

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Inzidenz der Herzinsuffizienz in einer älteren Allgemeinbevölkerung in Halle (Saale) -  
Die CARLA-Studie (2002-2010)**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Alissa Tausch  
geboren am 08.09.1992 in Heidelberg

Betreuer: apl. Prof. Dr. Andreas Wienke

Gutachter:  
Prof. Dr. A. Simm  
Prof. Dr. M. Dörr, Greifswald

03.03.2020

19.10.2020

**REFERAT**

Die chronische Herzinsuffizienz (CHF) ist ein bedeutendes Krankheitssyndrom der älteren Bevölkerung, das aufgrund des demographischen Wandels eine steigende Prävalenz verzeichnet. Bezüglich der Inzidenz der symptomatischen Herzinsuffizienz gibt es nur wenige Publikationen, die einen regionalen Vergleich der Neuerkrankungen zulassen. Ziel dieser Arbeit ist es, neue Erkenntnisse und Daten zu Werten von Inzidenz, Determinanten und Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz in der Stadt Halle (Saale) zu gewinnen. Die CARLA-Studie (2002-2010) ist eine Kohortenstudie der älteren Allgemeinbevölkerung der Stadt Halle (Saale), in die 967 Personen im Alter zwischen 49 und 87 Jahren zur Follow-up-Untersuchung von 2007 bis 2010 eingeschlossen wurden. Zur Klassifikation der CHF wurde der Algorithmus der ESC-Leitlinie von 2007 angesetzt, der das Syndrom in die symptomatische Herzinsuffizienz mit reduzierter (HF<sub>r</sub>EF) und erhaltener (HF<sub>p</sub>EF) Ejektionsfraktion unterteilt. Zudem fand die Erhebung der Prävalenz mit den Definitionen der ESC-Leitlinie 2016 statt, wo erstmals eine Herzinsuffizienz mit ‚mid-range‘-Ejektionsfraktion (HF<sub>m</sub>EF) beschrieben wurde. Die Inzidenz und Prävalenz sowie deren 95%iges-Konfidenzintervall (95%-KI) wurden roh und altersstandardisiert zur Standardbevölkerung vom 31.12.2000 berechnet.

Die altersstandardisierte Inzidenz der CHF im 4-jährigen Follow-up-Zeitraum der CARLA-Studie beträgt unter den männlichen Teilnehmenden 4,01% (95%-KI 2,45-6,33) und unter den weiblichen 5,04% (2,99-8,19). Unterteilt nach reduzierter und erhaltener Ejektionsfraktion beträgt die Inzidenz der HF<sub>r</sub>EF bei Männern 2,20% (1,06-4,16) und bei Frauen 2,10% (0,98-4,05) sowie der HF<sub>p</sub>EF 2,89% (1,72-4,77) und 3,65% (1,91-6,51). Mit zunehmendem Alter konnte ein Anstieg der CHF-Inzidenz von 2,87% (1,01-4,72) bei unter 60-jährigen Probanden/-innen auf 27,96% (18,66-37,25) bei den über 60-Jährigen verzeichnet werden. 95,1% (88,5-100,0) der inzidenten CHF-Fälle wiesen zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung eine arterielle Hypertonie auf. Unter Verwendung der ESC-Diagnosekriterien von 2016 verzeichnet die HF<sub>p</sub>EF eine altersstandardisierte Prävalenz von 21,89% (17,31-27,42) unter Frauen und von 12,71% (9,71-16,48) unter Männern.

Die Inzidenz und Prävalenz der CHF sind in der CARLA-Studie als hoch einzuordnen. Dies lässt sich durch das regional gehäufte Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren erklären. In der vorliegenden Arbeit konnte auch gezeigt werden, dass relevante Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Adipositas, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus und Myokardinfarkt unter den inzidenten Fällen der CARLA-Studie mit hohen Anteilen vertreten sind.

Tausch, Alissa: Inzidenz der Herzinsuffizienz in einer älteren Allgemeinbevölkerung in Halle (Saale) - die CARLA-Studie (2002-2010), Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 81 Seiten, 2020

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Definition, Pathophysiologie und Formen der Herzinsuffizienz</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Risikofaktoren</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3</b>	<b>Diagnostik</b> .....	<b>5</b>
1.3.1	Echokardiografie .....	5
1.3.2	Systolische Funktion .....	6
1.3.3	Diastolische Funktion .....	7
1.3.4	Herzkatheter .....	9
<b>1.4</b>	<b>Epidemiologie</b> .....	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>ZIELSTELLUNG</b> .....	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1</b>	<b>Studiendesign</b> .....	<b>12</b>
<b>3.2</b>	<b>Definitionen der Herzinsuffizienz</b> .....	<b>15</b>
3.2.1	ESC-Guideline 2007 .....	15
3.2.2	ESC-Guideline 2016 .....	16
<b>3.3</b>	<b>Erhebung der Echokardiografie-Parameter</b> .....	<b>18</b>
3.3.1	Ejektionsfraktion.....	18
3.3.2	Linksventrikuläre Masse .....	18
3.3.3	Größe des linken Ventrikels und des linken Vorhofs .....	19
3.3.4	E/A-Quotient und Dezelerationszeit .....	19
3.3.5	Linksventrikulärer Füllungsindex E/E' .....	19
3.3.6	Volumen des linken Vorhofs .....	20
<b>3.4</b>	<b>Kovariablen</b> .....	<b>20</b>
3.4.1	Komorbiditäten .....	20
3.4.2	Anthropometrische Daten .....	21
3.4.3	Lebensstilfaktoren.....	21
3.4.4	Soziodemographische Faktoren .....	22
<b>3.5</b>	<b>Statistische Methoden</b> .....	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>23</b>

<b>4.1</b>	<b>Charakteristische Eigenschaften der Studienpopulation der CARLA-1-Studie</b>	<b>23</b>
4.1.1	Anthropometrische und soziodemographische Charakteristika der CARLA-1-Studie .....	23
4.1.2	Gesundheitsbezogene Charakteristika der CARLA-1-Studie.....	25
4.1.3	Medikamentöse und krankheitsbezogene Charakteristika der CARLA-1-Studie .....	26
4.1.4	Blutdruckwerte und Laborparameter der CARLA-1-Studie.....	27
4.1.5	Echokardiografische Charakteristika CARLA-1-Studie.....	28
<b>4.2</b>	<b>Inzidenz der Herzinsuffizienz .....</b>	<b>30</b>
4.2.1	Inzidenz der CHF im 4-jährigen Follow-up-Zeitraum der CARLA-Studie .....	30
4.2.2	Inzidenz der HFrEF im 4-jährigen Follow-up-Zeitraum der CARLA-Studie .....	31
4.2.3	Inzidenz der HFpEF im 4-jährigen Follow-up-Zeitraum der CARLA-Studie .....	32
4.2.4	Inzidenz und Zurückbildung der CHF/HFrEF/HFpEF von CARLA-0 (BU) zu CARLA-1 (FU) .....	33
<b>4.3</b>	<b>Komorbiditäten der CHF.....</b>	<b>35</b>
4.3.1	Prävalenz der arteriellen Hypertonie zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF .....	35
4.3.2	Prävalenz des Diabetes mellitus zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF .....	36
4.3.3	Prävalenz des Myokardinfarktes zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF .....	37
4.3.4	Prävalenz des Vorhofflimmerns zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF .....	38
4.3.5	Prävalenz der Adipositas zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF .....	39
<b>4.4</b>	<b>Prävalenz der Herzinsuffizienz.....</b>	<b>41</b>
4.4.1	Echokardiografische Charakteristika anhand der ESC-Diagnosekriterien 2016.....	41
4.4.2	Prävalenz der HFpEF der CARLA-1-Studie nach aktuellen Diagnosekriterien der ESC von 2016 .....	42
4.4.3	Prävalenz der HFmEF der CARLA-1-Studie nach aktuellen Diagnosekriterien der ESC von 2016 .....	43
4.4.4	Prävalenz der HFrEF der CARLA-1-Studie nach aktuellen Diagnosekriterien der ESC von 2016 .....	44
4.4.5	Prävalenz der CHF der CARLA-1-Studie nach Diagnosekriterien der ESC von 2007.....	44

4.4.6	Prävalenz der HFrEF der CARLA-1-Studie nach Diagnosekriterien der ESC von 2007.....	46
4.4.7	Prävalenz der HFpEF der CARLA-1-Studie nach Diagnosekriterien der ESC von 2007.....	47
4.4.8	Vergleich der Prävalenz der CHF der CARLA-1-Studie anhand der ESC-Diagnosekriterien 2007 und 2016.....	48
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>49</b>
<b>5.1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>49</b>
<b>5.2</b>	<b>Inzidenz der Herzinsuffizienz .....</b>	<b>49</b>
5.2.1	Inzidenz der Herzinsuffizienz im internationalen Studienvergleich.....	49
5.2.2	Wechsel der Subformen der Herzinsuffizienz .....	55
<b>5.3</b>	<b>Komorbiditäten der Herzinsuffizienz .....</b>	<b>57</b>
5.3.1	Arterielle Hypertonie .....	58
5.3.2	Adipositas .....	58
5.3.3	Diabetes mellitus.....	59
5.3.4	Vorhofflimmern .....	61
5.3.5	Myokardinfarkt .....	62
<b>5.4</b>	<b>Prävalenz der Herzinsuffizienz.....</b>	<b>63</b>
<b>5.5</b>	<b>Stärken und Limitationen .....</b>	<b>68</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>72</b>
<b>8</b>	<b>THESEN .....</b>	<b>81</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

%	Prozent
<	kleiner als
>	größer als
≤	kleiner als/gleich
≥	größer als/gleich
♀	weibliches Geschlecht
♂	männliches Geschlecht
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACCF	American College of Cardiology Foundation
AGR	Altersgruppe
AHA	American Heart Association
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
BMI	Body-Mass-Index
B-Mode	Brightness Modulation-Mode (Darstellung der Echointensität in Helligkeit)
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
BU	Basisuntersuchung
bzw.	beziehungsweise
CABG	Coronary Artery Bypass Graft (Koronararterien-Bypass)
CARLA	Cardiovascular Disease, Living and Ageing in Halle
CARLA-0	Basisuntersuchung der CARLA-Studie von 2002-2006
CARLA-1	Follow-Up-Untersuchung der CARLA-Studie von 2007-2010
CHARM	Candesartan Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
CHF	Chronic Heart Failure (chronische Herzinsuffizienz)
CVD	Cardiovascular Disease (Herz-Kreislauf-Erkrankung)
DT	Dezelerationszeit
Ed.	Editor
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ESC	European Society of Cardiology
FU	Follow-up-Untersuchung
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

HAPIEE	Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe
HF	Heart Failure (Herzinsuffizienz)
HFA	Heart Failure Association
HFmEF	Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion)
HFpEF	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)
HFrEF	Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)
HR	Hazard Ratio
Hrsg.	Herausgeber
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IQR	Interquartalsabstand
IVSD	Interventrikuläre Septumsdicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LADi	Left Atrial Diameter Index (linksatrialer Diameterindex)
LAVi	Left Atrial Volume Index (linksatrialer Volumenindex)
LVDdi	Left Ventricular enddiastolischer Diameterindex (linksventrikulärer enddiastolischer Diameterindex)
LVEDP	Left Ventricular Enddiastolic Pressure (linksventrikulärer enddiastolischer Druck)
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
LVMi	Left Ventricular Mass Index (linksventrikulärer Massenindex)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease Study
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
M-Mode	Motion-Mode (Bewegung des Gewebes entlang einer Zeitachse)
MONICA	Monitoring Cardiovascular Disease
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NSTEMI	non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt)
NT-proBNP	N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (N-terminales pro-natriuretisches Peptid vom Typ B)
NYHA	New York Heart Association

PARADIGM	Prospective Comparison of ARNI and ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure
PARAGON	Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor with Angiotensin Receptor Blocker Global Outcomes in HFpEF
PCI	Perkutane koronare Intervention
PJ	Personenjahre
pp.	pages
PREVEND	Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease
PWD	Posterior Wall Thickness (Hinterwanddicke)
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RWT	Relative Wall Thickness (relative Wanddicke)
SHIP	Study of Health in Pomerania
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (ST-Hebungs-Myokardinfarkt)
TOPCAT	Aldosterone Antagonist Therapy for Adults with Heart Failure and Preserved Systolic Function
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WHR	Waist-to-hip-Ratio



---

**TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1:	Definition der Subformen der Herzinsuffizienz anhand der ESC-Kriterien 2016.....	3
Tabelle 2:	Diagnosealgorithmus (adaptiert nach Paulus et al. 2007, Ponikowski et al. 2016).....	17
Tabelle 3:	Anthropometrische und soziodemographische Charakteristika.....	24
Tabelle 4:	Gesundheitsbezogene Charakteristika .....	26
Tabelle 5:	Medikamentöse und krankheitsbezogene Charakteristika.....	27
Tabelle 6:	Blutdruckwerte und Laborparameter .....	28
Tabelle 7:	Echokardiografische Charakteristika .....	29
Tabelle 8:	Inzidenz und Zurückbildung der CHF/HFrEF/HFpEF .....	34
Tabelle 9:	Wechsler der HFrEF und HFpEF von CARLA-0 zu CARLA-1 .....	34
Tabelle 10:	Prävalente Fälle der arteriellen Hypertonie (aHT) zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF.....	36
Tabelle 11:	Prävalente Fälle des Diabetes mellitus (DM) zur Basisuntersuchung .....	37
Tabelle 12:	Prävalente Fälle des Myokardinfarktes (MI) zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF.....	38
Tabelle 13:	Prävalente Fälle des Vorhofflimmerns (VHF) zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF.....	39
Tabelle 14:	Prävalente Fälle der Adipositas (Adip.) zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF.....	40
Tabelle 15:	Charakteristika CARLA-1: Parameter der ESC-Guidelines 2016.....	42
Tabelle 16:	Prävalenz der HFpEF der CARLA-1-Studie (ESC 2016) .....	43
Tabelle 17:	Prävalenz der HFmEF der CARLA-1-Studie (ESC von 2016) .....	43
Tabelle 18:	Prävalenz der HFrEF der CARLA-1-Studie (ESC 2016) .....	44
Tabelle 19:	Prävalenz der CARLA-1-Studie im Vergleich (ESC 2007 und 2016) .....	48
Tabelle 20:	Inzidenz im Studienvergleich (pro 1.000 Personenjahre).....	50

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1: Flussdiagramm der Studienpopulation der CARLA-1 ..... 14

Abbildung 2: Verteilung des Alters nach Altersgruppen ..... 23

Abbildung 3: Altersstandardisierte Inzidenz CHF in CARLA-1 ..... 30

Abbildung 4: Inzidenz der HFrEF ..... 31

Abbildung 5: Inzidenz der HFpEF ..... 32

Abbildung 6: Prävalenz CHF in CARLA-1 (ESC 2007) ..... 45

Abbildung 7: Prävalenz HFrEF in CARLA-1 (ESC 2007) ..... 46

Abbildung 8: Prävalenz HFpEF in CARLA-1 (ESC 2007) ..... 47

## 1 EINLEITUNG

Das klinische Syndrom der chronischen Herzinsuffizienz (CHF) ist ein bedeutendes Gesundheitsproblem, das weltweit mehr als 23 Millionen Menschen betrifft (Dunlay and Roger 2014). Laut Statistischem Bundesamt zählt die Herzinsuffizienz (I50 nach ICD-10) mit mehr als 38.000 Sterbefällen in Deutschland im Jahr 2017 zu den dritthäufigsten Todesursachen unter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Statistisches Bundesamt 2017).

In den Industrieländern beläuft sich die Prävalenz der Herzinsuffizienz auf circa 2% in der erwachsenen Bevölkerung, die jährliche Inzidenz liegt in Deutschland bei 1,2% bei den über 18-Jährigen (Klauber et al. 2014; Ohlmeier et al. 2015). Da in Deutschland bisher allerdings nur wenige Studien bezüglich der Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz durchgeführt wurden, hat man sich an internationalen Vergleichsstudien orientiert (Bundesärztekammer et al. 2017).

Die Herzinsuffizienz ist eine wesentliche Belastung für vor allem ältere Menschen über 60 Jahre und stellt somit einen wesentlichen Grund für Morbidität und Mortalität im höheren Lebensalter dar. Die demographische Entwicklung hin zu einer älteren Bevölkerung, eine steigende Lebenserwartung sowie Verbesserungen in Diagnostik und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, welche Risikofaktoren für eine CHF darstellen, gelten als Erklärungen für die Zunahme der Prävalenz in den letzten Jahrzehnten. Prognosen für das Jahr 2050 gehen davon aus, dass 350.000 der über 80-Jährigen in Deutschland von einer Herzinsuffizienz betroffen sein werden (Neumann et al. 2009). Damit wird diese Erkrankung auch in Zukunft einen hohen Stellenwert einnehmen und sich auf viele Teilbereiche der Gesellschaft auswirken (Bui et al. 2011).

### 1.1 Definition, Pathophysiologie und Formen der Herzinsuffizienz

Definiert wird die Herzinsuffizienz als Syndrom aus bestimmten Symptomen und klinischen Zeichen, dem ein struktureller oder funktioneller Herzschaden mit gestörter Ventrikelfüllung und/oder eingeschränktem Blutauswurf zugrunde liegt. Dabei häufig auftretende Symptome, wie Erschöpfung, Dyspnoe und Knöchelödeme, sind jedoch unspezifisch und machen eine Unterscheidung zwischen der Herzinsuffizienz und anderen Pathologien (z.B. chronische Lungenerkrankungen) oft schwierig, weshalb eine genaue Diagnostik mittels klinischer Anamnese, Laborwerten und bildgebenden Verfahren erforderlich ist (Böhm und Bäumer 2000).

Das Syndrom der chronischen Herzinsuffizienz resultiert aus Schädigungen in den Herzscheiden, Herzklappen und Blutgefäßen, hauptsächlich aber aus einer linksventrikulären Störung der myokardialen Funktion (Yancy et al. 2013).

Pathophysiologisch kommt es infolge der insuffizienten linkskardialen Pumpleistung zu einer peripheren Minderperfusion (Vorwärtsversagen) sowie durch die Stauung von venösem Blut durch den erhöhten ventrikulären Füllungsdruck zu einer Rückstauung (Rückwärtsversagen) vor dem linken oder rechten Herzen. Klinisch verläuft diese kardiale Funktionsstörung mit zunehmender Leistungsabnahme, die sich symptomatisch in Belastungsdyspnoe, später Ruhedyspnoe, allgemeiner Erschöpfung und Müdigkeit (Fatigue) äußert. Weitere klinische Zeichen sind, entsprechend den Kriterien der Framingham-Heart-Studie, die weltweit zur Diagnosestellung genutzt werden, u.a. periphere und pulmonale Stauungserscheinungen, ein dritter Herzton sowie ein erhöhter zentraler Venendruck (Böhm und Bäumer 2000).

In der Literatur wird die chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion nach der Pathophysiologie in die diastolische Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF) und die systolische mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) unterteilt (van Riet et al. 2016a).

Bei der systolischen Insuffizienz ist das Herz durch eine gestörte Kontraktilität nicht mehr in der Lage, adäquat Blut auszuwerfen, wodurch Schlagvolumen und Ejektionsfraktion vermindert sind (Graefe et al. 2011). Ursachen sind hierbei Myokardschädigungen durch ischämische Herzkrankheiten wie KHK und Myokardinfarkt, chronische Druck- und Volumenbelastungen infolge einer arteriellen Hypertonie oder Herzklappenvitien sowie Herzrhythmusstörungen (Arastéh et al. 2018). Bei einer diastolischen Ventrikelfunktionsstörung ist die Füllung der Herzkammern durch eine verminderte kardiale Compliance (passive Dehnbarkeit) oder durch eine gestörte Relaxation des Myokards reduziert, sodass es zur Erhöhung der linksatrialen Füllungsdrücke und Hypertrophie der linksventrikulären Masse kommt. Diese Mechanismen sind Folgen von arterieller Hypertonie und Vorhofflimmern sowie von Herzmuskel- und Herzklappenerkrankungen oder Kardiomyopathien (Buser et al. 2003; Gevaert et al. 2019).

Von der früheren Bezeichnung der systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz ist man mittlerweile abgekommen und orientiert sich stattdessen an der präziseren Bezeichnung der Herzinsuffizienz mit reduzierter und erhaltener Ejektionsfraktion (EF), da es nur stark vereinfacht richtig wäre, die HFrEF und HFpEF jeweils nur mit einer isolierten systolischen und diastolischen Dysfunktion gleichzusetzen (Güder und Ertl 2019). So liegt bei einem Drittel der Betroffenen mit einer systolischen Funktionsstörung auch eine ausgeprägte diastolische Beeinträchtigung vor und ebenfalls bei HFpEF-Fällen kann eine systolische Beeinträchtigung festgestellt werden (Buck et al. 2009; Kraigher-Krainer et al. 2014).

Laut den aktuellen Definitionen der European Society of Cardiology (ESC), dem größten europäischen Fachverband für Kardiologie, wird die Diagnose der symptomatischen HFrEF mit dem echokardiographischen Nachweis einer reduzierten Ejektionsfraktion eindeutig definiert, während die Diagnose der HFpEF mehrere Ebenen und komplexere Kriterien umfasst (s. Tabelle 1). Neben dem Laborparameter des NT-proBNP spielen dabei nichtinvasive Messungen mittels

Pulswellen- und Gewebedoppler zum Nachweis einer strukturellen und funktionellen kardialen Veränderung eine Rolle. In diesen ESC-Leitlinien von 2016 wird erstmals eine dritte Kategorie aufgeführt: Beim Vorliegen eines Grauzonenbereichs mit einer EF von 40-49% wird die Herzinsuffizienz als 'mid-range'-Ejektionsfraktion (HFmEF) definiert (Ponikowski et al. 2016).

**Tabelle 1: Definition der Subformen der Herzinsuffizienz anhand der ESC-Kriterien 2016**

<b>HF<sub>r</sub>EF</b>	-Symptome mit/ohne klinische Zeichen der Herzinsuffizienz und -LVEF <40%
<b>HF<sub>p</sub>EF</b>	-Symptome mit/ohne klinische Zeichen der Herzinsuffizienz und -LVEF ≥50% und -erhöhte Serumwerte für NT-proBNP (≥125 pg/ml) und -Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung (linksventrikuläre Hypertrophie und/oder linksatriale Vergrößerung) oder einer diastolischen Dysfunktion (erhöhter linksventrikulärer Füllungsindex/ Füllungsdruck)
<b>HF<sub>m</sub>EF</b>	-Symptome mit/ohne klinische Zeichen der Herzinsuffizienz und -LVEF 40-49% und -erhöhte Serumwerte für NT-proBNP (≥125 pg/ml) und -Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung (linksventrikuläre Hypertrophie und/oder linksatriale Vergrößerung) oder einer diastolischen Dysfunktion (erhöhter linksventrikulärer Füllungsindex/ Füllungsdruck)

Aktuell wird die HF<sub>m</sub>EF laut der ESC-Guideline zur Gruppe der HF<sub>p</sub>EF gezählt, jedoch mit einem mäßiggradig reduzierten EF-Grenzwertbereich (40-49%) (Ponikowski et al. 2016).

Wie genau zukünftig mit Cut-offs der EF umgegangen wird, ist schwer vorherzusagen, da die Festlegung des Grenzwertes innerhalb von Publikationen und Leitlinien immer wieder variiert und bislang auch nur wenige Studien zur HF<sub>m</sub>EF durchgeführt wurden. Um die bisherigen Hypothesen zu bestätigen, sind daher weitere Analysen unerlässlich (Lam et al. 2011).

In einer Metaanalyse von van Riet et al. ist bei einem Vergleich von 25 verschiedenen internationalen Studienpopulationen zu ersehen, dass die Cut-off-Werte zur Unterscheidung von systolischer und diastolischer Dysfunktion nahezu alle in einer Spannbreite von 40 bis 50% liegen (van Riet et al. 2016).

## 1.2 Risikofaktoren

Die vielfältigen Faktoren, die eine Herzinsuffizienz bedingen, spielen auch bei der Prävention und Behandlung des klinischen Syndroms eine bedeutende Rolle. Um den Beginn einer Herzinsuffizienz zu verzögern oder sogar zu verhindern, sind Interventionen zur Minimierung der Risikofaktoren ein entscheidender Ansatz (Ponikowski et al. 2016). Zu den Hauptrisikofaktoren der chronischen Herzinsuffizienz zählen arterielle Hypertension, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Adipositas, Diabetes mellitus, Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern und Kardiomyopathien (Buser et al. 2003; Bui et al. 2011).

Bezüglich des Altersverlaufs zeigen AOK-Krankenkassendaten des Versorgungsreports von 2013/2014 einen starken Anstieg der Prävalenz und Inzidenz mit zunehmendem Alter. Die geschlechts- und altersstandardisierte Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz beläuft sich bei >18-Jährigen auf 4,7% in Deutschland im Jahr 2010. Je höher die Altersgruppe ist, desto deutlicher ist auch eine Zunahme der Prävalenz zu erkennen: von 4,3% bei 60-64-Jährigen zu 10,7% bei 70-74-Jährigen auf bis zu 24,3% bei 80-84-Jährigen sowie 40,7% bei 90-94-Jährigen. Die geschlechts- und altersstandardisierte Jahresinzidenz 2010 wiederum lag insgesamt bei 1,2% mit einem Anstieg in den oben genannten Altersgruppen von 1,3%, 2,8%, 5,4% und 7,3% (Klauber et al. 2014).

Da die arterielle Hypertonie die größte Prävalenz (weltweit waren es in der erwachsenen Bevölkerung mehr als 30% im Jahr 2010) unter den Risikofaktoren aufweist, kommt ihr eine besondere Bedeutung zu (Bui et al. 2011). Eine große Anzahl noch unkontrollierter und unbehandelter Fälle sowie gute Therapiemöglichkeiten machen sie zudem zu einem der wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren. Durch eine Langzeitbehandlung der systolischen und diastolischen Hypertension lässt sich das CHF-Risiko um circa 50% reduzieren (Yancy et al. 2013).

Als weiterer relevanter Risikofaktor für das Auftreten der CHF gilt der Myokardinfarkt, dessen Häufigkeit vor allem mit zunehmendem Alter einen starken Anstieg verzeichnet. So beschreiben verschiedene epidemiologische Studien eine Inzidenz der Herzinsuffizienz von bis zu 25% innerhalb eines Jahres nach einem abgelaufenen Myokardinfarkt (Gho et al. 2017).

Auch der Diabetes mellitus stellt einen maßgeblichen Risikofaktor der Herzinsuffizienz dar. Die Prävalenz der CHF liegt bei Patienten mit Diabetes mellitus bei 10 bis 22% und damit viermal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Dabei besteht unter Diabetikern für Frauen ein 5-fach höheres Risiko und für Männer ein 2,4-fach höheres Risiko, an einer CHF zu erkranken, wie Daten der Framingham-Studie, der größten und wichtigsten epidemiologischen Studie der USA, zeigen (Fonarow 2014).

Übergewicht stellt nicht nur einen unabhängigen Risikofaktor der CHF dar, sondern ist gleichzeitig auch für andere Risikofaktoren wie Hypertension oder Diabetes mellitus

mitverantwortlich. Die Framingham-Studie belegt, dass mit jeder höheren Einheit des BMI-Index das Risiko der Herzinsuffizienz um 5% bei Männern und um 7% bei Frauen zunimmt (Schocken et al. 2008).

Der Cardiovascular Health Study aus den USA zufolge können Life-style-Interventionen (wie Rauchverzicht, moderater Alkoholkonsum, ausreichende Bewegung) sowohl die Hauptrisikofaktoren positiv beeinflussen als auch unabhängig davon die Entstehung einer Herzinsuffizienz minimieren. Regelmäßige körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion, Rauchverzicht und nur moderater Alkoholkonsum bedingen eine 50%-ige Reduktion der Inzidenz der Herzinsuffizienz (Del Gobbo et al. 2015).

Einige Risikofaktoren unterscheiden sich in Verteilung und Ausprägung bei Patienten mit Herzinsuffizienz je nach erhaltener oder reduzierter Ejektionsfraktion, was sich auf die unterschiedliche Pathophysiologie der beiden Formen zurückführen lässt (Lee et al. 2009). HFpEF-Patienten werden vermehrt als älter, weiblich, hypertensiv sowie mit häufigerem Vorkommen von Vorhofflimmern in der Anamnese beschrieben, während HFrEF-Patienten häufiger chronisch ischämische Herzkrankheiten wie KHK und Myokardinfarkt aufweisen (Lee et al. 2009; Lam et al. 2011).

In den Ergebnissen der CARLA-Studie zur Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz konnte ebenfalls bei beiden Geschlechtern eine starke Assoziation mit dem Alter nachgewiesen werden (stärkster Anstieg ab 70 Jahren) sowie mit der arteriellen Hypertension als Hauptdeterminante bei HFpEF-Patienten und mit Myokardinfarkt, KHK, Hypertension bei HFrEF-Patienten (Tiller et al. 2013).

### **1.3 Diagnostik**

Anamnestisch erhobene Symptome und klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz dienen zwar als bedeutender Hinweis für das Vorliegen des Syndroms, gelten aber dennoch als äußerst heterogen und unspezifisch und bedürfen somit weiterer Abklärung durch Labordiagnostik und echokardiografische Untersuchungen (Störk et al. 2008). Zudem dienen diese diagnostischen Tests der Unterscheidung der Herzinsuffizienz in HFrEF, HFmEF oder HFpEF.

#### **1.3.1 Echokardiografie**

Die Echokardiografie stellt die geläufigste non-invasive Methode zur Beurteilung kardialer Pathologien dar, da sie über die Vorteile einer guten Handhabung, schnellen Durchführung und Wiederholbarkeit sowie relativ niedriger Kosten verfügt. Aufgrund der schnellen technischen Entwicklung und der daraus resultierenden Verbesserungen der Echokardiografie müssen die Empfehlungen für eine optimale Diagnostik immer wieder entsprechend aktualisiert werden.

(Lang et al. 2015). Als Goldstandard wird sie in der Diagnostik, Therapie- und Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz eingesetzt, indem Parameter zur Bestimmung der systolischen und diastolischen Funktion erhoben werden.

### 1.3.2 Systolische Funktion

#### **Ejektionsfraktion**

Als aktuell wichtigster Parameter zur Definition einer systolischen Dysfunktion wird echokardiografisch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) erhoben. Diese stellt den Anteil des Schlagvolumens, berechnet aus der Differenz zwischen dem linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumen, am linksventrikulären enddiastolischen Volumen dar:  $LVEF = (LVEDV - LVSEV) / LVEDV$  (Wilkenshoff and Kruck 2008).

Erhoben wird die LVEF mittels Scheibchensummationsmethode, modifiziert nach Simpson, per 2-D-Echokardiografie aus dem apikalen biplanen Zwei- und Vierkammerblick. Die alternative eindimensionale Bestimmung über die M-Mode-Registrierung nach Teichholz wird heutzutage als zu ungenau bewertet (Lang et al. 2015).

Eine Unterschreitung des Cut-off-Wertes der LVEF signalisiert das Vorliegen einer systolischen Dysfunktion. Allerdings fehlt eine einheitliche Festlegung des LVEF-Grenzwertes, was bei genauerer Betrachtung verschiedener Studien einen übergreifenden Vergleich erschwert (Mahadevan et al. 2012). Generell wird in der Literatur und der aktuellen ESC-Leitlinie eine LVEF >50% als normal/erhalten betrachtet und <40% als reduziert (Lam and Solomon 2014; Ponikowski et al. 2016). Wenn man die oben genannten Cut-off-Werte der HFpEF und HFrfEF berücksichtigt, ergibt sich ein ‚mid-range‘-Bereich, der beispielsweise in der großen CHARM- (HFmEF 43-52%) und Cardiovascular-Health-Studie (45-54%) vorkommt und erstmals in der aktuellen Leitlinie der ESC von 2016 mit einer Grenzwertspannbreite von 40-49% aufgenommen ist (Lam and Solomon 2014; Ponikowski et al. 2016).

#### **Linksventrikuläres Volumen**

Ein weiterer echokardiografischer Faktor zur Beschreibung der systolischen Funktion ist die Größe des linken Ventrikels. Standardmäßig wird die LV-Größe in der 2D-Echokardiografie über endsystolische und enddiastolische Volumenangaben berechnet, die auf die Körperoberfläche mittels BSA-Index umgerechnet werden. Referenzwerte für vergrößerte linksventrikuläre Volumina betragen enddiastolisch bei Männern  $LVEDV >74 \text{ ml/m}^2$  und bei Frauen  $LVEDV >61 \text{ ml/m}^2$  und endsystolisch bei Männern  $LVESV >31 \text{ ml/m}^2$  und bei Frauen  $LVESV >24 \text{ ml/m}^2$  (Ueda et al. 2015).



### 1.3.3 Diastolische Funktion

Die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) wird echokardiografisch durch eine diastolische Dysfunktion beschrieben. Da bis heute die zugrundeliegende Pathophysiologie der HFpEF nicht vollständig geklärt ist, zudem ein Mangel an Therapieansätzen besteht und die HFpEF vermehrt mit Komorbiditäten wie Hypertension, Adipositas und Vorhofflimmern einhergeht, besteht ein großer Bedarf an einem umfassenden Algorithmus sowohl zur Einordnung der Patienten als auch für eine Verbesserung der diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweise (Nagueh et al. 2016; Huis in 't Veld et al. 2016; Ponikowski et al. 2016).

