Diplomarbeit

Hämodynamik bei diastolischer Herzinsuffizienz – Diagnostische Wertigkeit der Gefäßelastizitätsmessung

eingereicht von

Anton Haiden

Mat.Nr.: 0433035

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin; klinische Abt. f. Kardiologie

unter der Anleitung von

ao. Univ. Prof. Dr. Robert Zweiker

Graz, am (Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am …… *Unterschrift*

Danksagungen

Ein herzliches Dankeschön möchte ich meinen beiden Betreuern, Herrn ao. Univ. Prof. Dr. Robert Zweiker und Herrn Univ. Doz. Dr. Thomas Weber aussprechen, deren Hilfe und Unterstützung die Aufarbeitung der komplexen Thematik meiner Diplomarbeit erleichterte.

Prof. Zweiker als Hauptbetreuer und Ideengeber danke ich vor allem für seine fachliche Beratung, die organisatorische Unterstützung und die rasche Korrektur.

Dr. Weber möchte ich für seine wertvolle Hilfestellung bei der Interpretation der Daten und für die zahlreichen fachlichen Anregungen zur Diskussion danken.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. Caterina Colantonio und Frau Dr. Vesna Riegelnik, die mir stets zu Hilfe kamen, wenn Schwierigkeiten bei den Messungen auftraten.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Mag. Renate Haiden und Mag. Anton Haiden, die mich beide stets auf meinem Ausbildungsweg unterstützt haben und ein fester Rückhalt in meinem Leben sind.

Abschließend möchte ich mich noch bei meiner Freundin Dr. Sandra Schmidt und meiner Mutter dafür bedanken, dass sie die mühsame Arbeit des Korrekturlesens auf sich genommen haben.

Geschlechterbezeichnungen

Im Sinne der leichteren Lesbarkeit der Diplomarbeit wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Zusammenfassung

Hintergrund

Der Zusammenhang von arterieller Gefäßsteifigkeit und Pulswellenreflexionen mit der diastolischen Ventrikelfunktion wurde sowohl experimentell als auch in Beobachtungsstudien untersucht. Auch das gemeinsame Auftreten von diastolischer Herzinsuffizienz und erhöhter Gefäßsteifigkeit wurde beobachtet. Ziel dieser Studie war es, die Verbindung von arterieller Gefäßsteifigkeit und Pulswellenreflexionen mit der diastolischen Funktion in einem homogenen Kollektiv mit nachgewiesener diastolischer Dysfunktion (DD) und normaler Ejektionsfraktion (EF) zu untersuchen.

Methoden

Es wurden 30 Patienten (mittleres Alter 63,6 Jahre; 14 Männer) mit Zeichen einer diastolischen Dysfunktion, aber normaler systolischer Funktion des linken Ventrikels (EF) und Belastungsdyspnoe eingeschlossen. Die Messung der diastolischen Funktion erfolgte durch invasiven hämodynamischen Messungen und/oder echokardiographisch inklusive Gewebe-Doppler-Messung des Mitralanulus. Die Pulswellengeschwindigkeit wurde invasiv und/oder nicht-invasiv ermittelt. Das Ausmaß der arteriellen Pulswellenreflexionen (Augmentationsdruck; Augmentationsindex) wurde mittels Applantationstonometrie an der Arteria radialis und einer validitierten Transferfunktion ermittelt.

Ergebnisse

Der nicht-invasiv abgeschätzte Füllungsdruck (E/E') zeigte eine positive Korrelation mit der carotis-femoralis Pulswellengeschwindigkeit (cf-PWV) ($r = 0,52$; $p < 0,01$), dem Augmentationsdruck (AP) ($r = 0,42$; $p < 0,05$) und dem Augmentationsindex (AIx) ($r = 0,40$; $p < 0,05$). Die früh-diastolische Einstromgeschwindigkeit (E) korrelierte positiv mit dem AP ($r = 0,38$; $p < 0,05$) und die früh-diastolische Mitralanulusgeschwindigkeit (E') zeigte eine starke negative Korrelation mit der invasiv ermittelten Pulswellengeschwindigkeit ($r = -0,77$; $p < 0,05$). In der multivarianten linearen Regressionsanalyse zeigten sich der AP ($\beta = 0,62$; $p < 0,05$) und der AIx ($\beta = 0,51$; $p < 0,05$) unabhängig von Alter, Geschlecht und dem Blutdruck als gute Prädiktoren für E/E'. Sowohl die PWV als auch die diastolische Funktion (E/E') zeigten einen deutlichen Zusammenhang mit dem Alter.

Schlussfolgerung

Erhöhte Gefäßsteifigkeit und Pulswellenreflexionen sind bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion und normaler EF unabhängig assoziert mit einer reduzierten diastolischen Funktion und einem erhöhten nicht-invasiv ermittelten Füllungsdruck (E/E'). Die spät-systolische Nachlast wird zu einem großen Anteil durch Pulswellenreflexionen determiniert, diese könnten unabhängig vom Blutdruck an der Entstehung der diastolischen Herzinsuffizienz beteiligt sein. Die Messung der Gefäßelastizität zeigte sich auch bei bereits bestehender DD als guter Prädiktor für die diastolische Funktion.

Abstract

Background

The relation of arterial stiffness and wave reflections to diastolic ventricular function has been reported in experimental and observational studies before and reduced vascular compliance has been observed in patients with heart failure with normal ejection fraction. The aim of this study was to examine the relation of arterial stiffness and pulse wave reflections in patients with signs of diastolic dysfunction, functional impairment but preserved ejection fraction (EF).

Methods

We enrolled 30 patients (mean age 63.6 years; 14 males) with signs of diastolic dysfunction and preserved EF, newly diagnosed by invasive cardiac haemodynamic measurement and/or echocardiography including tissue Doppler. Pulse wave velocity was assessed invasively and/or non-invasively. Arterial wave reflections (pressure augmentation (AP); augmentation index (AIx)) were measured non-invasively using radial applantation tonometry and a validated transfer function.

Results

Non-invasive estimated filling pressure (E/E') showed a positive correlation to carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) ($r = 0.52$, $p < 0.01$), AP ($r = 0.42$, $p < 0.05$) and AIx ($r = 0.40$, $p < 0.05$). Early-diastolic inflow velocity (E) correlated positively with AP ($r = 0.38$; $p < 0.05$) and the early-diastolic tissue velocity (E') showed a negative correlation with invasive pulse wave velocity ($r = -0.77$, $p < 0.05$). Even after adjusting for age, gender and blood pressure in multivariate regression analysis AP ($\beta = 0.62$, $p < 0.05$) and AIx ($\beta = 0{,}51$; $p < 0{,}05$) showed to be independent predictors of E/E' in diastolic dysfunction.

Conclusion

In patients with diastolic dysfunction, functional impairment and normal EF increased arterial stiffness and wave reflections are independently associated with higher estimated filling pressure (E/E') and reduced diastolic function. Pulse wave reflections largely determinate the amount of late-systolic after-load and seem to be widely independent of blood pressure involved in the development of diastolic heart failure.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen 2
Geschlechterbezeichnungen 3
Zusammenfassung 4
Abstract 6
Inhaltsverzeichnis 7
1 Allgemeiner Teil 8
1.1 Einleitung 8
1.2 Grundlagen der diastolischen Herzinsuffizienz 9
1.3 Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz / Dysfunktion 31
1.4 Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz 42
2 Material und Methoden 44
2.1 Prinzip der Studie 44
2.2 Patienten 44
2.3 Datenerhebung 45
2.4 Ablauf der Studie 46
2.5 Invasive Messung der Pulswellengeschwindigkeit 47
2.6 Nicht-invasive Pulswellenanalyse 49
2.7 Messung der systolischen und diastolischen Funktion 50
2.8 Statistische Auswertung 51
3 Ergebnisse – Resultate 53
3.1 Patientencharakteristika 53
3.2 Die arterielle Gefäßsteifigkeit, Pulswellenreflexionen und die diastolische Funktion 55
3.3 Vergleich der invasiv gemessenen und der nicht-invasiv ermittelten PWV 63
4 Diskussion 64
4.1 Der Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit, Pulswellenreflexionen und der diastolischen Funktion 64
4.2 Gefäßsteifigkeit, Nierenfunktion und Diabetes mellitus 66
4.3 Limitationen der Studie 67
4.4 Conclusio 68
Literaturverzeichnis 69
Abbildungsverzeichnis 78
Tabellenverzeichnis 79
Formelverzeichnis 80
Glossar und Abkürzungen 81
Projektplan 84
Lebenslauf 85

1 Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

Die diastolische Herzinsuffizienz, im angelsächsischen Sprachraum als „diastolic heart failure“ (DHF), „heart failure with normal left ventricular ejection fraction“ (HFNEF) oder „heart failure with preserved left ventricular ejection fraction“ bezeichnet, stellt ein weit verbreitetes Problem dar(1). Circa 30% - 50% der Patienten mit den klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz leiden an einer diastolischen Funktionsstörung(1, 2). Die Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz stieg in den letzten 15 Jahren deutlich an, die Mortalität konnte im gleichen Zeitraum trotz neuer Therapieansätze nicht gesenkt werden(3). Das Outcome des diastolischen Herzversagens und der Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion (HFREF) unterscheidet sich dabei kaum(3-5).

Die Diagnose und Früherkennung der diastolischen Dysfunktion ist im klinischen Alltag leider schwierig. Die Europäische Kardiologische Gesellschaft empfiehlt in ihren rezenten Richtlinien eine Kombination verschiedener diagnostischer Methoden, wobei der Echokardiographie mit Gewebedoppler ein hoher Stellenwert eingeräumt wird. Weitere Säulen der Diagnostik bei DHF sind invasive hämodynamische Untersuchungen mittels Herzkatheter, sowie die Bestimmung des n-terminalen proBNP (NT-proBNP)(6). In einer aktuellen Studie wurde die E/E’ Ratio als der beste echokardiographische Parameter zur Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz identifiziert, doch dieser konnte nur in 86% der Fälle Patienten mit DHF von gesunden Kontrollen unterscheiden(7).

Ein weiteres Problem ist, dass bei einem Großteil der Patienten dieser Parameter in einem Graubereich liegt und eindeutige diagnostische Aussagen nicht möglich sind(8).

Es zeigte sich, dass zwischen der diastolischen Herzfunktion und den elastischen Eigenschaften des Gefäßsystems ein funktioneller Zusammenhang besteht(9) und auch das gemeinsame Auftreten von diastolischer Herzinsuffizienz und erhöhter Gefäßsteifigkeit wurde bereits beobachtet(10).

Die Zusammenhänge zwischen der diastolischen Ventrikelfunktion und den elastischen Eigenschaften des Gefäßsystems sowie der diagnostische Wert der Gefäßelastizitäts-Messung, sollen in weiterer Folge untersucht werden.

1.2 Grundlagen der diastolischen Herzinsuffizienz

1.2.1 Definition

Im Allgemeinen bezeichnet man Herzinsuffizienz als die Unfähigkeit des Herzens, dem Organismus das benötigte Herzzeitvolumen (HZV) bei normalem enddiastolischen Druck zur Verfügung zu stellen(11). Es handelt sich um ein komplexes klinisches Syndrom, welches durch funktionelle und strukturelle Störungen ensteht die, den Auswurf oder die Füllung des Herzens beeinträchtigen(12). Laut WHO ist die Herzinsuffizienz als reduzierte körperliche Belastbarkeit aufgrund einer ventrikulären Funktionsstörung definiert(11).

Im englischsprachigen Raum wird die diastolische Herzinsuffizienz treffend als „heart failure with normal left ventricular ejection fraction“ bezeichnet, also „Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Auswurffraktion“.

Dementsprechend sind folgende drei Kriterien maßgeblich für die Definition der diastolischen Herzinsuffizienz(6):

- Zeichen einer Herzinsuffizienz
- Vorliegen einer normalen oder nur geringfügig reduzierten systolische Pumpfunktion (EF > 50%)
- Zeichen einer diastolischen linksventrikulären Dysfunktion(6)

1.2.2 Physiologie der diastolischen Funktion

1.2.2.1 Grundlagen der Herzfunktion

Das Herz besteht funktionell betrachtet aus zwei hintereinander geschaltenen Pumpen. Die Pumpfunktion beruht auf der rhythmischen Abfolge von Kontraktion (Systole) und Entspannung (Diastole). In der Diastole werden die Herzkammern gefüllt. In der Systole wird ein Teil des Blutes, das sog. Schlagvolumen, ausgeworfen(13).

Das Herz agiert dabei als zwei seperate Pumpen mit gleicher Förderleistung. Das „rechte Herz“, bestehend aus dem rechten Atrium und dem rechten Ventrikel, sorgt für die Zirkulation im Lungenkreislauf (siehe Abbildung 1). Als „linkes Herz“ wird der linke Vorhof und die linke Herzkammer bezeichnet, welche dem restlichen Organismus das benötigte Blutvolumen liefern(14). Die Richtung des Blutstroms wird durch die Herzklappen vorgegeben. Sie haben dabei eine Ventilfunktion und erlauben den Blutfluß in nur eine Richtung (siehe Abbildung 1)(13).

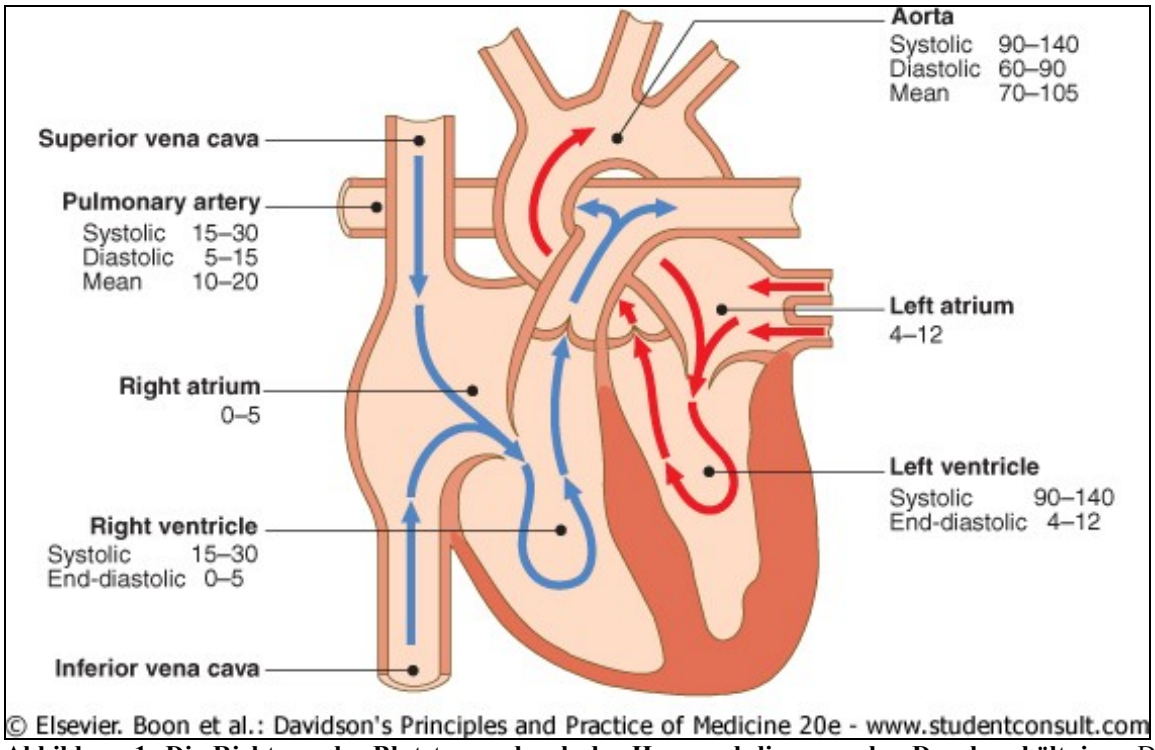


Abbildung 1: Die Richtung des Blutstroms durch das Herz und die normalen Druckverhältnisse. Die blauen Pfeile zeigen den Weg des desoxygenierten Blutes durch das rechte Herz zur Lunge. Die roten Pfeile zeigen den Blufluss des sauerstoffreichen Blutes von der Lunge in den Systemkreislauf. Die Druckwerte geben die physiologischen Normbereiche an verschiedenen Stellen des Herzens wieder. Alle Angaben in mmHg(14).

1.2.2.1.1 Der Herzzyklus

Die Systole lässt sich in Anspannungsphase und Austreibungsphase unterteilen. Die Anspannungsphase, ausgelöst durch die Erregung und Kontraktion des Ventrikelmyokards, beginnt mit einem steilen Druckanstieg und dem Schluss der Atrioventrikularklappen. Der Klappenschluss erfolgt durch die Überschreitung des Ventrikeldrucks (P_V) über den Vorhofdruck (P_A). Zunächst steigt der P_V wegen der geschlossenen Aortenklappe isovolumetrisch an. Das bedeutet, dass der Druck ansteigt, ohne dass sich das Volumen ändert. Erst wenn der P_V den Druck in der Aorta überschreitet, kommt es zur passiven Klappenöffnung, mit der die Austreibungsphase beginnt. Das Schlagvolumen (ca. 80 ml) bezeichnet jene Blutmenge, welche in der Systole in die Aorta gepumpt wird. Nach der Austreibungsphase bleibt ein Restblutvolumen (ca. 40 ml) im Ventrikel zurück.
Der Quotient aus Schlagvolumen (SV) und enddiastolischen Volumen (EDV) wird Ejektionsfraktion (EF) genannt (siehe Formel 1)(13). Die EF ist ein klinisch wichtiger Parameter der systolischen Funktion bzw. der Kontraktilität des Herzens(11).

Das Ende der Austreibungsphase erfolgt, wenn der P_V den Druck in der Aorta wieder unterschreitet und es zum passiven Schluss der Aortenklappe kommt(13).
Auf die Auswurfphase folgt die Diastole während der die Kammer von neuem gefüllt wird. Eine genaue Beschreibung der diastolischen Abläufe befindet sich im folgendem Kapitel.

Formel 1: Ejektionsfraktion (EF) = [SV / EDV] x 100

1.2.2.2 Phasen der Diastole

Die Diastole ist die Periode vom Schluss der Aortenklappe bis zum Ende des mitralen Einstroms(15). In dieser Zeit, vor allem in ihrem ersten Drittel, findet die Füllung des Ventrikels statt(13). Obwohl die gleiche Unterteilung auch für den rechten Ventrikel gilt, werden in weiterer Folge ausschließlich die Verhältnisse anhand des linken Ventrikels besprochen.
Die Diastole wird grob in zwei Hauptphasen eingeteilt, eine isovolumetrische Relaxationsphase und eine auxotone Periode(15).

1.2.2.2.1 Isovolumetrische Relaxationsphase

Die isovolumetrische Relaxationsperiode beginnt mit dem Aortenklappenschluss und erstreckt sich bis zur Öffnung der Mitralklappe. Es findet eine aktive, energieabhängige Relaxation der Myozyten statt. Dabei kommt es zu keiner Änderung der ventrikulären Füllung, das Blutvolumen in der Herzkammer bleibt konstant. Gleichzeitig kommt es zu

einem nahezu exponentiellen Abfall des Ventrikeldrucks (P_V). Die isovolumetrische Relaxationsphase endet, wenn der P_V unter den Druck des linken Vorhofs (P_A) abfällt und der Druckgradient die Mitralklappe öffnet(15).

1.2.2.2.2 Auxotone Phase

Die auxotone Füllungsphase beschreibt die Zeit von der Öffnung bis zum Schluss der Mitralklappe(15). In dieser Periode findet die Füllung des linken Ventrikels statt, wobei die Druckdifferenz zwischen Atrium und Kammer die treibende Kraft darstellt. Insbesondere in der frühen Füllungsphase ist der sog. Ventilebenenmechanismus ausschlaggebend. Er beruht darauf, dass sich das Herz in der Systole in seiner Längsachse verkürzt und sich die Ventilebene in Richtung der auf dem Zwerchfell aufliegenden Herzspitze senkt. In der Diastole geht das Herz durch seine elastischen Rückstellkräfte wieder in seine Ursprungsform zurück, wodurch sich die Kammer über das sich im Vorhof befindende Blutvolumen stülpt. Die in der späten Diastole stattfindende Kontraktion des Vorhofs trägt nur zu einem geringen Teil zur Füllung der Herzkammer bei(13).
Bei genauerer Betrachtung lässt sich die auxotone Füllungsphase in drei Abschnitte unterteilen: Die Phase der schnellen Füllung (rapid filling), die Diastasis (slow filling) und die Vorhofkontraktion (atrial filling)(15).

Rapid filling:

Diese Phase beginnt mit der Öffnung der Mitralklappe, ausgelöst durch den Abfall des P_V unter den Vorhofdruck und dauert etwa 150 ms(16). Der linksventrikuläre Druck fällt aufgrund der fortschreitenden Relaxation und des elastischen Zurückfederns des Ventrikels ab. Der sich dadurch ausbildende atrioventrikuläre Druckgradient, und damit der diastolische Einstrom, ist abhängig:

- vom linksatrialen Druck bei Klappenöffnung
- von der Geschwindigkeit der Abnahme des P_V, welcher wiederum von der Relaxationsgeschwindigkeit des Ventrikels abhängt.

In dieser frühen Füllungsperiode, also im ersten Drittel der Diastole, nimmt das Ventrikelvolumen um etwa 70% des Schlagvolumens zu(15).
Die schnelle Füllungs-Phase endet mit dem Ausgleich des Vorhof- und des Ventrikeldruckes.

Diastasis (slow filling):

Die Diastasis ereignet sich zwischen der vorhergegangenen Phase der schnellen Füllung und der Vorhofkontraktion. Da P_A und P_V nahezu ident sind, besteht kein Druckgradient und es findet keine nennenswerte transmitrale Volumensverschiebung statt (<5%)(15).

Atrial Filling (Vorhofkontraktion):

Die abschließende Vorhofkontraktion treibt weiteres Blut in die linke Kammer und sorgt ebenfalls für einen geringen Rückstrom in die Pulmonalvenen.

Diese späte diastolische Phase ist bei gesunden Personen für etwa 25% des enddiastolischen Volumens verantwortlich und führt zu einer geringen Erhöhung des pulmonalvenösen Drucks.

Die Diastole endet mit dem Beginn der Systole, wobei es, bedingt durch einen schnellen Anstieg des P_V, zum Mitralklappenschluss kommt(15).

1.2.3 Pathophysiologie der diastolischen Funktion

1.2.3.1 Determinanten der diastolischen Funktion

Die diastolische Funktion des linken Ventrikels hängt von vier Hauptfaktoren ab:

- der myokardialen Relaxation
- der ventrikulären Compliance bzw. der passiven Druck-Volumen-Beziehung
- der Funktion des linken Atriums, der Mitralklappe und der Pulmonalvenen
- der Herzfrequenz

Alle diese Faktoren können durch physiologische und pathologische Veränderungen die diastolischen Funktion beeinflussen(15).

