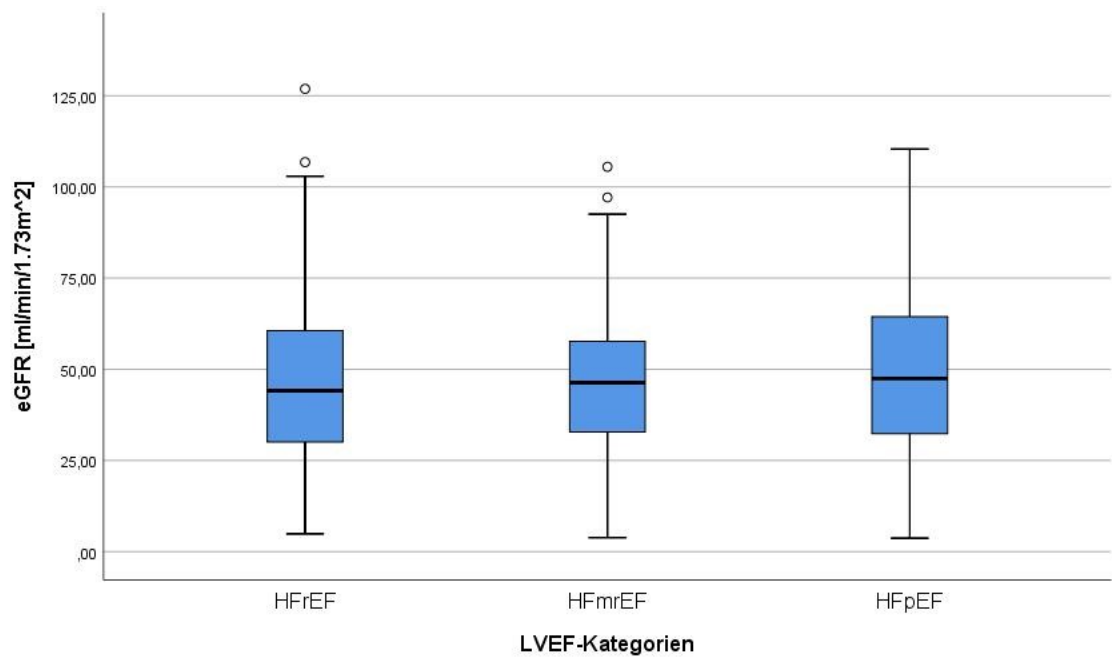


Abbildung 16: Boxplot: Darstellung der Verteilung des eGFR-Spiegels bei Spitalsaufnahme unter den LVEF-Kategorien

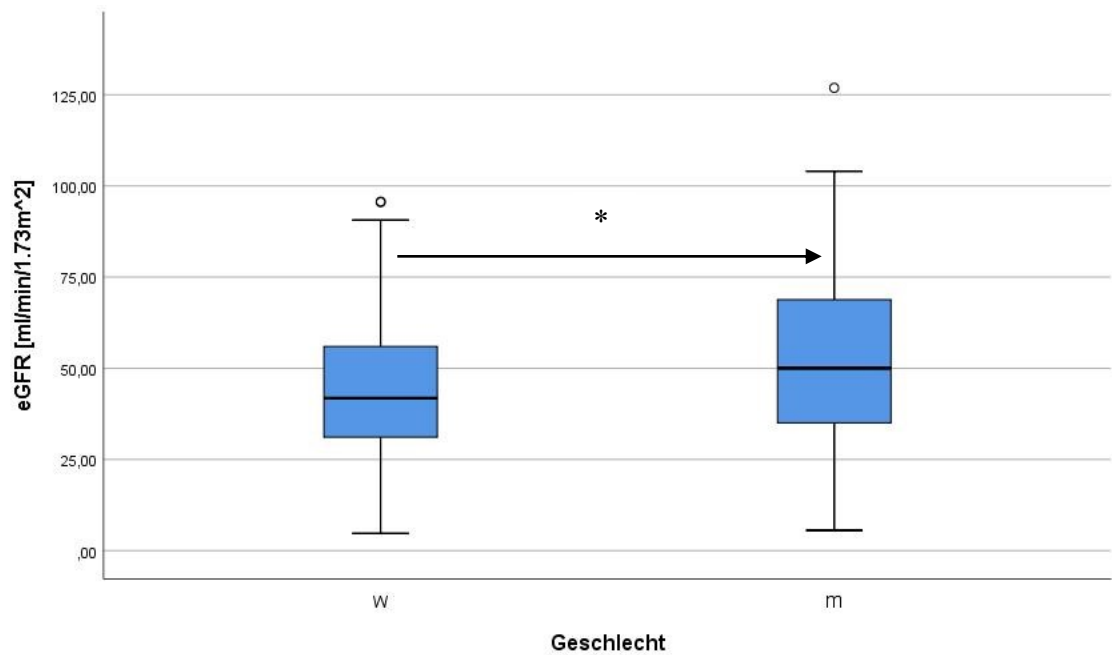
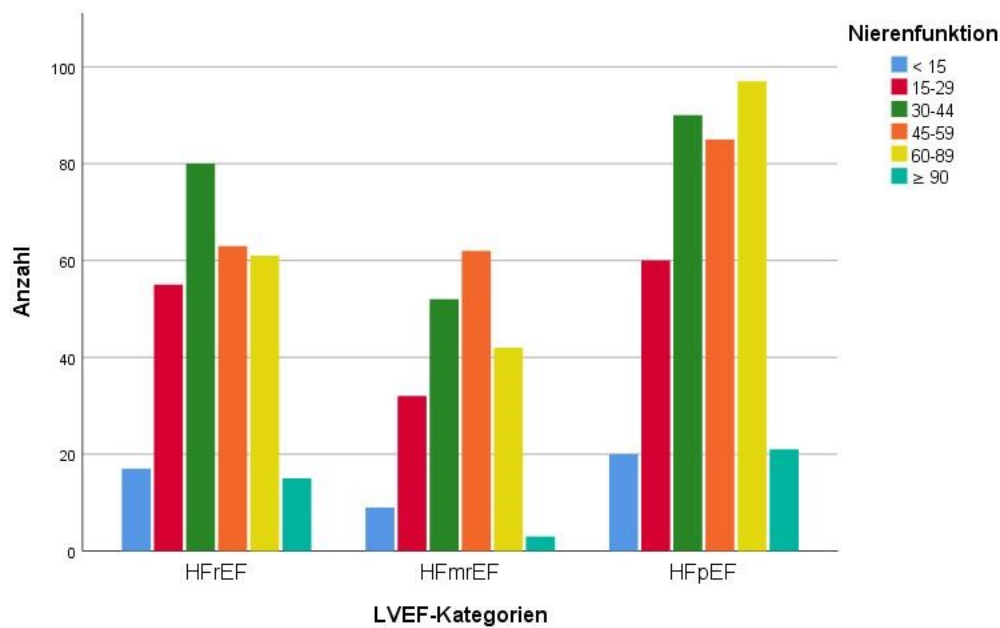


Abbildung 17: Boxplot: Darstellung der signifikanten (\*) Unterschiede im eGFR-Spiegels bei Spitalsaufnahme zwischen den Geschlechtern

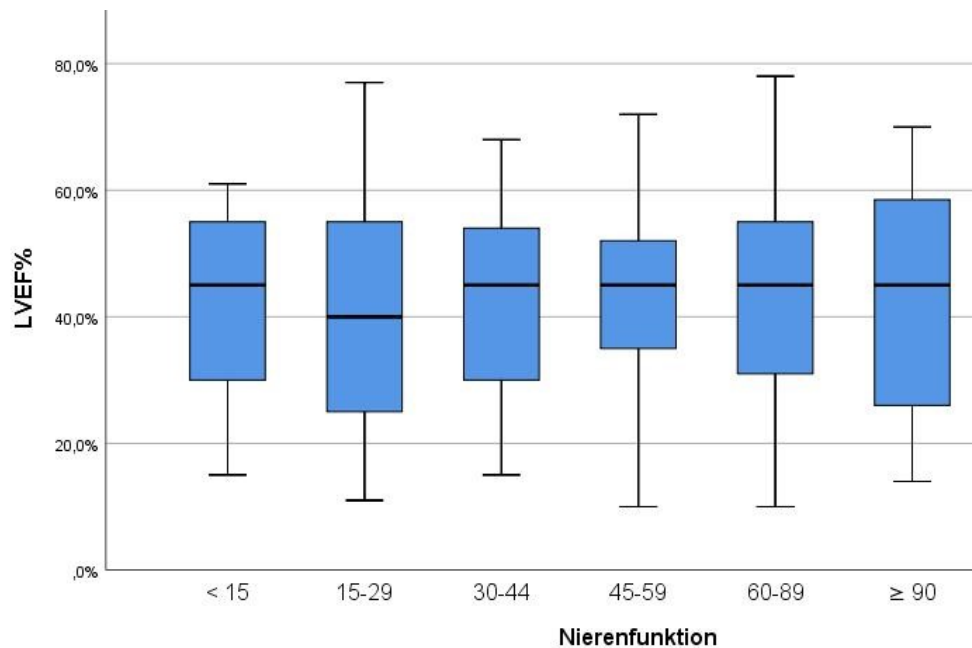


**Abbildung 18:** Gruppieretes Balkendiagramm: Darstellung der definierten Gruppen der Nierenfunktion in Abhängigkeit der LVEF-Kategorien

