

Aus dem Institut für integrative und experimentelle Genomik
Der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Jeanette Erdmann

„Kardiovaskuläre Alterungsprozesse:
Evaluation der systolischen linksventrikulären Funktion
bei Probanden mit beginnender diastolischer
Funktionsstörung
– Eine populationsbasierte Untersuchung im Rahmen des
MONICA-Augsburg / KORA-Projektes“

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von

Christian-Martin Moeller

aus Osnabrück

Lübeck 2016

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Jeanette Erdmann

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Erik Schlöricke

Tag der mündlichen Prüfung: 12.04.2016

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.04.2016

Promotionskommission der Sektion Medizin

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	10
1.1	Grundlagen der Herzinsuffizienz	10
1.2	Klinische Symptome einer Herzinsuffizienz	12
1.3	Pathophysiologie und Remodeling	12
1.4	Fragestellung	16
2	MATERIAL UND METHODEN	17
2.1	Studienpopulation	17
2.2	Interview und medizinische Untersuchungen	18
2.3	Echokardiographie	18
2.4	Echokardiographische Parameter	19
2.5	Statistische Methoden	28
3	ERGEBNISSE	29
3.1	Klinische Charakteristika	29
3.2	Linksventrikuläre und linksatriale Geometrie	30
3.3	Systolische linksventrikuläre Funktion	32
4	DISKUSSION	39
4.1	Prädiktoren der diastolischen Dysfunktion	39
4.2	Diastolische Dysfunktion und kardiales Remodeling	41
4.3	Systolische Funktion bei diastolischer Dysfunktion	42
4.4	Geschlechtsspezifische Unterschiede	46
4.5	Systolische und diastolische Herzinsuffizienz – zwei Seiten der selben Erkrankung?	48
5	ZUSAMMENFASSUNG	49
6	LITERATURVERZEICHNIS	50

Abkürzungsverzeichnis

A; A-Welle	atriale Welle; später, durch die atriale Kontraktion ausgelöster transmitraler Blutfluss in [cm/s]
AV-Ebene	atrioventrikuläre Ebene
BMI	Körpermasseindex [kg/m^2] (body mass index [kg/m^2])
CFSV	durchschnittliche zirkumferenzielle Verkürzungsgeschwindigkeit des linken Ventrikels [cm/s] (circumferential left ventricular fractional shortening velocity [cm/s])
DBP	diastolischer Blutdruck [mmHg] (diastolic blood pressure [mmHg])
E; E-Welle	früher passiver, transmitraler Blutfluss [cm/s] (early wave [cm/s])
E', Em	frühdiastolische, linksventrikuläre Gewebegeschwindigkeit [cm/s], gemessen mittels Gewebedoppler
E/E'	Index zur Quantifizierung einer diastolischen Funktionsstörung
EF	Auswurffraktion, Ejektionsfraktion [%]
ESC	European society of Cardiology
ET	Ejektionszeit [s] (ejection time [s])
HFNEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with normal ejection fraction)
HFREF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction)
KHK	koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche [m^2]
KORA	K ooperative Gesundheitsforschung in der R egion A ugsburg
L	Länge [cm]

LAV	linksatriales Volumen [ml]
LAVI	linksatrialer Volumenindex [ml/m]
LFSV	durchschnittliche longitudinale Verkürzungsgeschwindigkeit des linken Ventrikels [cm/s] (longitudinal left ventricular fractional shortening velocity [cm/s])
LVDED	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter [cm] (left ventricular diameter end diastolic [cm])
LVDES	linksventrikulärer endsystolischer Diameter [cm] (left ventricular diameter end systolic [cm])
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck [mmHg] (left ventricular end diastolic pressure [mmHg])
LVEDVI	linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex [ml/m ²]
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVLDD	linksventrikulärer longitudinaler Durchmesser diastolisch [cm]
LVLDS	linksventrikulärer longitudinaler Durchmesser systolisch [cm]
LVM	linksventrikuläre Masse [g]
LVMI	linksventrikulärer Massenindex [g/m ^{2,7}]
M-Mode	time-motion mode
MONICA	M onitoring trends and determinants in c ardiovascular disease, weltweite Herzkreislaufstudie der Weltgesundheitsorganisation
NYHA	New York Heart Association
PWT	Hinterwanddicke [mm] (posterior wall thickness [mm])
S'	maximale longitudinale Gewebegeschwindigkeit, gemessen mittels Gewebedoppler [cm/s]
SBP	systolischer Blutdruck [mmHg] (systolic blood pressure [mmHg])

SWT	Septumwanddicke [mm] (septal wall thickness [mm])
TDI	Gewebedoppler (tissue doppler imaging)
V	Volumen [ml]
WD	Wanddicke [mm]

Abbildungs-, Diagramm- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: S.19	diastolisches Flussprofil über der Mitralklappe eines Gesunden
Abbildung 2: S. 21	Gewebedoppler mit Gewebeverformungsgeschwindigkeiten E' und A'
Abbildung 3: S. 23	M-Mode parasternal lange Achse mit Darstellung der Wanddicken
Abbildung 4: S. 24	apikaler Vierkammerblick mit planimetrischer Bestimmung des linksatrinalen Volumens
Abbildung 5: S. 25	Gewebedoppler mit Ableitung der maximalen longitudinalen Gewebebeschwindigkeit S' im Bereich des Mitralklappenanulus
Abbildung 6: S. 26	apikaler Vierkammerblick mit Darstellung der linksventrikulären longitudinalen Diameter
Abbildung 7: S. 27	M-Mode parasternal lange Achse mit Ableitung der transversalen Diameter
Diagramm 1: S. 32	maximale longitudinale Gewebebeschwindigkeit S' für Männer und Frauen
Diagramm 2: S. 33	maximale longitudinale Gewebebeschwindigkeit S' nach Geschlechtern getrennt
Diagramm 3: S. 34	durchschnittliche linksventrikuläre longitudinale Verkürzungsgeschwindigkeit (LFSV) für Männer und Frauen
Diagramm 4: S. 35	durchschnittliche linksventrikuläre longitudinale Verkürzungsgeschwindigkeit (LFSV) nach Geschlechtern getrennt
Diagramm 5: S. 36	durchschnittliche linksventrikuläre zirkumferenzielle Verkürzungsgeschwindigkeit (CFSV) für Männer und Frauen
Diagramm 6: S. 36	durchschnittliche linksventrikuläre zirkumferenzielle Verkürzungsgeschwindigkeit (CFSV) nach Geschlechtern getrennt

Diagramm 7: S. 37	durchschnittliche linksventrikuläre zirkumferenzielle Verkürzungsgeschwindigkeit (CFSV) im Verhältnis zur durchschnittlichen linksventrikulären longitudinalen Verkürzungsgeschwindigkeit (LFSV) für Männer und Frauen
Diagramm 8: S. 38	durchschnittliche linksventrikuläre zirkumferenzielle Verkürzungsgeschwindigkeit (CFSV) im Verhältnis zur durchschnittlichen linksventrikulären longitudinalen Verkürzungsgeschwindigkeit (LFSV) nach Geschlechtern getrennt
Tabelle 1: S. 22	Quartileneinteilung der diastolischen linksventrikulären Funktion anhand von E/E'
Tabelle 2: S. 29	Auswertung der klinischen Untersuchung
Tabelle 3: S. 30	Auswertung des Interviews
Tabelle 4: S. 31	linksventrikuläre und linksatriale Geometrie

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Herzinsuffizienz

Das Herz ist ein muskuläres Hohlorgan, welches durch rhythmische Kontraktionen das Blut durch den Körper pumpt. Sowohl die Phase der systolischen Anspannung (Kontraktion) als auch der diastolischen Entspannung (Relaxation) stellen hierbei einen aktiven, energieverbrauchenden Prozess dar. Störungen jeder einzelnen Phase können dabei zu einer verminderten Leistungsfähigkeit des Muskels führen. Klinisch drückt sich dies im Krankheitsbild einer Herzinsuffizienz aus. Die Herzinsuffizienz umschreibt dabei einen Zustand, bei dem das Herz nicht in der Lage ist, die peripheren Organe ausreichend mit Blut und damit mit Sauerstoff zu versorgen. Klinisch führt dies zu einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit.

Die Schwere einer Herzinsuffizienz wird nach dem Belastungsniveau gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) in vier Stadien eingeteilt. Im Stadium NYHA I finden sich in der apparativen Diagnostik (z.B.: Echokardiographie) Zeichen einer eingeschränkten Pumpfunktion, welche klinisch jedoch nicht zu einer eingeschränkten Belastbarkeit führen. Das Stadium NYHA II ist durch eine lediglich geringe Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit definiert. Beschwerden der Herzinsuffizienz wie Dyspnoe oder inadäquate Erschöpfung treten erst bei stärkerer Belastung (z.B.: Treppensteigen) auf. Im Stadium III treten diese Symptome bereits bei leichten Belastungen (z.B.: Gehen in der Ebene) auf. Während in den vorangegangenen Stadien der Patient in Ruhe jeweils beschwerdefrei ist, ist das Stadium IV durch eine Ruhedyspnoe, welche sich bei jeglicher Belastung verstärkt, definiert (The Criteria Committee of the New York Heart Association, 1964).

Die Herzinsuffizienz ist eine sehr häufige Erkrankung mit einer Prävalenz von 1-2,5% in der Gesamtbevölkerung (Cleland, Khand et al. 2001; Ho, Pinsky et al.

1993; Redfield, Jacobsen et al. 2003). Fast jeder Dritte 55-jährige erkrankt in seinem Leben an einer Herzinsuffizienz (Bleumink, Knetsch et al. 2004). Mit zunehmendem Alter steigen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung an.

Noch in den späten 90-er Jahren ging man davon aus, dass dem weitaus größten Anteil der Fälle einer Herzinsuffizienz eine eingeschränkte Pumpleistung, also eine systolische Herzinsuffizienz, zu Grunde liegt (Dougherty, Naccarelli et al. 1984; Vasan, Benjamin et al. 1995). Neuere Studien belegen jedoch, dass etwa 50 % der Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz eine erhaltene oder nur leicht erniedrigte Ejektionsfraktion (EF) haben und eine primär diastolische Funktionsstörung für die Beschwerdesymptomatik verantwortlich gemacht werden muss (McCullough, Khandelwal et al. 2005; Bursi, Weston et al. 2006; Owan, Hodge et al. 2006).

Die diastolische Dysfunktion beschreibt hierbei eine Störung der linksventrikulären Relaxation und/oder der Dehnbarkeit. Die Relaxation ist wie die Kontraktion ein aktiver Prozess. Sie beschreibt die Geschwindigkeit, mit der die Anspannung des Herzmuskels nachlässt und ist unter anderem abhängig von der Geschwindigkeit der Kalziumwiederaufnahme ins sarkoplasmatische Retikulum. Die Dehnbarkeit (engl. Compliance) ist abhängig von der Muskelmasse und der Beschaffenheit des interstitiellen Bindegewebes.

Bemerkenswert ist hierbei, dass Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz trotz erhaltener Pumpfunktion eine vergleichbar eingeschränkte Prognose haben wie Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion (systolischer Herzinsuffizienz) (Bhatia, Tu et al. 2006).

1.2 Klinische Symptome einer Herzinsuffizienz

Typische Symptome einer Herzinsuffizienz sind Dyspnoe, verminderte körperliche Belastbarkeit, Müdigkeit, Leistungsminderung, Schwindel und Nykturie. In der körperlichen Untersuchung können Zeichen einer Herzinsuffizienz wie periphere Ödeme, gestaute Jugularvenen, pulmonale Rasselgeräusche, Pleuraergüsse, Tachykardie, 3. oder 4. Herzton und eine Hepatosplenomegalie mit Aszites auftreten (Echeverria, Bilsker et al. 1983; McDermott, Feinglass et al. 1995). Allein anhand der klinischen Präsentation kann nicht auf eine primär systolische oder diastolische Funktionsstörung geschlossen werden. Neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung spielen Laboruntersuchungen, Elektrokardiogram, Röntgendiagnostik und insbesondere die Echokardiographie bei der Diagnosestellung eine entscheidende Rolle.

