

Diplomarbeit

# **Mobilfunkbasiertes Telemedizinprojekt bei Herzinsuffizienz**

**Beschreibung des Projekts zur Therapiekontrolle sowie der  
Standardtherapie der Herzinsuffizienz und deren  
pathophysiologischen Grundlagen**

eingereicht von  
**Ing. Dominik Augustin**  
Matr.Nr.: 02 11 270

zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**  
ausgeführt an der  
**Univ.- Klinik für Innere Medizin  
Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von  
**ao. Univ.- Prof. Dr. Friedrich Fruhwald**

Gamlitz März 2008

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre eidesstattlich, 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.*

Gelöscht: .

Gelöscht: 07

Gamlitz, am 10.03.2008

Hinweis:

Um die Lesbarkeit des vorliegenden Textes zu erleichtern, wird im Folgenden das generische Maskulinum gebraucht, das gleichermaßen männliche und weibliche Personen umfasst. Die Entscheidung für diese Schreibweise beruht allein auf praktischen und nicht auf inhaltsbezogenen Erwägungen.

## Zusammenfassung

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz befinden sich, abhängig von Ihrem Krankheitsstadium (NYHA Klassifikation) in einem labilen Gleichgewicht und neigen im fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz zu rezidivierenden kardialen Dekompensationsepisoden. Dieser kostspieligste Teil der Krankheit ist zentraler Ansatzpunkt für wichtige Interventionen: Neben Therapieoptimierungen während des stationären Aufenthaltes kommt auch der spezialisierten Nachsorge ein immer größerer Stellenwert zu. Darunter versteht man etwa telemedizinische Überwachung von Vitalparametern der Patienten, die hinsichtlich einer drohenden neuerlichen Verschlechterung ausgewertet werden. Ein solches Projekt ist das unter Federführung der Kardiologie an der Medizinischen Universität Graz entwickelte Mobilfunkbasierte Nachsorgeprogramm MOBITEL (MOBIle TELEmonitoring for heart failure patients).

MOBITEL untersucht den Einfluss eines Telemonitoringsystems für Patienten mit aktuell durchgemachter kardialer Dekompensation auf Prognose und Therapieverlauf innerhalb der nächsten sechs Monate. Hierbei werden täglich vom Patienten die Vitalparameter Blutdruck, Herzfrequenz und Gewicht, die Tagesdosis der eingenommenen kardial wirksamen Medikamente sowie die persönliche Einschätzung des Wohlbefindens an die Telemonitoringzentrale übertragen. Das Hauptziel der MOBITEL Studie ist der Nachweis, dass die Erfassung einfacher Vitalparameter und die Auswertung durch Mobilfunkgestütztes Telemonitoring die Prognose gegenüber einer Kontrollgruppe ohne solche Hilfsmittel verbessern kann.

Gelöscht: 6

Da es in der MOBITEL-Studie um Therapiemonitoring geht, werde ich in meiner Diplomarbeit zunächst auf die Herzinsuffizienz, die pathophysiologischen Grundlagen, die Therapie und zuletzt auf den telemedizinischen Ansatz eingehen.

## Abstract

Patients with chronic heart failure are rarely in a stable condition. Depending on their functional impairment they often suffer from acute cardiac decompensation. As this is the most costly part of the disease several efforts are made to give the patient stability: Optimizing therapy during the hospital stay is mandatory. However, special disease management programmes are more and more implemented to guide patients after discharge. Amongst them telemedicine is most promising. In this case telemedicine describes analysis of data (measured by the patient and transmitted to the treating physician) with special respect to early warning signs of new episodes of cardiac decompensation. One such project is MOBITEL (MOBILE TELEmonitoring for heart failure patients) which has been done under the auspices of the Department of Cardiology at the Medical University Graz.

MOBITEL investigates the possible influence of a mobile-phone-based telemonitoring system for patients during the first six months after cardiac decompensation on outcome. On a daily base patients measure vital parameter such as blood-pressure, heart rate and body weight, they transmit these data together with doses of daily heart failure medication and an estimation of their wellbeing. The main purpose of MOBITEL is the investigation whether or not a mobile-phone-based telemedical surveillance of simple vital parameters improve prognosis compared to a controlgroup without this service.

As MOBITEL investigates therapy-monitoring I will first describe heart failure itself, its pathophysiology, therapeutic approaches and, finally, telemedicine and the study MOBITEL in detail.

**Gelöscht:** In an advanced stage of chronic cardiac insufficiency patients tend to develop cardiac decompensation. The treatment for chronic cardiac decompensation still represents a clinical and health-economic problem. The project MOBITEL (

**Gelöscht:** MOBILE

**Gelöscht:** MOBILE TELEmonitoring for heart failure patients), which I describe in this work, aims to slow down the progression of cardiac decompensation by monitoring vital statistics in the course of the therapy after cardiac decompensation in addition to a consistent realization of the medicinal therapy guidelines.¶

Description of the project MOBITEL:¶

The project MOBITEL examines the influence of a telemonitoring system on the therapy process of patients that experienced cardiac decompensation. The telemonitoring system is based on the patient sending daily vital statistics (such as blood pressure, heart rate and body mass, a personal estimation of well being, and the daily dose of cardiac effective drugs taken) to a telemonitoring headquarter. The main goal of MOBITEL is to show that a consistent recording of simple vital statistics via the WAP- secured telemonitoring system within the first

**Eingefügt:** MOBILE

**Gelöscht:** 6

**Gelöscht:** six months after cardiac decompensation reduces the risk of heart failure and the resulting hospitalization or mortality of patients compared to patients without any monitoring after experiencing cardiac decompensation. I describe several components of MOBITEL such as the telemonitoring system, the gage used, the technique for data transmission, the telemonitoring headquarters and the medical staff involved.¶

**Eingefügt:** six

## Inhaltsverzeichnis

<u>Zusammenfassung .....</u>	<u>ii</u>
<u>Abstract.....</u>	<u>iii</u>
<u>Inhaltsverzeichnis .....</u>	<u>iv</u>
<u>Glossar und Abkürzungen .....</u>	<u>vii</u>
<u>Abbildungsverzeichnis .....</u>	<u>x</u>
<u>Tabellenverzeichnis .....</u>	<u>xi</u>
<u>1 Einleitung .....</u>	<u>12</u>
<u>2 Hintergrund.....</u>	<u>14</u>
<u>2.1 Herzinsuffizienz.....</u>	<u>14</u>
<u>2.1.1 Definition der Herzinsuffizienz.....</u>	<u>14</u>
<u>2.1.2 Einteilung der Herzinsuffizienz.....</u>	<u>14</u>
<u>2.1.3 Einteilung nach klinischen Stadien .....</u>	<u>17</u>
<u>2.1.4 Ätiologie .....</u>	<u>18</u>
<u>2.1.5 Diagnostik.....</u>	<u>19</u>
<u>2.1.6 Prognose .....</u>	<u>22</u>
<u>3 Pathophysiologische Grundlagen der Herzinsuffizienztherapie.....</u>	<u>24</u>
<u>3.1 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz .....</u>	<u>24</u>
<u>3.2 Die Neurohumorale Aktivierung .....</u>	<u>25</u>
<u>3.2.1 Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems.....</u>	<u>26</u>
<u>3.2.2 Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems.....</u>	<u>27</u>
<u>3.2.3 Vasopressin.....</u>	<u>29</u>
<u>3.2.4 Endothelin.....</u>	<u>29</u>
<u>3.2.5 Natriuretische Peptide .....</u>	<u>29</u>
<u>3.2.6 Bradykinin .....</u>	<u>30</u>
<u>3.2.7 Adrenomedullin.....</u>	<u>30</u>
<u>4 Therapie.....</u>	<u>32</u>
<u>4.1 Grundlegendes .....</u>	<u>32</u>
<u>4.2 Medikamentöse Therapie.....</u>	<u>33</u>
<u>4.2.1 Praktische Anwendung von ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz .....</u>	<u>35</u>
<u>4.2.2 Praktische Anwendung von <math>\beta</math>-Blockern bei Herzinsuffizienz .....</u>	<u>36</u>
<u>4.2.3 Praktische Anwendung von Angiotensin-Rezeptorblockern bei Herzinsuffizienz.....</u>	<u>37</u>

4.2.4	Praktische Anwendung von Aldosteronantagonisten bei Herzinsuffizienz ..	38
4.3	Elektrische Therapie .....	39
4.3.1	Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT).....	39
4.3.2	Der implantierbare Cardioverter-Defibrillator (ICD).....	40
4.4	Chirurgische Therapie der Herzinsuffizienz.....	41
5	Verbindung Telemonitoring–Herzinsuffizienz .....	43
6	Telemedizin/-monitoring.....	44
6.1	Begriffsdefinitionen .....	44
6.2	Bestandteile eines Telemonitoringsystems .....	45
6.2.1	Messgeräte.....	45
6.2.2	Datenübertragungsgerät.....	45
6.2.3	Telemonitoringzentrale.....	45
6.2.4	Arztterminal.....	46
6.3	Arten bzw. Formen von Telemonitoring .....	46
7	Beschreibung der Studie MOBITEL.....	47
7.1	Allgemeine Beschreibung und Ziele der Studie MOBITEL.....	47
7.1.1	Primäres Studienziel.....	47
7.1.2	Sekundäres Studienziel.....	47
7.1.3	Null-Hypothese.....	48
7.1.4	Alternativ-Hypothese .....	48
7.1.5	Hypothesen bezüglich des sekundären Studienzieles.....	49
7.2	Studiendesign.....	50
7.2.1	Randomisierung in zwei Gruppen .....	50
7.3	Patientenauswahl .....	50
7.3.1	Einschlusskriterien .....	51
7.3.2	Ausschlusskriterien.....	51
7.4	Studienmaterial .....	52
7.4.1	Anforderungen an das Studienmaterial .....	52
7.4.2	Verwendete Endgeräte zur Messung der Vitalparameter.....	52
7.4.3	Verwendete Endgeräte zur Übertragung der Vitalparameter vom Patienten zur Telemonitoringzentrale.....	53
7.5	Telemonitoringzentrale bei MOBITEL .....	54
7.5.1	Datenverwaltung.....	54
7.5.2	Benachrichtigungen.....	55

<u>7.6 Der Weg des Patienten von der Eingangsuntersuchung bis zur Entlassung aus der Studie</u> .....	56
<u>7.6.1 Beschreibung der Eingangsuntersuchung</u> .....	57
<u>7.6.2 Aufklärung und Einschulung des Patienten</u> .....	57
<u>7.6.3 Studienzeitraum von sechs Monaten</u> .....	58
<u>7.6.4 Praktisches Beispiel um die Möglichkeiten der Datenerfassung und dessen Abklärung im System aufzuzeigen</u> .....	59
<u>7.6.5 Entlassungsuntersuchung</u> .....	60
<u>8 Derzeit in Anwendung befindliche Telemedizinprojekte</u> .....	61
<u>8.1 Philips „Projekt MOTIVA“</u> .....	61
<u>8.2 Projekt „Partnership for the heart“</u> .....	61
<u>8.3 PHTS „Projekt Zertiva“</u> .....	62
<u>9 Diskussion</u> .....	63
<u>10 Literaturverzeichnis</u> .....	65
<u>11 Danksagungen</u> .....	69

**Gelöscht:** [Zusammenfassung](#) . ii¶

[Abstract](#) . iii¶

[Inhaltsverzeichnis](#) . iv¶

[Glossar und Abkürzungen](#) . vii¶

[Abbildungsverzeichnis](#) . xi¶

[Tabellenverzeichnis](#) . xi¶

[1 Einleitung](#) . 12¶

[2 Hintergrund](#) . 14¶

[2.1 Herzinsuffizienz](#) . 14¶

[2.1.1 Definition der Herzinsuffizienz](#) . 14¶

[2.1.2 Einteilung der Herzinsuffizienz](#) . 14¶

[2.1.3 Einteilung nach klinischen Stadien](#) . 17¶

[2.1.4 Ätiologie](#) . 18¶

[2.1.5 Diagnostik<sup>\(2,6\)</sup>](#) . 19¶

[2.1.6 Prognose](#) . 22¶

[3 Pathophysiologische Grundlagen der Herzinsuffizienz-therapie](#) . 24¶

[3.1 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz](#) . 24¶

[3.2 Die Neurohumorale Aktivierung](#) . 25¶

[3.2.1 Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems<sup>\(16\)</sup>](#) . 26¶

[3.2.2 Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems<sup>\(11,16\)</sup>](#) . 27¶

[3.2.3 Vasopressin<sup>\(11\)</sup>](#) . 29¶

[3.2.4 Endothelin<sup>\(11\)</sup>](#) . 29¶

[3.2.5 Natriuretische Peptide<sup>\(11\)</sup>](#) . 29¶

[3.2.6 Bradykinin<sup>\(11\)</sup>](#) . 30¶

[3.2.7 Adrenomedullin<sup>\(11\)</sup>](#) . 30¶

[4 Therapie<sup>\(6\)</sup>](#) . 32¶

[4.1 Grundlegendes](#) . 32¶

[4.2 Medikamentöse Therapie](#) . 33¶

[4.2.1 Praktische Anwendung von ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz<sup>\(19\)</sup>](#) . 35¶

[4.2.2 Praktische Anwendung von  \$\beta\$ -Blockern bei Herzinsuffizienz<sup>\(20,22\)</sup>](#) . 36¶

[4.2.3 Praktische Anwendung von Angiotensin-Rezeptorblockern bei Herzinsuffizienz<sup>\(21\)</sup>](#) . 37¶

[4.2.4 Praktische Anwendung von Aldosteronantagonisten bei Herzinsuffizienz<sup>\(22\)</sup>](#) . 38¶

[4.3 Elektrische Therapie](#) . 39¶

[4.3.1 Die kardiale Resynchronisationstherapie \(CRT,<sup>23,24</sup>\)](#) . 39¶

[4.3.2 Der implantierbare Cardioverter-Defibrillator \(ICD,<sup>24</sup>\)](#) . 40¶

[4.4 Chirurgische Therapie der Herzinsuffizienz<sup>\(25\)</sup>](#) . 41¶

[5 Verbindung Telemonitoring-](#)

## Glossar und Abkürzungen

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzym
ADH	Antidiuretisches Hormon, syn. Vasopressin
AHA	American Heart Association
AMI	Acute Myocardial Infarction
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
AT1	Angiotensin 1
BK	Bradykinin
BNP	brain natriuretic peptide
Ca	Kalzium
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	cyklisches Guanosinmonophosphat
CMP	Cardiomyopathie
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
Diast.	Diastole, diastolisch
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EPS	elektrophysiologische Stimulation
ESC	European Society of Cardiology
et al.	Et alii
HI	Herzinsuffizienz
http	Hypertext Transfer Protocol
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
ISA	intrinsische sympathomimetische Aktivität
LSB	Linksschenkelblock
LV	linker Ventrikel, linksventrikulär
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
GPRS	General Packet Radio Service
HTX	Herztransplantation
i.v.	intravenös

K	Kalium
KHK	koronare Herzerkrankung
MMA	Mobile Medical Assistant
MOBITEL	MOBIle TELEmonitoring for heart failure patients
Na	Natrium
NADH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid
NADPH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat
NEP	neutrale Endopetidase
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
NT-pro-BNP	N-terminal-pro-brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
o.a.	oben angeführt
OP	Operation
PAI	Plasminogen Aktivator Inhibitor
PC	Personal Computer
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PDA	Personal Digital Assistant
PIN	persönliche Identifikationsnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
S	Serum
SMS	Short Message Service
SNS	sympathisches Nervensystem
SSL	Secure Socket Layer
St. p.	Status post
Suppl.	Supplementum
Syst.	Systole, systolisch
Tab.	Tabelle
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
UMTS	Universal Mobile Telecommunications System
VCO <sub>2</sub>	abgegebene CO <sub>2</sub> -Menge pro Zeit
VE	Ventilation

VF	Kammerflimmern
$VO_{2max}$	maximale Sauerstoffaufnahme
VT	ventrikuläre Tachykardie, Kammertachykardie
WAP	Wireless Application Protocol
WML	Wireless Markup Language

## Abbildungsverzeichnis

<a href="#">Abbildung 1: Circulus vitiosus der chronischen Herzinsuffizienz.....</a>	24
<a href="#">Abbildung 2: Ungleichgewicht zwischen verschiedenen, aktivierten neurohumoralen Systemen als Ursache für die Progression der chronischen Herzinsuffizienz.....</a>	31
<a href="#">Abbildung 3: Schematische Darstellung der Studienanordnung.....</a>	1
<a href="#">Abbildung 4: Trendverlauf eines monitorisierten Patienten.....</a>	59
<a href="#">Abbildung 5: Messgeräte bei Partnership for the heart.....</a>	62