Zur Beschreibung der diastolischen Dysfunktion sowie zur Annäherung an die Diagnose der HFpEF bedarf es verschiedener echokardiografischer Parameter:

#### Linksventrikulärer Füllungsindex (E/E')

Die Diastole beschreibt die ventrikuläre Entspannungs- und Füllungsphase im Herzzyklus. Im Zuge des kardialen Remodeling nimmt die Relaxation durch Hypertrophie und Fibrosierung des Myokards ab. Anhand der echokardiografischen Messung von Myokardbewegungsgeschwindigkeiten im Mitralklappenannulus kann der linksventrikuläre Füllungsindex (E/E') zur Abschätzung des enddiastolischen Drucks erhoben werden. Gemessen wird die frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit (Blut fließt in den linken Ventrikel) über der Mitralklappe (E) mittels Pulsed-wave-Doppler (PW-Doppler) sowie die Geschwindigkeit der Klappe am Mitralklappenannulus (E') mittels Gewebedoppler (Huis in 't Veld et al. 2016). Hierüber kann man Aufschluss über regionale Geschwindigkeiten fester Herzstrukturen erhalten, aufgrund derer eine Aussage über die Relaxation in der Diastole getroffen werden kann. Bei Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion erhöht sich dieser linksventrikuläre Füllungsindex (E/E'), da die Wandbewegung E' vermindert ist oder die Mitralfüllungsgeschwindigkeit E durch den erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck gesteigert ist (Buck et al. 2009).

Paulus et al. haben hieraus ableitend eine Einteilung nach Schweregrad vorgenommen: Während Werte für  $E/E' < 8$  eine diastolische Dysfunktion nahezu ausschließen und Cut-off-Werte von  $E/E' > 15$  für eine hochgradige diastolische Dysfunktion sprechen, erfordern Werte für  $E/E'$  zwischen 8 und 15 die Erhebung weiterer Parameter, wie den linksatrialen Volumenindex zur Ermittlung der LA-Größe, den linksventrikulären Massenindex sowie das transmitrale Einstromprofil E/A (Paulus et al. 2007). Ponikowski beschreibt in der aktuellen ESC-Leitlinie einen Grenzwert von  $E/E' > 13$  mit  $E' < 9$  cm/s bereits als diastolische Dysfunktion (Ponikowski et al. 2016). Der echokardiografisch ermittelte Füllungsindex  $E/E'$  korreliert am verlässlichsten mit dem Goldstandard des invasiv gemessenen enddiastolischen Füllungsdruckes (LVEDP) zur Bestimmung einer diastolischen Dysfunktion (Güder und Ertl 2019). Zu diesem Zweck wird der pulmokapilläre Verschlussdruck (PCWP) ermittelt, der direkt über einen Pulmonalkatheter

bestimmbar oder indirekt mittels Nagueh-Formel abschätzbar ist:  $PCWP = 1,9 + (1,24 \times E/E')$ . Hieraus lässt sich wiederum auf den LVEDP schließen (Romero-Bermejo et al. 2011; Sugimoto et al. 2013).

### **E/A-Quotient**

Mittels PW-Dopplermessung kann das Mitraleinstromprofil während der Diastole bestimmt werden, welches aus dem frühen passiven Einstrom in die Ventrikel und der aktiven Vorhofkontraktion in der Systole resultiert. Das Verhältnis E/A setzt sich zusammen aus eben dieser transmitralen Flussgeschwindigkeit in der frühen (E, early) und späten (A, atrial) Diastole. Eine normale diastolische Funktion wird durch eine E/A-Ratio  $>1$  beschrieben. Umgekehrt definiert  $E/A < 1$  das Stadium 1 der diastolischen Dysfunktion mit Relaxationsstörung, einhergehend mit einer verlängerten Dezelerationszeit  $>220$  ms und isovolumetrischer Relaxationszeit  $>100$  ms (Mahadevan et al. 2012). Die Dezelerationszeit steht hierbei für die Entspannungsphase der E-Welle in der frühen Diastole. Eine E/A-Ratio 1-1,5 beschreibt das pseudonormale Stadium 2, das mit erhöhten enddiastolischen Füllungsdrücken (LVEDP  $>16$  mmHg) einhergeht. So steigt der LVEDP mit der Entwicklung der diastolischen Dysfunktion an, während die verzögerte E/A-Ratio noch als annähernd normal, daher pseudonormal, angezeigt wird (Buck et al. 2009). Das letzte Stadium 3 ( $E/A > 2$ ) ist mit einem restriktiven Füllungsmuster als schwergradig einzukategorisieren (Güder und Ertl 2019).

### **Linksventrikulärer Massenindex (LVMI)**

Des Weiteren ist der linksventrikuläre Massenindex zur Beschreibung der kardialen Hypertrophie von wesentlicher Bedeutung, da er mit einer erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrate assoziiert ist und einen bedeutenden Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten wie arterielle Hypertonie und hypertrophe Kardiomyopathie darstellt (Kirkpatrick et al. 2007). Mithilfe von linearen Messmethoden wie der M-Mode- oder 2D-Echokardiografie lässt sich das Volumen aus bestimmten Formeln (Cube-Formula (M-Mode) oder Truncated Ellipsoid Technique (2D)) errechnen. Zur Erhebung des BSA-Index wird die LVM auf die Körperoberfläche genormt, die je nach Geschlecht, BMI und Alter variiert (Lang et al. 2015). Aktuell gelten Grenzwerte der LVMI von  $\geq 115$  g/m<sup>2</sup> für Männer und von  $\geq 95$  g/m<sup>2</sup> für Frauen (Ponikowski et al. 2016).

### **N-terminales pro-natriuretisches Peptid vom Typ B (NT-proBNP)**

In der laborparametrischen Basisdiagnostik ist ein biochemischer Marker das natriuretische Peptid Typ B (BNP), das mit dem Schweregrad der chronischen Herzinsuffizienz korreliert und sich in der Diagnose und Prognose des Syndroms als eine bedeutende Größe etabliert hat. Bereits im Stadium I der NYHA-Klassifikation ist der BNP-Plasmaspiegel erhöht und steigt bei zunehmenden Schweregraden teilweise sogar überproportional an (Maisel 2001).

Das Vorläuferprotein proBNP wird bei myokardialen Stress durch ventrikuläre Druck- und Volumenbelastung sowie neurohumoraler Stimulation durch Noradrenalin und Angiotensin II aus den Kardiomyozyten sezerniert und daraufhin in NT-proBNP und BNP gespalten (Luchner et al. 2016). Das aktivierte Hormon BNP wirkt renal natriuretisch und diuretisch, vasodilatatorisch durch Relaxation glatter Muskelzellen sowie bezüglich der Vor- und Nachlast reduzierend (Maries and Manitiu 2013). Die aktuellen Grenzwerte zur Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz liegen nach Definition der ESC-Guidelines bei  $>35$  pg/ml für BNP und  $>125$  pg/ml für NT-proBNP (Ponikowski et al. 2016). Sowohl das BNP als auch das NT-proBNP weisen bei Konzentrationen im Normbereich einen hohen negativen prädiktiven Wert (0,94-0,98) auf, was bei symptomatischen Patienten eine initiale Diagnose der Herzinsuffizienz unwahrscheinlich macht (Dickstein et al. 2008; Ponikowski et al. 2016). Mit Erhöhung der Peptidkonzentrationen hingegen wird das Vorliegen einer CHF-Diagnose umso wahrscheinlicher, während im Graubereich (leicht erhöhte Werte) eine weitere Abklärung mittels Echokardiografie notwendig ist (Maisel et al. 2008). Grund hierfür ist eine Korrelation von steigenden Werten mit zunehmendem Alter, weiblichem Geschlecht, sinkender GFR sowie kardialer Dysfunktion (reduzierte Ejektionsfraktion, vergrößerter linksatrialer Volumenindex und linksventrikulärer Massenindex) (Redfield et al. 2002; Luchner et al. 2016).

#### **1.3.4 Herzkatheter**

Nichtsdestotrotz erfordern komplexe oder unsichere Fälle den invasiven Einsatz einer Herzkatheteruntersuchung, um die kardiale Dysfunktion über die direkte Druckmessung des pulmokapillären Verschlussdrucks zu beurteilen oder aber differentialdiagnostische Ursachen wie z.B. pulmonale Hypertension auszuschließen (Nagueh et al. 2016).

### **1.4 Epidemiologie**

Die Entstehungsgründe der CHF unterliegen einer hohen regionalen Varianz mit weltweiten Unterschieden hinsichtlich der potentiellen Risikofaktoren (Ziaeian and Fonarow 2016).

Auch in Deutschland bestehen regionale Unterschiede, vor allem im Vergleich der neuen und alten Bundesländer. In einer altersstandardisierten Analyse bezüglich der Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz (ICD-Code I50) in Deutschland ergibt sich eine höhere Rate in den neuen Bundesländern (393 Fällen pro 100.000 Einwohner) als in den alten Bundesländern mit 313 Fällen (Wachter et al. 2015).

In einer nationalen Datenerfassung von fast 2,5 Millionen gesetzlich krankenversicherten Patienten wurde 2017 in Deutschland eine CHF-Prävalenz von 3,4% ermittelt. Auffällig dabei waren vor allem regionale Unterschiede mit einer erhöhten geschlechts- und

altersstandardisierten Prävalenz in den neuen Bundesländern (3,6%) gegenüber den alten (2,9%) (Holstiege et al. 2019).

Die Ergebnisse der CARLA-Studie zeigen ebenfalls eine hohe Prävalenz in der Stadt Halle (Saale): 7,7% der 45-83-jährigen Männer und 9,0% der 45-83-jährigen Frauen haben eine symptomatische Herzinsuffizienz, wobei ein deutlicher Unterschied in den Altersgruppen zu erkennen ist (3% bei 45-54-Jährigen und 22% bei 75-83-Jährigen). Damit stellt die im Rahmen der CARLA-Studie untersuchte Population eine Hochrisikogruppe im nationalen Vergleich dar (Tiller et al. 2013). Dass das klinische Syndrom vor allem eine Erkrankung der älteren Bevölkerung ist, wird durch verschiedene Studien verdeutlicht (Kalogeropoulos et al. 2009). So stieg die Inzidenz der Herzinsuffizienz in der Rotterdam-Studie von 2,5/1.000 Personenjahre (PJ) in der Altersgruppe der 55-64-Jährigen auf 44/1.000 bei den über 85-Jährigen. Desgleichen ist in der Hillingdon-Studie ein Anstieg von 0,2/1.000 PJ bei 45-55-Jährigen auf 12,4/1.000 bei über 85-Jährigen zu verzeichnen (Mosterd and Hoes 2007).

Im Gegensatz zu der ansteigenden Prävalenz der Herzinsuffizienz in den letzten Jahren wurden in Veröffentlichungen der Framingham-Heart- und Olmsted-County-Studie stabile und sogar rückläufige Werte der Inzidenz über die Jahre beschrieben (Roger 2013). So zeigten die alters- und geschlechtsadjustierten Ergebnisse der Olmsted-County-Studie aus dem amerikanischen Bundesstaat Minnesota in den Jahren 2000 bis 2010 einen Rückgang der Herzinsuffizienz von 316/100.000 auf 219/100.000 mit einem größeren Abfall bei Frauen als bei Männern sowie stärker bei HFrEF-Patienten (-45%) gegenüber HFpEF-Patienten (-28%) (Gerber et al. 2015).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in der Framingham-Heart-Studie. Hier war ein Rückgang der Inzidenz bei Frauen von 30-40% in den letzten 50 Jahren zu verzeichnen, während bei Männern keine deutliche Veränderung über die Jahre erkennbar war (Levy et al. 2002). Erklären lässt sich der Rückgang der Inzidenz der CHF mit verbesserten Behandlungsmöglichkeiten der Begleiterkrankungen wie Hypertension, höheren Überlebensraten nach einem stattgehabten Myokardinfarkt sowie einer verbesserten Aufklärung über die Risikofaktoren (Bui et al. 2011).

Dennoch fehlt es an Studien, insbesondere im regionalen Vergleich, die die Inzidenz der Herzinsuffizienz ermitteln (Bundesärztekammer et al. 2017). Vor allem die verschiedenen Definitionen der Herzinsuffizienz und die Unterschiede bei den diagnostischen Erhebungen sowie ständige technische Neuerungen der Messmethoden verlangen einen genauen Vergleich der Studienergebnisse (Gerber et al. 2015).

Viele Studien weisen auf den zunehmenden Anteil der HFpEF an der Herzinsuffizienz hin. Ein standardisierter Vergleich der Inzidenz der HFpEF ist allerdings auch hier schwierig, da sich die Grenzwerte der Ejektionsfraktion in den Studien unterscheiden (Lam et al. 2011).

Vaduganathan et al. sammelten Daten aus 62 Artikeln von 1998 bis 2013, in denen die Cut-off-Werte der Ejektionsfraktion (EF) zur Unterscheidung in HFrEF und HFpEF in einer Spannbreite von 40% bis 55% lagen (Vaduganathan et al. 2016). In einer Datenanalyse der Framingham- und

Cardiovascular-Health-Studie in den USA wurde bei mehr als 15.000 Teilnehmern (Alter  $\geq 60$  Jahre) in einem Follow-up-Zeitraum von 1990 bis 2009 die Inzidenz der Herzinsuffizienz erhoben. Dabei wurde die HFpEF mit einer EF  $>50\%$  definiert, woraus sich eine Inzidenzrate von 4,6% ergab (Tsao et al. 2018)). Hingegen wurde in der Health-ABC-Studie ein EF-Cut-off von  $>40\%$  gewählt und eine HFpEF-Inzidenz von 4,7% über ein medianes Follow-up von 9,4 Jahren ermittelt (Vaduganathan et al. 2016).

In Bezug auf die Mortalität lässt sich ein Rückgang im zeitlichen Zusammenhang verzeichnen. So wurde in Deutschland im Verlauf von zehn Jahren (2005-2015) eine Verringerung der Mortalität von 59 auf 55,4/100.000 bei Männern und von 57,2 auf 51,4/100.000 bei Frauen festgestellt (Holstiege et al. 2018). Die Mortalität aufgrund von Herzinsuffizienz (ICD-10 Code I50) ist jedoch mit geschlechts- und altersstandardisierten Sterbefällen von 39,5/100.000 Einwohnern trotz der Verbesserungen bei den therapeutischen Interventionen immer noch hoch und somit stellt die CHF die fünfthäufigste Todesursache in Deutschland im Jahr 2017 dar (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017).

Ein weiterer Aspekt, die Herzinsuffizienz als weltweites wesentliches Gesundheitsproblem zu betrachten, sind die zunehmenden ökonomischen Belastungen. So werden in den USA die direkten Kosten, die für die komplette Behandlung der Patienten mit Herzinsuffizienz anfallen, im Jahr 2030 auf 70 Milliarden U.S.-Dollar geschätzt (Heidenreich et al. 2013).

## 2 ZIELSTELLUNG

Mit dem Ziel, epidemiologische Daten der Herzinsuffizienz in einer regionalen Kohortenstudie der Stadt Halle (Saale) zu erheben, ergeben sich für die vorliegende Arbeit aus den obigen Feststellungen folgende Fragen:

- Wie hoch ist die Inzidenz der CHF, HFrEF und HFpEF unter den Probanden/-innen im 4-jährigen Follow-up-Zeitraum der CARLA-Studie (anhand der ESC-Diagnosekriterien von 2007)?
- Wie hoch ist die Prävalenz von Komorbiditäten der CARLA-0-Studie an den inzidenten Fällen von CHF, HFrEF und HFpEF?
- Wie hoch ist die Prävalenz der CHF, HFrEF und HFpEF unter den Probanden/-innen in der CARLA-1-Studie (anhand der ESC-Diagnosekriterien von 2007)?
- Wie hoch ist die Prävalenz der HFrEF, HFmEF und HFpEF unter den Probanden/-innen in der CARLA-1-Studie (anhand der ESC-Diagnosekriterien von 2016)?

### 3 MATERIAL UND METHODEN

#### 3.1 Studiendesign

Die CARLA-Studie (Cardiovascular Disease, Living and Ageing) ist eine longitudinale Kohortenstudie bezogen auf die ältere Allgemeinbevölkerung der Stadt Halle (Saale), im Rahmen derer Daten und Informationen über die Prävalenz und Inzidenz von kardiovaskulären Krankheiten und deren Risikofaktoren und prognostische Faktoren ermittelt werden sollen.

Die Studienpopulation umfasste bei der Basisuntersuchung im Jahr 2002 (CARLA-0) 1.779 Männer und Frauen im Alter von 45 bis 83 Jahren. Dafür wurde eine zufällige Stichprobe von 5.000 Personen aus dem Melderegister der Stadt Halle (Saale) gezogen, die nach Altersgruppen und Geschlecht stratifiziert wurde.

Ausschlusskriterien dabei waren, wenn Personen zum Zeitpunkt der Einladung oder geplanten Untersuchung unangekündigt umgezogen sind, aufgrund von Krankheit, Gebrechlichkeit, Hospitalisierung nicht an der vierstündigen Studienuntersuchung oder aufgrund von Sprachschwierigkeiten am Interview teilnehmen konnten oder verstorben waren. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer durchlief ein mehrstufiges Verfahren. Zu Beginn wurde eine schriftliche Einladung versandt, bei ausbleibender Reaktion folgte eine telefonische Kontaktaufnahme bzw. eine weitere schriftliche Einladung, falls keine Telefonnummer registriert war oder die Erreichbarkeit per Telefon nach sechs Wochen ausblieb. Der letzte Rekrutierungsversuch bestand in einem Hausbesuch, durchgeführt von geschultem Studienpersonal.

Die Basisuntersuchung (CARLA-0-Studie) fand von Dezember 2002 bis Januar 2006 statt mit einer Responserate von 64,1%. In dem 4-Jahres-Follow-up (CARLA-1-Studie) von März 2007 bis März 2010 nahmen 1.436 der anfänglich 1.779 Probanden teil, die Untersuchungsresponse lag bei 92%.

In einer vierstündigen Prozedur wurden die Daten mittels eines standardisierten Vorgehens bestehend aus computerassistierten Interviews, drei selbstverwalteten Fragebögen sowie medizinischen und physikalischen Tests im Studienzentrum der Universitätsklinik Halle erhoben. Sowohl der Inhalt des Interviews als auch die Prozeduren bei der medizinischen Untersuchung wurden an andere Bevölkerungsstudien, wie die MONICA/KORA-Studie aus Augsburg oder die SHIP-Studie aus Norddeutschland, angelehnt, um einen bestmöglichen regionalen Vergleich zu erhalten. Die Probandeninformationen beinhalteten das persönliche Gesundheitsverhalten wie Alkoholkonsum, Rauchverhalten und körperliche Aktivität. Als Referenz dienten hier Fragebögen von Baecke et al., der EPIC-Potsdam- und osteuropäischen HAPIEE-Studie (Baecke et al. 1982; Kroke et al. 1999; Bobak 2004).

Weiterhin wurde die Medikamenteneinnahme der letzten sieben Tage erfragt, codiert nach Wirkstoffen der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen-Klassifikation (ATC-Code): C02

Antihypertensiva, C03 Diuretika, C07 Betablocker, C08 Calciumantagonisten, C09 Medikamente mit Effekt auf das RAAS-System. Außerdem wurden die medizinische Eigen- und Fremdanamnese (adaptiert nach SHIP- und KORA/MONICA-Studien), Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (SHIP-Studie) und soziodemographische Faktoren wie Ausbildung und sozioökonomischer Status erhoben.

Anschließend wurden von einer geschulten Untersuchungsschwester medizinisch physikalische Tests durchgeführt. Die Messungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz fanden in sitzender Position nach einer fünfminütigen Ruhepause statt. Gemessen wurde mit einem oszillometrischen Gerät (OMRON HEM-705CP), jeweils dreimal am linken und rechten Arm, wobei der Mittelwert aus zweiter und dritter Messung verwendet wurde.

Nach einer 20-minütigen Ruhephase in Rückenlage wurden zwei Elektrokardiogramme in Ruhe aufgezeichnet, ein 10-Sekunden- und ein 20-Minuten-12-Kanal-Elektrokardiogramm. Die Parameter zur Definition eines prävalenten Myokardinfarktes entsprechen dem Minnesota-Code, aufgezeichnet mit dem Modular ECG Analysis System (MEANS).

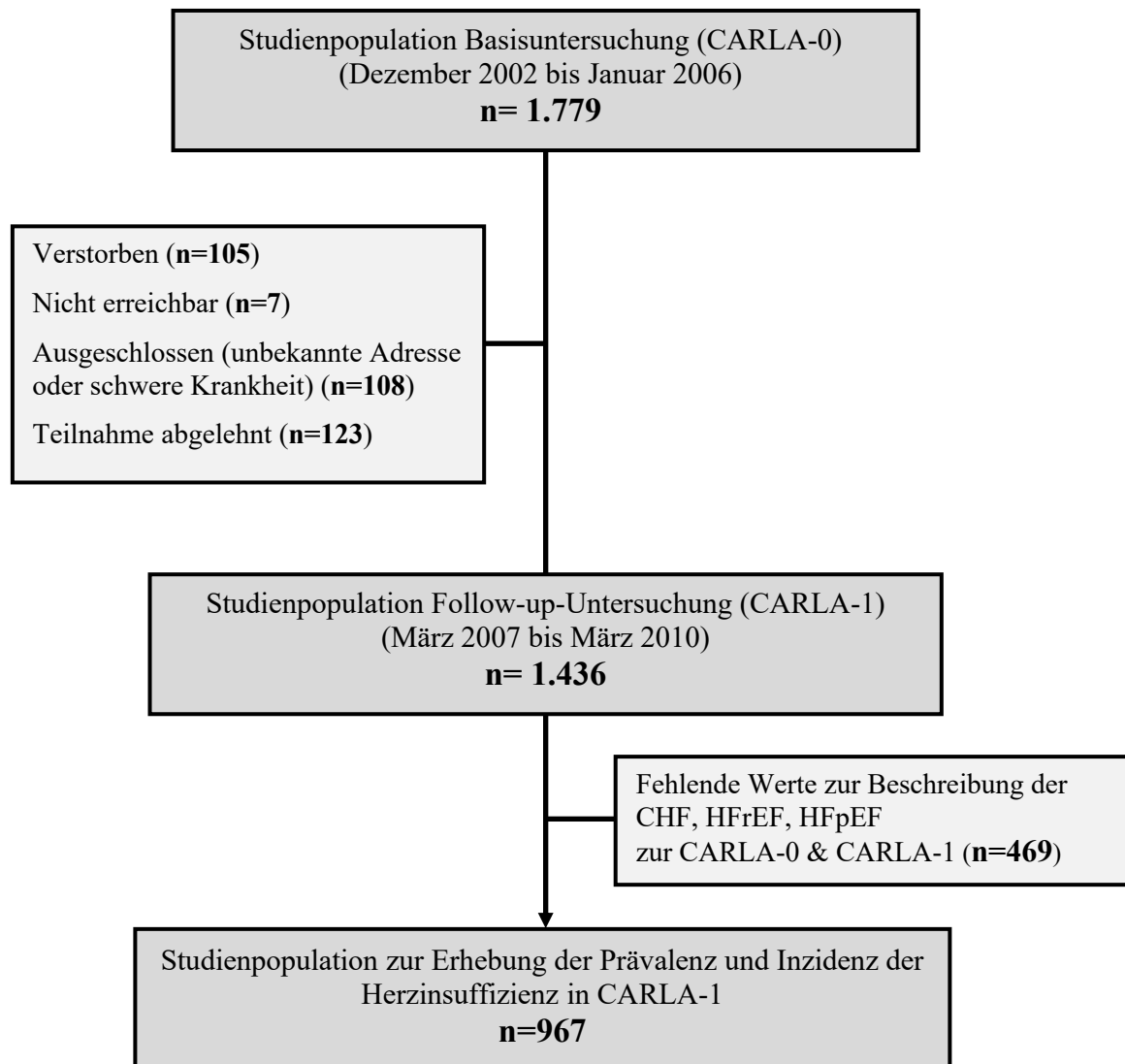
Ferner fand eine Pulswellenanalyse statt, um die arterielle Steifigkeit, den zentralen Blutdruck und die Pulswelle zu beurteilen. Die anthropometrische Datenerhebungen schlossen Körpergewicht und -größe sowie Taillen- und Hüftumfang ein.

Den Probanden wurde im Studienzentrum Halle eine venöse Blutprobe zur Erhebung von Laborparametern (Serum-NT-proBNP, kleines Blutbild, Glucose, HbA1c, Kreatinin, CRP, Triglyceride sowie Gesamt-/HDL- und LDL-Cholesterin) entnommen, die anschließend im Zentrallabor der Universitätsklinik Leipzig bestimmt wurden.

Ein Studienarzt führte für die Basisuntersuchung bei allen Studienprobanden sowohl eine transthorakale zweidimensionale M-Mode-Echokardiografie als auch Doppleruntersuchungen durch, um Messgrößen über die systolische und diastolische Funktion des linken Herzens sowie über die linksventrikuläre Masse und die Herzklappen zu erhalten. Zur Follow-up-Untersuchung wurden die Echoparameter von einer dafür ausgebildeten Krankenschwester erhoben und anschließend von einem Arzt ausgewertet. Alle Untersuchungen fanden in der kardiologischen Funktionsabteilung der Universitätsklinik Halle statt entsprechend dem Echokardiografieprotokoll der CARLA-Studie (Greiser et al. 2005). Verwendet wurde das GE Vivid Ultrasound System (Version 4 und 5 für die Baseline, 5 für das Follow-up). In Linksseitenlage und erhöhtem Oberkörper (30°) wurden in parasternaler Achse und apikalen Kammerblick die echokardiografischen Daten akquiriert.

Für das Follow-up (CARLA-1) wurden die Probanden erneut kontaktiert und untersucht, wobei die Vorgehensweisen und die Erhebungen der einzelnen Daten denen der Basisuntersuchung entsprachen. Bis zur Follow-up-Untersuchung schieden 343 Probanden aus, da sie bis dato entweder verstorben (105 Teilnehmende) oder nicht erreichbar waren (7), aufgrund unbekannter Adresse oder schwerer Krankheit ausgeschlossen wurden (108) oder die Teilnahme ablehnten

(123) (Haerting et al. 2012). Von den verbliebenen 1.436 Probanden wurden zur Erfassung der Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz die Daten von 967 Männern und Frauen verwendet, da bei 469 Personen die benötigten Parameter zur Bestimmung der Ejektionsfraktion, des linksventrikulären diastolischen Diameterindex, des NT-proBNP oder Angaben von Symptomen fehlten.



**Abbildung 1: Flussdiagramm der Studienpopulation der CARLA-1**

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle (Saale) prüfte und erteilte ein positives Votum zur Durchführung der Studie in Einklang mit den Kriterien der Deklaration von Helsinki. Die Nummern des Ethik-Votums der CARLA-0- und CARLA-1-Studien lauten 117/24.10.01/11 und 164/12.10.05/1.



### 3.2 Definitionen der Herzinsuffizienz

Einen einheitlichen internationalen Algorithmus zur Einordnung der chronischen Herzinsuffizienz sowie der Subformen gibt es nicht. Zu schnell ändern sich die Grenzwerte und Parameter infolge neuer Forschungserkenntnisse. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Definitionsschemas im Rahmen der CARLA-0-Studie orientierte man sich an der damals aktuellen Guideline der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) von 2007 (Paulus et al. 2007).

Definiert wurde die symptomatische Herzinsuffizienz in der CARLA-0- und CARLA-1-Studie aufgrund folgender Kriterien:

- (a) selbst-berichtete Symptome (Dyspnoe, Fatigue, Ödeme) oder
- (b) erhöhtes NT-proBNP ( $>220$  pg/ml) oder
- (c) echokardiografischer Nachweis einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion

Während des standardisierten Interviews wurden die Probanden nach dem Vorhandensein von (nächtlicher) Dyspnoe, Fatigue und Knöchelödemen befragt. Sofern eines der drei selbst angegebenen Symptome zutraf, erfüllte der Proband das erste Kriterium der CHF-Diagnose. Die ersten beiden Symptome wurden durch die Frage „Haben Sie bei körperlicher Belastung Luftnot oder Schwächegefühl?“ ermittelt. Wenn eines dieser Kriterien zutraf, war der erste Punkt des Algorithmus ebenfalls erfüllt. Um herauszufinden, ob die Probanden Wassereinlagerungen in der unteren Extremität haben, wurde ihnen die Frage gestellt, ob sie am Abend geschwollene Beine haben. Weitere Fragen richteten sich auf nächtliches Wasserlassen, Oberkörperhochlagerung während des Schlafens und genauere Spezifizierung der Belastungsstärke bei Dyspnoe oder Fatigue. Anhand dieser Angaben konnte anschließend eine Zuordnung in die NYHA-Klassifikation vorgenommen werden.

Für das zweite Kriterium wurde nach einer 30-minütigen Ruhephase aus einer venösen Blutprobe der Serumwert des NT-proBNP erhoben. Die Bestimmung fand im Zentrallabor der Uniklinik Leipzig mittels des Elecsys proBNP Sandwich Immunoassay der Marke Roche Diagnostics statt. Als Cut-off-Wert für eine erhöhte Konzentration wurde nach der damals aktuellen Leitlinie eine NT-proBNP-Konzentration  $>220$  pg/ml gewählt (Paulus et al. 2007).

#### 3.2.1 ESC-Guideline 2007

Die Datenanalyse der CARLA-0-Studie richtete sich nach der zu dem Zeitpunkt aktuellen ESC-Guideline von Paulus et. al. aus dem Jahr 2007.

Hierbei wurde aufgrund der Beurteilung der Ejektionsfraktion und linksventrikulären Dimensionsbestimmungen mittels Echokardiografie die Verteilung in HFpEF und HFrfEF

vorgenommen, wobei der Cut-off-Wert für die Ejektionsfraktion in Anlehnung an die ESC-Angaben von 2007 bei 50% lag (Paulus et al. 2007).

Symptomatische Fälle mit einer reduzierten Ejektionsfraktion <50% (systolische Dysfunktion) und mit dem Nachweis einer diastolischen Dysfunktion im Zuge eines erhöhten enddiastolischen Volumens des linken Ventrikels von >97 ml/m<sup>2</sup> wurden der HFrEF zugeordnet. Hierfür wurde entsprechend der linksventrikuläre Diameterindex bezogen auf die Körperoberfläche ermittelt (LVDDi  $\geq 3,7$  cm/m<sup>2</sup> für Frauen und  $\geq 3,8$  cm/m<sup>2</sup> für Männer) (Lang et al. 2005).

Wenn nur Symptome vorhanden waren, aber keine systolische Dysfunktion vorlag sowie das NT-proBNP <220 pg/ml betrug, wurde von der Diagnose Herzinsuffizienz Abstand genommen und die Symptome anderen Ursachen zugeschrieben. Beispielsweise kann eine bedeutende Differentialdiagnose der Dyspnoe eine chronische obstruktive Lungenerkrankung wie COPD sein, bei Fatigue eine Anämie und bei Ödemen können Nierenpathologien zugrunde liegen.

Im Falle, dass Symptome bestanden und der NT-proBNP-Wert erhöht war (>220 pg/ml), jedoch keine diastolische Dysfunktion nachweisbar war, wurde ebenfalls eine Herzinsuffizienz nicht weiter in Betracht gezogen. Denn eine physiologische NT-proBNP-Erhöhung findet sich beispielsweise bei zunehmendem Alter, abnehmender GFR und weiblichem Geschlecht (Tanase et al. 2019).

Zur Diagnose einer HFpEF war das Eingangskriterium, wie auch bei der HFrEF, das Vorhandensein von Symptomen. Das zweite Kriterium beinhaltete eine normale systolische Funktion im Sinne einer erhaltenen Ejektionsfraktion >50%. Mit einem erhöhten NT-proBNP >220 pg/ml war das dritte Kriterium erfüllt. Nun war noch der Nachweis einer diastolischen Dysfunktion entscheidend, die sich aus den in Tabelle 2 genannten echokardiografischen Parametern (E/A-Ratio, Dezelerationszeit (DT), linksatrialer Diameterindex (LADi), linksventrikulärer Massenindex (LVMi)) oder dem Vorhandensein eines Vorhofflimmerns ergibt.

### 3.2.2 ESC-Guideline 2016

Für die Definitionen der CARLA-1-Studie sind die ESC-Guidelines von 2016 relevant. Erstmals wird zusätzlich neben der HFrEF und HFpEF eine ‚mid-range‘-Kategorie eingeführt, die sogenannte HFmEF (Ponikowski et al. 2016).