1.3 Pathophysiologie und Remodeling

Für das Verständnis des zugrunde liegenden Mechanismus einer Herzinsuffizienz ist die Bestimmung der systolischen und diastolischen Funktion unabdingbar. Wenn eine dominierende diastolische Funktionsstörung vorliegt, wird das klinische Syndrom diastolische Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion genannt (heart failure with normal ejection fraction, HFNEF). Die diastolische Dysfunktion allein beschreibt hierbei eine mechanische Beeinträchtigung in der Phase der Diastole. Sie kann begleitet sein von klinischen Symptomen der Herzinsuffizienz und in Kombination mit systolischen Funktionsstörungen auftreten. Funktionell wird eine diastolische Funktionsstörung dann zur Insuffizienz, wenn der Ventrikel unter normalen Blutdruckwerten und Volumenverhältnissen nicht mehr in der Lage ist, sich mit einem adäquaten Blutvolumen zu füllen. Ursächlich dafür kommt eine gestörte Relaxation in der frühen Diastole oder eine erhöhte myokardiale Versteifung in der späten Diastole

in Betracht. Gemäß des physiologischen Ablaufes der Diastole kann die Störung jeden Schritt durch eine Verlangsamung, Verlängerung oder einen inkompletten Hergang betreffen. Die Unfähigkeit zu einer normalen Ventrikelfüllung resultiert in einem Anstieg der diastolischen Drücke in Kammer und Vorhof, wodurch es trotz ungestörter systolischer Funktion zu einem Rückwärtsversagen des Ventrikels kommen kann. Mit zunehmender Füllungsstörung setzt sich die Druckerhöhung in den pulmonalen Kreislauf fort und ist dort für die Entstehung von klinischen Symptomen verantwortlich (Zile, Brutsaert 2002).

Bei der diastolischen Dysfunktion steht funktionell ein Anstieg der linksventrikulären Füllungsdrücke im Vordergrund, während eine eingeschränkte systolische Funktion primär zu einer linksventrikulären Volumenbelastung führt. Ursächlich dafür ist ein reduziertes Schlagvolumen aufgrund einer herabgesetzten Ejektionsfraktion. Die erhöhten endsystolischen Volumina haben einen Anstieg der frühdiastolischen Druckverhältnisse sowie eine verminderte Dehnbarkeit des bereits volumenbedingt gespannten Myokards zu Folge. Demnach erfüllt eine systolische Insuffizienz mit erhöhten enddiastolischen Drücken auch die Kriterien einer diastolischen Funktionsstörung. Andersherum gibt es Hinweise dafür, dass auch eine diastolische Dysfunktion im Verlauf der Erkrankung zu einer systolischen Beeinträchtigung führt. Die Beobachtungen konnten mittels Gewebedoppler anhand von einer Abnahme der maximalen longitudinalen Verkürzungsgeschwindigkeit des Arbeitsmyokards (S') während der Systole gemacht werden (Bruch, Gradaus et al. 2003; Vinereanu, Nicolaidis et al. 2005; Yip, Wang et al. 2002).

Einige Autoren – darunter die Experten eines Konsensusberichtes von 2007, in welchem die Kriterien zur Diagnosestellung einer HFNEF überarbeitet wurden - empfehlen daher, die Formulierung „Herzinsuffizienz mit reduzierter oder normaler Ejektionsfraktion“ zu verwenden anstelle von „diastolischer oder systolischer Herzinsuffizienz“ (Paulus, Tschope et al. 2007). Damit soll betont

werden, dass die Herzinsuffizienz ein Syndrom von zwar unterschiedlichen, aber einander bedingenden Entitäten ist (Single-Syndrom Theorie).

Die funktionellen und strukturellen kardialen Veränderungen sind bisher weder im zeitlichen Ablauf noch kausal genau verstanden. Insbesondere in frühen Stadien einer diastolischen Funktionsstörung sind das Ausmaß des reaktiven geweblichen Umbauvorganges (Remodeling) und die Ursache des Einflusses von Alter und Geschlecht nicht bekannt.

Die Entstehung einer diastolischen Dysfunktion wird begünstigt durch höheres Alter und das weibliche Geschlecht. Dabei spielen die altersabhängigen Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Adipositas, linksventrikuläre Hypertrophie und Diabetes mellitus ebenfalls eine Rolle (Fischer, Baessler et al. 2003; Klapholz, Maurer et al. 2004).

Auf zellulärer Ebene ist die Elimination von Kalzium ein wichtiger Bestandteil der Relaxation der Muskelzelle. Die Kalziumelimination erfolgt über die energieabhängige Kalziumpumpe des sarkoplasmatischen Retikulums (SERCA2a). Bei Ischämiezuständen und damit vermindertem Energieangebot in der Zelle ist die Pumpe in ihrer Aktivität herabgesetzt. Damit wird Kalzium langsamer aus dem Zytosol eliminiert und die Relaxation des Herzmuskels verzögert (Varagic, Susic et al. 2001; Hasenfuss, Pieske 2002; Lakatta 2003).

Im Rahmen des natürlichen Alterungsprozesses kommt es ferner zu strukturellen Veränderungen am Herzen, welche in Betracht kommen, eine diastolische Funktionsstörung zu begünstigen. Diese betreffen nicht nur die Kardiomyozyten sondern auch das kardiale Bindegewebe. Auffallend ist hier eine Zunahme des kollagenen Netzwerks, welches die passive Dehnbarkeit des Herzmuskels herabsetzt (Borbely, van der Velden et al. 2005). Neben dieser rein quantitativen Veränderung des Bindegewebes kommt es auch zu qualitativen Störungen, da vermehrt das steifere Kollagen Typ I anstatt des elastischen Kollagen Typ III

gebildet wird (Nguyen, Hall et al. 2001; Xu, Arenas et al. 2003). Eine gewisse Verminderung der diastolischen Funktionsfähigkeit im Alter ist daher vermutlich als physiologisch zu betrachten.

1.4 Fragestellung

Anhand der Daten einer großen epidemiologischen Studie soll der Einfluss einer beginnenden diastolischen Funktionsstörung auf die systolische Funktion untersucht werden.

Insbesondere sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Spielen mit zunehmender diastolischer Funktionsstörung andere kardiovaskuläre Risikofaktoren eine Rolle?
2. Wie verändern sich die Geometrie des linken Vorhofes und des linken Ventrikels bei zunehmender diastolischer Funktionseinschränkung?
3. Welche Assoziation zwischen diastolischer Funktionseinschränkung und systolischer Funktion gibt es?
4. Bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede in den kardialen Adaptationsmechanismen?
5. Handelt es sich bei der diastolischen und der systolischen Dysfunktion um zwei unabhängig voneinander existierende Erkrankungen oder handelt es sich um eine Erkrankung mit zwei sich beeinflussenden Größen?

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die in dieser Studie verwendeten Daten entstammen der ersten Folgeuntersuchung (Follow-Up Untersuchung, KORA-F3) des 3. MONICA/KORA Surveys. Hierbei handelt es sich um eine repräsentative, nach Alter und Geschlecht stratifizierte Stichprobe der Einwohner der Region Augsburg im Alter von 25 bis 74 Jahren.

Das MONICA-Projekt (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) war ein internationales Forschungsprojekt der Weltgesundheitsorganisation (WHO), welches von 1984 bis 1995 durchgeführt wurde. Ziel des Gesamtprojektes war es, kardiovaskulär bedingte Erkrankungs- und Todesfälle in definierten Studienregionen zu erfassen, diese im zeitlichen Verlauf abzubilden und in Beziehung zu verschiedenen Einflussfaktoren zu setzen. Die Region Augsburg (Stadt Augsburg, Landkreis Augsburg und Landkreis Aichach-Friedberg) war stellvertretend für Deutschland beteiligt. Ab 1996 wurde die Organisation der erhobenen Daten sowie der weiterführenden Studien im Rahmen der kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) fortgeführt (Helmholtz-Zentrum-München 2012).

Studiendesign, Stichprobenziehung und Datengewinnung sind bereits ausführlich beschrieben worden (Keil, Stieber et al. 1988; European-Study-Group-on-Diastolic-Heart-Failure 1998; Hense, Gneiting et al. 1998). Die KORA-F3 Untersuchung wurde von der Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer am 21. Juni 2004 (Aktenzeichen 03097) zugelassen. Alle Teilnehmer der Untersuchung erteilten Ihr schriftliches Einverständnis.

In der KORA-F3 Untersuchung, welche in den Jahren 2004 und 2005 durchgeführt wurde, konnten insgesamt 1005 Probanden im Alter von 35 bis 84 Jahren hoch standardisiert echokardiographisch untersucht werden. Für die

spezifischen Auswertungen dieser Promotionsarbeit wurden nur die Daten von Probanden verwendet, die keine Symptome oder klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz aufwiesen und von denen ein vollständiger Echodatensatz vorlag (n=918).

2.2 Interview und medizinische Untersuchungen

Bei allen Teilnehmern wurden im Rahmen eines standardisierten Interviews Daten über Erkrankungen, familiäre Prädispositionen, Lebensgewohnheiten, Ernährung und das Gesundheitsverhalten sowie psychosoziale Faktoren erhoben. Körpergröße und Gewicht wurden in leichter Kleidung ermittelt. Zusätzlich erfolgte bei jedem Teilnehmer eine standardisierte medizinische Untersuchung sowie die Abnahme von Blut- und Urinproben. Der Ruheblutdruck wurde unter strikt standardisierten Bedingungen nach einer Ruhezeit von mindestens 30 Minuten am rechten Arm in aufrecht sitzender Position gemessen. Es kam ein automatisches oszillometrisches Blutdruckmessgerät (HEM-705CP, Omron Corporation, Tokyo, Japan) zum Einsatz. Eine arterielle Hypertonie wurde angenommen bei einem systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder einem diastolischen Blutdruck ≥ 90 mmHg und/oder der Einnahme einer antihypertensiven Medikation (World Health Organisation, 2013). Als Übergewichtig wurden die Probanden eingestuft, bei denen der Körpermassenindex (body mass index, BMI) größer 25 kg/m² war (World Health Organisation, 1997).

2.3 Echokardiographie

Bei den echokardiographischen Untersuchungen kam ein auch in der klinischen Routinediagnostik gängiges Gerät (Sonos 4500 mit 2.0 - 4.0 MHz Schallkopf;

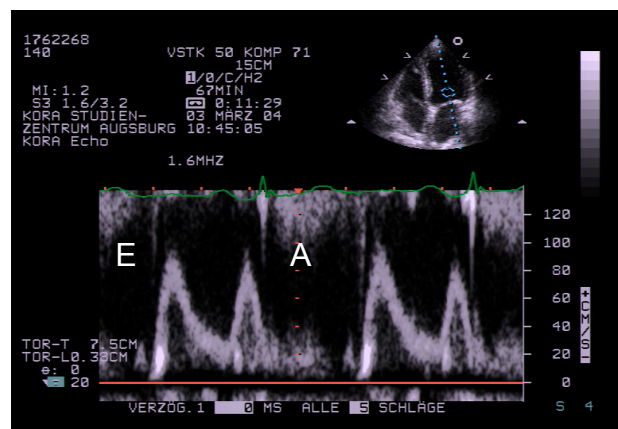
Philips Electronics; Eindhoven, Niederlande) zum Einsatz. Die Speicherung der Bilddaten erfolgte digital. Um die Variabilität der Untersuchungsqualität zu minimieren, erfolgten die echokardiographischen Untersuchungen nur durch einen Untersucher. Sowohl die echokardiographischen Untersuchungen selbst als auch die spätere Auswertung der Aufzeichnungen erfolgten nach einem standardisierten Protokoll.

2.4 Echokardiographische Parameter

Echokardiographische Diagnostik der diastolischen Funktionsstörung

Die Diagnose einer diastolischen Funktionsstörung ist komplex und kann echokardiographisch nur anhand von verschiedenen Parametern gestellt werden. Bei der Diagnostik von diastolischen Funktionsstörungen werden Veränderungen des transmitralen Blutstroms während der diastolischen Füllung ausgewertet. In der frühen Phase kommt es durch die Relaxation der Kammer zu einem linksventrikulärem Druckabfall mit folgender Öffnung der Mitralklappe und passivem Einstrom des Blutes aus dem linken Vorhof in die Kammer. Dieser Blutfluss kann echokardiographisch mittels Doppler-Verfahren analysiert werden (Abbildung 1). Da er in der frühen Phase der Diastole stattfindet, wird er als frühe E-Welle (early wave) bezeichnet. Durch die dann folgende Vorhofkontraktion kommt es zu einem zweiten transmitralen Blutstrom. Dieser stellt sich im transmitralen Flussprofil in Form der atrialen Welle (A-Welle) dar.

Abbildung 1:
Diastolisches Flussprofil
über der Mitralklappe
eines Gesunden



Die alleinige dopplersonographische Darstellung der E- und A-Welle führt auch den geübten Untersucher nicht zur Diagnose einer diastolischen Dysfunktion. Wie in Abbildung 1 gezeigt, ist die E-Welle bei einem herzgesunden Menschen größer als die A-Welle. Bei der diastolischen Funktionsstörung ist durch die gestörte Relaxation und durch die Zunahme der Kammersteifigkeit die Blutfüllung der Kammern gestört. Entsprechend verringert sich die Flussgeschwindigkeit und die Füllungszeit verlängert sich – die E-Welle wird flacher und breiter. Aufgrund der gestörten passiven Füllung des linken Ventrikels verbleibt am Ende dieser Phase mehr Blutvolumen im Atrium, welches dann im Rahmen der atrialen Kontraktion in den Ventrikel gepumpt wird. Sichtbar wird dies durch die erhöhte A-Welle. Die Veränderung des Flussprofil mit einem E/A-Verhältnis <1 wird als leichte frühdiastolische Relaxationsstörung beschrieben.