**Formatiert:** Links, Leerraum zwischen asiatischem und westlichem Text nicht anpassen

**Gelöscht:** [Abbildung 1: Circulus vitiosus der chronischen Herzinsuffizienz \(1\) . 24¶](#)  
[Abbildung 2: Ungleichgewicht zwischen verschiedenen, aktivierten neurohumoralen Systemen als Ursache für die Progression der chronischen Herzinsuffizienz \(1\) . 31¶](#)  
[Abbildung 3: Schematische Darstellung der Studienanordnung . 56¶](#)  
[Abbildung 4: Trendverlauf eines monitorisierten Patienten . 59¶](#)  
[Abbildung 5: Messgeräte bei Partnership for the heart \(Quelle: www.partnership-for-the-heart.de\) . 62¶](#)

**Formatiert:** Links

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen einer Herzinsuffizienz.....	18	Gelöscht: <sup>(6)</sup>
Tabelle 2: Mögliche Auslöser einer Herzinsuffizienz.....	19	Gelöscht: <sup>(9)</sup>
Tabelle 3: Framingham-Kriterien für die Diagnose einer Herzinsuffizienz.....	20	Gelöscht: <sup>(6)</sup>
Tabelle 4: Risikoprädiktoren bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz.....	23	Gelöscht: <sup>(2,6)</sup>
Tabelle 5: Pathophysiologische Bedeutung der Aktivierung von $\beta$ -Adrenozeptoren anhand des Effektes ihrer Blockierung.....	27	Gelöscht: <sup>(20)</sup>
Tabelle 6: Effekte von Angiotensin II.....	28	Gelöscht: <sup>(19)</sup>
Tabelle 7: Pathophysiologische Bedeutung der Aktivierung des Renin-Angiotensin- Aldosteron-System anhand des Effektes ihrer Blockierung.....	28	Gelöscht: <sup>(19)</sup>
Tabelle 8: Nicht-medikamentöse Therapie und Verhaltensempfehlungen bei chronischer Herzinsuffizienz.....	33	Gelöscht: <sup>(6)</sup>
Tabelle 9: Medikamentöse Stufentherapie bei systolischer Dysfunktion.....	34	Gelöscht: <sup>(EF &lt; 40%, <sup>6</sup>)</sup>
Tabelle 10: Dosierung von ACE-Hemmern bei chronischer Herzinsuffizienz.....	35	
Tabelle 11: Dosierung von Betablockern bei chronischen Herzinsuffizienz.....	36	
Tabelle 12: Dosierung von Angiotensin Rezeptor Blockern bei chronischer Herzinsuffizienz.....	37	
Tabelle 13: Dosierung von Aldosteronantagonisten bei chr. Herzinsuffizienz.....	38	
Tabelle 14: CRT-Indikationen.....	40	
Tabelle 15: ICD-Indikationen.....	41	
Tabelle 16: Eingangsuntersuchung bei Studienbeginn.....	57	
Tabelle 17: Studienabschlussuntersuchung.....	60	

# 1 Einleitung

Die Behandlung der Herzinsuffizienz stellt auch heute noch ein klinisches und gesundheitsökonomisches Problem dar. Neuartige medikamentöse Therapiemöglichkeiten sind in den nächsten Jahren kaum zu erwarten. Ein möglicher Ansatz für eine Verbesserung der Therapie der Herzinsuffizienz wäre, neben einer konsequenten Umsetzung der medikamentösen Therapierichtlinien der chronischen Herzinsuffizienz, auch die Umsetzung, der in diesen Richtlinien geforderten, Verlaufskontrollen.

Das American College of Cardiology (ACC) und die American Heart Association (AHA) schreiben in ihren Richtlinien zur Therapie von Patienten mit aktuellen oder vorausgegangenen Symptomen einer Herzinsuffizienz unter dem Punkt „General Measures“ folgendes: „Of the general measures that should be used in patients with heart failure, possibly the most effective yet least utilized is close attention and follow-up (1).“

Den Grund für die Wichtigkeit einer intensiveren ärztlichen Betreuung und Nachbetreuung sehen die Autoren vor allem, in dem positiven Einfluss auf die Compliance des Patienten. So schreiben sie sinngemäß weiter im Text, dass vor allem ein Nichtbeachten der vorgeschriebenen Diät und pharmakologischen Therapie, zu einer raschen und schwerwiegenden Verschlechterung des klinischen Status des Patienten führen kann.

Auch die European Society of Cardiology (ESC) schreibt in ihren aktuellen Richtlinien unter dem Kapitel „Nicht pharmakologische Therapie“, dass Patienten ihr Gewicht täglich messen (als Teil einer täglichen Routine) und auf Gewichtsänderungen von  $> 2$  kg in drei Tagen achten sollten. In diesem Falle sollten sie ihren betreuenden Arzt konsultieren oder die eingenommene Diuretikadosis den veränderten Umständen anpassen (2). Die Wichtigkeit dieser Verlaufsbeobachtung liegt in einer schnellen Reaktionsmöglichkeit und einem schnellem therapeutischen Einschreiten falls es zu Änderungen von Vitalparameter kommt, die auf den Verlauf der Erkrankung einen negativen Einfluss haben (2).

In der Studie „MOBile TELEmonitoring for heart failure patients – MOBITEL“ wird dieser Ansatz unter Zuhilfenahme weit verbreiteter Technologien untersucht. Mit Hilfe

mobilfunkgestützter Telekommunikation werden vom Patienten täglich gemessene Vitalparameter (Blutdruck, Gewicht und Pulsfrequenz) und die Anzahl und Art der eingenommenen Medikamente an eine Telemonitoringzentrale übermittelt. Dadurch hat der behandelnde Arzt die Möglichkeit einer unmittelbaren Reaktion bzw. Intervention. Dass eine organisierte, auf Herzinsuffizienz spezialisierte Nachsorge Symptome verbessert, die Anzahl der Hospitalisationen und die Mortalität senkt ist im Punkt „Care and follow up“ der europäischen Richtlinien nachzulesen (2). Es wird hier Telemonitoring als Teil dieser o. a. Nachsorge angeführt, jedoch wird offengelassen in welcher Form sie durchgeführt werden soll.

In meiner Diplomarbeit beschreibe ich neben den Basiswissen zu der Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz, die Grundlagen der Telemedizin, die Bestandteile eines Telemedizinischen Systems anhand der MOBITEL-Studie und versuche einen Vergleich mit kommerziellen Systemen großer Anbieter aufzustellen.

## 2 Hintergrund

### 2.1 Herzinsuffizienz

#### 2.1.1 Definition der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz bezeichnet ein klinisches Syndrom, bei dem die veränderte kardiale Struktur und/oder Funktion zu einem Unvermögen des Herzens führt, sich ausreichend mit Blut zu füllen und/oder dieses auszuwerfen, um den Bedarf der metabolisierenden Gewebe zu decken (3). Laut Definition der ESC ist es ein klinisches Syndrom mit folgendem Erscheinungsbild:

- 1.) Vorhandensein von Symptomen der Herzinsuffizienz wie z. B. die typische Atemlosigkeit oder Abgeschlagenheit in Ruhe und bei Belastung oder das Auftreten von Beinödemen,
- 2.) Objektivierbare Zeichen (bevorzugt mittels Echokardiographie) einer kardialen Dysfunktion (systolisch oder diastolisch),
- 3.) Im Zweifelsfall das klinische Ansprechen auf eine Behandlung für Herzinsuffizienz,

#### 2.1.2 Einteilung der Herzinsuffizienz

Je nach Gesichtspunkt kann man die Herzinsuffizienz in akute oder chronische, systolische oder diastolische, Links- oder Rechtsherzinsuffizienz sowie in Vorwärts- oder Rückwärtsversagen einteilen. Bezogen auf das Auswurfvolumen findet man in der Literatur auch eine Einteilung High-Output- oder hyperzirkulatorische versus Low-Output-Herzinsuffizienz beschrieben. Vor allem am Beginn der Erkrankung bzw. bei Auftreten der Symptome, können solche Einteilungen von Nutzen sein, mit dem Fortschreiten der Erkrankung, vermischen sich jedoch die unterschiedlichen Formen.

### 2.1.2.1 Akute versus chronische Herzinsuffizienz <sup>(2,4)</sup>

Die akute Herzinsuffizienz wird als plötzliches Auftreten von Symptomen und Zeichen einer Herzinsuffizienz, in Verbindung mit einer kardialen Dysfunktion definiert. Sie kann sich als eine Exazerbation einer chronischen Herzinsuffizienz manifestieren, aber auch ohne vorbestehende Herzerkrankung auftreten und ist in den allermeisten Fällen ein akut lebensbedrohliches Ereignis. Ein Beispiel für Ersteres wäre etwa das akute Lungenödem bei bekannter chronischer Herzinsuffizienz, Beispiele für Letzteres wären die Ruptur einer Herzklappe nach einem Trauma, eine infektiöse Endokarditis oder ein massiver Myokardinfarkt bei einem Patienten der vorher keine kardiale Dysfunktion hatte.

Folge einer akuten Herzinsuffizienz ist meist eine plötzliche Reduktion des Herzzeitvolumens mit der häufigen Folge einer systemischen Hypotonie.

Während sich die akute Herzinsuffizienz in Stunden bis Tagen entwickelt, dauert es bis zur chronischen Herzinsuffizienz Monate bis Jahre. Typisch für die chronische Form ist die vaskuläre Stauung, wobei der arterielle Druck meist bis zu einem sehr späten Zeitpunkt aufrechterhalten wird.

### 2.1.2.2 Systolische versus diastolische Herzinsuffizienz <sup>(3)</sup>

Während bei der systolischen Herzinsuffizienz der Ventrikel nicht in der Lage ist sich normal zu kontrahieren und den Anforderungen des Kreislaufs entsprechend effektiv Blut auszuwerfen, kommt es bei der diastolischen Herzinsuffizienz zu einem Unvermögen des Ventrikels, ausreichend rasch zu relaxieren und sich mit Blut zu füllen.

Kennzeichen der systolischen Herzinsuffizienz, die in den meisten Fällen den linken Ventrikel betrifft, hängen vor allem mit dem reduzierten Schlagvolumen zusammen. Das enddiastolische Volumen im linken Ventrikel (LVEDV) ist dadurch erhöht. Die Folgen sind Schwäche, Müdigkeit, reduzierte körperliche Belastbarkeit, andere Symptome der Minderperfusion und ein venöser Rückstau.

Die Symptome der diastolischen Herzinsuffizienz kommen vor allem durch die erhöhten Füllungsdrucke im linken und/oder im rechten Ventrikel zustande. Meistens ist ein ausreichendes Schlagvolumen in Ruhe vorhanden, häufig ausgedrückt als normale

Auswurfraction (LV-EF). Als Ursache kann ein erhöhter Widerstand gegen den ventrikulären Einstrom, eine verminderte ventrikuläre diastolische Kapazität (konstriktive Perikarditis und restriktive, hypertensive sowie hypertrophe Kardiomyopathie), eine verminderte ventrikuläre Relaxation (akute myokardiale Ischämie) oder eine Myokardfibrose und Infiltration (restriktive Kardiomyopathie) vorliegen. Die diastolische Herzinsuffizienz kommt häufiger bei Frauen vor und ist oft klinisch nicht von einer systolischen Herzinsuffizienz zu unterscheiden.

### 2.1.2.3 Links- versus Rechtsherzinsuffizienz <sup>(3,5)</sup>

Zahlreiche Symptome der Herzinsuffizienz entstehen durch Akkumulation von Flüssigkeit „stromaufwärts“, sprich proximal des betroffenen Ventrikels. So kommt es bei Linksherzinsuffizienz z. B. durch eine Aortenklappenstenose zunächst zur Stauung im linken Herzen, später auch infolge einer pulmonalen Überwässerung zu Dyspnoe und Orthopnoe. Durch einen Rückstau vor dem rechten Herz kommt es zu Stauungssymptomen im großen Kreislauf, wie z. B. periphere Ödeme, Stauungsleber und einer generellen Venenstauung.

Gelöscht: stromaufwärts

### 2.1.2.4 High-Output versus Low-Output Herzinsuffizienz <sup>(3)</sup>

Die High-Output Herzinsuffizienz findet man bei Patienten mit verringertem systemischen Widerstand, beispielsweise bei Hyperthyreose, Anämie, Schwangerschaft, arteriovenösen Fisteln, Beri-Beri und Paget-Krankheit. Die Low-Output Herzinsuffizienz tritt als Folge einer koronaren Herzerkrankung, bei Hypertonie, dilatativer Kardiomyopathie, und Herzklappen- sowie Perikarderkrankungen auf. Die normale Spannbreite des Herzzeitvolumens ist relativ groß (2,2-3,5 l/min/m<sup>2</sup>). Bei zahlreichen Low-Output Herzinsuffizienz Patienten liegt das Herzzeitvolumen in Ruhe knapp über dem unteren Referenzwert, während bei Patienten mit High-Output Herzinsuffizienz der obere Referenzwert des Normbereiches gerade nicht überschritten wird.

### 2.1.3 Einteilung nach klinischen Stadien

Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach subjektiven Beschwerden anhand der New York Heart Association:

NYHA I: Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Dyspnoe oder Angina Pectoris.

NYHA II: Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Dyspnoe oder Angina Pectoris.

NYHA III: Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Dyspnoe oder Angina Pectoris.

NYHA IV: Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe (Bettlägerigkeit).

Gelöscht: Bettlägerigkeit

Stadieneinteilung mit Berücksichtigung der Entstehung und Progredienz der Erkrankung der American Heart Association:

Stadium A: Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind. Keine strukturelle Herzerkrankung und Herzinsuffizienzsymptome vorhanden.

Gelöscht: ;

Stadium B: Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, bisher keine Herzinsuffizienzsymptome (Hypertonie, Diabetes, Koronare Herzkrankheit etc.).

Gelöscht: k

Gelöscht: , noch nie

Stadium C: Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung.

Gelöscht: etc

Stadium D: Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie. Eine spezielle Therapie ist erforderlich (z. B. iv-Inotropika, assist device, HTX).

Gelöscht: ,

## 2.1.4 Ätiologie

### 2.1.4.1 Zugrunde liegende Ursachen <sup>(6)</sup>

Eine chronische Herzinsuffizienz kann auf verschiedenen Ursachen basieren (siehe Tab. 1). Bei 80% der herzinsuffizienten Patienten beruhen die Symptome auf einer ventrikulären Funktionsstörung, wobei in 60% der Fälle eine systolische Dysfunktion mit einer  $EF \leq 40\%$  vorliegt. Die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz in westlichen Ländern ist die koronare Herzerkrankung (54-70%), die bei 35-52% dieser Patienten von einer arteriellen Hypertonie begleitet ist. Eine isolierte arterielle Hypertonie wird bei 9-20% als Ursache einer Herzinsuffizienz angenommen (7,8).

**Tabelle 1: Ursachen einer Herzinsuffizienz <sup>(6)</sup>**

Koronare Herzerkrankung
Arterielle Hypertonie
Dilatative Kardiomyopathie
Hypertrophe Kardiomyopathie
Restriktive Kardiomyopathie
Vitien
Perikarderkrankungen
Entzündliche Erkrankungen (z. B. Myokarditis)
Stoffwechselstörungen (z. B. Hyperthyreose)
Toxische Wirkungen (z. B. Chemotherapeutika)
Bradykarde/tachykarde Arrhythmien
Andere

### 2.1.4.2 Auslöser einer Herzinsuffizienz <sup>(3,9)</sup>

Zur Einschätzung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist es nicht nur wichtig ihre zugrunde liegende Krankheit zu kennen, sondern auch die auslösende Ursache zu identifizieren. Häufig wird die Herzinsuffizienz erstmals im Rahmen einer akuten Störung symptomatisch, die ein chronisch belastetes Myokard zusätzlich (über)fördert. Solch ein Herz kann unter normalen Umständen adäquat kompensiert sein, aber wenig zusätzliche Reserve haben, sodass die zusätzliche Last, die durch einen auslösenden Faktor aufgesetzt wird, zu einer weiteren Verschlechterung der kardialen Funktion führt. Die häufigsten auslösenden Ursachen sind in Tabelle 2 angeführt.

**Tabelle 2: Mögliche Auslöser einer Herzinsuffizienz <sup>(9)</sup>**

- Schwere Infektionen, besonders der Lunge
- Anämie
- Tachy- und Bradyarrhythmien (Vorhofflimmern)
- Infusion von großen Flüssigkeitsmengen (Kristalloidlösungen oder Blut)
- Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), besonders bei beeinträchtigter Nierenfunktion
- Medikamente, die die Kontraktilität des Myokards verringern (Ca-Antagonisten der ersten Generation)
- Mangelhafte Compliance bei der Medikation
- Übergewicht
- Übermäßiger Salz- und Alkoholkonsum
- Hypertonie
- Stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris
- Lungenembolie

## 2.1.5 Diagnostik <sup>(2,6)</sup>

### 2.1.5.1 Symptome und Zeichen in der Diagnose der Herzinsuffizienz

Da es sich bei der Herzinsuffizienz nicht um ein klar definiertes Krankheitsbild, sondern um ein klinisches Syndrom mit sehr unterschiedlichem Erscheinungsbild handelt, ist es sehr schwierig genaue Diagnoserichtlinien festzulegen. Daher muss neben dem Vorliegen von klinischen Zeichen und typischen Symptomen (siehe Tabelle 3), eine objektivierbare kardiale Dysfunktion vorliegen. Im Weiteren werden einzelne Untersuchungen zur Diagnose der Herzinsuffizienz und ihre Effektivität beschrieben.