Hinsichtlich der LVEF konnten zwischen den angeführten Gruppen der Nierenfunktion keine signifikanten Unterschiede gefunden werden ( $p > 0,05$ ). Verglichen wurde demonstrativ die Gruppe 15-29, welche die niedrigste LVEF mit  $40,3 \pm 16,1\%$  aufwies, mit der Gruppe 60-89, welche die höchste LVEF mit  $43,8 \pm 14,8\%$  zeigte. Auf weitere Vergleiche hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen wurde, aufgrund der noch geringeren Abstände, verzichtet. Tabelle 12 fasst die mittlere LVEF in den Gruppen der Nierenfunktion übersichtlich zusammen.

eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	LVEF (MW + SA [%])
< 15	42,1 ± 14,7
15 – 29	40,3 ± 16,1
30 – 44	41,8 ± 14,1
45 – 59	43,0 ± 13,1
60 - 89	43,8 ± 14,8
≥ 90	43,1 ± 17,9

**Tabelle 12:** Gruppen der Nierenfunktion mit zugehörigen LVEF-Werten, angegeben mit Mittelwert und Standardabweichung in %

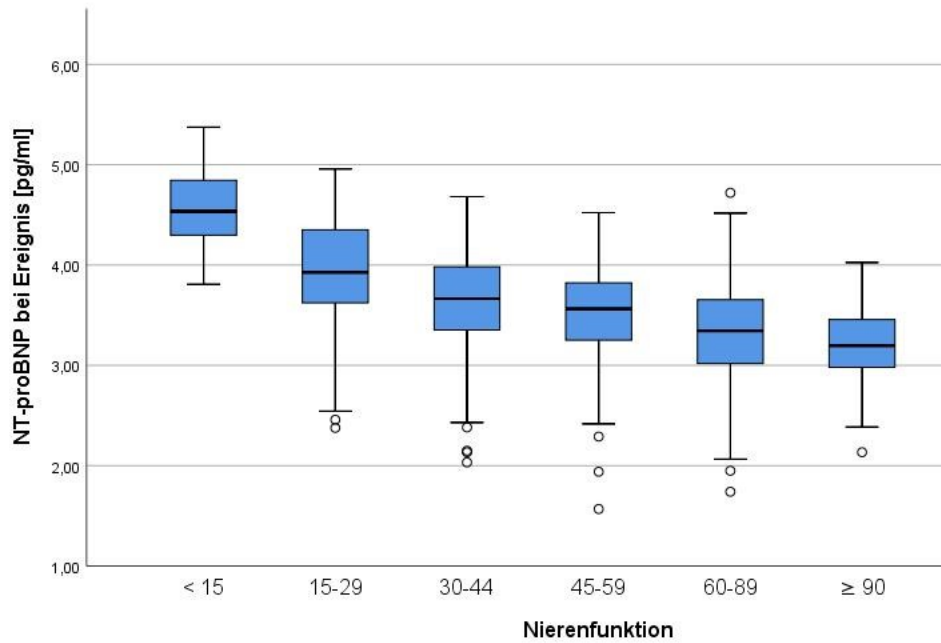


**Abbildung 19:** Boxplot: Darstellung der Verteilung der LVEF unter den definierten Gruppen der Nierenfunktion

Es ist hinlänglich bekannt, dass mit einer Abnahme der Nierenfunktion die Spiegel des NT-proBNP im Blut steigen. Um dies auch für unsere Studienpopulation zu überprüfen, wurde für definierte Klassen der Nierenfunktion jeweils die mediane NT-proBNP-Konzentration im Blut errechnet und in Tabelle 13 übersichtlich aufgelistet und in Abbildung 20 grafisch veranschaulicht. Es zeigte sich, dass auch unser Studienkollektiv dem allseits bekannten Trend in der Nierenfunktion bei Herzinsuffizienz folgte. Ferner wurden die verschiedenen Nierenfunktionsuntergruppen auf signifikante Unterschiede zwischen den mittleren NT-proBNP-Konzentrationen untersucht, wobei sich in allen Vergleichen der Untergruppen zueinander signifikante Unterschiede ergaben ( $p < 0,05$ ).

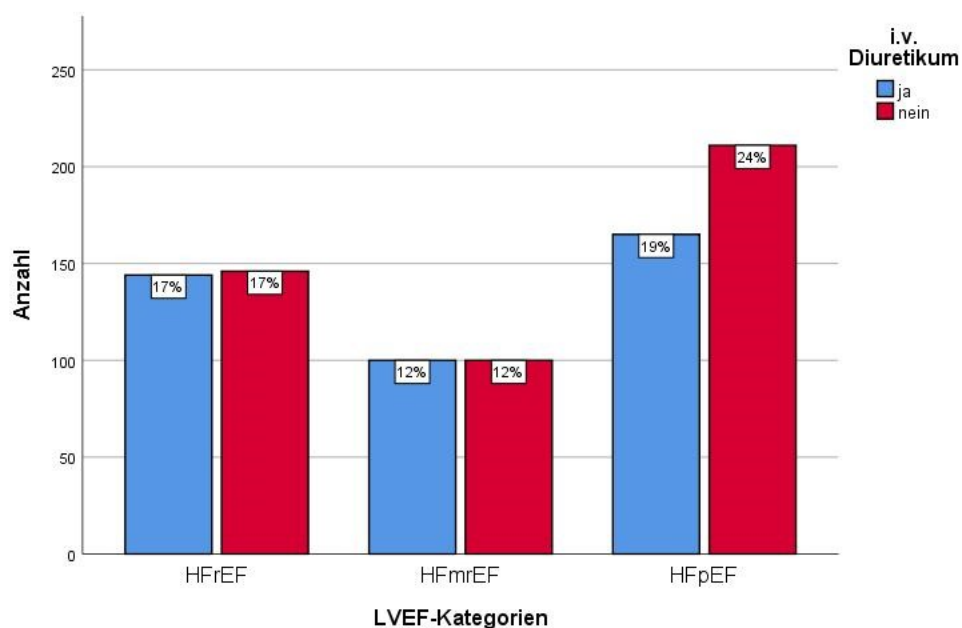
eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	NT-proBNP bei Ereignis [pg/ml]
< 15	34304 (19236 – 70013)
15 – 29	8452 (4165 – 22441)
30 – 44	4616 (2230 – 9695)
45 – 59	3655 (1770 – 6644)
60 – 89	2213 (1041 – 4530)
≥ 90	1572 (946 – 2911)

**Tabelle 13:** Gruppen der Nierenfunktion mit zugehörigen NT-proBNP-Spiegeln, angegeben mit Median und Interquartilsabstand in pg/ml



**Abbildung 20:** Boxplot: Darstellung der Verteilung des NT-proBNP-Spiegels bei Spitalsaufnahme unter den definierten Gruppen der Nierenfunktion

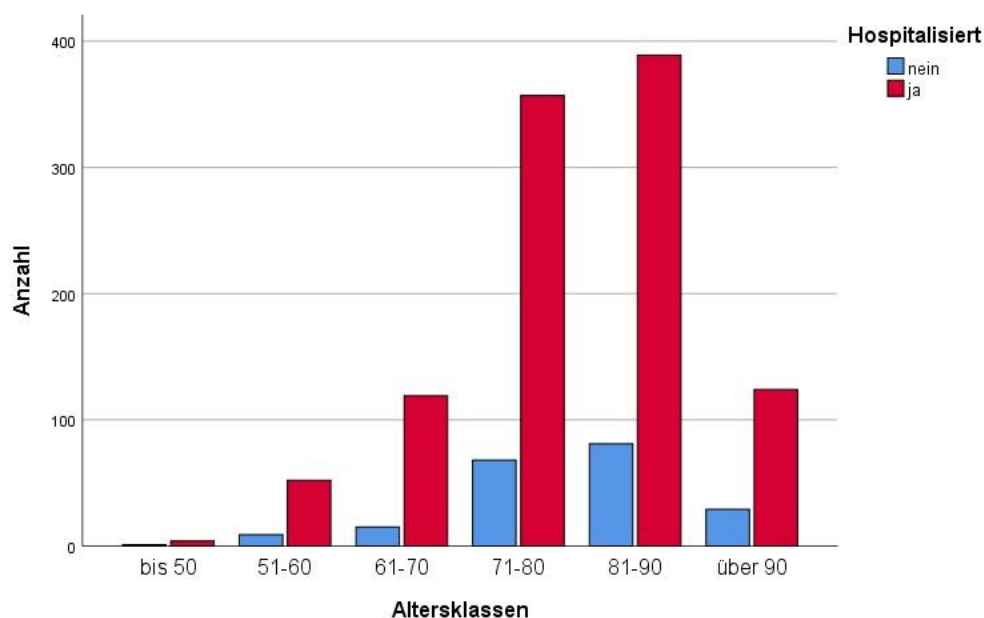
Im Rahmen der Datenerhebung wurde auch die Applikation eines intravenösen Diuretikums berücksichtigt. Es zeigte sich, dass 46,3% (N=578) der Personen des Gesamtstudienkollektives ein Diuretikum erhalten haben. Die meisten davon waren der HFpEF-Gruppe mit einem Anteil von 28,4% (N=164), gefolgt von der HFrfEF-Gruppe mit 25,1% (N=145) und der HFmrEF-Gruppe mit 17,3% (N=100). Die restlichen 29,2% (N=169) waren der Gruppe ohne eine dokumentierte LVEF zugeordnet.