In höheren Krankheitsstadien kommt es durch die fortschreitende Ventrikelversteifung zu einem Druckanstieg in den Kammern und im Folgenden auch in den Vorhöfen. Die atriale Drucksteigerung führt zu einer Zunahme der frühen transmitralen Flussgeschwindigkeit, so dass das Flussprofil der E- und A-Welle in diesem Stadium der diastolischen Dysfunktion dem eines Gesunden ähnelt und man daher auch von einer Pseudonormalisierung des transmitralen Flussprofils spricht. Eine weitere Verschlechterung der ventrikulären Relaxation führt zu einer weiteren Steigerung der atrialen Drücke. Dadurch nimmt die Blutflussgeschwindigkeiten der E- Welle zu und das E/A-Verhältnis verändert sich zu Gunsten der E- Welle. Ein E/A-Verhältnis >2 spricht für ein restriktives Füllungsmuster und ist Ausdruck einer schweren diastolischen Funktionsstörung.

Betrachtet man das Verhältnis von E-Welle zu A-Welle in den jeweiligen Stadien einer diastolischen Funktionseinschränkung, ist dieses durch einen biphasischen Verlauf gekennzeichnet. Daher ist eine eindeutige Beschreibung der diastolischen Funktion anhand von diesem Parameter nicht möglich.

Zur vollständigen Beschreibung der diastolischen Funktion führt ein weiterer echokardiographischer Parameter. Moderne Echokardiographiegeräte bieten die Möglichkeit, neben den Blutflüssen auch die Bewegungsgeschwindigkeit von Gewebe mittels Gewebedoppler (tissue doppler imaging, TDI) zu messen.

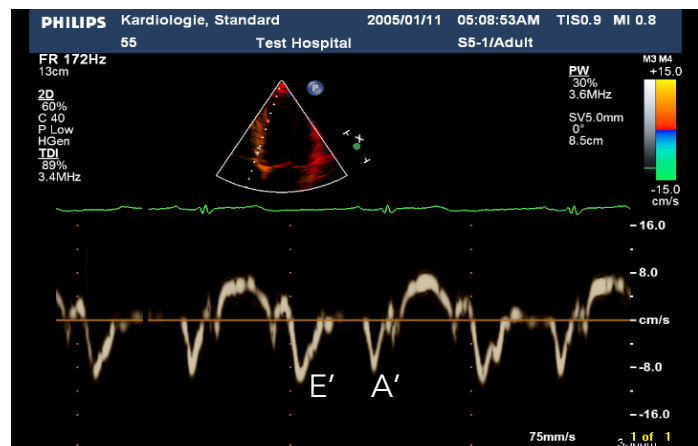


Abbildung 2:
 Gewebedoppler mit
 Ableitung der Gewebe-
 verformungsgeschwindig-
 keiten E' und A'

Die Verformungsgeschwindigkeit des Myokards während der diastolischen Entspannungsphase ist auf Höhe der AV-Ebene am höchsten und kann am Mitralklappenring gemessen werden (Abbildung 2). Analog zu der transmitralen Blutflussgeschwindigkeit E wird die Gewebeverformungsgeschwindigkeit in der frühen Diastole in Höhe der Mitralklappe E' oder auch Em genannt. E' ist eine Geschwindigkeit (cm/sec), die Auskunft über die linksventrikuläre Relaxationskinetik geben kann und durch das Alter beeinflusst wird. Bildet man einen Quotienten aus den beiden Geschwindigkeiten E und E' bleibt ein Index, der Aufschluss über den linksatrialen Füllungsdruck und damit über den linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdruck (LVEDP) geben kann.

Für diese Arbeit war es notwendig, einen echokardiographischen Parameter zu finden, der mit zunehmender Schwere der diastolischen Funktionsstörung nahezu linear ansteigt, um unterschiedliche Stadien der Erkrankung von einander abgrenzen zu können. Für den Parameter E/E' gilt dies in besonderem Maße. In vorangegangenen Studien konnte eine gute Korrelation mit dem invasiv gemessenem LVEDP nachgewiesen werden (Westermann, Kasner et al. 2008;

Nagueh, Kopelen et al. 1996). Er steigt bei zunehmender diastolischer Funktionseinschränkung linear an. In der klinischen Diagnostik wird ein E/E' Wert von über 15 als pathologisch eingestuft (McMurray, Adamopoulos et al. 2012). Durch Bildung von Quartilen der E/E' Werte ist es somit möglich, unterschiedliche Schweregrade zu differenzieren. In der Tabelle 1 sind die für diese spezifische Studienpopulation (n=918) gültigen Quartilen abgebildet. Alle in dieser Arbeit folgenden Verweise auf Quartile beziehen sich auf die in Tabelle 1 genannten Quartile mit der entsprechenden Teilnehmeranzahl.

Tabelle 1:

Quartileneinteilung der diastolischen linksventrikulären Funktion anhand von E/E'

E/E'	1. Quartil (n=230)	2. Quartil (n=230)	3. Quartil (n=230)	4. Quartil (n=228)
Frauen (n=483)	<8,1 (n=121)	8,1-9,8 (n=121)	9,8-11,6 (n=121)	>11,6 (n=120)
Männer (n=435)	<7,8 (n=109)	7,8-9,3 (n=109)	9,3-11,1 (n=109)	>11,1 (n=108)

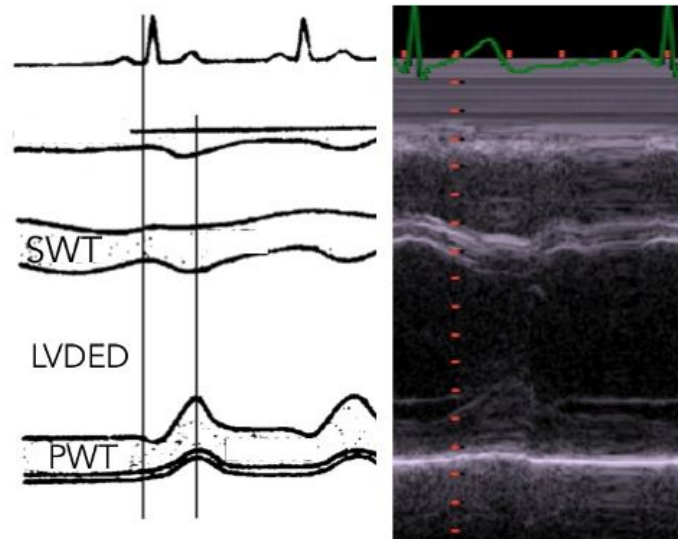
Linksventrikuläre und linksatriale Geometrie

Die Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen (LVDED) und des endsystolischen (LVDES) Diameters sowie der septalen (SWT) und posterioren (PWT) Wanddicken erfolgte nach den Richtlinien der „American Society of Echocardiography“ im M-Mode (Lang, Bierig et al. 2005).

Linksventrikuläre Wanddicke

Als linksventrikuläre Wanddicke wurde die Summe aus der Dicke des intraventrikulären Septums (SWT) in mm und der Dicke der Hinterwand (PWT) in mm angegeben. Beide Messpunkte wurden jeweils zu Beginn des QRS Komplexes am Übergang der Mitralsegelspitzen zu den Chordafäden in der parasternalen Langachse im M-Mode gemessen (Abbildung 3) (Lang, Bierig et al. 2005).

Abbildung 3:
M-Mode, parasternal lange
Achse mit Darstellung der
Wanddicken



Linksventrikuläre Masse (LVM) in Gram [g]

Aus der Dicke von Septum (SWT) und Hinterwand (PWT) sowie dem enddiastolischen Durchmesser des linken Ventrikels (LVDED) (Abbildung. 3) kann die linksventrikuläre Masse anhand der Formel von Devereux und Reichek näherungsweise berechnet werden (Devereux et al. 1986):

$$\text{LVM [g]} = 0,8 \times (1,04 \times \{[\text{LVDED} + \text{SWT} + \text{PWT}]^3 - [\text{LVDED}]^3\}) + 0,6 \text{ g.}$$

Linksventrikulärer Massenindex (LVMI) [g/m^{2,7}]

Da die linksventrikuläre Masse neben Alter und kardiovaskulären Risikofaktoren auch wesentlich von der Statur des einzelnen Probanden beeinflusst wird, ist die Berechnung des linksventrikulären Massenindex (LVMI) notwendig. Er wird nach folgender Formel ermittelt:

$$\text{LVMI [g/m}^{2,7}] = \text{LVM/Größe}^{2,7}$$

Diese Indexierung sorgt für eine Linearisierung der Relation zwischen linksventrikulärer Masse und Körpergröße. Im Gegensatz zu einer Indexierung zur Körperoberfläche kann so der Einfluss von Körpergewicht auf die linksventrikuläre Geometrie besser abgebildet werden (de Simone, Devereux et al. 1998).

Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH)

Eine linksventrikuläre Hypertrophie wurde definiert als ein $\text{LVMI} > 44\text{g}/\text{m}^{2,7}$ bei Frauen und ein $\text{LVMI} > 48\text{g}/\text{m}^{2,7}$ bei Männern (Lang, Bierig et al. 2005).

Linksatriales Volumen (LAV) in Milliliter [ml]

Das linksatriale Volumen wurde endsystolisch mittels Planimetrie im Vierkammerblick bestimmt (Abbildung 4) (Kuecherer, Muiudeen et al. 1990).

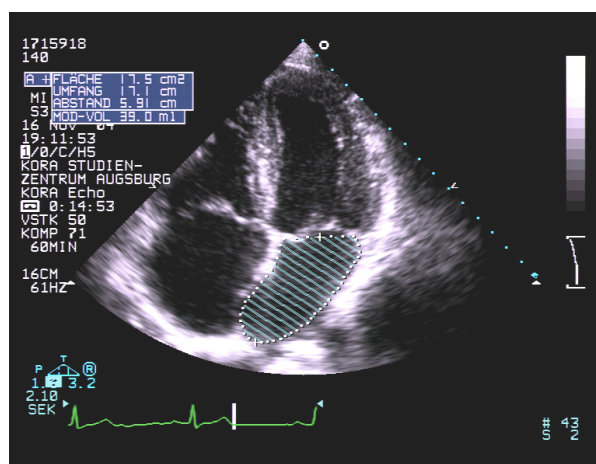


Abbildung 4:

apikaler Vierkammerblick mit Darstellung des linksatrialen Volumens

Linksatrialer Volumen Index (LAVI) [ml/m]

Auch das linksatriale Volumen wird ins Verhältnis zur Körpergröße gesetzt.

Linksatriale Dilatation (LAD)

Eine linksatriale Dilatation ist definiert als $\text{LAVI} > 35,7\text{ ml}/\text{m}$ bei Männern und als $\text{LAVI} > 33,7\text{ ml}/\text{m}$ bei Frauen (Stritzke et al. 2009).

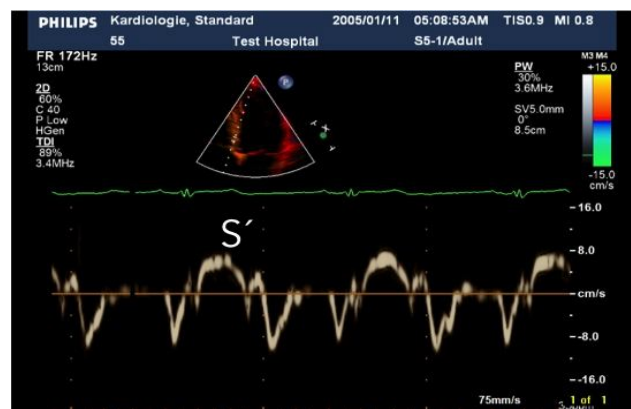
Echokardiographische Parameter der systolischen linksventrikulären Funktion

Maximale longitudinale Gewebegeschwindigkeit S' [cm/s]

Der Wert S' wird mittels Gewebedoppler im Vierkammerblick im Mitralklappenannulus gemessen (Abbildung 5). Er spiegelt die maximale longitudinale Geschwindigkeit der Gewebebewegung in cm/s während der Systole wider. In der Studie von Park konnte eine signifikante Korrelation zwischen der systolischen linksventrikulären Funktion und der maximalen longitudinalen Gewebegeschwindigkeit S' im Bereich des Mitralklappenannulus gezeigt werden (Park et al.). Im Gegensatz zur planimetrisch bestimmten Ejektionsfraktion (EF) lässt sich die maximale longitudinale Gewebegeschwindigkeit standardisiert bestimmen und weist daher eine geringere Schwankungsbreite auf. Sie ist in der Lage, auch geringe Einschränkungen der systolischen Funktion sicher zu detektieren.