1.2.3.1.1 Pathophysiologie der aktiven myokardialen Relaxation

Die diastolische Relaxation des Ventrikelmyokards ist, wie bereits zuvor erwähnt, ein aktiver energieabhängiger Prozess(15). Im Herzmuskel wird die Relaxation durch das Absinken des zytosolischen Kalziums (Ca^{2+}) ausgelöst. Der Abtransport des Ca^{2+} ist dabei in hohem Maß von der Versorgung mit ATP abhängig, und somit von der koronaren Sauerstoffversorgung. Die ATP-abhängige Wiederaufnahme des Ca^{2+} ins sarkoplasmatische Retikulum wird durch eine Ca^{2+}-ATPase vermittelt(13), welche durch Phospholamban tonisch inhibiert wird(15). Eine cAMP abhängige Phosphorylierung von Phospholamban enthemmt dabei die Aktivität der Ca^{2+}-ATPase und fördert die rasche Ca^{2+}-Aufnahme. Das erklärt den Umstand, dass β-adrenerge Stimulation (über einen Anstieg des cAMP) die Relaxationsgeschwindigkeit des Myokards steigern kann. Weiters wird Ca^{2+} durch eine membranständige Ca^{2+}-ATPase in den extrazellulären Raum transportiert(13).

Die Relaxation des Herzmuskels verläuft asynchron, beginnend am apikalen Myokard, wodurch ein Sog auf das basale und mittlere Blutvolumen zur Herzspitze hin entsteht.

Da die Relaxation ein energieabhängiger Prozess ist, wird sie durch Faktoren welche die Bereitstellung dieser Energie behindern, beeinflusst.

Vor allem eine myokardiale Ischämie unterschiedlicher Genese und eine Erhöhung der Ventrikelmasse behindern den Vorgang der aktiven Relaxation erheblich(15).

Der linke Ventrikel zeigt neben der radiären Verkürzung auch eine Rotations- und Translationsbewegung. Neben dem bereits erwähnten Ventilebenmechanismus finden auch Rotationsbewegungen statt, welche durch spiralförmig angeordnete Herzmuskelfasern ermöglicht werden. In der Kontraktionsphase rotieren die basalen Anteile des Ventrikels

im Uhrzeigersinn, die apikalen gegensinnig. Die Herzkammer wird durch diesen Vorgang „ausgewrungen“. In der Relaxationsphase rotiert der Ventrikel in seine Ausgangslage zurück, man nennt diesen Vorgang auch „Untwisting“(16). In einer aktuellen Studie wurde mittels Gewebedoppler eine deutliche Verspätung des „Untwistings“ bei HFNEF festgestellt(17). Diese Verzögerung der Rückrotation beeinträchtigt die frühe diastolische Füllung und kann zur diastolischen Dysfunktion beitragen(16).

1.2.3.1.2 Pathophysiologie der passiven Füllung und der ventrikulären Compliance

Die passive diastolische Füllung ist abhängig von der Druck-Volumen-Beziehung der linken Herzkammer. Hauptfaktoren, die diese beinflussen, sind unter anderem die viskoelastischen Eigenschaften des Myokards, die Größe der Kammer sowie die Dicke der Herzwand. Weiters wirken sich der intrathorakale Druck und das Perikard auf die Abläufe der passiven Ventrikelfüllung aus(15).

Die Compliance:

Compliance (C) ist das Maß für die Dehnbarkeit und dient zur Beschreibung der elastischen Eigenschaften eines Stoffes oder Gewebes. Sie beschreibt das Verhältnis der Änderung eines Volumens (ΔV) bei einer gewissen Änderung des Drucks (ΔP) (siehe Formel 2).

Die Compliance ist das Resultat aller oben genannten Faktoren und jeglicher inkompletten aktiven myokardialen Relaxation.

Formel 2: Compliance (C) = $\Delta V / \Delta P$

Molekulare und zelluläre Mechanismen der verminderten ventrikulären Compliance

Myokardiale Umbauprozesse („Remodeling“) haben einen negativen Einfluss auf die Compliance des Herzens und die diastolische Füllung. „Remodeling“ tritt infolge mechanischer Überlastung, Kardiomyopathie und myokardialer Infarzierung auf. Folgen sind Myoztenwachstum, interstitielle Fibrose und Apoptose(18).

Die intrinsische myokardiale Dehnbarkeit ist unter anderem vom Gehalt an Kollagen im Herzmuskel abhängig(15). Eine Erhöhung des Kollagengehalts führt zu einer gesteigerten Steifigkeit des Myokards, was in einer Behinderung der passiven Füllung des Ventrikels resultiert. Es konnte kürzlich gezeigt werden, dass Patienten mit diastolischer Dysfunktion einen höheren Kollagenumsatz haben(19). Erhöhte Werte eines Biomarkers für Fibrose,

PICP (carboxy-terminal propeptide of procollagen type I), konnten bei Patienten mit essentieller Hypertonie in direkte Verbindung mit Parametern der diastolischen Dysfunktion gebracht werden(20).
Veränderungen der Herzmuskelzellen, wie eine Vergrößerung des Durchmessers der Myozyten, beeinflussen die elastischen Eigenschaften des Myokards und werden ebenfalls bei Patienten mit diastolischem Herzversagen beobachtet(19). Sowohl die Erhöhung des Kollagenanteils, als auch die zellulären Veränderungen scheinen dabei auf die erhöhte mechanische Belastung des Ventrikels bei Hypertonie zurückzuführen zu sein(19).

Abnahme der Compliance durch Hypertrophie des linken Ventrikels

Als ein weiterer beeinflussender Faktor der Compliance, und damit der passiven Füllung des Ventrikels, ist die Verdickung der linken Herzkammer zu erwähnen(15). Charakteristisch für die diastolische Dysfunktion ist dabei die konzentrische Hypertrophie, wobei wiederum Bluthochdruck bzw. die „hypertensive Herzkrankheit“ die auslösenden Faktoren sind(11, 15).

Einfluss des Perikards auf die Dehnbarkeit

Perikarderkrankungen wie etwa die konstriktive Perikarditis, also die Einengung des Herzens durch narbige Schrumpfung des Herzbeutels, führt durch eine Behinderung der passiven Füllung zu diastolischen Funktionsstörungen(13).

Die Druck-Volumen-Beziehung

Jede Erhöhung des Volumens im linken Ventrikel führt zu einem Anstieg des Drucks in der Kammer. Diese Beziehung kann durch eine exponentielle Kurve (siehe Abbildung 2) beschrieben werden. Die exponentielle Funktion ergibt sich aus den viskoelastischen Eigenschaften des Myokards. Die Kollagenfasern und die Myozyten können zwar initial mit geringem Kraftaufwand gedehnt werden, allerdings ist viel Kraft nötig um eine vollständige Dehnung zu erreichen.
Die Kurve (dp/dV) des Druck-Volumen-Diagramms wärend der Diastole beschreibt dabei die Stiffness der Kammer. Stiffness, oder zu deutsch Steifigkeit, ist das Gegenteil der Compliance oder Dehnbarkeit.
Ein Anstieg der Steifigkeit bzw. eine Verminderung der Dehnbarkeit des Herzens führt zu einer steileren Kurve (siehe Abbildung 2). Das bedeutet, dass bei gleichem Volumen in der Enddiastole ein höherer Druck in der Kammer herrscht, als bei gesunden Herzen. Es heißt

aber zugleich, dass ein höherer Druck notwendig ist um ein gewisses Volumen in den Ventrikel zu füllen(15). Es zeigte sich, dass etwa 70% der Patienten mit HFNEF eine deutlich erhöhte enddiastolische Steifigkeit aufweisen, somit könnte die Compliance der wichtigste Einzelfaktor bei der Entstehung der diastolischen Dysfunktion sein(21).

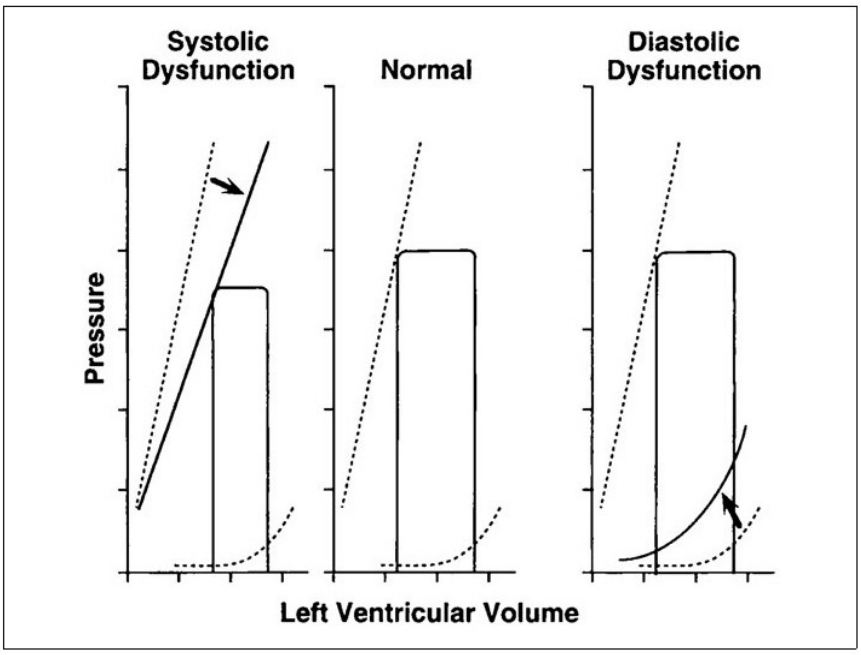


Abbildung 2: Schematische Darstellung der ventrikulären Druck-Volumen-Kurve. Die mittlere Abbildung bezeichnet dabei die normale Situation. Man beachte den exponentiellen Anstieg der Kurve in der späten Diastole. Die diastolische Dysfunktion (rechts) zeigt einen steileren Verlauf sowie eine Linksverschiebung der Druck-Volumen-Funktion (Pfeil) als Resultat des erhöhten Füllungsdrucks für ein gegebenes Volumen. Bei der systolischen Dysfunktion (links) ist die endsystolische Drucklinie (Pfeil) abgeflacht. Das zeigt die verminderte Fähigkeit des Ventrikels an, einen ausreichenden Druck für ein gegebenes Volumen zu erzeugen(15).

1.2.3.1.3 Der Einfluss des linken Atriums, der Mitralklappe und der Pulmonalvenen auf die diastolische Funktion

Die Mitralklappe, der linke Vorhof und die Pulmonalvenen beeinflussen das dem linken Ventrikel zufließende Blutvolumen. Die früh-diastolische schnelle Füllungsphase (rapid filling) ist hochgradig abhängig von dem Druckgradienten zwischen Atrium bzw. Pulmonalvenen und dem linken Ventrikel.

Die Mitralklappe

Die bikuspide Mitralklappe befindet sich zwischen dem linken Vorhof und der linken Herzkammer und sorgt für den gerichteten Blutstrom vom Atrium in den Ventrikel(13).

Erkrankungen der Mitralklappe, wie die Mitralstenose, verzögern die ventrikuläre Füllung und behindern die schnelle Füllungs-Phase. Das durch die myokardiale Relaxation und den Ventilebenenmechanismus angesaugte Blut kann dabei die Engstelle nicht schnell genug passieren(15).

Das linke Atrium

Der linke Vorhof dient in der frühen Diastole als passives Blutreservoir und in der Enddiastole als aktive Pumpe. Der Anteil der aktiven Pumpleistung des Vorhofs an der Füllung des Ventrikels beträgt bei jungen, gesunden Personen nur etwa 20%, im Alter scheint das Verhältniss jedoch anzusteigen. Dennoch ist die Vorhoffunktion (aktive Phase) essentiell, um ein ausreichendes Herzzeitvolumen (HZV) zu gewährleisten(15). Das Wegfallen der Vorhoffunktion führt beim Gesunden zu einem Abfall des HZV von ca. 15%, beim Herzinsuffizienten jedoch um bis zu 40%.

Als häufige Störung der atrialen Funktion ist hier das Vorhofflimmern zu nennen. Durch die hohe Frequenz von 350 – 600/min ist keine hämodynamische Wirksamkeit der Vorhofaktion mehr gegeben(11).

1.2.3.1.4 Die Herzfrequenz und die diastolische Funktion

Die Herzfrequenz hat starke Auswirkungen auf die diastolische Funktion. Ein Steigen der Frequenz führt zu einer relativen Verlängerung der systolischen Ejektionszeit auf Kosten der diastolischen Füllungsperiode. Folglich steht dem Herzen ein geringeres enddiastolisches Volumen zur Verfügung, woraus ein niedrigeres Schlagvolumen resultiert. Somit kann eine Erhöhung der Herzfrequenz bei gestörter diastolischer Funktion paradoxerweise zu einem Abfall des HZV führen(15).

1.2.3.2 Hämodynamische Folgen der diastolischen Funktionsstörung

1.2.3.2.1 Auswirkungen auf das Herzzeitvolumen

Die diastolische Dysfunktion ist die Folge der in Kapitel 1.2.3.1 beschriebenen Störungen der diastolischen Relaxation und Compliance des Ventrikels (siehe Abbildung 3). Diese Einschränkungen führen zu einer unvollständigen oder verlangsamten Füllung der linken Herzkammer(2) und zu einer Erhöhung des linksventrikulären-enddiastolischen-Drucks (LVEDP)(18).

Der enddiastolische Druck wird unmittelbar vor dem systolischen Steilanstieg der Ventrikeldruckkurve gemessen und überschreitet beim Herzgesunden kaum einen Wert von 12 mmHg(16).

Wie in Abbildung 2 ersichtlich, ist bei der diastolischen Dysfunktion die Druck-Volumen-Kurve nach links-oben verschoben und zeigt einen steileren Anstieg. Daraus ergibt sich ein Anstieg des LVEDP für ein gegebenes Volumen(15). Aufgrund des steileren Verlaufs der Kurve kann das enddiastolische Volumen (EDV) nicht weiter erhöht werden, auch nicht durch einen Anstieg des LVEDP(22).

Durch das reduzierte EDV sinkt auch bei normaler systolischer Pumpfunktion das HZV ab. Es wurde auch gezeigt, dass bei DHF die Fähigkeit das Schlagvolumen über den Frank-Starling-Mechanismus zu erhöhen beeinträchtigt ist(22). Nach dem Frank-Starling-Gesetz wird bei einer Erhöhung der Vordehnung des Herzmuskels die Auswurfmenge gesteigert(16). Diese Unfähigkeit der Anpassung an höhere Belastungen könnte ein Grund für die geringere Belastbarkeit und Ermüdbarkeit von Patienten mit DHF sein(16).

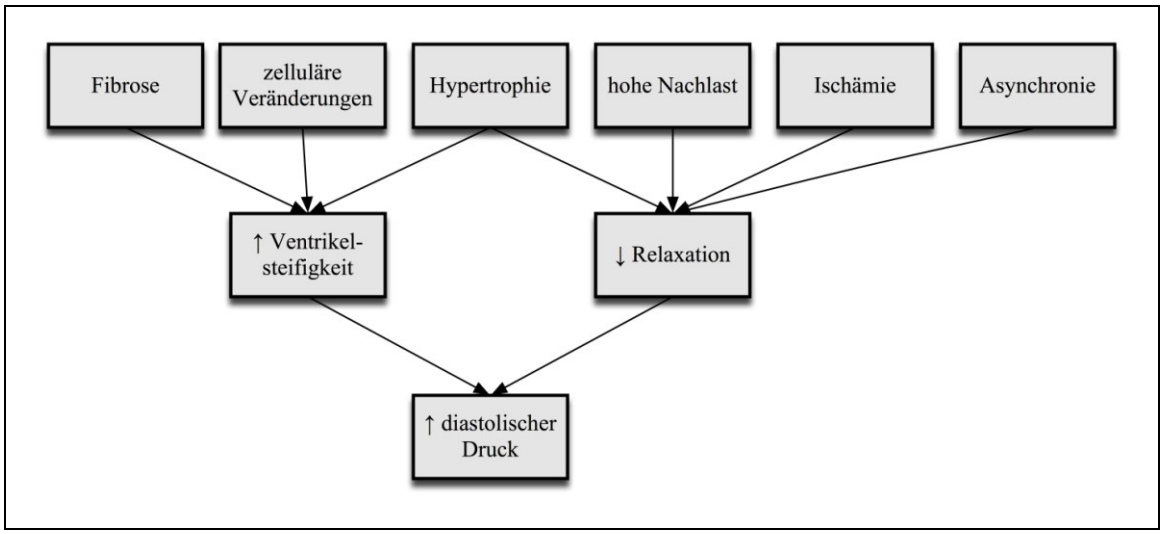


Abbildung 3: Entstehung des erhöhten LVEDP(18).

1.2.3.2.2 Entstehung der Belastungsdyspnoe

Häufig wird die diastolische Dysfunktion durch das Auftreten von Belastungsdyspnoe klinisch auffällig. Das Konzept des Rückwärtsversagens besagt, dass bei behinderter Füllung des linken Ventrikels ein Rückstau des Blutes „flussaufwärts“ entsteht. Der erhöhte LVEDP bewirkt somit einen Anstieg des Drucks im linken Vorhof, in den Pulmonalvenen und im Kapillargebiet der Lunge. Aus der Erhöhung des kapillären Drucks resultiert eine Transsudation von Flüssigkeit in das pulmonale Interstitium(18). Es

entwickelt sich ein interstitielles Lungenödem. Als klinische Folge des Rückstaus entwickeln Patienten mit diastolischer Dysfunktion Dyspnoe, zu Beginn hauptsächlich nur unter Belastung (siehe Abbildung 4)(23).

Abbildung 4: Entstehung der Belastungsdyspnoe(18)

Ein weiterer Faktor der zur Entstehung der Belastungsdyspnoe beiträgt, ist das sog. Vorwärtsversagen bei Herzinsuffizienz (siehe Abbildung 5). Demzufolge sinkt durch das verminderte HZV die Nierenperfusion. Die inadäquate renale Durchblutung führt durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zu einer exzessiven Natriumrückresorption im renalen Tubulussystem(18). Die gesteigerte Flüssigkeitsretention führt zu einer „Überwässerung" des Organismus. Der pulmonale und systemische venöse Druck steigt an, wodurch es zu einer Verschlechterung der Dyspnoe, zu peripheren Ödemen und einer Volumenbelastung des bereits beeinträchtigten Herzens kommt(23).

Abbildung 5: Vorwärtsversagen bei Herzinsuffizienz(18)

1.2.3.3 Entstehung der diastolischen Dysfunktion

Eine Vielzahl an pathologischen Prozessen und Erkrankungen kann zu der Entstehung einer diastolischen Ventrikelfunktionsstörung führen (siehe Tabelle 1)(15).

Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind in Kapitel 1.2.3.1.1 und 1.2.3.1.2 zusammengefasst.

Der Zusammenhang von HFNEF und Hypertonie (bzw. der Hypertensiven Herzkrankheit) und der erhöhten Gefäßsteiffigkeit wird in weiterer Folge ausführlich behandelt.

Erkrankung	Mechanismus
Restriktive Kardiomyopathie	↓ Compliance(11, 15, 18)
Konstriktive Perikarditis	↓ Compliance, ↓ diastolische Kapazität(11, 15, 18)
Ischämische Herzkrankheit	↓ Relaxation(15, 16, 18)
Hypertensive Herzkrankheit	↓ Relaxation, ↓ Compliance(11, 15)
Dilatative Kardiomyopathie	↓ Relaxation, ↓ Compliance(11, 15)
Mitralklappenstenose	↓ diast. Einstrom(15)
postinfarkt. Vernarbung und „Remodeling“	↓ Compliance(15)

Tabelle 1: Erkrankungen mit diastolischer Dysfunktion und der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus(15)

1.2.4 Hypertonie und die hypertensive Herzkrankheit als Auslöser der diastolischen Herzinsuffizienz

Arterieller Bluthochdruck ist eines der wichtigsten Gesundheitsprobleme in der westlichen Welt.

Die „Framingham Heart Study“ identifizierte bereits in den 70er-Jahren die Hypertonie als wichtigsten und häufigsten Auslöser der Herzinsuffizienz(24). Bis zu 91% der Patienten mit Stauungsinsuffizienz leiden an Bluthochdruck(25). Vor allem der Erhöhung des systolischen Blutdrucks und des Pulsdrucks wurde dabei große Bedeutung beigemessen(26).

Für die Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion zeigten epidemiologische Studien, dass 55% - 86% der Patienten mit HFNEF an Hypertonie leiden. Erhöhter Blutdruck und die vermehrte Steifigkeit des Gefäßsystems scheinen ein Hauptfaktor in der Entstehung der diastolischen Herzinsuffizienz zu sein(19, 27).

1.2.4.1 Definition der Hypertonie

Kategorie	Systolisch (mmHg)	Diastolisch (mmHg)
Optimal	<120 und	<80
Normal	120-129 und/oder	80-84
Hoch-normal	130-139 und/oder	85-89
Hypertonie Grad 1	140-159 und/oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179 und/oder	100-109
Hypertonie Grad 3	≥ 180 und/oder	>110
Isolierte syst. Hypertonie	≥ 140 und	<90

Tabelle 2: Grade der Hypertonie nach den Leitlinien der European Society of Cardiology 2007(11)

1.2.4.2 Die hypertensive Herzkrankheit

Unter der hypertensiven Herzkrankheit (HHK) versteht man alle pathologischen Folgen des Bluthochdrucks am Herzen(11). Durch die Nachlasterhöhung kommt es zu einer Druckhypertrophie des linken Ventrikels und zu einem für die HHK charakteristischen „Remodeling“. Patienten mit hypertensiver Herzkrankheit zeigen zumeist eine linksventrikuläre Hypertrophie mit normal großer linker Kammer und eine erhaltene systolische Ventrikelfunktion(28). Diese anfangs konzentrische Hypertrophie kann in

weiterer Folge in eine exzentrische Hypertrophie mit Vermehrung der Muskelfasern (Hyperplasie) übergehen(11). Die hypertensive Kardiomyopathie weist als Frühsymptom häufig eine diastolische Relaxationsstörung auf, im weiteren Verlauf kann eine Beeinträchtigung der systolischen Funktion und die Ausbildung einer Insuffizienz des linken Ventrikels folgen(11).

1.2.4.3 HFNEF als Hypertoniefolge

Es ist lange bekannt, dass Hypertension das Herz und das Gefäßsystem schädigt. Die Folgen sind unter anderem die linksventrikuläre Hypertrophie, eine Abnahme der renalen Funktion und Gefäßveränderungen.