**Tabelle 3: Framingham-Kriterien für die Diagnose einer Herzinsuffizienz** <sup>(6)</sup>

<b>Kriterien 1. Ordnung</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Paroxysmal nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe</li><li>• Halsvenenstauung</li><li>• Pulmonale Rasselgeräusche</li><li>• Kardiomegalie</li><li>• Akutes Lungenödem</li><li>• 3. Herzton</li><li>• Erhöhter zentraler Venendruck (<math>&gt; 16</math> cm H<sub>2</sub>O)</li><li>• Zirkulationszeit <math>\geq 25</math> s</li><li>• Hepatojugulärer Reflux</li><li>• Gewichtsabnahme über 4,5 kg in 5 Tagen unter Herzinsuffizienztherapie</li></ul>
<b>Kriterien 2. Ordnung</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Unterschenkelödeme</li><li>• Nächtlicher Husten</li><li>• Belastungsdyspnoe</li><li>• Hepatomegalie</li><li>• Pleuraergüsse</li><li>• Tachykardie (Herzfrequenz <math>\geq 120</math> pro Minute)</li><li>• Vitalkapazität vermindert auf weniger als 1/3 des Maximums</li></ul>

### 2.1.5.2 Das Elektrokardiogramm

Ein 12-Ableitungs-EKG ist obligater Bestandteil im diagnostischen Procedere einer vermuteten Herzinsuffizienz. Bei einem normalen 12-Ableitungs-EKG sollte man die gestellte Diagnose chronische Herzinsuffizienz sehr sorgfältig überprüfen. Sehr häufig haben Herzinsuffizienzpatienten Veränderungen in ihrem Oberflächen-EKG und man kann auf die zugrunde liegende Ätiologie der Erkrankung schließen (abgelaufener Myokardinfarkt, Myokardhypertrophie, Arrhythmien etc.).

### 2.1.5.3 Das Thoraxröntgen

Das Thoraxröntgen sollte ein Teil der initialen Diagnostik der Herzinsuffizienz sein. Es kann zum Nachweis von Pleuraergüssen, einer pulmonalen Stauung oder Kardiomegalie dienen, wobei ein unauffälliger Befund eine Herzinsuffizienz jedoch nicht ausschließt. Zur Beurteilung der Herzgröße und der Herzfunktion hat das Thoraxröntgen einen wesentlich geringeren Stellenwert als die Echokardiographie.

#### 2.1.5.4 Laboruntersuchungen/Biomarker

Folgende Laborparameter sind lt. ESC als Teil einer Routinediagnostik für chronische Herzinsuffizienzpatienten empfohlen: komplettes Blutbild, Serumelektrolyte, Serum-Kreatinin, Serumglukose, Leber und Nierenmarker. Zusätzliche Tests die für die Diagnose berücksichtigt werden sollten sind C-reaktives Protein, TSH, Serum-Harnsäure und Serum-Harnstoff. Bei akuten Exazerbationen ist es wichtig, anhand von Herzmarkern, einen Myokardinfarkt auszuschließen.

##### Natriuretische Peptide

Plasmakonzentrationen von natriuretischen Peptiden (v. a. BNP und dessen Spaltprodukt NT-pro-BNP) sind sehr hilfreiche Parameter in der Diagnose der Herzinsuffizienz. Eine normale Konzentration bei einem Unbehandelten macht eine Herzinsuffizienz als Ursache der Symptome (meist Dyspnoe) unwahrscheinlich. Einige klinische und epidemiologische Studien haben ein direktes Verhältnis zwischen der Höhe der Plasmakonzentration von BNP und der beeinträchtigten Herzfunktion gezeigt (meistens ist der linke Ventrikel betroffen). Daher empfiehlt die ESC die Bestimmung von BNP oder NT-pro-BNP, um differentialdiagnostisch zwischen einer Dyspnoe kardialer oder pulmonaler Ursache zu unterscheiden.

Gelöscht: und

Außer bei einer systolischen Herzinsuffizienz, finden sich erhöhte BNP-Werte bei diastolischer Dysfunktion, ventrikulärer Hypertrophie, Herzklappenerkrankungen, akuter und chronischer myokardialer Ischämie sowie arterieller Hypertonie und der Lungenembolie. Darüber hinaus führt eine renale Funktionsstörung zu erhöhten BNP-Werten. Frauen und ältere Patienten haben physiologischerweise höhere Werte, während adipöse Patienten niedrigere Werte aufweisen.

#### 2.1.5.5 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist die bedeutendste nichtinvasive Methode zur Dokumentation einer kardialen Dysfunktion. Hierbei ist die wichtigste Messung die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), um Patienten mit einer systolischen Dysfunktion von solchen mit

erhaltener systolischer Funktion zu unterscheiden. Weiters können die Myokarddicke, eine diastolische Dysfunktion und Klappenvitien beurteilt werden. Darüberhinaus kann bei Trikuspidalklappeninsuffizienz der systolische pulmonalarterielle Druck abgeschätzt werden und Perikard- sowie Pleuraergüsse erkannt werden.

### **2.1.5.6 Invasive Diagnostik**

Eine Herzkatheter-Untersuchung ist zur Abklärung der Ätiologie, nicht aber zur Dokumentation der Herzinsuffizienz indiziert. Jedoch sollte eine Koronarangiographie bei Patienten mit Angina Pectoris oder anderen Zeichen einer Myokardischämie sowie bei Patienten mit unklarer Dekompensation durchgeführt werden.

### **2.1.6 Prognose**

Es ist aus mehreren Gründen sehr schwierig, Prognosefaktoren für die chronische Herzinsuffizienz zu definieren. Die Patienten unterscheiden sich in ihrer Ätiologie, ihren Co-Morbiditäten, der Progression der Erkrankung und dem unterschiedlichen Ansprechen auf die Therapie. Eine gute Prognose haben Patienten die eine kurze Krankheitsdauer, keinen Gewichtsverlust, wenig Beschwerden, eine gute Belastbarkeit und einen normalen Laborbefund haben. Eine schlechte Prognose haben Patienten die Risikoprädiktoren lt. Tabelle 4 aufweisen.

**Tabelle 4: Risikoprädiktoren bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz** <sup>(2,6)</sup>

Anamnese	Klinische Parameter	EKG	Funktionell/ Belastbarkeit	Blut	Hämodynamik
Hohes Alter	Hoher Ruhepuls	Breiter QRS Komplex	VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min < 10-14)	Hohes Serum BNP/NT-proBNP	Niedrige LVEF
Koronare Herzerkrankung	Persistierender niedriger RR	Niedrige Herzfrequenz- <del>Variabilität</del>	Hohe VE/VCO <sub>2</sub> Ratio	Hohes S- Noradrenalin	Erhöhtes LV-Volumen
Diabetes	Therapieresistenter hoher Jugularvenendruck	Anhaltende ventrikuläre Tachykardien	Kurze 6-min Gehstrecke	Niedriges S- Natrium	Niedriges Herzzeitvolumen
Überlebter plötzl. Herztod	NYHA Stadium III-IV			Hohes S-Kreatinin	Hoher LV-Füllungsdruck
	Unfreiwilliger Gewichtsverlust			Hohes S-Bilirubin	Restriktiver transmitraler Fluss
Ventrikuläre Rhythmstörungen				Hohes S-Troponin	Beeinträchtigte rechtsventrikuläre Funktion
				Anämie	Trikuspidalinsuffizienz
				Hohe S-Harnsäure	Kardiothorakales Größenverhältnis im Röntgenbild

Gelöscht: variabilität

### 3 Pathophysiologische Grundlagen der Herzinsuffizienztherapie

#### 3.1 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Das Verständnis der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz hat sich seit den 1950er Jahren von einem rein hämodynamischen Model einer reduzierten Pumpleistung, zu einem sehr komplexen klinischen Syndrom gewandelt (10). Ausgehend von einer zugrundeliegenden Ursache (siehe Tabelle 1) kommt es in den meisten Fällen zu einer linksventrikulären Funktionsstörung des Herzens, die unabhängig von der Art der Schädigung über eine erhöhte kardiale Wandspannung, die Aktivierung von Barorezeptoren und die Minderperfusion von Gewebe zur Aktivierung verschiedener Gegenregulationen und Anpassungsmechanismen zur Folge hat.

Diese Anpassungsmechanismen erlauben kurzfristig eine Stabilisierung der Myokardfunktion und damit die Perfusion lebenswichtiger Organe. Bei chronischer Aktivierung tragen dieselben Mechanismen jedoch wesentlich zur Progression der Herzinsuffizienz bei (Maladaptation), es entsteht ein circulus vitiosus wie in (Abbildung 1) zu sehen ist (11).

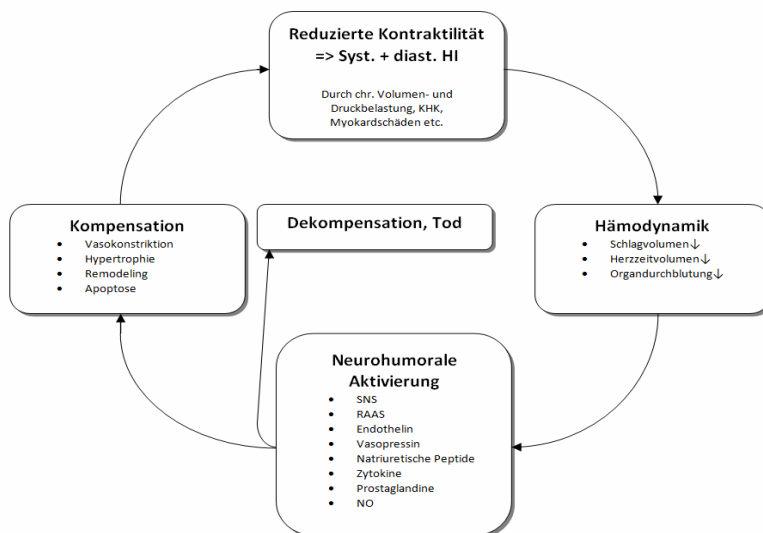


Abbildung 1: Circulus vitiosus der chronischen Herzinsuffizienz <sup>(11)</sup>

Man nimmt heute an, dass zunächst ein Stadium einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion durchlaufen wird, bevor ein Patient symptomatisch wird. Man rechnet sogar damit, dass in der Bevölkerung sich ebenso viele Menschen in diesem Stadium befinden, wie manifest an der Herzinsuffizienz erkrankt sind (10,12). Die Identifikation solcher Patienten wäre wichtig da bereits hier eine Progression hin zur symptomatischen Herzinsuffizienz verhindert werden könnte (13). Dies ist anhand der frühen und selektiven Aktivierung des sympathisch nervösen Systems und der Natriuretischen Peptide möglich (14,15).

Gelöscht: Progression

Vor allem das Konzept der neurohumoralen Aktivierung hat das pathophysiologische Verständnis geprägt und bildet die Basis der modernen medikamentösen Therapie.

Da die MOBITEL Studie sich mit der Therapie der Herzinsuffizienz beschäftigt, möchte ich im Folgenden näher auf die neurohumorale Aktivierung und im Kapitel „Therapie“ auf deren Blockade eingehen.

### **3.2 Die Neurohumorale Aktivierung**

Nach einem Ereignis wie z. B. einem Myokardinfarkt, durch das die LV-Funktion geschwächt wurde, treten aufgrund der Auswirkungen auf die Hämodynamik des Herzens neurohumorale Gegenregulationen in Kraft, um die Myokardfunktion und damit die Organperfusion aufrechtzuerhalten. Kurzfristig gelingt das, langfristig trägt die neurohumorale Aktivierung einen bedeutenden Anteil an der Pathogenese der Erkrankung. Im Folgenden werden die einzelnen Neurohormone anhand ihrer Wirkung, ihrer Mechanismen die zur Aktivierung führen und ihrem Anteil an der Pathogenese beschrieben.

### 3.2.1 Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems <sup>(16)</sup>

Das sympathische Nervensystem wird unter physiologischen Bedingungen bei körperlicher Arbeit stimuliert. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz kommt es bereits in Ruhe zu einer zwei- bis dreifachen Erhöhung der Sympathikusaktivität. Pathophysiologisch bedeutsam ist nicht nur die Erhöhung der zirkulierenden NoradrenalinKonzentration sondern auch die direkte Freisetzung im menschlichen Herzen bei Herzinsuffizienz. Swedberg et al. (17) konnten zeigen, dass die Noradrenalinfreisetzung, gemessen an der arteriovenösen Differenz im aortalen Blut und im Blut des Koronarvenensinus, bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz deutlich erhöht ist.

Die Folgen dieser erhöhten Sympathikusaktivität am Herzen sind:

Gelöscht: erhöhten

- a) Bei Herzinsuffizienz sind die Effekte von Katecholaminen auf die Myokardfunktion vermindert. Es ist belegt worden, dass Katecholamine nach wie vor eine Tachykardie mit all ihren negativen Folgen induzieren können.
- b) Es wird über eine Stimulation der  $\beta_1$ -Rezeptoren eine Apoptose induziert (18).
- c) Eine  $\beta$ -adrenerge Überstimulation kann zu Myokardnekrosen und Kardiomyopathie führen.

In Tabelle 5 ist die pathophysiologische Bedeutung der Aktivierung von  $\beta$ -Adrenozeptoren anhand des Effektes ihrer Blockierung aufgelistet.

**Tabelle 5: Pathophysiologische Bedeutung der Aktivierung von  $\beta$ -Adrenozeptoren anhand des Effektes ihrer Blockierung<sup>(20)</sup>**

Antihypertensive Wirkung	Verminderung des kardialen Outputs, Hemmung der Reninfreisetzung und der Produktion von Angiotensin II, Blockade der präsynaptischen $\alpha$ -Adrenozeptoren => Verminderung der Noradrenalinabgabe aus dem sympathischen Nervenendigungen.
Antiischämische Wirkung	Abfall des myokardialen O <sub>2</sub> -Verbrauchs durch Verminderung der Herzfrequenz, der kardialen Kontraktilität und des systolischen Blutdrucks; zusätzlich durch eine Verlangsamung der Diastole und damit verlängerte Perfusionsdauer
Reduktion der Reninfreisetzung	führt in weiterer Folge zu einer verminderten Angiotensin II- und Aldosteronproduktion
Verbesserung der LV-Struktur und Funktion	<p><math>\beta</math>-Blocker verbessern wahrscheinlich die kardiale Funktion durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) Reduzierte Herzfrequenz, verlängerte diastolische Füllungszeit und koronare Perfusionszeit</li> <li>ii) Verminderung des myokardialen O<sub>2</sub>-Verbrauchs</li> <li>iii) Verbesserung der kardialen <u>Energetik</u> durch Blockade der catecholamininduzierten Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Körpergewebe</li> <li>iv) Upregulation von <u><math>\beta</math>-Rezeptoren</u></li> <li>v) Reduzierung von <u>myokardialen</u> Stress</li> </ul>
Antiarrhythmische Effekt	Resultat aus den direkten kardialen elektrophysiologischen Effekten, Reduzierung des sympathischen Einflusses und der myokardialen Ischämie, verbesserte Baroreflexfunktion und Prävention einer catecholamininduzierten Hypokaliämie

### 3.2.2 Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems<sup>(11,16)</sup>

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) erfolgt über:

- 1.) Die Reduktion der Natriumkonzentration im distalen Anteil des Tubulus,
- 2.) Den Abfall des intrarenalen Perfusionsdruckes,
- 3.) Die Stimulation des systematischen Nervensystems ( $\beta_1$ -Rezeptor vermittelt) mit Wirkung auf juxtaglomeruläre Zellen.