Abbildung 5:

Maximale longitudinale Gewebegeschwindigkeit S' im Bereich des septalen Mitralklappenannulus



Longitudinale Verkürzungsgeschwindigkeit des linken Ventrikels (LFSV) [cm/s]

Die longitudinale Verkürzungsgeschwindigkeit des linken Ventrikels (longitudinal fractional shortening Velocity, LFSV) wird berechnet aus der Differenz des linksventrikulären longitudinalen diastolischen Diameters (LVLDd) und des linksventrikulären longitudinalen systolischen Diameters (LVLDs) im Verhältnis zur Dauer der Ejektionszeit (Ejection Time, ET) (Abbildung 6). Dieser Parameter gibt die durchschnittliche Gewebegeschwindigkeit in der longitudinalen Achse während der Systole wider und wurde aus der Simpson-Messung im Vierkammerblick bestimmt.

$$\text{LFSV} = \frac{\text{LVLDd} - \text{LVLDs}}{\text{ET}}$$

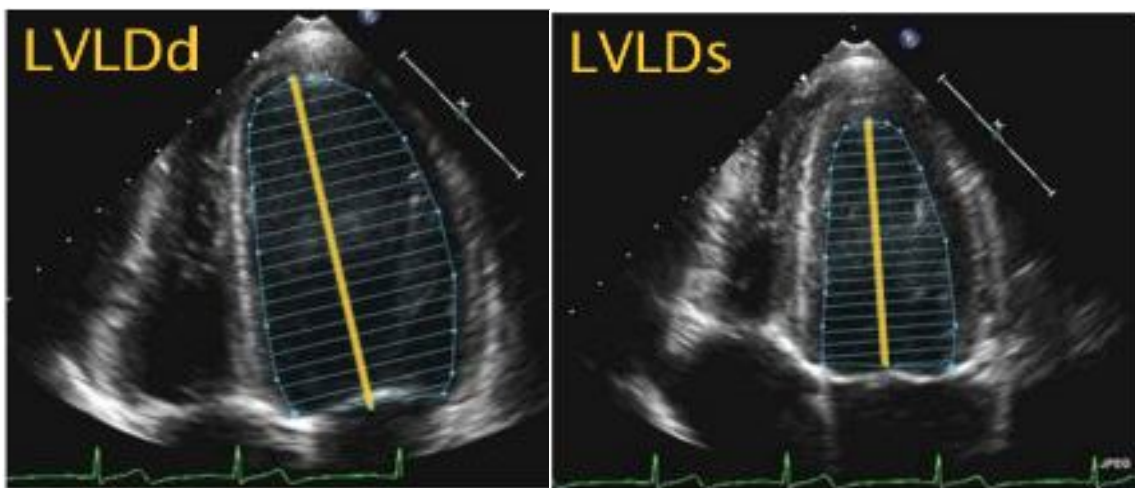


Abbildung 6:

Apikaler Vierkammerblick mit Darstellung der longitudinalen Diameter während der Diastole und der Systole

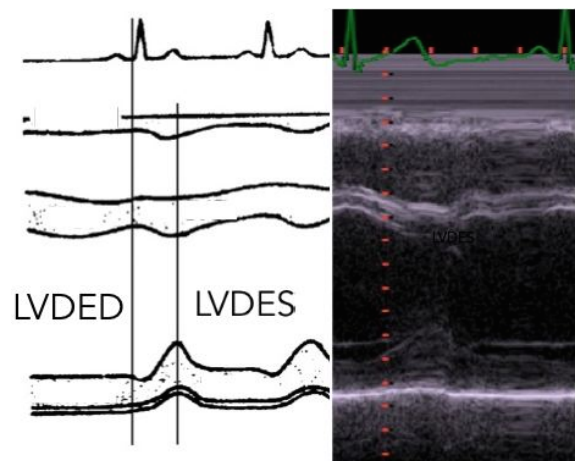
Zirkumferenzielle Verkürzungsgeschwindigkeit des linken Ventrikels (CFSV) in cm/s

Die zirkumferenzielle Verkürzungsgeschwindigkeit des linken Ventrikels (circumferential fractional shortening velocity, CFSV) wird berechnet aus der Differenz des linksventrikulären zirkumferenziellen diastolischen Diameters (LVDED) und des linksventrikulären zirkumferenziellen systolischen Diameters (LVDES) (Abbildung 7) geteilt durch die Dauer der Ejektionszeit. Dieser Parameter gibt die durchschnittliche Gewebegeschwindigkeit in der zirkumferenziellen Achse während der Systole wieder und wird im M-Mode ermittelt.

$$\text{CFSV} = \frac{\text{LVDED} - \text{LVDES}}{\text{ET}}$$

Abbildung. 7:

M-Mode, parasternal lange Achse, mit Darstellung der zirkumferenziellen Diameter während der Diastole und der Systole



2.5 Statistische Methoden

Der Vergleich der klinischen Charakteristika zwischen den Quartilen erfolgte unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests für kategorielle bzw. des ANOVA-Tests für kontinuierliche Variablen. Der Vergleich der verschiedenen Parameter der systolischen Funktion, respektive des linksatrialen Volumenindex erfolgte durch Kalkulation mittels linearer Regressionsanalyse. Es wurde adjustiert für Geschlecht und Herzfrequenz.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Programm SPSS in der Version 19 für „Macintosh“. Als signifikant wurden Berechnungen angenommen, bei denen der p-Wert $< 0,05$ war.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika

Die klinischen Charakteristika aufgegliedert nach den Quartilen der diastolischen Funktion sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt. Die Mittelwerte für das Körpergewicht, den Körpermassenindex (BMI), das Alter und den systolischen sowie diastolischen Blutdruck nehmen vom ersten bis zum vierten Quartil signifikant zu. Darüber hinaus steigt der Anteil an Probanden mit arterieller Hypertonie, antihypertensiver Medikation, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus und Adipositas vom ersten bis zum vierten Quartil signifikant an.

Tabelle 2:
Auswertung der klinischen Charakteristika

	E/E' 1. Quartil	E/E' 2. Quartil	E/E' 3. Quartil	E/E' 4. Quartil	p-Wert
Anteil Frauen [%]	52,6	52,6	52,6	52,8	1,000
Alter in Jahren	48,6	56,2	59,9	65,8	<0,001
Gewicht [kg]	73,4	77,1	78,8	79,9	<0,001
Körpermassenindex (BMI) [kg/m ²]	25,1	26,9	27,9	28,8	<0,001
Systolischer Blutdruck [mmHg]	120,7	129,1	134,9	140,3	<0,001
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	79,0	82,6	84,5	83,8	<0,001

p-Werte (ANOVA) für den Vergleich der Quartilen

Tabelle 3:
Auswertung Interview und Untersuchung

	E/E'	E/E'	E/E'	E/E'	p-Wert
	1. Quartil	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil	
Anteil Probanden mit arterieller Hypertonie [%] ¹	25,7%	47,8%	60,2%	79,8%	<0,001
Anteil Probanden mit antihypertensiver Medikation [%]	10,9%	22,4%	34,7%	59,3%	<0,001
Anteil Probanden mit Übergewicht [%] ²	46,4%	67,7%	75,7%	84,6%	<0,001
Anteil Probanden mit Diabetes mellitus [%] ³	0,9%	3,3%	8,8%	11,5%	<0,001
Anteil Probanden mit Herz-Kreislauf-erkrankungen [%] ⁴	2,0%	2,9%	3,6%	10,2%	<0,001

p-Werte (χ^2) für den Vergleich der Quartile. ¹Arterielle Hypertonie definiert als Blutdruck systolisch >140 mmHg, diastolisch >90 mmHg oder antihypertensive Medikation. ²Übergewicht definiert als BMI >25kg/m². ³Selbstangabe im Fragebogen. ⁴Schlaganfall oder Myokardinfarkt in der Vorgeschichte.

3.2 Linksventrikuläre und linksatriale Geometrie

Nachfolgend werden die echokardiographischen Parameter der linksventrikulären und linksatrialen Geometrie mit Zunahme der diastolischen Funktionsstörung verglichen (Tabelle 4). Die linksventrikuläre Wanddicke und die linksventrikuläre Masse sowie der sich daraus errechnende Massenindex nehmen mit steigender

diastolischer Funktionseinschränkung signifikant zu. Auch die Prävalenz der linksventrikulären Hypertrophie nimmt mit höheren Quartilen des E/E' Verhältnisses signifikant zu. Die zunehmende diastolische Dysfunktion führt über eine steigende Druckbelastung auch zu einem linksatrialen Remodeling. Erkennbar wird dies durch die zunehmenden linksatrialen Volumina und die steigende Prävalenz einer linksatrialen Dilatation.

Tabelle 4:
Linksventrikuläre und linksatriale Geometrie

	E/E'	E/E'	E/E'	E/E'	p-Wert
	1. Quartil	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil	
Wanddicke [mm] ¹	17,8	18,7	19,7	20,6	<0,001
Linksventrikuläre Masse [g]	153,2	163,3	176,7	186,7	<0,001
Linksventrikulärer Massenindex [g/m ^{2,7}]	35,9	39,2	43,5	47,0	<0,001
Linksventrikuläre Hypertrophie [%]	12,4	16,6	33,4	47,3	<0,001
Linksatriales Volumen (ml)	40,7	44,3	48,8	56,9	<0,001
Linksatrialer Volumenindex [ml/m]	23,7	26,2	29,0	34,2	<0,001
Linksatriale Dilatation [%]	9,8	18,4	28,9	41,7	<0,001

¹Interventrikuläre Septumdicke + Myokardhinterwanddicke. P-Wert (ANOVA) für kontinuierliche, χ^2 für kategorielle Variablen.

3.3 Systolische linksventrikuläre Funktion

Um die Assoziationen zwischen diastolischer und systolischer Funktion genauer zu analysieren, wurden verschiedene echokardiographische Parameter der systolischen linksventrikulären Funktion bestimmt.

Maximale longitudinale linksventrikuläre Gewebegeschwindigkeit S'

Die maximale longitudinale Gewebegeschwindigkeit S' nimmt vom ersten bis zum vierten Quartil signifikant ab (Diagramm 1).

Während bei Frauen ein kontinuierlicher, in seiner Deutlichkeit durchgehend signifikanter Rückgang der Geschwindigkeit nachweisbar ist, fällt S' bei Männern erst im vierten Quartil signifikant ab (Diagramm 2).

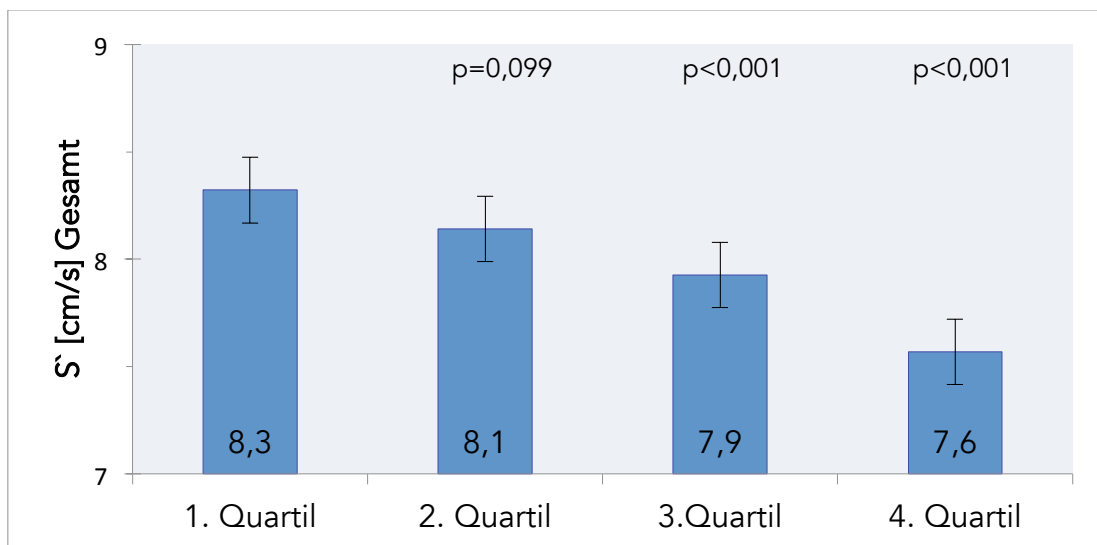


Diagramm 1: Maximale longitudinale Gewebegeschwindigkeit S' für Männer und Frauen. Die adjustierten Mittelwerte wurden mittels linearer Regressionsanalyse bestimmt. Adjustiert wurde für Geschlecht und Herzfrequenz. P-Werte für den Vergleich mit dem ersten Quartil.