In der Peripherie kommt es durch eine Rarifikation der kleinen Arterien und Arteriolen zu einer Zunahme des Gefäßwiderstandes, Veränderungen der extrazellulären Matrix und zur Migration von glatten Muskelzellen. In den großen Arterien nimmt die Elastizität ab, der zentrale systolische Blutdruck und der Pulsdruck steigen an, was zu einer Erhöhung der kardialen Nachlast führt. Die Zunahme der linksventrikulären Afterload führt wiederum zur myokardialen Hypertrophie und einer Zunahme des myokardialen Sauerstoffbedarfs. Die aus Hypertrophie und hohen Füllungsdrücken resultierende Ischämie beeinträchtigt dann in weiterer Folge die diastolische Relaxation(19). Die linksventrikuläre Nachlast scheint auch direkt Einfluss auf die Relaxationsgeschwindigkeit zu nehmen, der zugrundeliegende Mechanismus ist dabei jedoch noch nicht zur Gänze geklärt(27).

Die Niere als Kontrollorgan des Blutdrucks erleidet durch dessen Erhöhung beträchtlichen Schaden. Durch die abnehmende Nierenfunktion kommt es zu einer weiteren Erhöhung des Blutdrucks, der Nachlast und zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Herzfunktion(19).

Das RAAS als Regulator der renalen Perfusion und der Salz-Wasser-Homöostase spielt bei der Entstehung der Hypertonie eine zentrale Rolle(18). Es scheint, dass die Enthemmung des RAAS zu Umbauprozessen am Herzmuskel, wie etwa myokardialer Fibrose, endothelialer Dysfunktion und Veränderungen der Kardiomyozyten führt(19). Vor allem Angiotensin II bewirkt in-vitro eine gesteigerte myokardiale Kollagenproduktion(29). Daraus folgt eine Abnahme der Compliance mit resultierender diastolischer Ventrikelfunktionsstörung(19).

Somit kann die Hypertonie sowohl über eine Verzögerung der Relaxation als auch über eine Erhöhung der Ventrikelsteifigkeit die diastolische Funktion beeinträchtigen.

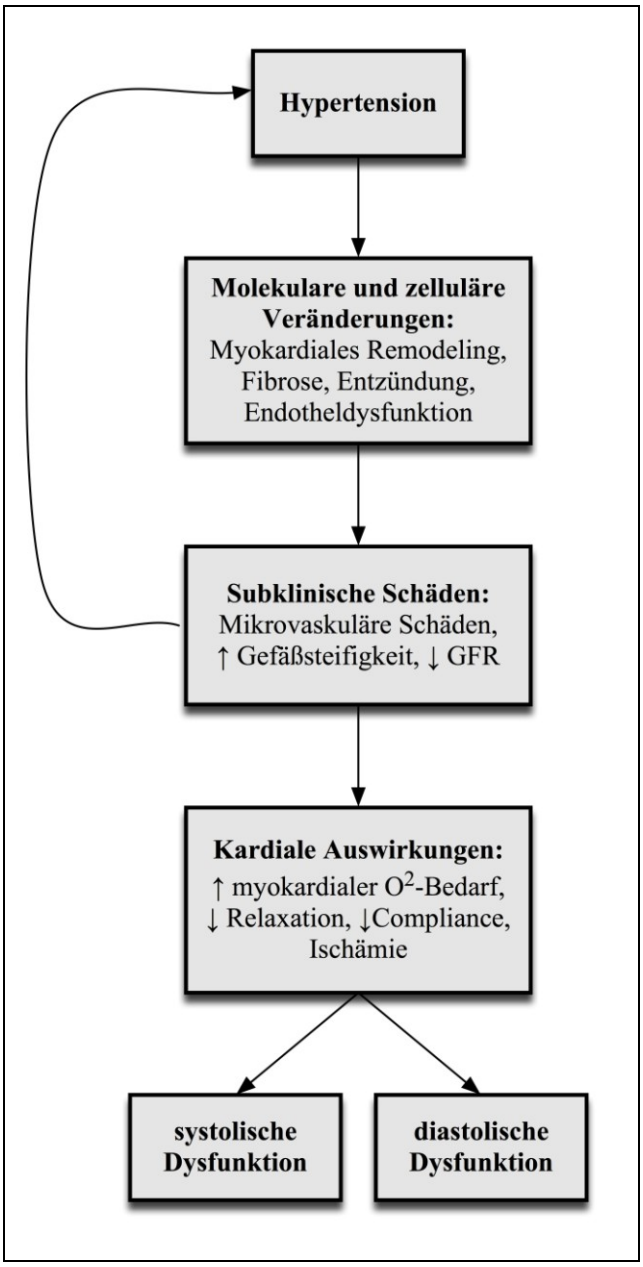


Abbildung 6: HFNEF als Hypertoniefolge(19)

1.2.5 Arterielle Gefäß-Steifigkeit und die diastolische Funktion

1.2.5.1 Grundlagen der Gefäßfunktion

Lange Zeit wurden die großen Arterien als simples Leitungssystem für Blut angesehen, und unter „Gefäßfunktion“ wurde meist nur der periphere Widerstand, also die Konstriktion und die Relaxation der Arteriolen, verstanden(30, 31).

Das arterielle System hat jedoch zwei Hauptaufgaben: Einerseits das Blut vom Herzen in das Kapillargebiet der Endorgane zu leiten, und zweitens, den vom Herzen erzeugten pulsatilen Blutstrom zu dämpfen und für einen kontinuierlichen Blutstrom in der Endstrombahn zu sorgen (Windkessel-Funktion)(32).

Diese Dämpfungsfunktion der großen Arterien determiniert maßgeblich den systolischen Blutdruck (SBP) sowie die Blutdruckamplitude (PP)(31) und hat starken Einfluss auf die Herzfunktion. Die Aorta stellt den Gefäßabschnitt mit der größten Elastizität und Dämpfung dar, folglich nimmt auch die Dämpfungsfunktion zur Perpherie hin ab(30).

Ein weiterer wichtiger Faktor der die „pulsatile Komponente“ des Blutdrucks beeinflusst, ist das Ausmaß und der Zeitpunkt der Reflexion der vom Herzen ausgehenden Pulswellen. Diese, durch den kardialen Auswurf generierten Pulswellen, breiten sich entlang der großen Arterien aus. Die Reflexion der Pulswellen geschieht hauptsächlich an den Übergängen der elastischen Arterien zu den Arteriolen, ausgelöst durch den Impedanzunterschied(32). Die reflektierte Pulswelle breitet sich nun wieder nach zentral hin aus, und addiert sich an jedem Punkt des Gefäßes mit der initialen Welle(31). Im gesunden Gefäßsystem erreicht die reflektierte Pulswelle in der frühen Diastole wieder die aszendierende Aorta und erhöht somit den diastolischen Druck. Dieser physiologische Mechanismus verbessert durch die Erhöhung des DBP die koronare Perfusion(32).

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswellen im Gefäßsystem wird durch die sogenannte Pulswellengeschwindigkeit (PWV) quantifiziert. Nach der Bramwell Hill Gleichung (siehe Formel 3) steht die PWV in einer inversen Beziehung mit der Dehnbarkeit der Arterien. Folglich ist die Pulswellengeschwindigkeit in steiferen Gefäßen höher(30).

Formel 3: Bramwell Hill Gleichung: $PWV = \sqrt{1 / D\rho}$ [wobei D die Dehnbarkeit ($D = (\Delta V/V)/\Delta P$) und ρ die Dichte des Blutes darstellt]

Wie bereits erwähnt, addiert sich die retrograde Pulswelle an jedem Punkt des Gefäßsystems mit der anterograden Druckwelle. Durch die physiologische Zunahme der Gefäßsteifigkeit von zentral nach peripher, die Überlagerung mit den Pulswellenreflexionen und die Abnahme des Gefäßradius kommt es zu einem Ansteigen des systolischen Blutdrucks und des Pulsdrucks von der Aorta bis zur Peripherie, bei nahezu konstantem arteriellen Mitteldruck und DBP. Dies nennt man Pulsdruckamplifikation. Steigt die Geschwindigkeit und der reflektierte Anteil der Pulswelle durch erhöhte Gefäßsteifigkeit an, werden SBP und PP auch in der Aorta erhöht(31).

An der aortalen Druckkurve erkennt man am sog. Inflektionspunkt das Eintreffen der reflektierten Pulswelle in der aszendierenden Aorta. Der weitere Druckanstieg nach dem Inflektionspunkt bis zum SBP wird durch die retrograde Welle bedingt (siehe Abbildung 7). Der durch die Pulswellenreflexion bedingte Druckanstieg wird Augmentationsdruck (AP) genannt, den Anteil des AP am PP nennt man Augmentationsindex (AIx)(30).

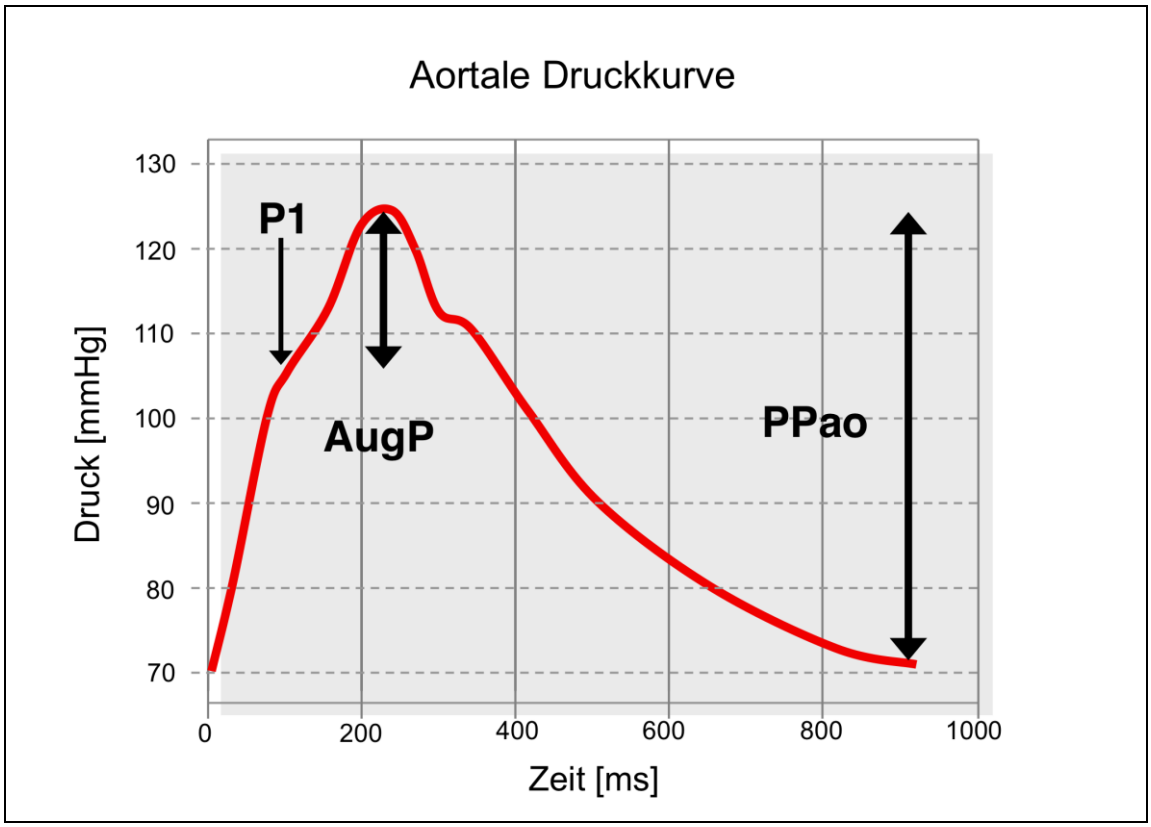


Abbildung 7: Charakteristika der aortalen Druckkurve. P1 = Druckmaximum der anterograden Pulswelle, AugP = Augmentationsdruck, PPao = aortaler Pulsdruck(30)

1.2.5.2 Grundlagen der arteriellen Gefäßsteifigkeit

„man is as old as his arteries*(33)“*

Die großen elastishen Arterien, vor allem die Aorta, zeigen mit zunehmendem Alter eine vermehrte Steifigkeit(31, 32).

Als Ursache wird die Fraktur des Elastins, durch die jahrelange mechanische Belastung, angesehen. Die elastischen Fasern werden in weiterer Folge durch rigidere kollagene Fasern ersetzt(32, 34). Diese histologischen Veränderungen der arteriellen Media finden hauptsächlich in der proximalen Aorta statt, wärend die distalen muskulären Arterien nur geringe Umbauprozesse zeigen(34). Der Verlust an Elastin bewirkt auch die im Alter fortschreitende Dilatation der elastischen Arterien.

Vor allem dem natürlichen Alterungsprozess(9) und der Hypertonie(35) wird bei der Abnahme der aortalen Elastizität große Bedeutung beigemessen.

Die erhöhte Steifigkeit der Aorta äußert sich in weiterer Folge mit einem Anstieg der PWV. Durch diesen Anstieg der Pulswellengeschwindigkeit trifft die reflektierte Pulswelle nun nicht mehr in der späten Diastole sondern während der Systole des gleichen Herzzyklus in der Aorta ein und erhöht den aortalen SBP (siehe Abbildung 8)(32).

Somit führen die verfrühten und verstärkten Pulswellenreflektionen im alternden Gefäßsystem zu einem Anstieg des aortalen SBP, des zentralen Pulsdrucks sowie zu einer Erhöhung des AP und des AIx(30, 31).

Die erhöhte Steifigkeit und die Dilatation der Aorta haben einen starken Einfluss auf die Windkessel-Funktion des Gefäßsystems und in weiterer Folge dramatische Auswirkungen auf das Herz, die Nieren und das Gehirn. Vor allem die Mikrozirkulation (Arteriolen und Kapillaren) der Nieren und des Gehirns sind äußerst vulnerabel und abhängig von einem gleichmäßigen Blutstrom. Durch die verminderte Dämpfungsfunktion der Aorta kommt es zu stärkeren Pulsationen (erhöhter PP) in der Mikrozirkulation (siehe Abbildung 8), die in weiterer Folge zu Endotheldysfunktion und Parenchymschäden führen(32). Diese Prozesse könnten zu einem erhöhten Risiko für Demenz, subkortikaler Enzephalopathie und Niereninsuffizienz führen(30).

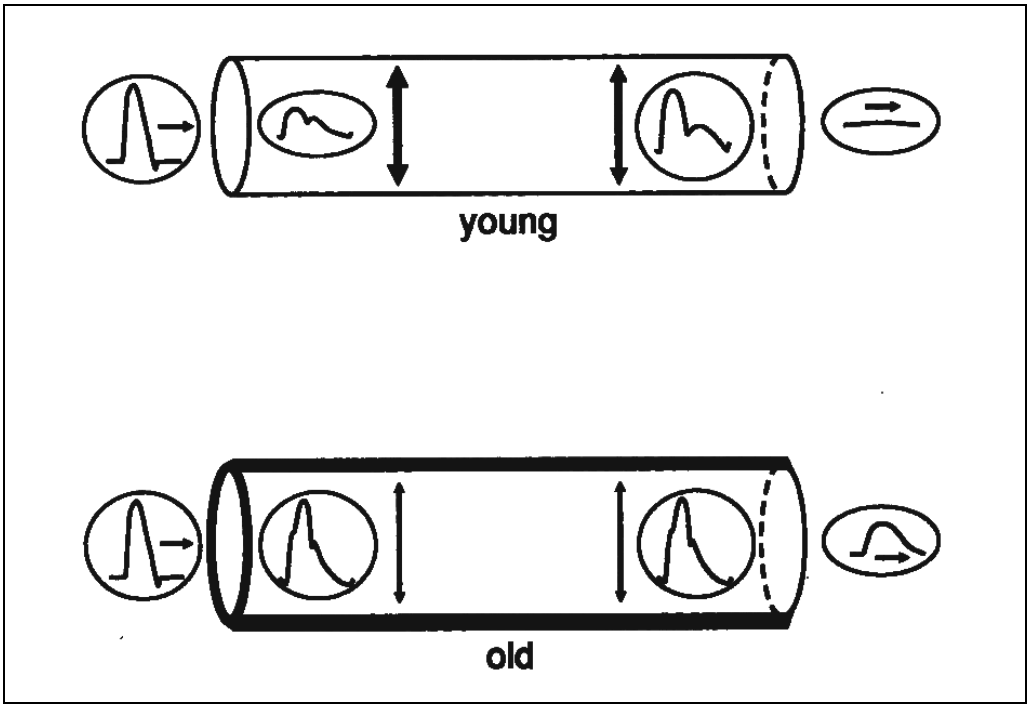


Abbildung 8: Vereinfachtes Modell des arteriellen Systems. Ausschnitt der Aorta mit Verbindung zum Herzen (links) und zum peripheren Gefäßsystem (rechts) beim Jungen (oben) und Alten (unten). Das Gefäß ist in der Jugend flexibel, die Pulswelle wandert langsam und die reflektierte Pulswelle erhöht den Blutdruck in der Diastole. Weiters wird die Pulsation absorbiert und der Fluß in der Peripherie ist (nahezu) gleichmäßig. Die PWV im alten und weniger elastischen Gefäß ist höher und die reflektierte Pulswelle erhöht den Blutdruck in der späten Systole. Die Pulswelle wird weniger effizient absorbiert und der Fluss in der Peripherie ist pulsatil. Der kardiale Auswurf ist bei beiden Gefäßen ident(32).

1.2.5.3 Arterielle Gefäßsteifigkeit und die diastolische Herzfunktion

Die erhöhte Gefäßsteifigkeit hat neben den Auswirkungen auf die Mikrozirkulation auch einen ausgeprägten negativen Einfluss auf die Herzfunktion(30-32). Eine vor kurzem durchgeführte epidemiologische Studie an 2232 Probanden im Rahmen der Framingham Heart Study ergab, dass eine Erhöhung der aortalen PWV das Risiko für kardiovaskulären Erkrankungen um 48% steigern kann(36). Es zeigte sich auch, dass zwischen der diastolischen Ventrikelfunktion und den Eigenschaften des Gefäßsystems ein funktioneller Zusammenhang besteht(9). Auch das gemeinsame Auftreten der arteriellen Gefäßsteifigkeit und der diastolischen Herzinsuffizienz wurde bereits beobachtet(8, 10, 37).

Wie bereits beschrieben führt die verringerte Elastizität der Aorta zu einem deutlichen Druckanstieg in der Systole, ausgelöst durch die Steifigkeit der proximalen Aorta und das verfrühte Eintreffen der reflektierten Pulswellen(32). Der erhöhte aortale SBP bedeutet

gleichzeitig eine erhöhte Nachlast für den linken Ventrikel und führt zu linksventrikulärer Hypertrophie sowie zu einem erhöhten myokardialen O^2-Bedarf(32, 37). Durch die erhöhte PWV und das frühere Eintreffen der Pulswellenreflexionen kommt es zu einer Abnahme des aortalen DBP und damit zu einer Verschlechterung der Koronarperfusion(32). Wie in Kapitel 1.2.3 beschrieben führen sowohl die linksventrikuläre Hypertrophie als auch die Ischämie über die Verzögerung der früh-diastolischen Relaxation und der herabgesetzten spätdiastolischen Compliance zu Störungen der diastolischen Funktion.

Es konnte auch gezeigt werden, dass eine Erhöhung der systolischen Nachlast die Systolendauer verlängert und zu einer verzögerten und inkompletten Relaxation führt(38). Auch bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion konnte eine verlängerte Systole und verstärkte Pulswellenreflexionen beobachtet werden(39). Vor allem die spät-systolische Nachlast scheint dabei einen starken Einfluss auf die früh-diastolische Relaxation und damit die diastolische Füllung zu haben(9, 40, 41). Das Ausmaß der spät-systolischen linksventrikulären Nachlast wird dabei hauptsächlich durch Pulswellenreflexionen und die Steifigkeit der proximalen Aorta determiniert(42). Yano et al.(43) konnten in einer Studie zeigen, dass der Zeitpunkt des Eintreffens der reflektierten Pulswelle einen starken Einfluss auf die linksventrikuläre Relaxation und die koronare Perfusion hat. Durch Kompression der Femoralarterien während einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung wurden die reflektierten Pulswellen verstärkt. Bei jüngeren Patienten, mit elastischeren Gefäßen, traf die verstärkte reflektierte Pulswelle in der späten Diastole ein, gefolgt von einer beschleunigten Relaxation. Bei älteren Patienten, mit höherer PWV, kam es zu einem spät-systolischen Druckanstieg und einer Beeinträchtigung der diastolischen Relaxation(43).

Die spätdiastolische (atriale) Funktion scheint durch die kardiale Nachlast kaum beeinflusst zu werden(9).

Andere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen der arteriellen Gefäßsteifigkeit und strukturellen Änderungen des linken Ventrikels(44, 45), die wiederum über eine reduzierte Compliance die spätdiastolische Füllung beeinträchtigen(18). Unabhängig vom Blutdruck scheint die Gefäßsteifigkeit zu vermehrtem konzentrischen Remodeling zu führen(44).

In einer Studie von Weber et al.(8) konnte gezeigt werden, dass starke Zusammenhänge sowohl zwischen dem LVEDP und der PWV (als Parameter der Gefäßsteifigkeit) als auch den Messwerten der Pulswellenreflexion (AIx, AIx@75, AP) bestehen. Auch echokardiographische Messwerte der diastolischen Funktion (E') korrelierten signifikant mit der Pulswellengeschwindigkeit und dem Augmentationsdruck(8).

Ein weiterer Hinweis, dass die Gefäßsteifigkeit eine wichtige Rolle bei der Entstehung der diastolischen Dysfunktion hat, lieferte eine Studie von Balmain et al.(46). Es zeigte sich, dass die Pulswellengeschwindigkeit bei Patienten mit HFNEF gegenüber Patienten mit HFREF und gesunden Kontrollen deutlich erhöht ist (46).

Die Reduktion des aortalen DBP und damit der Koronarperfusion, der erhöhte aortale SBP und die damit verbundene LV-Hypertrophie und die sich daraus ergebenden myokardialen Strukturänderungen (interstitielle Fibrose, „Remodeling“) scheinen die Hauptfaktoren des Zusammenhangs zwischen Gefäßsteifigkeit und diastolischer Dysfunktion zu sein (siehe Abbildung 9)(37).