**Abbildung 21:** Gruppieretes Balkendiagramm: Anzahl der Verabreichung eines intravenösen Diuretikums in der Notaufnahme in Abhängigkeit der LVEF-Kategorien

### 3.2.6 Verteilung der Hospitalisierungen bei dekompensierter Herzinsuffizienz

Von insgesamt 1.248 Patient\*innen wurden 1.045 in weiterer Folge stationär aufgenommen und 205 im ambulanten Setting weiterbetreut. Von 625 Frauen wurden 505 hospitalisiert und 120 nach ambulanter Behandlung entlassen. Ähnliche Zahlen ließen sich bei den Männern erheben, wonach es bei insgesamt 623 Männern zu 540 Hospitalisierungen kam und 83 nach ambulanter Behandlung entlassen wurden. Abbildung 22 zeigt die Verteilung an Hospitalisierungen anhand zu Beginn definierter Altersklassen. Wiederum stechen hier die Altersklassen von 71-80 und 81-90, mit der höchsten Anzahl an stationären Aufnahmen, heraus, die wie schon in Abbildung 10 maßgeblich zur Prävalenz der Erkrankung beitragen.

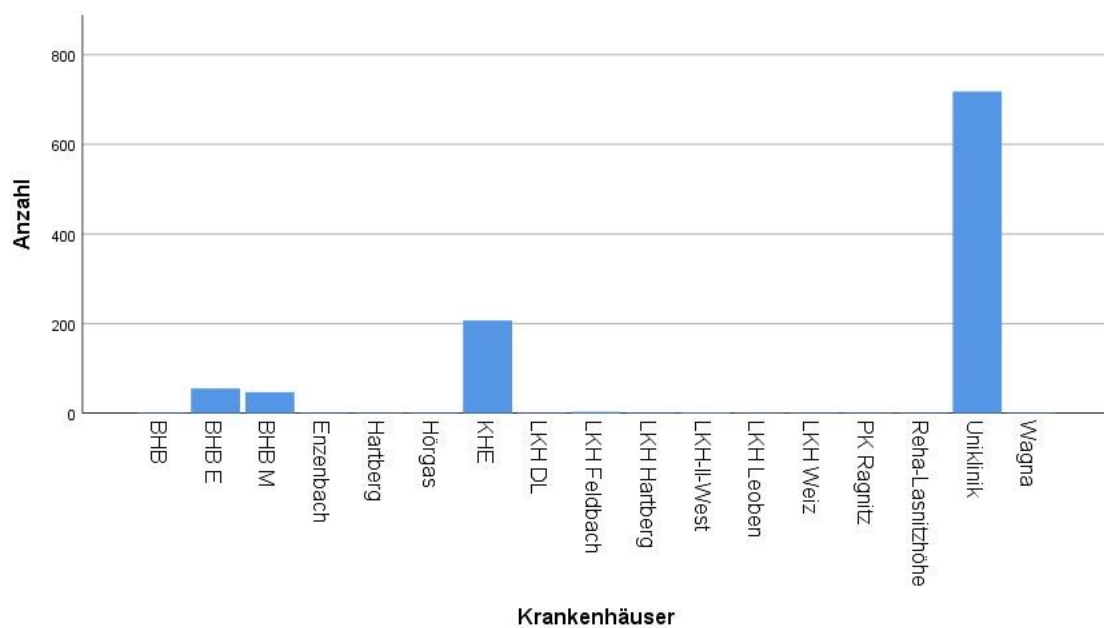


*Abbildung 22: Gruppieretes Balkendiagramm: Darstellung der Verteilung von Hospitalisierungen in Abhängigkeit der definierten Altersklassen*

Die meisten Patient\*innen wurden an den stationären Einrichtungen am LKH-Universitätsklinikum Graz (N=718), im Anschluss an die Notaufnahme, übernommen, gefolgt vom Krankenhaus der Elisabethinen in Graz (N=207) und von den Einrichtungen der Barmherzigen Brüdern in Graz (kumulatives N = 103). Die übrigen Patient\*innen wurden an Einrichtungen im näheren Umfeld verteilt stationär aufgenommen. Tabelle 14, sowie Abbildung 23 geben einen Überblick über die stationären Aufnahmen.

Krankenhaus	Aufnahmen	Krankenhaus	Aufnahmen
BHB (undefiniert)	1	LKH Feldbach	3
BHB Eggenberg	55	LKH Leoben	1
BHB Marschallgasse	47	LKH Weiz	1
LKH Enzenbach	1	LKH Süd-West/Standort West	2
LKH Hartberg	2	Privatklinik Ragnitz	1
LKH Hörgas	1	Reha-Lasnitzhöhe	1
Krankenhaus der Elisabethinen	207	LKH-Univ.-Klinikum Graz	718
LKH Deutschlandsberg	1	LKH Wagna	1

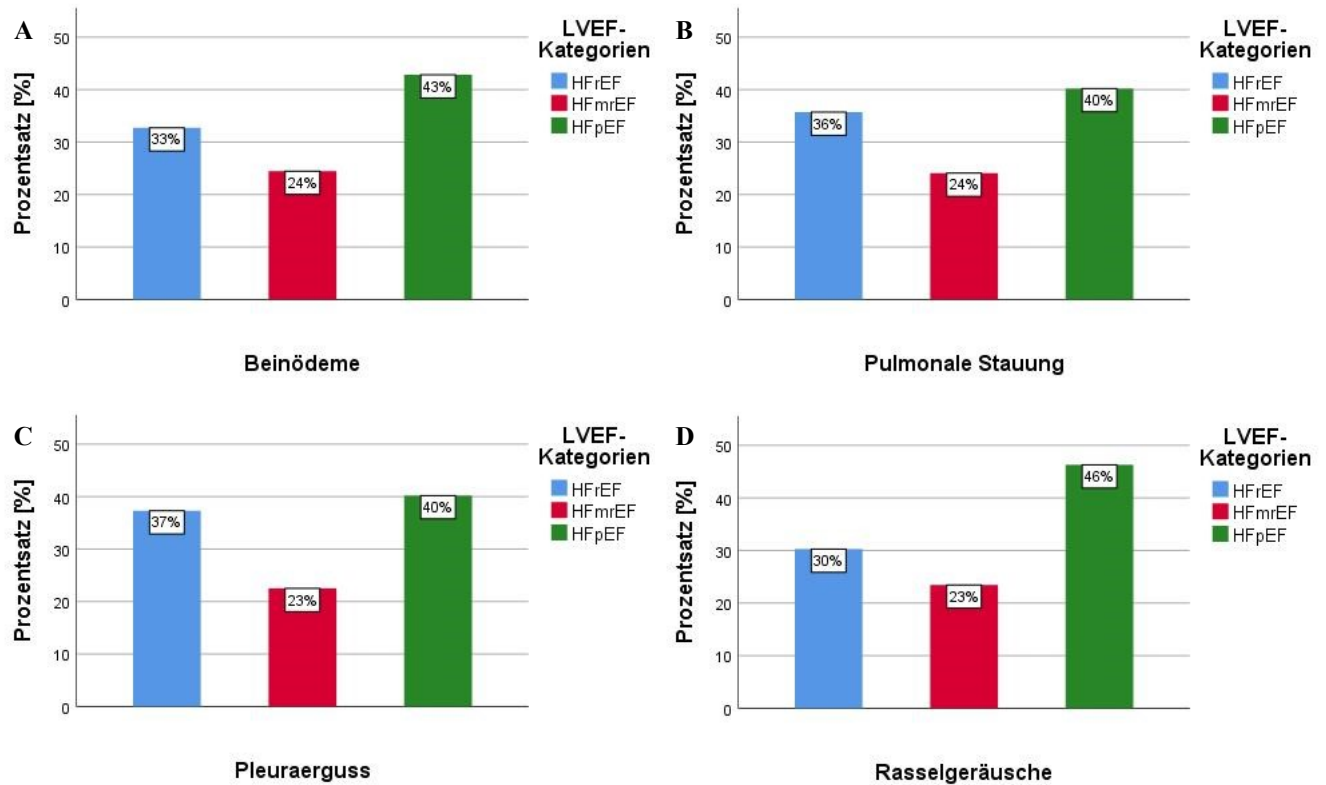
**Tabelle 14:** Auflistung der Krankenanstalten mit der Anzahl der aufgenommen Patient\*innen in der Notaufnahme



**Abbildung 23:** Balkendiagramm: Graphische Darstellung der Anzahl an notfallmäßigen Aufnahmen an den verschiedenen Krankenanstalten

