

Aus der Universitäts- und Poliklinik für Innere Medizin III der  
Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. K. Werdan)

Chronisch ischämische Herzinsuffizienz –  
Retrospektive Analyse von 449 Patienten des  
Universitätsklinikums Halle

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

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

von Rebecca Kramer  
geboren am 25.10.1984 in Quedlinburg

Betreuer: Prof. Dr. Michael Buerke

Gutachter:  
Prof. Dr. Michael Buerke  
Prof. Dr. Rolf-Edgar Silber  
Prof. Dr. Michael Hilker, Regensburg

Promotionsverfahren eröffnet am 11.02.2014  
Promotion erfolgreich verteidigt am 06.11.2014

*Meiner Familie*

## Referat

Die chronisch ischämische Herzinsuffizienz ist aufgrund einer hohen Inzidenz und Prävalenz von unstrittiger Relevanz in den Industrienationen und wird in Zukunft angesichts der demographischen Entwicklung noch an Bedeutung gewinnen. Dabei hat Sachsen-Anhalt eine herausragende Bürde zu tragen. Die Identifikation regionaler Besonderheiten u.a. bzgl. des kardiovaskulären Risikoprofils sowie angewandter Therapien könnte eine Hilfestellung bei der Bewältigung dieser medizinischen, sozialpolitischen und volkswirtschaftlichen Herausforderung bieten. Deshalb wurden retrospektiv 713 Patienten, die aufgrund einer Herzinsuffizienz im Universitätsklinikum Halle zwischen dem 01.12.1995 und dem 31.05.2007 behandelt wurden, in einem Register erfasst und der Ätiologie ihrer Herzinsuffizienz zugeordnet. 449 wiesen eine chronisch ischämische Herzinsuffizienz auf und wurden als Gesamtgruppe sowie getrennt nach Geschlecht und Alter analysiert. Sie waren mit einem Durchschnittsalter von  $64,6 \pm 10,1$  Jahren relativ jung und wiesen mit 73,8% einen sehr hohen Männeranteil auf. 66,7% litten unter einer 3-G-KHK, 51,1% waren dem NYHA-Grad III zuzuordnen. Bei 33,0% fand sich eine EF von 20,0-34,9%, bei 8,1% eine EF  $<20,0\%$ . 74,0% wiesen eine aHT, 43,3% einen DM, 41,1% eine Dyslipidämie, 26,8% eine Adipositas sowie 24,2% eine chronische Niereninsuffizienz auf. Bei 45,9% war ein ACS der Einweisungsgrund (v.a.  $<75$  J.), bei 32,9% eine Dyspnoe (v.a.  $>75$  J.). Mit Fortschreiten der Erkrankung konnte eine steigende Tachykardie-Prävalenz als Anzeichen einer (De-)Kompensation nachgewiesen werden. Ventrikuläre Arrhythmien zeigten sich besonders häufig bei den Männern sowie den Patienten  $>60$  J.. Sowohl zwischen dem CPI und dem NYHA-Grad als auch zwischen der Anzahl der erkrankten Koronargefäße und dem NYHA-Grad konnte ein Zusammenhang gezeigt werden. Die am häufigsten verordneten Medikamente waren ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten (87,8%),  $\beta$ -Blocker (86,0%), Diuretika (76,4%), Statine (69,0%), ASS (68,6%), Nitrate (58,1%), Clopidogrel (33,2%), Digitalis (27,1%), orale Antikoagulantien (22,7%) und Aldosteronantagonisten (15,3%). Frauen erhielten seltener ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten, Männern sowie Patienten  $>60$  J. wurden weniger häufig  $\beta$ -Blocker und Statine verschrieben. 45,4% waren per PTCA behandelt worden (35,8% hatten mind. einen Stent erhalten), 20,5% per ACVB-OP. Grundsätzlich konnten dem Universitätsklinikum Halle bei einem Patientengut mit einem sehr ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil im deutschen und europäischen Vergleich hohe leitliniengerechte konservative Behandlungsraten in Bezug auf die chronisch ischämische Herzinsuffizienz nachgewiesen werden. Jedoch sollten die Verordnungshäufigkeiten einzelner Substanzgruppen einer Überprüfung unterzogen werden ebenso wie die Rate an ICD-Implantationen bei einer EF  $<35\%$ .