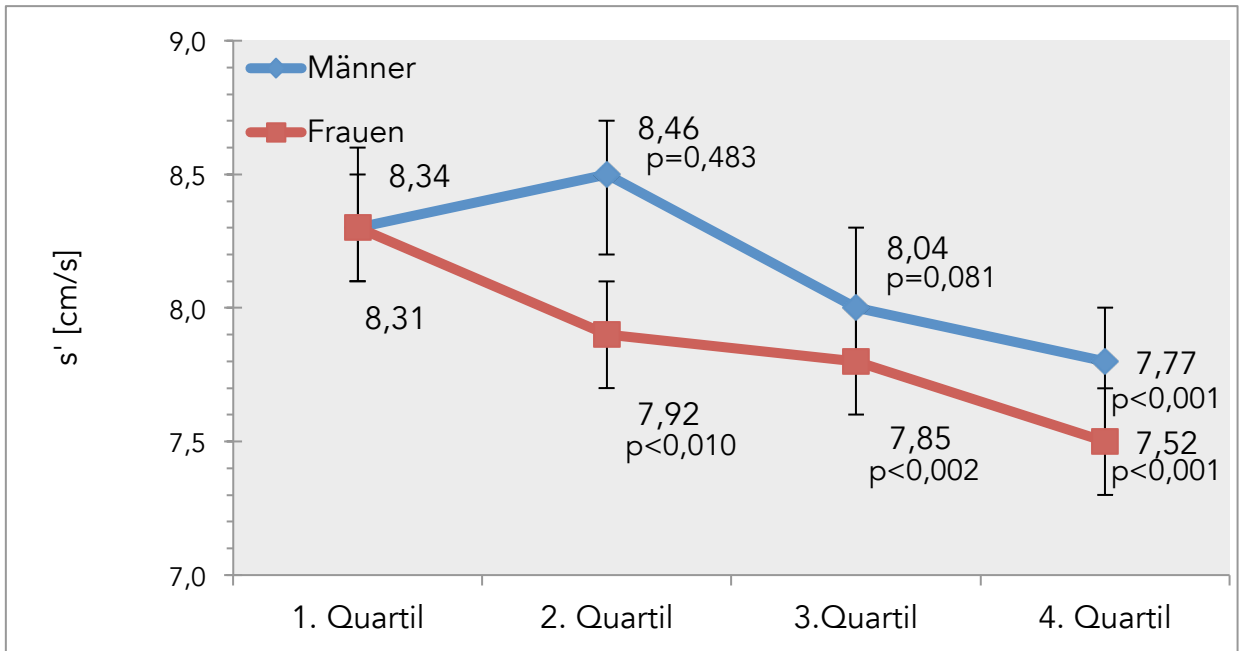


Diagramm 2: Maximale longitudinale Gewebegeschwindigkeit S' nach Geschlechtern getrennt. Die adjustierten Mittelwerte wurden mittels linearer Regressionsanalyse bestimmt. Adjustiert wurde für die Herzfrequenz. P-Werte für den Vergleich mit dem ersten Quartil.

Durchschnittliche linksventrikuläre longitudinale Verkürzungsgeschwindigkeit (LFSV)

Die durchschnittliche longitudinale Verkürzungsgeschwindigkeit nimmt numerisch vom ersten Quartil bis zum vierten Quartil stetig ab, der Rückgang der Geschwindigkeit ist jedoch erst ab dem dritten Quartil signifikant (Diagramm 3).

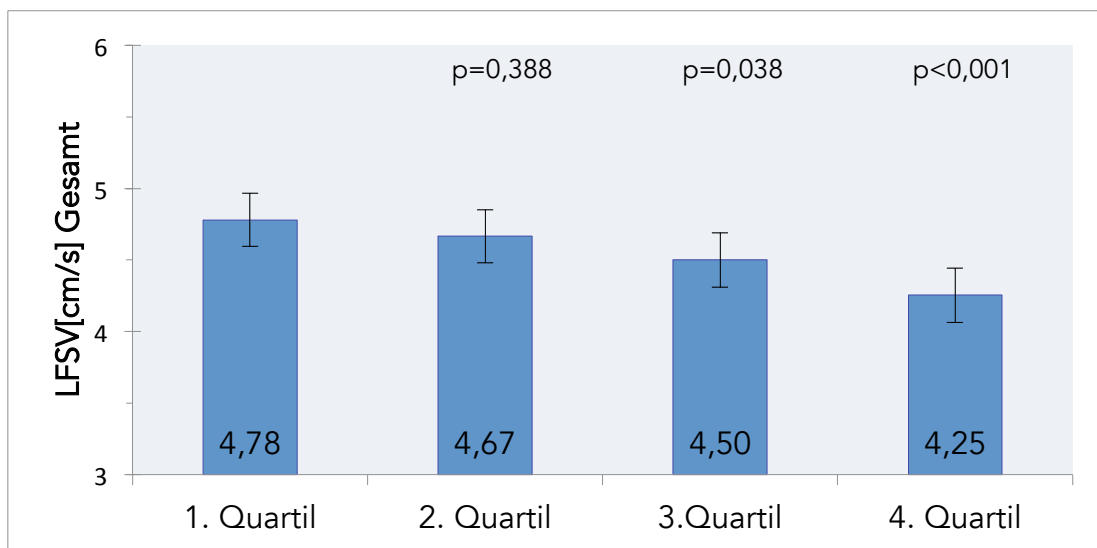


Diagramm 3: Longitudinale Verkürzungsgeschwindigkeit (LFSV) für Männer und Frauen. Die adjustierten Mittelwerte wurden mittels linearer Regressionsanalyse bestimmt. Adjustiert wurde für Geschlecht und Herzfrequenz. P-Werte für den Vergleich mit dem ersten Quartil.

Betrachtet man die durchschnittliche longitudinale Geschwindigkeit LFSV nach Geschlechtern getrennt, ergibt sich ein ähnlicher Kurvenverlauf wie bei der maximalen Gewebegeschwindigkeit S' . LFSV fällt bei Frauen kontinuierlich ab. Im Gegensatz hierzu bleibt sie bei Männern zunächst konstant und nimmt erst im vierten Quartil signifikant ab (Diagramm 4).

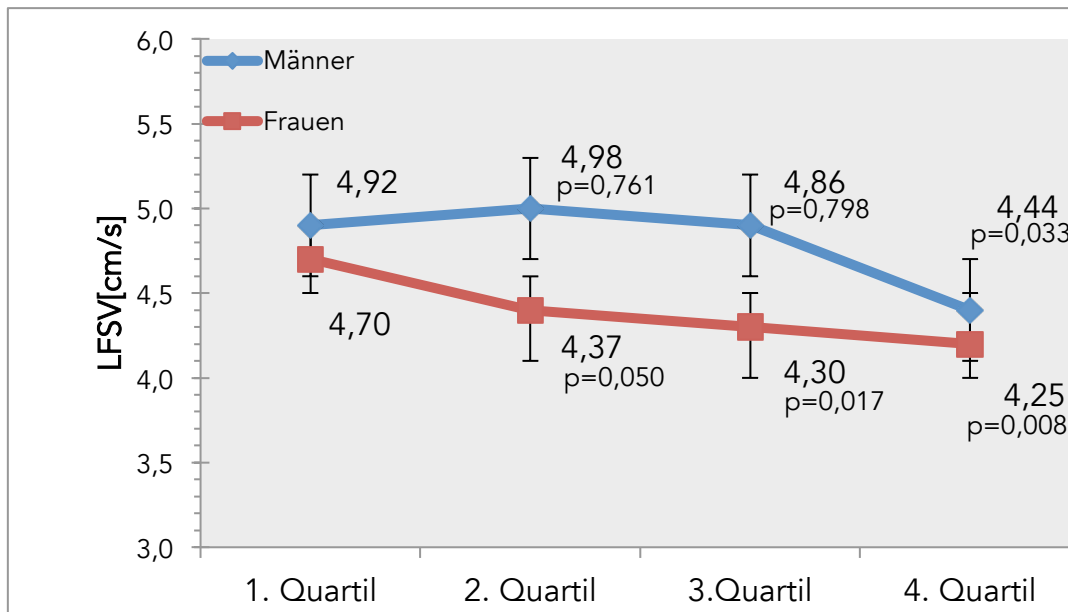


Diagramm 4: Longitudinale Verkürzungsgeschwindigkeit (LFSV) nach Geschlechtern getrennt. Die adjustierten Mittelwerte wurden mittels linearer Regressionsanalyse bestimmt. Adjustiert wurde für die Herzfrequenz. P-Werte für den Vergleich mit dem ersten Quartil.

Durchschnittliche linksventrikuläre zirkumferenzielle Verkürzungsgeschwindigkeit (CFSV)

Die durchschnittliche zirkumferenzielle Verkürzungsgeschwindigkeit CFSV nimmt im Gegensatz zur LFSV und zu S' vom ersten zum dritten Quartil signifikant zu. Im vierten Quartil fällt die Geschwindigkeit geringfügig ab. Ein signifikanter Unterschied zum ersten Quartil ist nicht nachweisbar (Diagramm 5).

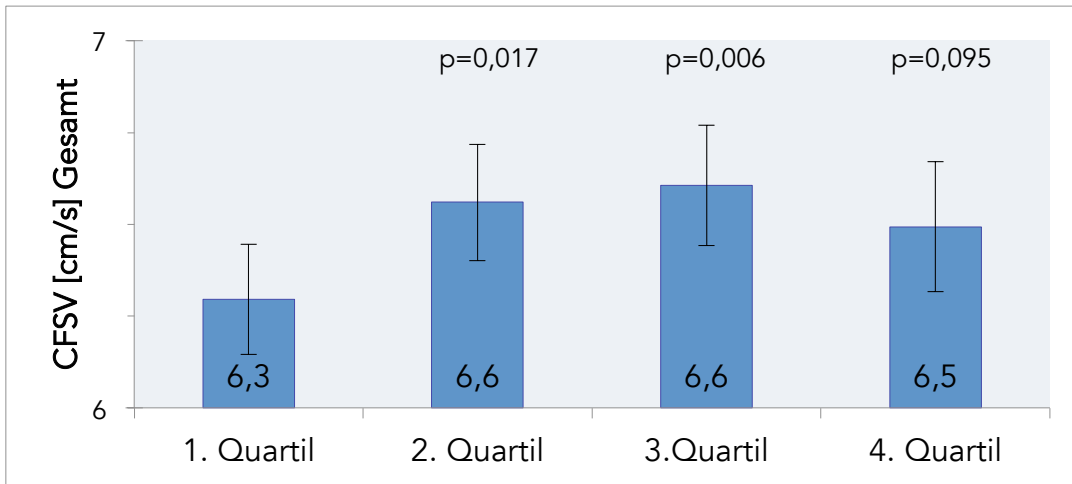


Diagramm 5: Durchschnittliche linksventrikuläre zirkumferenzielle Verkürzungsgeschwindigkeit (CFSV) für Männer und Frauen. Die adjustierten Mittelwerte wurden mittels linearer Regressionsanalyse bestimmt. Adjustiert wurde für Geschlecht und Herzfrequenz. P-Werte für den Vergleich mit dem ersten Quartil.

Bei der geschlechtsaufgeteilten Darstellung verhalten sich die Kurvenverläufe von Männern und Frauen sehr ähnlich. Hier steigen die Messwerte numerisch vom ersten zum dritten Quartil an, um dann im vierten Quartil auf einen Wert zwischen erstem und zweitem Quartil abzufallen. Diese Unterschiede erreichen jedoch nicht das Signifikanzniveau (Diagramm 6).