Die Aktivierung des zirkulierenden Systems selbst, zeigt sich jedoch erst bei fortgeschrittener oder bei akuter Herzinsuffizienz. Das RAAS greift mit seinem Effektorpeptid Angiotensin II, das durch die Vermittlung des Angiotensin-Conversions-Enzyms aus Angiotensin I umgewandelt wird, direkt in den Wasser- und Salzhaushalt, sowie in die Regulation des peripheren Widerstandes ein. Die klassischen Wirkungen von Angiotensin II werden von vielen peripheren Effekten begleitet (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Effekte von Angiotensin II <sup>(19)</sup>**

Gefäße	Vasokonstriktion Stimuliert Noradrenalin, Aldosteron, Vasopressin, und Endothelin-1 Abgabe
Herz	Positiv inotrope und chronotrope Effekte Koronare Vasokonstriktion
Nebenniere	Aldosteron und Adrenalinabgabe
Gehirn	Vasopressin Abgabe Substanz P, Luteotropes Releasinghormon und Adrenocortikotropes Releasinghormon Abgabe Stimulation des Durstzentrums Gesteigerte sympathische Aktivität
Nieren	Vasokonstriktion (Efferente Arteriolen > Afferente Arteriolen) Kontraktion der mesangialen Zellen Gesteigerte Na Reabsorption im proximalen Tubulus Gesteigerte Kalium Exkretion im distalen Nephron Verminderte Renin Abgabe
Thrombozyten	Stimuliert die Thrombozytenaggregation und Adhäsion
Endothelzellen	Inaktivierung von NO (hemmt die endotheliale NO-Synthese) Expression von endothelialen Lipoxigenase 1 Rezeptoren
Sympathikus	Erhöhung der peripheren noradrenergen Neurotransmission Katecholaminabgabe aus der Nebenniere
Fibrinolyse	Erhöhte Expression von Plasminogen Aktivator Inhibitor (PAI)
Entzündungsreaktion	Aktivierung und Migration von Makrophagen Vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen, chemotaktische Proteine und Zytokine
Trophische Effekte	Hypertrophie kardialer Myozyten Stimulation der vaskulären glatten Muskelzellen, Migration, Proliferation und Hypertrophie Stimulation von Protoonkogenen Vermehrte Produktion von Wachstumsfaktoren Vermehrte Synthese von extrazellulären Matrixproteinen und Metalloproteinasen
Atherosklerose	Stimulation der NADH/NADPH Oxidase Aktivität, der Superoxid-Anion Produktion und der Peroxidation

In Tabelle 7 ist die pathophysiologische Bedeutung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems anhand des Effektes seiner Blockierung aufgelistet.

Gelöscht: ysi

**Tabelle 7: Pathophysiologische Bedeutung der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System anhand des Effektes ihrer Blockierung <sup>(19)</sup>**

Gelöscht: Pathophysiologische

Hämodynamische Effekte	Verminderung des totalen peripheren Widerstands, Erhöhung der Natriurese, leichte Erhöhung der Herzfrequenz
Neurohumorale Effekte	Verminderung der Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration, Anstieg der Renin- sowie <u>Angiotensin I</u> -Freisetzung, Verminderung der durch Angiotensin II erhöhten peripheren und zentralen Aktivierung des sympathischen Nervensystems
Antiproliferative Effekte	Reduktion von vaskulärer und kardialer Hypertrophie und extrazellulärer Matrix, Reduzierung des ventrikulären Remodelling nach Myokardinfarkt, Verminderung der Apoptose von Myozyten am drucküberladenen Herzen
Renale Effekte	Verminderung des renal-vaskulären Widerstandes und damit Erhöhung des renalen Blutflusses, erhöhte Na <sup>+</sup> und Wasser <u>ausscheidung</u> , Schutz vor Progression einer Mikroalbuminurie und Verminderung der Progression der Niereninsuffizienz bei diabetischer Nephropathie
Antiartherogene Eigenschaften	durch Hemmung der Angiotensin II Produktion, Potenzierung von Bradykinin und der gesteigerten Abgabe von NO, die Folge ist eine verminderte Migration und Proliferation glatter Muskelzellen, einer verminderten Akkumulation und Aktivierung von Entzündungszellen, einem verminderten oxidativen Stress und einer verbesserten endothelialen Funktion

Gelöscht: Angiotenin

### 3.2.3 Vasopressin <sup>(11)</sup>

Bei einer schweren Herzinsuffizienz wird im Hypothalamus die Produktion von Arginin Vasopressin (synonym: antidiuretisches Hormon, ADH) gesteigert, das dann von der Hypophyse sezerniert wird. Neuere Untersuchungen belegen zudem, dass Vasopressin auch im Koronarsystem gebildet werden kann. Es bewirkt über die V1-Rezeptoren eine Vasokonstriktion, eine vermehrte Plättchenaggregation, sowie eine hepatische Glykogenolyse. V2-Rezeptoren finden sich überwiegend an den Sammelrohren der Niere, wo sie die Translokation von Aquaporin-2-Wasserkanälen zur apikalen Membran induzieren (Shuttle-Hypothese). Aquaporin-2 steigert dort die Permeabilität und damit die Rückresorption von Wasser. V2-Antagonisten befinden sich derzeit in der klinischen Erprobung zur Therapie der Herzinsuffizienz.

### 3.2.4 Endothelin <sup>(11)</sup>

Endothelin wird in Gefäßen und dem Myokard gebildet und entfaltet über Endothelin-A- und Endothelin-B-Rezeptoren seine Wirkung. Während die A-Rezeptoren an glatten Muskelzellen vasokonstringierende und wachstumsstimulierende Effekte haben, entfaltet der Endothelin-B-Rezeptor über das Endothel eine Vasodilatation. Der letztere Effekt ist allerdings quantitativ weniger bedeutend, besonders wenn eine Endothel-Schädigung vorliegt. Bei der Herzinsuffizienz ist die Endothelinproduktion gesteigert, was insgesamt zur Steigerung des Widerstandes in der peripheren Zirkulation aber auch im Pulmonalkreislauf beiträgt. Endothelin Rezeptorantagonisten haben in der Herzinsuffizienztherapie keinen Stellenwert.

### 3.2.5 Natriuretische Peptide <sup>(11)</sup>

Die natriuretischen Peptide ANP (atriales natriuretisches Peptid) und BNP (brain natriuretic peptide) werden überwiegend im Herzen gebildet. Unter physiologischen Bedingungen wird zirkulierendes ANP überwiegend im Atrium und BNP im Ventrikel gebildet. Bei der Herzinsuffizienz ist die Produktion natriuretischer Peptide stark induziert. ANP und BNP

binden an den A-Rezeptor, der als Guanylylzyklase fungiert und durch die Bildung von cGMP natriuretisch, vasodilatierend, antimitotisch und positiv-lusitrop wirkt. Somit bilden die natriuretischen Peptide einen wichtigen natürlichen Gegenspieler zum Angiotensin II. ANP und BNP werden einerseits über die neutrale Endopeptidase (NEP), andererseits über den C-Rezeptor (Clearance-Funktion) abgebaut (21). Hemmstoffe der NEP haben in der Herzinsuffizienztherapie keinen Stellenwert.

### 3.2.6 Bradykinin <sup>(11)</sup>

Bradykinin ist ein multifunktionelles Peptid, das durch Aktivierung des induzierbaren Bk1-Rezeptors an Entzündungsreaktionen beteiligt sein kann und durch Aktivierung des konstitutiv exprimierten Bk2-Rezeptors unter anderem vaskuläre und antiproliferative Effekte hat. Allerdings kann Bradykinin auch die Noradrenalin-Ausschüttung steigern. Die Bildung von Adhäsionsmolekülen hingegen wird von Bradykinin supprimiert. Bradykinin wird durch das Angiotensin-Conversionsenzym (ACE) sowie die neutrale Endopeptidase (NEP) abgebaut. Neuere Studien belegen eindrücklich, dass durch die Blockade der Bradykinindegredation ein Teil der klinisch günstigen Effekte von ACE-Inhibitoren zu erklären ist (11).

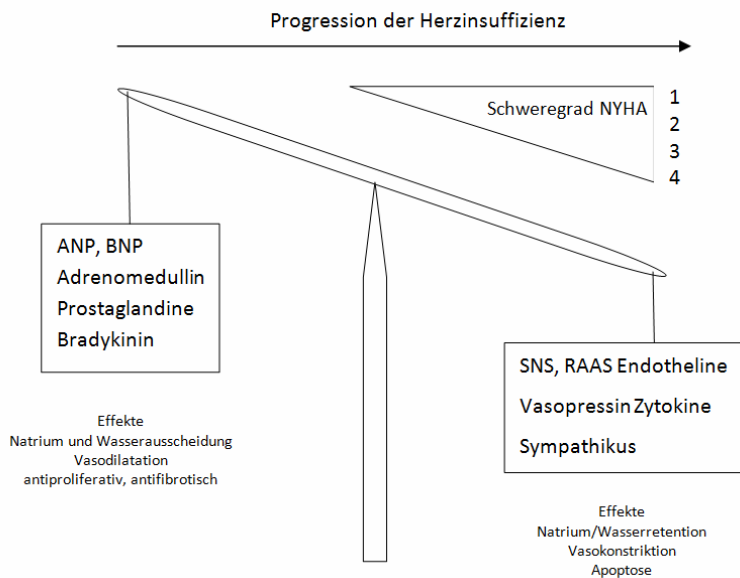
Gelöscht: Conversionsenzym

### 3.2.7 Adrenomedullin <sup>(11)</sup>

Endothelial gebildetes Adrenomedullin steigert in glatten Muskelzellen die Bildung von cGMP. Zudem wird die Bildung von cAMP induziert. Neben einer Vasodilatation werden nach Gabe von Adrenomedullin eine vermehrte Diurese und ein positiv-inotroper Effekt beobachtet. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz bewirkt Adrenomedullin eine deutliche Nachlastsenkung, einen leichten Anstieg der Herzfrequenz und eine drastische Steigerung des Herzminutenvolumens. Zudem wird die Natriumexkretion gesteigert und die Aldosteronsynthese supprimiert. Ob diese Effekte klinisch-therapeutisch umgesetzt werden können, ist derzeit noch unklar.

Gelöscht:

Mit dem Fortschreiten oder der Progredienz der Herzinsuffizienz haben die protektiven Neurohormone immer weniger Einfluss und es überwiegen die kardial schädigenden Neurohormone (siehe Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Ungleichgewicht zwischen verschiedenen, aktivierten neurohumoralen Systemen als Ursache für die Progression der chronischen Herzinsuffizienz <sup>(11)</sup>

## 4 Therapie <sup>(6)</sup>

### 4.1 Grundlegendes

Vorerst gilt es, die Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz zu verhindern. Dies gelingt durch eine frühzeitige und konsequente Behandlung von koronaren Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes Mellitus), die Behandlung einer Myokardischämie, die frühzeitige Revaskularisation bei akutem Myokardinfarkt, die Vorbeugung eines Reinfarktes, sowie die zeitgerechte Therapie von Klappenfehlern, angeborenen Vitien und Rhythmusstörungen.

Ist es zu einer chronischen Herzinsuffizienz gekommen, sollten bei jedem Patienten zunächst kausale Therapieansätze (operativ, katheterinterventionell, medikamentös) zur Beseitigung der Ursache einer Herzinsuffizienz, ausgeschöpft werden. Anschließend sollten mittels nichtmedikamentöser Therapie (siehe Tabelle 8) und mittels medikamentöser Therapie (siehe Tabelle 9) folgende Ziele umgesetzt werden:

Gelöscht: h

- Senkung der Sterblichkeit
- Senkung der Hospitalisierungsrate
- Progressionshemmung
- Beschwerdeverbesserung
- Günstige Beeinflussung/Verminderung nachteiliger Effekte einer möglichen Comorbidität

**Tabelle 8: Nicht-medikamentöse Therapie und Verhaltensempfehlungen bei chronischer Herzinsuffizienz <sup>(6)</sup>**

- Gewichtsnormalisierung
- Begrenzte Kochsalzzufuhr, kein Nachsalzen
- Limitierung der Flüssigkeitszufuhr auf 2 l/Tag, bei schwerer Herzinsuffizienz 1-1,5l/Tag; Anpassung an besondere Situationen (Wärme, Erbrechen, Diarrhö, Fieber etc.) tägliche Gewichtskontrolle morgens nüchtern
- Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren
- Begrenzung des Alkoholkonsums (Männer ≤ 30g/Tag, Frauen ≤ 20g/Tag)
- Nikotinkarenz
- Keine Reisen in große Höhen, heißes oder feuchtes Klima, kurze Flüge sind günstiger als langes Reisen mit anderen Transportmitteln,
- Moderates körperliches Ausdauertraining ist bei stabiler chron. Herzinsuffizienz im NYHA Stadium I-III zu empfehlen; Zur Dyspnoe führende körperliche Anstrengungen und speziell isometrische Belastungen, die zu einer peripheren Widerstandserhöhung führen, sind generell zu vermeiden; strenge körperliche Schonung und Bettruhe sind nur bei akuter bzw. dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz indiziert
- Bei systolischer Herzinsuffizienz Begleitmedikation mit NSAR, Kalziumantagonisten (Verapamil, Diltiazem, Dihydropyridine der 1. Generation), trizyklische Antidepressiva, Klasse I Antiarrhythmika, Kortikosteroiden und Lithium vermeiden

## 4.2 Medikamentöse Therapie

Grundsätzlich richtet sich die medikamentöse Therapie nach der in Tabelle 9 angeführten Stufentherapie. Anhand dieses Schemas soll die Therapie dem Erkrankungsstadium angepasst werden.

Tabelle 9: Medikamentöse Stufentherapie bei systolischer Dysfunktion (EF < 40%, <sup>6</sup>)

Medikament	Asymptomatische LV-Dysfunktion/ NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
<b>ACE-Hemmer</b>	Indiziert	Indiziert	Indiziert	Indiziert
<b>β-Blocker (ohne ISA)</b>	Nach AMI Bei Hypertonie	Indiziert*	Indiziert*	Indiziert*
<b>Diuretika</b>				
• <b>Thiazide</b>	Bei Hypertonie	Bei Flüssigkeitsretention aktuell od. anamnestisch	Indiziert (Potenzierung der Schleifendiuretika - Wirkung)	Indiziert (Potenzierung der Schleifendiuretika - Wirkung)
• <b>Schleifendiuretika</b>	-	Bei Flüssigkeitsretention aktuell od. anamnestisch	Indiziert	Indiziert
<b>Aldosteron-Antag.</b>	Nach AMI	Nach AMI	Indiziert	Indiziert
<b>AT1-Rezeptor-Blocker</b>	Bei ACE-Hemmer- Intoleranz	Bei ACE-Hemmer- Intoleranz	Bei ACE-Hemmer- Intoleranz oder in Kombination mit ACE- Hemmer	Bei ACE-Hemmer- Intoleranz oder in Kombination mit ACE- Hemmer
<b>Herzglykoside</b>	Bei tachysystolischen Vorhofflimmern	Bei tachysystolischen Vorhofflimmern	Indiziert**	Indiziert**

\* nur bei stabilen Patienten langsam einschleichend; \*\* mit niedrigem Zielserumspiegel;

## 4.2.1 Praktische Anwendung von ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz <sup>(19)</sup>

ACE Hemmer sollten alle Patienten mit Herzinsuffizienz oder eingeschränkter linksventrikulärer Funktion erhalten. Kontraindikationen für die Behandlung mit ACE-Hemmer sind: angioneurotische Ödeme in der Krankheitsgeschichte, Schwangerschaft und bilaterale Nierenarterienstenose. Vorsicht ist geboten bei einer signifikanten renalen Dysfunktion (Kreatinin > 2,5 mg/dl), einer Hyperkaliämie (K > 5,0 mmol/l) und bei einer symptomatischen Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90mmHg). Arzneimittelinteraktionen sind beobachtet worden bei Kaliumsupplementierung, kaliumsparenden Diuretika (inkludiert auch Aldosteron-Antagonisten), nicht steroidalen Antirheumatika und Angiotensin Rezeptorblockern.

Gelöscht: Angiotensin

Der Hauptgrund für die universelle Empfehlung eines ACE-Hemmers bei Herzinsuffizienz liegt in der positiven Beeinflussung der Mortalität und der Hospitalisationsrate. Aus diesem Grund sollte so rasch wie möglich, nach Diagnosestellung und Ausschluss der Kontraindikationen, mit der Therapie begonnen werden.

**Tabelle 10: Dosierung von ACE-Hemmern bei chronischer Herzinsuffizienz**

Wirkstoff	Startdosis (mg)	Zieldosis (mg)
Captopril	3x6,25/Tag	150/Tag
Enalapril	1x2,5/Tag	20/Tag
Lisinopril	1x2,5/Tag	30-35/Tag
Ramipiril	1x1,25/Tag	5-10/Tag

### Richtsätze für die Dosierung

- Start mit einer geringen Dosis
- Verdoppelung der Dosis jede Woche (kürzeres Intervall bei asymptomatischer linksventrikulären Dysfunktion, milder Herzinsuffizienz, hypertensiven und hospitalisierten Patienten).
- Die Dosierung richtet sich nach den großen klinischen Studien und nicht nach klinischem Status. Ziel ist das Erreichen der angeführten Zieldosis oder der höchsten vom Patienten tolerierten Dosis.

## Monitoring

Beobachtet werden sollten der klinische Status, der Blutdruck und die renale Funktion. Hierbei besonders das Serumkalium und das Kreatinin.