### 3.2.7 Auswertung der miterfassten Zeichen der Herzinsuffizienz

Im Zuge der Datenerhebung wurden, die auf Abbildung 24 angeführten Herzinsuffizienzzeichen erhoben, um die LVEF-Gruppen hinsichtlich des Beschwerdemusters untereinander zu vergleichen. Schon auf den ersten Blick fällt auf, dass die HFpEF-Gruppe in allen untersuchten Zeichen anteilmäßig am öftesten das entsprechende Zeichen aufwies. Dies lässt also vermuten, dass die HFpEF-Gruppe klinisch schwerer betroffen ist als die HFmrEF- und HFrfEF-Gruppe. Von 1.248 Patient\*innen wiesen 779 (62,4%) das klinische Zeichen Beinödeme auf. Von den Personen mit einer dokumentierten LVEF präsentierten sich 544 (62,8%) mit Beinödemen, davon 233 (62,1%) in der HFpEF-Gruppe, 178 (61,2%) in der HFrfEF-Gruppe und 133 (66,5%) in der HFmrEF-Gruppe. Das klinische Zeichen der pulmonalen Stauung wiesen 697 (55,8%) der Personen vom Gesamtkollektiv (N=1.248) auf, davon 490 Personen (56,6%) mit einer dokumentierten LVEF. Hier wiederum stach die HFpEF-Gruppe anteilmäßig mit der höchsten Anzahl von Personen mit pulmonaler Stauung heraus, sodass bei 197 (52,3%) Personen dieses Zeichen diagnostiziert wurde. Auf die HFrfEF-Gruppe entfielen 175 (60,5%) und auf die HFmrEF-Gruppe 118 (59,0%) Personen. Gemessen am Gesamtkollektiv hatten 738 (59,1%) Patient\*innen einen Pleuraerguss als Zeichen der Herzinsuffizienz, davon 520 (60,0%) in der Untergruppe der Personen mit dokumentierter LVEF. Die HFpEF-Gruppe war auch hier wieder mit 209 (55,5%) Personen die größte Gruppe, gefolgt der HFrfEF-Gruppe mit 194 (67,0%) und der HFmrEF-Gruppe mit 117 (58,5%) Personen. Zu guter Letzt wurde das Vorkommen von pulmonalen Rasselgeräuschen in den LVEF-Gruppen untersucht. Von 1.248 eingeschlossenen Patient\*innen präsentierten sich 510 (40,9%) mit pulmonalen Rasselgeräuschen und davon 337 (38,9%) in der Untergruppe mit vorliegender LVEF. Auf die einzelnen LVEF-Gruppen verteilen sich die Anteile wie folgt: HFpEF-Gruppe 156 (41,3%), HFrfEF-Gruppe 102 (35,4%) und HFmrEF-Gruppe 79 (39,5%) Personen.



**Abbildung 24:** Balkendiagramme: Darstellung der erfassten Herzinsuffizienzzeichen in %, in Abhängigkeit der LVEF-Kategorien

- A) Prozentuelle Verteilung an Beinödemen
- B) Prozentuelle Verteilung an pulmonaler Stauung
- C) Prozentuelle Verteilung an Pleuraergüssen
- D) Prozentuelle Verteilung an Rasselgeräuschen

In Tabelle 15 und auf Abbildung 25 sind noch weitere klinische Zeichen der Herzinsuffizienz in ihrer Häufigkeit dargestellt, welche die Patient\*innen im Studienkollektiv aufwiesen.

Zeichen	Anzahl	Zeichen	Anzahl
Lungenödem	46	Gestaute Lebervenen	12
Perikarderguss	43	Penis-/Skrotalödem	6
Aszites	27	Anasarka	4
Vena cava inferior – Reflux	27	Rechtsherzbelastung	2
Obere Einflusstauung	18	Lidödem	1
Lippenzyanose	17	Zunahme des Bauchumfanges	1

**Tabelle 15:** Auflistung und Anzahl der restlichen Herzinsuffizienzzeichen

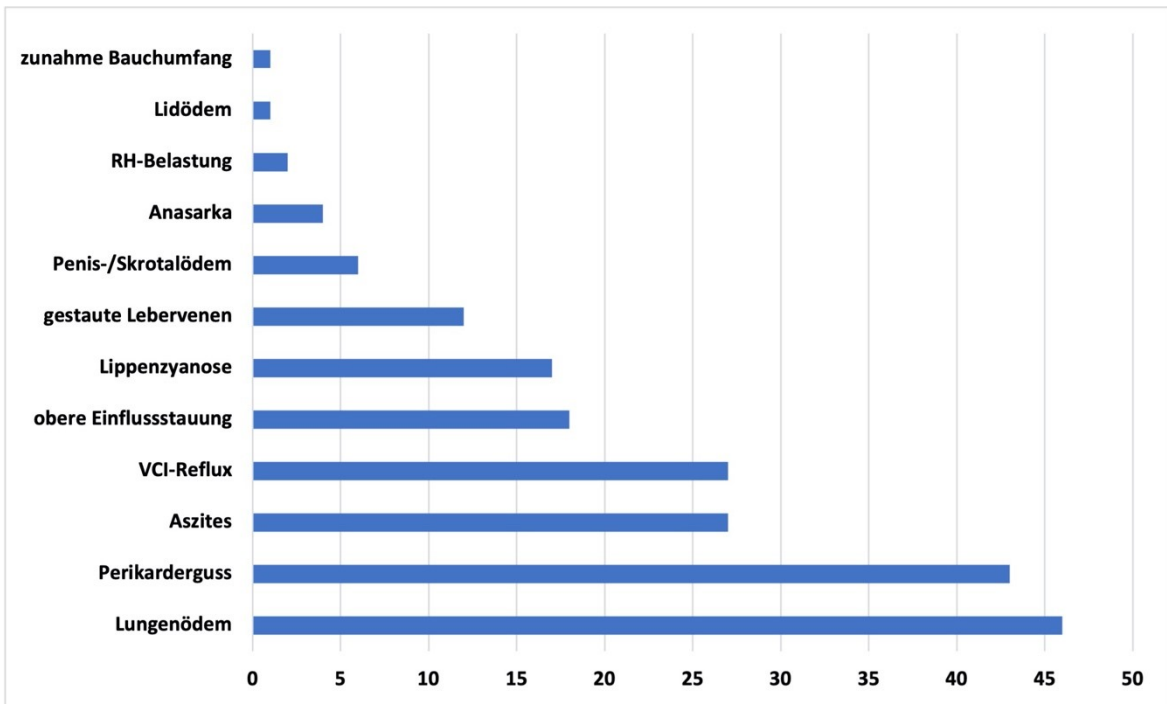


Abbildung 25: Graphische Darstellung der in Tabelle 15 erwähnten Herzinsuffizienzzeichen

## **4 Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Einschlusskriterien**

In Anlehnung an die Definition der dekompenzierten Herzinsuffizienz, wonach eine solche durch das akute Einsetzen bzw. durch eine akute Verschlechterung von Symptomen und/oder Zeichen einer Herzinsuffizienz definiert ist, wurden Patient\*innen analog dazu eingeschlossen. (6) So wurden Patient\*innen nach vorab definierten Suchkriterien (siehe Tabelle 16) auf das Vorliegen von Zeichen der Herzinsuffizienz untersucht und bei Zutreffen von zumindest einem Zeichen in die Studie eingeschlossen. Es wird hierbei auch darauf hingewiesen, dass der Screening-Vorgang stets im gesamt-klinischen Kontext durchgeführt wurde und sämtliche vorliegende Dokumente sowie auch der weitere Verlauf berücksichtigt wurden. Wie bereits unter Abschnitt 3.5 erwähnt, kam es jedoch auch vor, dass bei Patient\*innen mit zutreffenden Suchkriterien keine Herzinsuffizienzzeichen dokumentiert wurden. Diese Patient\*innen wurden, gemäß einem Vier-Augen-Prinzip, einer erneuten Begutachtung mit einem Facharzt/einer Fachärztin für Kardiologie unterzogen und weitere Befunde wie LVEF und NT-proBNP-Spiegel berücksichtigt. Ergaben sich hierbei Auffälligkeiten und erweckten die betroffenen Patient\*innen den klinischen Eindruck einer dekompenzierten Herzinsuffizienz, so wurden auch diese in die Studie aufgenommen, da die definitive Diagnose in der klinischen Routine oft auch Probleme bereitet. Ergaben sich in der Zweitbegutachtung jedoch keine Auffälligkeiten, wurden die betroffenen Patient\*innen für Studie nicht berücksichtigt und ausgeschlossen.

### **4.2 Diskussion der Datenerhebung**

Zu Beginn der gegenständlichen Arbeit wurden Suchkriterien definiert, nach denen die Patient\*innen retrospektiv ausgewählt und einer weiteren Begutachtung unterzogen wurden. Bei den Suchkriterien handelte es sich um sog. Aufnahmesymptome, die bei der Anmeldung in der Notaufnahme übermittelt wurden. Tabelle 16 gibt eine Übersicht über die definierten Suchkriterien.