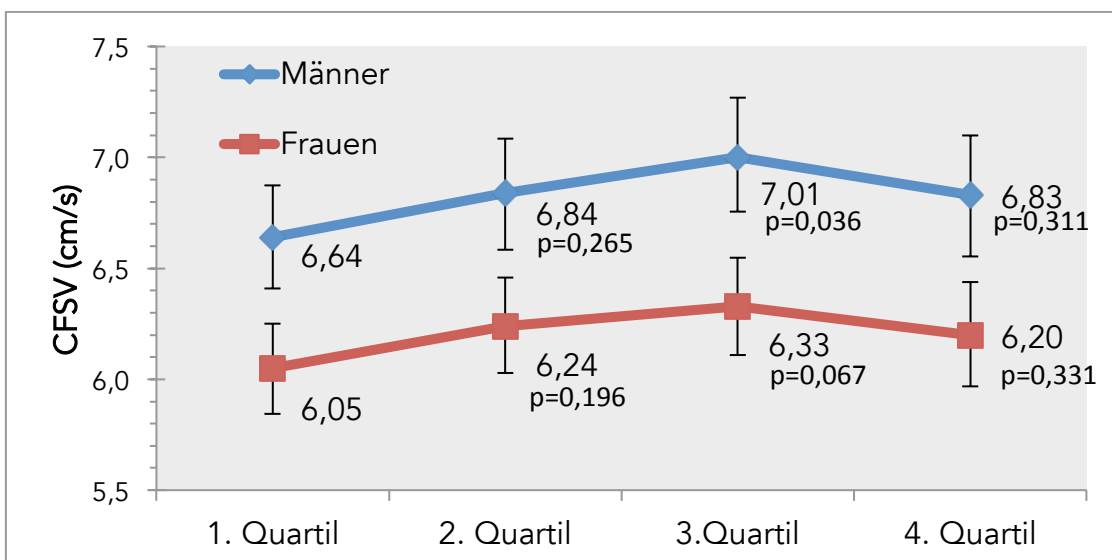


Diagramm 6: Durchschnittliche linksventrikuläre zirkumferenzielle Verkürzungsgeschwindigkeit (CFSV) nach Geschlechtern getrennt. Die adjustierten Mittelwerte wurden mittels linearer Regressionsanalyse bestimmt. Adjustiert wurde für Herzfrequenz. P-Werte für den Vergleich mit dem ersten Quartil.

Quotient aus zirkumferenzieller und longitudinaler Verkürzungsgeschwindigkeit:

Der Quotient aus zirkumferenzieller und longitudinaler Geschwindigkeit wird im folgenden Diagramm dargestellt (Diagramm 7). Er steigt numerisch vom ersten bis zum vierten Quartil an, überschreitet jedoch erst im vierten Quartil das Signifikanzniveau.

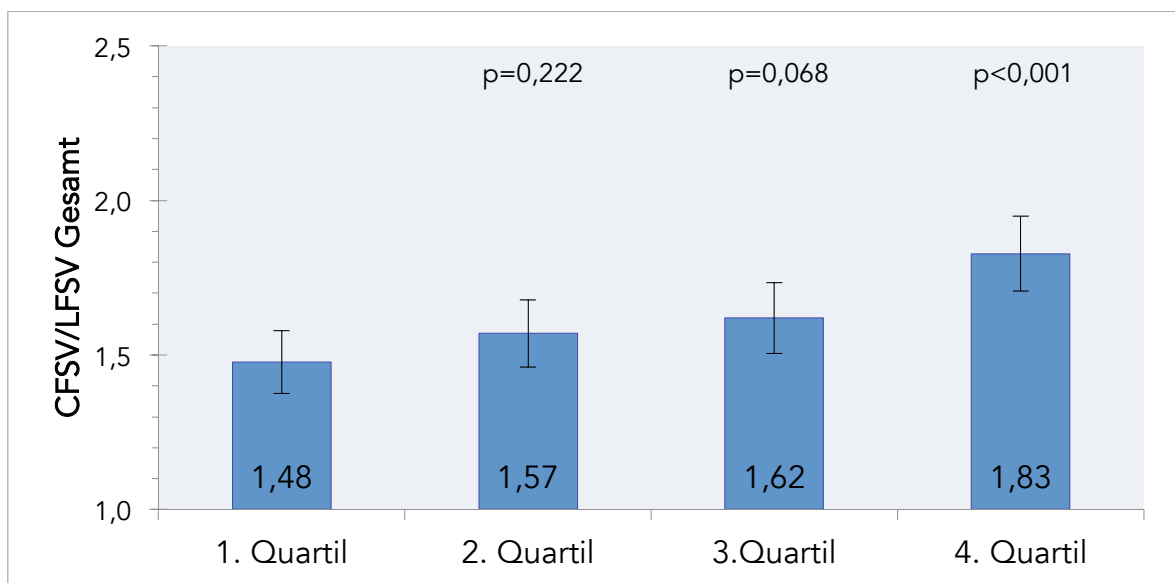


Diagramm 7: Durchschnittliche zirkumferenzielle Verkürzungsgeschwindigkeit (CFSV) im Verhältnis zur durchschnittlichen longitudinalen Verkürzungsgeschwindigkeit (LFSV) für Männer und Frauen. Die adjustierten Mittelwerte wurden mittels linearer Regressionsanalyse bestimmt. Adjustiert wurde für Geschlecht und Herzfrequenz. P-Werte für den Vergleich mit dem ersten Quartil.

Betrachtet man den Verlauf der Quartilen nach Geschlechtern getrennt (Diagramm 8), so zeigt sich der Kurvenverlauf bei den Männern bis zum dritten Quartil recht statisch und erst im vierten Quartil signifikant steigend. Im Gegensatz dazu kommt es bei den Frauen vom ersten zum zweiten Quartil zum stärksten Anstieg und im Anschluss daran zu einem eher statischen Verlauf.

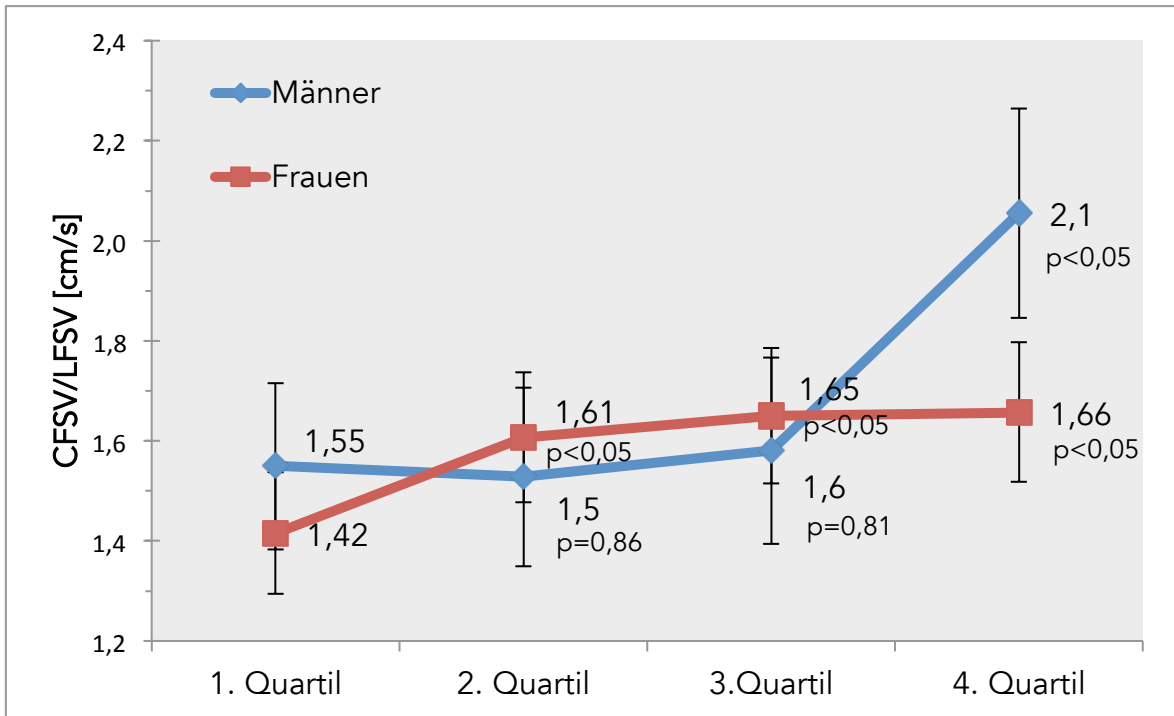


Diagramm 8: Durchschnittliche zirkumferenzielle Verkürzungsgeschwindigkeit (CFSV) im Verhältnis zur durchschnittlichen longitudinalen Verkürzungsgeschwindigkeit (LFSV), nach Geschlecht getrennt. Die adjustierten Mittelwerte wurden mittels linearer Regressionsanalyse bestimmt. Adjustiert wurde für Herzfrequenz. P-Werte für den Vergleich mit dem ersten Quartil.

4 Diskussion

Anhand der aus einer großen bevölkerungsbasierten Studie gewonnenen Daten können wir zeigen, dass eine schlechtere diastolische Funktion signifikant assoziiert ist mit höherem Lebensalter, arterieller Hypertonie, Übergewicht und Diabetes mellitus. Die daraus resultierenden hämodynamischen Anforderungen führen zu einem beschleunigten linksventrikulären Remodeling, welches gekennzeichnet ist durch eine zunehmende Prävalenz von linksventrikulärer Hypertrophie und linksatrialer Dilatation. Trotz erhaltener globaler systolischer Pumpfunktion fanden sich mit zunehmender diastolischer Dysfunktion auch Zeichen einer eingeschränkten longitudinalen systolischen Kontraktilität. Interessanterweise war dieser Effekt bei Frauen ausgeprägter als bei Männern.

4.1 Prädiktoren der diastolischen Dysfunktion

Die Ergebnisse in der hier dargestellten repräsentativen Stichprobe zeigen, dass Einschränkungen in der diastolischen Funktionsfähigkeit assoziiert sind mit höherem Lebensalter, erhöhtem diastolischen und systolischen Blutdruck, höherem Körpergewicht und Diabetes mellitus.

Der Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter und abfallender diastolischer Funktion wurde auch in anderen Arbeiten beobachtet (Zile, Brutsaert 2002; Fujimoto, Hastings 2012). Zile beschreibt die Prävalenz einer diastolischen Herzinsuffizienz mit 15% bei Menschen die jünger als 50 Jahre sind und eine Prävalenz von 50% bei Menschen die über 70 Jahre alt sind. Die Ergebnisse entstanden durch das Zusammenführen von Ergebnissen aus mehreren getrennt voneinander durchgeführten Studien.

Fujimoto führte an 70 gesunden Probanden, stratifiziert nach Alter in vier Gruppen, Rechtsherzkatheteruntersuchungen durch. Obwohl alle Probanden

gesund waren, war die Dehnbarkeit der Ventrikel bei der Gruppe der jüngsten Probanden deutlich höher als bei der Gruppe der älteren Probanden.

Die natürlichen Alterungsprozesse des Herzens scheinen eine diastolische Funktionseinschränkung demnach zu begünstigen. Wie bereits erwähnt, kommt es mit zunehmenden Alter zu einer Zunahme des kollagenen Netzwerks, welches die passive Dehnbarkeit des Herzmuskels herabsetzt (Borbely, van der Velden et al. 2005). Darüber hinaus zeigen sich auch qualitative Veränderungen mit vermehrter Bildung des steiferen Kollagen Typ I anstatt des elastischen Kollagen Typ III (Nguyen, Hall et al. 2001; Xu, Arenas et al. 2003).

Die steigenden Werte für den diastolischen wie auch systolischen Blutdruck bei höheren Stadien der diastolischen Dysfunktion decken sich mit den Ergebnissen von Klapholz und Baessler (Klapholz, Maurer et al. 2004; Fischer, Baessler et al. 2003). Klapholz untersuchte die Komorbiditäten von 619 Patienten. Die Patienten waren alle stationär aufgenommen worden aufgrund einer Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion. Bei 78% der untersuchten Patienten konnte ein Hypertonus festgestellt werden.

In Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe konnten wir bereits zeigen, dass Probanden mit einer diastolischen Funktionseinschränkung im Vergleich zu Probanden mit normalen diastolischen Füllungseigenschaften eine signifikant erhöhte Prävalenz einer arteriellen Hypertonie aufwiesen (47,5% versus 32%; $p < 0,01$) (Fischer, Baessler et al. 2003).

Betrachtet man den BMI, so sieht man einen stetigen Anstieg mit zunehmender Einschränkung der diastolischen Funktion. Die Probanden des vierten Quartils sind im Durchschnitt mehr als sechs Kilogramm schwerer als die Probanden des ersten Quartils. Ein erhöhter BMI ist auch assoziiert mit einem erhöhten Blutdruck (Dua, Bhuker et al. 2014). Dieser ist notwendig um die größere Masse an

Fettgewebe suffizient zu perfundieren. Ein erhöhter BMI ist aber auch ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer Herzinsuffizienz. Im Rahmen der Framinghamstudie konnte gezeigt werden, dass allein Fettleibigkeit, definiert als ein BMI $>30 \text{ kg/m}^2$, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Herzinsuffizienz im Vergleich zu Normalgewichtigen (BMI 18,5-24,9) verdoppelt (Kenchiah, Evans et al. 2002).

Die Prävalenz eines Diabetes mellitus Typ 2 korreliert ebenfalls stark mit der diastolischen Funktion. Fonseca untersuchte bei 59 herzgesunden Probanden die diastolische Verformungsgeschwindigkeit mittels Kardio-MRT (Fonseca, Dissanayake et al. 2004). Von den 59 Probanden hatten 28 der Probanden einen Diabetes mellitus, die gesunde Kontrollgruppe bestand aus 31 Probanden. Die diastolische Verformungsgeschwindigkeit war bei den Probanden mit Diabetes mellitus um mehr als 30% reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe.