Die Diagnose der HFrEF wurde anhand einer symptomatischen Herzinsuffizienz mit einer reduzierten Ejektionsfraktion von <40% gestellt. Die HFmEF entspricht in ihrer Definition der HFpEF, deckt jedoch den Grauzonenbereich (40-49%) der Ejektionsfraktion ab. Für beide Kategorien muss neben der im Interview angegebenen Symptome ebenfalls das Kriterium eines erhöhten NT-proBNP erfüllt sein, dessen Grenzwert nun bei 125 pg/ml liegt. Darüber hinaus ist der echokardiografische Nachweis einer diastolischen Dysfunktion mit den aktualisierten

Parametern des linksatrialen Volumenindex (LAVi), der linksventrikulären Masse (LVMi) und des Füllungsindex E/E' obligatorisch. Somit ergeben sich im Vergleich für die jeweilige ESC-Guidelines folgende Definitionen der HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>m</sub>EF und HF<sub>p</sub>EF:

**Tabelle 2: Diagnosealgorithmus (adaptiert nach Paulus et al. 2007, Ponikowski et al. 2016)**

ESC	HF <sub>r</sub> EF	HF <sub>m</sub> EF	HF <sub>p</sub> EF
<b>2007</b>	1) Symptome 2) LVEF <50% 3) LVDdi ≥3,7 cm/m <sup>2</sup> (Frauen) ≥3,8 cm/m <sup>2</sup> (Männer)		1) Symptome 2) LVEF ≥50% 3) NT-proBNP >220 pg/ml 4) E/A <0,5 und DT >280 ms oder LADi >3,0 cm/m <sup>2</sup> oder LVMi ≥122 g/m <sup>2</sup> (Frauen) / LVMi ≥149 g/m <sup>2</sup> (Männer) oder Vorhofflimmern
<b>2016</b>	1) Symptome 2) LVEF <40%	1) Symptome 2) LVEF 40-49% 3) NT-proBNP ≥125 pg/ml 4) LAVi >34 ml/m <sup>2</sup> oder LVMi ≥95 g/m <sup>2</sup> (Frauen) / LVMi ≥115 g/m <sup>2</sup> (Männer) oder E/E' ≥13 mit E' <9 cm/s	1) Symptome 2) LVEF ≥50% 3) NT-proBNP ≥125 pg/ml 4) LAVi >34 ml/m <sup>2</sup> oder LVMi ≥95 g/m <sup>2</sup> (Frauen) / LVMi ≥115 g/m <sup>2</sup> (Männer) oder E/E' ≥13 mit E' <9 cm/s

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDdi = linksventrikulärer enddiastolischer Diameterindex, E/A = Verhältnis aus der frühen (E) und späten (A) Mitralklappenflussgeschwindigkeit, DT = Dezelerationszeit, LADi = linksatrialer Diameterindex, LVMi = linksventrikulärer Massenindex, NT-proBNP = n-terminales pro-natriuretisches Peptid Typ B, LAVi = linksatrialer Volumenindex, E/E' = linksventrikulärer Füllungsindex, E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit

### 3.3 Erhebung der Echokardiografie-Parameter

#### 3.3.1 Ejektionsfraktion

Die Ejektionsfraktion als prozentualer Anteil des Schlagvolumens am enddiastolischen Ventrikelvolumen berechnet sich aus den linksventrikulären enddiastolischen (LVEDV) und endsystolischen (LVESV) Volumenwerten:

$$\text{LVEF [\%]} = ((\text{LVEDV} - \text{LVESV}) / \text{LVEDV}) \times 100 \text{ (La Rosée und Deutsch 2000).}$$

Zur Erhebung der LVEF bei der Basisuntersuchung wurden mittels M-Mode-Echokardiografie die linearen Dimensionsparameter bestimmt, um anhand der Teichholz-Formel auf das enddiastolische und endsystolische Volumen zu schließen. Somit ergibt sich (Teichholz et al. 1976):

$$\text{LVEDV} = (7 / (2,4 + \text{LVEDD})) \times (\text{LVEDD})^3 \text{ [ml]}$$

$$\text{LVESV} = (7 / (2,4 + \text{LVESD})) \times (\text{LVESD})^3 \text{ [ml]}$$

LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser,

LVESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen, LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

Die aktuell empfohlene und im Follow-up verwendete Methode beim 2-D-Echo zur Ermittlung der LVEF ist die biplane Scheibchensummationsmethode modifiziert nach Simpson (Lang et al. 2015):

$$\text{LVV [ml]} = \frac{\pi}{4} \sum_{i=1}^{20} A_i B_i \left( \frac{L}{20} \right)$$

LVV = linksventrikuläres Volumen in ml,  $A_i$  = Scheibchenradius ( $i=1,2,3...20$ ) im apikalen 4-Kammerblick,  $B_i$  = Scheibchenradius im apikalen 2-Kammerblick, L = Länge der langen Achse [cm]

Aus dem apikalen biplanen 2- und 4-Kammerblick wird das LV-Volumen aus der Summe der Volumina von 20 Scheibchen errechnet. Diese Scheibchen unterteilen übereinander geschichtet den linken Ventrikel orthogonal zur Längsachse, eine Linie, die die Mitralklappenöffnung und die Herzspitze verbindet. So kann mit Hilfe dieser Scheibchensummationsmethode auf die Ejektionsfraktion aus den endsystolisch und enddiastolisch gemessenen Volumina geschlossen werden (Flachskampf 2006; Greim und Roewer 2007).

#### 3.3.2 Linksventrikuläre Masse

Zur Bestimmung der linksventrikulären Masse (LVM) wurde die ASE-cube-Formel nach Devereux angewandt. Hierbei wird mittels M-Mode-Darstellung durch lineare Messung des linksventrikulären diastolischen Diameters (LVDd), der interventrikulären Septumdicke (IVSD)

in der Diastole und der Hinterwanddicke (PWD) in der Diastole auf das Volumen des Myokards geschlossen, das anschließend mit der Dichte multipliziert wird:

$$\text{LVM [g]} = 0,8 \times 1,04 [(\text{IVSD} + \text{LVDD} + \text{PWD})^3 - (\text{LVDD})^3] + 0,6 \text{ (Devereux et al. 1986).}$$

Zur Übertragung der LVM auf die Körperoberfläche wurde die BSA-Formel nach Dubois eingesetzt (Du Bois and Du Bois 1989):

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = 0,007184 \times \text{Körpergröße [cm]} \times 0,725 \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425}.$$

Die Hinterwanddicke (PWD) wiederum wurde aus der interventrikulären Septumdicke (IVSD) und der diastolischen Hinterwanddicke berechnet.

### 3.3.3 Größe des linken Ventrikels und des linken Vorhofs

Der linksventrikuläre enddiastolische Diameterindex (LVDDi) zur Berechnung der linken Ventrikelgröße und der linksatriale Diameterindex (LADi) für die linke Vorhofgröße wurden in der parasternalen M-Mode 2-D-Echokardiografie erhoben.

### 3.3.4 E/A-Quotient und Dezelerationszeit

Für weitere diastolische Funktionsparameter wurden der Pulsed-wave-Doppler genutzt: Das Mitraleinstromprofil (E/A), gemessen auf Höhe der Mitralklappenspitzen im linken Ventrikel, berechnet sich aus dem Verhältnis der frühdiastolischen Mitraleinstromgeschwindigkeit (E) (Füllung des Ventrikels) und der spätdiastolischen Mitraleinstromgeschwindigkeit (A) (bedingt durch die Vorhofkontraktion). Darüber hinaus lässt sich aus dem frühdiastolischen Mitraleinstromprofil auf die Dezelerationszeit schließen. Definiert ist diese als Zeit der größten E-Zacke bis zum Ende des frühdiastolischen Flusses zur Nulllinie und entspricht der Entschleunigungsphase der frühen diastolischen Dauer.

### 3.3.5 Linksventrikulärer Füllungsindex E/E'

Die ESC-Definitionen von 2016 schließen die Echoparameter E und E' sowie die Größe des linken Vorhofs (LAV) ein. Das nicht-invasive Abschätzen des Füllungsdruckes mittels gepulstem Gewebedoppler hat sich in der Praxis als schnell verfügbare und sensitive Methode als Standard bewährt und stand der Follow-up-Untersuchung der CARLA-1-Studie zur Verfügung zur Erhebung des Füllungsindex.

Der Füllungsindex E/E' wurde aus der E-Welle des Mitralklappen-pulsed-wave-Doppler und der E'-Welle des Gewebe-Dopplers, platziert am medialen Mitralklappenanulus, errechnet.

### 3.3.6 Volumen des linken Vorhofs

Der linksatriale Volumenindex (LAVi) wurde ermittelt aus dem errechneten Volumen des linken Vorhofs bezogen auf die Körperoberfläche (BSA).

## 3.4 Kovariablen

Zur besseren Einordnung der Teilnehmer der CARLA-Studie wurde auf die folgenden Variablen, die als Risikofaktoren für die CHF gelten, genauer eingegangen.

### 3.4.1 Komorbiditäten

Ein wichtiger Bestandteil des Interviews war die Erfassung von Komorbiditäten. Dazu zählen ärztliche Diagnosen, die von den Probanden selbst angegeben wurden oder die im Laufe der körperlichen Untersuchung im Rahmen der CARLA-Studie diagnostiziert wurden. In dem computerassistierten Interview wurde vor allem auf folgende Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems eingegangen: kardiovaskuläre Pathologien wie KHK, Schlaganfall, Myokardinfarkt, arterielle Hypertension sowie Diabetes mellitus.

Der arterielle Blutdruck wurde dann als hyperten klassifiziert, wenn der durchschnittliche systolische Blutdruck  $\geq 140$  mmHg oder der diastolische Blutdruck  $\geq 90$  mmHg betrug, und/oder antihypertensive Medikamente, entsprechend dem „C“ des ATC- Codes, eingenommen wurden. Lag bei der Messung kein erhöhter Blutdruck vor, wurde die Einnahme antihypertensiver Medikation der letzten sieben Tage analysiert.

In der 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung (MEANS) wurde kontrolliert, ob nach den Kriterien des Minnesota-Codes ein Myokardinfarkt vorlag. Zudem wurden die Probanden gefragt, ob in ihrer Anamnese ein oder mehrere ärztlich diagnostizierte Myokardinfarkte aufgetreten seien.

Wenn Letzteres nicht der Fall war, sich jedoch bei der Untersuchung zur CARLA-Studie ein Verdacht auf einen Myokardinfarkt zeigte, wurde diese elektrokardiografische Diagnose ein weiteres Mal durch einen Kardiologen überprüft.

Auf eine koronare Herzkrankheit wurde geschlossen, wenn ein Myokardinfarkt laut den oben genannten Kriterien vorlag, und/oder vom Einsetzen eines Koronararterienbypasses (CABG) berichtet wurde und/oder eine Operation an den Herzkranzgefäßen durch eine perkutane koronare Intervention (PCI) durchgeführt worden war.

Wenn die Kriterien einer KHK (Myokardinfarkt und/oder CABG und/oder PCI) erfüllt waren und die Probanden außerdem noch einen Schlaganfall oder eine Carotidenoperation infolge einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in ihrer Anamnese aufwiesen, wurde bei diesen Personen eine Herz-Kreislaferkrankung (CVD) definiert.

Auch der Diabetes mellitus wurde über den Algorithmus einer Selbstangabe, einer ärztlichen Diagnose und/oder einer aktuellen Einnahme antidiabetischer Medikamente nach dem ATC-Code A10 überprüft.

Von den Laborparametern aus der venösen Blutprobe der Probanden wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zur Beurteilung der Nierenfunktion genutzt. Hierzu wurde die Vier-Variablen-MDRD-Formel eingesetzt, die über das Serumkreatinin, das Alter und das Geschlecht eine Klassifizierung der Nierenfunktion erlaubt:

$GFR [ml/min/1.73m^2] = 186 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}^{-1,154} \times \text{Alter (in Jahren)}^{-0,203} \times 0,742$  (falls weiblich) (Levey et al. 1999, 2003).

Mit einer  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (standardisiert auf die Körperoberfläche) wurden die Probanden als chronisch niereninsuffizient eingestuft.

### 3.4.2 Anthropometrische Daten

Als grober Richtwert zur Gewichtsklassifikation wurde der Body-Mass-Index (BMI) verwendet, wobei das Körpergewicht und die Körpergröße in Relation gesetzt wird (Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m])<sup>2</sup>). Das Körpergewicht wurde mit der digitalen SECA 701 Skala ermittelt und die Körpergröße mit dem SECA 220 Höhenmesssystem, das auch in den Prozeduren der MONICA/KORA- und SHIP-Studie Verwendung fand.

Hüft- und Taillenumfang wurden am stehenden Teilnehmenden vor einem Ganzkörperspiegel mittels eines Messbandes bis auf 1 mm genau gemessen. Der Taillenumfang definiert sich aus dem gemessenen Körperumfang, der zwischen dem unteren Rippenbogen und der Oberkante des Hüftknochens gemessen wird, während für den Hüftumfang an der dicksten Stelle Maß genommen wird. Diese sogenannte Waist-to-Hip-Ratio klassifiziert die abdominelle Adipositas ab einem Verhältnis  $>1$  für Männer und  $>0,85$  für Frauen.

### 3.4.3 Lebensstilfaktoren

Wie oben bereits erwähnt wurde die körperliche Aktivität anhand des Baecke-Fragebogens eruiert, mit dem die körperlichen Leistungen der letzten 12 Monate erfasst wurden (Baecke et al. 1982). Ein Index aus Intensität, Frequenz und Dauer bestimmt die sportliche Aktivität, ein Freizeit-Index die Zeit körperlicher Aktivität ohne Sport. Die Summe beider Indizes ergibt den gesamten körperlichen Aktivitätsindex.

Zur Feststellung des Rauchverhaltens wurde nach dem aktuellen und vergangenen Rauchverhalten, der Dauer des Rauchverhaltens und der Anzahl der konsumierten Tabakprodukte pro Tag gefragt. Als aktuelle Raucher wurden diejenigen eingestuft, die mindestens eine Zigarette, Zigarre oder Tabakpfeife pro Woche geraucht haben, über einen Zeitraum von einem Jahr hinweg,

bis innerhalb der letzten 12 Monate vor Beginn der Datenerhebung. Die nächste Frage richtete sich auf die Anzahl der Tabakprodukte (pro Tag). Ehemalige Raucher dürfen mindestens 12 Monate nicht mehr geraucht haben, um in diese Kategorie zu fallen.

Ein weiterer wichtiger Faktor des gesundheitsbezogenen Verhaltens stellt der Alkoholkonsum dar. Fragen wie „Wie viel Bier (in Einheiten von 0,5l), Wein oder Sekt (in Einheiten von 0,2l), Gläser Schnaps (2cl/Glas) haben Sie in einer Woche getrunken?“ dienten der Berechnung der Alkoholaufnahme in Gramm (Berechnungsgrundlage: 4,8 Volumenprozent für Bier, 11 für Wein/Sekt, 33 für Spirituosen).

#### **3.4.4 Soziodemographische Faktoren**

Ein anderer Bestandteil der CARLA-Charakteristik war der Ausbildungsabschluss. Hier orientierte man sich an der International Standard Classification of Education der UNESCO, wobei die gesamte Jahresanzahl bisheriger Ausbildungen (schulisch und beruflich) zählte (Greiser et al. 2009).

### **3.5 Statistische Methoden**

Für die statistischen Berechnungen und Analysen wurde die Software SAS (Version 9.4, SAS Institute, Cary, NC, USA) benutzt.

Die Erhebung der Prävalenz und Inzidenz erfolgte geschlechtsspezifisch nach Männern und Frauen sowie altersstandardisiert anhand der Bevölkerungsverteilung in Deutschland vom 31. Dezember 2000 ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)).

Für die deskriptive Statistik zur Veranschaulichung der Studienpopulation der Follow-up-Untersuchung als auch der Häufigkeitstabellen wurden die Prozeduren Proc Univariate zur Erhebung des Mittelwertes und/oder des Medians eingesetzt, Proc Freq zur Angabe der Prävalenz und Inzidenz und Proc Surveyfreq zur Ermittlung der dazugehörigen Konfidenzintervalle.

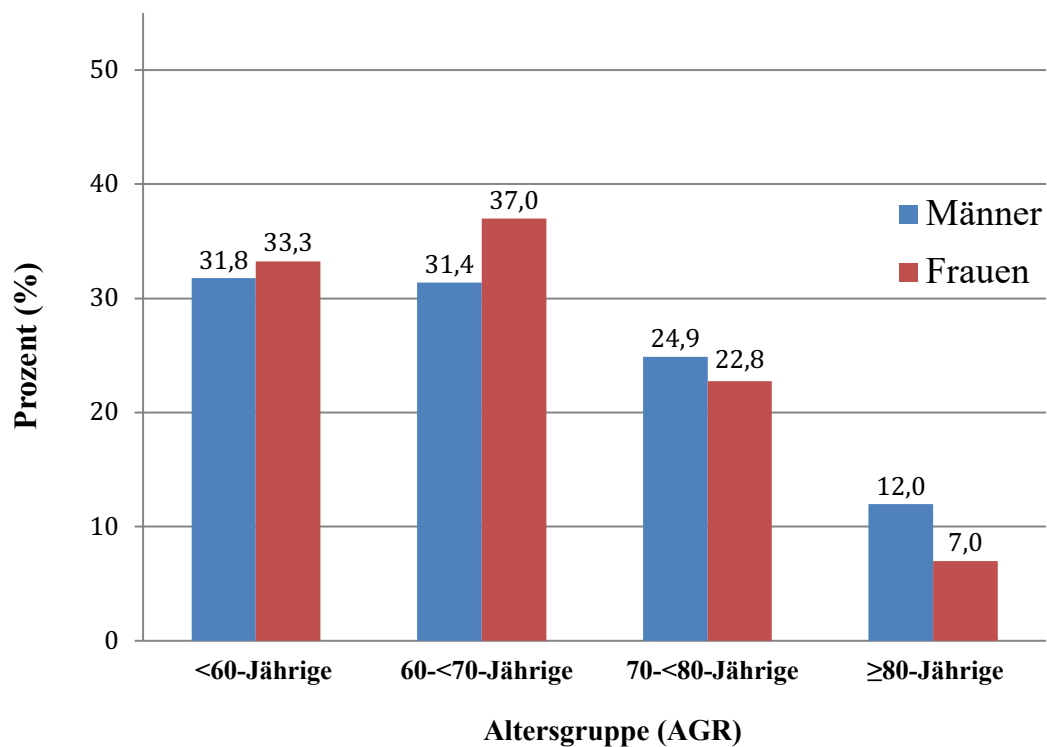


## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Charakteristische Eigenschaften der Studienpopulation der CARLA-1-Studie

Die Studienpopulation der CARLA-1-Studie umfasst 967 Probanden. Die folgenden Charakteristika, aufgeschlüsselt nach anthropometrischen, soziodemographischen, gesundheits- und krankheitsbezogenen, medikamentösen und laborparametrischen Daten, beziehen sich auf diese 967 Studienteilnehmer, die sich in 510 Männer und 457 Frauen im Alter von 49 bis 87 Jahren aufteilen.

#### 4.1.1 Anthropometrische und soziodemographische Charakteristika der CARLA-1-Studie



**Abbildung 2: Verteilung des Alters nach Altersgruppen**

Die Alters- und Geschlechterverteilung der zu untersuchenden Stichprobe ist der obigen Abbildung 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die Aufteilung des Alters für Männer (blau) und Frauen (rot) in jeweils vier 10-Jahres-Altersgruppen. Innerhalb der Stichprobe der CARLA-1-Studie reichte die Altersspannbreite der Männer und Frauen von 49 bis 87 Jahren.

Die Aufteilung nach Alter der Probanden zeigt, dass mehr als zwei Drittel der Männer (32% und 31%) und Frauen (33% und 37%) auf die ersten beiden Altersgruppen (AGR) der unter 70-Jährigen entfallen mit einer Abnahme zur dritten Altersgruppe hin (25% Männer und 23% Frauen) und die letzte Altersgruppe der über 80-Jährigen insgesamt die kleinste darstellt (12% und 7%). Das mediane Alter von 65,8 Jahren bei den Männern und 65,2 Jahren bei den Frauen ist bei beiden Geschlechtern annähernd gleich.

**Tabelle 3: Anthropometrische und soziodemographische Charakteristika**

	Männer			Frauen		
	Anzahl	Mittelwert/ Median/%	95%-KI/ IQR	Anzahl	Mittelwert/ Median/%	95%-KI/ IQR
<b>Alter (Jahre)*</b>	510	65,7	58,3-73,4	457	65,2	57,5-71,2
<b>Gewicht (kg)*</b>	510	82,4	74,3-91,7	457	71,0	63,0-81,2
<b>Größe (cm)</b>	510	173,0	172,4-173,6	457	160,5	159,9-161,1
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	510	28,0	27,7-28,3	457	28,3	27,8-28,8
<b>&lt;18,5 (%)</b>	0	0	0	0	0	0
<b>18,5-24,9 (%)</b>	119/510	23,3	19,6-27,0	118/457	25,8	21,8-29,9
<b>25,0-29,9 (%)</b>	246/510	48,2	43,9-52,6	187/457	40,9	36,4-45,4
<b>30,0-34,9 (%)</b>	115/510	22,6	18,9-26,2	97/457	21,2	17,5-25,0
<b>35,0-39,9 (%)</b>	15/510	2,9	1,5-4,4	32/457	7,0	4,7-9,4
<b>&gt;39,9 (%)</b>	6/510	1,2	0,7-1,7	13/457	2,8	1,3-4,4
<b>Taillenumfang (cm)</b>	510	103,3	102,3-104,3	456	92,9	91,6-94,2
<b>Hüftumfang (cm)</b>	510	102,6	101,9-103,3	456	107,6	106,6-108,7
<b>Waist-to-Hip-Ratio (%)</b>	510	1,0	1,0-1,0	456	0,9	0,9-0,9
<b>&gt;1 ♂ (%)</b>	295/510	57,8	53,6-62,1			
<b>&gt;0,85 ♀ (%)</b>				261/457	57,1	52,6-61,7
<b>Schule (%):</b>						
<b>Hauptschule</b>	121/510	23,7	20,0-27,4	113/457	24,7	20,8-28,7
<b>Realschule</b>	235/510	46,1	41,7-50,4	269/457	58,9	54,3-63,4
<b>Abitur</b>	154/510	30,2	26,2-34,2	75/457	16,4	13,0-19,8

\*schief verteilte Variable: Median und Interquartilsabstand (IQR) 25/75

% = Prozent, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, IQR = Interquartilsabstand, ♂ = Männer, ♀ = Frauen

Bezüglich der anthropometrischen Charakteristika (s. Tabelle 3) ist festzuhalten, dass bei Betrachtung des BMI der durchschnittliche Wert bei den Männern 28,0 kg/m<sup>2</sup> und bei den Frauen 28,3 kg/m<sup>2</sup> beträgt.

Nach den WHO-Richtlinien, die Personen mit einem BMI ab 30 kg/m<sup>2</sup> als adipös klassifizieren, liegen knapp ein Viertel der Männer (n=126) und mehr als ein Drittel der Frauen (n=142) im übergewichtigen Bereich.

Die aus Taillen- und Hüftumfang errechnete Waist-to-Hip-Ratio ist ab einem Grenzwert >1 bei Männern und >0,85 bei Frauen als erhöht anzusehen, was bei 295 Männern (57,8%) und 261 Frauen (57,2%) der Fall ist und damit mehr als die Hälfte der Probanden betrifft. Beide Parameter gelten bei Überschreitung der Grenzwerte als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten.

Bei Betrachtung der soziodemographischen Variablen Schulausbildung, eingeteilt in drei Kategorien, ergibt sich, dass der überwiegende Anteil der Männer (46,1%) und Frauen (58,9%) in die Gruppe mit einem Realschulabschluss bzw. einem Abschluss der Polytechnischen Oberschule (POS) der ehemaligen DDR fällt. Etwa ein Viertel der Probanden gehört der ersten Ausbildungsgruppe (kein Abschluss oder Hauptschulabschluss) an, während fast doppelt so viele Männer (30,2%) wie Frauen (16,4%) der dritten Kategorie (Fachhochschulreife oder Abitur) zugeteilt sind.

#### **4.1.2 Gesundheitsbezogene Charakteristika der CARLA-1-Studie**

Im Hinblick auf das Gesundheitsverhalten (Tabelle 4) lässt sich ein deutlicher Unterschied bei Männern und Frauen erkennen.

Mehr als die Hälfte aller männlichen Probanden sind ehemalige Raucher (54,3%), was bei den weiblichen Teilnehmern nur auf weniger als ein Viertel (22,8%) zutrifft. Die Mehrheit der Frauen fällt in die Kategorie der Nichtraucher (65,9%), bei den Männern sind es lediglich 26,1%. 17,8% der männlichen Probanden geben an, aktuell zu rauchen, die Frauen stellen hier einen Anteil von 9,4%.

Der Alkoholkonsum stellt einen weiteren Gesundheitsaspekt dar. Der Median unter den männlichen Studienteilnehmern liegt bei 10,6g Alkohol pro Tag, während die Hälfte der Frauen mit 0g keinen Alkohol konsumiert. Ein Überschreiten des Grenzwertes von 40g Alkoholkonsum pro Tag bei Männern und 20g bei Frauen gilt nach den Richtlinien der WHO als riskantes Alkoholverhalten. Hierunter fallen 7,8% der männlichen (n=40) und 4,2% der weiblichen (n=19) Probanden/-innen.

Bezüglich der körperlichen Aktivität geben 43,8% der Männer und mehr als die Hälfte der Frauen (56,2%) an, sportlich aktiv zu sein.

**Tabelle 4: Gesundheitsbezogene Charakteristika**

	Männer			Frauen		
	Anzahl	Mittelwert/ Median/%	95%-KI/ IQR	Anzahl	Mittelwert/ Median/%	95%-KI/ IQR
<b>Raucherstatus Aktuell (%)</b>	91/510	17,8	14,5-21,2	43/457	9,4	6,7-12,1
<b>Raucherstatus Ehemalig (%)</b>	277/510	54,3	45,0-58,7	104/457	22,8	18,9-18,9
<b>Raucherstatus Gelegentlich (%)</b>	9/510	1,8	0,6-2,9	9/457	1,97	0,7-3,3
<b>Raucherstatus Niemals (%)</b>	133/510	26,1	22,3-29,9	301/457	65,9	61,5-70,2
<b>Alkohol (g/Tag)*</b>	510	10,6	2,5-22,8	457	0	0,0-5,4
<b>&gt;40 g/d ♂ (%)</b>	40/510	7,8	6,7-9,0			
<b>&gt;20 g/d ♀ (%)</b>				19/457	4,2	3,2-5,1
<b>Sportlich aktiv (%)</b>	223/509	43,8	41,6-46,0	257/457	56,2	53,9-58,6

\*schief verteilte Variable: Median und Interquartilsabstand 25/75

% = Prozent, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, IQR = Interquartilsabstand, ♂ = Männer, ♀ = Frauen

#### 4.1.3 Medikamentöse und krankheitsbezogene Charakteristika der CARLA-1-Studie

Was die Einnahme von Medikamenten mit Wirkung auf das kardiovaskuläre System anbelangt (Tabelle 5), ist zu sehen, dass diese bei beiden Geschlechtern sehr ähnlich ist. Insgesamt nimmt über die Hälfte der Studienteilnehmer, 57,5% der Männer und 61,5% der Frauen, antihypertensive Medikamente ein. Aufgeschlüsselt nach den einzelnen ATC-Codes fällt unter den Männern der größte Anteil mit 43,1% auf die Einnahme von ACE-Hemmern (bei Frauen 40,9%), unter den Frauen mit 43,5% dagegen auf die Einnahme von Betablockern (Männer 34,7%). Am dritthäufigsten werden von beiden Geschlechtern Calciumantagonisten eingenommen (14,1% der Männer und 15,5% der Frauen), gefolgt von Diuretika (10,8% und 9,6%). Die Einnahme von Antiarrhythmika der Klassen I und III (Natrium- und Kaliumkanalblocker) bildet mit 0,6% unter den männlichen und 0,7% unter den weiblichen Teilnehmern die kleinste Kategorie.

Unter den Angaben der Komorbiditäten sticht vor allem die äußerst hohe Zahl der prävalenten Fälle der arteriellen Hypertonie ins Auge. Mit 76,1% der Männer und 73,7% der Frauen weisen etwa drei Viertel der Probanden/-innen einen Bluthochdruck auf.

Der Diabetes mellitus ist die zweithäufigste diagnostizierte Komorbidität mit einer ähnlichen Prävalenz bei beiden Geschlechtern (bei 15,7% der Männer und 14,2% der Frauen).

Die Häufigkeit mindestens eines stattgehabten Myokardinfarkts liegt bei den männlichen Probanden höher (8,9%) als bei den weiblichen mit 2,4%, wohingegen die Anzahl der Schlaganfälle bei beiden Geschlechtern in etwa gleich ausfällt.

**Tabelle 5: Medikamentöse und krankheitsbezogene Charakteristika**

	Männer			Frauen		
	Anzahl	%	95%-KI	Anzahl	%	95%-KI
<b>Antihypertensiva</b> (C02/C03/C07/C08/C09)	293/510	57,5	53,2-61,8	281/457	61,5	57,0-66,0
<b>Antiarrhythmika</b> (C01B)	3/510	0,6	0,0-1,3	3/457	0,7	0,0-1,4
<b>Betablocker</b> (C07)	177/510	34,7	30,6-38,9	199/457	43,5	39,0-48,1
<b>ACE-Hemmer</b> (C09)	220/510	43,1	38,8-47,5	187/457	40,9	36,4-45,4
<b>Diuretika</b> (C03)	55/510	10,8	8,1-13,5	44/457	9,6	6,9-12,3
<b>Calciumantagonisten</b> (C08)	72/510	14,1	11,1-17,2	71/457	15,5	12,2-18,9
<b>Arterielle Hypertonie</b>	388/510	76,1	72,4-79,8	337/457	73,7	69,7-77,8
<b>Myokardinfarkt</b>	45/507	8,9	6,4-11,4	11/457	2,4	1,0-3,8
<b>Diabetes mellitus</b>	80/510	15,7	12,5-18,9	65/457	14,2	11,0-17,4
<b>Schlaganfall</b>	13/510	2,6	1,8-3,9	12/457	2,6	1,2-4,1
<b>Kardiovaskuläre Krankheit (CVD)</b>	13/460	2,8	1,3-4,4	4/435	0,9	0,0-1,8

% = Prozent, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

#### 4.1.4 Blutdruckwerte und Laborparameter der CARLA-1-Studie

Tabelle 6 zeigt die in der Follow-up-Untersuchung der CARLA-1-Studie erhobenen Werte der Blutdruckmessungen und Laboruntersuchungen. Der durchschnittliche systolische Blutdruckwert beträgt bei den Männern 138,4 mmHg, bei den Frauen 134,6 mmHg. Der diastolische Wert ist bei den männlichen Probanden mit 81,3 mmHg höher als bei den Frauen mit 78,7 mmHg. Damit liegen alle Werte im Durchschnitt unterhalb der Grenzwerte für die Diagnose einer arteriellen Hypertonie.

Betrachtet man den Median des NT-proBNPs lassen sich auch hier geschlechtsspezifische Abstufungen erkennen, wobei bei den Frauen der Wert mit 115,7 pg/ml deutlich höher liegt als bei den Männern mit 88,7 pg/ml. Gemäß den Leitlinien von 2007 gilt ein NT-proBNP-Grenzwert von 220 pg/ml als erhöht. 23,5% der Männer und 19,3% der Frauen weisen erhöhte Konzentrationen auf. Der Entzündungsmarker CRP ist mit 3,4 bei beiden Geschlechtern gleich. Sowohl der mediane Wert des Serumkreatinin als auch die mittlere GFR liegen für beide Geschlechter in ihrem jeweiligen Normbereich.

**Tabelle 6: Blutdruckwerte und Laborparameter**

	Männer			Frauen		
	Anzahl	Mittelwert/ Median/%	95%-KI/ IQR	Anzahl	Mittelwert/ Median/%	95%-KI/ IQR
<b>SBP (mmHg)</b>	510	138,4	136,9-140,0	457	134,6	132,8-136,5
<b>DBP (mmHg)</b>	510	81,3	80,4-82,2	457	78,7	78,2-79,2
<b>NT-proBNP (pg/ml)*</b>	510	88,7	43,2-212,4	457	115,7	68,2-193,8
<b>&gt;220 pg/ml (%)</b>	120/510	23,5	19,8-27,2	88/457	19,3	15,6-22,9
<b>CRP</b>	510	3,4	2,8-4,0	457	3,4	2,8-4,0
<b>Kreatinin (µmol/l)*</b>	510	81,0	73,0-94,0	457	66,0	59,0-74,0
<b>GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)*</b>	509	93,1	92,3-94,8	456	89,6	87,9-91,4

\*schief verteilte Variable: Median und Interquartilsabstand 25/75

% = Prozent, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, IQR = Interquartilsabstand, SBP = systolischer Blutdruck, DBP = diastolischer Blutdruck, NT-proBNP = n-terminales pro-natriuretisches Peptid vom Typ B, CRP = C-reaktives Protein, GFR = glomeruläre Filtrationsrate (vereinfachte MDRD-Formel)

#### 4.1.5 Echokardiografische Charakteristika CARLA-1-Studie

In Tabelle 7 finden sich die Angaben zu den echokardiografischen Parametern, die für die Diagnosebeschreibung der systolischen und diastolischen Herzfunktion entsprechend der ESC-Leitlinie von 2007 maßgeblich sind.

Den wichtigsten systolischen Funktionsparameter stellt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) dar, die bei den Frauen durchschnittlich leicht höher liegt (69%) als bei den Männern (65,4%). Der linksventrikuläre enddiastolische Diameterindex (LVDdi) wiederum ist im Mittel mit 2,6 cm/cm<sup>2</sup> bei beiden Geschlechtern fast gleich.

Auch die Werte bezüglich der diastolischen Funktion fallen für Männer und Frauen sehr ähnlich aus (Dezelerationszeit (DT), linksatrialer Diameterindex (LADi), E/A-Ratio) mit Ausnahme des linksventrikulären Massenindex (LVMI), der im Durchschnitt bei den Männern mit 117,4 g/m<sup>2</sup> höher ausfällt im Vergleich zu 100 g/m<sup>2</sup> bei den Frauen. Fast 13% der Männer liegen über dem Grenzwert von 149 g/m<sup>2</sup>, und 15% der Frauen weisen erhöhte Werte über einem Cut-off von 122 g/m<sup>2</sup> auf.