### 4.2.2 Praktische Anwendung von $\beta$ -Blockern bei Herzinsuffizienz <sup>(20,22)</sup>

Alle Patienten mit einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-IV ohne Kontraindikationen (symptomatische Hypotonie oder Bradykardie, Asthma bronchiale), sollten mit einem Betablocker behandelt werden. Die Behandlung von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV) mit  $\beta$ -Blockern, sollte vom Spezialisten eingeleitet werden.

Gleich wie ACE-Hemmer sind auch  $\beta$ -Blocker eine primär prophylaktische Therapie. Sie vermindern die Mortalität und die Hospitalisation aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse. Vor Einleitung einer Betablockertherapie sollte physikalisch keine Flüssigkeitsretention nachweisbar sein. Dementsprechend sollten Diuretika benutzt werden, um diese zu beseitigen. Man sollte, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, mit ACE-Hemmern beginnen aber so schnell wie möglich die Therapie mit  $\beta$ -Blockern erweitern.

**Tabelle 11: Dosierung von Betablockern bei chronischer Herzinsuffizienz**

Gelöscht: n

Wirkstoff	Startdosis (mg)	Zieldosis (mg)
Bisoprolol	1x1,25/Tag	1x10/Tag
Carvedilol	2x3,125/Tag	2x25-50/Tag
Metoprolol CR/XL	1x12,5-25/Tag	2x95/Tag
Nebivolol	1x1,25/Tag	1x10/Tag

#### Richtsätze für die Dosierung

- Start mit einer geringen Dosis
- Langsame Dosissteigerung (alle zwei Wochen).
- Die Dosierung richtet sich nach den großen klinischen Studien und nicht nach klinischen Status. Man sollte die Zieldosis erreichen oder zumindest die höchste vom Patienten tolerierbare Dosis anstreben. Man sollte auch bedenken, dass eine geringe Dosis  $\beta$ -Blocker besser ist als keine.

## Monitoring

Beobachtet werden sollten Herzfrequenz, Blutdruck und der klinische Status. Hier ist vor allem auf Symptome der Herzinsuffizienz zu achten, wie z. B. Flüssigkeitsstauung die sich mit einer Gewichtsänderung bemerkbar macht.

### 4.2.3 Praktische Anwendung von Angiotensin-Rezeptorblockern bei Herzinsuffizienz <sup>(21)</sup>

Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB, AT1-Rezeptorantagonisten) sind für alle Patienten mit Herzinsuffizienz indiziert, die ACE-Hemmer nicht vertragen. Hier ist es vor allem der trockene Reizhusten der bei etwa 20% der Patienten mit ACE-Hemmertherapie auftritt. Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) werden ARB additiv zu ACE-Hemmern empfohlen. Kontraindikationen sind eine bilaterale Nierenarterienstenose und eine Schwangerschaft. Vorsicht ist geboten bei einer signifikanten Hyperkaliämie ( $K^+ > 5,0$  mmol/l), einer signifikanten renalen Dysfunktion (Kreatinin  $> 2,5$  mg/dl) und bei einer symptomatischen oder schweren asymptomatischen Hypertonie (systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg). Arzneimittelinteraktionen traten auf bei Kaliumsupplementierung und Kaliumsparenden Diuretika, bei Aldosteronantagonisten (Spironolacton, Eplerenon), bei ACE-Hemmern und bei nichtsteroidalen Antirheumatika.

**Tabelle 12: Dosierung von Angiotensin Rezeptor Blockern bei chronischer Herzinsuffizienz**

Wirkstoff	Startdosis (mg)	Zieldosis (mg)
Candesartan	1x4/Tag	1x32/Tag
Valsartan	2x40 /Tag	2x160/Tag

#### Richtsätze für die Dosierung

- Start mit einer geringen Dosis.
- Eine Verdoppelung der Dosis sollte in einem Intervall von nicht weniger als zwei Wochen erfolgen.
- Falls die oben angeführte Zieldosis nicht erreicht werden kann, soll die höchste vom Patienten vertragene Dosis verschrieben werden.
- Wenig Angiotensinrezeptorblocker ist besser als keiner.

Monitoring

Beobachtet werden sollten Blutdruck und Blutlaborwerte (Harnstoff, Kreatinin und  $K^+$ ) 1-2 Wochen nach Therapiebeginn und nach Erreichen der Zieldosis.

#### 4.2.4 Praktische Anwendung von Aldosteronantagonisten bei Herzinsuffizienz <sup>(22)</sup>

Aldosteronantagonisten sollten alle Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III und IV erhalten. Laut o. a. Stufentherapie auch Patienten aller NYHA-Klassen nach einem durchgemachten Myokardinfarkt und einer hochgradig reduzierten LVF. Vorsicht ist geboten bei einer signifikanten Hyperkaliämie ( $K^+ > 5,0$  mmol/l) und einer signifikanten renalen Dysfunktion (Kreatinin  $> 2,5$  mg/dl). Arzneimittelinteraktionen traten auf bei Kaliumsupplementierung und kaliumsparenden Diuretika, bei ACE-Hemmern bei Angiotensin-Rezeptor Blockern und bei nichtsteroidalen Antirheumatika.

Tabelle 13: Dosierung von Aldosteronantagonisten bei chronischer Herzinsuffizienz

Wirkstoff	Startdosis (mg)	Maximaldosis (mg)
Spirololaktone	1x25/Tag.	1x25-50/Tag
Eplerenon	1x25/Tag.	1x50/Tag

Richtsätze für die Dosierung

- Start mit einer geringen Dosis.
- Bei männlichen Patienten kann es durch die Therapie mit Spironolactone zu einem Auftreten von Brustschmerzen und einer Gynäkomastie kommen, die mit Eplerenon kaum beobachtet wird.

Monitoring

- Überprüfung der Blutlaborwerte (Kreatinin aber vor allem Kalium) 1, 4, 8 und 12 Wochen nach Therapiebeginn, dann 6, 9 und 12 Monate nach Therapieeinführung. Anschließend sollte ein Intervall von 6 Monaten bei der Überprüfung eingehalten werden.

- Falls das Kalium über einen Wert von 5,5 mmol/l oder das Kreatinin über 2,5 mg/dl ansteigt, so ist die Zieldosis halbiert und in Folge die Überwachung der Blutlaborwerte in kürzeren Intervallen durchzuführen.
- Bei einem Anstieg des Serumkaliums über 6,0 mmol/l ist die Therapie sofort zu beenden.

### 4.3 Elektrische Therapie

#### 4.3.1 Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT, <sup>23,24</sup>)

Reizleitungsstörungen im Vorhof und im Ventrikel, führen zu einer weiteren Verschlechterung der linksventrikulären Funktion bei Patienten mit einer zugrundeliegenden Cardiomyopathie. Besonders der Linksschenkelblock verändert die Sequenz der linksventrikulären Kontraktionen: Wandsegmente kontrahieren sich zu früh, andere zu spät. Dies führt zu einer Fehlverteilung des myokardialen Blutflusses, zu einem ungleichen regionalen myokardialen Stoffwechsel und zu Veränderungen in den regionalen molekularen Prozessen wie z. B. dem Kalziumstoffwechsel. Die interventrikuläre Dyssynchronie führt teilweise weiter zu einer Mitralklappeninsuffizienz und zu einer Verkleinerung des linksventrikulären Füllungsvolumens. Durch die nicht mehr optimale zeitliche Abfolge der Vorhoferregung und der darauf folgenden Kammererregung, wird die mechanische Funktion aller vier Kammern gestört. Ein optimales Timing zwischen Vorhoferregung und Kammererregung geht einher mit Verbesserungen des kardialen Outputs, der Dauer der diastolischen Füllungszeit und einer Verminderung des präsystemischen mitralen Rückflusses. Demnach handelt es sich bei der Dyssynchronie um einen pathophysiologischen Prozess mit direkt negativem Einfluss auf die ventrikuläre Funktion, einem Prozess der zu kardialen Remodelling und in letzter Konsequenz zu erhöhter Morbidität und Mortalität führt.

Gelöscht: pathophysiologischen

Gelöscht: Morbidität

Mit der kardialen Resynchronisationstherapie kommt es durch eine biventrikuläre Stimulation und unter besonderen Voraussetzungen (Sinusrhythmus, LV-EF  $\leq$  35%, ischämische oder nichtischämische Kardiomyopathie, QRS-Breite  $\geq$  120 msec, NYHA-

Klasse III-IV und maximale pharmakologische Herzinsuffizienztherapie) zu einer deutlichen Verbesserung des klinischen Zustandsbildes. Die genaue Indikation für eine CRT ist in Tabelle 14 angeführt.

**Tabelle 14: CRT-Indikationen**

<p><b>Voraussetzung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronische Herzinsuffizienz unter optimaler medikamentöser Therapie</li> <li>• LV - EF <math>\leq</math> 35 %</li> <li>• LV - Diameter <math>\geq</math> 55 mm</li> <li>• Verbreiterung des QRS-Komplexes</li> </ul> <p><b>CRT-Indikation, Klasse 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NYHA III-IV, Sinusrhythmus, QRS &gt; 150 msec, LSB</li> </ul> <p><b>CRT-Indikation, Klasse 2A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NYHA III-IV, Sinusrhythmus, QRS 120-150 msec, LSB, Echokriterien</li> <li>• NYHA III-IV, Vorhofflimmern, QRS &gt; 150 msec, LSB</li> </ul> <p><b>CRT-Indikation, Klasse 2B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NYHA III-IV, Sinusrhythmus, QRS &gt; 120 msec, kein LSB</li> <li>• NYHA II, Sinusrhythmus, QRS &gt; 150 msec, LSB</li> <li>• NYHA III-IV, konventionelle Schrittmacherindikation mit erforderlicher rechtsventrikulärer Stimulation</li> </ul>	<p>Gelöscht: -</p> <p>Gelöscht: -</p> <p>Gelöscht: -</p>
---	--

### 4.3.2 Der implantierbare Cardioverter-Defibrillator (ICD, <sup>24</sup>)

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz haben ein signifikant erhöhtes Risiko, am plötzlichen Herztod zu versterben. Es konnte in mehreren Studien eindrucksvoll gezeigt werden, dass für Patienten nach überlebtem plötzlichem Herzkreislaufstillstand der implantierbare Cardioverter-Defibrillator die Therapie der Wahl in der Sekundärprophylaxe ist. Patienten mit einer LV-EF von  $\leq$  35%, aber auch jene ohne eine solche Anamnese, profitieren von dieser Therapie (Primärprophylaxe). Wann genau die Therapie mit einem ICD indiziert ist, ist in Tabelle 15 angeführt.

**Tabelle 15: ICD-Indikationen****ICD-Indikation-Klasse 1****Sekundärprophylaxe**

- Nach Herz-Kreislaufstillstand mit dokumentierter Kammertachykardie (VT) oder Kammerflimmern (VF) ohne transiente oder reversible Ursache
- Anhaltende Kammertachykardie (> 30 s) bei struktureller Herzerkrankung
- Synkope unklarer Genese bei struktureller Herzerkrankung, wenn eine klinisch relevante anhaltende Kammertachykardie im Rahmen der EPS ausgelöst werden kann
- Anhaltende VT ohne strukturelle Herzerkrankung mit hämodynamischer Wirksamkeit bei Versagen einer Ablation oder medikamentöser Therapie

**Primärprophylaxe**

- KHK mit Zustand nach Myokardinfarkt mit einer LV - EF  $\leq$  30%, Zeitabstand zum Infarkt mindestens 40 Tage, Zeitabstand zu einer stattgehabten Revaskularisation (PCI, Bypass) mindestens 3 Monate

**Indikation für ICD-Klasse 2A**

- Primärprophylaxe bei nichtischämischer CMP mit einer LV-EF  $\leq$  30 %, NYHA II–III unter mindestens dreimonatiger optimaler medikamentöser Therapie, insbesondere bei Patienten mit Synkope, verbreitertem QRS-Komplex oder bei biologisch jungen Patienten

**Indikation für ICD-Klasse 2B**

- Patienten auf der Warteliste für eine Herztransplantation mit (Prä-) Synkopen

**Indikation für ICD-Klasse 3/Kontraindikation**

- Synkope unklarer Genese ohne strukturelle Herzerkrankung
- VT/VF mit reversibler Ursache (z. B. akuter Myokardinfarkt, Elektrolytverschiebung, Trauma, Drogen)
- Unaufhörliche (incessant) Kammertachykardie, Kammerflimmern
- Schwerwiegende psychiatrische Erkrankung
- Patienten mit einer Lebenserwartung < 1 Jahr
- Patienten im Stadium NYHA IV, die nicht für eine Herztransplantation vorgesehen sind und die nicht für eine CRT-Implantation geeignet sind

#### 4.4 Chirurgische Therapie der Herzinsuffizienz <sup>(25)</sup>

Eine operative Korrektur muss immer in Betracht gezogen werden, wenn das Grundleiden dies zulässt. Es existieren keine Daten aus multizentrischen Studien, die myokardvaskularisierende Maßnahmen zur Linderung von Herzinsuffizienzsymptomen belegen. Die Mitralklappen-Chirurgie kann bei ausgewählten Patienten mit Herzinsuffizienz und schwerer Mitralklappeninsuffizienz zu einer symptomatischen Besserung führen. Die LV Aneurysmektomie ist bei Patienten mit großen, abgegrenzten Aneurysmata und Herzinsuffizienz indiziert.

Die Herztransplantation ist bei terminaler Herzinsuffizienz fest etabliert. Obwohl keine kontrollierten Studien durchgeführt worden sind, kann davon ausgegangen werden, dass sie das Überleben, die Leistungskapazität, die Rückkehr in das Arbeitsleben und die Lebensqualität im Vergleich zur konventionellen Therapie verbessert, wenn adäquate Selektionskriterien angewendet werden. Für eine Herztransplantation kommen Patienten in

Betracht, die schwere Herzinsuffizienzsymptome haben, denen keine alternative Therapieform zur Verfügung steht und die eine schlechte Prognose haben.

## 5 Verbindung Telemonitoring–Herzinsuffizienz <sup>(26)</sup>

Patienten im NYHA-Stadium III und IV weisen nach erstmaliger Dekompensation eine Mortalität von 35% auf, die Rate von Tod und Wiederaufnahme beträgt 81%. Diese Patienten sind 2 x/Jahr hospitalisiert (zu 64% wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz) und verbringen im Schnitt 28 Tage im Krankenhaus (27). Neben der damit verbundenen persönlichen Belastung der Patienten durch diese Umstände entstehen auch enorme Kosten, da die Hospitalisierung als der teuerste Teil der Betreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz gilt. Wie bereits weiter oben dargestellt, ist neben der strikten Umsetzung der Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz, die Überwachung des Patienten eine der wichtigsten Strategien im Kampf gegen die Erkrankung und die damit verbundenen explodierenden Kosten in der Behandlung von Patienten mit kardiologischen Leiden.

Bei vielen chronischen Erkrankungen werden Vitalparameter vom Patienten gemessen, anhand derer der behandelnde Arzt den Krankheitsverlauf beurteilen kann. Hierzu zählen etwa der Blutdruck bei Hypertonikern oder die Blutzuckerwerte bei Diabetikern.

Eine rasche Änderung der Vitalparameter bei einem Patienten mit Herzinsuffizienz, etwa eine Gewichtszunahme innerhalb kurzer Zeit, kann als Vorbote einer drohenden Verschlechterung seines Gesundheitsstatus mit schwerwiegenden Auswirkungen auf seine Prognose gewertet werden. Gerade hier kann Telemonitoring ansetzen, da es eine genaue und permanente Überwachung des Patienten bzw. dessen Vitalparameter bietet.

## 6 Telemedizin/-monitoring

### 6.1 Begriffsdefinitionen

#### *Telemedizin*

Wörtlich übersetzt bedeutet Telemedizin lediglich Fernmedizin (Τελος griech. = Ferne). Unter diesem Begriff ist daher jegliches Behandlungsverfahren zu verstehen, das als Element die unmittelbare Überwindung räumlicher Distanz zwischen Patient und Arzt enthält. Die Überwindung dieser räumlichen Distanz erfolgt dabei durch den Einsatz der Telekommunikation und der Informatik.

Verfeinerungen dieser allgemeinen Definition können in materieller oder institutioneller Hinsicht getroffen werden:

- materiell (nach Inhalt der ärztlichen Tätigkeit): Tele-Teaching, Tele-Diagnose und Tele-Therapie und
- institutionell (nach medizinischen Fachgebiet): Telepathologie, Teleradiologie, Teleonkologie, Telekardiologie, Teledermatologie und Telechirurgie.

#### *Telemonitoring*

Telemonitoring ist die Erhebung von medizinischen Daten und Übertragung an einen telemedizinischen Dienstleister. Dieser bereitet die Daten entsprechend auf und stellt sie dem Patienten und, oder dem behandelnden Arzt zur Verfügung.