4.2 Diastolische Dysfunktion und kardiales Remodeling

Im Rahmen der diastolischen Funktionseinschränkung kommt es zu einem nachweisbarem kardialen Remodeling. Der linke Ventrikel nimmt an Muskelmasse im Sinne einer Hypertrophie zu und der linke Vorhof wird zunehmend gedehnt im Sinne einer Dilatation.

In einer Studie von Klapholz wurde bei 619 Patienten mit einer manifesten diastolischen Dysfunktion, definiert als Patienten mit einer Ejektionsfraktion größer oder gleich 50% und Zeichen oder Symptomen einer Herzinsuffizienz, das signifikant häufigere Auftreten einer linksventrikulären Hypertrophie beobachtet. Bei 82% der untersuchten Patienten mit Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion wurde eine linksventrikuläre Hypertrophie nachgewiesen (Klapholz, Maurer et al. 2004).

In unserer Studie hatte nahezu die Hälfte der Probanden im vierten Quartil eine linksventrikuläre Hypertrophie. Umbauprozesse des linken Ventrikels sind also bereits in einem sehr frühen, noch subklinischen Stadium der diastolischen Funktionseinschränkung nachzuweisen.

Veränderungen des linken Vorhofs sind parallel dazu ebenfalls früh messbar. Bei mehr als einem Drittel der Probanden aus der Gruppe mit der schlechtesten diastolischen Funktion wurde eine linksatriale Dilatation nachgewiesen. Die von Pritchett 2005 beschriebene Zunahme des linksatrialen Volumenindex bei zunehmender diastolischer Dysfunktion deckt sich mit diesen Ergebnissen (Pritchett, Mahoney et al. 2005). In der Studie von Pritchett wurde in einer populationsbasierten epidemiologischen Studie die Medizinischen Daten von 2042 Probanden in Hinsicht auf den linksatrialen Volumenindex und die Schwere der diastolischen Funktionseinschränkung ausgewertet. Bei höhergradiger diastolischer Dysfunktion war der linksatriale Volumenindex nahezu verdoppelt im Vergleich zu den Werten bei normaler diastolischer Funktion.

4.3 Systolische Funktion bei diastolischer Dysfunktion

Trotz der erheblichen Bedeutung der Herzinsuffizienz, die bedingt ist durch ihre hohe Prävalenz von bis zu 2.5%, besteht noch keine Einigkeit über das genaue Wechselspiel der einzelnen pathomechanischen Bestandteile der Erkrankung (Redfield, Jacobsen et al. 2003). Eine Fragestellung dieser Arbeit ist daher, ob es bereits in einem präklinischen Stadium der diastolischen Funktionseinschränkung zu Veränderungen der systolischen Funktion kommt.

Da echokardiographische Parameter häufig große Varianzen aufweisen, werden verschiedene echokardiographische Messverfahren angewendet. Folgende Messwerte zur Bestimmung der systolischen linksventrikulären Funktion wurden erhoben: Die maximale longitudinale Gewebeschwindigkeit S' , die

durchschnittliche longitudinale Verkürzungsgeschwindigkeit (LFSV) und die durchschnittliche zirkumferenzielle Verkürzungsgeschwindigkeit (CFSV). S' und durchschnittliche linksventrikuläre longitudinale Verkürzungsgeschwindigkeit (LFSV) -als Parameter der longitudinalen Kontraktilität- nehmen mit zunehmender diastolischer Funktionsstörung signifikant ab. Gegenläufig dazu kommt es zu einer Zunahme der zirkumferenziellen Geschwindigkeit CFSV.

In den drei Untersuchungen von Yu, Bruch und Vinereanu wird eine verminderte longitudinale systolische Funktion bei diastolischer Dysfunktion beschrieben (Yu, Lin et al. 2002, Bruch, Gradaus et al. 2003, Vinereanu, Nicolaidis et al. 2005). Der am häufigsten untersuchte Parameter ist die maximale Kontraktionsgeschwindigkeit S', die bekanntermaßen mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion korreliert (Park et al. 2010).

In der Studie von Yu wurden insgesamt 339 Patienten echokardiographisch untersucht, davon hatten 92 eine systolische Herzinsuffizienz, 73 eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, 68 eine asymptotische diastolische Dysfunktion und 106 fungierten als kardial gesunde Kontrollgruppe. S' war bei Probanden mit systolischer Herzinsuffizienz am stärksten reduziert, gefolgt von der Gruppe mit diastolischer Herzinsuffizienz (3,3 +/- 1,0 cm/s versus 4,6 +/- 1,3 cm/s; $p < 0,001$). Auch die Gruppe mit isolierter diastolischer Dysfunktion zeigte im Vergleich zu der Kontrollgruppe reduzierte Werte für S' (5,4 +/- 1,0 versus 6,3 +/- 1,0 cm/s; $p < 0,001$).

In der Arbeit von Bruch wurden drei Subgruppen gebildet (je n=35-36): Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz - in dieser Arbeit definiert als Ejektionsfraktion >45% und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz-, Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz sowie eine gesunde Kontrollgruppe. Bezüglich S' hatten die Untersuchten mit einer systolischen Herzinsuffizienz analog zu der Untersuchung von Yu die am stärksten reduzierten Werte (5,0 +/- 0,7 cm/sec) und die Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz signifikant verringerte Geschwindigkeiten

im Vergleich zu der Kontrollgruppe (7,1 +/- 1,2 cm/s versus 9,0 +/- 1,2 cm/s; $p < 0,05$).

Auch Vinereanu stellte fest, dass sowohl bei symptomatischer als auch bei asymptomatischer diastolischer Dysfunktion S' im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe verlangsamt ist. Dazu wurden insgesamt 130 Probanden untersucht, wobei 31 eine asymptotische diastolische Dysfunktion sowie je 30 eine diastolische und eine systolische Herzinsuffizienz hatten und 39 gesunde Probanden als Kontrollgruppe fungierten.

Übereinstimmend mit den genannten Studien ist mit Abnahme der diastolischen Funktion eine Reduktion der maximalen longitudinalen Gewebegeschwindigkeit S' zu sehen. Bei den Studienpopulationen der genannten Studien handelte es sich jedoch im Gegensatz zu den Probanden dieser Untersuchung um Patienten mit manifester Herzinsuffizienz oder zumindest einer diastolischen Dysfunktion. In dieser Untersuchung konnte bereits bei Herzgesunden eine kontinuierliche und signifikante Abnahme von S' vom ersten zum vierten Quartil gesehen werden. In den oben genannten Studien schlussfolgerte man auf eine beginnende systolische Funktionseinschränkung bei diastolischer Dysfunktion, die sich in einem reduzierten S' im Gewebedoppler bei erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion widerspiegelte. Anhand der hier erhobenen Daten kann man schlussfolgern, dass bereits eine milde diastolische Funktionseinschränkung zu einer Abnahme von S' führt.

Neben S' wurden auch durchschnittliche Verkürzungsgeschwindigkeiten des linken Ventrikels ermittelt, in longitudinaler (LFSV) und in zirkumferenzieller Richtung (CFSV). LFSV verhält sich bei zunehmender diastolischer Funktionseinschränkung ähnlich wie S' . Bei beiden Geschwindigkeiten kommt es zu einem signifikantem Abfall. Im Gegensatz dazu erhöht sich CFSV mit abnehmender diastolischer Funktionsfähigkeit.

Die reduzierte longitudinale LFSV scheint durch eine zunehmende zirkumferenzielle Kontraktilität CFSV des linken Ventrikels ausgeglichen zu werden, woraus die erhaltene linksventrikuläre Pumpkraft zu resultieren scheint. Fang beschrieb dieses Phänomen bei Patienten mit Diabetes mellitus und eingeschränkter longitudinaler Kontraktionsfähigkeit ebenfalls (Fang, Leano et al. 2004). In der genannten Arbeit wurde bei 53 Patienten mit Diabetes mellitus und erhaltener Ejektionsfraktion die Kontraktionsgeschwindigkeiten in longitudinaler und radialer Richtung mittels Gewebedoppler gemessen und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Die longitudinale Gewebegeschwindigkeit lag bei den Diabetikern unter dem Wert der Kontrollgruppe (3.6 ± 1.1 versus 4.3 ± 1.0 cm/s; $p < 0,001$), dagegen waren die radialen Gewebegeschwindigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht (2.9 ± 0.6 cm/s versus 2.4 ± 0.7 cm/s; $p < 0,001$). Neben dieser Patientengruppe, die keine relevante diastolische Dysfunktion aufwies, konnte bei Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion und diastolischen Herzinsuffizienz im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ein ähnliches Phänomen beschrieben werden: die Zunahme des E/E' Verhältnis korreliert mit der Abnahme von S' bei erhaltener globaler EF und unveränderter radialer Funktion (Vinereanu, Nicolaidis et al. 2005).

Die initiale Reduktion der longitudinalen Kontraktionsfähigkeit konnte neben Diabetikern auch bei Patienten mit relevanten Aortenklappenvitien gesehen werden (Takeda, Rimington et al. 2001, Vinereanu, Ionescu et al. 2001). Argumentiert wird, dass die isolierte Abnahme der longitudinalen Funktion seinen Ursprung im Muskelfaserverlauf hat, welcher besonders anfällig für Ischämien und interstitielle Fibrosierungen ist. Die in longitudinaler Richtung verlaufenden Muskelfasern sind subendokardial im Myokard gelegen und anatomisch mit dem Mitralklappenannulus verbunden. Ihre Kontraktion bewirkt eine Verschiebung der Mitralebene Richtung Apex (Ho 2009). Die Blutversorgung des Myokards erfolgt von epikardial nach endokardial, so dass eine Minderung der Durchblutung

zunächst subendokardial zu einer Mangelversorgung führt. Dies wird durch eine Myokardhypertrophie und das Alter noch begünstigt (Nikitin, Witte et al. 2003). Zusätzlich zur „ungünstigen“ Lage der longitudinalen Muskelfasern gibt es weniger longitudinale Herzmuskelzellen als zirkumferenzielle, da die innere Schicht des Myokards nur etwa 20% des gesamten Myokards umfasst (Ho 2009).

Wie es zu der ausgleichenden zirkumferenziellen Geschwindigkeitserhöhung kommt, kann anhand der Daten dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Dennoch scheint sich eine subklinische Herzinsuffizienz unabhängig von der Genese in einer Reduktion der longitudinalen systolischen Funktion und einer diastolischen Funktionseinschränkung zu manifestieren. Die Aufrechterhaltung der globalen Herzfunktion erfolgt dabei durch kompensatorische Mechanismen wie die Steigerung der radialen Kontraktion (Vinereanu, Nicolaidis et al. 2003).

4.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Bei Frauen und Männern geht die Abnahme der diastolischen Funktion einher mit einer Abnahme der longitudinalen Verkürzungsgeschwindigkeit sowie gleichzeitiger Zunahme der zirkumferenziellen Geschwindigkeit. Diese Veränderungen treten jedoch geschlechtsspezifisch bei unterschiedlichen Schweregraden der diastolischen Funktionseinschränkung auf.

Bereits in einem sehr frühen Stadium der diastolischen Funktionseinschränkung reagieren Frauenherzen mit einer Abnahme der longitudinalen Gewebegeschwindigkeiten (maximale und durchschnittliche Geschwindigkeit), Männerherzen dagegen reagieren erst in einem späteren Stadium. Im Gegensatz dazu verlaufen die Kurven der zirkumferenziellen Verkürzungsgeschwindigkeit bei Männern und Frauen nahezu identisch. Errechnet man die Quotienten aus LFSV

und CFSV für das jeweilige Geschlecht, so werden die geschlechtsspezifischen, zeitlichen Unterschiede deutlich.

Ein möglicher Grund für die unterschiedlichen Kurvenverläufe ist die Tatsache, dass Frauen im Verhältnis zur Körperlänge kleinere linksventrikuläre Volumina und longitudinale Ausmaße haben als dies bei Männern der Fall ist (Salton, Chuang et al. 2002). Salton untersuchte dafür 142 gesunde Probanden der Framingham Studie mittels Kardio-MRT, davon waren 63 Männer und 79 Frauen.

Kommt es zu Einschränkungen der Herzleistung - wie in unserer Studie zu einer Einschränkung der diastolischen Funktion - so sind die Auswirkungen bei Frauen bereits in einem früheren Stadium als bei Männern feststellbar. Es ist daher möglich, dass die geringere longitudinale Herzgröße zu einer früheren Verringerung der longitudinalen Verkürzungsgeschwindigkeiten führt.