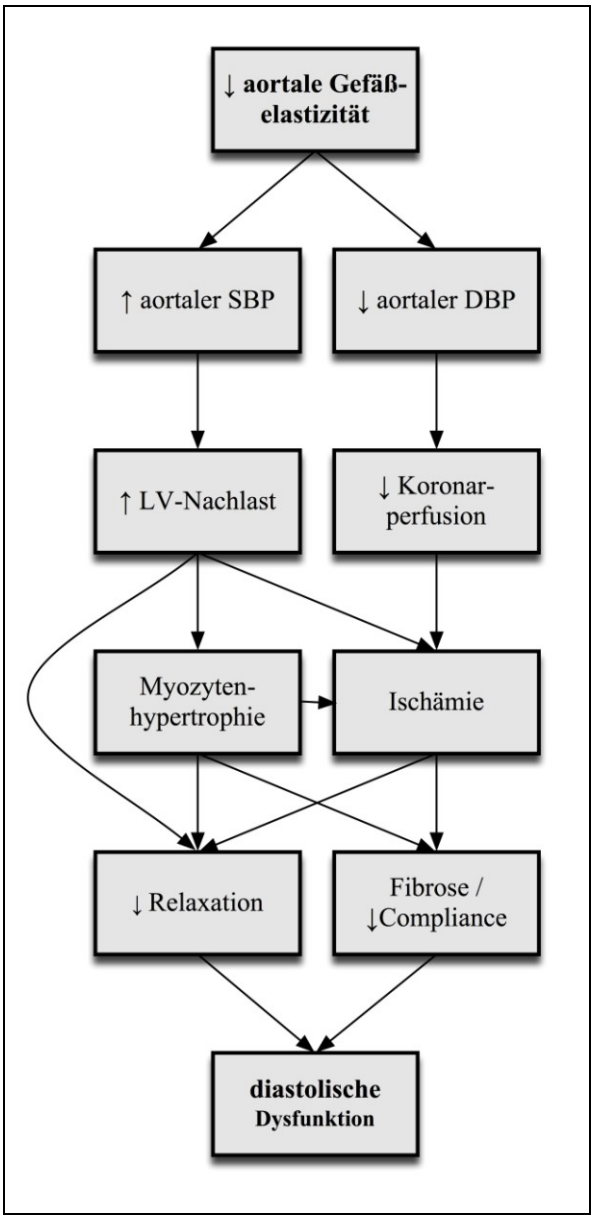


Abbildung 9: Entstehung der diastolischen Dysfunktion durch arterielle Gefäßsteifigkeit

1.3 Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz / Dysfunktion

1.3.1 Kriterien

Die Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz basiert im Einklang zur Definition der DHF auf drei Hauptkriterien. Diese wurden 1998 von der European Study Group on Diastolic Heart Failure festgelegt(47) und sind in dieser Form bis heute gültig.

Die Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz verlangt:

- das Vorliegen von Zeichen oder Symptomen der Herzinsuffizienz
- eine normale oder nur mild abnormale systolische Ventrikelfunktion (EF > 50%)
- Hinweise auf eine gestörte linksventrikuläre diastolische Funktion(6, 47, 48)

Grundsätzlich wird die klinisch manifeste diastolische Herzinsuffizienz von der noch asymptomatischen diastolischen Dysfunktion unterschieden(2).

Die Diagnose ist im klinischen Alltag oft schwierig und kann meist nicht alleine aufgrund der klinischen Symptome gestellt werden. Auch mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung, dem EKG oder einer Thorax-Röntgen-Aufnahme lässt sich DHF nicht von der systolischen Herzinsuffizienz unterscheiden(49, 50).

Die oben genannten Kriterien sind maßgeblich für die Diagnose der DHF, denn würde sich diese nur auf das Vorhandensein von Symptomen und die normale Ejektionsfraktion stützen, wären falsch positive Diagnosen häufig. So kann die Kombination von Belastungsdyspnoe und normaler EF sowohl bei diastolischer Dysfunktion als auch bei einer „schlechten Kondition“ des Patienten vorkommen(48). Das hohe Risiko falsch positiver Diagnosen zeigte die CHARM-Preserved-Studie, die Patienten mit Belastungsdyspnoe oder anderen Zeichen von Herzinsuffizienz und einer LVEF > 40% rekrutierte. Eine echokardiographische Substudie (CHARMES) zeigte später, dass nur 67% der Patienten mit dieser Kombination (Symptome der Herinsuffizienz und LVEF > 40%) tatsächlich eine diastolische Dysfunktion hatten(51).

Somit sind objektive Messungen der diastolischen Funktion unabdingbar für die Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz(48).

1.3.2 Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz

Wie bereits erwähnt, kann die Diagnose „diastolische Herzinsuffizienz“ nicht alleine anhand klinischer Symptome gestellt werden(49). Die Patienten zeigen häufig Zeichen eines erhöhten linksatrialen Drucks, wie Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, Rasselgeräusche, gestaute Jugularvenen, sowie periphere und pulmonale Ödeme(2, 47, 49). Der Grad der Belastungsdyspnoe wird nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) angegeben (siehe Tabelle 3). Die Interpretation der Belastungsdyspnoe ist vor allem bei älteren und übergewichtigen Patienten erschwert(6). Die herabgesetzte Belastbarkeit kann über die VO_2max objektiviert werden, eine maximale Sauerstoffaufnahme von unter 14 ml/kg/min, bei voller Ausbelastung, gilt allgemein als Zeichen für eine deutlich erniedrigte Leistungsfähigkeit. Auch eine Wegstrecke von unter 300 Metern im 6-Minuten-Gehtest spricht für eine reduzierte Belastbarkeit des Patienten(48).

Belastungsdyspnoe ist häufig das erste Symptom der diastolischen Herzinsuffizienz, wohingegen muskuläre Erschöpfung aufgrund des reduzierten HZV eher für HFREF spricht(6).

Stadium	Definition
NYHA I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
NYHA II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
NYHA III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung
NYHA IV	Beschwerden in Ruhe

Tabelle 3: NYHA Klassifikation der Herzinsuffizienz(11)

1.3.3 Die (normale) linksventrikuläre systolische Funktion

Das Vorhandensein einer normalen oder nur geringfügig reduzierten systolischen Funktion ist das zweite Kriterium der diastolischen Herzinsuffizienz(6, 48). Die Framingham Studie des National Heart, Lung and Blood Institute setzte den Grenzwert für die normale oder nur mild reduzierte Ejektionsfraktion bei > 50% fest(52). Dieser Wert findet sich auch in den rezenten Richtlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft(6). Die Kriterien der Framingham Heart Study Group verlangen weiters, dass die Messung der EF innerhalb von 72 Stunden, während des Auftretens von Zeichen der Herzinsuffizienz, zu erfolgen hat(52). Laut den Richtlinien der European Society of Cardiology hat für die Diagnose der

diastolischen Herzinsuffizienz die Messung der EF nicht unbedingt in diesen 72 Stunden zu erfolgen(48, 53).

Zur Quantifizierung der systolischen Funktion kann auch der linksventrikuläre enddiastolische Volumens-Index (LVEDVI) herangezogen werden, dieser sollte 97 ml/m^2 nicht überschreiten(6).

Die Messung der EF erfolgt hauptsächlich echokardiographisch, die systolischen und diastolischen Volumina werden dabei zumeist nach der biplanen Scheiben-Methode (modifizierte Simpson-Regel) berechnet. Dabei werden die systolischen und diastolischen Ventrikelgrenzen im apikalen 4- oder 2-Kammerblick angezeichnet und eine Achse durch sie gelegt. Die Berechnung erfolgt durch eine Summation der eliptischen Scheiben. Aus den systolischen und diastolischen Volumina errechnet sich die Ejektionsfraktion (siehe Formel 1). Die biplane Messung der EF ist die momentan empfohlene Methode und der monoplanen Bestimmung (wie etwa der Teichholz-Methode) vorzuziehen(53).

1.3.4 Bestimmung der diastolischen Funktion

Die objektive Messung der diastolischen Funktion ist ein integraler Bestandteil der Diagnostik bei diastolischer Herzinsuffizienz(48).

Die Erfassung der diastolischen Funktion oder Dysfunktion kann sowohl invasiv über eine Links- bzw. Rechts-Herzkatheteruntersuchung, als auch nicht-invasiv durch die transthorakale Echokardiographie erfolgen. Auch Biomarker wie das NT-proBNP eignen sich zur Diagnosefindung und Verlaufskontrolle(6).

1.3.4.1 Herzkatheterdiagnostik

In der Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz gilt die invasive Links- bzw. Rechts-Herzkatheteruntersuchung als „Gold-Standard“. Erfolgt dabei der Nachweis von diastolischen Funktionsstörungen gilt das als beweisend für die DHF(2, 47).

Hinweise auf eine diastolische Dysfunktion sind unter anderem eine Erhöhung des enddiastolischen Drucks (LVEDP) über 16 mmHg oder alternativ des pulmonalkapillären Verschlussdrucks („wedge-pressure“ oder PCWP) über 12 mmHg. Eine Erhöhung des LVEDP oder des PCWP bei gleichzeitig normalem LVEDVI spricht für eine reduzierte enddiastolische Dehnbarkeit des Ventrikels. Die linksventrikuläre oder myokardiale Steifigkeit (Stiffness) entspricht der diastolischen Druck-Volumen-Beziehung (dP/dV) in der Druck-Volumen-Kurve (siehe Abbildung 2). Die linksventrikuläre

Steifigkeitskonstante b bzw. die myokardiale Steifigkeitskonstante b' dienen der Quantifizierung der ventrikulären bzw. myokardialen Steifigkeit. Eine Erhöhung von b > 0.27 bzw. b' > 16 sprechen für eine Zunahme der linksventrikulären Stiffness.
Eine Verminderung der maximalen Druckabfallgeschwindigkeit (peak negative left ventrikular dP/dt oder $LVdP/dt_{min}$) unter 1100 mmHg/s gilt als Hinweis für eine verlangsamte isovolumetrische Relaxation(2, 6, 47). Auch eine Verlängerung der Zeitkonstante des linksventrikulären Druckabfalls, τ (Tau), über 48 ms zeigt eine Beeinträchtigung der isovolumetrischen Relaxation an(2).
Störungen der frühen diastolischen Füllung äußern sich durch eine Verminderung der schnellen früh-diastolischen Füllungsrate (peak filling rate oder PFR) im linksventrikulären Angiogramm(2, 47).

Die Messung der diastolischen Funktion mittels Herzkatheter ist technisch sehr aufwendig und aufgrund der Invasivität im klinischen Alltag vor allem Patienten vorbehalten, bei denen dringender Verdacht auf myokardiale Ischämie besteht(2).

LVEDP	> 16 mmHg
PCWP	> 12 mmHg
$LVdP/dt_{min}$	< 1100 mmHg/s
b / b'	> 0.27 / >16
PFR	< 16 ml/s/m^2
τ (Tau)	> 48 ms

Tabelle 4: Hämodynamische Messwerte in der Diagnostik der diastolischen Dysfunktion und ihre Grenzwerte

1.3.4.2 Echokardiographische Diagnostik

Die transthorakale Echokardiographie spielt heute, vor allem wegen ihres nicht-invasiven Charakters, eine zentrale Rolle in der Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz. Sie erlaubt eine rasche und wiederholbare Beurteilung der diastolischen Funktion(2) und ist ein wichtiger Bestandteil der aktuellen Diagnose-Richtlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft(6).
Die Bestimmung der linksventrikulären Geometrie und spezifischer diastolischer Funktionsparameter kann Aufschluss über die diastolische Ventrikelfunktion geben(2).

Die transthorakale Sonographie ermöglicht die Quantifizierung einer eventuellen linksventrikulären Hypertrophie, die eine häufige Ursache der diastolischen Dysfunktion darstellt. Vor allem die konzentrische Hypertrophie, also eine deutliche Zunahme der relativen Wanddicke bei normalem enddiastolischen Durchmesser, ist eine charakteristische Veränderung bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz(2, 54).
Es existiert leider kein singulärer echokardiographischer Parameter, der mit ausreichender diagnostischer Sicherheit eine diastolische Ventrikelfunktionsstörung erfassen kann(2, 52). Dies zeigt sich am Beispiel der E/A-Ratio, dem Verhältniss der frühen (E) zur späten (A) transmitralen Einflussgeschwindigkeit. Dieser Wert verändert sich mit dem Alter und dem Grad der diastolischen Dysfunktion, jedoch nicht linear, sondern in einer U-förmigen Funktion, was eine Diagnose aus dem Einzelparameter E/A unmöglich macht(15). Erst die parallele Evaluation mehrerer Funktionsparameter ermöglicht die Quantifizierung der diastolischen Funktion.

Die transthorakale Echokardiographie erlaubt durch die gleichzeitige Bestimmung multipler Funktionswerte eine Einteilung der diastolischen Dysfunktion in vier Schweregrade, welche große prognostische Bedeutung haben(2, 54).

1.3.4.2.1 Schweregrade der diastolischen Dysfunktion

Normales Füllungsmuster (Schweregrad 0)
Das normale Füllungsmuster wird bei gesunden Individuen mit normaler Relaxation, Compliance und Füllungsdrücken beobachtet(15). Bei der Doppler-Messung der diastolischen transmitralen Einflussgeschwindigkeit ergeben sich zwei Spitzenwerte. Die Flussgeschwindigkeit der schnellen Füllung des linken Ventrikels (E) ist dabei deutlich höher als die aktive, durch atriale Kontraktion hervorgerufene transmitrale Einflussgeschwindigkeit (A). Das Verhältnis der schnellen zur atrialen Füllung ist größer als eins (E/A > 1)(2, 15). Dies demonstriert den größeren Anteil des früh-diastolischen passiven Einstroms an der diastolischen Füllung und kann als Hinweis auf eine normale Relaxation gewertet werden(15, 47).
Die Dezelerationszeit (DT) der frühen ventrikulären Füllung liegt typischerweise zwischen 150 - 220 ms (DT < 220 ms)(15). Ein weiterer Parameter der LV-Relaxation ist die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), also das Zeitintervall zwischen Aortenklappen-Schluss und dem Öffnen der Mitralklappe(47). Die IVRT liegt beim normalen Füllungsmusters meist unter 100 ms (IVRT < 100 ms)(15, 47)

Verzögerte Relaxation (Schweregrad I)

Dieses Füllungsmuster findet sich bei Patienten mit verlangsamter LV-Relaxation jedoch noch nahezu normaler Compliance des linken Ventrikels und nicht erhöhten Füllungsdrücken(2). In diesem Stadium kommt es zu einer charakteristischen Umkehr des E/A-Verhältnisses (E/A < 1). Die E-Welle zeigt dabei einen geringeren Spitzenwert und eine verlängerte Dezelerationszeit (DT > 220 ms). Aufgrund der inkompletten früh-diastolischen Entleerung des linken Atriums, durch die verzögerte Relaxation, ist zur Zeit der atrialen Kontraktion ein größeres Volumen im Vorhof. Dies führt zu einer höheren A-Welle als Ausdruck der Kompensation der verzögerten Relaxation durch die nun ausgeprägtere Vorhofsystole(2, 15). Weiters kommt es zu einer Verlängerung der IVRT über 100 ms (IVRT > 100 ms)(2).

Pseudonormalisierung (Schweregrad II)

Patienten in diesem Stadium der diastolischen Dysfunktion haben sowohl eine beeinträchtigte Relaxation, als auch eine verminderte Compliance des Ventrikels. Um das Schlagvolumen aufrechtzuerhalten kommt es zu einer kompensatorischen Erhöhung des Füllungsdrucks. Die Diagnose ist in diesem Stadium besonders schwierig, da es dem normalen Füllungsmuster (Schweregrad 0) ähnelt(2). Als Resultat des erhöhten Füllungsdrucks kommt es zu einem Anstieg des atrialen Drucks wodurch E wieder ansteigt(15). Durch den geringeren Beitrag der aktiven Vorhofkontraktion und der erhöhten spätdiastolischen Steifigkeit des Ventrikels ist die A-Welle nun wieder vermindert. Daraus ergibt sich das pseudonormale Füllungsmuster, das Verhältnis von E/A liegt nun analog zum Normalzustand über eins (E/A > 1)(2, 15). Ein Umkehrversuch mittels Vasalva-Manövers oder durch Nito-Gabe kann helfen, die Stadien zu unterscheiden. Die dadurch ausgelöste Vorlastreduktion kann das normal erscheinende E/A-Verhältnis wieder umkehren (E/A < 1) und eine gestörte Relaxation aufdecken(15).

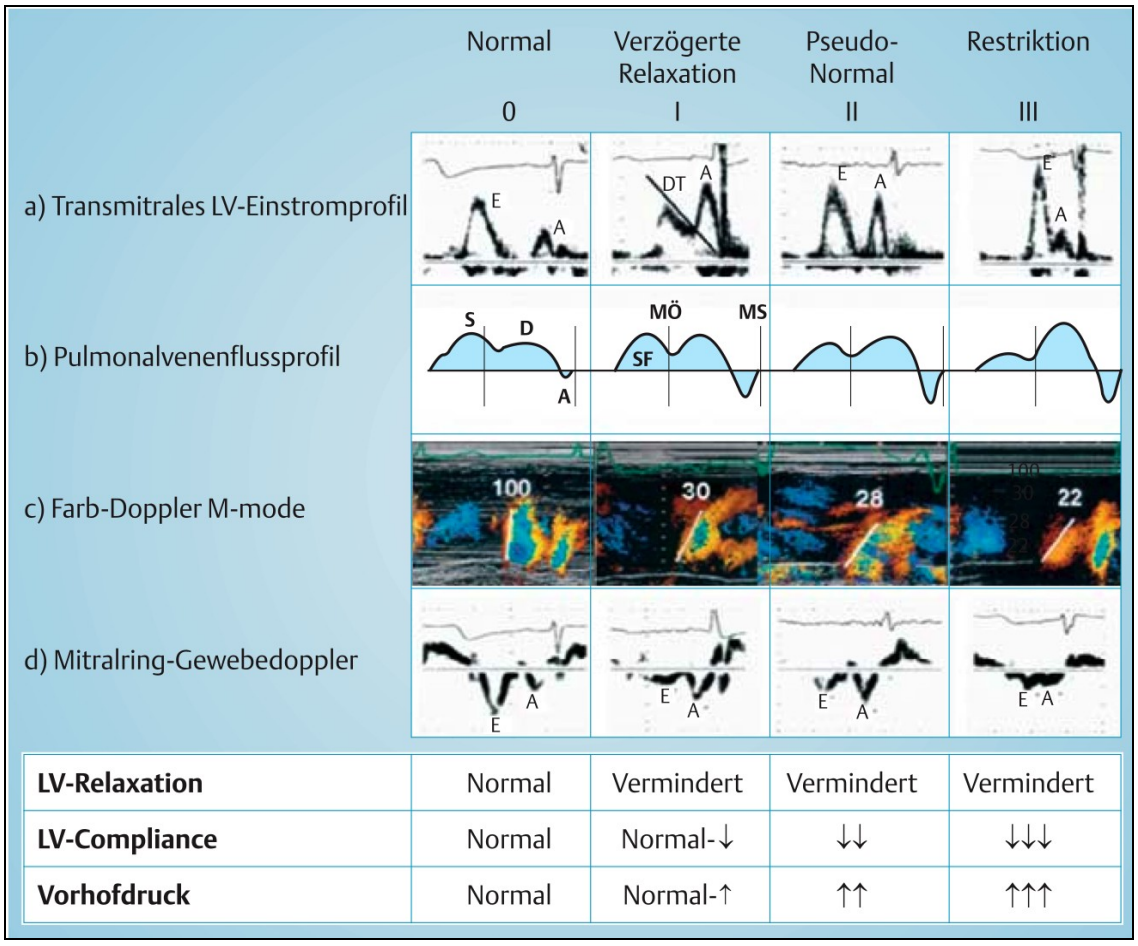
In diesem Stadium kann auch eine Bestimmung der Geschwindigkeit der Flusspropagation der initialen Füllung (Vp) in der Farb-Doppler-M-Modus-Darstellung hilfreich sein(2). Eine Verringerung dieses Parameters unter 45 cm/s (Vp < 45 cm/s)(2) ist als deutlicher Hinweis auf eine verlangsamte linksventrikuläre Füllung zu werten(54).

Mit Hilfe des Gewebedopplers, der zur Messung der Bewegungsgeschwindigkeit des Myokards bzw. des Mitralrings verwendet wird, können zusätzliche Informationen über die diastolische Funktion erlangt werden(2). Die Gewebegeschwindigkeiten am Mitralanulus zeigen in der Diastole ,wie auch das mitrale Einstromprofil, zwei Wellen. Die

E’-Welle korrespondiert mit der frühen Füllung und geht E um etwa 20 ms voraus. A’ wird wiederum durch die atriale LV-Füllung ausgelöst. E’ und A’ verhalten sich jedoch nicht analog zu E und A, denn während E ab dem Stadium der Pseudonormalisierung wieder zunimmt bleibt E’ niedrig. Somit ist auch im Stadium II das Verhältnis von E’/A’ < 1. Auch die früh-diastolische Mitralanulusgeschwindigkeit (E’ < 8 cm/s) kann hilfreich sein, das pseudonormale vom normalen Füllungsmuster abzugrenzen(15).
Die reduzierte Compliance und die erhöhten Füllungsdrücke führen zu einer Zunahme der diastolischen Pulmonalvenenflussgeschwindigkeit (D) und zu einer Reduktion des S/D-Verhältnisses(47).
Bei Patienten in diesem Stadium findet man häufig eine leicht- bis mittelgradige pulmonalvenöse Stauung mit Belastungsdyspnoe(2).

Restriktives Füllungsmuster (Schweregrad III)

Die Patienten im Stadium III leiden meist unter ausgeprägten Symptomen der Herzinsuffizienz. Es findet sich eine hohe E-Welle und eine niedrige A-Welle, als Resultat des hohen Füllungsdrucks und der verminderten spätdiastolischen Dehnbarkeit des Ventrikels. Das E/A-Verhältniss ist meist größer als Zwei (E/A > 2), DT (DT < 150 ms) und IVRT (IVRT < 60 ms) sind deutlich verkürzt. Auch Vp und E’ sind erniedrigt (Vp < 45 cm/s; E’ < 8 cm/s)(2).
Prognostisch bedeutsam ist die Differenzierung zwischen einer reversiblen (Stadium IIIa) und der irreversiblen restriktiven Funktionsstörung (Stadium IIIb). Dies geschieht durch die Gabe eines Vasodilatators (Natriumnitroprussid oder Nitroglycerin), wobei sich die reversible Form in ein pseudonormales Füllungsmuster umwandeln lässt, und die irreversible Störung hingegen kein Ansprechen auf den Vasodilatator zeigt(2, 54). Bei Auftreten einer irreversiblen Störung ist die Prognose für den Patienten sehr schlecht und eine Herztransplantation sollte erwogen werden(54).
Vor allem das Verhältnis von E/E’ ist geeignet, um den LVEDP abzuschätzen(6, 54). E ist hautsächlich vom linksatrialen Druck, der Relaxationskinetik und dem Alter abhängig, wohingegen E’ nur von der Relaxationskinetik und dem Alter beeinflusst wird. Die Bildung der Ratio aus beiden Werten eliminiert die Einflüsse der Relaxationskinetik und des Alters und ist damit ein guter Parameter für den diastolischen Füllungsdruck(6). Vor allem eine Erhöhung von E/E’ > 15 ist ein deutlicher Hinweis auf erhöhte Füllungsdrücke, wobei manbei Werten < 8 von einem normalen Füllungsdruck ausgehen kann(55).