## 6.2 Bestandteile eines Telemonitoringsystems

### 6.2.1 Messgeräte

Als Messgeräte dienen alle denkbaren, vom Patienten oder einer Hilfsperson bedienbaren medizinisch-technischen Geräte. Je nach Erkrankung handelt es sich um Personenwaagen, Pulsmessgeräte, Blutzuckergeräte etc.

### 6.2.2 Datenübertragungsgerät

Die erhobenen Daten werden je nach verwendeter Technologie in ein Datenübertragungsgerät eingegeben (automatisiert oder manuell) und an eine Telemonitoringzentrale gesendet. Als Übertragungsgeräte können zum Beispiel Festnetztelefon, Festnetzmodem, Personal Digital Assistant (PDA), Fernsehgerät oder Mobiltelefon verwendet werden.

### 6.2.3 Telemonitoringzentrale

Die Telemonitoringzentrale dient als zentrale Datenverarbeitungsstelle an der die gemessenen Vitalparameter des Patienten, nach Einlangen seiner elektronischen Akte, zugeordnet und gespeichert werden. Teilweise erfolgt auch eine graphische Verlaufsdarstellung, welche von autorisierten Ärzten eingesehen werden kann. Diese Ärzte sind autorisiert, Grenzwerte für einzelne Vitalparameter und/oder eine maximale Änderungsgeschwindigkeit von Vitalparametern festzulegen, die in der Telemonitoringzentrale entweder personell oder automationsunterstützt mit den eingehenden Daten verglichen werden. Kommt es zu einem Über- oder Unterschreiten dieses Grenzwertes werden von der Zentrale die den Patienten betreuenden Personen (Hausarzt, Facharzt etc.) alarmiert, die dann therapeutisch wirksam werden.

#### **6.2.4 Arztterminal**

Mit den erfassten Daten hat der Arzt die Möglichkeit, nicht wie bisher retrospektiv vom Patienten verfasste Messprotokolle bzw. Mitschriften von Vitalparametern beurteilen zu müssen, die je nach Arztbesuchsfrequenz bis zu mehreren Wochen zurückliegen können, sondern aktuelle Werte und deren Verlauf auswerten zu können. Dadurch verringert sich die Reaktionszeit auf Veränderungen der Vitalparameter auf ein Mindestmaß.

#### **6.3 Arten bzw. Formen von Telemonitoring**

Da durch die technische Entwicklung der Anwendung von Telemonitoring kaum mehr Grenzen gesetzt sind, gibt es eine breite Palette verschiedenster Formen von Telemonitoring. Unterschiede in den einzelnen Systemen ergeben sich in der Art der Erkrankungen wie etwa Diabetes Mellitus, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen etc., bei denen diese Systeme angewendet werden. Je nach Erkrankung werden verschiedene Vitalparameter überwacht und spezielle, für diese Parameter entwickelte Messgeräte verwendet. Auch in der Übertragung und der Verarbeitung der Daten gibt es Unterschiede, auf die nach der Beschreibung der Studie MOBITEL und dem dort verwendeten Telemonitoringssystem noch eingegangen wird.

## 7 Beschreibung der Studie MOBITEL

### 7.1 Allgemeine Beschreibung und Ziele der Studie MOBITEL <sup>(26)</sup>

MOBile TELEmonitoring for heart failure patients – MOBITEL untersucht den Einfluss eines Telemonitoringsystems für Patienten mit aktuell durchgemachter kardialer Dekompensation, auf die Prognose innerhalb der nächsten sechs Monate. Hierbei werden täglich vom Patienten die Vitalparameter Blutdruck, Herzfrequenz und Gewicht, sowie die persönliche Einschätzung des Wohlbefindens und die Tagesdosis der eingenommenen kardial wirksamen Medikamente an die Telemonitoringzentrale übertragen. Von diesen Voraussetzungen ausgehend, hat man folgende Ziele für die Studie definiert:

Gelöscht: 6

#### 7.1.1 Primäres Studienziel

Das Hauptziel der Studie ist es nachzuweisen, dass die regelmäßige Erfassung von einfachen Vitalparametern und deren Übermittlung mittels WAP-gestützten Telemonitorings (Telemonitoring-Gruppe), bei Patienten mit aktuell durchgemachter kardialer Dekompensation, den kombinierten Endpunkt Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit stationärer Aufnahme/Mortalität aus kardiovaskulärer Ursache, gegenüber einer Gruppe ohne jegliches Monitoring (konventionelle Gruppe) innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Initialereignis verbessert.

Gelöscht: 6

#### 7.1.2 Sekundäres Studienziel

Sekundäres Studienziel ist die österreichweite, multizentrische Bestätigung der Ergebnisse einer Pilotstudie, die in der Steiermark durchgeführt wurde. Bei dieser Studie wurde die grundsätzliche Einsetzbarkeit des Telemonitoring-Systems anhand der Parameter Systemverfügbarkeit, Akzeptanz durch die Patienten sowie Ausbeute der übertragenen Daten überprüft. Weiters wird als sekundäres Studienziel der gesundheits-ökonomische

Nutzen des Telemonitoring-Systems zur Verminderung der Rehospitalisierungsrate untersucht.

**Systemverfügbarkeit:** Die Datenübertragung ist aus technischen Gründen nicht möglich (Server nicht erreichbar, kein Netzempfang beim Mobilfunkgerät, etc.).

**Akzeptanz der Benutzer:** Die Studienteilnehmer empfinden den Aufwand für die Durchführung der Datenerfassung und Übertragung zu groß bzw. kommen mit der Bedienung des Mobilfunkgerätes nicht zurecht und beenden die Teilnahme der Studie vorzeitig.

**Datenausbeute:** Die Datenausbeute setzt sich aus dem Prozentsatz der für die Patienten lt. Monitoringplan vorgesehenen Datenübertragungen sowie aus dem Prozentsatz der tatsächlich übertragenen Werte zusammen, die innerhalb der Plausibilitätsgrenze liegen. Die Grenze der Plausibilität wird anhand individueller, physiologischer Schwellenwerte automatisch, sowie stichprobenartig durch den Arzt durchgeführt.

### 7.1.3 Null-Hypothese

Die Erfassung von Vitalparametern mittels WAP-gestützten Telemonitorings bei Patienten mit aktuell durchgemachter kardialer Dekompensation, bringt keinen Vorteil hinsichtlich des Erreichens des primären Endpunktes.

### 7.1.4 Alternativ-Hypothese

Die Erfassung von Vitalparametern mittels WAP-gestütztem Telemonitoring in der Telemonitoring-Gruppe bringt klinische Vorteile gegenüber der konventionellen Gruppe.

## 7.1.5 Hypothesen bezüglich des sekundären Studienzieles

### 7.1.5.1 Systemverfügbarkeit

**Hypothese:** Bei mehr als 5% der Datenübertragungsversuche stehen technische Bedingungen einer Übertragung im Weg, d.h. es kann keine Internet-Verbindung zur Monitoring-Zentrale aufgebaut werden, oder die Daten können nicht übertragen werden.

### 7.1.5.2 Akzeptanz

**Hypothese:** Mehr als 20% der Patienten der Telemonitoring-Gruppe beenden die Studie aus Gründen, die nicht mit dem primären Studienziel zusammen hängen (Aufwand zu groß, Bedienung zu kompliziert, etc.), vor Ende der sechsmonatigen Follow-up Zeit.

### 7.1.5.3 Ausbeute

**Hypothese:** Weniger als 75% der im Monitoringplan festgelegten Daten werden tatsächlich übertragen und erscheinen plausibel. Die Überprüfung der Parameter auf Plausibilität wird mittels individueller, physiologischer Schwellenwerte automatisch sowie stichprobenartig durch den Arzt durchgeführt.

### 7.1.5.4 Gesundheits-ökonomischer Nutzen

**Hypothese:** Der Einsatz des Telemonitoring-Systems bringt keine Verminderung der Kosten für die Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz.

## 7.2 Studiendesign <sup>(26)</sup>

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, offene multizentrische Studie bei Patienten mit aktueller (Studieneinschluss innerhalb von vier Wochen nach Hospitalisierung wegen) durchgemachter kardialer Dekompensation.

Gelöscht: 2

### 7.2.1 Randomisierung in zwei Gruppen

Zur Teilnahme an der Studie berechnete Patienten werden nach dem Zufallsprinzip mit gleicher Wahrscheinlichkeit automatisch in eine der Studiengruppen zugewiesen. Bei der Randomisierung wird darauf geachtet, dass für jedes teilnehmende Zentrum eine annähernde Gleichverteilung zwischen den Gruppen auftritt.

1. Telemonitoring-Gruppe: Erfassung von Vitalparametern und regelmäßige Übermittlung an die Monitoringzentrale via WAP-Handy. Der Arzt kann die Daten jederzeit einsehen (Telemonitoring-Gruppe)
2. Konventionelle Gruppe: Keine Erfassung von Vitalparametern (konventionelle Gruppe)

## 7.3 Patientenauswahl <sup>(26)</sup>

Patienten mit aktueller (innerhalb der letzten vier Wochen) durchgemachter kardialer Dekompensation werden persönlich angesprochen und zur Teilnahme an der Studie eingeladen (25). Zugeordnet wird die kardiale Dekompensation zur akuten Herzinsuffizienz, da es sich um ein rapides de Novo Auftreten von Symptomen einer Herzinsuffizienz bzw. eine rapide Verschlechterung der Symptome bei bestehender chronischer Herzinsuffizienz handelt (4). In der Studie MOBITEL werden jedoch nur jene Patienten rekrutiert die eine kardiale Dekompensation bei vorbestehender Herzinsuffizienz durchgemacht haben. Weitere Kriterien für den Ein- bzw. Ausschluss von Patienten werden in den nächsten Unterpunkten besprochen.

Gelöscht:

### 7.3.1 Einschlusskriterien

Folgende Punkte müssen erfüllt sein:

1. Akute kardiale Dekompensation einer Herzinsuffizienz mit stationärer Behandlung oder St. p. akuter kardialer Dekompensation und stationärer Behandlung (maximales Delay 4 Wochen)
2. Patient ist älter als 18 Jahre und maximal 80 Jahre
3. Therapie mit ACE-Hemmern/Angiotensin-Rezeptor-Blockern entsprechend den Therapierichtlinien der European Society of Cardiology (ESC 2001)
4. Diuretikum entsprechend ESC-Guidelines 2001
5. Beta-Blocker sind erwünscht entsprechend ESC-Guidelines 2001 (außer bei nachgewiesener Unverträglichkeit)
6. Patient ist mit der Art des Monitorings einverstanden und sieht sich in der Lage gegebenenfalls ein Mobiltelefon (Handy) zu bedienen
7. Schriftlich gegebene Einverständniserklärung

### 7.3.2 Ausschlusskriterien

Keiner der folgenden Punkte darf erfüllt sein:

1. instabile koronarer Herzkrankheit mit Revaskularisation jeglicher Art innerhalb der letzten sechs Monate
2. geplante Revaskularisation jeglicher Art
3. geplante Operation eines Vitium Cordis
4. vorausgegangene oder geplante Herztransplantation
5. unkontrollierter arterieller Hypertonus
6. akute Myokarditis
7. Sehschwäche, die ein Ablesen eines Handy-Displays unmöglich macht oder die Bedienung des Handys erschwert
8. Maligne Erkrankung

## 7.4 Studienmaterial <sup>(26)</sup>

### 7.4.1 Anforderungen an das Studienmaterial

Das kardiovaskuläre System ist anhand der Biosignale Blutdruck, Herzfrequenz und Gewicht (Maß für die Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe) sehr leicht anhand unblutiger Messungen zu überprüfen und zu beurteilen. Um diese Daten vom Patienten zu erheben, war es bei der Auswahl der Endgeräte für die Studie sehr wichtig, handelsübliche Endgeräte zu verwenden. Dies bringt mehrere Vorteile mit sich:

1. Der Patient ist mit dem Umgang der Geräte vertraut, da er sie zum größten Teil schon selbst verwendet hat. Dies verringert nicht nur die Einschulungszeit, sondern erhöht auch die Compliance im späteren Umgang mit den Geräten.
2. Auf für den Patienten nicht vertraute Technik, wie z. B. ein Internetanschluss um die gewonnenen Messdaten zu übertragen, kann verzichtet werden.
3. Gleichzeitig bedeutet die Verwendung handelsüblicher Endgeräte aber auch eine Kostenersparnis des Gesamtsystems, da nicht auf speziell entwickelte Hardware mit geringer Produktionszahl zurückgegriffen werden muss.
4. Die gewonnenen Messdaten sind gebräuchliche Parameter zur Beurteilung des kardiovaskulären Systems und können daher von einem breiten medizinischen Versorgungsspektrum zur klinischen Verlaufsbeurteilung genutzt werden.

### 7.4.2 Verwendete Endgeräte zur Messung der Vitalparameter

Zur Messung des Blutdruckes und der Herzfrequenz wird ein Blutdruckmessgerät mit Oberarmmanschette und digitaler Anzeige verwendet. Eine Personenwaage, ebenfalls mit digitaler Anzeige, wird zur Ermittlung des Körpergewichtes verwendet. Als Messgenauigkeit der Waage wurde  $\pm 0,1\text{kg}$  gefordert.

### 7.4.3 Verwendete Endgeräte zur Übertragung der Vitalparameter vom Patienten zur Telemonitoringzentrale

Zur Übertragung der ermittelten Vitalparameter wird ein handelsübliches Mobilfunkgerät mit WAP (Wireless Application Protocol)-Technologie verwendet. Über eine spezielle Menüführung am Mobilfunkgerätdisplay, kann der Patient seine Messdaten in das Gerät mittels Mobilfunktastatur eingeben und an die Telemonitoringzentrale übertragen. Der genaue Ablauf von der Gewinnung der Messdaten, bis hin zur Übertragung an die Telemonitoringzentrale und die weitere Verarbeitung der Daten, wird an späterer Stelle beschrieben.

Gelöscht:

#### 7.4.3.1 Technik des WAP (Wireless Application Protocol, <sup>28</sup>)

Ein Mobilfunkgerät hat weder die Rechen- und Datenübertragungskapazität noch die Anzeigemöglichkeiten eines PC, um Inhalte aus dem Internet zu verarbeiten und darzustellen. Aber mit einem Mobiltelefon ist man, wie der Name schon sagt, mobil. Es ist sehr kostengünstig, weit verbreitet und sehr einfach zu bedienen.

Die WAP-Technologie dient nun als Brücke zwischen den eingeschränkten Möglichkeiten eines Mobiltelefons (aber auch dessen Vorteile) und einem Internetserver. Dabei ist es die primäre Aufgabe, neben der Berücksichtigung der geringen Displaykapazitäten und Rechenleistung von WAP-Clients (z. B. Mobiltelefon, PDA), bei der Kodierung der Internetinhalte die offene Struktur und Lesbarkeit einer Auszeichnungssprache (Markup-Language, für den Benutzer lesbare Sprache) beizubehalten, und zugleich die Menge der zu übertragenden Daten zu reduzieren. Diese zwei Forderungen stehen zunächst im Widerspruch zueinander.

- Eine lesbare Auszeichnungssprache enthält viele Daten, die für die Lesbarkeit (Kommentare in lesbarer Form), nicht jedoch für die Inhaltsbeschreibung notwendig sind.
- Eine Kodierung in binärer Form erlaubt eine sehr kompakte Umsetzung, weist jedoch weder eine offene Struktur auf, noch ist sie lesbar.

Die Lösung des Problems besteht darin, dass bei WAP zwar die offene Form einer Auszeichnungssprache (bei WAP ist dies die WML - Wireless Markup Language) beibehalten wird, diese jedoch nicht als Text, sondern in Compilierter Form (Text umgewandelt in Maschinensprache) zum WAP-Client übertragen wird.

Dazu erfolgt die Kommunikation zwischen WAP-Client und Webserver über einen Proxy den sogenannten WAP-Gateway (ein Proxy oder Proxy-Server ist ein Dienstprogramm für Computernetze, das im Datenverkehr vermittelt). Es macht den Datentransfer effizienter (weniger Netzbelastung durch große Datenmengen) bzw. schneller.

Der WAP-Gateway übersetzt die binär vom WAP-Client eintreffenden Anfragen in Klartext an den Web-Server. Die Antworten des Servers werden im WAP-Gateway compiliert an den Client übertragen. Dazu übernimmt der Gateway Aufgaben, die im Web der Browser ausführt. Zur Kommunikation zwischen Server und WAP-Gateway wird das im Web etablierte Protokoll http (Hypertext Transfer Protocol) verwendet.