Suchkriterien	
Atemnot/Dyspnoe/Atembeschwerden	Herzrhythmusstörungen (allgemein)
(hoher) Blutdruck/hypertensive Krise	Vorhofflimmerarrhythmie
Thoraxschmerz/Brustschmerzen	Cephalgie/Kopfschmerzen
Akutes Koronarsyndrom	schlechter/reduzierter Allgemeinzustand

*Tabelle 16: Auflistung der eingangs definierten Suchkriterien*

Im Zuge der weiteren Datenerhebung wurden die Patient\*innen sodann händisch auf das Vorliegen von Einschlusskriterien untersucht und bei Zutreffen derselben in eine Excel-Liste eingetragen. In Abschnitt 3.7 wurden bereits alle Patient\*innendaten erwähnt, welche in die Liste eingetragen und später zur statistischen Datenanalyse herangezogen wurden. Es sei auch darauf hingewiesen, dass die Liste unter strengen Sicherheitsvorkehrungen, im Sinne des Datenschutzes, archiviert wurde.

### 4.3 Diskussion der Studienergebnisse

Internationale Untersuchungen machen immer wieder auf die größer werdende Prävalenz der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) aufmerksam. Aktuell geht man davon aus, dass die Prävalenz zwischen 31-55% aller Herzinsuffizienz-Patient\*innen umfasst. Diese große Spannweite geht auf die unterschiedlichen Diagnosekriterien, v.a. anhand der LVEF zurück. (123) Die gegenständliche Studie kommt ebenfalls zum Ergebnis, dass der Großteil der Herzinsuffizienz-Patient\*innen durch diese mit erhaltener Pumpfunktion gebildet wird und reiht sich damit in eine Reihe von zahlreichen Publikationen ein, die auf diesen Umstand aufmerksam machen. Auf die HFpEF entfallen demzufolge 43% der Patient\*innen mit dokumentierter LVEF in der Notaufnahme.

Im Zuge dessen sei auch auf die Notwendigkeit hingewiesen, das Augenmerk auch auf die, oftmals ein wenig ins Hintertreffen geratene, HFmrEF-Gruppe zu lenken, die oft als eine Art „Grauzone“ zwischen HFpEF und HFfrEF bezeichnet wird. Der Anteil der HFmrEF an der Herzinsuffizienz erscheint relativ stabil auf einem Niveau von ungefähr 15%. (32) Auch dies vermag die gegenständliche Studie zu bestätigen, fällt der Anteil hier allerdings mit 23% etwas höher aus. Es wird in diesem Zusammenhang oft auch von einer dynamischen Gruppe gesprochen, die sich aber hinsichtlich der klinischen Charakteristika und Prognose eher an der HFpEF orientiert als an der HFfrEF. (32) Man kann daher annehmen, dass die tatsächliche Prävalenz der HFpEF, wenn man die Gruppe der HFmrEF dazuzählt, noch viel

höher und das Problem, das die HFpEF mit sich bringt, noch viel größer ist als bisher angenommen.

Tatsächlich liegt der LVEF eine gewisse Dynamik im zeitlichen Verlauf einer Herzinsuffizienz-Karriere zugrunde. So kommt eine Arbeit von Dunlay *et al.* zum Schluss, dass sich die LVEF bei HFpEF-Patient\*innen innerhalb von fünf Jahren um 5,8% verringert und bei HFrEF-Patient\*innen im selben Zeitraum um durchschnittlich 6,9% verbessert. (124) Dies stellt die gegenständliche Arbeit vor eine gewisse Herausforderung, da eine Vielzahl von Patient\*innen oft mehrere LVEF-Messungen in der Krankengeschichte vermerkt hatten. Aufgrund des oben geschilderten Sachverhaltes entschlossen wir uns auf die LVEF-Messungen zurückzugreifen, welche innerhalb eines Jahres vor und nach dem Aufnahmedatum in der Notaufnahme, dokumentiert wurden, um so ein möglich aktuelles Bild der kardialen Situation vorliegend zu haben.

Die zweite große Erkenntnis der vorliegenden Studienergebnisse betrifft die saisonale Verteilung der dekompensierten Herzinsuffizienzen im zeitlichen Verlauf. Die Anzahl der Aufnahmen von Patient\*innen mit dekompensierten Herzinsuffizienzen scheint in den Wintermonaten bzw. in Zeiten niedrigerer Temperaturen zuzunehmen. Es ergibt sich hieraus eine umgekehrte Proportionalität, welche sich nicht nur in den dekompensierten Herzinsuffizienzen im Gesamtkollektiv, sondern auch in der HFpEF- und HFrEF-Kohorte mit statistischer Signifikanz zeigt (HFpEF:  $p$  für linear-zu-linear = 0,002 und HFrEF:  $p$  für linear-zu-linear = 0,003). Diese Ergebnisse decken sich auch mit zwei europäischen Studien, welche die saisonale Variabilität von Krankenhausaufnahmen und Todesfällen bei chronischer Herzinsuffizienz untersuchten. So dominierten die herzinsuffizienzbedingten Krankenhauseinweisungen und Todesfälle in den Wintermonaten gegenüber den Sommermonaten. (106,107) Über die definitiven Auslöser für diesen Umstand ist bisher wenig bekannt. Es kann zwar angenommen werden, dass Atemwegsinfektionen (z.B. Influenza-Virus) die Dekompensation einer Herzinsuffizienz begünstigen, doch scheint dieser Umstand nur in einem geringen Ausmaß zuzutreffen. Eine rezent erschienene Studie legt demnach nahe, dass infektbedingte Dekompensationen nur teilweise durch das vorhin erwähnte Modell erklärbar sind. (125) Vielmehr wird auf die umweltbedingten Einflüsse (z.B. Luftverschmutzung) hingewiesen, welche als mögliche Triggerfaktoren für saisonal bedingte dekompensierte Herzinsuffizienzen in Frage kommen. (125,126)

Betrachtet man das Studienkollektiv hinsichtlich deren Charakteristika genauer, so zeigt sich, dass sich die Patient\*innen der gegenständlichen Studie, kaum von vergleichbaren Studien unterscheiden. Zwei japanische Studien von Yaku *et al.* und Yamamoto *et al.*,

welche sich u.a. mit der Demographie, dem Management und den geschlechterspezifischen Unterschieden von Patient\*innen mit dekompensierter Herzinsuffizienz beschäftigen, unterstreichen dies zusätzlich. Um eine Vergleichbarkeit hinsichtlich der Altersverteilung zwischen den erwähnten Studien und der vorliegenden Studie herzustellen, wurde dazu das Alter des vorliegenden Studienkollektives zusätzlich als Median und Interquartilsabstand berechnet. Vergleicht man die Altersverteilung in den Studienkollektiven, so liegt das mediane Alter in der gegenständlichen Studie bei 81 Jahren vs. 80 Jahren in der Vergleichsstudie von Yaku *et al.* Des Weiteren werden hier auch die Gruppen der Herzinsuffizienz nach dem Alter unterschieden, wonach die HFpEF-Gruppe signifikant älter ist als die HFmrEF- und HFrfEF-Gruppe. Vergleicht man dazu das mediane Alter der Vergleichsstudie mit der vorliegenden Studie, so gibt es nur zwischen der HFmrEF- und HFrfEF-Gruppe einen signifikanten Altersunterschied, hier bildet die HFmrEF-Gruppe mit einem medianen Alter von 81 Jahren die älteste Gruppe im Studienkollektiv. Da das Alter in unserer Studie jedoch als Mittelwert und Standardabweichung angegeben wird, ist o.g. Vergleich nur bedingt zulässig und ausschließlich in diesem Zusammenhang erwähnt. Im Vergleich der zwei Geschlechtergruppen zeigen sich ähnliche Daten. Verglichen mit der Studie von Yamamoto *et al.* zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Altersunterschied zwischen Frauen und Männern im Gesamtkollektiv. Weiters zeigt sich in der gegenständlichen Kohorte, ähnlich der japanischen, dass in der HFpEF-Gruppe signifikant mehr Frauen vorzufinden waren als in der HFrfEF-Gruppe (57% und 25% vs. 57% und 34%). Ein Grund für die Tatsache, dass Frauen in der HFpEF-Gruppe gegenüber Männern dominieren, lässt sich in der demographischen Struktur finden, wonach die Lebenserwartung bei Frauen höher und das Krankheitsbild der HFpEF eher in den älteren Bevölkerungsschichten zu finden ist. Ebenso verhält es sich mit der mittleren LVEF in beiden Geschlechtergruppen. Demnach zeigen Frauen eine signifikant bessere LVEF als Männer, sowohl in der gegenständlichen Kohorte als auch in der japanischen (Frauen:  $47,9 \pm 13,6\%$  und Männer:  $38,7 \pm 14,1\%$  vs. Frauen: 52% [38-63] und Männer 41% [31-65]). Dieser Trend setzt sich auch in der Verteilung der Konzentrationen für NT-proBNP und eGFR unter den einzelnen Gruppen fort. Sowohl in der gegenständlichen als auch in der Vergleichsstudie von Yaku *et al.* fanden sich die höchsten NT-proBNP-Spiegel in der HFrfEF-Gruppe und die niedrigsten in der HFpEF-Gruppe, jeweils mit signifikanten Unterschieden. Unter den eGFR-Konzentrationen zeichnet sich ebenso ein ähnliches Bild ab, demnach gleichen sich die Werte für das Gesamtkollektiv, die HFrfEF-, HFmrEF- und HFpEF-Gruppe nahezu auch in den Zahlenwerten und unter letzteren ergaben sich in beiden Studien keine signifikanten