Auch zeigen unter den Probanden mehr Männer (4,7%) als Frauen (0,9%) ein Vorhofflimmern in der Anamnese auf.

Die Graduierung der diastolischen Dysfunktion wird u.a. durch die E/A-Ratio und die Dezelerationszeit vorgenommen. Sowohl Männer als auch Frauen fallen in das Stadium einer leichtgradigen Funktionsstörung (Relaxationsstörung), die durch eine E/A-Ration <1 und einer

DT >220ms definiert ist (Güder und Ertl 2019). Mit einer mittleren E/A-Ratio von 1 (Männer) und 0,9 (Frauen) sowie einer DT von 259ms und 245ms erfüllen die Probanden/-innen der CARLA-Studie im Durchschnitt nicht die Diagnosekriterien einer HFpEF nach der ESC-Leitlinie von 2007. Der Grenzwert des LADi von >3,0 cm/m<sup>2</sup> wird durchschnittlich weder von männlichen noch weiblichen Teilnehmenden überschritten.

**Tabelle 7: Echokardiografische Charakteristika**

	Männer			Frauen		
	Anzahl	Mittelwert/ Median/%	95%-KI/ IQR	Anzahl	Mittelwert/ Median/%	95%-KI/ IQR
<b>Systolische Funktion</b>						
<b>LVEF (%)</b>	510	65,4	64,5-66,3	457	69,0	61,9-75,0
<b>LVDdi (cm/m<sup>2</sup>)</b>	510	2,6	2,6-2,6	457	2,7	2,6-2,7
<b>Diastolische Funktion</b>						
<b>DT (ms)</b>	505	259,0	253,5-264,6	456	245,3	239,7-250,9
<b>LADi (cm/m<sup>2</sup>)</b>	510	2,1	2,1-2,2	457	2,2	2,2-2,2
<b>LVMi (g/m<sup>2</sup>)</b>	510	117,4	114,8-120,0	457	100,0	97,6-102,5
<b>≥149 g/m<sup>2</sup> ♂ (%)</b>	66/510	12,9	10,0-15,9			
<b>≥122 g/m<sup>2</sup> ♀ (%)</b>				67/457	14,7	11,4-17,9
<b>E/A-Ratio*</b>	500	1,0	0,8-1,2	455	0,9	0,8-1,2
<b>Vorhofflimmern (%)</b>	24/510	4,7	2,9-6,6	4/457	0,9	0,0-1,7

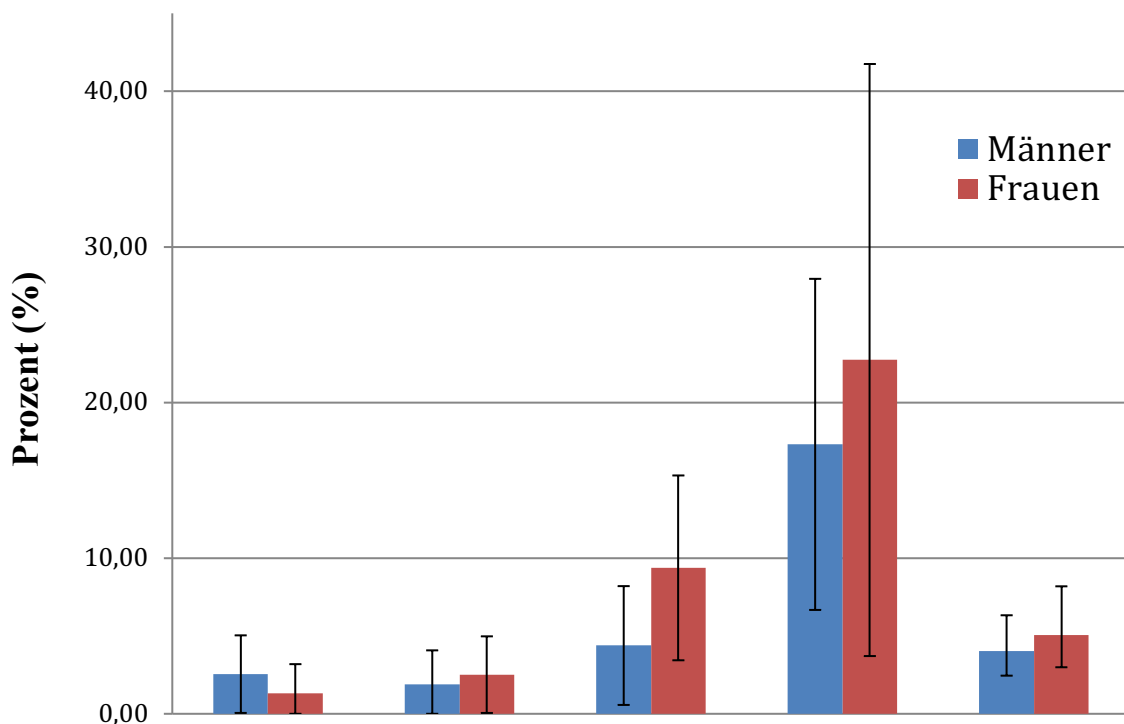
\*schief verteilte Variable: Median und Interquartilsabstand 25/75

% = Prozent, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, IQR = Interquartilsabstand, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Teichholz, LVDdi = linksventrikulärer enddiastolischer Diameterindex, DT = Dezelerationszeit, LADi = linksatrialer Diameterindex, LVMi = linksventrikulärer Massenindex (ASE-cube-Formel), E/A-Ratio = Verhältnis der frühen Füllung des linken Ventrikels zum atrialen Einstrom, ♂ = Männer, ♀ = Frauen

## 4.2 Inzidenz der Herzinsuffizienz

Im Folgenden werden die inzidenten Fälle aufgelistet, die im 4-Jahres-Follow-up von CARLA-0 zu CARLA-1 eine CHF, HFrEF oder HFpEF entwickelt haben. Diese Probanden wiesen zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung noch keine Form der Herzinsuffizienz auf. Dargestellt ist in der Grafik die prozentuale Inzidenz, getrennt nach Männern und Frauen in 10-Jahres-Altersgruppen, sowie der altersstandardisierte Wert der gesamten Teilnehmenden. In der korrespondierenden Tabelle sind die absoluten und prozentualen Werte sowie das 95%-ige Konfidenzintervall für die jeweilige Altersgruppe und die gesamte altersstandardisierte Inzidenz erläutert.

### 4.2.1 Inzidenz der CHF im 4-jährigen Follow-up-Zeitraum der CARLA-Studie



Inzidenz CHF	<60-Jährige		60-<70-Jährige		70-<80-Jährige		≥80-Jährige		Gesamt (altersstandardisiert)*	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Inzidenz/Risikopopulation	4/157	2/150	3/157	4/159	5/114	9/96	9/52	5/22	21/480	20/427
relativ (%)	2,55	1,33	1,91	2,52	4,39	9,38	17,31	22,73	4,01	5,04
(95%-KI)	(0,06-5,04)	(0,0-3,19)	(0,0-4,08)	(0,06-4,98)	(0,57-8,20)	(3,44-15,31)	(6,67-27,94)	(3,71-41,75)	(2,45-6,33)	(2,99-8,19)

\*Altersstandardisierte Prozentangabe; Standardpopulation Deutschland, 31. Dezember 2000; ♂=Männer, ♀=Frauen

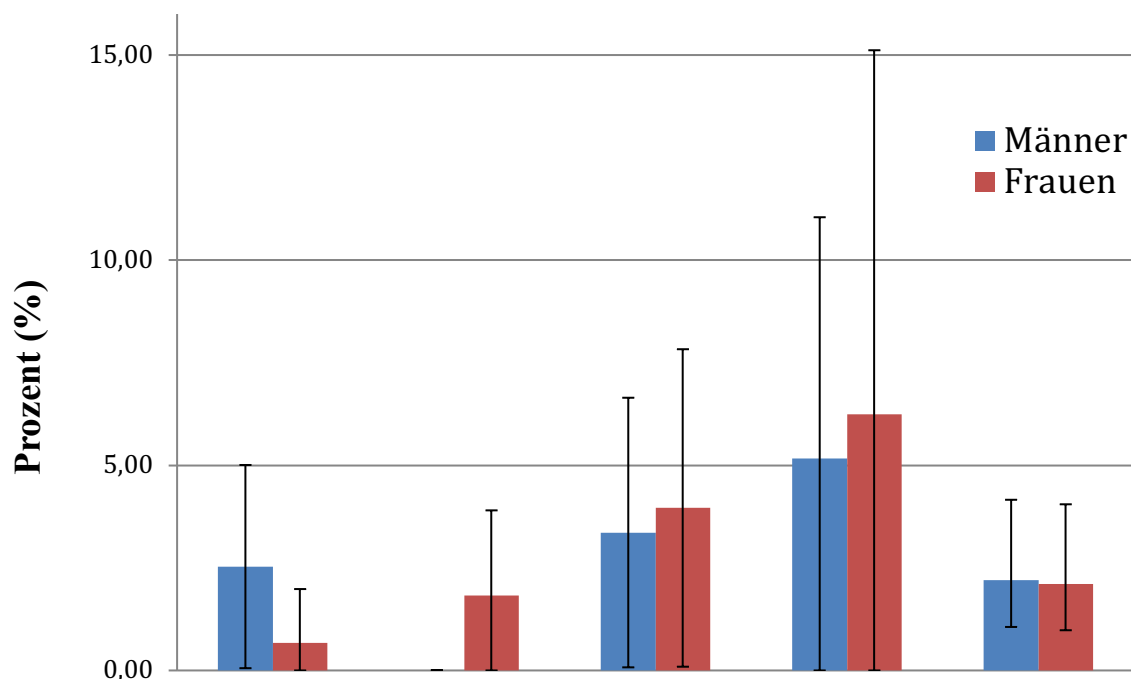
Abbildung 3: Altersstandardisierte Inzidenz CHF in CARLA-1



Für die Männer und Frauen der CARLA-Studie ergibt sich eine altersstandardisierte Inzidenz der chronischen Herzinsuffizienz von 4,01% (95%-KI 2,45-6,33) und 5,04% (95%-KI 2,99-8,19), was einem Inzidenzverhältnis von 10 männlichen und 12,6 weiblichen Fällen pro 1.000 Personenjahren (PJ) entspricht.

Insgesamt betrachtet nimmt die Inzidenz für beide Geschlechter mit steigendem Alter zu (Abbildung 3), insbesondere jedoch ab 70 Jahren: von circa 2% bei der Teilnehmergruppe im Alter von 49 bis 70 Jahren, auf 7% bei den 70- bis 80-Jährigen, auf bis zu 20% bei den über 80-Jährigen. Ab einem Alter von 70 Jahren zeigen die Frauen dabei eine 5 Prozentpunkte höhere Inzidenz als die Männer.

#### 4.2.2 Inzidenz der HFReF im 4-jährigen Follow-up-Zeitraum der CARLA-Studie



Inzidenz HFReF	<60- Jährige		60-<70-Jährige		70-<80-Jährige		≥80-Jährige		Gesamt (altersstandardisiert)*	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Inzidenz/ Risikopopulation	4/158	1/150	0/157	3/164	4/119	4/101	3/58	2/32	<b>11/492</b>	<b>10/447</b>
relativ (%)	2,53	0,67	0,0	1,83	3,36	3,96	5,17	6,25	<b>2,20</b>	<b>2,10</b>
(95%-KI)	(0,06- 5,01)	(0,0- 1,98)		(0,0- 3,90)	(0,08- 6,65)	(0,09- 7,83)	(0,0- 11,05)	(0,0- 15,12)	<b>(1,06- 4,16)</b>	<b>(0,98- 4,05)</b>

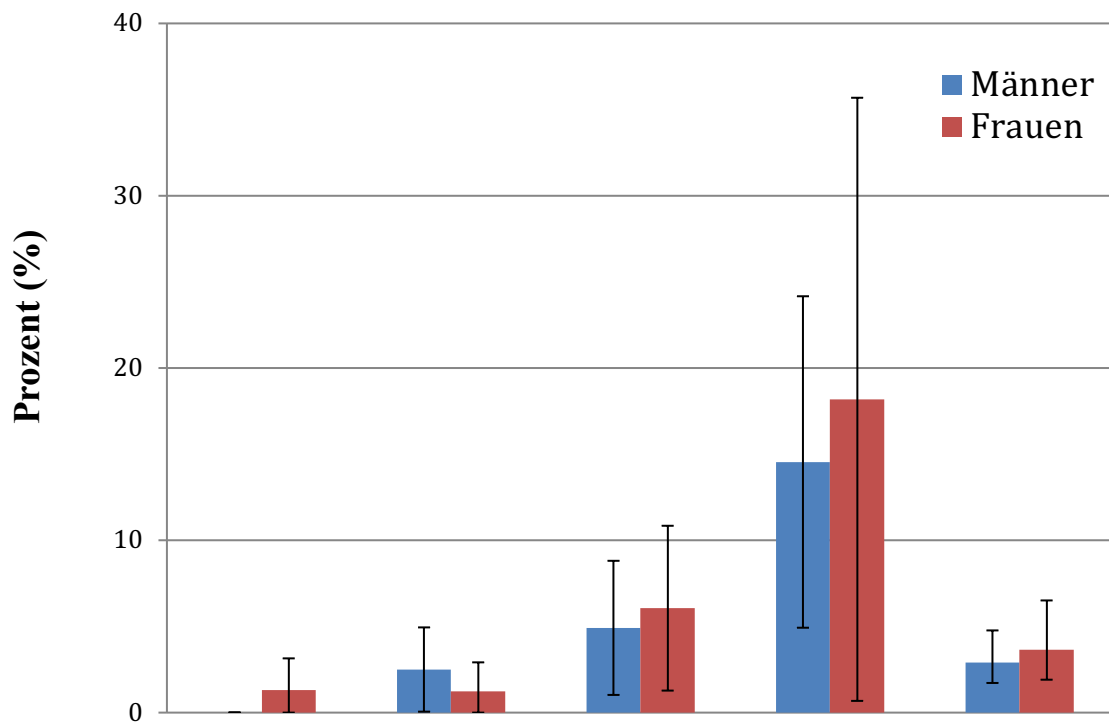
\* Altersstandardisierte Prozentangabe; Standardpopulation Deutschland, 31. Dezember 2000; ♂=Männer, ♀=Frauen

Abbildung 4: Inzidenz der HFReF

In Abbildung 4 sind die inzidenten Fälle der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion erläutert. Demnach sind etwa gleich viele männliche (2,2%, 95%-KI 1,06-4,16) und weibliche (2,1%, 95%-KI 0,98-4,05) altersstandardisierte HFpEF-Fälle zu verzeichnen, d.h. pro 1.000 PJ liegen 5,5 männliche und 5,25 weibliche Inzidenzfälle vor.

Unter den Frauen ist ein Anstieg der Inzidenz mit zunehmendem Alter zu erkennen, mit einem Maximum von 6,25 % (95%-KI 0,0-15,12) bei den >80-Jährigen. Die männlichen Probanden verzeichnen ab einem Alter von 70 Jahren eine zunehmende Inzidenz, die nur knapp unter der der weiblichen Teilnehmer liegt (maximaler Wert liegt bei 5,17% (95%-KI 0,0-11,05).

### 4.2.3 Inzidenz der HFpEF im 4-jährigen Follow-up-Zeitraum der CARLA-Studie



Inzidenz HFpEF	<60-Jährige		60-<70-Jährige		70-<80-Jährige		≥80-Jährige		Gesamt (altersstandardisiert)*	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Inzidenz/Risikopopulation	0/161	2/152	4/160	2/164	6/122	6/99	8/55	4/22	18/498	14/437
relativ (%) (95%-KI)	0,0	1,32 (0,0-3,14)	2,50 (0,05-4,95)	1,22 (0,0-2,92)	4,92 (1,03-8,81)	6,06 (1,28-10,84)	14,55 (4,93-24,16)	18,18 (0,68-35,69)	2,89 (1,72-4,77)	3,65 (1,91-6,51)

\* Altersstandardisierte Prozentangabe; Standardpopulation Deutschland, 31. Dezember 2000; ♂=Männer, ♀=Frauen

Abbildung 5: Inzidenz der HFpEF

Bezüglich der altersstandardisierten Inzidenz der HFpEF-Fälle, dargestellt in Abbildung 5, ist bei den Frauen mit 3,65% (95%-KI 1,91-6,51) ein höherer Wert nachgewiesen als bei den Männern mit 2,89% (1,72-4,77), was umgerechnet 7,23 männliche und 9,13 weibliche Inzidenzfälle pro 1.000 Personenjahre bedeutet.

Bei dieser Form der Herzinsuffizienz ist eine Steigerung mit dem Alter bei den männlichen Probanden abzulesen, wobei bei <60-Jährigen keine inzidenten Fälle der HFpEF zu verzeichnen sind. Bei den Frauen ist die Inzidenz der ersten Altersgruppe (AGR) prozentual nur gering größer als in der zweiten (1,32% vs. 1,22%), danach allerdings deutlich ansteigend bis auf ein Maximum von 18,18% in der letzten AGR.

In den beiden letzten Altersgruppen lässt sich bei den Frauen im Vergleich zu den männlichen Probanden eine höhere Inzidenz feststellen.

#### **4.2.4 Inzidenz und Zurückbildung der CHF/HFrEF/HFpEF von CARLA-0 (BU) zu CARLA-1 (FU)**

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht der Fälle der CHF sowie deren Unterformen, die zur Basis- (CARLA-0) und Follow-up- (CARLA-1) Untersuchung die Diagnosekriterien erfüllen bzw. nicht (mehr) erfüllen.

Insgesamt wiesen 36 Probanden der Studienpopulation (3,7%) eine CHF zu beiden Untersuchungen der CARLA-0 und CARLA-1-Studie auf, 41 der 967 (4,2%) Probanden haben eine CHF neu entwickelt (inzidente Fälle), während 24 Probanden (2,7%) zur CARLA-1 keine Diagnosekriterien der CHF mehr erfüllen.

21 der 967 Probanden (2,2%) fallen zur CARLA-1-Studie in die Kategorie der HFrEF, die zur CARLA-0-Studie keine HFrEF aufwiesen. Von diesen 21 Probanden waren 17 zur CARLA-0 „gesund“, während 4 die Diagnosekriterien der HFpEF erfüllten und somit von der Subform der Herzinsuffizienz mit erhaltener in die mit reduzierter Ejektionsfraktion wechselten.

Des Weiteren entwickelten 32 Probanden (3,3%) zur CARLA-1 eine HFpEF und gelten somit als HFpEF-inzident. 8 dieser 32 Probanden zeigten allerdings zur CARLA-0 eine HFrEF und haben somit von ihrer Herzinsuffizienz mit reduzierter EF in die mit erhaltener EF gewechselt (s. Tabelle 9). Diese 8 Probanden zählen daher nicht zur Inzidenz der gesamten 41 CHF-Fälle. 24 der 32 Teilnehmenden mit HFpEF zur CARLA-1 waren „gesund“ und wiesen keines der Diagnosekriterien einer Herzinsuffizienz auf.

**Tabelle 8: Inzidenz und Zurückbildung der CHF/HFrEF/HFpEF**

	<b>Keine CHF FU</b>	<b>CHF FU</b>
<b>Keine CHF BU</b>	866/967 (89,56%)	41/967 (4,24%)
<b>CHF BU</b>	24/967 (2,70%)	36/967 (3,72%)
<b>BU (CARLA-0) / FU (CARLA-1)</b>	<b>Keine HFrEF FU</b>	<b>HFrEF FU</b>
<b>Keine HFrEF BU</b>	918/967 (94,93%)	21/967 (2,17%)
<b>HFrEF BU</b>	19/967 (1,96%)	9/967 (0,93%)
<b>BU (CARLA-0) / FU (CARLA-1)</b>	<b>Keine HFpEF FU</b>	<b>HFpEF FU</b>
<b>Keine HFpEF BU</b>	903/967 (93,38%)	32/967 (3,31%)
<b>HFpEF BU</b>	17/967 (1,76%)	15/967 (1,55%)

Die 12 HFrEF- und HFpEF-Probanden (s. Tabelle 9), bei denen sich im Laufe des Follow-up-Zeitraums die Herzinsuffizienz mit reduzierter und erhaltener Ejektionsfraktion in die jeweils andere Subform konvertiert hat, erscheinen weder unter den insgesamt 24 CHF-Fällen, die zur CARLA-1 keine CHF mehr aufweisen noch unter den 41 gesamten CHF-Fällen zur CARLA-1.

**Tabelle 9: Wechsler der HFrEF und HFpEF von CARLA-0 zu CARLA-1**

	<b>HFrEF CARLA-1</b>	<b>HFpEF CARLA-1</b>
<b>HFrEF CARLA-0</b>		8
<b>HFpEF CARLA-0</b>	4	
<b>Wechsler gesamt</b>	12	

### 4.3 Komorbiditäten der CHF

In den folgenden Tabellen ist die Prävalenz von Komorbiditäten zum Zeitpunkt der CARLA-0-Studie erfasst in Abhängigkeit zur Inzidenz der Herzinsuffizienz. Unter den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF, HFrEF und HFpEF im 4-Jahres-Follow-up-Zeitraum wurde somit geschaut, welcher Anteil dieser Probanden bei der Basisuntersuchung (CARLA-0-Studie) eine Komorbidität aufwies. Hierzu zählen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern und Adipositas in der Anamnese.

#### 4.3.1 Prävalenz der arteriellen Hypertonie zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF

Tabelle 10 zeigt eine Übersicht der inzidenten und nicht-inzidenten Fälle der CHF, HFrEF und HFpEF, die zur Basisuntersuchung der CARLA-0-Studie eine arterielle Hypertonie aufwiesen, getrennt nach Männern und Frauen sowie als Gesamtzahl.

Unter den gesamten inzidenten Fällen, die im Laufe des 4-jährigen Follow-up-Zeitraums eine chronische Herzinsuffizienz neu entwickelt haben, wiesen 95% (95%-KI 88,5-100,0) der Männer und Frauen eine arterielle Hypertonie auf.

Unter den Probanden, die keine CHF entwickelten, war der Anteil mit einer arteriellen Hypertonie zur CARLA-0 dagegen 71% (95%-KI 67,5-73,6) und damit geringer als der Anteil an den inzidenten CHF-Probanden.

Ähnliche Werte gelten für die inzidenten und nicht-inzidenten Fälle der HFrEF und HFpEF. Sowohl alle weiblichen inzidenten HFrEF-Fälle als auch alle männlichen inzidenten HFpEF-Fälle wiesen eine arterielle Hypertonie zur Basisuntersuchung auf.

Bei Betrachtung der inzidenten Probanden, bei denen zur CARLA-0 eine arterielle Hypertonie diagnostiziert wurde, fällt auf, dass mehr als 95% dieser Männer und Frauen eine CHF (95,1%, 88,5-100,0) und HFrEF (95,2%, 86,1-100,0) sowie fast 97% eine HFpEF (96,9%, 90,8-100,0) neu ausgebildet haben.

Der Anteil der prävalenten Hypertoniker zur CARLA-0, bei denen sich keine HFrEF oder HFpEF herausbildete, lag um die 70% und somit deutlich niedriger als der Anteil der inzidenten Probanden.

In der Aufschlüsselung nach Männern und Frauen der inzidenten CHF-Fälle mit arterieller Hypertonie in der Basisuntersuchung ist eine ausgewogene prozentuale Häufigkeit zu vermerken (Männer: 95,2% (86,1-100,0); Frauen: 95,0% (85,4-100,0)).

Während alle weiblichen Probanden, die im Follow-up eine HFrEF ausgebildet haben, zur Basisuntersuchung eine arterielle Hypertonie hatten (100%), war der Anteil mit 90,91% (73,9-100,0) bei den Männern etwas geringer. Dagegen zeigten alle männlichen inzidenten HFpEF-

Fälle eine Hypertonie zur Basisuntersuchung, während dies nur bei 92,9% (97,3-100,0) der Frauen der Fall war.

Zusammengenommen ergeben sich äußerst hohe Werte (insgesamt >90%) der prävalenten Hypertoniker bezogen auf die inzidenten Fälle, die im Laufe des Follow-up eine Herzinsuffizienz entwickelt haben, wobei die HFpEF bei den Männern überwiegt und die HFrEF bei den Frauen.

**Tabelle 10: Prävalente Fälle der arteriellen Hypertonie (aHT) zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF**

	Prävalenz aHT/ Inzidenz CHF (%) (95%-KI)	Prävalenz aHT/ Ø-Inzidenz CHF (%) (95%-KI)	Prävalenz aHT/ Inzidenz HFrEF (%) (95%-KI)	Prävalenz aHT/ Ø-Inzidenz HFrEF (%) (95%-KI)	Prävalenz aHT/ Inzidenz HFpEF (%) (95%-KI)	Prävalenz aHT/ Ø-Inzidenz HFpEF (%) (95%-KI)
Männer	20 / 21 (95,2%) (86,1-100,0)	340 / 459 (74,1%) (70,1-78,1)	10 / 11 (90,9%) (73,9-100,0)	362 / 481 (75,3%) (71,4-79,1)	18 / 18 (100,0%) (100,0-100,0)	359 / 480 (74,8%) (70,9-78,7)
Frauen	19 / 20 (95,0%) (85,4-100,0)	271 / 407 (66,6%) (62,0-71,2)	10 / 10 (100,0%) (100,0-100,0)	300 / 437 (68,7%) (64,3-73,0)	13 / 14 (92,9%) (79,3-100,0)	285 / 423 (67,4%) (62,9-71,9)
Gesamt	39 / 41 (95,1%) (88,5-100,0)	611 / 866 (70,6%) (67,5-73,6)	20 / 21 (95,2%) (86,1-100,0)	662 / 918 (72,1%) (69,2-75,0)	31 / 32 (96,9%) (90,8-100,0)	644 / 903 (71,3%) (68,4-74,3)

**4.3.2 Prävalenz des Diabetes mellitus zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF**

Eine weitere wesentliche Rolle spielt die Komorbidität Diabetes mellitus (s. Tabelle 11). Die Probanden mit Diabetes mellitus zur CARLA-0-Studie stellen fast 20% (19,5%, 95%-KI 7,4-31,7) an den inzidenten Fällen der Herzinsuffizienz.

Der Anteil an den nicht-inzidenten Fällen der CHF, HFrEF und HFpEF mit Diabetes mellitus zur Basisuntersuchung fällt bei beiden Geschlechtern mit etwa 10% deutlich niedriger aus. In Bezug auf die inzidenten HFpEF-Fälle finden sich prozentual deutlich mehr weibliche Probanden (35,7%, 10,5-60,9) mit Diabetes mellitus als männliche (5,6%, 0,0-16,2), wohingegen es unter den HFrEF-Fällen mehr Männer als Frauen sind (27% Männer und 10% Frauen).

**Tabelle 11: Prävalente Fälle des Diabetes mellitus (DM) zur Basisuntersuchung**

	Prävalenz DM/ Inzidenz CHF (%) (95%-KI)	Prävalenz DM/ Ø-Inzidenz CHF (%) (95%-KI)	Prävalenz DM/ Inzidenz HFrEF (%) (95%-KI)	Prävalenz DM/ Ø-Inzidenz HFrEF (%) (95%-KI)	Prävalenz DM/ Inzidenz HFpEF (%) (95%-KI)	Prävalenz DM/ Ø-Inzidenz HFpEF (%) (95%-KI)
Männer	2 / 21 (9,5%) (0,0-22,1)	51 / 459 (11,1%) (8,2-14,0)	3 / 11 (27,3%) (0,9-53,7)	52 / 481 (10,8%) (8,0-13,6)	1 / 18 (5,6%) (0,0-16,2)	54 / 480 (11,3%) (8,4-14,1)
Frauen	6 / 20 (30,0%) (9,8-50,2)	35 / 407 (8,6%) (5,9-11,3)	1 / 10 (10,0%) (0,0-28,7)	45 / 437 (10,3%) (7,4-13,2)	5 / 14 (35,7%) (10,5-60,9)	36 / 423 (8,5%) (5,8-11,2)
Gesamt	8 / 41 (19,5%) (7,4- 31,7)	86 / 866 (9,9%) (7,9-11,9)	4 / 21 (19,1%) (2,2-35,9)	97 / 918 (10,6%) (8,6-12,6)	6 / 32 (18,8%) (5,2-32,3)	90 / 903 (10,0%) (8,0-11,9)

**4.3.3 Prävalenz des Myokardinfarktes zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF**

Aus Tabelle 12 lässt sich ablesen, dass die Probanden mit einem Myokardinfarkt in der Anamnese an den inzidenten CHF-Fällen mit 15% (14,6%, 95%-KI 3,8-25,5) beteiligt sind, während ihr Anteil an den nicht-inzidenten Fällen aller Formen der Herzinsuffizienz um die 3% und somit deutlich niedriger liegt.

Mit einer Differenz von circa 6,5 Prozentpunkten ist die Rate der HFrEF-inzidenten Männer und Frauen mit einem Myokardinfarkt zur Basisuntersuchung (19,1%, 2,2-35,9) höher als die der inzidenten HFpEF-Fälle (12,5%, 1,0-24,0).

Im Vergleich nach Geschlecht gelten in allen Kategorien höhere Werte für Männer als für Frauen: Mit annähernd 20 Prozentpunkten Differenz bildeten Männer mit Myokardinfarkt zur Basisuntersuchung im Vergleich zu den Frauen mit ebenfalls einem Myokardinfarkt zur Basisuntersuchung häufiger eine CHF, HFrEF und HFpEF aus, wobei der Anteil an der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion mit 27% am höchsten ist.

**Tabelle 12: Prävalente Fälle des Myokardinfarktes (MI) zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF**

	Prävalenz MI/ Inzidenz CHF (%) (95%-KI)	Prävalenz MI/ Ø-Inzidenz CHF (%) (95%-KI)	Prävalenz MI/ Inzidenz HFrEF (%) (95%-KI)	Prävalenz MI/ Ø-Inzidenz HFrEF (%) (95%-KI)	Prävalenz MI/ Inzidenz HFpEF (%) (95%-KI)	Prävalenz MI/ Ø-Inzidenz HFpEF (%) (95%-KI)
Männer	5 / 21 (23,8%) (5,5-42,1)	23 / 459 (5,0%) (3,0-7,0)	3 / 11 (27,3%) (0,9- 53,7)	27 / 481 (5,6%) (3,6-7,7)	4 / 18 (22,2%) (3,0-41,5)	29 / 480 (6,0%) (3,9-8,2)
Frauen	1 / 20 (5,0%) (0,0-14,6)	2 / 407 (0,5%) (0,0-1,2)	1 / 10 (10,0%) (0,0- 28,7)	3 / 437 (0,7%) (0,0-1,5)	0 / 14 (0%)	3 / 423 (0,7%) (0,0-1,5)
Gesamt	6 / 41 (14,6%) (3,8-25,5)	25 / 866 (2,9%) (1,8-4,0)	4 / 21 (19,1%) (2,2-35,9)	30 / 918 (3,3%) (2,1-4,4)	4 / 32 (12,5%) (1,0-24,0)	32 / 903 (3,5%) (2,3-4,8)

**4.3.4 Prävalenz des Vorhofflimmerns zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF**

Betrachtet man in Tabelle 13 den Anteil der Prävalenzfälle mit Vorhofflimmern an den inzidenten CHF-Fällen, so fällt ins Auge, dass mehr als ein Fünftel (22%, 9,3-34,6) dieser Probanden eingeschlossen ist. Der Anteilswert bei der HFrEF liegt dabei mit 14,3% (0,0-29,3) niedriger als bei der der HFpEF mit fast 35% (34,4%, 17,9-50,9).

Die Quoten bezüglich der nicht-inzidenten CHF-/HFrEF-/HFpEF-Fälle sind alle äußerst niedrig und gehen nicht über einen Anteilswert von 2,1% hinaus.

Vergleicht man die prozentualen Angaben nach Geschlecht, sind bei den männlichen Probanden So sind die männlichen Teilnehmer mit Vorhofflimmern zur Basisuntersuchung mit 38% an den inzidenten CHF-Fällen erheblich stärker beteiligt als die Frauen mit vorausgegangenem Vorhofflimmern mit 5%.

In Bezug auf die Subformen der Herzinsuffizienz ist eine klare Tendenz zur Neuentwicklung der HFpEF unter männlichen Teilnehmenden mit Vorhofflimmern zu erkennen. Mehr als die Hälfte der prävalenten Männer mit Vorhofflimmern entwickelte eine HFpEF (56%), während nur knapp ein Fünftel der männlichen Teilnehmenden eine HFrEF neu ausbildete (18%).