LV-Relaxation	Normal	Vermindert	Vermindert	Vermindert
LV-Compliance	Normal	Normal-↓	↓↓	↓↓↓
Vorhofdruck	Normal	Normal-↑	↑↑	↑↑↑

Abbildung 10: Schweregrade der diastolischen Dysfunktion: a) Transmitrales LV-Einstromprofil, E = frühe diastolische Einstromgeschwindigkeit, A = späte (atriale) Einstromgeschwindigkeit, DT = Dezelerationszeit des frühen Einstroms; b) Pulmonalvenenfluss, S = systolische Pulmonalvenenflussgeschwindigkeit, D = diastolische PV-Flussgeschwindigkeit, MS = Mitralklappenschluss, MÖ = Öffnung der Mitralklappe; c) Farb-Doppler-M-mode, Vp = Geschwindigkeit der Flusspropagation der initialen Füllung; d) Mitralring-Gewebedoppler, E' = Geschwindigkeit des Mitralanulus zum Zeitpunkt der schnellen Füllung; A' = Geschwindigkeit des Mitralrings zum Zeitpunkt der atrialen LV-Füllung(2)

1.3.4.2.2 Die diagnostische Aussagekraft der Echokardiographie und des Gewebedopplers

Kasner et al.(7) untersuchten in einer 2007 veröffentlichten Studie die diagnostische Aussagekraft der konventionellen Doppler-Echokardiographie und des Gewebedopplers. Die echokardiographischen Parameter wurden dabei mit den Messwerten der invasiven Herzkatheter-Untersuchung verglichen. Es zeigte sich, dass die konventionellen Parameter der mitralen Einflussgeschwindigkeit (E/A, DT, IVRT) nur etwa 70% der Patienten mit HFNEF korrekt identifizierten.

Die Gewebedoppler-Messung war in der Studie der konventionellen Doppler-Echokardiographie weit überlegen. Mitttels Gewebedoppler konnten 81% der Patienten von gesunden Kontrollen unterschieden werden. Das E/E'-Verhältnis schaffte dies in 86%

der Fälle, und mit der Kombination von E/E' und E'/A' konnte eine Detektionsrate von 93% erreicht werden(7). Der diagnostische Wert der E/E'-Ratio spiegelt sich auch in den Richtlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft wieder, wo das E/E'-Verhältnis eine zentrale Rolle in der nicht-invasiven Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz einnimmt(6).

1.3.4.3 Biomarker der diastolischen Herzinsuffizienz

Das „Atrial Natriuretic Peptide" (ANP) und das „Brain Natriuretic Peptide" (BNP) sind kardiale Neurohormone und werden im atrialen bzw. ventrikulären Myokard, als Antwort auf Dehnungsreize und Druckbelastung, gebildet(2, 6). Die Sekretion der natriuretischen Peptide führt zu gesteigerter Natriurese, Vasodilatation und verbesserter LV-Relaxation(6). Die kardialen Myozyten produzieren proBNP, welches im Blutkreislauf in BNP und NT-proBNP (ein stabileres N-terminales Spaltprodukt von proBNP) umgewandelt wird. NT-proBNP kann im Blut routinemäßig erfasst werden und ist ein etablierter Biomarker für die Diagnose und Verlaufskontrolle der systolischen Herzinsuffizienz. Neuere Studien zeigen, dass NT-proBNP auch in der Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz eingesetzt werden kann. Auch in den aktuellen Guidelines der ESC ist die Bestimmung von NT-proBNP zur Diagnose der DHF bereits verankert(2, 6).

Bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz korrelieren die Spiegel von NT-proBNP mit dem LVEDP und Parametern der früh-diastolischen Relaxation. Der Wert steigt dabei mit dem Grad der diastolischen Dysfunktion(6). Vor allem symptomatische Patienten, insbesondere jene mit restriktivem Füllungsmuster (Schweregrad III), weisen stark erhöhte BNP-Werte auf(2, 56). Es zeigte sich jedoch, dass sich die natriuretischen Peptide schlecht als Screening-Test für die asymptomatische diastolische Dysfunktion eignen(57).

Für die Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz konnte ein guter positiver Vorhersagewert ab einer Serumkonzentration des NT-proBNP von 220 pg/ml (bzw. BNP 200 pg/ml) gezeigt werden. Serumwerte von unter 120 pg/ml NT-proBNP und 100 pg/ml BNP zeigten einen hohen negativen Vorhersagewert und eignen sich zum Ausschluss der diastolischen Herzinsuffizienz(6).

Die natiuretischen Peptide erlauben zwar keine Unterscheidung zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz und sind auch als Screening-Test für die asymptomatische diastolische Dysfunktion wenig geeignet, jedoch ermöglichen sie eine verbesserte Differenzierung zwischen kardialer und nicht-kardialer Dyspnoe(2). NT-proBNP eignet sich eher für den Ausschluss als für die Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz(6)

1.3.5 Die aktuellen Richtlinien zur Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz

Die European Study Group on Diastolic Heart Failure veröffentliche 1998 erstmals Richtlinien zur Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz(47). Aufgrund des Fortschritts der nicht-invasiven kardialen Bildgebung und dem vermehrten klinischen Einsatz von spezifischen Biomarkern (z.B. NT-proBNP) wurde im Jahr 2007 eine Neuauflage der diagnostischen Kriterien veröffentlicht. Dieser Konsensusbericht der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft soll, mit auf aktuellen Studienergebnissen beruhenden Guidelines (siehe Abbildung 11 und Abbildung 12), die Diagnose und den Ausschluss der diastolischen Herzinsuffizienz im klinischen Alltag erleichtern und vereinheitlichen(6).

Grundlage der Diagnostik sind dabei nach wie vor die im Jahre 1998 veröffentlichten Kriterien (siehe 1.3.1), nämlich das Vorhandensein von Zeichen der Herzinsuffizienz (siehe 1.3.2), die normale systolische Ventrikelfunkion (siehe 1.3.3), sowie Hinweise auf eine diastolische Dysfunktion (siehe 1.3.4).

1.3.5.1.1 ESC-Guidelines zur Diagnose und Ausschluss von HFNEF

Präsentieren sich Patienten mit Belastungsdyspnoe oder anderen Zeichen der Herzinsuffizienz, sollte zunächst eine Messung der systolischen Funktion erfolgen. Liegt eine Ejektionsfraktion von über 50% vor, kann von einer erhaltenen systolischen Ventrikelfunktion ausgegangen werden. Ein LVEDVI unter 97 ml/m^2 spricht gegen eine signifikante Vergrößerung des Ventrikels.

Vor allem dem E/E'-Verhältnis wird in der Diagnose von HFNEF eine große Bedeutung beigemessen. Eine Erhöhung von E/E' > 15 gilt als deutlicher Hinweis für eine diastolische Dysfunktion. Sollte E/E' im diagnostischen „Graubereich" (15 > E/E' > 8) liegen, müssen weitere nicht-invasive Parameter herangezogen werden, zu denen z.B. die E/A-Ratio inklusive DT zählt. In Kombination mit erhöhten NT-proBNP-Werten kann jedoch schon bei E/E' > 8 von einer diastolischen Herzinsuffizienz ausgegangen werden.

Die Beurteilung erhöhter Plasmaspiegel von BNP oder NT-proBNP sollte immer in Zusammenschau mit nicht-invasiven Parametern erfolgen. Aufgrund des hohen negativen Vorhersagewerts der natriuretischen Peptide eignen sich NT-proBNP und BNP besonders für den Ausschluss der diastolischen Herzinsuffizienz

Die invasive Diagnostik umfasst die Bestimmung des LVEDP, des PCWP, der Zeitkonstante des linksventrikulären Druckabfalls τ (Tau), sowie der linksventrikulären Steifigkeitskonstante b(6).

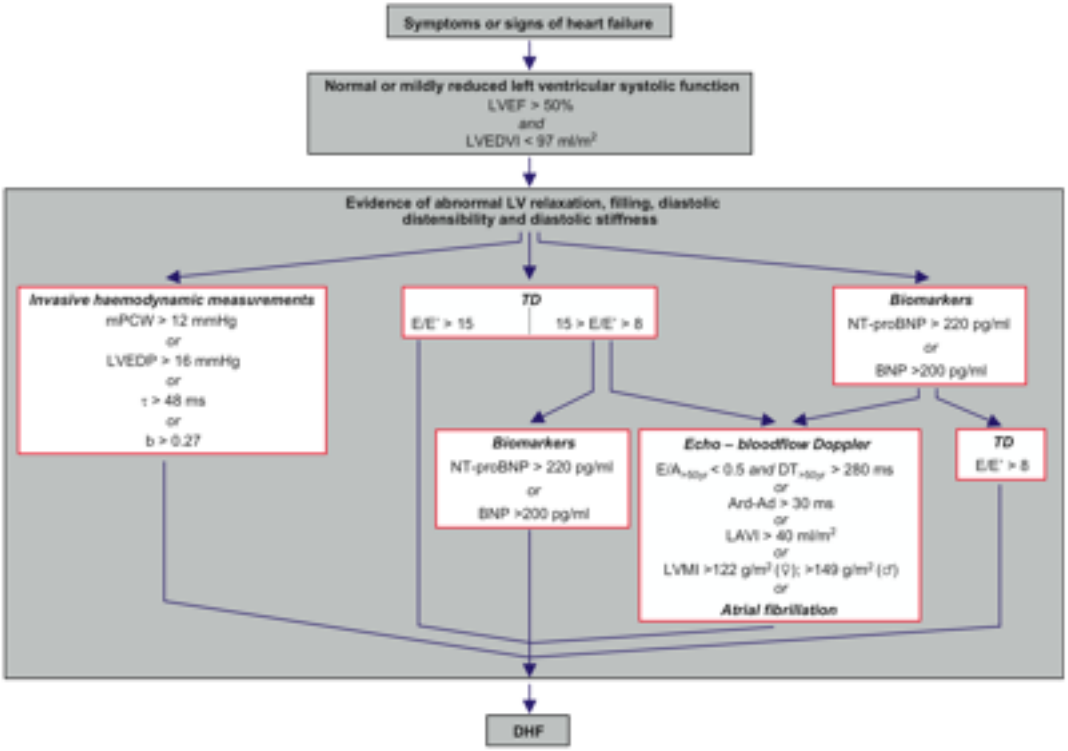


Abbildung 11: ESC-Guidelines zur Diagnose von HFNEF. Abkürzungen siehe Glossar(48)

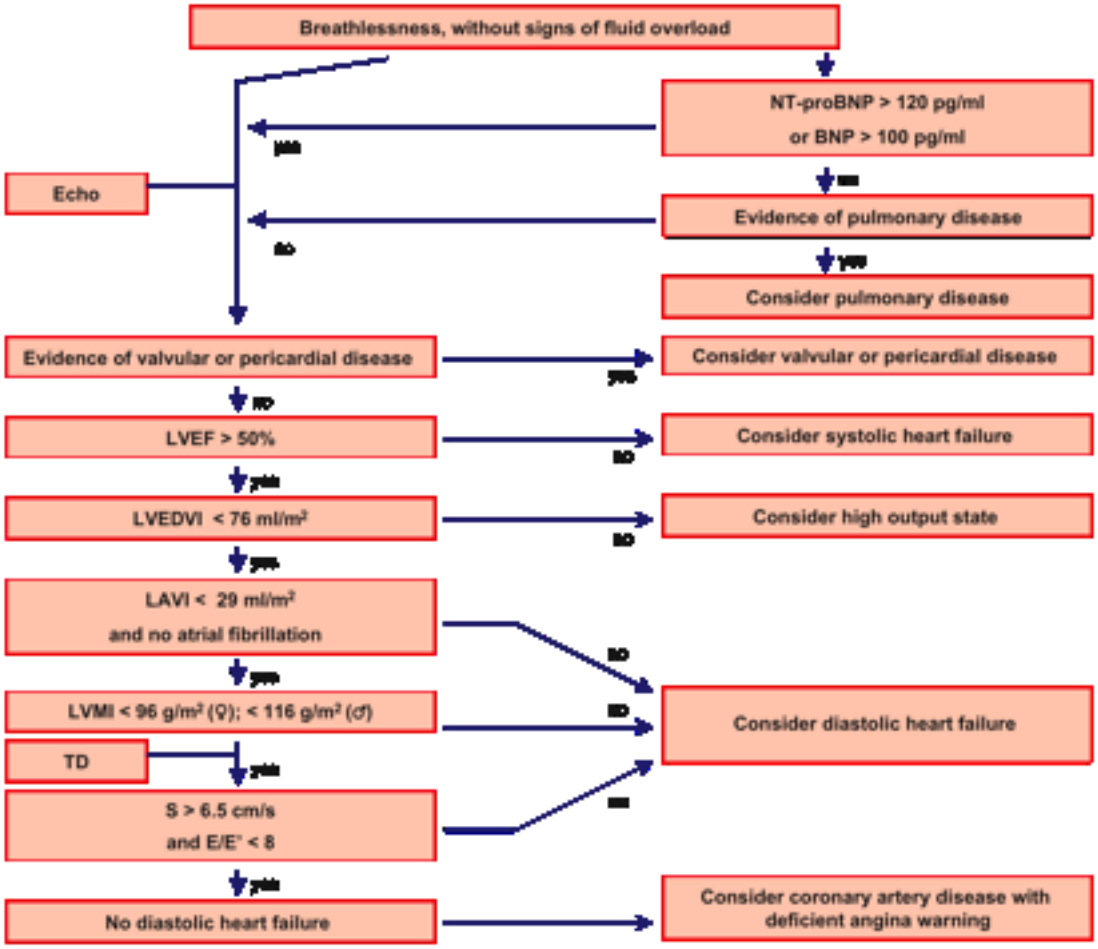


Abbildung 12: ESC-Guidelines zum Ausschluss von HFNEF. Abkürzungen siehe Glossar(48).

1.4 Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz

Durch moderne Therapiemöglichkeiten kam es in den letzten zwei Dekaden zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose für Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz. Trotz des Einsatzes ähnlicher pharmakologischer Substanzen kam es im selben Zeitraum zu keiner Prognoseverbesserung bei Patienten mit diastolischem Herzversagen(3).
Das ungleiche Ansprechen auf ähnliche pharmakologische Substanzen von SHF und DHF ist dabei ein weiterer Hinweis auf Unterschiede in den pathophysiologischen Entstehungsmechanismen der beiden Erkrankungen(48, 58). So zeigte der Einsatz des Angiotensin II-Rezeptor-Blockers Candesartan einen positiven Effekt bei systolischer Herzinsuffizienz (CHARM-Alternative Studie)(59), der verwandte ARB Irbesartan führte jedoch bei DHF zu keiner Prognoseverbesserung (I-PRESERVE Studie)(60).

Obwohl die diastolische Herzinsuffizienz ein weitverbreitetes Gesundheitsproblem darstellt, ist die Evidenzlage,die Therapie betreffend, äußerst schlecht(61). Die American Heart Association empfiehlt in ihren aktuellen Guidelines, mangels fehlender positiver Studienergebnisse, einzig die korrekte Einstellung des Blutdrucks (Level of Evidence: A) sowie die Reduktion pulmonaler Ödeme durch die Gabe von Diuretika (Level of Evidence: C)(12).

1.4.1 Aktuelle Studien zur medikamentösen Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz

Vor allem der Effekt von Medikamenten, die Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System nehmen, wird momentan intensiv erforscht(61), denn dem RAAS-Signalweg wird eine Schlüsselrolle bei der Entstehung des myokardialen „Remodelings“ zugeschrieben(19).
Der therapeutische Nutzen des ACE-Hemmers Perindopril bei alten (> 70 Jahre) Patienten mit chronischem Herzversagen und normaler systolischer Funktion wurde in der PEP-CHF-Studie(62) untersucht. Im ersten Jahr der Nachbeobachtung zeigte sich dabei zwar ein Trend zu geringeren Hospitalisationsraten und geringerer Mortalität in der ACE-Gruppe, jedoch führte die Therapie über die volle Studiendauer von drei Jahren zu keiner Reduktion der primären Endpunkte(62).

Die CHARM-Preserved-Studie(63) verglich als erste groß angelegte randomisierte klinische Studie den ARB Candesartan mit einem Placebo. Nach einem medianen Follow-up von 36 Monaten zeigte sich eine geringe nicht-signifikante Verringerung der Hospitalisationsraten in der Candesartan-Gruppe, bei gleichen Mortalitätsraten in beiden Gruppen(63).

In der I-PRESERVE Studie zeigte der ARB Irbesartan, nach vier Jahren Follow-up, keinen Effekt bezüglich kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisation gegenüber einem Placebo(60).

Da Aldosteron zu vermehrter myokardialer Fibrose führen soll(29), untersuchten Mottram et al.(64) in einer kleinen randomisierten Studie den Effekt des Aldosteron-Antagonisten Spironolacton, auf die Herzfunktion. Nach sechs Monaten wurde eine deutliche Verbesserung mehrerer echokardiographischer Parameter gegenüber der Placebogruppe beobachtet(64). Zwei große Studien zur Wirkung von Spironolacton bei diastolischer Herzinsuffizienz (TOPCAT und ALDO-DHF) sind momentan am Laufen, ihre Ergebnisse könnten näheren Aufschluss über den therapeutischen Nutzen von Aldosteron-Antagonisten in der DHF-Therapie geben.

Beta-Blocker können über eine Reduktion der Herzfrequenz die diastolische Füllungsperiode verlängern, ein therapeutischer Nutzen bei Patienten mit normaler Ruhe-Herzfrequenz ist jedoch fraglich(61). Eine retrospektive Auswertung des OPTIMIZE-HF-Registers zeigte, dass die Verwendung von Beta-Blockern bei diastolischer Herzinsuffizienz weder die Mortalität noch die Hospitalisationsraten signifikant beeinflusste(65).

Wie auch bei der systolischen Herzinsuffizienz spielen Diuretika eine Hauptrolle in der Symptomkontrolle des klinisch manifesten diastolischen Herzversagens. Über den klinischen Nutzen von Diuretika bei euvolämischen DHF-Patienten gibt es jedoch kaum aussagekräftige Studien.

Auch zur Verwendug von Nitraten und Kalzium-Kanal-Blockern ist die Evidenzlage gering(61).

Digitalis scheint keinen positiven Effekt auf die Mortalität und Hospitalisationsrate bei HFNEF zu haben(66).

2 Material und Methoden

2.1 Prinzip der Studie

Bei den Studienteilnehmern wurde, entsprechend den aktuellen Richtlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft(6), invasiv und/oder nicht-invasiv und mittels Bestimmung des NT-proBNP eine diastolische Herzinsuffizienz diagnostiziert oder ausgeschlossen. Anschließend wurden die relevanten invasiven bzw. nicht-invasiven Messwerte der Gefäßelastizität erhoben. Darauf folgte die statistische Auswertung der Zusammenhänge zwischen den relevanten invasiven bzw. nicht-invasiven Parametern der diastolischen Funktion (E/E', E/A, DT, LVEDP, NT-proBNP) und den invasiven bzw. nicht-invasiven Messwerten der Gefäßelastizität und der Pulswellenreflexion (PWV; AP; AIx; AIx@75; aoPP).

2.2 Patienten

Die Studie wurde an der Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin im Landeskrankenhaus Graz durchgeführt. Es wurden 30 Patienten prospektiv eingeschlossen, die über eine normale Ejektionsfraktion (EF > 50%) verfügten, sowie an Belastungsdyspnoe und Hypertonie litten. An 13 Patienten, bei denen aus klinischen Gründen (nicht-invasiver Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit nicht möglich bzw. hochgradiger Verdacht auf koronare Herzkrankheit) eine Herzkatheteruntersuchung erforderlich war, wurde eine invasive Messung der Gefäßelastizität durchgeführt.
Ausschlussgründe waren eine Einschränkungen der linksventrikulären Pumpfunktion (EF < 50%) bzw. eine klinisch relevante koronare Herzkrankheit, relevante Herzklappenerkrankungen, relevante Perikarderkrankungen oder Arrhythmien (v.a. Vorhofflimmern), pulmonale Dyspnoe-Ursachen (z.B. COPD) sowie eine fehlende Einverständniserklärung des Patienten. Einen speziellen Ausschlussgrund für die nicht-invasive Messung der Pulswellengeschwindigkeit stellten wirksame Stenosen sowie klinisch bedrohliche Pathologien der Karotiden (wie z.B. exulzerierte weiche Plaques) dar. Die Patienten wurden unter ihrer aktuellen und regulären Medikation untersucht.

Alle Patienten wurden im Vorfeld vom Ablauf der Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständniss. Die Studie wurde von der Ethikkommision der Medizinischen Universität Graz geprüft und genehmigt (EK-Nummer 21-252 ex 09/10).
Hypertonie wurde in dieser Studie, gemäß den aktuellen Leitlinien der European Society of Hypertension(11), als SBP ≥ 140 mmHg und/oder BDP ≥ 90 mmHg bei mehreren Messungen oder durch die permanente Einnahme von antihypertensiver Medikation definiert.
Diabetes mellitus wurde, im Einklang mit den Guidelines der American Diabetes Association(11), als venöser Nüchtern-Plasma-Glukose-Wert ≥ 126 mg/dl oder durch die Einnahme antihyperglykämischer Medikation festgelegt.
Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde nach der MDRD-Formel berechnet.
Als relevante koronare Herzkrankheit wurde jede Stenose von ≥ 50% des Durchmessers in mindestens einer Koronararterie oder eine vorhergegangene perkutane oder chirurgische koronare Revaskularisation definiert.
Der funktionelle Status der Patienten im Bezug auf Belastungsdyspnoe wurde von erfahrenen Kardiologen erhoben und gemäß der Kriterien der New York Heart Association(11) klassifiziert (siehe Tabelle 3).
Pulmonale Ursachen für die Belastungsdyspnoe wurden bei klinischer Notwendigkeit mittels Lungenfunktionsdiagnostik ausgeschlossen.