Unterschiede. Signifikanz erzielten die gegenständliche Studie und die Studie von Yamamoto *et al.* in der Unterscheidung der eGFR-Konzentrationen zwischen den Geschlechtergruppen, so wiesen Männer in beiden Studien eine höhere mittlere eGFR-Konzentration als Frauen auf. (127,128)

Im Zuge der Studie wurden auch Zeichen der Herzinsuffizienz berücksichtigt und systematisch erfasst. Wie in Abschnitt 4.2.7 ersichtlich wurde hierbei insbesondere auf Zeichen wie Beinödeme, pulmonale Stauung, Pleuraerguss und pulmonale Rasselgeräusche geachtet und zur späteren statistischen Auswertung und zum Vergleich zwischen den Herzinsuffizienzgruppen herangezogen. Die Zeichen Beinödeme und pulmonale Rasselgeräusche wurden aus der klinischen Untersuchung in den Patient\*innendokumentationen entnommen, falls diese vorhanden waren. Pulmonale Stauung und Pleuraerguss wurden aus den radiologischen Fachbefunden von Thoraxröntgen, Thorax-CT und Sonographie der Lungen entnommen. In Tabelle 15 sind noch weitere Zeichen der Herzinsuffizienz ersichtlich, welche im Zuge der Datenselektion aufgenommen wurden. Diese entstammen ebenfalls aus klinischer und radiologischer Untersuchung, jedoch wurden diese zur weiteren statistischen Auswertung nicht herangezogen, sondern lediglich deskriptiv dargelegt.

Es zeigte sich allgemein, dass, gemessen an den Zeichen Beinödeme, pulmonale Stauung, Pleuraerguss und pulmonale Rasselgeräusche und wie auf Abbildung 24 ersichtlich, die HFpEF-Gruppe prozentuell am stärksten betroffen war. Die prozentuelle Verteilung der Zeichen war in unserer Studie in dieser Gruppe am höchsten (mindestens  $\geq 40\%$  für alle Zeichen). Diese Erkenntnis überrascht tatsächlich und legt offenbar nahe, dass die Stauungssymptomatik in der HFpEF-Gruppe gegenüber den anderen, auch wenn nur leicht, dominiert. Die genauen Ursachen sind bisher noch nicht bekannt und Gegenstand intensiver Forschung. Eine Arbeit, die sich dem Vergleich der Stauungssymptomatik bei akuter Herzinsuffizienz mit erhaltener versus reduzierter Pumpfunktion widmete, fand heraus, dass es Unterschiede in der Entstehung der Stauungssymptomatik zwischen HFpEF und HFrEF gibt. Bei der dekompensierten HFpEF kommt es durch eine venöse Konstriktion zu einer Blutumverteilung aus dem Splanchnikusgebiet in die Lungenstrombahn und so zu einer Erhöhung der kardialen Vorlast. Demnach dominiert bei dekompensierter HFpEF eher die pulmonale gegenüber der systemisch-venösen Stauung. Bei der dekompensierten HFrEF dominiert eher die systemisch-venöse gegenüber der pulmonalen Stauung, welche durch eine intravaskuläre Volumenanhäufung erklärt wird. Verantwortlich dafür ist eine beeinträchtigte Natrium- und Wasserekkretion und dadurch eine Erhöhung des

Körperwasseranteils und Natriumgehalt des Blutes. (129) Eine weitere Untersuchung verglich die klinischen, hämodynamischen und neurohumoralen Marker beider dekompensierten Herzinsuffizienzgruppen mit der Aussage, dass sich beide Gruppen in der venösen Stauungssymptomatik einander, trotz höheren BNP-Spiegeln unter HF<sub>r</sub>EF-Patient\*innen, ähneln. Eine weitere Aussage ist auch, dass sich BNP als Biomarker nicht akkurat eignet, um eine klinische Aussage über die venöse Stauungssymptomatik zu treffen. Diese Studie spricht sich auch gegen eine BNP-gesteuerte, antikongestive Therapie aus. Es wird jedoch empfohlen, beide Gruppen, HF<sub>p</sub>EF sowie HF<sub>r</sub>EF, einer entsprechenden Therapie mit Diuretika und Vasodilatoren zuzuführen. Die Autoren konnten zeigen, dass die Biomarker sCD146 und MR-proANP mit echokardiographischen Parametern für venöse Stauung korrelierten und daher potentielle Parameter für die Graduierung der venösen Stauungssymptomatik unter Patient\*innen mit dekompensierter Herzinsuffizienz darstellen könnten und so eine Biomarker-gesteuerte antikongestive Therapie möglich wäre (130) In Anlehnung dazu zeigt Abbildung 21 die Verteilung der Diuretikagaben in unserem Studienkollektiv. Es wurden hierbei nur Applikationen mittels Schleifendiuretika, welche in der initialen Behandlung der dekompensierten Herzinsuffizienz verwendet werden, erfasst und es zeigt sich ein ausgeglichenes Bild zwischen den Herzinsuffizienzgruppen. So wurden HF<sub>p</sub>EF- wie auch HF<sub>r</sub>EF-Patient\*innen annähernd gleichermaßen einer diuretischen Therapie, bei signifikanten Unterschieden in den NT-proBNP-Konzentrationen beider Gruppen, zugeführt.

Aus der vorliegenden Studie ergeben sich schlussendlich einige mögliche Ansatzpunkte für zukünftige Studien. So gilt es einerseits die Rolle der HF<sub>mr</sub>EF genauer zu untersuchen, da wie weiter oben erwähnt, die HF<sub>mr</sub>EF anhand ihrer Charakteristika eher einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HF<sub>p</sub>EF) zuzuordnen ist. Andererseits ergeben sich unter diesen Umständen höhere Zahlen an HF<sub>p</sub>EF-Patient\*innen und der damit verbundenen noch dringenderen Notwendigkeit für effektive therapeutische Strategien. Ein weiterer Punkt betrifft die saisonale Anhäufung von dekompensierten Herzinsuffizienzen in den Wintermonaten bzw. in der kalten Jahreszeit. Da die genauen ätiologischen Faktoren noch nicht entschlüsselt sind, sind hier weitere Untersuchungen nötig. Einen möglichen Ansatzpunkt stellen umweltbedingte Faktoren, wie z.B. Luftverschmutzung mit Hauptaugenmerk auf die verschiedenen schädlichen Luftpartikel, dar. Unter diesen Gesichtspunkten könnte auch eine Adaptation der präventiven Strategien in den Wintermonaten angedacht werden. In der klinischen Präsentation der dekompensierten Herzinsuffizienzen stach die Gruppe der HF<sub>p</sub>EF-Patient\*innen in der Verteilung der

stauungsbedingten Zeichen (v.a Beinödeme und pulmonale Stauung) heraus. Hier gilt es die genauen Treiber für die Entwicklung der unterschiedlichen Stauungssymptomatiken zwischen der HFpEF- und HFrEF-Gruppe zu identifizieren und einen adäquaten Parameter für den Grad der Stauung zu finden, um eine effektive und sichere Biomarker-gesteuerte, antikongestive Therapie für diese Patient\*innen zu etablieren.

Es ist von abschließender Relevanz über einige Limitationen betreffend Durchführung und Ergebnisse der vorliegenden Studie zu sprechen. Die Tatsache, dass es sich hierbei um eine unizentrische, retrospektive Studie handelt, lässt eine generalisierte Aussage der Ergebnisse nicht zu, sondern beschränkt sich gewissermaßen auf die unmittelbare Region des Studienstandortes. Um die Gültigkeit der vorliegenden Ergebnisse auch für andere Standorte zu prüfen, gehören diese in separaten Studien validiert. Durch die individuelle Patient\*innenselektion kann es natürlich durchaus vorkommen, dass einige dekompensierte Herzinsuffizienzen nicht erfasst wurden. In diesem Fall kommt es zu Verzerrungen in den Häufigkeiten der Dekompensationen in den einzelnen Herzinsuffizienzgruppen. Die saisonale Anhäufung von dekompensierten Herzinsuffizienzen in den Wintermonaten ist allein mit den Wetterdaten nur unzureichend erklärbar. Hierbei müssen in Zukunft weitere ätiologische Faktoren untersucht werden, welche diesen Trend in den Wintermonaten bedingen. Es besteht hierunter nicht nur ein wirtschaftliches, sondern auch ein therapeutisches Interesse für die Patient\*innen aller Herzinsuffizienzgruppen, da gehäufte Dekompensationen v.a. die kardiale Situation auf lange Sicht verschlechtern und eine beschleunigte Progression der Herzinsuffizienz bedingen.