**Tabelle 13: Prävalente Fälle des Vorhofflimmerns (VHF) zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF**

	Prävalenz VHF/ Inzidenz CHF (%) (95%-KI)	Prävalenz VHF/ Ø-Inzidenz CHF (%) (95%-KI)	Prävalenz VHF/ Inzidenz HFrEF (%) (95%-KI)	Prävalenz VHF/ Ø-Inzidenz HFrEF (%) (95%-KI)	Prävalenz VHF/ Inzidenz HFpEF (%) (95%-KI)	Prävalenz VHF/ Ø-Inzidenz HFpEF (%) (95%-KI)
Männer	8 / 21 (38,1%) (17,3-58,9)	6 / 459 (1,3%) (0,3-2,4)	2 / 11 (18,2%) (0,0-41,1)	16 / 481 (3,3%) (1,7-4,9)	10 / 18 (55,6%) (32,5-78,6)	10 / 480 (2,1%) (0,8-3,4)
Frauen	1 / 20 (5,0%) (0,0-14,6)	0 / 407 (0%)	1 / 10 (10,0%) (0,0-28,7)	3 / 437 (0,7%) (0,0-1,5)	1 / 14 (7,1%) (0,0-20,7)	0 / 423 (0%)
Gesamt	9 / 41 (22,0%) (9,3-34,6)	6 / 866 (0,7%) (0,1-1,3)	3 / 21 (14,3%) (0,0-29,3)	19 / 918 (2,1%) (1,2-3,0)	11 / 32 (34,4%) (17,9-50,9)	10 / 903 (1,1%) (0,4-1,8)

**4.3.5 Prävalenz der Adipositas zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF**

In Tabelle 14 fallen äußerst hohe Gesamtanteile der prävalenten Probanden mit Adipositas (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>) zur CARLA-0-Untersuchung an den inzidenten und nichtinzidenten Fällen auf. Bei knapp 35% dieser adipösen Probanden trat eine CHF neu auf sowie bei jeweils etwa 40% eine HFrEF und HFpEF. Auch die Teilnehmer, die keine Form der Herzinsuffizienz herausbildeten, zeigten zu über einem Viertel (26%) eine Adipositas bei der Basisuntersuchung. Dabei gibt es im Geschlechtervergleich prozentual mehr weibliche Probandinnen unter den inzidenten CHF-, HFrEF- und HFpEF-Fällen als männliche Probanden derselben Kategorie mit Adipositas.

**Tabelle 14: Prävalente Fälle der Adipositas (Adip.) zur Basisuntersuchung (CARLA-0) an den inzidenten und nicht-inzidenten Fällen der CHF/HFrEF/HFpEF**

	Prävalenz Adip./ Inzidenz CHF (%) (95%-KI)	Prävalenz Adip./ Ø-Inzidenz CHF (%) (95%-KI)	Prävalenz Adip./ Inzidenz HFrEF (%) (95%-KI)	Prävalenz Adip./ Ø-Inzidenz HFrEF (%) (95%-KI)	Prävalenz Adip./ Inzidenz HFpEF (%) (95%-KI)	Prävalenz Adip./ Ø-Inzidenz HFpEF (%) (95%-KI)
Männer	6 / 21 (28,6%) (9,2-48,0)	119 / 459 (25,9%) (21,9-30,0)	4 / 11 (36,4%) (7,8-64,9)	124 / 481 (25,8%) (21,9-29,7)	7 / 18 (38,9%) (16,3-61,5)	124 / 480 (25,8%) (21,9-29,8)
Frauen	8 / 20 (40,0%) (18,4-61,6)	110 / 407 (27,0%) (22,7-31,4)	4 / 10 (40,0%) (9,5-70,5)	121 / 437 (27,7%) (23,4-31,9)	6 / 14 (42,9%) (16,8-68,9)	118 / 423 (27,9%) (23,6-32,2)
Gesamt	14 / 41 (34,2%) (19,6-48,7)	229 / 907 (26,4%) (23,5-29,4)	8 / 21 (38,1%) (17,3-58,9)	245 / 918 (26,7%) (23,8-29,6)	13 / 32 (40,6%) (23,6-57,7)	242 / 903 (26,8%) (23,9-29,7)

#### 4.4 Prävalenz der Herzinsuffizienz

##### 4.4.1 Echokardiografische Charakteristika anhand der ESC-Diagnosekriterien 2016

Im Folgenden (Tabelle 15) werden die Parameter aufgeführt, nach denen entsprechend der aktuellen Leitlinie der ESC 2016 die Diagnose einer Herzinsuffizienz gestellt wird. Neu eingeschlossene Kriterien für die Diagnosestellung sind dabei die echokardiografischen Parameter E/E' (linksventrikulärer Füllungsindex), der LAVi (linksatrialer Volumenindex) sowie die Erhebung der Ejektionsfraktion (EF) nach der modifizierten Simpson-Regel.

Nach Berechnung der EF mittels der Simpson-Regel ergeben sich in der Follow-up-Untersuchung der CARLA-1 für 480 männliche Probanden eine durchschnittliche LVEF von 60,4% und für 406 Frauen eine LVEF von 61,2%. Diese Werte liegen unter den Durchschnittswerten, die nach der Teichholz-Formel bestimmt wurden (LVEF der Männer 65,4%, der Frauen 69%) (Tabelle 7).

Außerdem wurde der Cut-off-Wert des NT-proBNP auf 125 pg/ml gesenkt, weshalb nun 40,4% der Männer und 44,4% der Frauen erhöhte Biomarker-Konzentrationen aufweisen, während es bei einem Grenzwert von 220 pg/ml deutlich weniger Probanden waren (23,5% der Männer, 19,3% der Frauen) (Tabelle 6).

Der mediane Wert des LAVi beträgt bei den Männern 21,2 ml/m<sup>2</sup> und bei den Frauen 19,8 ml/m<sup>2</sup> und liegt somit unter dem Grenzwert der aktuellen Leitlinie von 34 ml/m<sup>2</sup>.

Bei Betrachtung der linksventrikulären Masse, berechnet anhand der ASE-Cube-Formel, zeigt sich ein durchschnittlicher Wert von 117,4 g/m<sup>2</sup> für die Männer und von 100,0 g/m<sup>2</sup> für die Frauen. Annähernd die Hälfte der Teilnehmenden weist erhöhte Werte über dem jeweiligen Cut-off auf (47% der Männer >115 g/m<sup>2</sup> sowie 51% der Frauen >95 g/m<sup>2</sup>). Nach den Diagnosekriterien der Leitlinie von 2007 mit Grenzwerten des LVMi von >149 g/m<sup>2</sup> für Männer und >122 g/m<sup>2</sup> für Frauen ist lediglich bei 13% der Probanden und bei 15% der Probandinnen eine vergrößerte linksventrikuläre Masse nachgewiesen (Tabelle 7).

Werte des Füllungsindex E/E' liegen im Median bei Männern und Frauen äußerst ähnlich mit einer Ratio von 10 und einem Median des E' von 6. Je größer das Verhältnis von E/E', desto eher liegt eine diastolische Dysfunktion vor. So gilt ein Füllungsindex >13 als gestörte Relaxation des linken Ventrikels, während E/E' <8 eine diastolische Funktionsstörung nahezu ausschließt (Paulus et al. 2007).

**Tabelle 15: Charakteristika CARLA-1: Parameter der ESC-Guidelines 2016**

	Männer			Frauen		
	Anzahl	Mittelwert/ Median/%	95%-KI/ IQR	Anzahl	Mittelwert/ Median/%	95%-KI/ IQR
<b>Systolische Funktion</b>						
<b>LVEF (%)</b>	480	60,4	59,8-61,0	406	61,2	60,6-61,8
<b>Diastolische Funktion</b>						
<b>NT-proBNP ≥125 pg/ml (%)</b>	206/510	40,4	36,1-44,7	203/457	44,4	39,9-49,0
<b>LAVi (ml/m<sup>2</sup>)*</b>	480	21,2	16,0-26,5	427	19,8	15,7-25,3
<b>LVMi (g/m<sup>2</sup>)</b>	510	117,4	114,8-120,0	457	100,0	97,6-102,5
<b>≥115 g/m<sup>2</sup> ♂ (%)</b>	240/510	47,1	42,7-51,3			
<b>≥95 g/m<sup>2</sup> ♀ (%)</b>				233/457	51,0	46,4-55,6
<b>E' (cm/s)*</b>	468	6,3	6,1-6,4	414	6,4	6,2-6,6
<b>E/E'-Ratio*</b>	468	10,3	8,4-12,9	413	10,8	9,0-13,5

\*schief verteilte Variable: Median und Interquartilsabstand 25/75

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Simpsons, NT-proBNP = n-terminales natriuretisches Peptid B, LAVi = linksatrialer Volumenindex, LVMi = linksventrikulärer Massenindex (ASE-cube-Formel), E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit (Gewebedoppler), E = frühdiastolische Mitralklappengeschwindigkeit (PW-Doppler), E/E' = linksventrikulärer Füllungsindex, ♂ = Männer, ♀ = Frauen

#### 4.4.2 Prävalenz der HFpEF der CARLA-1-Studie nach aktuellen Diagnosekriterien der ESC von 2016

In Tabelle 16 ist die Prävalenz der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion jeweils für die männlichen und weiblichen Teilnehmenden insgesamt und aufgeteilt nach 10-Jahres-Altersgruppen dargestellt sowie die altersstandardisierte Gesamthäufigkeit.

Zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung der CARLA-1-Studie zeigen nach den 2016 gültigen ESC-Diagnosekriterien altersstandardisiert 13% der Männer und 22% der Frauen eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion.

Bei beiden Geschlechtern lässt sich hier eine Zunahme der HFpEF-Prävalenz mit steigender Altersgruppe erkennen, wobei in jeder Altersgruppe die Anzahl der weiblichen Fälle höher ist als die der männlichen. Mit einem Maximum in der letzten Altersgruppe weisen 64% der ≥80-jährigen Frauen und 41% der ≥80-jährigen Männer eine HFpEF auf.

**Tabelle 16: Prävalenz der HFpEF der CARLA-1-Studie (ESC 2016)**

	Männer		Frauen	
	Anzahl	Prozent (%)	Anzahl	Prozent (%)
<b>HFpEF</b> gesamt	63/427	14,75 (11,38-18,13)	82/355	23,1 (18,69-27,5)
<60 Jahre	5/142	3,52 (0,45-6,59)	6/121	4,96 (1,04-8,88)
60- <70 J.	12/136	8,82 (3,99-13,65)	25/136	18,38 (11,79-24,98)
70- <80 J.	30/110	27,27 (18,82-35,73)	35/73	47,95 (36,21-59,68)
≥80 Jahre	16/39	41,03 (24,87-57,18)	16/25	64,0 (43,78-84,22)
<b>HFpEF</b> gesamt Altersstandardisiert*		<b>12,71 (9,71-16,48)</b>		<b>21,89 (17,31-27,42)</b>

\*Altersstandardisierte Prozentangabe; Standardpopulation Deutschland, 31. Dezember 2000

#### 4.4.3 Prävalenz der HFmEF der CARLA-1-Studie nach aktuellen Diagnosekriterien der ESC von 2016

Deutlich geringer ist die Prävalenz der HFmEF (Tabelle 17). Der Wert der altersstandardisierten Prävalenz beträgt bei den Männern 1,7% und bei den Frauen 0,8%. So tritt die Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion bei den Männern mehr als doppelt so häufig auf wie bei den Frauen.

Der Altersanstieg geht nicht mit einer stetig zunehmenden Anzahl von HFmEF-Fällen einher. Es ist zu sehen, dass in der ersten Altersgruppe keine Probanden/-innen mit HFmEF zu verzeichnen sind, in die zweite Altersgruppe lediglich 3 männliche und 2 weibliche Probanden und in die dritte Altersgruppe wiederum nur 1 Proband und keine Probandin kategorisiert werden. In der letzten Altersgruppe zeigt sich mit 10% der Männer und 4% der Frauen die höchste Prävalenz.

**Tabelle 17: Prävalenz der HFmEF der CARLA-1-Studie (ESC von 2016)**

	Männer		Frauen	
	Anzahl	Prozent (%)	Anzahl	Prozent (%)
<b>HFmEF</b> gesamt	8/427	1,87 (0,58-3,16)	3/355	0,85 (0,0-1,8)
<60 Jahre	0/142	0,0	0/121	0,0
60- <70 J.	3/136	2,21 (0,0-4,71)	2/136	1,47 (0,0-3,52)
70- <80 J.	1/110	0,91 (0,0-2,71)	0/73	0,0
≥80 Jahre	4/39	10,26 (0,29-20,22)	1/25	4,0 (0,0-12,26)
<b>HFmEF</b> gesamt Altersstandardisiert*		<b>1,7 (0,73-3,54)</b>		<b>0,77 (0,15-2,55)</b>

\*Altersstandardisierte Prozentangabe; Standardpopulation Deutschland, 31. Dezember 2000

#### 4.4.4 Prävalenz der HFrEF der CARLA-1-Studie nach aktuellen Diagnosekriterien der ESC von 2016

Auch bei Betrachtung der Prävalenz der HFrEF (Tabelle 18) sind äußerst geringe Werte abzulesen. Altersstandardisiert weisen 0,7% der männlichen und 0,2% der weiblichen Teilnehmenden zur Follow-up-Untersuchung eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion auf.

Des Weiteren ist unter den Frauen kein zunehmender Verlauf der Prävalenz mit ansteigendem Alter zu verzeichnen. Lediglich eine Probandin in der zweiten Altersgruppe zeigt eine HFrEF, während in den übrigen Altersgruppen keine Frauen mit HFrEF vertreten sind. Unter den Männern ist die Prävalenz ebenfalls gering, allerdings lässt sich prozentual ein ansteigender Verlauf erkennen (2% der Männer in der letzten Altersgruppe zeigen eine HFrEF).

**Tabelle 18: Prävalenz der HFrEF der CARLA-1-Studie (ESC 2016)**

	Männer		Frauen	
	Anzahl	Prozent (%)	Anzahl	Prozent (%)
<b>HFrEF gesamt</b>	4/480	0,83 (0,02-1,65)	1/406	0,25 (0,0-0,73)
<60 Jahre	0/158	0,0	0/139	0,0
60- <70 J.	1/148	0,68 (0,0-2,01)	1/155	0,65 (0,0-1,92)
70- <80 J.	2/123	1,63 (0,0-3,89)	0/83	0,0
≥80 Jahre	1/51	1,96 (0,0-5,9)	0/29	0,0
<b>HFrEF gesamt Altersstandardisiert*</b>		<b>0,66 (0,18-1,97)</b>		<b>0,18 (0,0-1,44)</b>

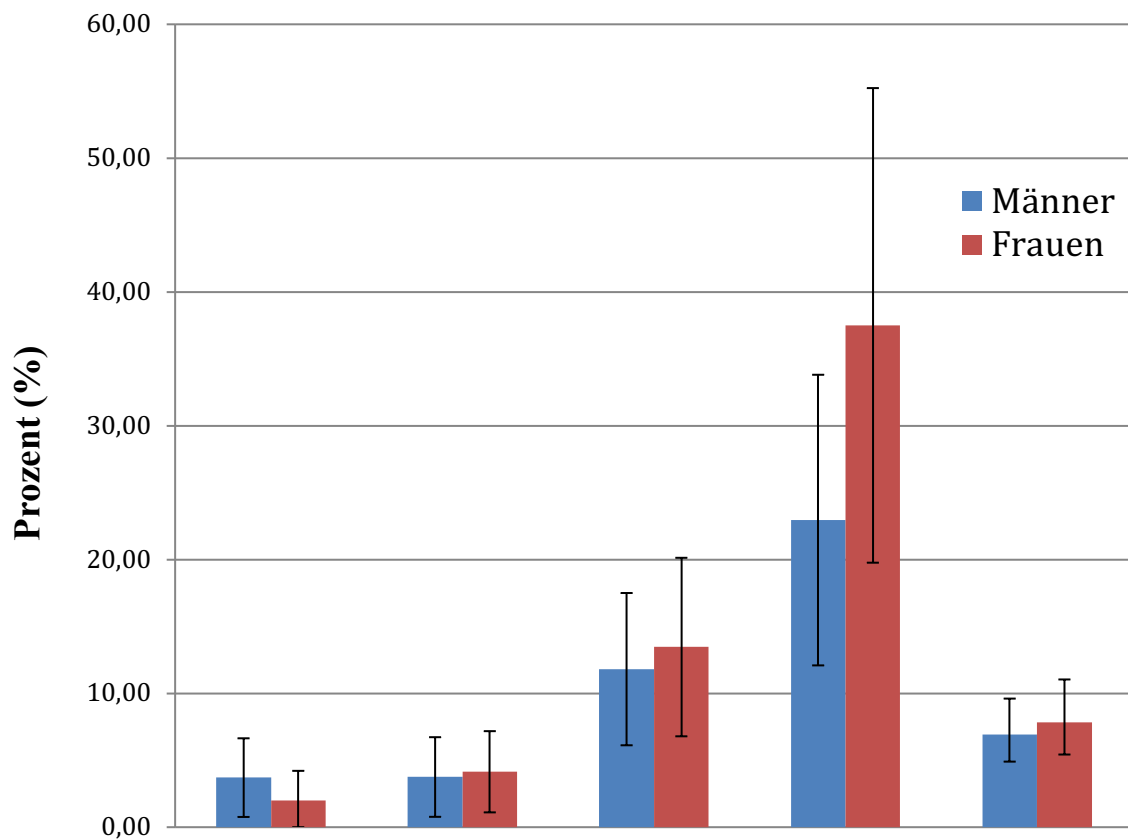
\*Altersstandardisierte Prozentangabe; Standardpopulation Deutschland, 31. Dezember 2000

#### 4.4.5 Prävalenz der CHF der CARLA-1-Studie nach Diagnosekriterien der ESC von 2007

In Abbildung 6 sind die Häufigkeiten der Personen, die von den insgesamt 510 Männern und 457 Frauen in der CARLA-1-Studie eine chronische Herzinsuffizienz aufwiesen, nach Alter und Geschlecht aufgeschlüsselt. Dabei wurden die diagnostischen Kriterien der ESC-Leitlinien von 2007 angesetzt, die auch in der CARLA-0-Studie zur Erhebung der Prävalenz Anwendung fanden. Bei 77 Probanden wurde zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung eine CHF diagnostiziert, von denen 41 männlichen und 36 weiblichen Geschlechts sind.

Beim Vergleich der altersstandardisierten Häufigkeiten ergibt sich bei den weiblichen Teilnehmenden mit 7,8% (95%-KI 5,43-11,04) eine leicht höhere Prävalenz als bei den männlichen mit 6,9% (95%-KI 4,9-9,61). Bei der prozentualen Verteilung der CHF-Häufigkeiten nach Altersstruktur ist bei beiden Geschlechtern eine Zunahme im Verlauf der 10-Jahres-Abschnitte zu vermerken.

Während die prozentualen Werte für Männer und Frauen in den beiden mittleren Altersgruppen (AGR) ähnlich sind (3,8% und 4,1% bzw. 11,8% und 13,5%), ergibt sich in der ersten AGR bei den Männern mit 3,7% eine höhere Prävalenz als bei Frauen mit 1,97%. Besonders auffallend sind die Häufigkeiten der letzten AGR der über 80-Jährigen, wo mit 38% deutlich mehr Frauen als Männer (23%) von einer CHF betroffen sind.



Prävalenz CHF	<60-Jährige		60- <70-Jährige		70- <80-Jährige		≥80-Jährige		Gesamt (altersstandardisiert)*	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Prävalenz/ Risikopopulation	6/162	3/152	6/160	7/169	15/127	14/104	14/61	12/32	41/510	36/457
relativ (%)	3,7	1,97	3,75	4,14	11,81	13,46	22,95	37,5	6,91	7,84
(95%-KI)	(0,76- 6,64)	(0,0- 4,21)	(0,77- 6,73)	(1,10- 7,18)	(6,12- 17,5)	(6,79- 10,13)	(12,09- 33,81)	(19,76- 55,23)	(4,90- 9,61)	(5,43- 11,04)

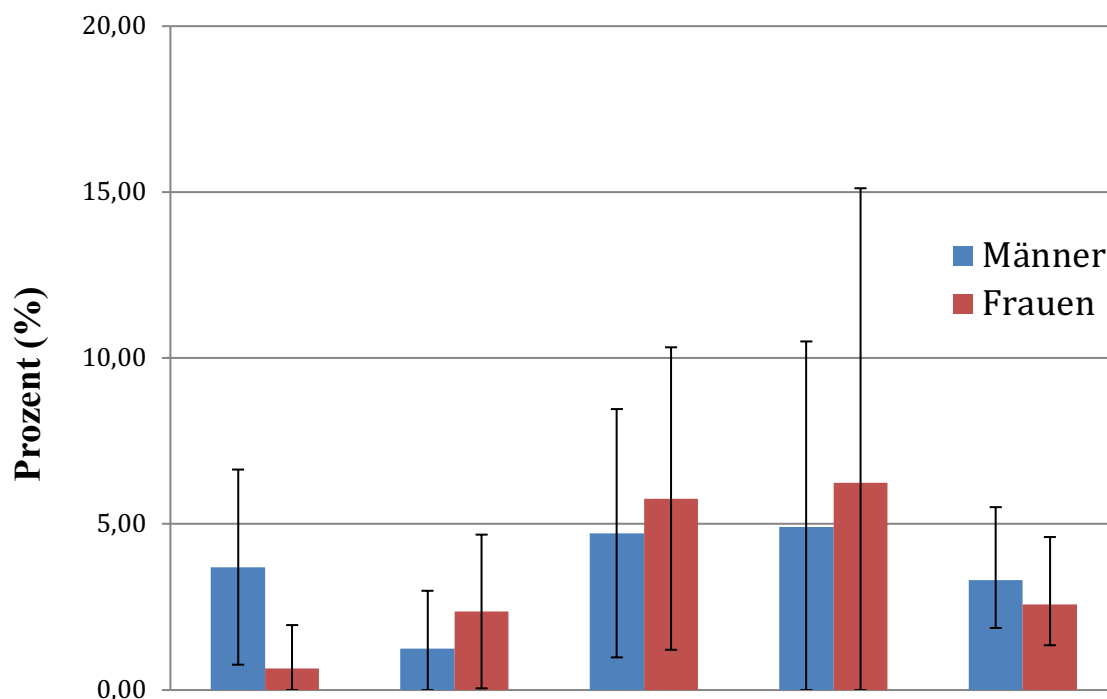
\*Altersstandardisierte Prozentangabe; Standardpopulation Deutschland, 31. Dezember 2000; ♂=Männer, ♀=Frauen

**Abbildung 6: Prävalenz CHF in CARLA-1 (ESC 2007)**

#### 4.4.6 Prävalenz der HFrEF der CARLA-1-Studie nach Diagnosekriterien der ESC von 2007

Die Aufteilung der insgesamt 77 prävalenten CHF-Fälle nach reduzierter (HFrEF) und erhaltener (HFpEF) Ejektionsfraktion (Abbildung 7 und 8) ergibt, dass der überwiegende Teil der Männer und Frauen eine HFpEF aufweist (30 HFrEF-Fälle vs. 47 HFpEF-Fälle).

Der Abbildung 7 lassen sich präzisere Angaben zu den 30 HFrEF-Fälle entnehmen. Im altersstandardisierten Vergleich zwischen Männern und Frauen liegt für die männlichen Probanden mit 3,3% eine leicht höhere Prävalenz vor als für die weiblichen mit 2,6%. Eine Zunahme der Prävalenz der HFrEF mit dem Alter lässt sich bei den Frauen feststellen, wobei die Prävalenz in den letzten beiden AGR mit 5,8% und 6,3% keinen wesentlichen Anstieg verzeichnet.



Prävalenz HFrEF	<60-Jährige		60- <70-Jährige		70- <80-Jährige		≥80-Jährige		Gesamt (altersstandardisiert)*	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Inzidenz/ Risikopopulation	6/162	1/152	2/160	4/169	6/127	6/104	3/61	2/32	17/510	13/457
relativ (%)	3,7	0,66	1,25	2,37	4,72	5,77	4,92	6,25	3,31	2,58
(95%-KI)	(0,76- 6,64)	(0,0- 1,96)	(0,0- 2,99)	(0,05- 4,68)	(0,98- 8,46)	(1,21- 10,33)	(0,0- 10,50)	(0,0- 15,12)	(1,87- 5,51)	(1,35- 4,61)

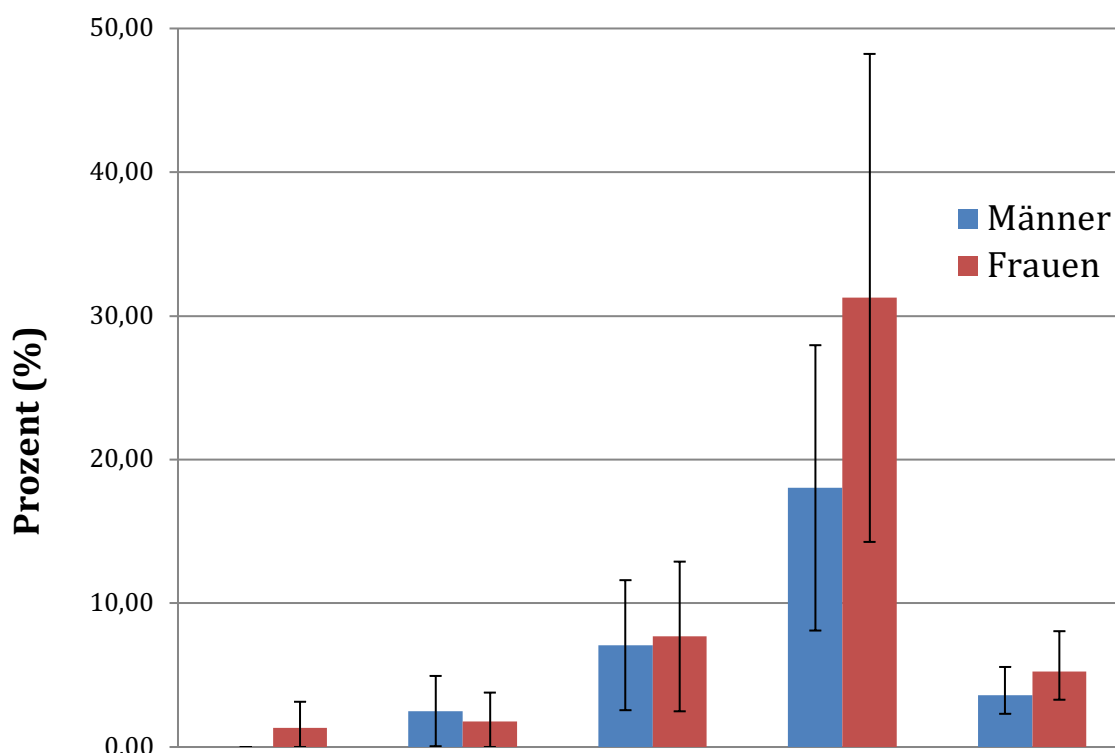
\*Altersstandardisierte Prozentangabe; Standardpopulation Deutschland, 31. Dezember 2000; ♂=Männer, ♀=Frauen

Abbildung 7: Prävalenz HFrEF in CARLA-1 (ESC 2007)



#### 4.4.7 Prävalenz der HFpEF der CARLA-1-Studie nach Diagnosekriterien der ESC von 2007

Während mehr männliche als weibliche Probanden eine HFpEF aufweisen, zeigt sich bei der HFpEF (Abbildung 8) eine höhere altersstandardisierte Prävalenz bei den Frauen (5,3%) als bei den Männern (3,6%). Bei beiden Geschlechtern lässt sich ein Zuwachs der Prävalenz mit dem Alter erkennen. So weisen männliche Probanden unter 60 Jahren keine HFpEF auf, während bei über 80-Jährigen eine Prävalenz von 18% festzuhalten ist. Die prozentuale Häufigkeit in der letzten AGR ist unter den Frauen mit 31,3% größer als unter den männlichen Probanden.



Prävalenz HFpEF	<60-Jährige		60- <70-Jährige		70- <80-Jährige		≥80-Jährige		Gesamt (altersstandardisiert)*	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Inzidenz/ Risikopopulation	<b>0/162</b>	<b>2/152</b>	<b>4/160</b>	<b>3/169</b>	<b>9/127</b>	<b>8/104</b>	<b>11/61</b>	<b>10/32</b>	<b>24/510</b>	<b>23/457</b>
relativ (%) (95%-KI)	<b>0,0</b>	<b>1,31</b> (0,0- 3,15)	<b>2,50</b> (0,05- 4,95)	<b>1,78</b> (0,0- 3,79)	<b>7,09</b> (2,56- 11,61)	<b>7,69</b> (2,49- 12,90)	<b>18,03</b> (8,10- 27,96)	<b>31,25</b> (14,27- 48,23)	<b>3,60</b> (2,31- 5,57)	<b>5,26</b> (3,29- 8,06)

\*Altersstandardisierte Prozentangabe; Standardpopulation Deutschland, 31. Dezember 2000; ♂=Männer, ♀=Frauen

**Abbildung 8: Prävalenz HFpEF in CARLA-1 (ESC 2007)**

#### 4.4.8 Vergleich der Prävalenz der CHF der CARLA-1-Studie anhand der ESC-Diagnosekriterien 2007 und 2016

In Tabelle 19 ist die Prävalenz der Herzinsuffizienz der CARLA-1-Studie zusammengefasst. Im direkten Vergleich ist zu sehen, wie sich die Subformen und die Prävalenz der Herzinsuffizienz, je nach Anwendung der ESC-Diagnosekriterien von 2007 oder 2016, unterscheiden.

Besonders auffallend ist die Prävalenz der HFpEF unter dem Diagnosealgorithmus von 2016, die deutlich höhere Werte verzeichnet als die Prävalenz mit den ESC-Diagnosekriterien von 2007. Darüber hinaus ist in der CARLA-1-Studie mit dem Algorithmus von 2016 bei beiden Geschlechtern die Kategorie der HFmEF stärker vertreten als die der HFrEF.

Vergleicht man die Prävalenz der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion nach den jeweils verwendeten ESC-Kriterien von 2007 bzw. 2016, so fallen mehr Teilnehmende in die Kategorie der HFrEF von 2007 (3,3% Männer und 2,6% Frauen) als von 2016 (0,7% und 0,2%).

**Tabelle 19: Prävalenz der CARLA-1-Studie im Vergleich (ESC 2007 und 2016)**

	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
<b>ESC 2007</b>	<b>HFrEF (EF &lt;50%)</b>				<b>HFpEF (EF &gt;50%)</b>	
<b>Prävalenz</b>	17/510	13/457			24/510	23/457
<b>%</b>	<b>3,33%</b>	<b>2,84%</b>			<b>4,71%</b>	<b>5,03%</b>
(95%-KI)	(17,7-4,9)	(1,31-4,37)			(2,86-6,55)	(3,02-7,04)
altersstan- dardisiert	<b>3,31%</b>	<b>2,58%</b>			<b>3,60%</b>	<b>5,26%</b>
	(1,87-5,51)	(1,35-4,61)			(2,31-5,57)	(3,29-8,06)
<b>ESC 2016</b>	<b>HFrEF (EF &lt;40%)</b>		<b>HFmEF (40&lt; EF &lt;49%)</b>		<b>HFpEF (EF &gt;50%)</b>	
<b>Prävalenz</b>	4/480	1/406	8/427	3/355	63/427	82/355
<b>%</b>	<b>0,83%</b>	<b>0,25%</b>	<b>1,87%</b>	<b>0,84%</b>	<b>14,75%</b>	<b>23,1%</b>
(95%-KI)	(0,2-1,65)	(0,0-0,73)	(0,58-3,16)	(0,0-1,80)	(11,38-18,13)	(18,69-27,5)
altersstan- dardisiert	<b>0,66%</b>	<b>0,18%</b>	<b>1,7%</b>	<b>0,77%</b>	<b>12,71%</b>	<b>21,89%</b>
	(0,18-1,97)	(0,0-1,44)	(0,73-3,54)	(0,15-2,55)	(9,71-16,48)	(17,31-27,42)

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Einleitung

Die Ergebnisse der CARLA-1-Studie zur Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz sollen nun im folgenden Kapitel genauer erläutert werden. Da zum jetzigen Zeitpunkt insgesamt nur wenige populationsbasierte Studien in Deutschland zur Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz vorliegen, hatte diese Arbeit zum Ziel, Neuerkrankungen und Häufigkeiten der Herzinsuffizienz in einer Allgemeinbevölkerung zu untersuchen und die Resultate mit anderen Studien zu vergleichen.

### 5.2 Inzidenz der Herzinsuffizienz

Die in der CARLA-1-Studie erhobene altersstandardisierte Inzidenz der chronischen Herzinsuffizienz beläuft sich für die männlichen Probanden auf 10/1.000 PJ und für die weiblichen auf 12,6/1.000 PJ. Bei der systolischen Herzinsuffizienz ergibt sich eine Inzidenz von 5,5/1.000 PJ für Männer und 5,3/1.000 für Frauen, während die Werte für die diastolische Herzinsuffizienz mit 7,2/1.000 bzw. 9,1/1.000 PJ etwas höher liegen. Bei allen Formen der Herzinsuffizienz ließ sich ein Anstieg der Inzidenz ab einem Alter von 70 Jahren feststellen mit einem Maximum von 47,3/1.000 PJ bei  $\geq 80$ -Jährigen.

#### 5.2.1 Inzidenz der Herzinsuffizienz im internationalen Studienvergleich

Ein Vergleich mit den Inzidenzraten aus anderen Studien ist äußerst schwierig, da es Unterschiede bezüglich der Studienpopulation, des Untersuchungszeitraums, der Datenerhebung sowie der angelegten Definitionskriterien für Herzinsuffizienz gibt. Was die Diagnosekriterien der Herzinsuffizienz und ihrer Untergruppen anbelangt, so gibt es keinen festen internationalen Algorithmus. In Europa sind die Kriterien der ESC-Leitlinie allgemein anerkannt und werden überwiegend sowohl im klinischen Praxisalltag als auch in europäischen epidemiologischen Studien verwendet.

In Tabelle 20 ist die Inzidenz der CHF pro 1.000 Personenjahre aus verschiedenen Studien zum Vergleich zusammengestellt. Je nach angewandten Kriterien wurde eine Zuordnung in HFrEF und HFpEF sowie nach Geschlecht vorgenommen. Dabei ist die Inzidenz bei der CARLA-1-Studie im internationalen Vergleich als hoch anzusehen.