2.3 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten fand von Jänner bis Oktober 2010 an der klinischen Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz statt. Alle Studienbögen wurden anonymisiert und liegen nur in elektronischer Form (Microsoft® Access® Datei) vor.
Alle Daten wurden entweder direkt erhoben, stammen aus dem openMEDOCS-System der Universitätsklinik Graz oder der Datenbank des Herzkatheterlabors der kardiologischen Abteilung (Centricity Xi^2, Version 2.12, 2006).
Folgende Daten wurden erhoben:
Patientencharakteristika: Initialen, Geburtsdatum, Geschlecht, Alter, Hypertonie, Diabetes, bekannte KHK, Lungenkrankheiten, Einverständniserklärung, Größe, Gewicht, Body-mass-Index (BMI)

Symptome: Dyspnoe: ja/nein, NYHA-Stadium, Lungenstauung: keine/rezent/früher, Angina pectoris, Sinusrhythmus

Medikation: ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Betablocker, Kalziumantagonisten, Diuretikum, Alphablocker, zentral wirksames Antihypertensivum, NO-Donator, Statin, Azetylsalizylsäure

Routine-Labor: Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Kreatinin, GFR n. MDRD, Hämoglobin, NT-proBNP

Invasive Hämodynamik: Untersuchungsdatum, LV-SBP, LVEDP, Aortaler SBP, Aortaler DBP, Aortaler Mitteldruck, Herzfrequenz

Invasive Gefäßelastizitäts-Messung: PWV, Distanz Aorta asc. – Bifurkation, Transit-time, SBP Ao asc., DBP Ao asc.,

Nicht-invasive Gefäßelastizitäts-Messung: Untersuchungsdatum, SBP brachial, DBP brachial, Mitteldruck brachial, PP brachial, SBP aortal, DBP aortal, PP aortal, AIx, AIx@75, AP, Herzfrequenz, Transit-time

Echokardiographische Daten: Untersuchungsdatum, Dicke Septum, Dicke Hinterwand, LA-Durchmesser, endsystolischer LV-Durchmesser, enddiastolischer LV-Durchmesser, EF, EDV, ESV, E, A, DT, IVRT, E', A`, E/E', E/A

Diagnose: Grad der diastolischen Dysfunktion

Weitere Untersuchungen (fakultativ): Lungenfunktionsanalyse

2.4 Ablauf der Studie

Patienten bei denen aus klinischen Gründen (nicht-invasiver Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit nicht möglich bzw. hochgradiger Verdacht auf koronare Herzkrankheit) eine Herzkatheteruntersuchung erforderlich war und die die Einschlusskriterien potentiell erfüllten, wurden am Vortag der Herzkatheteruntersuchung um ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gebeten. Im positiven Fall erfolgte am Tag der Herzkatheteruntersuchung:

- Die Koronarangiographie inklusive Cine-Angiographie und Rechtsherzkatheteruntersuchung (bei unklarer Dyspnoe). Am Ende der Herzkatheteruntersuchung wurde die aortale Pulswellengeschwindigkeit invasiv ermittelt
- Die nicht-invasive Pulswellenanalyse mit dem SphygmoCor®-Gerät

- Die Duplex-Sonographie der Karotiden (bei klinischer Notwendigkeit)
- Die nicht-invasive Messung der Carotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit mit dem SphygmoCor®-Gerät
- Die echokardiographische Bestimmung der systolischen und diastolischen Funktion gemäß den Guidelines der ESC(6)

Die letzten vier Untersuchungen wurden, bei organisatorischer Notwendigkeit, auch am Tag vor oder nach der Koronarangiographie durchgeführt. Weiters wurde im Rahmen der Routine-Blutuntersuchung des stationären Aufenthalts der NT-proBNP-Spiegel bestimmt.
Je nach klinischer Notwendigkeit erfolgten noch weitere Untersuchungen zur Abklärung der Belastungsdyspnoe, insbesondere eine Lungenfunktions-Untersuchung.

Bei Patienten bei denen aus klinischen Gründen (zum Beispiel zur Abklärung von Belastungsdyspnoe) eine transthorakale Echokardiographie nötig war und die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde die nicht-invasive Messung der Gefäßelastizität und der Pulswellengeschwindigkeit im Anschluss an die echokardiographische Bestimmung der diastolischen Funktion durchgeführt. Eine invasive Messung der diastolischen Funktion und der PWV erfolgte bei diesen Patienten nicht.

2.5 Invasive Messung der Pulswellengeschwindigkeit

Die invasive Bestimmung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit erfolgte am Ende der Herzkatheteruntersuchung. Die Messungen wurden mit normalen sechs French Pigtail-Kathetern durchgeführt. Nach der Kontrolle der korrekten Lage des Katheters erfolgte die Aufzeichnung der Druck-Kurve in der aszendierenden Aorta. Danach wurde der Katheter bis auf Höhe der aortalen Bifurkation zurückgezogen und die Druck-Kurve der deszendierenden Aorta wurde aufgezeichnet. Der Abstand der beiden Messpunkte wurde am Katheter markiert und im Anschluss gemessen. Die aortalen Druck-Kurven wurden daraufhin mit einem Papiervorschub von 250 mm/s gedruckt.
Die Auswertung erfolgte manuell, wobei der Fußpunkt der Pulswellen als der Schnittpunkt der Tangenten definiert wurde (siehe Abbildung 13). Die Differenz des Abstands des Fußpunktes der Pulswelle der aszendierenden und der deszendierenden Aorta von der R-Zacke des EKGs ergibt unter Berücksichtigung des Papiervorschubes von 250 mm/s die Transit-time (Tr).

Die Transit-time ist somit jene Zeit, welche die Pulswelle benötigt, um sich vom Messpunkt in der aszendierenden Aorta zum Messpunkt an der Bifurkation auszubreiten. Geschwindigkeit ist die zurückgelegte Strecke geteilt durch die dafür benötigte Zeit, demnach errechnet sich die PWV aus dem am Katheter markierten Abstand der Messpunkte geteilt durch die Transit-time (siehe Formel 4).

Formel 4: PWV (m/s) = Abstand der Messpunkte (m) / Tr (s)

Je nach Anzahl der aufgezeichneten Herzzyklen wurde die Transit-time, aus dem Mittelwert von bis zu drei aufeinanderfolgenden Druckkurven pro Messpunkt, berechnet. Die Berechnung der PWV und der Tr erfolgte in einer Kalkulations-Tabelle in Microsoft Excel®.

Die invasive Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit erforderte keine zusätzliche Manipulation mit dem Katheter, verlängerte die Untersuchungsdauer um maximal drei bis fünf Minuten und stellte kein zusätzliches Risiko für die Patienten dar.

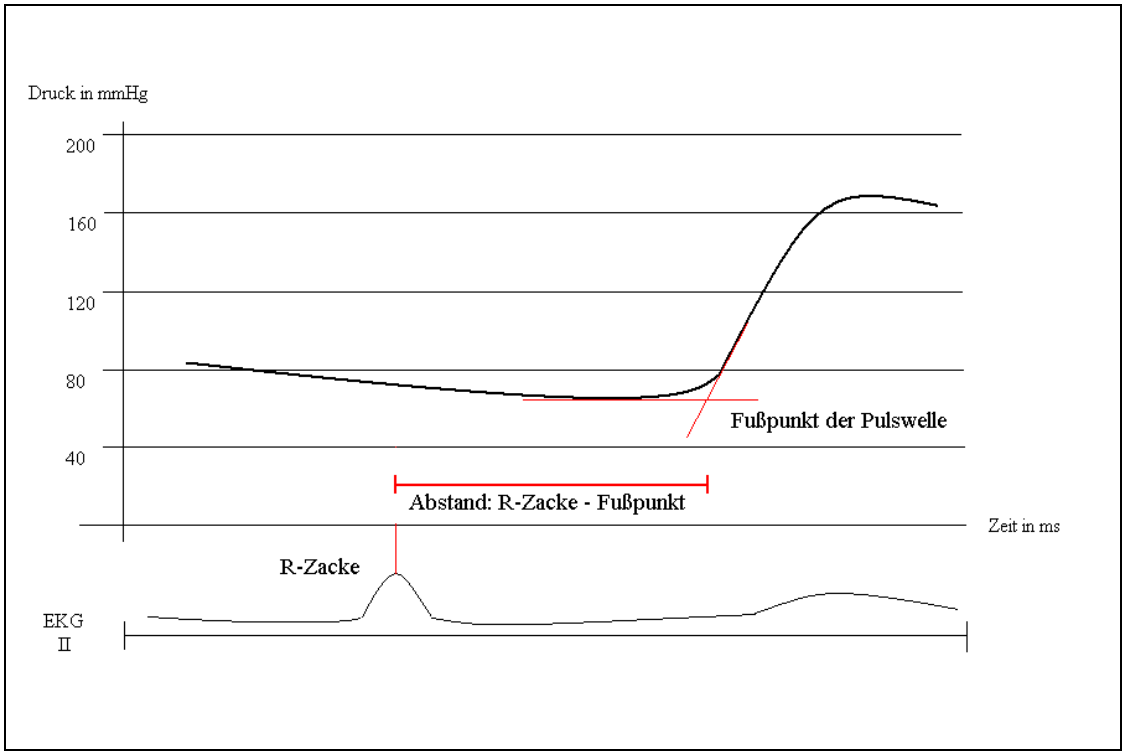


Abbildung 13: Schematische Darstellung der aortalen Druckkurve: Papiervorschub 250 mm/s

2.6 Nicht-invasive Pulswellenanalyse

Die nicht-invasive Pulswellenanalyse erfolgte mit dem kommerziell erhältlichen SphygmoCor®-System (AtCor Medical, Sydney, Australien). Die Messungen wurden an der Arteria radialis am Handgelenk mittels eines Tonometer-Stiftes durchgeführt.

Für die Aufzeichnung der Pulswellenform verwendet das SphygmoCor®-System die Technik der Applantationstonometrie, also die Druckmessung mit einem Mikromanometers an der Hautoberfläche über der Arterie. Das Gerät errechnet daraufhin, aus 10 - 20 aufeinander folgenden peripheren Pulswellen, mittels einer validitierten(67, 68) mathematischen Transferfunktion, die zentrale aortale Pulswellen-Form, den zentralen aortalen Blutdruck und Pulsdruck. Die Berechnung des Augmentationsdrucks (AP) und des Augmentations-Index (AIx) (siehe Kapitel 1.2.5.1) erfolgt ebenfalls automatisiert durch das SphygmoCor®-System, unter Verwendung der Pulswellen-Analyse-Technik (PWA)(69). Da der AIx von der Herzfrequenz abhängt, berrechnet das System zusätzlich einen auf 75 Herzschläge pro Minute normalisierten Wert, den AIx@75(70, 71).
Das SphygmoCor®-System errechnet weiters einen Qualitäts-Index für jede Messung, unter Verwendung eines Algorithmus, der die durchschnittliche Pulshöhe, die Variation der Pulshöhen sowie die diastolische Variation der Pulskurven und die Anstiegsgeschwindigkeiten der Druckkurven einbezieht(71).
Nur Messungen mit einem Qualitäts-Index ≥ 80% wurden für die weitere Analyse verwendet.
Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit durch das SphygmoCor®-Gerät geschieht nach ähnlichen Prinzipien wie die invasive Bestimmung der PWV. Die nicht-invasive Messung erfolgt jedoch mangels Zugänglichkeit nicht aortal. Zur Bestimmung der PWV werden die Druckkurven der Arteria carotis sowie der Arteria femoralis mittels Tonometrie aufgezeichnet und die Laufzeitdifferenz im Bezug auf die R-Zacke des EKGs erfasst. Die Länge des zurückgelegten Weges der Pulswelle ergibt sich aus der Differenz der Abstände der Messpunkte vom Jugulum. Aus dem Weg und der Laufzeit berechnet das System die Karotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit (cf-PWV).

Alle Pulswellenmessungen erfolgten nach einer kurzen Ruhepause (mindestens 5 Minuten), am liegenden Patienten in einem ruhigen und angenehm temperierten Raum.

Diese nicht-invasiven Messungen wurden von geschultem medizinischem Personal durchgeführt. Der Untersucher hatte zum Zeitpunkt der Messung keine Information über die zuvor erhobenen invasiven, echokardiographischen oder laborchemischen Parameter des Patienten (geblindet).

2.7 Messung der systolischen und diastolischen Funktion

Die Messung der systolischen und diastolischen Funktion der Probanden erfolgte durch erfahrene Fachärzte in der Studien-Ambulanz der Abteilung für Kardiologie mit einem GE Medical Systems Vivid 7 Dimension (GE Vingmed Ultrasound A/S, Horten, Norwegen) Ultraschallgerät. Alle Messungen fanden unmittelbar vor oder nach der nicht-invasiven Pulswellenanalyse statt.

Die Messung der Ejektionsfraktion erfolgte im apikalen 4-Kammer-Blick nach der biplanen Simpson-Methode. Gleichzeitig wurden auch lokalen Wandbewegungsstörungen des Ventrikels ausgeschlossen. Der systolische und diastolische LV-Durchmesser, der Durchmesser des linken Atriums, sowie die Dicke des intraventrikulären Septums und der Hinterwand wurden in der parasternalen M-Mode-Darstellung (lange Achse) vermessen.

Die Dopplermessung der frühen (E) und späten (A) transmitralen Einstromgeschwindigkeit, der Dezelerationszeit und der isovolumetrischen Relaxationszeit, wurde ebenfalls im apikalen 4-Kammer-Blick durchgeführt. Die Messung der Mitralanulus-Geschindigkeit (E', A') erfolgte mittels Gewebedoppler und wurde am medialen (septalen) und lateralen Rand des Mitralrings im apikalen 4-Kammer-Blick bestimmt. Das E/E'-Verhältnis wurde als E/E'_{med} berechnet.

Weiters wurden in der transthorakalen Echokardigraphie relevante Klappenvitien ausgeschlossen.

Die verzögerten Relaxation (diastolische Dysfunktion Grad I) wurde als das Vorliegen eines E/A-Verhältnisses < 1 definiert. Eine verlängerte DT > 220 ms und eine Verlängerung der IVRT > 100 ms wurden als zusätzliche Hinweise auf eine gestörte Relaxationskinetik gewertet.

Bei einer E/A-Ratio > 1 und dem Vorliegen weitere Hinweise auf eine diastolische Ventrikelfunktionsstörung wurde von einem pseudonormalem Füllungsmuster (diastolische Dysfunktion Grad II) ausgegangen. Zur Abgrenzung vom normalen

Füllungsmuster wurde zunächst ein Umkehr-versuch mittels Vasalvamanöver durchgeführt.Weiters wurde eine Bestimmung der Flusspropagation der initialen Füllung (Vp) in der Farb-Doppler-M-Mode-Darstellung durchgeführt. Dabei wurde eine Reduktion der Vp unter 45 cm/s als deutlicher Hinweis auf eine verlangsamte linksventrikuläre Füllung gewertet. Auch eine Reduktion der Gewebegeschwindigkeit am Mitralring (E' < 8cm/s), eine Umkehr des E'/A' Verhältnisses (E'/A' < 1) und eine Erhöhung der E/E' Ratio (E/E' > 8) im Gewebedoppler dienten zur Differenzierung des pseudonormalen von einem normalen Füllungsmuster.

Die invasive Bestimmung des LVEDP erfolgte während der diagnostischen Herzkatheter-Untersuchung unter Verwendung eines 6-F-Pigtail-Katheters.

Der NT-proBNP-Spiegel wurde mittels eines kommerziell erhältlichen elektrochemischen Lumineszenzimmunoassays an einem Cobas®e411-Analysator (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) erhoben.

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Studiendaten erfolgte mit dem Programm SPSS 18 (SPSS Inc., Chicago, USA). Alle parametrischen Werte werden als Mittelwert (SD) ausgedrückt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festegelegt. Die Ergebnisse wurden bei Bedarf zur besseren Übersicht nach allgemein gültigen Rechenregeln auf eine, zwei oder keine Kommastelle gerundet.
Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test herangezogen, er zeichnet sich durch eine hohe Teststärke bei kleinen Stichproben aus. Zur Beschreibung der Zusammenhänge zwischen den Parametern der diastolischen Funktion und den Messwerten der Gefäßelastizität wurde die Spearman'sche Rangkorrelation verwendet. Die linearen Regressionsanalysen wurden einzeln nach der „Einschluss-Methode" durchgeführt. Um den Einfluss von Drittvariablen zu kontrollieren wurden multiple Regressionsmodelle verwendet. Der Steigungskoeffizient in der multiplen Regression wird auch als „partieller Regressionskoeffizient" bezeichnet, um anzudeuten, dass er den Effekt des Prädiktors auf die abhängige Variable widerspiegelt, der von anderen Prädiktoren bereinigt wurde(72).

Zum Vergleich verschiederner Parameter in unterschiedlichen Gruppen wurde, je nach Eignung, der Mann-Whitney-U Test oder der Kruskal-Wallis Test verwendet. Die invasive Messung der PWV wurde graphisch anhand eines Bland-Altman-Plots mit der nicht-invasiven Messung der PWV verglichen.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Patientencharakteristika

Die Studie wurde an 30 Patienten, die eine EF > 50% sowie Belastungsdyspnoe und Hypertonie aufwiesen, durchgeführt. Bei der Studienpopulation handelte es sich um 14 (46,7%) Männer und 16 (53,3%) Frauen mit einem mittleren Alter von 63,6 (±8,4) Jahren und einer mittleren Ejektionsfraktion von 62,8% (±4,9%). Alle 30 Probanden waren Hypertoniker, wobei 76,7% antihypertensive Medikation einnahmen, bei 23,3% lag zusätzlich Diabetes mellitus vor. Die Leistungsfähigkeit der Patienten wurde in 96,7% der Fälle als NYHA II und in 3,3% als NYHA III klassifiziert. Alle Patienten wiesen eine diastolische Funktionsstörung auf, die in 82,8% Grad I und in 17,2% Grad II entsprach. Weitere Patientencharakteristika finden sich in Tabelle 5 und Tabelle 6.

Alter (Jahre)	63,6 ± 8,4
BMI (kg/m^2)	28,7 ± 4,7
Größe (cm)	168,6 ± 10,5
Gewicht (kg)	82,6 ± 19,4
Gesamtcholesterin (mg/dl)	184,7 ± 41,9
LDL-Chol. (mg/dl)	107,6 ± 38
HDL-Chol. (mg/dl)	64,3 ± 21,1
Triglyceride (mg/dl)	123,5 ± 63,1
Kratinin (mg/dl)	0,97 ± 0,22
GFR n. MDRD (ml/min)	70,87 ± 16,34
HbA1c (%)	5,7 ± 0,43
NT-proBNP (pg/ml)	128,35 ± 128,3
EF (%)	62,8 ± 4,9

Tabelle 5: Patientencharakteristika der Studienpopulation: Mittelwert (SD)

Frauen	16 (53,3)
Männer	14 (46,7)
Hypertonie, behandelt	23 (76,7)
Hypertonie, unbehandelt	7 (23,3)
Diabetes mellitus	7 (23,3)
Dyspnoe NYHA II	29 (96,7)
Dyspnoe NYHA III	1 (3,3)
Diastolische Funktion: Verzögerte Relaxation	24 (82,8)
Diastolische Funktion: Pseudonormales Füllungsmuster	5 (17,2)

Tabelle 6: Patientencharakteristika der Studienpopulation: n (%)

3.2 Die arterielle Gefäßsteifigkeit, Pulswellenreflexionen und die diastolische Funktion

3.2.1 Korrelationen

Die nicht-invasiv gemessene cf-PWV zeigte eine signifikante positive Korrelation mit dem Alter, sowie mit den Serumspiegeln des glykierten Hämoglobins (HbA1c) und des Kreatinins. Der Zusammenhang zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und der GFR berechnet nach der MDRD-Formel war jedoch nicht signifikant. Von den Parametern der diastolischen Funktion zeigte das E/E'-Verhältnis eine signifikante positive Korrelation mit der PWV. Zwischen der Ejektionsfraktion und der Pulswellengeschwindigkeit bestand kein signifikanter Zusammenhang. Für andere Messwerte der diastolischen Ventrikelfunktion zeigten sich keine signifikanten Korrelationen mit der cf-PWV.

Der Augmentationsdruck korrelierte sowohl positiv mit der E/E'-Ratio, als auch mit der Flussgeschwindigkeit des frühen transmitralen Einstroms (E). Es zeigte sich wiederum kein Zusammenhang mit der EF.

Wie für den AP, zeigte sich auch für den AIx ein positiver Zusammenhang mit E/E'.

Der auf 75 Herzschläge pro Minute normalisierte Wert AIx@75 korrelierte nicht signifikant mit den Parametern der diastolischen Funktion.

Der zentrale aortale Pulsdruck (aoPP) korrelierte positiv mit E.

Für den brachialen Pulsdruck, den SBP und den DBP, welche durch konventionelle Blutdruckmessung am Oberarm erhoben werden, konnten hingegen keine signifikanten Zusammenhänge mit der diastolischen Funktion gezeigt werden.

Die invasiv gemessene Pulswellengeschwindigkeit korrelierte, wie auch die cf-PWV positiv mit dem Alter, und es zeigte sich ein signifikanter negativer Zusammenhang mit der früh-diastolischen lateralen Mitralanulusgeschwindigkeit (E'_{lat}).

Keiner der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit und Pulswellenreflexion zeigte eine signifikante Korrelation mit den Serumspiegeln des NT-proBNP oder dem LVEDP, welche aber nur bei einem Teil der Studienpopulation erhoben wurden.

	cf-PWV[a]	AP[b]	AIx[b]	AIx@75[b]	aoPP[b]	PWV[e]
Alter[a]	0,512**	0,223	0,311	0,296	0,275	0,793**
Kreatinin[c]	0,454*	- 0,194	- 0,376	- 0,305	0,079	0,323
GFR n. MDRD[c]	- 0,321	- 0,013	- 0,017	- 0,135	- 0,083	- 0,196
HbA1c[e]	0,794**	0,013	- 0,017	0,000	0,087	Δ
NT-proBNP	0,416	0,356	0,217	0,081	0,427	0,394
E/E'[c]	0,522**	0,416*	0,402*	0,273	0,345	0,023
E/A[c]	- 0,051	0,342	0,127	- 0,064	0,351	- 0,573
E[c]	0,164	0,434*	0,235	0,110	0,382*	- 0,345
A[c]	0,195	0,029	0,116	0,204	- 0,060	0,219
DT	- 0,087	- 0,013	0,038	- 0,156	- 0,067	0,055
E'_{med}[c]	- 0,225	0,003	- 0,079	- 0,185	0,052	- 0,244
E'_{lat}	- 0,386	- 0,171	- 0,335	- 0,339	- 0,111	- 0,771*
A'_{med}[c]	- 0,005	- 0,161	0,053	0,208	- 0,175	0,077
A'_{lat}	0,117	- 0,298	- 0,188	0,063	- 0,132	0,378
LVEDP[d]	- 0,480	0,353	0,214	0,134	0,312	- 0,08
EF	0,182	0,127	0,127	0,128	0,134	0,467

Tabelle 7: Korrelationen. Korrelationskoeffizienten sind Sparmans r**.** *p < 0,05. **p < 0,01. Erhoben bei [a]30, [b]29, [c]28, [d]14, [e]13 Patienten. [Δ]Zu geringe Fallzahl. Abkürzungen siehe Glossar.