## **7.5 Telemonitoringzentrale bei MOBITEL <sup>(26)</sup>**

### **7.5.1 Datenverwaltung**

Die Monitoringzentrale besteht im Wesentlichen aus einem Web-Server und einem professionellen Datenbanksystem. Sie ist, mit Ausnahme einer wöchentlichen Wartungszeit von maximal zwei Stunden (jeweils Freitag von 16:00 - 18:00, wobei alle Benutzer vorher informiert werden), sieben Tage pro Woche rund um die Uhr, sowohl für die Eingabe von Daten durch die Patienten, als auch für das Abfragen von Trendkurven durch die Ärzte, erreichbar. Die wesentlichen Aufgaben der Zentrale sind Datenerfassung, Randomisierung, Datenempfang, Datenmanagement und Trenddarstellung, automatische Benachrichtigung, sowie Datenservice.

Der Datenempfang bezieht sich auf die Eingabe von Gesundheitsparametern durch die Patienten, mittels WAP-fähigen Mobiltelefonen. Das Eingabemenü wird dynamisch an die

Einstellungen des jeweiligen Patienten angepasst, wobei jeder Patient einen PIN-Code zur geschützten Dateneingabe erhält.

Datenmanagement und Trenddarstellung werden unter Verwendung eines relationalen Datenbanksystems so wie Mathlab<sup>®</sup> (The Mathworks Inc., USA) durchgeführt. Neu eintreffende Daten werden automatisch in die zentrale Datenbank, sowie in die Verlaufsdarstellung übernommen.

Das Datenservice basiert auf einem Web-Server und einem speziellen Arzt-Terminal, das dem Arzt jederzeit eine Übersichtsdarstellung sowie die detaillierten Trendkurven seiner Patienten via Web-Browser (z.B. Internet-Explorer 5.0 oder höher), zur Verfügung stellt.

Die Hardware der Monitoring-Zentrale steht an einem sicheren Ort im Geschäftsbereich der ARC Seibersdorf research GmbH und ist durch eine Firewall geschützt. Ausschließlich autorisiertes Personal hat Zugang und Zugriff auf die Hard- und Software. Jeder erfolgreiche aber auch nicht erfolgreiche Versuch sich am System anzumelden wird automatisch protokolliert. Die Datenübertragung zwischen dem Internet-PC des Arztes und der Monitoring-Zentrale, wird ausschließlich unter Verwendung der Secure-Socket-Layer (SSL)-Technologie durchgeführt.

Alle beteiligten Ärzte bekommen einen persönlichen Benutzernamen und ein persönliches Kennwort für die Authentifizierung. Je nach Benutzergruppe werden dem angemeldeten Benutzer verschiedene Rechte zugeteilt.

## 7.5.2 Benachrichtigungen

Gelöscht: ¶  
¶

Ein automatischer Benachrichtigungsmodus wird im Rahmen der Studie verwendet, um Patienten, die gegenüber dem individuellen Monitoringplan mit der Datenübertragung zurückliegen, an die Durchführung der Übertragung zu erinnern. Die Datenübertragung sollte von jedem Patienten an jedem Tag zur selben Zeit erfolgen. Wird an einem Tag keine Datenübertragung durchgeführt erhält der Patient am nächsten Tag zur vorgesehenen Übertragungszeit eine Erinnerungsmeldung.

Zusätzlich kann der Arzt für jeden Patienten individuelle Grenzwerte festlegen, bei deren Überschreitung/Unterschreitung er automatisch verständigt wird. Hierzu zählen Blutdruck

(systolisch und diastolisch), Herzfrequenz sowie Körpergewicht des Patienten. Die Benachrichtigung des Arztes erfolgt mittels SMS und/oder E-Mail. Jeder Arzt erhält einmal pro Woche einen Report über alle Grenzwertüberschreitungen seiner Patienten per E-Mail.

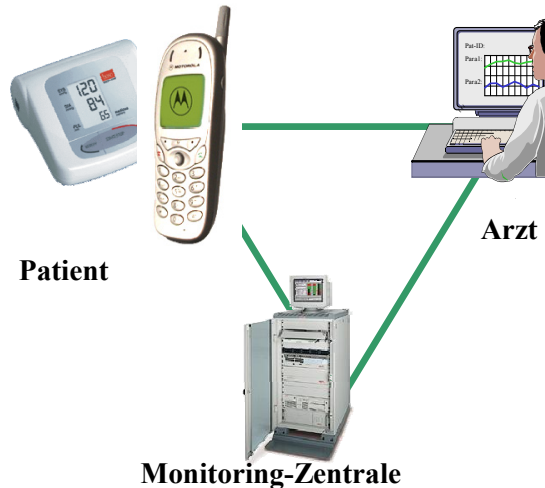


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Studienanordnung

## 7.6 Der Weg des Patienten von der Eingangsuntersuchung bis zur Entlassung aus der Studie <sup>(26)</sup>

Nachdem der Patient über die Studie aufgeklärt wurde und er die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme unterschrieben hat, werden nach Aufzeichnung seiner demographischen Daten, Daten zur Studienteilnahme registriert. Bevor nun mit der Eingangsuntersuchung begonnen werden kann, muss noch anhand der Ein- und Ausschlusskriterien abgeklärt werden, ob der Patient geeignet ist an der Studie teilzunehmen.

## 7.6.1 Beschreibung der Eingangsuntersuchung

In der folgenden Tabelle sind alle relevanten Punkte der Eingangsuntersuchung angeführt:

**Tabelle 16: Eingangsuntersuchung bei Studienbeginn**

Herzschrittmacher	ja/nein
ICD	ja/nein
Hospitalisierung im vergangenen Jahr wegen HI	Anzahl/Dauer (Tage)
LVEF	
NYHA-Klasse	
Relevante Begleiterkrankungen	Diabetes Mellitus, Niereninsuffizienz, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Hypertonie
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, Insult, Revaskularisation, Vitien-OP
Medikamentenanamnese	Medikament, Dosis, <u>Einnahme</u> .

## 7.6.2 Aufklärung und Einschulung des Patienten

### 7.6.2.1 Telemonitoring-Gruppe

Patienten, die der Telemonitoring-Gruppe zugeteilt werden erhalten vor Entlassung eine eingehende Einschulung auf die notwendigen Studienmaterialien (WAP-Handy, Blutdruckmessgerät, Personenwaage). Jeder Patient erhält bei der Einschulung

- einen bebilderten Folder mit Erklärungen zum Bedienen des WAP-Handy,
- eine Rufnummer für technische Notfälle (ARC Seibersdorf research GmbH) und
- einer Rufnummer für medizinische Notfälle (behandelnder Arzt an der Klinik).

Eine Einschulung ist erfolgreich beendet, wenn der Patient die Datenerfassung und -übertragung mindestens zwei Mal selbstständig durchgeführt hat. Anschließend wird der Patient entlassen und zu einer Kontrolluntersuchung in sechs Monaten gebeten.

### 7.6.2.2 Konventionelle Gruppe

Patienten, die der konventionelle Gruppe zugeteilt werden, werden mit einem aktuellen Therapieplan entlassen und zu einer Kontrolluntersuchung in sechs Monaten gebeten.

### 7.6.3 Studienzeitraum von sechs Monaten

Im Follow-up-Zeitraum von sechs Monaten kann der Patient von sich aus Kontakt mit dem Arzt aufnehmen, eine Zwischenvisite ist jedoch nicht vorgesehen. Bei Problemen sollte der Patient vordringlich den betreuenden Arzt im Studienzentrum kontaktieren. Bei Patienten der Telemonitoring-Gruppe kann der Arzt beim Überschreiten definierter Grenzwerte (siehe unten), Kontakt mit dem Patienten aufnehmen. Die Prüfarzte an den teilnehmenden Zentren, werden mit einem eigenen Mobiltelefon ausgestattet. Jede Kontaktaufnahme mit dem Patienten soll primär mit diesem Mobiltelefon durchgeführt werden, womit alle Kontakte automatisch über die Abrechnung dokumentiert werden.

Wird ein Patient im Follow-up-Zeitraum aus nicht studienrelevanter Ursache stationär aufgenommen (z. B. Beinbruch), so wird dies dokumentiert und entsprechend einer intention-to-treat-Analyse ausgewertet. Sofern möglich, wird der Patient nach Entlassung, um Fortsetzung der Studienaktivitäten ersucht.

Wird ein Patient mit einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz aus kardialer Ursache stationär aufgenommen bzw. in einer Notfallaufnahme vorstellig, so wird das Datum des Auftretens erfasst und eine Abschlussvisite durchgeführt. Die Teilnahme des Patienten an der Studie ist damit beendet.

Falls der Patient (z. B. wegen eines Auslandsaufenthaltes) für einen beschränkten Zeitraum nicht in der Lage ist die Datenerfassung und -übertragung durchzuführen, so wird dies in der Datenbank festgehalten.

### 7.6.4 Praktisches Beispiel um die Möglichkeiten der Datenerfassung und dessen Abklärung im System aufzuzeigen

Wie anhand der folgenden Abbildung zu erkennen ist, kam es bei diesem Patienten zu einem deutlichen Anstieg seines Körpergewichtes binnen weniger Tage (die senkrechten gestrichelten Linien stellen ein Zeitintervall von zwei Wochen dar). Würde dieser Patient nicht mittels Telemonitoring überwacht, wären Folgen wie eine kardiale Dekompensation oder eine stationäre Aufnahme kaum zu vermeiden. Mit den Möglichkeiten des Telemonitorings jedoch wird der für den Patienten zuständige Arzt, via SMS oder E-Mail verständigt, da das Körpergewicht des Patienten in diesem Zeitraum einen festgelegten Grenzwert überschritten hat. Er nimmt nun mit dem Patienten Kontakt auf, erhöht die diuretische Medikation und verhindert damit weitere, aus der Flüssigkeitseinlagerung resultierende Folgen.

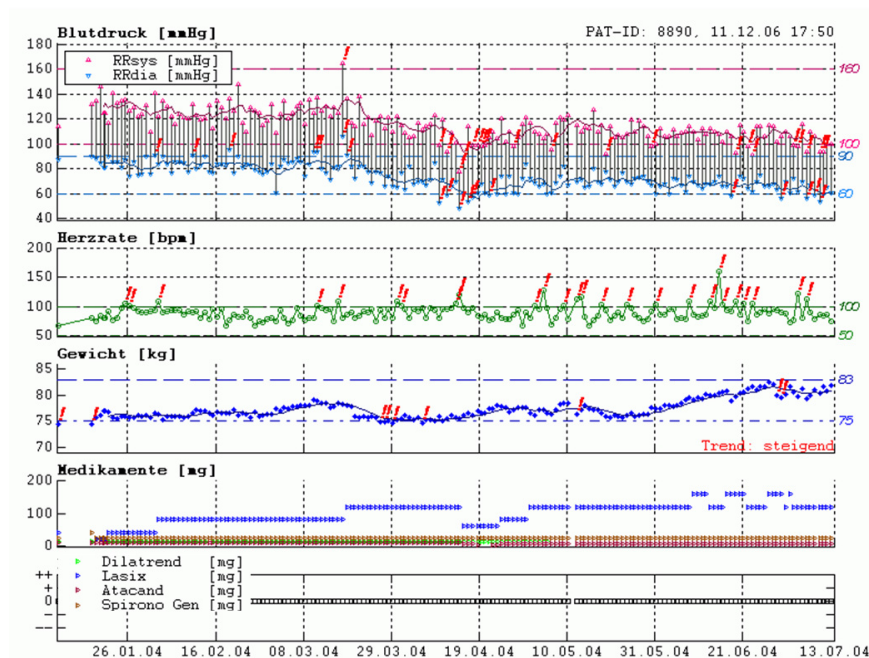


Abbildung 4: Trendverlauf eines monitorisierten Patienten

Weiters kann man erkennen, dass ein Reduktionversuch des Schleifendiuretikums Furosemid (Lasix®) um den 15.04.2004 nicht möglich war, da sich sofort wieder eine Flüssigkeitseinlagerung einstellte, die sich in einem zunehmenden Körpergewicht widerspiegelte. Als Folge wurde die Dosis dieses Medikamentes wieder erhöht. Neben dem raschen Einfluss auf veränderte Umstände des Patienten hat der Arzt anhand der dokumentierten Messwerte auch die Möglichkeit den Therapieeffekt zu bewerten. Hier gibt es eine Vielzahl an Möglichkeiten die angewendete Therapie zu beurteilen. Angefangen von der Stabilität bzw. Regelmäßigkeit und Höhe der Blutdruckwerte sowie der Herzrate, bis zur Beurteilung des Patienten und der eingeschlagenen Therapie anhand seines Wohlbefindens.

### 7.6.5 Entlassungsuntersuchung

In der folgenden Tabelle 17 sind alle relevanten Punkte der Entlassungsuntersuchung angeführt.

**Tabelle 17: Studienabschlussuntersuchung**

Herzschrittmacher	ja/nein
ICD	ja/nein
<u>Hospitalisierung</u> im Studienzeitraum	Anzahl/Dauer
kardiovaskuläre Ereignisse	kardiale Dekompensation, Vorstellung in der Notaufnahme wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Revaskularisation
Exitus letalis	Plötzlicher Herztod, progrediente Herzinsuffizienz, andere Ursachen
Medikamentenanamnese bei Abschluss der Studie	Medikamente, Dosis, Einnahme

Weiters werden besondere Vorkommnisse während der Studie registriert und ausgewertet.

## 8 Derzeit in Anwendung befindliche Telemedizinprojekte

Beispielhaft für die Umsetzung telemedizinischer Überwachung herzinsuffizienter Patienten, möchte ich drei Projekte die derzeit angewendet werden, beschreiben.

### 8.1 Philips „Projekt MOTIVA“

Beim Projekt Motiva werden vom Patienten ebenfalls wie bei MOBITEL Blutdruck, Gewicht und Puls erhoben. Die gemessenen Daten werden von den Messgeräten selbständig, via Bluetooth an eine spezielle Set-Top Box gesendet und von dort, via Breitband Internet, an die Telemonitoringzentrale. Weiters stellt diese Set-Top Box auch eine Verbindung zu einem Fernsehgerät her, mit dem der Patient die Möglichkeit hat mit der Telemonitoringzentrale zu kommunizieren. Für die Eingabe von zusätzlichen Daten und zur Kommunikation mit der Telemonitoringzentrale erhält der Patient eine speziell entwickelte Fernbedienung, mit der er zwischen den Bildschirmen am Fernsehgerät navigieren kann. Der Kontakt zwischen Patient und Betreuer wird zum einen über das Fernsehgerät, zum anderen über Telefonanrufe hergestellt. Zusätzlich werden dem Patienten Schulungs- und Informationsvideos über die Erkrankung bereitgestellt, die er über das Bildschirmenü am Fernsehgerät abrufen kann.

Gelöscht: Telmonitoringzentrale

### 8.2 Projekt „Partnership for the heart“

„Partnership for the heart“ ist ein Projekt an der Berliner Charité, der Actimon GmbH&CoKG und der InterComponentWare AG. Der Patient erhält eine Waage, einen Blutdruckmesser, ein EKG und einen Sauerstoffsättigungs- und Aktivitätssensor. Zur Eingabe und Übertragung der Daten dient ein sogenannter MMA (Mobile Medical Assistent), welcher die Daten der Messgeräte zunächst über Bluetooth entgegennimmt und anschließend über GPRS oder UMTS an die Telemonitoringzentrale überträgt. Beim MMA handelt es sich um ein spezialisiertes Mobiltelefon. Der Kontakt zwischen Betreuer und Patient erfolgt telefonisch.



Abbildung 5: Messgeräte bei Partnership for the heart (Quelle: [www.partnership-for-the-heart.de](http://www.partnership-for-the-heart.de))

### 8.3 PHTS „Projekt Zertiva“

Bei diesem Projekt sind Waage und Blutdruckmessgerät, evtl. auch ein EKG-Gerät, via Kabel mit einem Modem verbunden und die Daten werden nach der Messung durch den Patienten über das Modem und das Festnetztelefon automatisch zur Telemonitoringzentrale übertragen. Der Kontakt zwischen Betreuer und Patient wird auch hier über das Telefon hergestellt.

## 9 Diskussion

Mit der in der Studie MOBITEL umgesetzten betreuten Therapieform der chronischen Herzinsuffizienz, ist es möglich, mehrere Faktoren die zu einer Verschlechterung der Erkrankung beitragen, günstig zu beeinflussen.

Die einfache und systematische Erfassung von Vitalparametern des Patienten ermöglichen es eine Entgleisung oder Verschlechterung der Erkrankung sehr schnell in einem Frühstadium zu erkennen und entgegenzuwirken. Bisher war es der Patient, der erst nach Symptomatisch werden seiner Erkrankung, seinen betreuenden Arzt aufgesucht hat. Erst in diesem Stadium konnte der Arzt therapeutisch eingreifen. Doch während ein Studienarzt bei MOBITEL auf einen teils monatelang dokumentierten Verlauf der Vitalparameter des Patienten zurückblicken kann, (und so die notwendige Therapieoptimierung durchführt), bleiben dem Arzt bisher, wie in der klinischen Praxis immer wieder zu sehen, dürftige handgeschriebene Notizen und Aussagen des Patienten.