## **5 Schlussfolgerungen**

Die gesammelten Daten bestätigen eine Prävalenz von ungefähr 50% für die Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion unter Patient\*innen mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz und zudem einen saisonalen Trend für dekompensierte Herzinsuffizienzen. Die Prävalenz der dekompensierten Herzinsuffizienz verhält sich indirekt proportional zur Temperatur, unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache der Herzinsuffizienz. Man kann also annehmen, dass sich die Mechanismen, die zur Dekompensation in den Wintermonaten führen, ähnlich zwischen HFpEF und HFrEF verhalten. Diese Tatsache könnte also Ausgangspunkt für eine Anpassung der präventiven Therapiestrategien für Patient\*innen mit Herzinsuffizienz während der kalten Jahreszeit sein.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):368–78.
2. Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:15–33.
3. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure. *Vnitr Lek.* 2018 Fall;64(9):834–8.
4. Westenbrink BD, Brugs JJ, McDonagh TA, Filippatos G, Ruschitzka F, van Laake LW. Heart failure specialization in Europe. *Eur J Heart Fail.* 2016 Apr 1;18(4):347–9.
5. State\_Herzinsuffizienz.pdf [Internet]. [cited 2020 Dec 22]. Available from: [https://www.aerztezeitung.at/fileadmin/PDF/2016\\_Verlinkungen/State\\_Herzinsuffizienz.pdf](https://www.aerztezeitung.at/fileadmin/PDF/2016_Verlinkungen/State_Herzinsuffizienz.pdf)
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–93.
7. Roger Véronique L. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res.* 2013 Aug 30;113(6):646–59.
8. Laufs U, Anker SD, Falk V, Pieske B, Baldus S, Perings CA, et al. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologe.* 2017 Jun;11(3):183–92.
9. Yancy Clyde W., Jessup Mariell, Bozkurt Biykem, Butler Javed, Casey Donald E., Drazner Mark H., et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct 15;62(16):e147–239.
10. Arzneimittelkommission Der Deutschen Apotheker (AMK), Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft Für Allgemeinmedizin Und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft Für Geriatrie (DGG), et al. NVL Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage [Internet]. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019 [cited 2020 Dec 26]. Available from: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-3aufl->

11. McMurray JJ. HEART FAILURE: Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000 May 1;83(5):596–602.
12. Pagliaro BR, Cannata F, Stefanini GG, Bolognese L. Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020 Jan 1;25(1):53–65.
13. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Apr;16(4):223–37.
14. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail*. 2017 Aug;5(8):543–51.
15. Wexler R, Elton T, Pleister A, Feldman D. Cardiomyopathy: An Overview. *Am Fam Physician*. 2009 May 1;79(9):778–84.
16. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular Heart Disease in the Community: A European Experience. *Curr Probl Cardiol*. 2007 Nov 1;32(11):609–61.
17. Marciniak A, Glover K, Sharma R. Cohort profile: prevalence of valvular heart disease in community patients with suspected heart failure in UK. *BMJ Open* [Internet]. 2017 Jan 27 [cited 2020 Dec 27];7(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5278264/>
18. Messika-Zeitoun D, Verta P, Gregson J, Pocock SJ, Boero I, Feldman TE, et al. Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with heart failure: a large electronic health record patient-level database analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020 Oct;22(10):1803–13.
19. Lip GYH, Heinzel FR, Gaita F, Juanatey JRG, Le Heuzey JY, Potpara T, et al. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *EP Eur*. 2016 Jan 1;18(1):12–36.
20. Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. *Eur Heart J*. 2013 Apr 21;34(16):1186–97.
21. Oakley CM. Myocarditis, pericarditis and other pericardial diseases. *Heart*. 2000 Oct 1;84(4):449–54.
22. Lasrado N, Reddy J. An overview of the immune mechanisms of viral myocarditis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):e2131.
23. Sinha A, Feinstein M. Epidemiology, pathophysiology, and prevention of heart failure in people with HIV. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Mar 1;63(2):134–41.

24. Hsue PY, Waters DD. Heart failure in persons living with HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017 Nov;12(6):534–9.
25. Nunes Maria Carmo Pereira, Dones Wistremundo, Morillo Carlos A., Encina Juan Justiniano, Ribeiro Antônio Luiz, null null. Chagas Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 27;62(9):767–76.
26. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MOC. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2012 Oct;9(10):576–89.
27. Ge Z, Li A, McNamara J, Dos Remedios C, Lal S. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies. *Heart Fail Rev*. 2019 Sep;24(5):743–58.
28. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Jan;14(1):30–8.
29. Wu Q-Q, Xiao Y, Yuan Y, Ma Z-G, Liao H-H, Liu C, et al. Mechanisms contributing to cardiac remodelling. *Clin Sci*. 2017 Aug 25;131(18):2319–45.
30. Mann Douglas L., Bristow Michael R. Mechanisms and Models in Heart Failure. *Circulation*. 2005 May 31;111(21):2837–49.
31. Reed BN, Sueta CA. A Practical Guide for the Treatment of Symptomatic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF). *Curr Cardiol Rev*. 2015 Feb;11(1):23.
32. Hsu JJ, Ziaecian B, Fonarow GC. Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction: Clinical Implications and Future Directions. *JACC Heart Fail*. 2017 Nov;5(11):763–71.
33. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2017 Oct;19(10):1258–69.
34. Fonarow G, Stough W, Abraham W, Albert N, Gheorghiade M, Greenberg B, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure: A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 21;50(8):768–77.
35. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). *Eur J Heart Fail*. 2014 Oct;16(10):1049–55.
36. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013 Dec;10(4):401–10.

37. van Heerebeek L, Paulus WJ. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? *Neth Heart J*. 2016 Apr;24(4):227–36.
38. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 23;62(4):263–71.
39. Maruyama K. Connectin, an elastic protein of striated muscle. *Biophys Chem*. 1994 May 1;50(1):73–85.
40. van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM, Bronzwaer JGF, van der Velden J, Stienen GJM, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006 Apr 25;113(16):1966–73.
41. Janicki JS, Brower GL, Gardner JD, Chancey AL, Stewart JA. The dynamic interaction between matrix metalloproteinase activity and adverse myocardial remodeling. *Heart Fail Rev*. 2004 Jan;9(1):33–42.
42. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011 Jan;4(1):44–52.
43. Kong D-H, Kim YK, Kim MR, Jang JH, Lee S. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr 2;19(4).
44. Stancanelli B, Malatino LS, Cataliotti A, Bellanuova I, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Soluble e-selectin is an inverse and independent predictor of left ventricular wall thickness in end-stage renal disease patients. *Nephron Clin Pract*. 2010;114(1):c74-80.
45. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 2014 Oct 21;35(40):2797–815.
46. Shah SJ. Precision Medicine for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: An Overview. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017 Jun;10(3):233.
47. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, Akhter N, Fonarow GC, Gheorghiade M, et al. Prevalence, Clinical Phenotype, and Outcomes Associated with Normal B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2012 Sep 15;110(6):870.
48. Cheng S, Fox CS, Larson MG, Massaro JM, McCabe EL, Khan AM, et al. Relation of Visceral Adiposity to Circulating Natriuretic Peptides in Ambulatory Individuals. *Am*

- J Cardiol. 2011 Oct 1;108(7):979.
49. Gerdts E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med*. 2019 Nov;25(11):1657–66.
  50. Antonini-Canterin F, Poli S, Vrizz O, Pavan D, Bello VD, Nicolosi GL. The Ventricular-Arterial Coupling: From Basic Pathophysiology to Clinical Application in the Echocardiography Laboratory. *J Cardiovasc Echography*. 2013;23(4):91–5.
  51. Shah SJ, Aistrup GL, Gupta DK, O’Toole MJ, Nahhas AF, Schuster D, et al. Ultrastructural and cellular basis for the development of abnormal myocardial mechanics during the transition from hypertension to heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014 Jan 1;306(1):H88-100.
  52. Unger ED, Dubin RF, Deo R, Daruwalla V, Friedman JL, Medina C, et al. Association of Chronic Kidney Disease with Abnormal Cardiac Mechanics and Adverse Outcomes in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016 Jan;18(1):103.
  53. Akmal M, Barndt RR, Ansari AN, Mohler JG, Massry SG. Excess PTH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *Kidney Int*. 1995 Jan;47(1):158–63.
  54. King M, Kingery JE, Casey B. Diagnosis and Evaluation of Heart Failure. *Am Fam Physician*. 2012 Jun 15;85(12):1161–8.
  55. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. ESC Pocket Guidelines Herzinsuffizienz. *dgk*. 2016;(2. Auflage):65.
  56. Nordgren L, Sörensen S. Symptoms experienced in the last six months of life in patients with end-stage heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs J Work Group Cardiovasc Nurs Eur Soc Cardiol*. 2003 Sep;2(3):213–7.
  57. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jul;16(7):772–7.
  58. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, 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 Winch Engl*. 2009 Jul;13(32):1–207, iii.
  59. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):824–39.

60. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail.* 2005 Jun;7(4):537–41.
61. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015 Mar 4;350:6–12.
62. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Cleland JGF. The diagnostic utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the detection of major structural heart disease in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2006 Oct;27(19):2353–61.
63. Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med.* 1999 Jul;93(7):507–14.
64. Leuchte HH, Holzzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Mar 3;43(5):764–70.
65. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jan;31(1):202–8.
66. McCullough PA, Sandberg KR. B-type natriuretic peptide and renal disease. *Heart Fail Rev.* 2003 Oct;8(4):355–8.
67. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hoes AW, Hillege HL, Kragten JA, et al. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007 Aug;9(8):787–94.
68. Omar AMS, Bansal M, Sengupta PP. Advances in Echocardiographic Imaging in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circ Res.* 2016 Jul 8;119(2):357–74.
69. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
70. Blessberger H, Hackl M. Strain-Echokardiographie // Strain Echocardiography.