Passend dazu ist die radiale Herzgröße bei Männern und Frauen auf die Körpergröße gerechnet gleich und die Veränderungen der zirkumferenziellen Geschwindigkeiten zeigen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (Salton, Chuang et al. 2002).

Die eintretenden Veränderungen des weiblichen Herzens bei abnehmender diastolischer Funktion lösen auch früher kardiale Kompensationsmechanismen aus. In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass Frauen häufiger betroffen und empfänglicher für die Entwicklung einer konzentrischen Hypertrophie bei Adipositas und Hypertonie sind als Männer (Kuch, Muscholl et al. 1998).

4.5 Systolische und diastolische Herzinsuffizienz – zwei Seiten der selben Erkrankung?

Handelt es sich bei der diastolischen und systolischen Dysfunktion um zwei unabhängig voneinander existierende Erkrankungen oder existiert nur eine Erkrankung mit zwei sich beeinflussenden Größen?

Die Auswertungen der Daten dieser Arbeit deuten daraufhin, dass es bereits in einem sehr frühen Stadium der diastolischen Funktionseinschränkung zu Veränderungen von systolischen Komponenten kommt. Aufgrund dieser frühen Veränderungen liegt die Vermutung nahe, dass die systolische und die diastolische Funktion sich direkt gegenseitig beeinflussen.

Da es weder eine rein diastolische noch eine rein systolische Herzinsuffizienz zu geben scheint, ist die Verwendung der Begriffe diastolische oder systolische Herzinsuffizienz problematisch. Im Konsensus Bericht aus dem Jahr 2007 wurde die Problematik der Begrifflichkeiten ebenfalls angesprochen (Paulus, Tschope et al. 2007). Der Autor verwendet die Begriffe Herzinsuffizienz mit erhaltener und Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion anstelle von diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Studie wurden die Auswirkungen einer subklinischen diastolischen Funktionsstörung auf die linksventrikuläre und linksatriale Geometrie und Funktion untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass höheres Lebensalter, diastolischer und systolischer Blutdruck, höheres Körpergewicht und Diabetes mellitus signifikant mit einer diastolischen Funktionseinschränkung assoziiert sind. Mit zunehmender diastolischer Funktionseinschränkung ist ein verstärktes kardiales Remodeling nachweisbar. Der linke Vorhof wird gedehnt und der linke Ventrikel hypertrophiert. Beides ist ein Ausdruck der erhöhten Druckbelastung bedingt durch die abnehmende diastolische Funktion.

Zur Bestimmung der linksventrikulären systolischen Funktion wurden longitudinale und zirkumferenzielle Gewebegeschwindigkeiten bestimmt. Mit abnehmender diastolischer Funktion nimmt die longitudinale Geschwindigkeit ab während die zirkumferenzielle kompensatorisch zunimmt. Die Abnahme der longitudinalen Gewebegeschwindigkeit ist erklärbar durch die perfusionstechnisch ungünstige Lage der longitudinal verlaufenden Muskelfasern und der physiologisch ungleichen Verteilung von longitudinalen und zirkumferenziellen Fasern zu Ungunsten der longitudinalen Fraktion.

Bei Frauen kommt es früher als bei Männern zu einer Abnahme der longitudinalen Geschwindigkeiten. Dies ist erklärbar durch das im Verhältnis zu Männern kleinere Herzvolumen und die kleinere Herzgröße in longitudinaler Richtung.

Eine Einschränkung der diastolischen Funktion führt schon in frühen Stadien zu einer Abnahme der systolischen Funktion. Eine isolierte diastolische oder systolische Herzinsuffizienz scheint daher nicht zu existieren, so dass die Bezeichnung Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion oder reduzierter Ejektionsfraktion geeigneter ist.

6 Literaturverzeichnis

Bhatia, R. S., J. V. Tu, et al. (2006). "Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study." *N Engl J Med* 355(3): 260-9.

Bleumink, G. S., A. M. Knetsch, et al. (2004). "Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study." *Eur Heart J* 25(18): 1614-9.

Borbely, A., J. van der Velden, et al. (2005). "Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure." *Circulation* 111(6): 774-81.

Bruch, C., R. Gradaus, et al. (2003). "Doppler tissue analysis of mitral annular velocities: evidence for systolic abnormalities in patients with diastolic heart failure." *J Am Soc Echocardiogr* 16(10): 1031-6.

Bursi, F., S. A. Weston, et al. (2006). "Systolic and diastolic heart failure in the community." *JAMA* 296(18): 2209-16.

Cleland, J. G., A. Khand, et al. (2001). "The heart failure epidemic: exactly how big is it?" *Eur Heart J* 22(8): 623-6.

de Simone, G., R. B. Devereux, et al. (1998). "Interaction between body size and cardiac workload: influence on left ventricular mass during body growth and adulthood." *Hypertension* 31(5): 1077-82.

Dougherty, A. H., G. V. Naccarelli, et al. (1984). "Congestive heart failure with normal systolic function." *Am J Cardiol* 54(7): 778-82.

Dua, S., M. Bhuker, et al. (2014). "Body mass index relates to blood pressure among adults." *N Am J Med Sci* 6(2):89-95

Echeverria, H. H., M. S. Bilsker, et al. (1983). "Congestive heart failure: echocardiographic insights." *Am J Med* 75(5): 750-5.

Fischer, M., A. Baessler, et al. (2003). "Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample." *Eur Heart J* 24(4): 320-8.

Fonseca, C. G., A. M. Dissanayake, et al. (2004). " Three-dimensional assessment of left ventricular systolic strain in patients with type 2 diabetes mellitus, diastolic dysfunction, and normal ejection fraction." *Am J Cardiol* 94(11):1391-5

Fujimoto, N., J. L. Hasting, et al. (2012). "Effect of ageing on left ventricular compliance and distensibility in healthy sedentary humans" *J Physiol* 590(Pt 8):1871-80

Hasenfuss, G., B. Pieske (2002). "Calcium cycling in congestive heart failure." *J Mol Cell Cardiol* 34(8): 951-69.

Helmholtz-Zentrum-München. (2012). <http://www.helmholtz-muenchen.de>. (Tag des Zugriffs 15.02.2013)

Hense, H. W., B. Gneiting, et al. (1998). "The associations of body size and body composition with left ventricular mass: impacts for indexation in adults." *J Am Coll Cardiol* 32(2): 451-7.

Ho, K. K., J. L. Pinsky, et al. (1993). "The epidemiology of heart failure: the Framingham Study." *J Am Coll Cardiol* 22(4 Suppl A): 6A-13A.

Ho, S. Y. (2009). "Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease." *Eur J Echocardiogr* 10(8): iii3-7.

Keil, U., J. Stieber, et al. (1988). "The cardiovascular risk factor profile in the study area Augsburg. Results from the first MONICA survey 1984/85." *Acta Med Scand Suppl* 728: 119-28.

Kenchiah, S., J. C. Evans, et al. (2002). "Obesity and the risk of heart failure" *N Engl J Med*. 347(5):305-13.

Klapholz, M., M. Maurer, et al. (2004). "Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York Heart Failure Registry." *J Am Coll Cardiol* 43(8): 1432-8.

Kuch, B., M. Muscholl, et al. (1998). "Gender specific differences in left ventricular adaptation to obesity and hypertension." *J Hum Hypertens* 12(10): 685-91.

Kuecherer, H. F., I. A. Muiudeen (1990). " Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow." *Circulation* 82(4):1127-39

Lakatta, E. G. (2003). "Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging." *Circulation* 107(3): 490-7.

Lang, R. M., M. Bierig, et al. (2005). "Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology." *J Am Soc. Echocardiogr.* 18(12): 1440-1463.

McCullough, P. A., A. K. Khandelwal, et al. (2005). "Outcomes and prognostic factors of systolic as compared with diastolic heart failure in urban America." *Congest Heart Fail* 11(1): 6-11.

McDermott, M. M., J. Feinglass, et al. (1995). "Hospitalized congestive heart failure patients with preserved versus abnormal left ventricular systolic function: clinical characteristics and drug therapy." *Am J Med* 99(6): 629-35.

McMurray, J. J., A. Stamatis, et al. (2012). "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012." *Eur Heart J* 33(14):1787-847.

Nagueh, S. F., H. A. Kopelen, et al. (1996) "Assesment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation" *Circulation* 94(9): 2138-45

Nguyen, C. T., C. S. Hall, et al. (2001). "Age-related alterations of cardiac tissue microstructure and material properties in Fischer 344 rats." *Ultrasound Med Biol* 27(5): 611-9.

Nikitin, N. P., K. K. Witte, et al. (2003). "Longitudinal ventricular function: normal values of atrioventricular annular and myocardial velocities measured with quantitative two-dimensional color Doppler tissue imaging." *J Am Soc Echocardiogr* 16(9): 906-21.

Owan, T. E., D. O. Hodge, et al. (2006). "Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction." *N Engl J Med* 355(3): 251-9.

Park, Y. S., J. H. Park, et al. (2010) "Usefulness of mitral annular systolic velocity in the detection of left ventricular systolic dysfunction: comparison with three dimensional echocardiographic data." *J Cardiovasc Ultrasound* 18(1): 1-5.

Paulus, W. J., C. Tschope, et al. (2007). "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* 28(20): 2539-50.

Pritchett, A. M., D. W. Mahoney, et al. (2005). "Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study." *J Am Coll Cardiol* 45(1): 87-92.

Redfield, M. M., S. J. Jacobsen, et al. (2003). "Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic." *JAMA* 289(2): 194-202.

Salton, C. J., M. L. Chuang, et al. (2002) "Gender differences and normal left ventricular anatomy in an adult population free of hypertension. A cardiovascular magnetic resonance study of the Framingham Heart Study Offspring cohort." *J Am Coll Cardiol* 39(6): 1055-60.

Shehadeh, A., T. J. Regan (1995) " Cardiac consequences of diabetes mellitus" *Clin Cardiol*. 18(6):301-5.

Stritzke, J., M. Markus et al. (2009) "The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study" *J Am Coll Cardiol* 54(21):1982-9.

Takeda, S., H. Rimington, et al. (2001). "Long axis excursion in aortic stenosis." *Heart* 86(1): 52-6.

The Criteria Committee of the New York Heart Association (1964). "Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and blood vessels."

Varagic, J., D. Susic, et al. (2001). "Heart, aging, and hypertension." *Curr Opin Cardiol* 16(6): 336-41.

Vasan, R. S., E. J. Benjamin, et al. (1995). "Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective." *J Am Coll Cardiol* 26(7): 1565-74.

Vinereanu, D., A. A. Ionescu, et al. (2001). "Assessment of left ventricular long axis contraction can detect early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation." *Heart* 85(1): 30-6.

Vinereanu, D., E. Nicolaides, et al. (2005). "'Pure' diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure." *Eur J Heart Fail* 7(5): 820-8.

Vinereanu, D., E. Nicolaides, et al. (2003). "Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with Type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin." *Clin Sci (Lond)* 105(5): 591-9.

Westermann, D., M. Kasner, et al. (2008). "Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction." *Circulation* 117(16): 2051-60.

World Health Organisation (2013). "A global brief on Hypertension." http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf. (Tag des Zugriffs 17.12.2013)

World Health Organisation (1997). "Obesity - preventing and managing the global epidemic." http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63854/1/WHO_NUT_NCD_98.1_%28p1-158%29.pdf. (Tag des Zugriffs 04.02.2013)

Xu, Y., I. A. Arenas, et al. (2003). "Estrogen modulation of left ventricular remodeling in the aged heart." *Cardiovasc Res* 57(2): 388-94.

Yip, G., M. Wang, et al. (2002). "Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition?" *Heart* 87(2): 121-5.

Yu, C. M., H. Lin, et al. (2002). "Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction." *Circulation* 105(10): 1195-201.

Zile, M. R. and D. L. Brutsaert (2002). "New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function." *Circulation* 105(11): 1387-93.

7 Danksagungen

Meiner Doktormutter Professor Jeanette Erdmann möchte ich für Ihre kompetente und zielführende Hilfe danken. Besonderer Dank gilt ebenso Dr. Jan Stritzke, der mich ausdauernd und konstant über den gesamten Entstehungsprozess dieser Arbeit betreute.

Danken möchte ich auch Dr. Wladimir Mirau[†] und Michaela Heick. Sie haben mir ganz zu Beginn dieser Arbeit durch Ihre liebevolle und pragmatische Art die Schönheit und Komplexität der Echokardiographie näher gebracht.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie es mir ermöglicht haben, Medizin zu studieren und mir auf meinem Weg immer Halt gebend und motivierend zur Seite standen.

Der größte Dank gebührt meiner lieben Frau Steffi Moeller, sie hat mich stets motiviert und immer unterstützt. Ohne Zweifel und Klagen wurden viele gemeinsame Stunden verbracht, um diese Arbeit zu einem Ende zu bringen.