**Tabelle 20: Inzidenz im Studienvergleich (pro 1.000 Personenjahre)**

	CHF		HF <sub>r</sub> EF		HF <sub>p</sub> EF	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
<b>CARLA (2002-2010)</b>	10	12,6	5,5	5,3	7,2	9,1
<b>Framingham (1990-1999)</b>	5,6	3,3				
<b>Hillingdon (1995-1996)</b>	1,4	1,2				
<b>Schweden (2006-2010)</b>	3,9	3,7				
<b>Olmsted (2000-2010)</b>	2,5	2,2				
<b>Rotterdam (1989-2000)</b>	17,6	12,5				
<b>Prevend (1998-2010)</b>	3,7	2,4	3	1,2	0,7	1,2
<b>Framingham (1981-2008)</b>	5		2		3	

So ergibt sich aus der Framingham-Heart-Studie, der größten epidemiologischen Studie der USA, eine ersichtlich niedrigere Inzidenz der chronischen Herzinsuffizienz mit einer Neuerkrankungsrate von 5,64/1.000 PJ für Männer und 3,27/1.000 für Frauen im Zeitraum von 1990 bis 1999 (Levy et al. 2002). Die Probanden der Framingham-Studie liegen in einer ähnlichen Altersspannbreite (<55- ≥85 Jahre) wie die in der CARLA-Studie, allerdings bestehen deutliche Unterschiede in der Untersuchungsmethodik und den Diagnosekriterien. Zur Diagnosestellung wurden die Framingham-Kriterien sowie eine Elektrokardiogramm-Untersuchung zugrunde gelegt, es fehlte jedoch der Nachweis einer kardialen Dysfunktion mittels Echokardiografie. Eine Unterteilung in die Subformen der CHF wurde zu diesem Zeitpunkt noch nicht getroffen. Ein Vergleich mit der CARLA-Studie ist aufgrund der unterschiedlichen Diagnosekriterien deshalb äußerst problematisch. Eine mögliche Unterschätzung der Inzidenz der CHF der Framingham-Studie ergibt sich womöglich aufgrund der unspezifischen Diagnostik ohne Echokardiografie.

Die Ergebnisse der populationsbasierten Hillingdon-Studie aus England zeigen eine altersstandardisierte Inzidenz von 1,75/1.000 PJ, wobei die rohe Inzidenz für Männer mit 1,4/1.000 leicht höher ist als die für Frauen mit 1,2/1.000. Inzidente Fälle waren hierbei 220 Patienten, die innerhalb von 20 Monaten mit der Verdachtsdiagnose einer Herzinsuffizienz von Allgemeinärzten ins Krankenhaus überwiesen wurden und bei denen die Diagnose von Kardiologen bestätigt wurde (nach den Kriterien der ESC- Leitlinie von 1995). Die rohe Inzidenz im Altersverlauf wurde für beide Geschlechter ermittelt und zeigt einen Anstieg von 0,02/1.000 PJ bei 25-34-Jährigen auf 11,6/1.000 bei >85-Jährigen. Zwar lässt sich ein Anstieg der Neuerkrankungen verzeichnen, vor allem ab einem Alter von 65 Jahren, jedoch liegt das Maximum immer noch merklich unter dem der CARLA-Studie. Die insgesamt geringeren Fallzahlen lassen sich mit dem niedrigeren Alter der Probanden (Teilnahme ab 25 Jahre) der

Hillingdon-Studie erklären. Zudem wurden eventuell nicht alle inzidenten Fälle einer Herzinsuffizienz von den Allgemeinärzten aufgrund eingeschränkter Diagnosemöglichkeiten als solche erkannt und flossen somit nicht in die Erhebungen der Studie mit ein (Cowie et al. 1999).

Aktuelle Fallzahlen zur CHF-Inzidenz zeigt eine schwedische Studie, die dafür die Daten von 2,1 Millionen Einwohnern aus dem Gesundheitsregister von Stockholm nutzte. Die altersstandardisierte Inzidenz pro 1.000 PJ beträgt 3,9 für Männer und 3,7 für Frauen. Außerdem ergibt sich im Altersverlauf, ähnlich wie in der CARLA-Studie, ein deutlicher Inzidenzanstieg ab 60 Jahren (3,7/1.000 bei 60-69-Jährigen auf 45/1.000 bei 80-89-Jährigen). Auch hier liegt die in der CARLA-Studie gefundene Inzidenz deutlich über der der schwedischen Studie (Zarrinkoub et al. 2013). Dieser Unterschied sowie eine mögliche Unterschätzung in der schwedischen Studie könnten daraus resultieren, dass lediglich Probanden eingeschlossen wurden, die über eine Diagnose mittels ICD-Codes von einem Arzt registriert wurden, und das Ergebnis somit stark abhängig von der richtigen Codierung war, sowie Probanden ohne Konsultation eines Arztes nicht aufgenommen wurden.

In die Olmsted-Studie (Minnesota) wurden ambulante und hospitalisierte Patienten über einen Follow-up-Zeitraum von 10 Jahren (2000-2010) einbezogen, die ebenfalls ausschließlich über einen ICD-Code eingestuft wurden (Gerber et al. 2015). Auch dabei ist die altersstandardisierte Inzidenz mit 2,5/1.000 PJ bei den männlichen Probanden und 2,2/1.000 PJ bei den weiblichen Teilnehmenden weit unter den Vergleichswerten zu finden.

Die einzige Studie mit einer gleichermaßen hohen Inzidenz wie die der CARLA-Studie ist die populationsbasierte Rotterdam-Studie. Mit denen der CARLA-Studie weitgehend entsprechenden Erhebungsmethoden wurde in einem 10-Jahres-Follow-up bei fast 8.000 Probanden >55 Jahren die Inzidenz anhand der Diagnosekriterien der ESC erhoben. Die Inzidenz bei den Frauen ist dabei mit 12,5/1.000 PJ fast gleich wie die bei der CARLA-Studie, während Männer mit 17,6/1.000 PJ deutlich häufiger erkranken (Bleumink et al. 2004). Auch in dieser Studie wurde im Altersverlauf eine steigende Inzidenz der CHF nachgewiesen, die von 1,4/1.000 PJ bei 55-59-Jährigen bis 47,4/1.000 bei >90-Jährigen reicht und somit den Ergebnissen der CARLA-Studie gleichkommt (4,9/1.000 bei <60-Jährigen sowie 47,3/1.000 bei >80-Jährigen). Da auch diejenigen Probanden, die Herzinsuffizienz-Medikamente einnehmen, in dieser Studie als inzident klassifiziert wurden, in den Erhebungen der CARLA-Studie aber nicht berücksichtigt wurden, könnte hieraus eine zu geringe Anzahl der inzidenten CARLA-Fälle resultieren und zudem die Vermutung nahelegen, dass auch die hohe Zahl der inzidenten Männer in der Rotterdam-Studie auf diesen Hintergrund zurückzuführen ist.

Studien zur Inzidenz mit einer Unterteilung der Herzinsuffizienz in reduzierte und erhaltene Ejektionsfraktion sind noch kaum vorhanden. So wurde erst 2007 in der ESC-Leitlinie ein Algorithmus zur Diagnose der HFrEF und HFpEF etabliert, sodass es an populationsbasierten Studien mit dieser Unterteilung noch mangelt.

Im Rahmen der PREVEND-Studie, einer Kohortenstudie aus den Niederlanden, wurde von 8.592 Probanden im Alter von 28-75 Jahren in einem medianen Follow-up-Zeitraum von 12,5 Jahren die Inzidenz der Herzinsuffizienz erhoben. In den Auswertungen dieser Studie sind mit einer Inzidenz von 3,7/1.000 PJ unter den männlichen Probanden und 2,4/1.000 PJ unter den weiblichen Studienteilnehmenden wesentlich weniger Neuerkrankungen der chronischen Herzinsuffizienz nachgewiesen. Eine Unterteilung in die systolische und diastolische Herzinsuffizienz zeigt, dass Männer häufiger eine HFrEF (3/1.000 PJ) neu entwickeln als eine HFpEF (0,7/1.000 PJ), während bei Frauen das Verhältnis ausgewogen ist (1,2/1.000 PJ für HFrEF und HFpEF) (Meyer et al. 2015). Im Vergleich zur CARLA-Studie sind die Probanden/-innen merklich jünger mit einem Durchschnittsalter von 49,2 Jahren bei der Basisuntersuchung. Da bei der chronischen Herzinsuffizienz jedoch zunehmendes Alter und ansteigende Inzidenz korrelieren, lassen sich die niedrigeren Werte der PREVEND-Studie damit erklären. Dass unter die inzidenten HFpEF-Fälle mehr weibliche als männliche Probanden fallen, steht in Einklang mit den Ergebnissen der CARLA-Studie.

Darüber hinaus wurde gemäß den ESC-Kriterien von 2012 ein Cut-off der Ejektionsfraktion von <40% für die HFrEF und >50% für die HFpEF gewählt, allerdings Probanden/-innen im Grauzonenbereich von 40-50% nicht in die Studie eingeschlossen. Da in der CARLA-Studie Probanden/-innen mit einer EF<50% als HFrEF-Fälle klassifiziert wurden, findet sich hier eine mögliche Überschätzung der Inzidenzwerte von 5,5/1.000 PJ bei den männlichen und 5,3/1.000 PJ bei den weiblichen Teilnehmern.

Die Framingham-Heart-Studie hat in einem mittleren 7,7-jährigen Follow-up-Zeitraum für Männer und Frauen Inzidenzwerte von 2/1.000 PJ bei der HFrEF und 3/1.000 bei der HFpEF gefunden. Bezüglich der Geschlechter wird die Inzidenz der HFpEF für Männer und Frauen als annähernd gleich beschrieben, während bei der HFrEF die Männer ein höheres Risiko aufweisen (Ho et al. 2013). Somit ist auch hier eine insgesamt höhere Inzidenz der HFpEF zu registrieren. Im Vergleich zur CARLA-Studie wurde ein Cut-off der Ejektionsfraktion von 45% angesetzt und hospitalisierte Patienten mit einer Herzinsuffizienz einbezogen, weshalb in dieser Studie mehr Probanden unter die Definition einer HFpEF fallen.

In allen Vergleichsstudien ist die Inzidenz der chronischen Herzinsuffizienz bei Männern höher als bei Frauen. Dass in der CARLA-Studie die Frauen eine höhere Inzidenz der CHF aufweisen als die Männer, lässt sich dadurch erklären, dass in der CARLA-Kohorte eine erhöhte Prävalenz

an kardiovaskulären Risikofaktoren gegeben ist, wie vor allem der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus mit prävalenten Werten von 75% bzw. 15% bei den Probanden/-innen in der FU-Untersuchung. Beide Risikofaktoren gelten als starke Prädiktoren der HFpEF, die in der CARLA-Studie im Vergleich zur HFrEF hauptsächlich für die erhöhte Inzidenz verantwortlich ist. In der Kategorie der HFpEF haben die Frauen ebenfalls den höheren Anteil an der Inzidenz gegenüber den Männern (3,7% vs. 2,9%), was in Einklang mit anderen Studien steht, während die HFrEF bei Männern und Frauen annähernd gleich häufig ausgeprägt ist (2,2% und 2,1%).

Eine Zunahme der Inzidenz der Herzinsuffizienz mit dem Alter ist ab 70 Jahren sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen der CARLA-Studie zu erkennen. Vergleichsstudien, wie die oben genannten Rotterdam- und Hillingdon-Studien sowie die schwedische Studie, belegen ebenfalls einen deutlichen Inzidenzanstieg ab dem 70. Lebensjahr.

Bei der demographischen Entwicklung in der westlichen Welt hin zu einer älteren Bevölkerung wird selbst bei Stagnieren der Inzidenz der Herzinsuffizienz die absolute Anzahl der Patienten anwachsen. Allein in den USA wird für das Jahr 2030 eine Zunahme der Bevölkerung mit einem Alter >65 Jahre von 35 Millionen auf 70,3 Millionen erwartet (Schocken et al. 2008).

Mit höherem Alter steigt auch die Anzahl an kardiovaskulären Komorbiditäten. Hinzu kommen zelluläre Veränderungen (wie z.B. myokardialer oxidativer Stress) sowie strukturelle und funktionelle Alterserscheinungen am Herzen wie zunehmende Fibrose, erhöhte linksventrikuläre Wanddicke und Steifigkeit und die daraus resultierenden Veränderungen in Kontraktion und Relaxation. Dies bedingt insgesamt eine verschlechternde diastolische Funktion mit dem Alter, einhergehend mit einem erhöhten Risiko einer Herzinsuffizienz, vor allem der HFpEF (Strait and Lakatta 2012).

In der CARLA-Studie ist der stärkste Anstieg der Inzidenz mit zunehmendem Alter bei der HFpEF zu verzeichnen. Mit einem Unterschied von 12 Prozentpunkten in der Altersklasse der 70- bis 80-Jährigen und der >80-Jährigen weisen Frauen den stärksten Inzidenzanstieg der HFpEF auf (s. Abbildung 5). Da die Population der CARLA-Studie eine ältere Allgemeinbevölkerung darstellt, lässt sich auch dadurch die hohe Inzidenz der HFpEF erklären. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit aktuellen Erkenntnissen bezüglich einer höheren Inzidenz von vor allem weiblichen HFpEF-Fällen (Azad and Lemay 2014).

Hinsichtlich der Unterschiede nach Geschlecht konnte im Rahmen der PREVEND-Studie belegt werden, dass bei den Männern ein erhöhtes Risiko für die Neuentwicklung einer HFrEF vorliegt, während die inzidenten Fälle der HFpEF häufiger ältere Frauen betreffen. Ob allerdings das Geschlecht per se Einfluss auf die Ätiologie der Herzinsuffizienz hat, oder ob dadurch Komorbiditäten und andere Risikofaktoren der HFpEF und HFrEF beeinflusst werden, bedarf noch weiterer Untersuchungen (Meyer et al. 2015).

Bei Männern findet sich in der Anamnese häufiger und früher eine ischämische Herzkrankheit wie KHK oder ein Myokardinfarkt, was das Risiko einer HFrEF erhöht. Frauen hingegen erreichen per se ein höheres Lebensalter, wodurch sich die physiologischen Alterserscheinungen am Herzen ergeben und sich das Risiko einer kardialen, vor allem diastolischen, Dysfunktion steigert. Zudem treten mit zunehmendem Alter häufiger Komorbiditäten der Herzinsuffizienz auf. All diese Faktoren tragen zu einer Assoziation von mehr Frauen mit einer HFpEF bei (Pirmohamed et al. 2016). Darüber hinaus korreliert das weibliche Geschlecht mit einem besseren Ansprechen auf therapeutische Interventionen der Herzinsuffizienz. In der großen randomisierten TOPCAT-Studie zeigten Frauen im Vergleich zu Männern eine bessere Prognose der HFpEF bei einer Behandlung mit dem Aldosteronantagonisten Spironolacton (Merrill et al. 2019).

Der Trend der Inzidenz im zeitlichen Verlauf ist ebenfalls Thema verschiedener epidemiologischer Studien. In einer Veröffentlichung der bevölkerungsbezogenen Framingham- und Cardiovascular-Health-Studie (CHS) wurde bei Personen >60 Jahre die Inzidenz in jeweils zwei Dekaden (1990-2000 und 2000-2009) untersucht. Insgesamt lässt sich die Aussage treffen, dass die alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenz der CHF über die 2 Dekaden in etwa stabil blieb (19,7/1.000 PJ 1990-2000 auf 18,9/1.000 PJ 2000-2009). Aufgeteilt in die Subformen war bei der HFrEF ein Rückgang (6,6 auf 6,2/1.000 PJ) und bei der HFpEF eine Erhöhung (4,7 auf 6,8/1.000 PJ) der Inzidenz zu erkennen. Der Rückgang der HFrEF lässt sich hierbei mit der sinkenden Inzidenz bei Männern begründen (12,2 auf 8,5/1.000 PJ), wohingegen sie sich bei den Frauen kaum verändert (4,6 auf 4,1/1.000 PJ). Im Gegensatz dazu erhöht sich die Inzidenz der HFpEF bei beiden Geschlechtern, wobei sich die Werte unter den männlichen Teilnehmern fast verdoppeln (3,9 auf 7,6) und unter den weiblichen um fast 30% doch beträchtlich steigen (4,8 auf 6,2). Begründet werden der Rückgang der Inzidenz der HFrEF und der Anstieg der HFpEF mit Verbesserungen in der primären und sekundären Prävention sowie mit verbesserten Behandlungsmöglichkeiten bei KHK und erhöhten Überlebenschancen nach Myokardinfarkt. Darüber hinaus steht der Anstieg der HFpEF-Inzidenz über die Zeit in Einklang mit der Zunahme der Prävalenz dieser Subform der CHF (Tsao et al. 2018).

In einer britischen populationsbasierten Studie wurden Daten aus Krankenakten von mehr als vier Millionen Patienten über einen Zeitraum von 12 Jahren (2002-2014) gesammelt, die einen Rückgang der alters- und geschlechtsstandardisierten Inzidenz der CHF von 3,6 auf 3,3/1.000 PJ dokumentieren. Dies wird dadurch begründet, dass in den letzten Jahren die Inzidenz des Myokardinfarktes stark rückläufig war (Conrad et al. 2018). Da das Auftreten eines Myokardinfarktes als bedeutender Risikofaktor zur Entwicklung einer CHF, vor allem der HFrEF gilt, liegt hier eine mögliche Begründung in der Abnahme der Inzidenz. Diese Annahme wird durch eine Veröffentlichung von Gho et al., die in einer Übersicht an Studien zur Inzidenz der Herzinsuffizienz nach stattgehabtem Myokardinfarkt Werte von bis zu 71% für die



Neuentwicklung einer CHF im Verlauf von 5 Jahren nach STEMI oder NSTEMI bei Patienten >65 Jahre beschreibt, bekräftigt (Gho et al. 2017).

In der Olmsted-Kohorte in Minnesota wurde ebenfalls der Verlauf der Inzidenz untersucht. Auch hier ergab sich eine rückläufige alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenz im Verlauf einer Dekade von 3,2/1.000 PJ im Jahr 2000 auf 2,2/1.000 PJ 2010 (-37,5%) mit einer stärkeren Abnahme der HFrEF (-45%) als der HFpEF (-28%). Sowohl die abnehmende Inzidenz des Myokardinfarkts als auch die zeitgerechtere Reperfusion nach Myokardinfarkt tragen wesentlich zur Abnahme der Inzidenz der Herzinsuffizienz, vor allem der HFrEF, bei (Gerber et al. 2015).

Die Bedeutung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion sowie die Notwendigkeit besserer Präventions- und Therapiemöglichkeiten wird durch den zunehmenden Anteil der HFpEF im Vergleich zur HFrEF erkenntlich. Hierfür ausschlaggebend sind verschiedene Faktoren: Fortschritte in der Erkennung und Behandlung der Risikofaktoren der HFrEF (vor allem des Myokardinfarkts) und eine daraus resultierende Abnahme der Inzidenz der HFrEF; der demographische Wandel hin zu einer älteren Bevölkerung mit einer damit korrelierenden Zunahme der Risikofaktoren und Komorbiditäten, wobei der Anteil der Frauen aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung zunimmt, was insgesamt einer HFpEF beiträgt. Diese Faktoren sowie die HFpEF per se bedürfen noch weiterführender Forschung zwecks einer spezifischeren medikamentösen Behandlung, die aktuell noch als äußerst unzureichend beschrieben wird (Bundesärztekammer et al. et al. 2019).

### **5.2.2 Wechsel der Subformen der Herzinsuffizienz**

Ein Wechsel der HFpEF und HFrEF in die jeweils andere Unterform der CHF im Verlauf eines Follow-Up-Zeitraums zählt ebenfalls zur Inzidenz der systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz. Die 12 Wechsler der CARLA-Studie, von denen 4 Probanden zur BU eine HFpEF aufwiesen und zur FU eine HFrEF entwickelten und 8 Probanden erst eine HFrEF und folgend eine HFpEF, tragen außerdem zur höheren Inzidenz der HFpEF bei.

Ein Übergang der Subformen der Herzinsuffizienz in die jeweils andere lässt sich durch verschiedene Faktoren genauer erklären.

Die Einteilung der Unterformen erfolgt vorrangig durch den echokardiografisch erhobenen Parameter der LVEF, der aufgrund seiner verhältnismäßig leichten, schnellen und kostengünstigen Verfügbarkeit sowie präzisen Reproduzierbarkeit standardmäßig in vielen Studien eingesetzt wird (Webb et al. 2018). Allerdings unterliegt die LVEF dynamischen Schwankungen, die vor allem bei Grenzgängern des EF-cut-offs Auswirkungen auf die Diagnose der HFrEF bzw. HFpEF haben können. Zum Beispiel können sich im Rahmen der Echokardiografie methodenabhängige Schwankungen ergeben, wie sie bei der Bildaufzeichnung

und Bildauswertung sowie durch die physiologische Variabilität der Herzstrukturen auftreten (z.B. eingeschränktes Schallfenster, schlechte Bildqualität, Schnittebenenwahl, Arrhythmien, Atembewegungen) (Wittlich et al. 1998; Breithardt und Flachskampf 2008). Darüber hinaus ist die LVEF keine statische Größe, sondern wird vielmehr beeinflusst durch Faktoren wie Geschlecht, Komorbiditäten, therapeutische Interventionen sowie der zugrunde liegenden Pathologie der Herzinsuffizienz (Wilcox et al. 2015).

In einer schwedischen Studie wurde über einen Zeitraum von 1,4 Jahren die LVEF von knapp 5.000 Patienten aus dem Swedish-Heart-Failure-Register ausgewertet, indem die Veränderung der Ejektionsfraktion im Verlauf der Zeit untersucht wurde. Bei 21% wurde eine Erhöhung, bei 14% eine Erniedrigung und bei 65% eine unveränderte Ejektionsfraktion verzeichnet. Hinsichtlich der Prädiktoren für eine Zunahme der LVEF wurden weibliches Geschlecht, ein geringer Schweregrad der Herzinsuffizienz und Komorbiditäten wie Anämie und Vorhofflimmern festgestellt, für eine LVEF-Abnahme wiederum Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, ischämische Herzkrankheiten und ein höherer Schweregrad der Erkrankung. Eine Zunahme der EF war außerdem mit einer verbesserten kardialen Funktion sowie einem reduzierten Risiko für Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz assoziiert (Savarese et al. 2019). Dies steht in Einklang mit den Erkenntnissen von Wilcox et al., die eine Erhöhung der LVEF mit einem nicht-ischämischen Ursprung der Herzinsuffizienz und keinem vorangegangenen Myokardinfarkt assoziieren (Wilcox et al. 2015).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Clarke et al. bei genauerer Betrachtung der Dynamik der LVEF und des Übergangs der HFrEF und HFpEF bei etwa 2.500 Patienten aus Colorado über einen medianen Follow-up-Zeitraum von 4,4 Jahren. Eine Erhöhung der EF sowie der Wechsel der HFrEF zur HFpEF waren mit weiblichem Geschlecht, arterieller Hypertonie und der Einnahme evidenzbasierter Medikation, v.a. von  $\beta$ -Blockern, assoziiert, wohingegen ein stattgehabter Myokardinfarkt vielmehr mit einem Rückgang der LVEF und einer HFrEF assoziiert war. Bezüglich der Prognose war auch hier eine Zunahme der EF mit einer geringeren Mortalität verbunden (Clarke et al. 2013; Sakata et al. 2018).

Des Weiteren ist die Effizienz der therapeutischen Möglichkeiten der HFrEF im Vergleich zur HFpEF weitaus besser erforscht, sodass sich eine entsprechende medikamentöse Behandlung positiv auf die Erholung und Verbesserung der LVEF auswirkt, während dies bei der HFpEF noch deutlich ungewisser ist (Albakri 2018).

Ein Wechsel der HFpEF zur HFrEF bzw. die Abnahme der LVEF kann sich damit begründen lassen, dass bei Patienten mit einer kardialen Dysfunktion die Verschlechterung der Ejektionsfraktion verzögert ist und zum Zeitpunkt der Erhebung und Diagnosestellung noch entsprechend ‚moderat‘ ausfällt. Eine Verbesserung bzw. Erholung der LVEF und der daraus resultierende mögliche Switch zur HFpEF wiederum lässt sich durch weiterentwickelte

therapeutische Reperfusionsmöglichkeiten nach Myokardinfarkt oder Implantation eines Herzschrittmachers (CRT, ICD) erklären (Chioncel et al. 2017).

Insgesamt betrachtet ist festzuhalten, dass der dynamische Parameter der LVEF als entscheidender Messwert zur Diagnose der CHF-Subformen nur unter Berücksichtigung verschiedener beeinflussender Faktoren verwendet werden sollte, was eine Differenzierung in HFrEF und HFpEF, vor allem in Grenzfällen, nicht immer eindeutig und einen Wechsel in die jeweils andere Form nachvollziehbar macht. Trotz der verbreiteten Aufnahme des Echo-Parameters in internationalen Leitlinien (ESC, ACCF/AHA) ist jedoch in Studien bisher wenig über die Veränderung der EF bzw. der daraus folgenden Veränderung der HF-Subformen nach einer initialen Diagnose erforscht (Sakata et al. 2018). Weitere Studien hinsichtlich zugrunde liegender Pathologien und deren Progress, kardialen Remodeling sowie dessen Veränderung durch therapeutische Maßnahmen sind unerlässlich (Güder und Ertl 2019).

### **5.3 Komorbiditäten der Herzinsuffizienz**

Die chronische Herzinsuffizienz resultiert aus der Summe verschiedener Erkrankungen, die ihrerseits wiederum Folge unterschiedlicher Ursachen sind. Bei der Auswertung epidemiologischer Studien stellten sich signifikante Risikofaktoren heraus, die sowohl für die Entstehung als auch für die Prognose der CHF von Relevanz sind. Hierzu zählen u.a. Bluthochdruck, KHK, Diabetes mellitus, Adipositas und Arrhythmien, worauf im Folgenden näher eingegangen werden soll (Bundesärztekammer et al. 2019).

Fast alle Probanden der CARLA-Studie, die während des Follow-up-Zeitraums eine Herzinsuffizienz entwickelten, wiesen zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung fast vollständig eine arterielle Hypertonie auf und mehr als ein Drittel der Männer und Frauen eine Adipositas. Ungefähr ein Fünftel der Probanden gab sowohl Vorhofflimmern als auch Diabetes mellitus in ihrer medizinischen Anamnese an, während ein Myokardinfarkt oder Schlaganfall im Vergleich nur seltener auftrat. Im Geschlechtervergleich ist festzuhalten, dass Frauen mit einer Herzinsuffizienz einen größeren BMI sowie häufiger einen Diabetes mellitus und einen Schlaganfall zeigten, während bei Männern öfter Vorhofflimmern und Myokardinfarkt auftraten. Bei der Aufteilung nach Herzinsuffizienz mit reduzierter und erhaltener Ejektionsfraktion erkennt man, dass inzidente Männer und Frauen mit HFrEF vermehrt Diabetes mellitus und Myokardinfarkt in ihrer Anamnese haben, wogegen die Fälle mit HFpEF vielfach weiblich, hyperten und adipös sind und unter Vorhofflimmern leiden. Insgesamt entspricht dies den Erkenntnissen in der Literatur, die der HFrEF und HFpEF unterschiedliche Pathologien und Ätiologien zugrunde legen (Nadar and Tariq 2018).

### 5.3.1 Arterielle Hypertonie

Dass die Prävalenz an kardiovaskulären Risikofaktoren im bundesweiten Vergleich in Sachsen-Anhalt mit am höchsten ist und hierunter vor allem die der arteriellen Hypertonie, steht in engem Zusammenhang mit der Inzidenz der Herzinsuffizienz (Stang and Stang 2014). In einer aktuellen Befragung (GEDA 2014/2015-EHIS) im Rahmen des Gesundheitsmonitoring des Robert-Koch-Instituts (RKI) nimmt Sachsen-Anhalt in Deutschland eine Spitzenposition bezüglich der Hypertonie-Prävalenz bei Männern (43,9% (95% KI 37,5- 50,4)) und Frauen (42,0% (95% KI 37,4- 46,8)) ab 18 Jahren ein (Neuhauser et al. 2017). In Halle (Saale) wurde im Rahmen der CARLA-Studie bundesweit die höchste Hypertonie-Prävalenz bei Männern (74,3% (95% KI 68,6- 80,1)) und Frauen (68,4% (95% KI 62,6- 74,2)) in der älteren Allgemeinbevölkerung (45- 83 Jahre) erhoben (Kluttig et al. 2011). Nicht verwunderlich ist nun der äußerst hohe Anteilswert von über 95% der arteriellen Hypertonie an den inzidenten Fällen mit CHF in der CARLA-Studie. In der bevölkerungsbezogenen niederländischen PREVEND-Studie zeigt sich in ihrer Charakteristik ein Anteil der Hypertonie von 71% an der gesamten Herzinsuffizienz, mit einem knappen Überwiegen der HFpEF (76%) im Vergleich zur HFrEF (68%) (Brouwers et al. 2013). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die Framingham-Studie mit 83% HFpEF-Fällen und 76% HFrEF-Fällen mit Hypertonie, wobei Frauen (84%) insgesamt häufiger betroffen sind als Männer (75%) (Ho et al. 2013). Ebenso verzeichnen inzidente HFpEF-Patienten der amerikanischen Olmsted-Kohorte eine höhere Hypertonie-Prävalenz als die HFrEF-Patienten (89% vs. 74%) (Gerber et al. 2015).

Dass die arterielle Hypertonie den häufigsten Risikofaktor der Herzinsuffizienz, vor allem der HFpEF, darstellt, bestätigt eine Vielzahl von Studien (Lam et al. 2011). Der erhöhte Blutdruck steigert die Nachlast des linken Herzens. Diese chronische Druckbelastung führt über eine Zunahme der Wandspannung kompensatorisch zu einer Hypertrophie des Myokards und einem erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf. Dieser pathophysiologische Mechanismus, der über Prozesse wie gestörte linksventrikuläre Relaxation, verminderte frühdiastolische Füllung und linksatriale Vergrößerung eine diastolische Funktionsstörung verursacht, erklärt, warum eine arterielle Hypertonie vor allem eine HFpEF begünstigt (Heinzel et al. 2015).

Dass nun im Studienvergleich der Anteil der CARLA-Population mit Hypertonie besonders hoch ist, bietet eine Erklärung dafür, dass auch die Inzidenz, vor allem der HFpEF, gesteigert ist.

### 5.3.2 Adipositas

An zweithäufigster Stelle der Komorbiditäten steht bei den CARLA-Probanden die Adipositas. Auch dabei nimmt Halle (Saale) einen besonderen Stellenwert ein, indem hier deutschlandweit

(im Vergleich zu 6 anderen bevölkerungsbezogenen Kohortenstudien) die höchsten Tailenwerte bei Männern und Frauen im Alter von 45-74 Jahren gemessen wurden (Stang et al. 2010).

Etwa ein Drittel der Probanden mit einer CHF weist einen BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$  auf, wobei der Anteil der Frauen dabei höher ist als der der Männer (40% vs. 29%). Diese Werte passen auch zu den Ergebnissen der PREVEND-Studie mit einer Prävalenz von 30% der inzidenten Männer und Frauen und der amerikanischen Health-ABC-Studie mit einem Anteil von ebenfalls 33% (Kalogeropoulos et al. 2009; Brouwers et al. 2013). Insgesamt beläuft sich die Prävalenz der Adipositas in Deutschland auf 23% bei Männern und Frauen, in der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen sind die Frauen mit 41,6% stärker vertreten als die Männer mit 31,3% (Mensink et al. 2013).

Die Adipositas bewirkt durch direkte und indirekte metabolische Effekte (wie oxidativer Stress und Lipotoxizität) inflammatorische Prozesse und eine endotheliale Dysfunktion, die einer Verschlechterung der myokardialen Perfusion beitragen (Bibra et al. 1998.). Um das adipositasbedingte erhöhte Blutvolumen mit ausreichend Sauerstoff zu decken, ist verstärkte Herzarbeit erforderlich, was zu kardialem Remodeling und linksventrikulärer Hypertrophie führt und daraus resultierend eine diastolische Dysfunktion begünstigt (Weismann et al. 2015).

Außerdem ist ein erhöhter BMI mit einem erhöhten Risiko für andere Komorbiditäten der Herzinsuffizienz assoziiert, vor allem für die arterielle Hypertonie und den Diabetes mellitus (Kenchiah et al. 2002). All diese Faktoren machen die Adipositas zu einem wesentlichen Risikofaktor, der eine erhöhte Inzidenz der HFpEF bedingt (Canepa et al. 2012). Der Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und einem gesteigerten Risiko der HFpEF konnte auch in der Framingham-Heart-Studie nachgewiesen werden (Ho et al. 2013).

### 5.3.3 Diabetes mellitus

Die Kombination aus Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz wird in der Literatur häufig als ‚Duo infernale‘ beschrieben, da sich die Hyperglykämie und das Syndrom der CHF mit einer systolischen und diastolischen Dysfunktion gegenseitig verstärken und den Verlauf der jeweils anderen Erkrankung verschlechtern (Pfister and Schneider 2011). Die vielfältigen Gründe, die bei diabetischen Patienten zu einer Herzinsuffizienz führen, umfassen kardiale Remodeling-Prozesse (erhöhte myokardiale Steifigkeit durch Veränderungen im Calcium-Transport, systemische Entzündungsreaktionen und fibrotische Veränderungen durch Glykosylierung) wie auch diabetesassoziierte Komorbiditäten wie Hypertonie und KHK (MacDonald et al. 2008; Gevaert et al. 2019).