- Austrian J Cardiol. 2018;1–9.
71. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 May 1;18(8):833–40.
  72. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, 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 Oct 21;40(40):3297–317.
  73. Almeida P, Rodrigues J, Lourenço P, Maciel MJ, Bettencourt P. Left atrial volume index is critical for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2018 Jun;19(6):304–9.
  74. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography | European Heart Journal - Cardiovascular Imaging | Oxford Academic [Internet]. [cited 2021 Jan 6]. Available from: <https://academic.oup.com/ehjci/article/10/2/165/2399815?login=true>
  75. Authors/Task Force Members, McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012 Jul 1;33(14):1787–847.
  76. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009 Feb;11(2):130–9.
  77. Grothues F, Smith GC, Moon JCC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 2002 Jul 1;90(1):29–34.
  78. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance. *Curr Heart Fail Rep*. 2015 Aug;12(4):276–83.
  79. van Oorschot JWM, Gho JMIH, van Hout GPJ, Froeling M, Jansen Of Lorkeers SJ,

- Hoefler IE, et al. Endogenous contrast MRI of cardiac fibrosis: beyond late gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2015 May;41(5):1181–9.
80. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011 Aug;4(4):416–24.
81. Beanlands RSB, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 13;50(20):2002–12.
82. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015 Oct 7;36(38):2585–94.
83. Aziz W, Claridge S, Ntalas I, Gould J, de Vecchi A, Razeghi O, et al. Emerging role of cardiac computed tomography in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2019 Oct;6(5):909–20.
84. Mendoza DD, Joshi SB, Weissman G, Taylor AJ, Weigold WG. Viability imaging by cardiac computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2010 Apr;4(2):83–91.
85. Nieman K, Shapiro MD, Ferencik M, Nomura CH, Abbara S, Hoffmann U, et al. Reperfused myocardial infarction: contrast-enhanced 64-Section CT in comparison to MR imaging. *Radiology*. 2008 Apr;247(1):49–56.
86. Berliner D, Hänselmann A, Bauersachs J. The Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 May;117(21):376–86.
87. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J*. 2017 Jun 21;38(24):1883–90.
88. Pocket-Leitlinie: Herzinsuffizienz (Version 2016) [Internet]. [cited 2021 Jan 2]. Available from: <https://leitlinien.dgk.org/2017/pocket-leitlinie-herzinsuffizienz-version-2017/>
89. Hussein Ayman A., Wilkoff Bruce L. Cardiac Implantable Electronic Device Therapy in Heart Failure. *Circ Res*. 2019 May 24;124(11):1584–97.
90. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H-P, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from

- the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019 Feb 1;21(2):137–55.
91. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet*. 2020 Sep 19;396(10254):819–29.
  92. Lytvyn Yuliya, Bjornstad Petter, Udell Jacob A., Lovshin Julie A., Cherney David Z.I. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure. *Circulation*. 2017 Oct 24;136(17):1643.
  93. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020 Mar 28;1883–4.
  94. Sharma K, Kass DA. Unmet Needs in Cardiovascular Science and Medicine. *Circ Res*. 2014 Jun 20;115(1):79–96.
  95. Upadhyya B, Pisani B, Kitzman DW. Evolution of a Geriatric Syndrome: Pathophysiology and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Nov;65(11):2431–40.
  96. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Oct;14(5):385–8.
  97. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(4):385–99.
  98. Hashmi KA, Adnan F, Ahmed O, Yaqeen SR, Ali J, Irfan M, et al. Risk Assessment of Patients After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction by Killip Classification: An Institutional Experience. *Cureus*. 2020 Dec 21;12(12):2.
  99. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola V-P, Rosano G, Laroche C, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2019 Nov;21(11):1338–52.
  100. Gheorghide Mihai, Pang Peter S. Acute Heart Failure Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 17;53(7):560–2.
  101. Beohar Nirat, Erdogan Ata K., Lee Daniel C., Sabbah Hani N., Kern Morton J., Teerlink John, et al. Acute Heart Failure Syndromes and Coronary Perfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 1;52(1):13.

102. Vaidya Y, Cavanaugh SM, Dhamoon AS. Myocardial Stunning and Hibernation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Mar 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537026/>
103. Arrigo M, Parissis JT, Akiyama E, Mebazaa A. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. *Eur Heart J Suppl.* 2016 Dec 28;18(suppl\_G):G12–3.
104. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Nov 4;52(19):1527–31.
105. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179.
106. Boulay Fabrice, Berthier Frédéric, Sisteron Olivier, Gendreike Yves, Gibelin Pierre. Seasonal Variation in Chronic Heart Failure Hospitalizations and Mortality in France. *Circulation.* 1999 Jul 20;100(3):280–6.
107. Stewart Simon, McIntyre Kate, Capewell Simon, McMurray John J.V. Heart failure in a cold climate. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Mar 6;39(5):760–6.
108. Allen CJ, Guha K, Sharma R. How to Improve Time to Diagnosis in Acute Heart Failure - Clinical Signs and Chest X-ray. *Card Fail Rev.* 2015 Oct;1(2):70–2.
109. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Diagnosis of Acute Heart Failure in the Emergency Department: An Evidence-Based Review. *West J Emerg Med.* 2019 Nov;20(6):877–9.
110. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, Kern KB, Hahn E. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Oct;22(4):969–70.
111. Harjola V-P, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca H-P, Chioncel O, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2017 Jul;19(7):829–31.
112. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. doi:101093/euheartj/ehw128. 2016 May 20;2136–7.
113. Kuo DC, Peacock WF. Diagnosing and managing acute heart failure in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med.* 2015 Sep;2(3):143.
114. Pivetta E, Goffi A, Nazerian P, Castagno D, Tozzetti C, Tizzani P, et al. Lung

- ultrasound integrated with clinical assessment for the diagnosis of acute decompensated heart failure in the emergency department: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2019 Jun;21(6):761–4.
115. Price S, Platz E, Cullen L, Tavazzi G, Christ M, Cowie MR, et al. Expert consensus document: Echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2017 Jul;14(7):429–34.
  116. Russell FM, Ehrman RR, Ferre R, Gargani L, Noble V, Rupp J, et al. Design and rationale of the B-lines lung ultrasound guided emergency department management of acute heart failure (BLUSHED-AHF) pilot trial. *Heart Lung J Crit Care.* 2019 Jun;48(3):191.
  117. Teerlink JR, Alburikan K, Metra M, Rodgers JE. Acute decompensated heart failure update. *Curr Cardiol Rev.* 2015;11(1):55–62.
  118. Herold G, et al. *Innere Medizin.* 2018. 337–338 p.
  119. Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martin-Sanchez FJ, Seferovic P, et al. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J.* 2018 Jan 1;39(1):17–22.
  120. Kim JH, Sunkara A, Varnado S. Management of Cardiogenic Shock in a Cardiac Intensive Care Unit. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2020;16(1):36–42.
  121. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2019 Apr 5;8(8):5–13.
  122. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016 Jul;18(7):744–58.
  123. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med.* 2020 Dec 30;21(4):531–40.
  124. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2012 Nov;5(6):720–6.
  125. Aronson D. Environmental factors, winter respiratory infections and the seasonal variation in heart failure admissions. *Sci Rep.* 2021 May 28;11(1):11292.
  126. Escolar V, Lozano A, Larburu N, Kerexeta J, Álvarez R, Juez B, et al. Impact of environmental factors on heart failure decompensations. *ESC Heart Fail.* 2019 Dec;6(6):1226–32.
  127. Yaku H, Ozasa N, Morimoto T, Inuzuka Y, Tamaki Y, Yamamoto E, et al.

Demographics, Management, and In-Hospital Outcome of Hospitalized Acute Heart Failure Syndrome Patients in Contemporary Real Clinical Practice in Japan - Observations From the Prospective, Multicenter Kyoto Congestive Heart Failure (KCHF) Registry. *Circ J Off Jpn Circ Soc.* 2018 Oct 25;82(11):2811–9.

128. Yamamoto E, Kato T, Yaku H, Morimoto T, Inuzuka Y, Tamaki Y, et al. Sex differences in patients with acute decompensated heart failure in Japan: observation from the KCHF registry. *ESC Heart Fail.* 2020 Oct;7(5):2485–93.
129. Bistola V, Polyzogopoulou E, Ikonomidis I, Parissis J. Congestion in acute heart failure with reduced vs. preserved left ventricular ejection fraction: differences, similarities and remaining gaps. *Eur J Heart Fail.* 2018 Apr;20(4):748–50.
130. Van Aelst LNL, Arrigo M, Placido R, Akiyama E, Girerd N, Zannad F, et al. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion. *Eur J Heart Fail.* 2018 Apr;20(4):738–47.