3.2.2 Lineare Regressionsanalyse

In der einfachen linearen Regressionsanalyse erwiesen sich sowohl die nicht-invasiven Parameter der Gefäßsteifigkeit (cf-PWV) als auch die Messwerte für Pulswellenreflexion (AP, AIx) als gute Prädiktoren für E/E' (siehe Tabelle 8). Der Augmentationsdruck, der Augmentationsindex und die Pulswellengeschindigkeit stehen dabei in einem positiven Zusammenhang mit E/E' (siehe Abbildung 14,Abbildung 15 und Abbildung 16). Für die Regressionskoeffizienten des AIx@75, des aoPP und der invasiv bestimmte PWV ergab sich keine statistische Signifikanz. Auch die Zusammenhänge zwischen dem aoPP bzw. des AP mit der frühen transmitralen Einstromgeschwindigkeit (E) waren in der Regressionsanalyse gerade nicht mehr signifikant. Gleiches gilt für die frühe laterale Mitralanulusgeschwindigkeit (E'_{lat}) und die invasive Pulswellengeschwindigkeit.

	β	p-Wert
cf-PWV	0,424*	0,024
AP	0,452*	0,018
AIx	0,457*	0,017
AIx@75	0,22	0,269
aoPP	0,318	0,106
PWV	- 0,037	0,914

Tabelle 8: Einfache lineare Regression. Abhängige Variable E/E'. β: der standartisierte Steigungskoeffizient des Regressionsmodells. *P < 0,05.

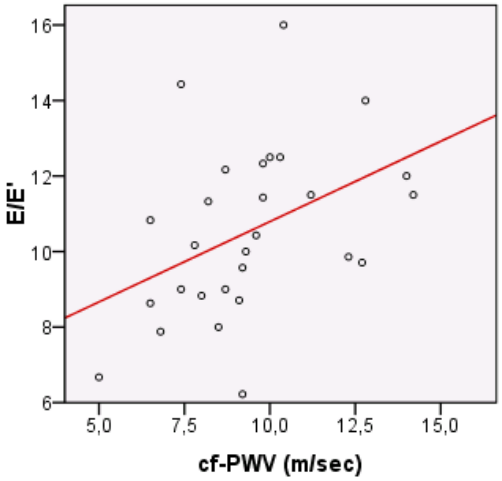


Abbildung 14: Zusammenhang der Pulswellengeschwindigkeit und E/E'

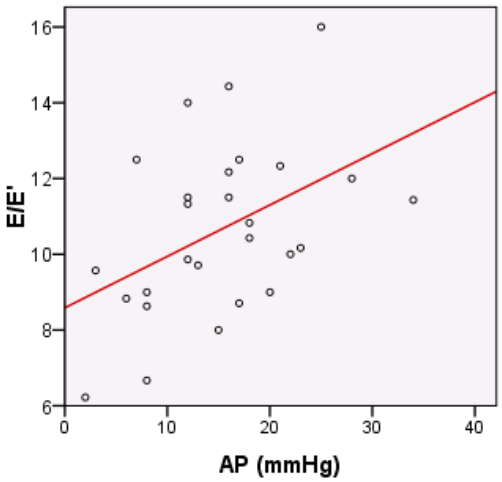


Abbildung 15: Zusammenhang des Augmentationsdruckes mit E/E'

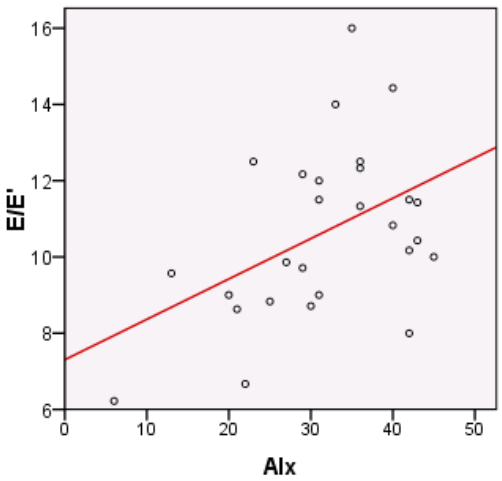


Abbildung 16: Zusammenhang des Augmentationsindexes mit E/E'

3.2.3 Alter, Geschlecht, Blutdruck und der Zusammenhang zwischen der arteriellen Gefäßsteifigkeit und der diastolischen Funktion

In der multiplen Regressionsanalyse zeigte sich, dass der Zusammenhang zwischen der cf-PWV und dem nicht-invasiv abgeschätzten Füllungsdruck (E/E') nach Korrektur für das Alter nicht mehr signifikant war. Auch in den multiplen Regressionsmodellen, welche Alter, Geschlecht und Blutdruck (SBP und DBP) berücksichtigten, zeigte sich eine Abnahme des Zusammenhangs und ein Verlust der statistischen Signifikanz.

Im Gegensatz dazu blieb der Steigungskoeffizient für den Augmentationsdruck auch nach Korrektur für das Alter, trotz Abnahme, signifikant. Der AP und er AIx zeigten sich auch im multiplen Regressionsmodell, bereinigt vom Einfluss des Alters, Geschlechts und Blutdrucks (SBP und DBP), als gute Prädiktoren für E/E'. Der aortale Pulsdruck und die invasiv gemessene PWV zeigten univariant und in multiplen Regressionsmodellen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit E/E'.

		cf-PWV	AP	AIx	aoPP	PWV
E/E'[1]	β	0,424*	0,452*	0,457*	0,318	- 0,03
	p-Wert	0,024	0,018	0,017	0,106	0,914
E/E'[2]	β	0,339	0,387*	0,379	0,260	- 0,4
	p-Wert	0,158	0,049	0,059	0,185	0,501
E/E'[3]	β	0,419	0,397	0,504*	0,261	- 0,309
	p-Wert	0,129	0,052	0,031	0,192	0,675
E/E'[4]	β	0,363	0,623*	0,514*	0,973	- 0,438
	p-Wert	0,212	0,043	0,034	0,081	0,561

Tabelle 9: Multiple Regressionsanalyse: Univariant[1]; Bereinigt von: Alter[2]; Alter und Geschlecht[3]; Alter, Geschlecht, systolischem und diastolischem Bludruck[4]. β: der standardisierte Steigungskoeffizient des Regressionsmodells. *$p < 0,05$.

3.2.4 Die arterielle Gefäßsteifigkeit, Pulswellenreflexionen und der Grad der diastolischen Dysfunktion

Als nächstes erfolgte der Vergleich der relevanten Messwerte für die arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenreflexionen zwischen der Gruppe mit verzögerter Relaxation (Grad I) und den Probanden mit pseudonormalem Füllungsmuster (Grad II) (siehe Tabelle 10 und Abbildung 17).

Die beiden Gruppen unterschieden sich dabei nicht signifikant hinsichtlich des Alters, des Body-Mass-Indexs und des Blutdrucks.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Gefäßsteifigkeit (cf-PWV, PWV) und der Pulswellenreflexionen (AP, AIx, AIx@75, aoPP) zwischen den beiden Gruppen (Kruskal-Wallis Test).

Hinsichtlich der diastolischen Funktion zeigte die Gruppe mit pseudonormalem Füllungsmuster einen signifikant höheren mittleren nicht-invasiv geschätzten Füllungsdruck (E/E') sowie naturgemäß eine höhere E-Welle, eine kleinere A-Welle und eine größere E/A-Ratio als die Gruppe mit verzögerter Relaxation. Für die Messwerte der Gewebedoppler-Messung (E'_{med}, A'_{med}) und die Dezelerationszeit (DT) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Auch die mittleren Serumspiegel von NT-proBNP unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant.

	Grad I	Grad II
Alter (Jahre)	63,3 ± 8,9	63,4 ± 6,6
BMI (kg/m^2)	28,1 ± 4,6	31,7 ± 4,5
SBP (mmHg)	135,6 ± 18,3	152,4 ± 21,8
DBP (mmHg)	81,5 ± 14,2	88,8 ± 7,2
PWV (m/s)	9,3 ± 2,9	8,9 ± 1,1
cf-PWV (m/s)	9,4 ± 2,5	9,1 ± 1,3
AP (mmHg)	14,6 ± 7,9	18,8 ± 3,8
AIx	31,6 ± 10,9	34,2 ± 4,3
AIx@75	27 ± 8,2	24,6 ± 6,3
aoPP (mmHg)	44,6 ± 15,6	55 ± 13,1
E/E'	10* ± 1,9	12,8* ± 2,6
E/A	0,74** ± 0,13	1,37** ± 0,35
DT (msec)	245,9 ± 42,3	260 ± 75,2
E'$_{med}$ (cm/s)	6,35 ± 1,3	6,6 ± 1,6
E (cm/s)	62,4* ± 6,7	82* ± 17,2
A (cm/s)	84,5** ± 11,9	61,8** ± 12,7
NT-proBNP (pg/ml)	109,9 ± 132,4	165,7 ± 117

Tabelle 10: Vergleich relevanter Messwerte bei der diastolischen Dysfunktion Grad I und Grad II: Mittelwerte (SD); Grad I: verzögerte Relaxation;Grad II: pseudonormales Füllungsmuster; Gruppenunterschied: *p < 0,05 ** p < 0,01 (Kruskal-Wallis Test).

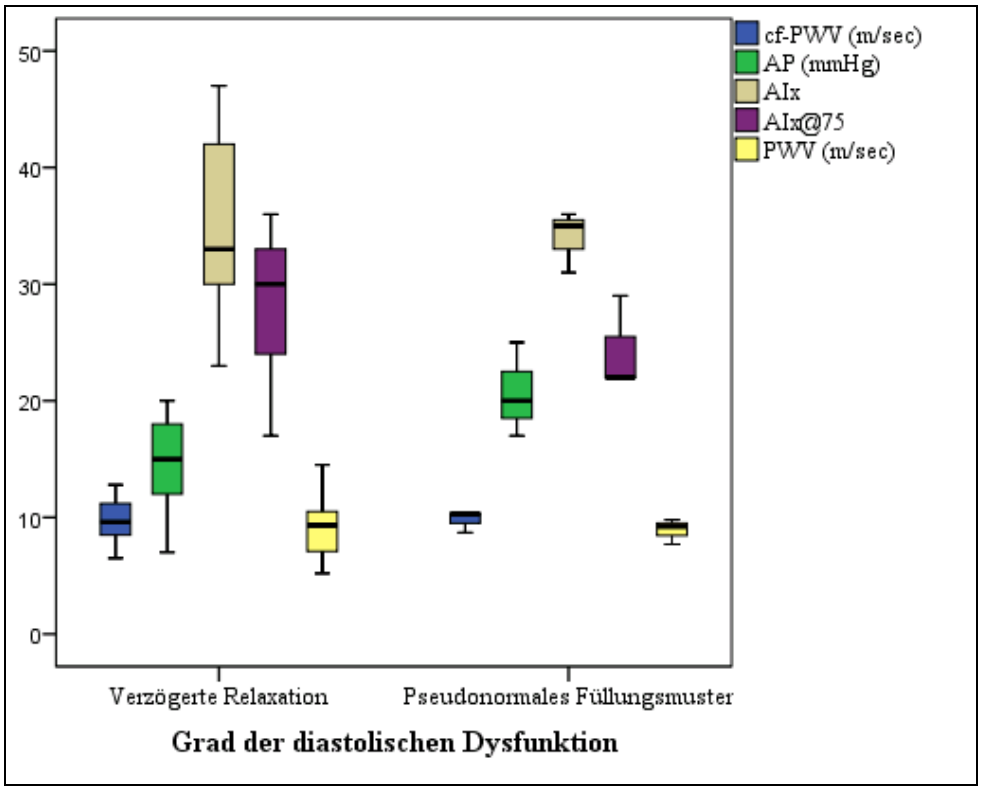


Abbildung 17: Boxplot der pulsatilen Hämodynamik

3.3 Vergleich der invasiv gemessenen und der nicht-invasiv ermittelten Pulswellengeschwindigkeit

Die Übereinstimmung der invasiv gemessenen PWV mit der nicht-invasiv ermittelten cf-PWV erfolgte graphisch anhand eines Bland-Altman-Diagramms (siehe Abbildung 18). Die Differenzen der beiden Messmethoden liegen dabei über den ganzen Messbereich innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen („limits of agreement“).

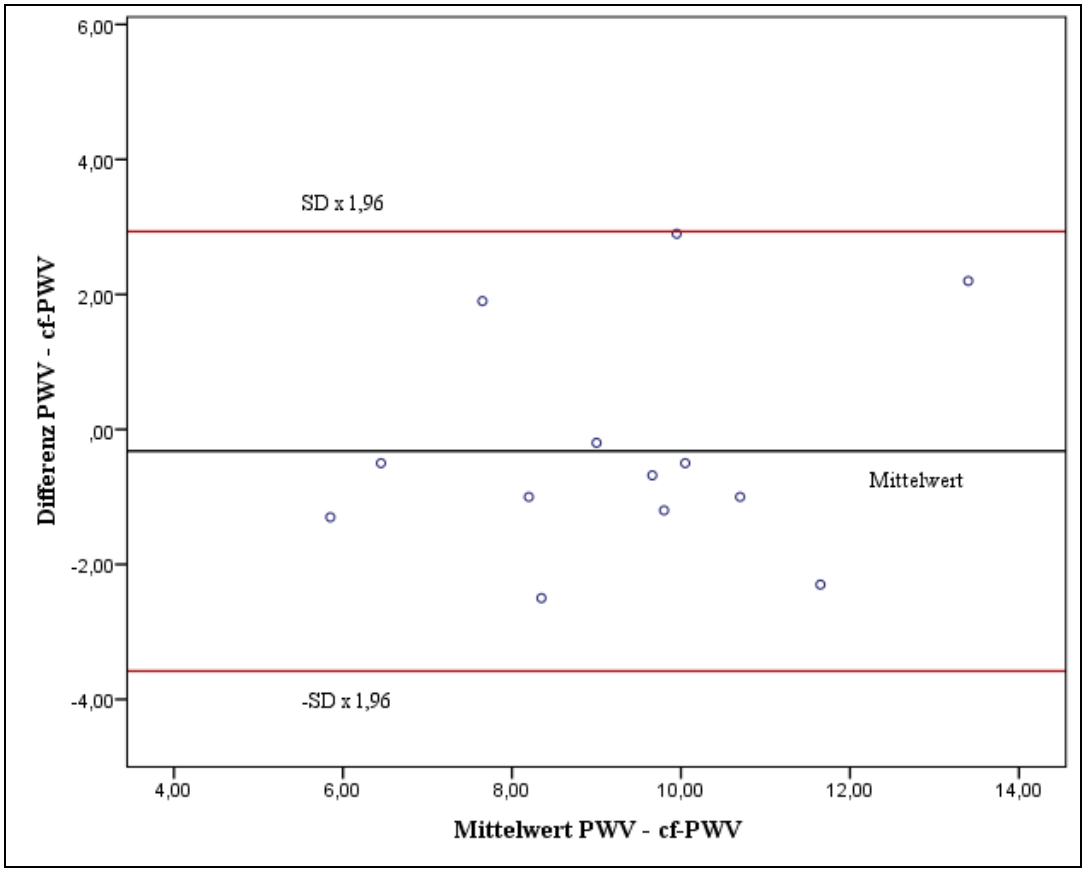


Abbildung 18: Bland-Altman-Plot

4 Diskussion

4.1 Der Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit, Pulswellenreflexionen und der diastolischen Funktion

Die Studie zeigt einen Zusammenhang zwischen arterieller Gefäßsteifigkeit und Pulswellenreflexionen und der diastolischen Funktion für eine Population mit diastolischer Dysfunktion, normaler Ejektionsfraktion, Hypertonie und funktionellen Einschränkungen (HFNEF). Die Zusammenhänge zwischen der arteriellen Compliance und verschiedenen Parametern der diastolischen Ventrikelfunktion wurden bereits in einigen Studien(8-10, 37, 39) untersucht, neu ist allerdings, dass diese Zusammenhänge auch für eine homogene Kohorte mit diastolischer Dysfunktion zutreffen. Mottram et al. zeigten zwar in ihrer Studie(37) für eine Subgruppe mit diastolischer Dysfunktion Zusammenhänge zwischen der arteriellen Compliance und Parametern der diastolischen Funktion, allerdings wurde die arterielle Gefäßsteifigkeit nicht über die PWV definiert, sondern die Compliance über die Messung des aortalen Flusses und des peripheren Widerstands berechnet (Pulsdruck-Methode). Der Zusammenhang zwischen arteriellen Pulswellenreflexionen und der diastolischen Ventrikelfunktion bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion wurde, soweit bekannt, noch nicht beschrieben.

Es zeigt sich in dieser Studie, dass bei erhöhter aortaler Gefäßsteifigkeit und verstärkten spät-systolischen Pulswellenreflexionen ein höherer, nicht-invasiv bestimmter Füllungsdruck (E/E') bzw. eine reduzierte diastolische Ventrikelfunktion vorliegt. Die diastolische Funktion ist bekanntermaßen auch von weiteren Faktoren, wie dem Alter, dem Geschlecht und dem Blutdruck abhängig. Einige dieser Faktoren könnten auch selbst von der arteriellen Elastizität beeinflusst werden.

Im multivarianten Regressionsmodell zeigte sich jedoch vor allem der Augmentationsdruck, und in geringerem Maße der Augmentationsindex, als von diesen Variablen unabhängiger Prädiktor für den Füllungsdruck (E/E') bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion.

In unserer Studie zeigte sich eine positive Verbindung zwischen E/E' und dem Lebensalter, sowie ein Anstieg der Gefäßsteifigkeit (PWV) mit zunehmendem Alter. Die Ergebnisse der bivarianten und multivarianten Analysen könnten darauf hinweisen, dass

der Alterseffekt auf das Herz, zumindest zu einem Teil, von der erhöhten Gefäßsteiffigkeit hervorgerufen wird.
Allerdings erwies sich vor allem der Augmentationsdruck als weitgehend altersunabhängig.
Experimentelle Studien belegen, dass eine Erhöhung der spät-systolischen Nachlast und verstärkte Pulswellenreflexionen zu einer Störung der früh-diastolischen Relaxation und damit der ventrikulären Füllung führen(40, 41, 43). Die spät-systolische Nachlast wird weitgehend von den arteriellen Pulswellenreflexionen determiniert(42), welche somit ein weiterer (unabhängiger) Faktor in der Entwicklung der diastolischen Dysfunktion sein könnten. Dass der Augmentationsdruck stärker mit der diastolischen Funktion verbunden zu sein scheint als der Augmentationsindex, könnte damit zusammenhängen, dass die absolute spät-systolische Nachlasterhöhung (AP) in diesem Zusammenhang eine größere Rolle spielt als die relative (AIx).
Die invasiv gemessene PWV zeigte weiters eine inverse Korrelation mit E'_{lat}, der Gewebegeschindigkeit am Mitralanulus, die ein vom Füllungsdruck unabhängiger nicht-invasiver Parameter für die früh-diastolische Relaxation ist(6). Die arterielle Steifigkeit determiniert im großen Maße den Zeitpunkt des Eintreffens der arteriellen Pulswellenreflexionen in der Aorta ascendens(32). Yano et al.(43) konnten in einer Studie nachweisen, dass es durch reduzierte aortale Elastizität zu einem früheren Eintreffen der Reflexionen kommt, gefolgt von einer spät-systolischen Nachlasterhöhung und einer Verzögerung der Ventrikelrelaxation.
Die erhöhte Gefäßsteifigkeit könnte somit zu einer reduzierten Relaxationsfähigkeit des Ventrikels führen.

Es zeigt sich auch, dass die Flussgeschwindigkeit des frühen transmitralen Einstroms (E) mit steigendem Augmentationsdruck und Pulsdruck zunimmt. In einem Kollektiv mit diastolischer Dysfunktion könnte diese Zunahme der früh-diastolischen Einstromgeschwindigkeit (E) als Anzeichen für eine erhöhte ventrikuläre Steifigkeit bzw. eines höheren Füllungsdrucks gewertet werden, da bei der diastolischen Dysfunktion E zwar anfangs durch die gestörte linksventrikuläre Relaxationskinetik abnimmt, jodoch mit steigendem Füllungs- bzw. Vorhofdruck wieder ansteigt.
Neben dem Einfluss auf die Relaxation des Ventrikels konnten vorangegangene Studien an hypertensiven Patienten auch einen Zusammenhang zwischen der arteriellen Gefäßsteifigkeit und strukturellen Änderungen des Ventrikels, wie konzentrischer

Hypertrophie und dem myokardialen „Remodeling“ zeigen(44, 45), welche wiederum zur diastolischen Dysfunktion führen(27).

Ein weiterer interessanter Aspekt dieser Untersuchung ist, dass zwischen dem brachial gemessenen Blutdruck und der diastolischen Funktion keine signifikante Verbindung bestand, wohingegen sich die ebenfalls nicht-invasive Messung der Pulswellengeschwindigkeit (cf-PWV) und die Messwerte der Pulswellenanalyse (AP, AIx) als gute Prädiktoren für E/E’ erwiesen.
Die cf-PWV gilt als guter Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse(36), wird in den aktuellen Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Hypertoniegesellschaft zur Prognoseabschätzung explizit empfohlen(73) und könnte auch bezüglich der diastolischen Dysfunktion ein geeignetes Mittel zur Identifikation von Risikopatienten sein.

Die gewonnenen Erkenntnisse stehen im Einklang mit anderen Studien, die einen Zusammenhang zwischen der pulsatilen Hämodynamik des Gefäßsystems und der diastolischen Ventrikelfunktion beobachteten(8-10, 37, 39). Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen zusätzlich, dass selbst bei einer bereits vorliegenden diastolischen Dysfunktion die vermehrte Gefäßsteifigkeit und Pulswellenreflexionen mit einer schlechteren diastolischen Ventrikelfunktion einhergehen. Dies könnte darauf hinweisen, dass die pulsatile Hämodynamik der zentralen Gefäße an der Pathophysiologie und Entstehung der diastolischen Herzinsuffizienz beteiligt ist.