In der britischen UK Prospective Diabetes Studie (UKPDS) wurde an über 5.000 Patienten belegt, dass ein erhöhter HbA1c-Wert ein maßgeblicher Prädiktor der CHF-Inzidenz darstellt (Nichols

et al. 2004). So geht jede absolute Erhöhung des HbA1c-Wertes um 1% mit einer 8%-igen Risikosteigerung für eine Herzinsuffizienz einher (Pfister und Erdmann 2008).

In der CARLA-Studie weist der Diabetes mellitus mit 19% sowohl bei den inzidenten HFpEF- als auch HFrEF-Fällen eine gleich hohe Prävalenz auf, jedoch mit einem klaren Überwiegen unter den Frauen (30% Frauen vs. 10% Männer). Auch in der Framingham-Studie wurde bei diabetischen Frauen ein höheres Risiko für eine symptomatische Herzinsuffizienz festgestellt als bei Männern (5-fach vs. 2,4-fach) (Schocken et al. 2008).

Darüber hinaus bildeten die weiblichen CARLA-Teilnehmenden mit Diabetes mellitus häufiger eine HFpEF (36%) aus als eine HFrEF (6%). Auch Dunlay et al. beschreiben in einem Review, dass 20-40% der HFpEF-Patienten einen Diabetes aufweisen (Dunlay and Roger 2014). Vor allem bei weiblichen Probanden ist Diabetes mellitus mit linksventrikulärem Remodeling assoziiert (Oktay et al. 2013).

Die männlichen Probanden der CARLA-Studie mit prävalentem Diabetes mellitus zur Basisuntersuchung entwickelten hingegen eher eine HFrEF (27%). Ähnliche Werte ergaben sich bei der Framingham-Studie mit einem Anteil von 30% der diabetischen Männer und einer inzidenten HFrEF. Zudem wurde in der Datenanalyse der Framingham-Studie nachgewiesen, dass Diabetes mellitus einen Risikofaktor sowohl für die HFrEF als auch für die HFpEF bedeutet (mit einer Hazard Ratio von 3,3 für die HFpEF und 3,9 für die HFrEF) (Ho et al. 2013).

In der PREVEND-Studie sind bei prävalenten Probanden mit Diabetes ebenfalls beide Unterformen der CHF mit 12% gleichermaßen vertreten. Außerdem kann man sehen, dass Fälle ohne inzidente Form der CHF deutlich seltener an Diabetes erkrankt sind (3%) (Brouwers et al. 2013). Dass in der CARLA-Studie im Vergleich dazu insgesamt höhere Werte vorliegen (19,5% inzidente CHF-Fälle mit Diabetes sowie 10% nicht-inzidente Fälle mit Diabetes), liegt darin begründet, dass in der Kohorte überdurchschnittlich häufig ein Diabetes mellitus vertreten ist. So steht Halle (Saale) bundesweit mit einer Diabetes-Prävalenz von 12% in der älteren Allgemeinbevölkerung (45-74Jahre), verglichen mit sechs anderen epidemiologischen Studien in Deutschland, an erster Stelle (Schipf et al. 2012).

Die Auswertung von vier amerikanischen Kohortenstudien konnte die Relevanz der drei kardiometabolischen Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas ebenfalls bekräftigen. Dabei hatten die Männer und Frauen im Alter von 45 Jahren, die keinen der drei Risikofaktoren aufwiesen, ein um 73% bzw. 85% geringeres Risiko, eine Herzinsuffizienz neu zu entwickeln, als die Personen mit allen drei Faktoren (Ahmad et al. 2016).

Dies macht offenkundig, wie wichtig eine Prävention und Kontrolle dieser Risikofaktoren bereits in einem mittleren Lebensalter ist, um eine Herzinsuffizienz zu vermeiden. Nicht ohne Grund werden diese Faktoren in Kombination einer Fettstoffwechselstörung als tödliches Quartett bezeichnet (Hien und Böhm 2010).

### 5.3.4 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern kommt in der CARLA-Kohorte bei inzidenten CHF-Fällen (22%) erkennbar öfter vor als bei nicht-inzidenten Fällen (0,7%). Dieser Anteilswert an den nicht-inzidenten Fällen stimmt mit den Vergleichswerten der Framingham- (2%) und PREVEND- Studie (1%) überein. Außerdem waren es im Geschlechtervergleich auffallend mehr Männer mit Vorhofflimmern, die eine CHF ausbildeten, als Frauen (38% vs. 5%), was ebenfalls den Ergebnissen der Framingham-Studie entspricht (14% vs. 8%) (Ho et al. 2013; Brouwers et al. 2013).

Sowohl für das Vorhofflimmern als auch das Syndrom der Herzinsuffizienz überlappen sich die Risikofaktoren wie Alter, männliches Geschlecht, Adipositas, Diabetes mellitus und Hypertension sowie komplexe pathophysiologische Prozesse, die eine linksventrikuläre Dysfunktion begünstigen (Lubitz et al. 2010). Folglich haben Patienten mit Vorhofflimmern ein dreifach höheres Risiko an einer Herzinsuffizienz zu erkranken. Andererseits begünstigen umgekehrt auch die kardialen Dysfunktionen der Herzinsuffizienz, sowohl der systolischen als auch der diastolischen, das Entstehen eines Vorhofflimmerns (Anter et al. 2009; Kotecha and Piccini 2015).

Dass, wie in der CARLA-Studie, die Inzidenz der HFpEF häufiger bei Fällen mit Vorhofflimmern vertreten ist als die der HFrEF (34% vs. 14%), ist in anderen Publikationen ebenso zu finden (Lubitz et al. 2010). In einer Veröffentlichung im Rahmen der Framingham-Studie wurde die Assoziation zwischen Vorhofflimmern und den Unterformen der Herzinsuffizienz untersucht mit dem Ergebnis, dass die Prävalenz des Vorhofflimmerns stärker mit der Inzidenz der HFpEF als mit der der HFrEF verknüpft ist und dass ein Vorhofflimmern um 32% häufiger der HFpEF als der HFrEF vorausgeht (23%) (Santhanakrishnan et al. 2016).

In einer schwedischen populationsbasierten Studie wurde bei den Fällen mit HFpEF eine sehr hohe Prävalenz von 65% ermittelt, mit abnehmender Tendenz, je niedriger die Ejektionsfraktion wurde. Darüber hinaus lag bei allen Formen der Herzinsuffizienz die Prävalenz des Vorhofflimmerns bei den Männern höher (Sartipy et al. 2017).

Aufgrund einer gestörten atrialen Funktion im Zuge der hochfrequenten Arrhythmie und einer konsekutiv unvollständigen Füllung des linken Ventrikels kommt es zur myokardialen Fibrose und folgend zur Beeinträchtigung der diastolischen Funktion (Linssen et al. 2011; Kotecha et al. 2016).

Gemeinsame Risikofaktoren und die zugrunde liegende Pathophysiologie sind nun Gründe für die engere Assoziation des Vorhofflimmerns mit der HFpEF. Aufgrund der steigenden Inzidenz und Prävalenz sowohl des Vorhofflimmerns als auch der Herzinsuffizienz ist die Prävention beider Krankheiten, und vor allem ihrer Koexistenz, von enormer Wichtigkeit (Anter et al. 2009).

### 5.3.5 Myokardinfarkt

Der Myokardinfarkt ist die einzige Komorbidität, die in der CARLA-Studie eine niedrigere Prävalenz (15%) verzeichnet als in Vergleichsstudien. In der PREVEND-Studie weist ein Viertel der Probanden einen Myokardinfarkt (25%) in der Anamnese auf, wobei die HFrEF-Probanden (29%) im Vergleich zu den HFpEF-Probanden (20%) überwiegen (Brouwers et al. 2013). Sowohl in der CARLA-Studie als auch in anderen Untersuchungen ist diese Verteilung der Herzinsuffizienz-Unterformen mit mehr inzidenten HFrEF-Fällen und prävalentem Myokardinfarkt festzustellen. Die Probandencharakteristik der Framingham-Studie zeigt sogar einen noch auffälligeren Unterschied mit 23% inzidenten HFrEF-Fällen und lediglich 6% HFpEF-Fällen mit Myokardinfarkt. Von diesen inzidenten HFrEF-Fällen sind die Männer mit 20% häufiger betroffen als die Frauen mit 3% (Ho et al. 2013). Auch in der CARLA-Studie ist diese Geschlechterverteilung mit mehr inzidenten Männern zu sehen.

Dass das Auftreten eines Myokardinfarkts eher mit einer HFrEF einhergeht, lässt sich mit diversen Mechanismen erklären, die durch Ischämie des Myokards und daraus resultierender myokardialer Fibrose einen Verlust der kardialen Pumpkraft und konsekutiv der systolischen Funktion zur Folge hat (Quintana and Lindvall 2001; Minicucci et al. 2011; Ho et al. 2016).

Zudem spielt ein myokardiales Infarktgeschehen bei weiteren kardialen Dysfunktionen eine Rolle, wie Arrhythmien und daraus entstehendem Vorhofflimmern, die ihrerseits wiederum zu einer Herzinsuffizienz beitragen (Cleland et al. 2005). Diese Ergebnisse sind konkordant mit denen einer Studie aus dem Long-Term Registry der ESC. Dabei wurden mehr als 9.000 Patienten, unterteilt in die Kategorien der HFrEF, HFmEF und HFpEF, über einen Follow-up-Zeitraum von fünf Jahren beobachtet. Gegenüber der HFpEF waren die Probanden mit HFrEF eher männlich, jünger und wiesen eine ischämische Herzkrankheit auf (49% vs. 24% bei HFpEF-Probanden). Überdies gab es bei den Probanden mit HFrEF signifikant mehr Interventionen einer PTCA (29% vs. 13%) und CABG (15% vs. 9%) als bei Patienten mit einer erhaltenen EF (Chioncel et al. 2017). Bedingt durch eine frühe invasive myokardiale Reperfusion (PCI oder CABG) und den Einsatz kardioprotektiver Medikamente wie ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker sowie Aldosteron-Antagonisten konnte in den letzten Jahren die Mortalität infolge kardiovaskulärer Krankheiten wie des Myokardinfarkts gesenkt werden. Die demographische Entwicklung hin zu einer älteren Bevölkerung sowie die Überlebensverbesserung nach einem Myokardinfarkt haben allerdings das Risiko einer Herzinsuffizienz zur Folge. Dementsprechend liegt das 5-Jahres-Risiko, nach einem akuten Myokardinfarkt eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, bei >70-Jährigen für Männer bei 25% und für Frauen bei 22% (Schocken et al. 2008).

Dass in der CARLA-Population die Probanden mit einer Herzinsuffizienz seltener einen Myokardinfarkt aufweisen, liegt vor allem daran, dass in Sachsen-Anhalt die Überlebensrate nach einem Myokardinfarkt vergleichsweise gering ist (Stang and Stang 2014). In Einklang mit den



Ergebnissen unterschiedlicher Publikationen lässt sich auch aus der CARLA-Studie ersehen, dass sich die HFrEF und HFpEF in ihrem Risikoprofil unterscheiden (Lam et al. 2011; Brouwers et al. 2013). Während in der CARLA-Studie die HFpEF häufiger mit Krankheiten wie arterieller Hypertonie, Adipositas und Vorhofflimmern sowie höherem Alter und weiblichem Geschlecht assoziiert ist, steht die HFrEF häufiger in Zusammenhang mit Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, und männlichem Geschlecht.

Da die HFpEF mit mehreren Komorbiditäten korreliert, die sich wiederum gegenseitig und auch andere kardiovaskuläre Strukturen und Funktionen beeinflussen können, stellt sich die Frage, ob die HFpEF eine eigenständige Erkrankung ist oder vielmehr eine Verschmelzung dieser interagierenden Begleiterkrankungen (Mohammed et al. 2012). Gerade weil die HFpEF vornehmlich ältere Personen betrifft und dadurch mit einer größeren Prävalenz an Komorbiditäten vergesellschaftet ist, besteht die Gefahr, dass die Symptome einer Herzinsuffizienz mit erhaltener EF fehlinterpretiert und fehldiagnostiziert, bzw. zu spät erkannt werden (Chioncel et al. 2017). Dies ist sicherlich mit ein Grund dafür, dass immer noch ein Mangel an genauen klinischen Diagnosekriterien und Therapieleitlinien für die HFpEF besteht. Selbst in der aktuellen ESC-Guideline von 2016 wurde festgehalten, dass es bisher keine überzeugenden und ausreichenden Therapiekonzepte der HFpEF gibt, die die Mortalität und Morbidität reduzieren könnten (Ponikowski et al. 2016).

Vergleichsstudien zur Erhebung von Risikofaktoren für die Inzidenz der CHF sind limitiert, vor allem auch für die Unterscheidung der Subformen HFrEF und HFpEF. Untersuchungen hinsichtlich Ätiologie, Pathophysiologie und daraus resultierender Therapieansätze sind daher auch in Zukunft dringend nötig, und es bedarf weiterer Studien sowohl über die Formen der Herzinsuffizienz selbst als auch über deren Risikofaktoren und ihrer gegenseitigen Beeinflussung (Ho et al. 2016).

#### **5.4 Prävalenz der Herzinsuffizienz**

Die altersstandardisierte Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz in der CARLA-Studie ist in Tabelle 19 aufgelistet. Entsprechend den diagnostischen Kriterien der ESC-Leitlinie von 2007 bzw. 2016 wurde die Prävalenz der HFrEF, HFpEF und HFmEF erhoben.

Besonders auffällig ist die recht hohe Prävalenz der HFpEF unter Anwendung der ESC-Kriterien von 2016 (knapp 13% der männlichen und 22% der weiblichen Teilnehmenden) verglichen mit der Prävalenz, die anhand der Diagnosekriterien von 2007 erhoben wurden (3,6% und 5,3%).

Bei beiden Geschlechtern wird demzufolge unter Verwendung der aktuellen Leitlinie deutlich häufiger eine HFpEF diagnostiziert. Außerdem lässt sich vor allem unter den weiblichen Probanden eine starke Erhöhung (mehr als das 4-Fache) feststellen.

Bezüglich der HFpEF wurde in beiden ESC-Guidelines ein Grenzwert der EF von  $>50\%$  verwendet. Allerdings bestehen Unterschiede bei den Definitionen der diastolischen Dysfunktion. Während 2007 der Grenzwert des NT-proBNP noch bei 220 pg/ml lag, beträgt dieser 2016 nur noch 125 pg/ml. Darüber hinaus wurden weder die Dezelerationszeit noch das Vorhandensein von Vorhofflimmern in die aktuellen Diagnosekriterien mitaufgenommen. Unter den Diagnoseparametern, die mittels Echokardiografie erhoben werden, wurden die Grenzwerte der linksventrikulären Masse von 149 g/m<sup>2</sup> auf 115 g/m<sup>2</sup> für Männer und von 122 g/m<sup>2</sup> auf 95 g/m<sup>2</sup> für Frauen reduziert. Außerdem wurde der Parameter der Mitralklappenflussgeschwindigkeit E/A durch E/E' ersetzt (Paulus et al. 2007, Ponikowski et al. 2016).

Nun ist anzunehmen, dass sich die Zunahme der Prävalenz auch durch den Einsatz unterschiedlicher diagnostischer Kriterien begründet bzw. aus deren Summe. Einen erheblichen Beitrag dazu liefert der erniedrigte Grenzwert des NT-proBNP. Während zur FU-Untersuchung 24% der Männer und 19% der Frauen über dem Grenzwert von 220 pg/ml liegen, sind es mit der Herabsetzung des Cut-off auf 125 pg/ml deutlich mehr Probanden, die den Grenzwert überschreiten (40% der Männer und 44% der Frauen). Davon betroffen sind mit einer beträchtlichen Steigerung von 25 Prozentpunkten vor allem die Frauen (Männer lediglich 16 Prozentpunkte), die nun ein erhöhtes NT-proBNP aufweisen und somit in die Kriterien der diastolischen Dysfunktion fallen. Diese Tatsache kann eine mögliche Erklärung für die angestiegene Prävalenz der HFpEF bei Frauen sein.

Das NT-proBNP als diagnostischer Marker dient zwar als zusätzliches Kriterium, variiert allerdings in Abhängigkeit von Komorbiditäten und anderen Einflussfaktoren. Während adipöse Personen niedrigere NP-Spiegel zeigen, sind Frauen, erhöhtes Alter sowie Vorhofflimmern und die Medikamenteneinnahme von Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (ARNI) mit erhöhten NP-Konzentrationen assoziiert (Tanase et al. 2019). Die hohe Korrelation der HFpEF mit Komorbiditäten und dem weiblichen Geschlecht erschwert die Festlegung eines genauen Grenzwertes des NT-proBNP zur Diagnose einer HFpEF (Pieske et al. 2019). Des Weiteren eignen sich die natriuretischen Peptide aufgrund ihrer geringen Spezifität weniger als Bestätigung, sondern in Kombination mit den weiteren (echokardiografischen) Kriterien für eine Annäherung der Diagnose (Bundesärztekammer et al. 2019). Die in den Leitlinien empfohlenen Grenzwerte und Nutzung der NPs ändern sich ständig, was die diagnostische Relevanz auch aktuell in Frage stellen lässt (Aizpurua et al. 2019).

Eine andere Anpassung innerhalb der Leitlinien betrifft die Grenzwerte hinsichtlich eines erhöhten linksventrikulären Massenindex, der sowohl für Männer als auch für Frauen herabgesetzt wurde. Auch diese Modifizierung könnte für die erhöhte Prävalenz der HFpEF mitverantwortlich sein. Mit den aktuellen heruntergesetzten Grenzwerten ist eine Zunahme von 34 Prozentpunkten unter Männern und von 36 unter Frauen eines erhöhten LVMi zu verzeichnen,

wodurch dieser nun als vergrößerte eingestuft wird und somit in die Kriterien einer diastolischen Dysfunktion fällt.

Anders als die HFrEF mit dem Parameter der Ejektionsfraktion, besitzt die HFpEF keinen einzelnen spezifischen Messwert, sondern definiert sich ausschließlich über die Summe verschiedener Diagnoseparameter, was das Erstellen der Diagnose zu einer Herausforderung macht. Der schwierige Umgang mit der Diagnose der HFpEF spiegelt sich auch in einer aktuellen Empfehlung der europäischen Heart Failure Association der ESC von 2019 wider. Hier wird Stellung genommen auf überarbeitete diagnostische Algorithmen, neue Erkenntnisse in der Pathophysiologie und verbesserte technische Möglichkeiten, berücksichtigt in einem Score (HFA-PEFF), mithilfe dessen man sich schrittweise auf allen Versorgungsebenen an die Diagnose der HFpEF annähert (Pieske et al. 2019). Ob dieser Score in die neue Leitlinie der ESC aufgenommen wird, wird derzeit noch diskutiert (Güder et al. 2020).

Auch in Bezug auf die medikamentösen Therapien der HFpEF gibt es nur unzureichende Wirksamkeitsnachweise. In einer aktuellen Studie mit 4.822 Patienten aus 43 Ländern (PARAGON-HF) wurde der Effekt vom Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI) Sacubitril/Valsartan auf Patienten mit HFpEF untersucht, der in der früheren PARADIGM-HF-Studie bei Patienten mit HFrEF signifikant positive Effekte auf die Gesamtmortalität, Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen sowie die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigte; unter den HFpEF-Patienten wurden diese Endpunkte von ARNI als nicht signifikant verbessernd beschrieben (McMurray et al. 2014; Solomon et al. 2019). So gehen die Empfehlungen der aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien bezüglich der medikamentösen Therapie der HFpEF zu einer Behandlung der relevanten Komorbiditäten mit dem Ziel der Symptomverbesserung und Verzögerung einer CHF-Verschlechterung (Ponikowski et al. 2016; Bundesärztekammer et al. 2019).

Wie diese Arbeit zeigt, wirken sich die Diagnoseparameter und deren Grenzwerte, vor allem hinsichtlich der HFpEF, und besonders deren Modifizierung äußerst entscheidend auf die Ergebnisse der Prävalenz und Inzidenz aus. Dies hat weitreichende Folgen bezüglich klinischer Prävention, therapeutischer Ansätze, Lebensqualität der Betroffenen sowie Kosten im Gesundheitswesen. Präzise Diagnose- und Therapiekriterien sind somit von größter Bedeutung.

Im Gegensatz zur HFpEF ist die Prävalenz der HFrEF unter Anwendung der ESC-Kriterien von 2016 merklich gesunken (von 3,3% auf 0,7% bei Männern und von 2,6% auf 0,2% bei Frauen). Dies liegt daran, dass die Probanden mit einer Ejektionsfraktion von 40-49% nicht mehr in diese Kategorie der Herzinsuffizienz fallen, und ein erhöhter linksventrikulärer Diameterindex nicht mehr als Diagnosekriterium der HFrEF eingesetzt wird.

Die Herzinsuffizienz mit einer mid-range-Ejektionsfraktion von 40-49% (HFmEF) wird erstmals in der aktuellen ESC-Guideline beschrieben. Infolgedessen weisen unter Verwendung der ESC-Kriterien von 2016 1,7% der männlichen und 0,8% der weiblichen Probanden eine HFmEF auf. Fasst man, die aktuellen ESC-Kriterien von 2016 anwendend, die Prävalenz der Herzinsuffizienz mit einer EF<50% zusammen, also die der HFrEF und HFmEF, und vergleicht diese mit der Prävalenz der HFrEF gemäß den Kriterien von 2007, kann man sehen, dass unter der neuen Leitlinie insgesamt weniger Probanden als herzinsuffizient mit einer EF <50% klassifiziert werden.

Von den Probanden mit einer Ejektionsfraktion <50% fallen nun mehr Teilnehmende in die Kategorie der HFmEF als in die der HFrEF, vor allem Frauen zeigen viermal häufiger eine HFmEF als eine HFrEF, aber auch bei den Männern besteht eine deutliche Differenz von mehr als doppelt so vielen prävalenten Fällen.

Der Grund, weshalb die HFrEF die geringste Prävalenz der drei Hauptgruppen zeigt, liegt mitunter darin, dass wirklich schwere Fälle mit einer geringen Ejektionsfraktion in der CARLA-Population nur gering vertreten sind, da es sich um eine Allgemeinbevölkerung handelt und stationäre Patienten nicht eingeschlossen wurden.

Der HFpEF als stärkste Kategorie wird immer mehr Bedeutung beigemessen. Betrachtet man andere populationsbasierte Studien, die ebenfalls die Kategorie der HFmEF einbezogen haben, fällt auf, dass die Mehrheit der Probanden mit Herzinsuffizienz eine HFpEF oder HFmEF aufweist (Eisen 2017). In der CARLA-Studie macht die HFpEF mit 91,3% den größten Anteil der altersstandardisierten Prävalenz aus, gefolgt von der HFmEF mit 6,5%, während die HFrEF mit 2,2% den kleinsten Anteil darstellt.

Im Rahmen der Cardiovascular Health Studie (CHS) und Strong Heart Studie (SHS) wurden jeweils die Prävalenz aller drei Formen erhoben, wobei ein Grenzwert der Ejektionsfraktion der HFpEF von >55% gewählt wurde, der HFmEF von 45-54% (CHS) bzw. von 40-54% (SHS), und der HFrEF von <44% (CHS) bzw. <40% (SHS). Mit 55% (CHS) bzw. 53% (SHS) liegt die HFpEF bei mehr als der Hälfte der Probanden mit einer Herzinsuffizienz vor, wohingegen sich die HFmEF und die HFrEF in beiden Studien innerhalb einer Spanne von 20-27% befinden (25% HFmEF und 20% HFrEF (CHS) bzw. 20% HFmEF und 27% HFrEF (SHS)) (Maurer et al. 2017). Auf ähnliche Werte der Prävalenz kommt eine chinesische Studie, in der die HFpEF bei 48% der Probanden diagnostiziert wurde (EF >55%), 14% eine HFmEF aufweisen (EF 40-55%) und 37% eine HFrEF (<40%) (Lam and Solomon 2014).

Die Wahl verschiedener Grenzwerte der Ejektionsfraktion macht einen direkten Vergleich allerdings schwierig. In den genannten Vergleichsstudien war beispielsweise der EF-Grenzwert der HFpEF mit >55% angesetzt, während in der CARLA-Studie mit einer EF >50% folglich mehr Probanden in diese Kategorie eingeordnet. Dennoch kann man im Studienvergleich gut erkennen, dass die Mehrheit der Probanden in die Kategorie der HFpEF fällt.

Über die Rolle und die Notwendigkeit der HFmEF wird derzeit noch diskutiert, darüber hinaus mangelt es noch an Studien, die diese Unterform der Herzinsuffizienz integrieren (Delepaul et al. 2017). Selbst Ponikowski, Vorsitzender und Autor der ESC-Leitlinie 2016, betonte in einem Artikel der Medscape, dass die aktuelle Leitlinie zwar den derzeit besten und neuesten Empfehlungen entspricht, jedoch in der klinischen Praxis nicht kritiklos übernommen werden sollte, da diese noch weiterer Forschung bedarf (Brauser 2016).

In einem Review über mehrere epidemiologischen Studien bezüglich der Kategorien der CHF wurde ebenfalls auf die Frage eingegangen, ob die HFmEF eine eigenständige Pathophysiologie besitzt oder sich vielmehr aus dem Übergang der HFrEF oder HFpEF ergibt. So geht die HFmEF mit einer hohen Prävalenz an Komorbiditäten wie Hypertension und Vorhofflimmern einher, wie sie auch bei der HFpEF auftreten, sowie mit KHK und stattgehabtem Myokardinfarkt ähnlich der HFrEF, was eine ischämische Ätiologie der HFmEF nahelegt (Albakri 2018).

Zu übereinstimmenden Ergebnissen kommt eine Studie aus Frankreich: sie schreibt der HFmEF und HFpEF ähnliche klinische Profile und Risikofaktoren zu, der HFmEF und HFrEF eine vergleichbare Ätiologie ischämischer Ursache und assoziiert eine höhere Prävalenz der HFmEF mit den Männern und der HFpEF mit den Frauen (Delepaul et al. 2017).

Dies erklärt überdies den Zusammenhang, dass aus der CARLA-Kohorte vor allem männliche Probanden unter den HFmEF-Typ fallen, da hier überwiegend bei den Männern ein Myokardinfarkt in der Anamnese dokumentiert ist.

Wie genau die Pathophysiologie der HFmEF nun einzuordnen ist, ist bisher nur unzureichend erforscht. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion unterliegt dynamischen Veränderungen, sie ist abhängig von Komorbiditäten, therapeutischer Behandlung sowie persönlichen Faktoren wie Alter und Geschlecht. So könnte die HFmEF Personen umfassen, deren LVEF sich durch eine adäquate Behandlung nach Myokardinfarkt oder Erkrankungen ischämischer Art erholt hat bzw. deren kardiale Dysfunktion fortschreitet und sich erst in einer verspäteten Abnahme der LVEF widerspiegelt (Chioncel et al. 2017). Diese Dynamik belegt auch eine schwedische Studie, in der innerhalb eines Jahres 25% der Patienten mit HFmEF eine HFpEF entwickelten und 33% eine HFrEF. HFmEF-Probanden einer weiteren Studie (CHART-2) wiederum bildeten nach einem Jahr eher ein HFpEF (44%) aus als eine HFrEF (16%) (Lopatin 2018).

Grundsätzlich wird einer Erhöhung der LVEF sowie einem Übergang zur HFpEF, wie er häufiger bei Frauen beschrieben ist, eine günstigere Prognose und ein besseres klinisches Outcome zugeschrieben im Gegensatz zu einer erniedrigten LVEF bei HFrEF, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Albakri 2018).

Insgesamt ist nun festzuhalten, dass in der CARLA-Studie eine vergleichsweise hohe Prävalenz der Herzinsuffizienz vorliegt. In einer bundesweiten Studie wurden von 2009 bis 2017 vertragsärztliche Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen pro KV-Gebiet erfasst.

Dabei wurde für Männer und Frauen eine ansteigende Prävalenz über die Jahre vermerkt (2,9% im Jahr 2009 und 3,1% 2017), darüber hinaus eine weitaus höhere Prävalenz in den neuen Bundesländern als in den alten. In Sachsen-Anhalt ergibt sich mit 5,04% die höchste geschlechts- und altersstandardisierte Prävalenz, während sie in Hamburg wesentlich geringer ausfällt (2,3%) (Holstiege et al. 2018). Zurückzuführen sei dies einerseits auf den erschwerten Zugang zu medizinischen Leistungen und auch auf die schlechtere sozioökonomische Lage in ländlichen Gebieten (Holstiege et al. 2019).

Als weiterer ausschlaggebender Faktor für regionale Prävalenz-Unterschiede zählt die Altersstruktur: In den neuen Bundesländern leben mehr Menschen >65 Jahre als im bundesweiten Durchschnitt, und laut Statistischem Bundesamt beläuft sich der sogenannte Altenquotient (Anzahl der >65-Jährigen bezogen auf 100 20-64-Jährige) im Jahr 2020 auf 47, während er in den alten Bundesländern bei 36 liegt. Unter den Bundesländern nimmt Sachsen-Anhalt die Spitzenposition ein mit einem Altenquotienten von 49, der sich für das Jahr 2060 sogar auf 63 verschärfen soll (Statistisches Bundesamt 2019).

Hieraus ergibt sich die dringende Forderung nach einer Optimierung der Versorgungsstrukturen im Gesundheitssystem (sowohl klinisch als auch gesellschaftspolitisch), angefangen bei einer rechtzeitigen Diagnosestellung über leitliniengerechte Behandlungskonzepte bis hin zu strukturierten Verlaufskontrollen (Pflaumbaum 2018).

## 5.5 Stärken und Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit finden sich hinsichtlich des Studiendesigns sowie der Auswertungsmethodik sowohl Stärken als auch Schwächen.

Wie bereits erwähnt, gibt es nur wenige Studien, die die Inzidenz der Herzinsuffizienz erhoben haben. Besonders für einen regionalen Vergleich fehlt es an populationsbasierten Untersuchungen und Publikationen in Deutschland (Bundesärztekammer et al. 2017). Damit ist die CARLA-Studie als Kohortenstudie einer älteren Allgemeinbevölkerung der Stadt Halle (Saale) von besonderer Relevanz.

Die Rekrutierung der Probanden ab einem Alter von 45 Jahren erfolgte aus dem Melderegister des Einwohnermeldeamtes der Stadt Halle (Saale), sodass die daraus zusammengestellte alters- und geschlechtsstratifizierte Stichprobe eine hohe Bevölkerungsrepräsentativität darstellt. Die große Fallzahl an Probanden macht die CARLA-Studie zu einer wichtigen Populationsstudie einer älteren Durchschnittsbevölkerung mit guter Übertragbarkeit auf die Allgemeinbevölkerung. Eine weitere Stärke dieser Studie ist die standardisierte Datenerhebung mittels validierter Fragebögen, Interviews sowie geschultem medizinischem Untersuchungspersonal. Daneben diente eine Vielfalt an diagnostischen Kriterien, angelehnt an die aktuellen Leitlinien der ESC,

einer genauen Erhebung der Inzidenz und Prävalenz. Hierzu zählt insbesondere die Bestimmung des Biomarkers NT-proBNP, der erst in den ESC-Leitlinien 2008 fest als Diagnosekriterium aufgenommen wurde und nun als meisteingesetzter Laborparameter der chronischen Herzinsuffizienz gilt. Weiterhin ließ sich durch die ärztliche Erfassung relevanter echokardiografischer Parameter eine genaue Zuordnung in die Herzinsuffizienz-Unterformen erzielen.

Zur CARLA-1-Studie waren viele Probanden ausgeschlossen, da sie nicht mehr an der Follow-up-Untersuchung teilnehmen konnten oder diese ablehnten. Folglich verringerte sich die Fallzahl zur Erhebung der Inzidenz und Prävalenz, wodurch die Konfidenzintervalle oft breit und die Schätzungen somit unpräzise ausfallen.

Im Rahmen der Interviews kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei den Selbstangaben der Probanden hinsichtlich der Symptome sowie Medikations- und Krankheitsanamnese Ungenauigkeiten oder Verzerrungen aufgetreten sind. Diese Angaben, die aufgrund subjektiver Wahrnehmung oder Einschätzung getroffen wurden, können zu systematischen Fehlern geführt haben.

Eingangskriterium des verwendeten ESC-Diagnoseschemas einer Herzinsuffizienz war das Auftreten von Symptomen und klinischen Zeichen, die allerdings als heterogen und nicht nur als CHF-spezifisch gelten. Im Interview der CALRA-Studie begrenzte man sich auf die Abfrage der drei Hauptsymptome, die bei Nichtauftreten allerdings eine CHF nicht sicher ausschließen lassen. Kam es bei der Beantwortung zu einer fehlerhaften Angabe oder lagen keine der drei Symptome vor, stattdessen aber andere Symptome oder Zeichen einer Herzinsuffizienz, wurden keine weiteren Diagnosemaßnahmen eingeleitet. Hierdurch kann es zu einer Unterschätzung der eigentlichen Probandenzahl mit einer Herzinsuffizienz gekommen sein.