Die Erfassung der täglich eingenommenen Medikamente und die zuvor durchgeführte Optimierung der Therapie nach internationalen Richtlinien wirken der Tatsache entgegen, dass es in der Praxis noch immer ein großer Anteil der Patienten nicht nach diesen internationalen Richtlinien geforderten Medikamente erhalten. Aber die Therapie nach diesen Leitlinien stellt auch hohe Anforderungen an die Compliance des Patienten. Es zeigt sich häufig das Patienten, aus z. B. fehlendem Wissen über ihre Erkrankung, verschriebene Medikamente falsch oder gar nicht einnehmen. In der Studie MOBITEL wird diese Einnahme dokumentiert und der Erfolg der richtigen Behandlung auch anhand der übertragenen Vitalparameter sichtbar gemacht.

In den letzten Jahrzehnten haben die Möglichkeiten, mit Hilfe moderner Kommunikationstechnologien wie z. B. Breitbandinternet, Teilbereiche des privaten Lebens, selbst von der eigenen Wohnung aus, mittels PC zu organisieren, stark zugenommen. Wie es heute schon nahezu selbstverständlich ist den eigenen Kontostatus von zuhause aus abzufragen, oder finanzielle Transaktionen durchzuführen, sollte es eigentlich genauso selbstverständlich sein gesundheitsrelevante Daten selbst mithilfe eines

Telemonitoringsystems zu verwalten. Vor allem auf die Compliance des Patienten könnte dieses Selbstmanagement sicherlich positive Auswirkungen haben.

Inwieweit sich ein gesundheitsökonomischer Nutzen der Telemedizinischen Überwachung aus der erwarteten verminderten Hospitalisierungsrate ergibt, wird in der Studie untersucht. Es ist jedoch unumstritten, dass die Probleme der chronischen Erkrankungen in Zukunft, wie eine Zunahme der Prävalenz durch die steigende Lebenserwartung, aber auch die Finanzierungsproblematik des Gesundheitssystems aus dieser demographischen Entwicklung heraus, neue Bewältigungsansätze notwendig machen. Einer dieser Ansätze wird sicher die Telemedizin mit ihren Möglichkeiten sein.

## 10 Literaturverzeichnis

(1) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevensen LW, Yancy CW et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112 (12): e154-e235.

Formatiert ... 31

(2) Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma R, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Guidelines of the diagnosis and treatment of chronic heart failure; executive summary (update 2005); The Taskforce for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.

Formatiert ... 41

(3) Dietl M, Suttorp N, Zeitz M. *Harrisons Innere Medizin Band 1 Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charité*. 16. Auflage ed. ABW Wissenschaftsverlag; 2005.

Formatiert ... 51

(4) Nieminen MS, Boehm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure; The Taskforce on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology; endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESCIM). *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.

Formatiert ... 61

(5) Alexander K, Daniel WG, Diener HC, Freund M, Köhler H, Matern S et al. *Thieme's Innere Medizin - TIM (e-Book)*, 2005. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Formatiert ... 71

(6) Hoppe UC, Boehm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005; 94(8): 488-509

Formatiert ... 81

Gelöscht:

Formatiert ... 91

(7) McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. Heart 2000; 83: 596-602.

Formatiert ... [10]

(8) Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Meadeira HC, Moiseyev VS, Preda I, van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003; 24: 442-63.

Formatiert ... [11]

(9) Rebhandel E, Rabady S, Mader F. EBM-Guidelines für Allgemeinmedizin. 2006. Verlagshaus der Ärzte, Wien.

Formatiert ... [12]

(10) Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. Am J Med 2001; 110 (Suppl 7A): 37S-46S.

Formatiert ... [13]

(11) Weil J, Schunkert H. Pathophysiology of chronic heart failure. Clin Res Cardiol 2006; 95 (Suppl 4): 1-15.

Formatiert ... [14]

(12) McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. Lancet 1997; 350: 829-33.

Formatiert ... [15]

(13) The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327: 685-91.

Formatiert ... [16]

(14) Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH, Rudin-Toretzky E, Yusuf S. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation 1990; 82: 1724-9.

Formatiert ... [17]

(15) Davila DF, Nunez TJ, Odreman R, de Davila CA. Mechanisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. Int J Cardiol 2005; 101: 343-6.

Formatiert ... [18]

(16) Boehm M. Pathophysiology of heart failure today. Herz 2002; 27: 75-91.

Formatiert ... [19]

(17) Swedberg K, Viquerat C, Rouleau JL, Roizen M, Atherton B, Parmley WW, Chatterjee K. Comparison of myocardial catecholamine balance in chronic congestive heart failure and in angina pectoris without failure. Am J Cardiol 1984; 54: 783-6.

Formatiert ... [20]

(18) Communal C, Singh K, Sawyer DB, Colucci WS. Opposing effects of beta(1)- and beta(2)-adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis : role of a pertussis toxin-sensitive G protein. Circulation 1999; 100: 2210-2.

Formatiert ... [21]

(19) Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Peterson C. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 1454-70.

Formatiert ... [22]

(20) Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Peterson C. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25(15): 1341-62.

Formatiert ... [23]

(21) de Lemos JA, McGuire K, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. The Lancet 2003; published online; <http://image.thelancet.com/extras/02art2325web.pdf>

Formatiert ... [24]

(22) McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, Krum H, Maggioni A, McKelvie RS, Pina IL, Soler-Soler J, Swedberg K. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. Eur J Heart Fail 2005;7: 710-21.

Formatiert ... [25]

(23) Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2007; 28: 2256-95.

Formatiert ... [26]

(24) Lercher P, Scherr D, Maier R, Wonisch M, Rotman B, Kraxner W, Harpf L, Watzinger N, Pätzold D, Fruhwald FM. Das "Grazer Modell" der Umsetzung von Studienergebnissen und Guidelines zu elektrischen Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz. J Kardiol 2006; 13: 160-7.

Formatiert ... [27]

(25) Grimm G, Pacher R, Weber H, Altenberger J, Baumgartner H, Berger R, Dornaus C, Drexel H, Eber B, Ebner C, Euler C, Fasching P, Frank H, Fruhwald FM, Grimm M, Hartl

Formatiert ... [28]

HK, Holzmüller H, Hülsmann M, Jakl-Kotauschek G, Jens R, Klaushofer K, Mörtl D, Nesser H, Podczeck-Schweighofer A, Rieder A, Silberbauer K, Stefenelli T. Herzinsuffizienz State of the Art 2006. Österreichische Ärztezeitung 2006; Supplementum Juni.

(26) Fruhwald FM, Kastner P, Schreier G. MOBILE TELEmonitoring for heart failure Patients - Studienprotokoll Version 2.1. 2003. Ref Type: Unpublished Work.

(27) Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F, Virion JM and the EPICAL Investigators. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 734-42.

(28) Wikipedia Online-Enzyklopädie. 2007. Ref Type: Internet Communication; <http://www.Wikipedia.org>.

- Formatiert ... [29]
- Formatiert ... [30]
- Formatiert ... [31]
- Formatiert ... [32]
- Formatiert ... [33]
- Formatiert ... [34]
- Formatiert ... [35]
- Formatiert ... [36]
- Formatiert ... [37]
- Formatiert ... [38]
- Formatiert ... [39]
- Formatiert ... [40]
- Formatiert ... [41]
- Formatiert ... [42]
- Formatiert ... [43]
- Formatiert ... [44]
- Formatiert ... [45]
- Formatiert ... [46]
- Formatiert ... [47]
- Formatiert ... [48]
- Formatiert ... [49]
- Formatiert ... [50]
- Formatiert ... [51]
- Formatiert ... [52]
- Formatiert ... [53]
- Formatiert ... [54]
- Formatiert ... [55]
- Formatiert ... [56]
- Formatiert ... [57]
- Formatiert ... [58]
- Formatiert ... [59]
- Formatiert ... [60]
- Formatiert ... [61]
- Formatiert ... [62]
- Formatiert ... [63]
- Formatiert ... [64]
- Formatiert ... [65]
- Formatiert ... [66]
- Formatiert ... [67]
- Formatiert ... [68]
- Formatiert ... [69]
- Formatiert ... [70]

Gelöscht: Herzinsuffizienz

## 11 Danksagungen

Formatiert: Deutsch (Österreich)

Formatiert: Standard, Zeilenabstand: einfach

### Ao. Univ.Prof. Friedrich Fruhwald:

Formatiert: Deutsch (Österreich)

Für die außergewöhnliche gute und rasche Hilfestellung bei all meinen Problemen, von den ersten wissenschaftlichen Schreibversuchen bis zur fertigen Diplomarbeit.

Formatiert: Deutsch (Österreich)

Für die gemeinsamen Treffen, in denen wir die getane Arbeit kritisch besprochen haben und zukünftige Schritte abgesteckt haben.

### DI Peter Kastner, DI Alexander Kollmann, DI Günther Schreier - Austrian Research

Formatiert: Schriftart: Fett,

#### Centers GmbH - ARC:

Formatiert:

Für die tolle Einweisung in die Welt des Telemonitorings und das umfangreiche Bereitstellen von Unterlagen.

Formatiert: Schriftart: Fett,

Formatiert: Deutsch (Österreich)

### Sabine Cermenek:

Formatiert: Schriftart: Nicht

Für ihre Liebe, das gemeinsame Leben und ihr Vertrauen in uns, auch die schwierigsten Ziele zu erreichen.

Formatiert:

Formatiert: Deutsch (Österreich)

Formatiert: Deutsch (Österreich)

### Meiner Familie - Papa, Heidi, Mama, Jakob, Maria, Tanja, Anton, Olga, Daniela,

Formatiert: Schriftart: Fett,

#### Bernd, Christina, Manfred, Maria, Judith, Lawrence, Angelika:

Formatiert: Deutsch (Österreich)

Für ihre Unterstützung und alles was ich für mein Leben von ihnen mitbekommen habe.

Formatiert: Schriftart: Fett,

Formatiert: Deutsch (Österreich)

Formatiert: Deutsch (Österreich)

Formatiert: Schriftart: Nicht

Formatiert: Deutsch (Österreich)

Formatiert: Deutsch (Österreich)

six months after cardiac decompensation reduces the risk of heart failure and the resulting hospitalization or mortality of patients compared to patients without any monitoring after experiencing cardiac decompensation. I describe several components of MOBITEL such as the telemonitoring system, the gage used, the technique for data transmission, the telemonitoring headquarters and the medical staff involved.

Since MOBITEL is about the control of the therapy process, I also describe the therapy guidelines for chronic heart failure (according to ESC) including the pathophysiological basis of cardiac insufficiency and the therapy of chronic heart failure, the medicinal therapy and the practical use of the most important drugs for chronic heart failure.

Zusammenfassung.....	ii
Abstract .....	iii
Inhaltsverzeichnis.....	iv
Glossar und Abkürzungen.....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
1 Einleitung .....	12
2 Hintergrund .....	14
2.1 Herzinsuffizienz.....	14
2.1.1 Definition der Herzinsuffizienz.....	14
2.1.2 Einteilung der Herzinsuffizienz .....	14
2.1.3 Einteilung nach klinischen Stadien .....	17
2.1.4 Ätiologie.....	18
2.1.5 Diagnostik <sup>(2,6)</sup> .....	19
2.1.6 Prognose .....	22
3 Pathophysiologische Grundlagen der Herzinsuffizienz-therapie.....	24
3.1 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz.....	24
3.2 Die Neurohumorale Aktivierung.....	25
3.2.1 Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems <sup>(16)</sup> .....	26
3.2.2 Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems <sup>(11,16)</sup> .....	27
3.2.3 Vasopressin <sup>(11)</sup> .....	29
3.2.4 Endothelin <sup>(11)</sup> .....	29
3.2.5 Natriuretische Peptide <sup>(11)</sup> .....	29
3.2.6 Bradykinin <sup>(11)</sup> .....	30
3.2.7 Adrenomedullin <sup>(11)</sup> .....	30
4 Therapie <sup>(6)</sup> .....	32
4.1 Grundlegendes .....	32
4.2 Medikamentöse Therapie .....	33
4.2.1 Praktische Anwendung von ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz <sup>(19)</sup> .....	35
4.2.2 Praktische Anwendung von $\beta$ -Blockern bei Herzinsuffizienz <sup>(20,22)</sup> .....	36
4.2.3 Praktische Anwendung von Angiotensin-Rezeptorblockern bei Herzinsuffizienz <sup>(21)</sup> .....	37
4.2.4 Praktische Anwendung von Aldosteronantagonisten bei Herzinsuffizienz <sup>(22)</sup> .....	38
4.3 Elektrische Therapie .....	39
4.3.1 Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT, <sup>23,24</sup> ).....	39
4.3.2 Der implantierbare Cardioverter-Defibrillator (ICD, <sup>24</sup> ).....	40
4.4 Chirurgische Therapie der Herzinsuffizienz <sup>(25)</sup> .....	41
5 Verbindung Telemonitoring–Herzinsuffizienz <sup>(26)</sup> .....	43
6 Telemedizin/-monitoring.....	44

6.1	Begriffsdefinitionen.....	44
6.2	Bestandteile eines Telemonitoringsystems.....	45
6.2.1	Messgeräte.....	45
6.2.2	Datenübertragungsgerät .....	45
6.2.3	Telemonitoringzentrale .....	45
6.2.4	Arztterminal .....	46
6.3	Arten bzw. Formen von Telemonitoring.....	46
7	Beschreibung der Studie MOBITEL.....	47
7.1	Allgemeine Beschreibung und Ziele der Studie MOBITEL <sup>(26)</sup> .....	47
	Primäres Studienziel.....	47
7.1.1	.....	47
7.1.2	Sekundäres Studienziel .....	47
7.1.3	Null-Hypothese .....	48
	Alternativ-Hypothese.....	48
7.1.4	.....	48
7.1.5	Hypothesen bezüglich des sekundären Studienzieles .....	48
7.2	Studiendesign <sup>(26)</sup> .....	49
7.2.1	Randomisierung in 2 Gruppen .....	49
7.3	Patientenauswahl <sup>(26)</sup> .....	50
7.3.1	Einschlusskriterien .....	50
	Ausschlusskriterien.....	51
7.3.2	.....	51
7.4	Studienmaterial <sup>(26)</sup> .....	51
7.4.1	Anforderungen an das Studienmaterial.....	51
7.4.2	Verwendete Endgeräte zur Messung der Vitalparameter.....	52
7.4.3	Verwendete Endgeräte zur Übertragung der Vitalparameter vom Patienten zur Telemonitoringzentrale .....	52
7.5	Telemonitoringzentrale bei MOBITEL <sup>(26)</sup> .....	54
	Datenverwaltung.....	54
7.5.1	.....	54
7.5.2	Benachrichtigungen.....	55
7.6	Der Weg des Patienten von der Eingangsuntersuchung bis zur Entlassung aus der Studie <sup>(26)</sup> .....	56
7.6.1	Beschreibung der Eingangsuntersuchung .....	57
7.6.2	Aufklärung und Einschulung des Patienten .....	57
7.6.3	Studienzeitraum von sechs Monaten.....	58
7.6.4	Praktisches Beispiel um die Möglichkeiten der Datenerfassung und dessen Abklärung im System aufzuzeigen .....	59
7.6.5	Entlassungsuntersuchung .....	60
8	Derzeit in Anwendung befindliche Telemedizinprojekte .....	61
8.1	Philips „Projekt MOTIVA“ .....	61
8.2	Projekt „Partnership for the heart“ .....	61
8.3	PHTS „Projekt Zertiva“ .....	62
9	Diskussion .....	63
10	Literaturverzeichnis.....	65

---

<b>Seite 65: [3] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
---------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

---

<b>Seite 65: [3] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
---------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

---

<b>Seite 65: [3] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
---------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt





















Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 67: [32] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [33] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [34] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [35] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [36] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [37] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [38] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [39] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [40] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [41] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [42] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [43] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [44] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [45] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [46] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [47] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [48] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [49] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [50] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [51] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [52] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [53] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
Schriftart: Times New Roman, 12 pt		
<b>Seite 67: [54] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 67: [55] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
----------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 67: [56] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
----------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 67: [57] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
----------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 67: [58] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
----------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 67: [59] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
----------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 67: [60] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
----------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 67: [61] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
----------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 67: [62] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
----------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 67: [63] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
----------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 67: [64] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
----------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 67: [65] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
----------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 67: [66] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
----------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 68: [67] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
----------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 68: [68] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
----------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 68: [69] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>11.03.2008 8:29</b>
----------------------------------	----------------	------------------------

Schriftart: Times New Roman, 12 pt

<b>Seite 68: [70] Formatiert</b>	<b>Dominik</b>	<b>10.03.2008 9:48</b>
----------------------------------	----------------	------------------------

Überschrift 1, Zeilenabstand: einfach, Leerraum zwischen asiatischem und westlichem Text nicht anpassen