4.2 Gefäßsteifigkeit, Nierenfunktion und Diabetes mellitus

Als Nebenergebnis der Studie zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Gefäßsteifigkeit (cf-PWV) und dem Serumspiegel von Kreatinin. Es ist bekannt, dass die Mikrozirkulation der Niere äußerst vulnerabel und abhängig von einem gleichmäßigen Blutstrom ist. Die Aorta ist unter physiologischen Bedingungen für die Dämpfung des pulsatilen kardialen Auswurfs und für die Erzeugung eines nahezu laminaren Blutstroms in der Peripherie verantwortlich. Durch die erhöhte Gefäßsteifigkeit kommt es zu einer Reduktion dieser Dämpfungsfunktion und zu verstärkten Pulsationen in der Mikrozirkulation der Niere. Folglich kommt es zu Endotheldysfunktion und

Parenchymschäden(32). In einer Studie von Hermans et al.(74) wurde bereits eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch vermehrte Gefäßsteifigkeit beobachtet.
In unserer Studie ergab sich jedoch für den Zusammenhang der cf-PWV und der berechneten glomärulären Filtrationsrate (GFR n. MDRD) kein signifikantes Ergebnis. Es ist aber anzumerken, dass die MDRD-Formel für Patienten mit Niereninsuffizienz entwickelt wurde, und bei Gesunden keine verlässlichen Werte liefert(75, 76).
Es zeigte sich in dieser Studie ein positiver Zusammenhang zwischen dem Anteil des glykierten Hämoglobins (HbA1c) und der cf-PWV. Dies ist ein Hinweis für pathologisch akzelerierte degenerative Veränderungen der großen Arterien durch die langfristige Erhöhung des Blutzuckers, die sich unter anderem als eine Erhöhung der Gefäßsteifigkeit äußern. Es ist weitgehend bekannt, dass Diabetes mellitus verherende Folgen für das Gefäßsystem hat, und gilt auch als ein auslösender Faktor für die erhöhte Gefäßsteifigkeit(30, 77).

4.3 Limitationen der Studie

Es ist zu sagen, dass die Korrelationen in der Stichprobe prinzipiell noch kein Beweis für die Kausalität der Zusammenhänge ist, da Kausalität nur in geeignet konstruierten experimentellen Studien nachgewiesen werden kann (einige davon wurden in dieser Arbeit zitiert und unterstützen die Interpretation der Daten).
Eine weitere Limitation der Studie ist, dass die untersuchte Population nur Patienten mit erst- und zweitgradiger diastolischer Dysfunktion aufwies, jedoch keine Daten über die Gefäßfunktion von Patienten mit höhergradiger diastolischer Funktionsstörung (restriktives Füllungsmuster) vorlagen. Vorangegangene Studien(8, 37) zeigten, dass vor allem Patienten mit stark reduzierter diastolischer Funktion bzw. starken funktionellen Einschränkungen sowohl höhere Pulswellengeschwindigkeiten als auch verstärkte Pulswellenreflexionen aufwiesen. Es ist somit anzunehmen, dass ähnliche Zusammenhänge für das gesamte Spektrum der diastolischen Dysfunktion gelten.
Da nur bei einem Teil der Studienteilnehmer eine invasive Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) (n=13) und des Füllungsdrucks (LVEDP) (n=14) durchgeführt wurde, sind die Ergebnisse dieser Analysen (LVEDP und PWV) aufgrund des geringen Stichprobenumfanges nur bedingt und mit Vorsicht zu interpretieren. Dies könnte auch der Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse für die PWV und die cf-PWV

sein. Auch die Serumspiegel von NT-proBNP und HbA1c wurden nur bei einem Teil des Kollektivs erhoben und die Zusammenhänge mit der pulsatilen Gefäßfunktion sind damit auch nur bedingt beurteilbar.
Weiters ist zu sagen, dass der Stichprobenumfang von 30 Patienten eher gering war, und sich einige der Zusammenhänge die sich in dieser Studie als nicht signifikant erwiesen, in einer größeren Untersuchung als durchaus relevant heraustellen könnten.

4.4 Conclusio

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass erhöhte arterielle Steifigkeit und vermehrte Pulswellenreflexionen bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion mit erhöhten Füllungsdrücken und reduzierter diastolischer Funktion einhergehen. Die spät-systolische Nachlast wird zu einem großen Anteil durch Pulswellenreflexionen determiniert, diese könnten unabhängig vom Blutdruck an der Entstehung der diastolischen Herzinsuffizienz beteiligt sein.
Weiters zeigte sich die nicht-invasive Messung der Pulswellengeschwindigkeit und die Pulswellenanalyse als guter Prädiktor der diastolischen Funktion.

Literaturverzeichnis

1. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. J Am Coll Cardiol. 1995 Dec;26(7):1565-74.

2. Schmidt AG, Pieske B. [Diastolic heart failure -- diagnostics]. Dtsch Med Wochenschr. 2005 May 13;130(19):1208-12; quiz 17-20.

3. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006 Jul 20;355(3):251-9.

4. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med. 2006 Jul 20;355(3):260-9.

5. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. Circulation. 2009 Jun 23;119(24):3070-7.

6. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007 Oct;28(20):2539-50.

7. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. Circulation. 2007 Aug 7;116(6):637-47.

8. Weber T, O'Rourke MF, Ammer M, Kvas E, Punzengruber C, Eber B. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction. Am J Hypertens. 2008 Nov;21(11):1194-202.

9. Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, Kessler K, Chang HJ, Abraham TP, et al. Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. J Am Coll Cardiol. 2007 Oct 16;50(16):1570-7.

10. Tsioufis C, Chatzis D, Dimitriadis K, Stougianos P, Kakavas A, Vlasseros I, et al. Left ventricular diastolic dysfunction is accompanied by increased aortic stiffness in the early stages of essential hypertension: a TDI approach. J Hypertens. 2005 Sep;23(9):1745-50.

11. Herold G. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2009.

12. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation. 2009 Apr 14;119(14):e391-479.

13. Klinke R, Silbernagl S. Lehrbuch der Physiologie. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.

14. Boon NA, Davidson S. Davidson's principles & practice of medicine. 20th ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2006.

15. Topol EJ, Califf RM. Textbook of cardiovascular medicine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

16. Siegenthaler W, Bachmann LM. Klinische Pathophysiologie. 8., vollst. neu bearb. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme; 2001.

17. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K, et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 30;54(1):36-46.

18. Dietel M, Harrison TR, Kasper DL, Charité (Krankenhaus : Berlin). Harrisons Innere Medizin. 16. Aufl., dt. Ausg. / ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2005.

19. Volpe M, McKelvie R, Drexler H. Hypertension as an underlying factor in heart failure with preserved ejection fraction. J Clin Hypertens (Greenwich). Apr;12(4):277-83.

20. Muller-Brunotte R, Kahan T, Lopez B, Edner M, Gonzalez A, Diez J, et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). J Hypertens. 2007 Sep;25(9):1958-66.

21. Penicka M, Bartunek J, Trakalova H, Hrabakova H, Maruskova M, Karasek J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in outpatients with unexplained dyspnea: a pressure-volume loop analysis. J Am Coll Cardiol. Apr 20;55(16):1701-10.

22. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: Failure of the Frank-Starling mechanism. Journal of the American College of Cardiology. 1991;17(5):1065-72.

23. Silbernagl L. Taschenatlas der Pathophysiologie. 2. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.

24. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, McKee PA, Feinleib M. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham study. N Engl J Med. 1972 Oct 19;287(16):781-7.

25. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA. 1996 May 22-29;275(20):1557-62.

26. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. Ann Intern Med. 2003 Jan 7;138(1):10-6.

27. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? Circ Res. 2004 Jun 25;94(12):1533-42.

28. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. J Clin Invest. 2007 Mar;117(3):568-75.

29. Fullerton MJ, Funder JW. Aldosterone and cardiac fibrosis: in vitro studies. Cardiovasc Res. 1994 Dec;28(12):1863-7.

30. Baulmann J, Nurnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksass A, Baumgart D, et al. [Arterial stiffness and pulse wave analysis]. Dtsch Med Wochenschr. Mar;135 Suppl 1:S4-14.

31. Weber T. Grundlagen: Zentraler Blutdruck, Pulswellenreflexion, Pulswellengeschwindigkeit. Journal für Hypertonie. 2010;14(2):9-13.

32. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. J Am Coll Cardiol. 2007 Jul 3;50(1):1-13.

33. Osler W. Principles and Practice of Medicine. 3rd ed. New York: Appleton; 1898.

34. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, Robinowitz M, Herderick EE, Cornhill JF, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. Am J Pathol. 1991 Nov;139(5):1119-29.

35. Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, Yaginuma T, Pepine CJ, Conti CR. Ventricular/vascular interaction in patients with mild systemic hypertension and normal peripheral resistance. Circulation. 1986 Sep;74(3):455-62.

36. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation. Feb 2;121(4):505-11.

37. Mottram PM, Haluska BA, Leano R, Carlier S, Case C, Marwick TH. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. Heart. 2005 Dec;91(12):1551-6.

38. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG. Load dependent diastolic dysfunction in heart failure. Heart Fail Rev. 2000 Dec;5(4):345-55.

39. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Punzengruber C, Kvas E, Eber B. Prolonged mechanical systole and increased arterial wave reflections in diastolic dysfunction. Heart. 2006 Nov;92(11):1616-22.

40. Kohno F, Kumada T, Kambayashi M, Hayashida W, Ishikawa N, Sasayama S. Change in aortic end-systolic pressure by alterations in loading sequence and its relation to left ventricular isovolumic relaxation. Circulation. 1996 Jun 1;93(11):2080-7.

41. Gillebert TC, Lew WY. Influence of systolic pressure profile on rate of left ventricular pressure fall. Am J Physiol. 1991 Sep;261(3 Pt 2):H805-13.

42. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006 Nov;27(21):2588-605.

43. Yano M, Kohno M, Kobayashi S, Obayashi M, Seki K, Ohkusa T, et al. Influence of timing and magnitude of arterial wave reflection on left ventricular relaxation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001 Apr;280(4):H1846-52.

44. Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Pini R, Pickering TG, Devereux RB. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. Hypertension. 2000 Oct;36(4):489-94.

45. Vinereanu D, Nicolaides E, Boden L, Payne N, Jones CJ, Fraser AG. Conduit arterial stiffness is associated with impaired left ventricular subendocardial function. Heart. 2003 Apr;89(4):449-50.

46. Balmain S, Padmanabhan N, Ferrell WR, Morton JJ, McMurray JJ. Differences in arterial compliance, microvascular function and venous capacitance between patients with heart failure and either preserved or reduced left ventricular systolic function. Eur J Heart Fail. 2007 Sep;9(9):865-71.

47. Failure ESGoDH. How to diagnose diastolic heart failure. Eur Heart J. 1998 Jul;19(7):990-1003.

48. Paulus WJ. Novel strategies in diastolic heart failure. Heart. Jul;96(14):1147-53.

49. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. Circulation. 2002 Mar 19;105(11):1387-93.

50. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. Am J Med. 2002 Apr 15;112(6):437-45.

51. Persson H, Lonn E, Edner M, Baruch L, Lang CC, Morton JJ, et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence:results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. J Am Coll Cardiol. 2007 Feb 13;49(6):687-94.

52. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. Circulation. 2000 May 2;101(17):2118-21.

53. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr. 2006 Mar;7(2):79-108.

54. Erbel R, Neumann T, Zeidan Z, Bartel T, Buck T. Echokardiographische Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz. Herz. 2002;27(2):99-106.

55. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation. 2000 Oct 10;102(15):1788-94.

56. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. Circulation. 2002 Feb 5;105(5):595-601.

57. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. Circulation. 2004 Jun 29;109(25):3176-81.

58. Little WC. Hypertension, heart failure, and ejection fraction. Circulation. 2008 Nov 25;118(22):2223-4.

59. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. 2003 Sep 6;362(9386):772-6.

60. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2008 Dec 4;359(23):2456-67.

61. From AM, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Pathophysiology and Emerging Therapies. Cardiovasc Ther. Mar 29.

62. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. 2006 Oct;27(19):2338-45.

63. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003 Sep 6;362(9386):777-81.

64. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. Circulation. 2004 Aug 3;110(5):558-65.

65. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, Fonarow GC. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. J Am Coll Cardiol. 2009 Jan 13;53(2):184-92.

66. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. Circulation. 2006 Aug 1;114(5):397-403.

67. Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. Circulation. 1997 Apr 1;95(7):1827-36.

68. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. Hypertension. 2001 Oct;38(4):932-7.

69. O'Rourke MF, Gallagher DE. Pulse wave analysis. J Hypertens Suppl. 1996 Dec;14(5):S147-57.

70. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. J Physiol. 2000 May 15;525 Pt 1:263-70.

71. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. Circulation. 2004 Jan 20;109(2):184-9.

72. Bortz J, Schuster C. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 7., vollst. überarb. u. erw. Aufl. ed. Berlin: Springer.

73. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2007 Jun;25(6):1105-87.

74. Hermans MM, Henry R, Dekker JM, Kooman JP, Kostense PJ, Nijpels G, et al. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study. J Am Soc Nephrol. 2007 Jun;18(6):1942-52.

75. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999 Mar 16;130(6):461-70.

76. Delanaye P, Cohen EP. Formula-based estimates of the GFR: equations variable and uncertain. Nephron Clin Pract. 2008;110(1):c48-53; discussion c4.

77. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. Arch Intern Med. 2005 Apr 25;165(8):875-82.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Richtung des Blutstroms durch das Herz und die normalen Druckverhältnisse(14). 10
Abbildung 2: Schematische Darstellung der ventrikulären Druck-Volumen-Kurve(15).... 17
Abbildung 3: Entstehung des erhöhten LVEDP(18). 19
Abbildung 4: Entstehung der Belastungsdyspnoe(18) 20
Abbildung 5: Vorwärtsversagen bei Herzinsuffizienz(18)..... 20
Abbildung 6: HFNEF als Hypertoniefolge(19) 24
Abbildung 7: Charakteristika der aortalen Druckkurve(30)..... 26
Abbildung 8: Vereinfachtes Modell des arteriellen Systems(32)..... 28
Abbildung 9: Entstehung der diastolischen Dysfunktion durch arterielle Gefäßsteifigkeit [modifiziert nach (37)]..... 23
Abbildung 10: Schweregrade der diastolischen Dysfunktion(2)..... 38
Abbildung 11: ESC-Guidelines zur Diagnose von HFNEF(48) 41
Abbildung 12: ESC-Guidelines zum Ausschluss von HFNEF(48)..... 41
Abbildung 13: Schematische Darstellung der aortalen Druckkurve 48
Abbildung 14: Zusammenhang der Pulswellengeschwindigkeit und E/E' 58
Abbildung 15: Zusammenhang des Augmentationsdruckes mit E/E' 58
Abbildung 16: Zusammenhang des Augmentationsindexes mit E/E' 58
Abbildung 17: Boxplot der pulsatilen Hämodynamik..... 62
Abbildung 18: Bland-Altman-Plot 63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erkrankungen mit diastolischer Dysfunktion und der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus(15) 21
Tabelle 2: Grade der Hypertonie nach den Leitlinien der European Society of Cardiology 2007(11) 22
Tabelle 3: NYHA Klassifikation der Herzinsuffizienz(11) 32
Tabelle 4: Hämodynamische Messwerte in der Diagnostik der diastolischen Dysfunktion und ihre Grenzwerte 34
Tabelle 5: Patientencharakteristika der Studienpopulation 53
Tabelle 6: Patientencharakteristika der Studienpopulation 54
Tabelle 7: Korrelationen 56
Tabelle 8: Einfache lineare Regression 57
Tabelle 9: Multiple Regressionsanalyse. 59
Tabelle 10: Vergleich relevanter Messwerte bei der diastolischen Dysfunktion Grad I und Grad II 61

Formelverzeichnis

Formel 1: Ejektionsfraktion (EF) 11
Formel 2: Compliance (C) 15
Formel 3: Bramwell Hill Gleichung 25
Formel 4: Pulswellengeschwindigkeit 48

Glossar und Abkürzungen

A	spät-diastolische transmitrale Einflussgeschwindigkeit
A'	spät-diastolische Mitralanulusgeschwindigkeit
ACE	angiotensin converting enzyme
AIx	Augmentationsindex
ANP	atrial natriuretic peptide
ao	aortal
AP	Augmentationsdruck
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
b	linksventrikuläre Steifigkeitskonstante
b'	myokardiale Steifigkeitskonstante
BMI	body mass index
BNP	brain natriuretic peptide
C	Compliance
Ca^{2+}	Kalzium
ca.	Zirca
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
cf-PWV	carotis-femoralis Pulswellengeschwindigkeit
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
D	diastolische Pulmonalvenenflussgeschwindigkeit
DBP	diastolic blood pressure
DD	diastolische Dysfunktion
DHF	diastolic heart failure
dp	diastolischer Druck
dP/dt	Druckabfallgeschwindigkeit
DT	Dezelerationszeit
dV	diastolisches Volumen
E	früh-diastolische transmitrale Einflussgeschwindigkeit
E'	früh-diastolische Mitralanulusgeschwindigkeit
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion

ESC	European Society of Cardiology
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HFNEF	heart failure with normal left ventricular ejection fraction
HFREF	heart failure with reduced left ventricular ejection fraction
HHK	hypertensive Herzkrankheit
HZV	Herzzeitvolumen
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
KHK	koronare Herzkrankheit
LAVI	linksatrialer Volumen-Index
LV	linker Ventrikel
LVEDP	left-ventricular enddiastolic pressure
LVEDVI	linksventrikuläre enddiastolische Volumens-Index
LVMI	linksventrikulärer Masse-Index
min	Minute
MÖ	Öffnung der Mitralklappe
MS	Mitralklappenschluss
NT-proBNP	n-terminales pro Brain naturatic peptide
O_2	Sauerstoff
P	Druck
P_A	Vorhofdruck
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PFR	peak filling rate
PICP	carboxy-terminal propeptide of procollagen type I
PP	Pulsddruck
P_V	Ventrikeldruck
PWV	Pulswellengeschindigkeit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
S	systolische Pulmonalvenenflussgeschwindigkeit
SBP	systolic blood pressure
SHF	systolic heart failure
SV	Schlagvolumen
Tr	transit-time

V	Volumen
VO_2max	maximale Sauerstoffaufnahme
Vp	Flusspropagation
WHO	world health organisation

Projektplan

- Besprechung des Themas: Dezember 2009
- Vorbereitung, Konzeptantrag: Dezember 2009
- Literaturrecherche: ab Dezember 2009
- Antragstellung bei der Ethikkommission: Jänner 2010
- Durchführung der Messungen und Datenerhebung: Jänner bis September 2010
- Statistikseminar: Jänner 2010
- Datenauswertung: September bis Oktober 2010
- Schreiben der Diplomarbeit: ab August 2010
- Abgabe der Diplomarbeit: Dezember 2010

Lebenslauf

Name: Anton Haiden

Kontakt: Riesplatz 1/1, A-8010 Graz
0676/3440080
haiden.anton@gmail.com

Geboren am 26.09.1984 in Wien, ledig, keine Kinder

Nationalität: Österreich

Religionsbekenntnis: röm. kath.

Schulische und universitäre Ausbildung:

02/2010-02/2011	**3. Studienabschnitt Humanmedizin** („Praktisches Jahr"), davon 5 Wochen an der Fachabteilung für Kinder- und Jugend-Pulmonologie am LKH Graz 10 Wochen an der Fachabteilung für Innere Medizin im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg 10 Wochen an der Fachabteilung für Unfallchirurgie am LKH Graz 5 Wochen Allgemeinmedizinfamulatur
02/2010	**Abschluss des 2. Studienabschnitts, 2. Diplomprüfung** an der Medizinischen Universität Graz
01/2005	**Abschluss des 1. Studienabschnitts** an der Medizinischen Universität Graz
10/2004	**Beginn des Studiums der Humanmedizin** an der Medizinischen Universität Graz
2003-2004	**Grundwehrdienst**
1995-2003	**AHS, Bundesrealgymnasium Neunkirchen**
1991-1995	**Pflichtschule**

Famulaturen:

02/2009	Department of Thoracic Surgery, Cho Ray Hospital, Ho Chi Minth City, Vietnam (3 Wochen)
09/2008	Fachabteilung für Kinder- und Jugendheilkunde am Landesklinikum Wr. Neustadt (3 Wochen)
07/2007	Department of General Surgery, Ospedale San Martino, Genua, Italien (4 Wochen)
09/2006	Fachabteilung für Allgemeinchirurgie am LKH Neunkirchen (4 Wochen)
09/2005	Fachabteilung für Chirurgie am LKH Waidhofen/Ybbs (4 Wochen)

Spezielle Ausbildung: Spezielle Studienmodule (SSM) und freie Wahlfächer (FW)

- Klinisch-topographische Anatomie der Kopf-Halsregion (SSM)
- Klinisch-topographische Anatomie der Eingeweide (SSM)
- Klinisch-topographische Anatomie der Extremitäten (SSM)
- Case-based Learning in Klinik und Praxis (SSM)
- Modernste Methoden zur Messung der Body Composition (SSM)
- Innere Medizin (FW)
- Medizinische Parasitologie (FW)
- Methodenseminar Biostatistik für Diplomanden (FW)
- Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten (FW)
- Seminar aus Innerer Medizin (FW)
- Blutstillung und Wundheilung (FW)
- Pharmakotherapie bei geriatrischen Patienten (FW)
- Alter und Altersdepression (FW)
- Phantomübungen für Anästhesiologie und Notfallmedizin
- Palliativmedizin in der Neurologie
- Grundlagen der sportmedizinischen Leistungsdiagnostik (FW)
- Verkehrsmedizin: Schleudertrauma der Halswirbelsäule (FW)
- Ausgewählte Kapitel der gerichtlichen Medizin (FW)

Sprachkenntnisse

- **Englisch:** fließend in Wort und Schrift
- **Französich:** erweiterte Grundkenntnisse (4 Jahre Untericht am Gymnasium)
- **Italienisch:** Grundlagen

Wissenschaftliche Arbeit:

2008-2009: Experimentelle Forschung zum Thema „Elastomechanics of tendons“ am Human Performance Research Center Graz (Leiter: Prof. Wolfram Müller)

2010 Ehrenamtliche Mitarbeit an der ALDO-DHF-Studie (Aldosteron Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure) am LKH Graz, klin. Abt. f. Kardiologie. Tätigkeiten: Patientenrekrutierung, Betreuung von Screening-Untersuchungen

2010 Diplomarbeit: „ Hämodynamik bei diastolischer Herzinsuffizienz – Diagnostische Wertigkeit der Gefäßelastizitätsmessung“, am LKH Graz, klin. Abt. f. Kardiologie.
Aufgabenbereich: Patientenrekrutierung, nicht-invasive Pulswellenanalyse, Daten-Administration, Auswertung der invasiven hämodynamischen Messungen, statistische Auswertung der Studiendaten

2011 Einreichung des Abstract zu den Ergebnissen der oben genannten klinischen Studie („Arterial stiffness and pulse wave reflections are associated with increased filling pressures and exercise capacity in patients with heart failure with normal ejection fraction“) zum „21st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention“ der ESH in Mailand (Erstautor).