Hierbei ist Ebenso der Hawthorne-Effekt zu nennen, dass Probanden/-innen allein durch ihr Wissen an einer Studie teilzunehmen ihre Aussagen (unbewusst) verzerren (Vahl et al. 1997). Bei der Beantwortung der Fragen bezüglich ihres Gesundheitsverhaltens könnte eine zu positive Angabe der Teilnehmenden vorliegen, wodurch eine Unterschätzung der CHF-Häufigkeiten resultiert.

Bei der Zusammenstellung der Probandencharakteristika wurde zwar die Medikamentenanamnese miteingeschlossen, jedoch nicht explizit die spezifische Behandlung einer Herzinsuffizienz berücksichtigt. Aus diesem Grund lässt sich auch nicht genau zuordnen, wer von den Probanden aufgrund der Medikation keine pathologischen Symptome oder andere pathologische Parameter aufweisen, was zu einer weiteren möglichen Unterschätzung der Inzidenz und Prävalenz geführt haben könnte.

Eine weitere denkbare Unterschätzung liegt darin begründet, dass Teilnehmende, die zu krank waren, um an der FU-Untersuchung der CARLA-1-Studie teilzunehmen, nicht einbezogen wurden.

Die Erhebung der Inzidenz der Herzinsuffizienz basierte auf der ESC-Leitlinie 2007, da diese zum Zeitpunkt der CARLA-0-Studie den aktuellen Standards entsprach. Im Verlauf des Follow-ups über einen Zeitraum von circa vier Jahren kam es zu Überarbeitungen und Ergänzungen dieser Leitlinie. Einzelne Kriterien sind in der aktuellen Leitlinie 2016 nicht mehr aufgelistet, bei anderen wurden die Grenzwerte modifiziert. So war 2007 der Grenzwert der Ejektionsfraktion ein Annäherungsversuch an eine mögliche Unterteilung der Herzinsuffizienz in die Subform der HFrEF und HFpEF. Außerdem wurde das NT-proBNP erstmals eingeführt, während 2016 beide Kriterien fest etabliert und ihre Richtwerte auf ihre Aussagekraft hin überprüft sind und mit der HFmEF eine weitere Kategorie in den Algorithmus aufgenommen wurde. Im Vergleich der Prävalenz nach dem jeweiligen Diagnoseschema lässt sich sehen, dass aktuell mehr Probanden von der Diagnose einer Herzinsuffizienz, vor allem der HFpEF, betroffen sind. Dies legt wiederum den Schluss nahe, dass mit Verwendung der aktuellen ESC-Kriterien von 2016 auch die Inzidenz höhere Fallzahlen aufweisen würde und diese womöglich ebenfalls unterschätzt wurden. In Bezug auf die Inzidenz der HFrEF, für die ein Grenzwert der  $EF < 50\%$  gewählt wurde, liegt dagegen eine mögliche Überschätzung vor, da nach den aktuellen ESC-Kriterien der EF-Cut-off bei  $< 40\%$  liegt und der Zwischenbereich nun durch die HFmEF abgedeckt wird.

Darüber hinaus wurde zur Ermittlung der Inzidenz die Ejektionsfraktion mittels der Teichholz-Formel bestimmt, die zur CARLA-0-Studie angewendet wurde. Diese gilt jedoch als ungenau und überschätzt deutlich das linksventrikuläre Volumen zur Berechnung der Auswurffraktion. Insbesondere bei Herzerkrankungen, die eine kardiale Volumenzunahme zur Folge haben und Herzdimensionen verändern, kann die eindimensionale Messung nach Teichholz nicht zuverlässig eingesetzt werden (Buck et al. 2009). Zwar war die Methode nach Simpson zur CARLA-1-Studie verfügbar, jedoch wurde für einen besseren Vergleich zur Berechnung der Inzidenz die Ejektionsfraktion nach Teichholz beibehalten.

Die CARLA-Studie verzeichnet im regionalen Vergleich mit anderen Populationsstudien in Deutschland eine hohe Prävalenz an kardiovaskulären Risikofaktoren, vor allem der arteriellen Hypertonie, die als stärkster beeinflussender Faktor der chronischen Herzinsuffizienz gilt. Die Ursache hierfür liegt vermutlich auch darin, dass Sachsen-Anhalt ein nicht repräsentatives Hochrisikoprofil darstellt, was zu einer Überschätzung der Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz in der CARLA-Studie geführt haben mag.



## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Die chronische Herzinsuffizienz ist ein erhebliches aktuelles Gesundheitsproblem der industriellen Welt. Mit dem demographischen Wandel unserer Zeit wird das Syndrom zukünftig noch an Relevanz zunehmen. Um die regionale Bedeutung der chronischen Herzinsuffizienz in besser einzuschätzen, wurden im Rahmen der CARLA-Studie in Halle (Saale) die Inzidenz und Prävalenz von 967 Männern und Frauen ermittelt.

Insgesamt liegt die altersstandardisierte Inzidenz der CHF in einem Follow-up-Zeitraum von vier Jahren bei 4,01% (95%-KI 2,45-6,33) bei den Männern und bei 5,04% (2,99-8,19) bei den Frauen. Bis auf die Altersgruppe der <60-jährigen Männer sind die inzidenten Werte bei beiden Geschlechtern mit dem Alter ansteigend. Unterteilt nach der Herzinsuffizienz mit reduzierter und erhaltener Ejektionsfraktion ergibt sich eine altersstandardisierte Inzidenz der HFrEF von 2,20% (1,06-4,16) bei den männlichen und von 2,10% (0,98-4,05) bei den weiblichen Teilnehmenden sowie der HFpEF von 2,89% (1,72-4,77) und von 3,65% (1,91-6,51). Bei beiden Subformen der Herzinsuffizienz ist ein Anstieg der Inzidenz ab einem Alter von 70 Jahren festzustellen.

Zur genaueren Beschreibung des Risikoprofils der chronischen Herzinsuffizienz wurde geschaut, inwiefern Komorbiditäten zur Basisuntersuchung mit der Inzidenz der CHF in Zusammenhang stehen. Hierbei zeigte sich, dass sowohl bei Männern als auch Frauen die arterielle Hypertonie mit einem Anteil von mehr als 95% an den inzidenten Fällen die häufigste Komorbidität darstellt. Außerdem waren häufig unter den inzidenten Fällen in absteigender Reihenfolge Adipositas, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus und Myokardinfarkt vertreten.

Auch die Prävalenz der Herzinsuffizienz wurde im Querschnitt der CARLA-1-Studie erhoben, die je nach verwendeten ESC-Diagnosekriterien unterschiedlich ausfiel. Während mit dem Algorithmus von 2007 die chronische Herzinsuffizienz in die HFrEF und HFpEF klassifiziert wird, unterteilt sie sich in der aktuellen Leitlinie von 2016 in die drei Unterformen HFrEF, HFmEF und HFpEF. Hierbei fallen beträchtlich mehr Teilnehmende in die Kategorie der HFpEF mit einem Überwiegen der weiblichen Teilnehmer. So liegt die altersstandardisierte Prävalenz der HFpEF bei den Frauen nach den Diagnosekriterien von 2007 bei 5,3% und von 2016 bei 21,9%. Bei den männlichen Probanden ergeben sich entsprechende Werte von 3,6% bzw. 12,7%. Eine weitaus geringere Prävalenz ist der HFrEF zuzuordnen mit einer Abnahme bei beiden Geschlechtern unter Anwendung der aktuellen ESC-Kriterien. Dabei weisen die Frauen niedrigere Werte (von 2,6% mit Diagnosekriterien von 2007 auf 0,2% 2016) auf als die Männer (3,3% und 0,7%). Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die hohe Inzidenz und Prävalenz der CHF, vor allem der HFpEF, eine zunehmende Herausforderung an das Gesundheitssystem darstellen. Es bedarf dringend weiterer Fortschritte und Verbesserungen hinsichtlich Prävention, Diagnostik und Behandlung, nicht nur unter einem klinischen, sondern auch gesellschaftspolitischen Aspekt.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- Ahmad F.S., Ning H., Rich J.D. et al. (2016). Hypertension, Obesity, Diabetes, and Heart Failure–Free Survival: The Cardiovascular Disease Lifetime Risk Pooling Project. *JACC Heart Fail* 4:911–919.
- Aizpurua A.B., Wijk S.S., Rocca H.B. et al. (2019). Validation of the HFA-PEFF-score for the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. doi: 10.1002/ejhf.1614
- Albakri A. (2018). Heart failure with mid-range ejection fraction. A review of clinical status and meta-analysis of clinical management methods. *Trends in Res I*. doi: 10.15761/TR.1000121
- Anter E., Jessup M., Callans D.J. (2009). Atrial Fibrillation and Heart Failure: Treatment Considerations for a Dual Epidemic. *Circulation* 119:2516–2525.
- Arastéh K, Baenkler H.W., Bieber C. et al. (2018). *Duale Reihe Innere Medizin*. 4. Auflage. Thieme, Stuttgart, S. 100-104.
- Azad N., Lemay G. (2014). Management of chronic heart failure in the older population. *J Geriatr Cardiol JGC* 11:329–337.
- Baecke J.A., Burema J., Frijters J.E. (1982). A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 36:936–942.
- Bleumink G.S., Knetsch A.M., Sturkenboom M.C.J.M. et al. (2004). Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 25:1614–1619.
- Bobak M. (2004). Contribution of drinking patterns to differences in rates of alcohol related problems between three urban populations. *J Epidemiol Community Health* 58:238–242.
- Bäumer A.T., Böhm M., Cremers B. et al. (2000). *Herzinsuffizienz*. 1. Auflage. Thieme, Stuttgart, S.33-36.
- Brauser D. (2016). *LCZ696 Recommendations, New Mid-Range HF Classification Debut in ESC Guidelines*. *Medscape Med News*. Abrufdatum 06.08.2019. Verfügbar unter <https://www.medscape.com/viewarticle/864226>.
- Breithardt O.A., Flachskampf F. (2008). Die Echokardiographie: Beurteilung der globalen systolischen linksventrikulären Funktion. *Dtsch Med Wochenschr* 133:650–653.
- Brouwers F.P., de Boer R.A., van der Harst P. et al. (2013). Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 34:1424–1431.
- Buck T., Breithardt O.A., Faber L. et al. (2009). Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl* 4:3–51.
- Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C. (2011). Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 8:30–41.

- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2017). *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz. 2. Auflage*. Gültigkeit 31.08.2022. Abrufdatum 05.04.2019. Verfügbar unter <https://www.dgthg.de/upload/pdf/herzinsuffizienz-2aufl-vers2-lang.pdf>.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2019). *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz. 3. Auflage*. Gültigkeit 22.10.2014. Abrufdatum 11.12.2019. Verfügbar unter <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-3aufl-vers1-lang.pdf>.
- Buser P., Osswald S., Pfisterer M. et al. (2003). Herzinsuffizienz: diastolische und systolische Dysfunktion. In Buser P., Osswald S., Pfisterer M. et al. (Hrsg.): *Kardiologie und Kardiochirurgie*. 1. Auflage. Steinkopff, Heidelberg, S. 29–32.
- Canepa M., Strait J.B., Abramov D. et al. (2012). Contribution of Central Adiposity to Left Ventricular Diastolic Function (From the Baltimore Longitudinal Study of Aging). *Am J Cardiol* 109:1171–1178.
- Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M. et al. (2017). Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry: Analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 19:1574–1585.
- Clarke C.L., Grunwald G.K., Allen L.A. et al. (2013). Natural History of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Heart Failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 6:680–686.
- Cleland J.G., Torabi A., Khan N.K. (2005). Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of myocardial infarction. *Heart Br Card Soc* 91:7–13.
- Conrad N., Judge A., Tran J. et al. (2018). Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 391:572–580.
- Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J. et al. (1999). Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 20:421–428.
- Del Gobbo L.C., Kalantarian S., Imamura F. et al. (2015). Contribution of Major Lifestyle Risk Factors for Incident Heart Failure in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *JACC Heart Fail* 3:520–528.
- Delepaul B., Robin G., Delmas C. et al (2017). Who are patients classified within the new terminology of heart failure from the 2016 ESC guidelines. *Esc Heart Fail* 4:99–104.
- Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 57:450–458.
- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. (2008). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 29:2388–2442.
- Du Bois D., Du Bois E.F. (1989). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 5:303–311.

- Dunlay S.M., Roger V.L. (2014). Understanding the Epidemic of Heart Failure: Past, Present, and Future. *Curr Heart Fail Rep* 11:404–415.
- Flachskampf F.A. (2006). *Kursbuch Echokardiographie: unter Berücksichtigung der Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der KBV*. 3. Auflage. Thieme, Stuttgart, S. 85-86.
- Fonarow G.C. (2014). Diabetes Medications and Heart Failure. *Circulation* 130:1565.
- Gerber Y., Weston S.A., Redfield M.M. et al. (2015). A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 175:996–1004.
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2017). *Die 10 häufigsten Todesursachen. Sterbefälle insgesamt nach der ICD-10 im Jahr 2017*. Abrufdatum 04.09.2019. Verfügbar unter <https://www.gbe-bund.de>.
- Gevaert A.B., Boen J.R.A., Segers V.F., Van Craenenbroeck E.M. (2019). Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review of Cardiac and Noncardiac Pathophysiology. *Front Physiol* 10:638.
- Gho J.M.I.H., Postema P.G., Conijn M. et al. (2017). Heart failure following STEMI: a contemporary cohort study of incidence and prognostic factors. *Open Heart* 4:000551.
- Graefe K.H., Lutz W., Bönisch H., Hahn J.M. (2011). *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 1. Auflage. Thieme, Stuttgart, S. 508-510.
- Greim C.A., Roewer N.R. (2007). *Transösophageale Echokardiografie: für Intensivmediziner und Anästhesisten*. 3. Auflage. Thieme, Stuttgart, S. 94-96.
- Greiser K.H., Kluttig A., Schumann B. et al (2005). Cardiovascular disease, risk factors and heart rate variability in the elderly general population: Design and objectives of the CARdiovascular disease, Living and Ageing in Halle (CARLA) Study. *BMC Cardiovasc Disord* 5:33–33.
- Greiser K.H., Kluttig A., Schumann B. et al. (2009). Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly general population: the CARLA study 2002-2006. *Eur J Epidemiol* 24:123–142.
- Güder G., Ertl G. (2019). Die diastolische Herzinsuffizienz. *MMW-Fortschritte Med* 161:58–65.
- Güder G., Ertl G., Angermann C.E. (2020). Diagnostik und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz: Update 2020. *Herz*. doi: 10.1007/s00059-019-04877-z
- Haerting J., Kluttig A., Greiser K.H. et al. (2012). Kohortenstudie zu Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Krankheiten in einer urbanen älteren ostdeutschen Allgemeinbevölkerung (CARLA-Studie). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 55:795–800.
- Heidenreich P.A., Albert N.M., Allen L.A. et al. (2013). Forecasting the impact of heart failure in the USA.: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 6:606–619.
- Heinzel F.R., Hohendanner F., Jin G. et al. (2015). Myocardial Hypertrophy and Its Role in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Appl Physiol Bethesda Md* 119:1233–1242.
- Hien P., Böhm B. (2010). Metabolisches Syndrom. In: Hien P., Böhm B. (Hrsg.): *Diabetes-Handbuch*. 6. Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg, S.37-39.

- Ho J.E., Enserro D., Brouwers F.P. et al. (2016). Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail* 9:e003116.
- Ho J.E., Lyass A., Lee D.S. et al. (2013). Predictors of New-Onset Heart Failure: Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 6:279–286.
- Holstiege J., Akmatov M.K., Steffen A., Bätzing J. (2018). *Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten*. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/09, Berlin.
- Holstiege J., Akmatov K., Störk S. et al. (2019). Higher prevalence of heart failure in rural regions: population-based study covering 87% of German inhabitants. *Clin Res Cardiol* 108:1102–1106.
- Huis in 't Veld A.E., de Man F.S., van Rossum A.C. (2016). How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the value of invasive stress testing. *Neth Heart J* 24:244–251.
- Kalogeropoulos A., Georgiopoulos V., Kritchevsky S.B. et al. (2009). Epidemiology of incident heart failure in a contemporary elderly cohort: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med* 169:708–715.
- Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D. et al. (2002). Obesity and the Risk of Heart Failure. *N Engl J Med* 347:305–313.
- Kirkpatrick J.N., Vannan M.A., Narula J., Lang R.M. (2007). Echocardiography in Heart Failure: Applications, Utility, and New Horizons. *J Am Coll Cardiol* 50:381–396.
- Klauber J., Günster C., Gerste B. et al. (2014). *Versorgungsreport 2013/2014: Schwerpunkt: Depression*. Schattauer, Stuttgart, Tabelle 9-2.
- Kluttig A., Løer M., Tiller D., et al. (2011). Prävalenz und Inzidenz der Hypertonie – Ergebnisse der CARLA-Studie. *German Medical Science GMS* 2011. doi: 10.3205/11GMDS164
- Kotecha D., Lam C.S.P., Van Veldhuisen D.J., et al. (2016). Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol* 68:2217–2228.
- Kotecha D., Piccini J.P. (2015). Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J* 36:3250–3257.
- Kraigher-Krainer E., Shah A.M., Gupta D.K. et al. (2014). Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 63:447–456.
- Kroke A., Klipstein-Grobusch K., Voss S. et al. (1999). Validation of a self-administered food-frequency questionnaire administered in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: comparison of protein, and macronutrient intakes estimated with the labeled water, nitrogen, and repeated 24-h dietary recall methods. *Am J Clin Nutr* 70:439–447.
- La Rosée K., Deutsch H.J. (2000). Echokardiographie. In: Erdmann E. (Hrsg.): *Klinische Kardiologie*. 5. Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 81–121.
- Lam C.S.P., Donal E., Kraigher-Krainer E. et al. (2011). Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 13:18–28.

- Lam C.S.P., Solomon S.D. (2014). The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40–50%). *Eur J Heart Fail* 16:1049–1055.
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. (2015). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 16:233–271.
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. 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* 18:1440–1463.
- Lee D.S., Gona P., Vasan R.S. et al. (2009). Relation of Disease Pathogenesis and Risk Factors to Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 119:3070.
- Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. (1999). 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* 130:461–470.
- Levey A.S., Coresh J., Balk E. et al. (2003). National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 139:137–147.
- Levy D., Kenchaiah S., Larson M.G. et al. (2002). Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure. *N Engl J Med* 347:1397–1402.
- Linssen G.C.M., Rienstra M., Jaarsma T. et al. (2011). Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 13:1111–1120.
- Lopatin Y. (2018). Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction and How to Treat It. *Card Fail Rev* 4:9-13.
- Lubitz S.A., Benjamin E.J., Ellinor P.T. (2010). Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure. *Heart Fail Clin* 6:187–200.
- Luchner A., Birner C., Laufs U. (2016). BNP und NT-proBNP: Zwei kardiale Marker werden „erwachsen“. *Dtsch Arzteblatt* 113:10.
- MacDonald M.R., Petrie M.C., Varyani F. (2008). Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM). *Eur Heart J* 29:1377–1385.
- Mahadevan G., Dwivedi G., Williams L. et al. (2012). Epidemiology and diagnosis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: rationale and design of the study. *Eur J Heart Fail* 14:106–112.
- Maisel A. (2001). B-type natriuretic peptide levels: A potential novel “white count” for congestive heart failure. *J Card Fail* 7:183–193.
- Maisel A., Mueller C., Adams K.J. et al. (2008). State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 10:824–839.

- Maries L., Manitiu I. (2013). Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr* 24:286–289.
- Maurer S. M., Wessler D.J. (2017). Management of the Patient with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. In: Eisen H.J. (ed): *Heart failure: a comprehensive guide to pathophysiology and clinical care*. Auflage. Springer, London, pp. 126-129.
- McMurray J.J.V., Packer M., Desai A.S. et al. (2014). Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371:993–1004.
- Mensink G.B.M., Schienkiewitz A., Haftenberger M. et al. (2013). Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56:786–794.
- Merrill M., Sweitzer N.K., Lindenfeld J. et al. (2019). Sex Differences in Outcomes and Responses to Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 7:228–238.
- Meyer S., Brouwers F.P., Voors A.A. et al. (2015). Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 104:342–350.
- Minicucci M.F., Azevedo P.S., Polegato B.F. et al. (2011). Heart Failure After Myocardial Infarction: Clinical Implications and Treatment. *Clin Cardiol* 34:410–414.
- Mohammed S.F., Borlaug B.A., Roger V.L. et al. (2012). Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circ Heart Fail* 5:710–719.
- Mosterd A., Hoes A.W. (2007). Clinical epidemiology of heart failure. *Heart Br Card Soc* 93:1137–1146.
- Nadar S.K., Tariq O. (2018). What is Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction? A New Subgroup of Patients with Heart Failure. *Card Fail Rev* 4:6–8.
- Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 29:277-314.
- Neuhauser H., Kuhnert R., Born S. (2017). 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2:57–63.
- Neumann T., Biermann J., Neumann A. et al. (2009). Heart Failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arzteblatt* 106:269-75.
- Nichols G.A., Gullion C.M., Koro C.E. et al. (2004). The Incidence of Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 27:1879.
- Ohlmeier C., Mikolajczyk R., Frick J. et al. (2015). Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clin Res Cardiol* 104:688–696.
- Oktay A.A., Rich J.D., Shah S.J. (2013). The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep* 10:401–410.

- Paulus WJ., Tschöpe C., Sanderson J.E. 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* 28:2539–2550.
- Pfister R., Erdmann E. (2008). Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Therapie. *Herz* 33:178–183.
- Pfister R., Schneider C.A. (2011). Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz: Duo infernale. *Diabetol* 7:247–253.
- Pflaumbaum A. (2018). Chronische Herzinsuffizienz: Strukturierte Versorgung auf verschiedenen Stufen. *Dtsch Arzteblatt* 115:16.
- Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A. et al. (2019). How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 40:3297–3317.
- Pirmohamed A., Kitzman D., Maurer M. (2016). Heart failure in older adults: Embracing complexity. *J Geriatr Cardiol* 13:8.14.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) - Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA). *Eur Heart J* 37:2129–2200.
- Quintana M., Lindvall K. (2001). Determinants of left ventricular systolic function after acute myocardial infarction: the role of residual myocardial ischaemia. *Coron Artery Dis* 12:393–400
- Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Jacobsen S.J. et al. (2002). Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 40:976–982.
- Roger V.L. (2013). Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res* 113:646–659.
- Romero-Bermejo FJ., Ruiz-Bailén M., Guerrero-De-Mier M. (2011). Echocardiographic Hemodynamic Monitoring in the Critically Ill Patient. *Curr Cardiol Rev* 7:146–156.
- Sakata Y., Tsuji K., Nochioka K., Shimokawa H. (2018). Transition of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. In: Islam M.d.S. (ed.): *Heart Failure: From Research to Clinical Practice*. Volume 3. Springer International Publishing, Cham, pp. 5–15.
- Santhanakrishnan R., Wang N., Larson M.G. et al. (2016). Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 133:484–492.
- Sartipy U., Dahlstrom U., Fu M. et al. (2017). Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 5:565–574.
- Savarese G., Vedin O., D’Amario D. et al. (2019). Prevalence and Prognostic Implications of Longitudinal Ejection Fraction Change in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 7:306–317.
- Schipf S., Werner A., Tamayo T. et al. (2012). Regional differences in the prevalence of known Type 2 diabetes mellitus: Results from six population-based studies in Germany: Regional differences in prevalence of Type 2 diabetes: results from DIAB-CORE. *Diabet Med* 29:e88–e95.



- Schocken D.D., Benjamin E.J., Fonarow G.C. et al. (2008). Prevention of Heart Failure. *Circulation* 117:2544.
- Solomon S.D., McMurray J.J.V., Anand I.S. et al. (2019). Angiotensin–Nepilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381:1609–1620.
- Stang A., Döring A., Völzke H. et al. (2010). Regional differences in body fat distributions among people with comparable body mass index: a comparison across six German population-based surveys. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 18:106–114.
- Stang A., Stang M. (2014). An Inter-State Comparison of Cardiovascular Risk Factors in Germany. *Dtsch Aerzteblatt Int* 111:530-6.
- Statistisches Bundesamt (2017). *Sterbefälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt 2017*. Abrufdatum 10.10.2019. Verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html>.
- Statistisches Bundesamt (2019). *Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung nach Bundesländern*. Abrufdatum 11.12.2019. Verfügbar unter <https://service.destatis.de/laenderpyramiden/index.html>.
- Störk S., Frantz S., Bauersachs J. et al. (2008). Primärdiagnostik der Herzinsuffizienz in Klinik und Praxis. *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 133:636–641.
- Strait J.B., Lakatta E.G. (2012). Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin* 8:143–164.
- Sugimoto T., Dohi K., Tanabe M. et al. (2013). Echocardiographic estimation of pulmonary capillary wedge pressure using the combination of diastolic annular and mitral inflow velocities. *J Echocardiogr* 11:1–8.
- Tanase D.M., Radu S., Al Shurbaji S. et al. (2019). Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 20:2629.
- Teichholz L.E., Kreulen T., Herman M.V., Gorlin R. (1976). Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 37:7–11.
- Tiller D., Russ M., Greiser K.H. et al. (2013). Prevalence of Symptomatic Heart Failure with Reduced and with Normal Ejection Fraction in an Elderly General Population–The CARLA Study. *PLoS ONE* 8:e59225.
- Tsao C.W., Lyass A., Enserro D. et al. (2018). Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 6:678–685.
- Ueda T., Kawakami R., Nishida T. et al. (2015). Left Ventricular Ejection Fraction (EF) of 55% as Cutoff for Late Transition From Heart Failure (HF) With Preserved EF to HF With Mildly Reduced EF. *Circ J* 79:2209–2215.
- Vaduganathan M., Michel A., Hall K. et al. (2016). Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: a systematic review: HFpEF Systematic Review. *Eur J Heart Fail* 18:54–65.

- Vahl C.F., Osswald B.R., Meinzer P. et al. (1997). Interne Qualitätssicherung oder Hawthorne-Effekt? In: Hartel W. (Hrsg.): *Klinik und Forschung in der Chirurgie unter dem Aspekt von Effizienz und Ökonomie*. 1. Auflage. Springer Berlin, Heidelberg, S. 260–266.
- van Riet E.E.S., Hoes A.W., Wagenaar K.P. et al. (2016). Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 18:242–252.
- von Bibra H., Gehring J. (1998). *Echokardiographische Diagnostik bei koronarer Herzkrankheit*. 2. Auflage. Steinkopff, Heidelberg, S. 5–15.
- Wächter R., Christ M., Heppner H. et al. (2015). 25 Jahre nach dem Mauerfall–Immer noch deutliche Unterschiede zwischen Ost und West bei Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. *81. Jahrestag Dtsch Ges Für Kardiologie DGK-Abstract P 1792*.
- Webb J., Draper J., Fovargue L. et al. (2018). Is heart failure with mid range ejection fraction (HFmrEF) a distinct clinical entity or an overlap group? *Int J Cardiol Heart Vasc* 21:1–6.
- Weismann D., Wiedmann S., Bala M. et al. (2015). Adipositas und Herzinsuffizienz. *Internist* 56:121–126.
- Wilcox J.E., Fonarow G.C., Ardehali H. et al. (2015). “Targeting the Heart” in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 3:661–669.
- Wilkenshoff U., Kruck I. (2008). *Handbuch der Echokardiografie*. 4. Auflage, Thieme, Stuttgart, S. 259–263.
- Wittlich N., Erbel R., Mohr-Kahaly S., Meyer J. (1998). Quantitative versus qualitative Beurteilung der linksventrikulären Funktion - Praktikabilität und Limitationen. In: Gehring J., von Bibra H. (Hrsg.): *Echokardiographische Diagnostik bei koronarer Herzkrankheit*. 2. Auflage. Steinkopff, Darmstadt, S. 5–15.
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. (2013). 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation* 128:e240–e327.
- Zarrinkoub R., Wettermark B., Wandell P. et al. (2013). The epidemiology of heart failure based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail* 15:995–1002.
- Ziaecian B., Fonarow G.C. (2016). Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 13:368–378.

## 8 THESEN

1. Ziel dieser Arbeit ist die Erhebung der Inzidenz und Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz (CHF) sowie das Auftreten von Komorbiditäten unter den inzidenten Fällen im Rahmen der CARLA-Studie mit 967 Probanden/-innen in Halle (Saale).
2. Die altersstandardisierte Inzidenz der CHF beträgt 4,01% unter den männlichen Teilnehmenden und 5,04% unter den weiblichen.
3. Die altersstandardisierte Inzidenz der HFrEF beträgt 2,20% unter den männlichen Probanden und 2,10% unter den weiblichen Probandinnen.
4. Die altersstandardisierte Inzidenz der HFpEF beträgt 2,89% unter den männlichen Teilnehmern sowie 3,65% unter den weiblichen Teilnehmerinnen.
5. Im Vergleich der Subformen der CHF verzeichnet die altersstandardisierte Inzidenz der HFpEF höhere Werte als die der HFrEF.
6. Im Altersverlauf der Herzinsuffizienz konnte ein Anstieg der Inzidenz bei Probanden/-innen >70 Jahre festgestellt werden, wobei Frauen im Geschlechtervergleich jeweils höhere Werte verzeichnen.
7. Die arterielle Hypertonie war mit 95,1% unter den inzidenten CHF-Fällen als häufigste Komorbidität der CARLA-Studie vertreten und verzeichnet sowohl bei den Männern als auch den Frauen sowie bei der HFrEF und der HFpEF ähnlich hohe Werte.
8. Unter den inzidenten Fällen mit einer HFrEF waren die Komorbiditäten Diabetes mellitus und Myokardinfarkt häufiger vertreten als unter inzidenten HFpEF-Fällen.
9. Inzidente Fälle mit einer HFpEF wiesen häufiger Adipositas und Vorhofflimmern sowie annähernd häufig wie HFrEF-Fälle einen Diabetes mellitus auf.
10. Im Vergleich der altersstandardisierten Prävalenz anhand zwei verschiedener Diagnosealgorithmen der ESC verzeichnet die HFpEF eine deutliche Zunahme der Prävalenz mit Anwendung der aktuellen Diagnosekriterien von 2016, wobei Frauen mit 21,89% deutlich häufiger eine HFpEF aufweisen als Männer mit 12,71%.

## **SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG**

Hiermit erkläre ich, Alissa Tausch, geboren am 08.09.1992, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Alle Zitate, die in dieser Arbeit Verwendung fanden, wurden von mir als solche kenntlich gemacht.

Halle (Saale), den 28. April 2020

**ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHE**

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertationsschrift vorgelegt.

Halle (Saale), den 28. April 2020

**LEBENS LAUF****Persönliche Daten**

Name: Alissa Tausch  
Geburtsdaten: 08. September 1992 in Heidelberg  
Staatsangehörigkeit: Deutsch

**Schule**

09/2002 – 06/2011 Hölderlin Gymnasium, Heidelberg  
05/2011 Abitur

**Studium**

09/2011 Immatrikulation an der Martin-Luther-Universität Halle (Saale)  
(Humanmedizin)  
09/2013 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum) (M1)  
09/2015 - 03/2016 ERASMUS-Austauschprogramm an der Semmelweis Universität  
Budapest, Ungarn  
04/2018 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M2)  
05/2018 – 04/2019 Praktisches Jahr  
05/2019 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M3)

**Praktika**

03 - 06/2012 Pflegepraktikum an der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg  
09/2014 Famulatur am St. Vincentius Krankenhaus Heidelberg  
03 - 04/2015 Famulatur am St. Vincentius Krankenhaus Heidelberg  
03/2016 Famulatur in der allgemeinmedizinischen Praxis Dr. Hübner in  
Heidelberg  
09/2016 Famulatur an der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg  
05 - 08/2018 1. Tertial des Praktischen Jahres in der Gynäkologie und Geburtshilfe  
des Elisabeth-Krankenhauses Halle (Saale)  
09 - 12/2018 2. Tertial des Praktischen Jahres in der Kardiologie und Endokrinologie  
der Universitätsklinik Heidelberg  
01 - 04/2019 3. Tertial des Praktischen Jahres in der Unfall- und Allgemein Chirurgie  
im BG Klinikum Bergmannstrost Halle (Saale)

Halle (Saale), den 28. April 2020

**DANKSAGUNG**

Für die fachliche Betreuung und kollegiale Zusammenarbeit gilt mein allergrößter Dank Herrn apl. Prof. Dr. Wienke, der durch seine verlässliche und kompetente Unterstützung diese Arbeit möglich gemacht und sich mit Geduld und allzeitiger Verfügbarkeit meiner Fragen angenommen hat.

Mein herzlicher Dank geht zudem an Frau Dr. Lacruz de Diego, Herrn Dr. Tiller und Herrn Dr. Kluttig, die mich in vielen Sitzungen bei sämtlichen Fragestellungen und statistischen Herausforderungen unterstützt und fachlich bestens beraten haben.

Meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Onkel möchte ich danken, die mich in jeder Lebenslage ermutigen und ohne die das Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären. Vor allem meiner Mutter gilt besonderer Dank, die trotz ihres neuen Berufseinstiegs die Zeit gefunden hat, mir mit ihrem unermüdlichen Durchhaltevermögen und ihrer bemerkenswerten Umsichtigkeit beiseite zu stehen.

Meinen Freunden und meiner WG möchte ich danken, mich im letzten Jahr so nachsichtig und humorvoll begleitet und in meiner freien Zeit mit ihrer Lebensfreude und Gelassenheit bereichert zu haben. Danke Peter und Henning für den sportlichen und stets fürsorglichen Ausgleich und Joff für die kreative und musikalische Inspiration.

Zuletzt gilt der Deutschen Bahn AG der Dank, mich viele Jahre lang stets verlässlich verspätet zur Uni gebracht zu haben, und ich diese Zeit zur Bearbeitung meiner Dissertation nutzen durfte.