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
<b>Abkürzungs-/Symbolverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Allgemeine Einführung .....	1
1.2. Epidemiologie .....	3
1.3. Definition und Klassifikation .....	4
1.4. Ätiologie und Pathophysiologie .....	5
1.5. Klinik und Diagnostik .....	6
1.5.1. Symptomatik .....	6
1.5.2. EKG .....	6
1.5.3. Echokardiographie .....	7
1.5.4. Herzkatheteruntersuchung .....	7
1.5.5. Labor .....	7
1.6. Risikofaktoren und Komorbiditäten .....	8
1.6.1. Metabolisches Syndrom .....	8
1.6.2. Adipositas .....	9
1.6.3. Arterielle Hypertonie .....	9
1.6.4. Diabetes mellitus .....	9
1.6.5. Chronische Niereninsuffizienz .....	10
1.6.6. Herzrhythmusstörungen .....	11
1.6.7. Herzklappenerkrankungen .....	12
1.6.8. Alter .....	12
1.7. Therapie .....	12
1.7.1. Allgemeine Maßnahmen und Basistherapie .....	12
1.7.2. Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz .....	13
1.7.3. Medikamentöse Therapie der zugrunde liegenden KHK .....	15
1.7.4. Interventionelle und operative Therapien .....	16
<b>2. Zielstellung</b> .....	<b>18</b>
<b>3. Material und Methodik</b> .....	<b>20</b>
3.1. Datenerhebung .....	20
3.2. Einschlusskriterien .....	20
3.3. Ausschlusskriterien .....	21
3.4. Datenbank .....	21
3.5. Auswertung .....	22

	Seite
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse ..... 25</b>
4.1.	Allgemeine Patientendaten..... 25
4.1.1.	Altersverteilung..... 25
4.1.2.	Geschlechterverteilung..... 25
4.1.3.	Körperliche Untersuchung ..... 26
4.1.4.	Anamnese ..... 27
4.1.5.	NYHA-Klassifikation und Ejektionsfraktion..... 27
4.1.6.	NYHA-Grad und Herzfrequenz ..... 28
4.1.7.	NYHA-Grad und Anzahl der betroffenen Koronargefäße..... 29
4.2.	Risikofaktoren und Komorbiditäten..... 30
4.3.	Diagnostik ..... 32
4.3.1.	Symptomatik bei Aufnahme ..... 32
4.3.2.	Ruhe-EKG ..... 35
4.3.3.	Langzeit-EKG ..... 37
4.3.4.	Herzkatheteruntersuchung..... 38
4.3.5.	Labor bei Aufnahme ..... 41
4.4.	Therapie..... 43
4.4.1.	Medikamentöse Therapie ..... 43
4.4.2.	Interventionelle und chirurgische Maßnahmen..... 46
<b>5.</b>	<b>Diskussion ..... 48</b>
5.1.	Beurteilung der Ergebnisse und deren Bedeutung ..... 48
5.2.	Beeinflusst das Geschlecht die Therapie der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz? ..... 51
5.3.	Die chronisch ischämische Herzinsuffizienz und das Alter..... 53
5.4.	Studienvergleich der Ergebnisse ..... 55
5.5.	Prävention ..... 61
5.6.	Implikationen ..... 62
5.7.	Methodenkritik ..... 64
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung..... 66</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis..... 67</b>
<b>8.</b>	<b>Thesen..... 77</b>
9.	Lebenslauf
10.	Selbstständigkeitserklärung
11.	Erklärung über frühere Promotionsversuche
12.	Danksagungen

## Abkürzungs-/Symbolverzeichnis

<	unter	CPI	Cardiac Power Index
>	über	CRP	C-reaktives Protein
≤	unter/gleich	CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
≥	über/gleich	DBP	diastolischer Blutdruck
±	plus/minus	DES	Drug-eluting-stent
-	bis	d.h.	das heißt
x	Multiplikation	diast.	diastolisch/er
/	Division	dl	Deziliter
+	Addition	DM	Diabetes mellitus
-	Subtraktion	dyn*s/cm <sup>5</sup>	peripherer Widerstand
%	Prozent	EAE	European Association of Echocardiography
1-/2-/3-G-KHK	Koronare 1-/2-/3- Gefäßerkrankung	EDV	enddiastolisches Volumen
Abb.	Abbildung	EF	Ejektionsfraktion
ACE	Angiotensin-converting- enzyme	etc.	et cetera
ACS	Akutes Koronarsyndrom	eGFR	estimated glomerular filtration rate
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass	EHFS	Euro Heart Failure Survey
AGE	advanced glycation endproduct	EKG	Elektrokardiogramm
AHA	American Heart Association	ESV	endsystolisches Volumen
aHT	arterielle Hypertonie	et al.	et alii/aliae/alia
AK	Aortenklappe	evtl.	eventuell
ANP	atriales natriuretisches Peptid	g	Gramm
AOMP	aortaler Mitteldruck	Gpt	Gigaparts
AP	Angina pectoris	Hb	Hämoglobin
Art.	Arterielle	HDL	High-density Lipoprotein
ASE	American Society of Echocardiography	HF	Herzfrequenz
ASS	Acetylsalicylsäure	HFPEF	heart failure with preserved ejection fraction
AT	Angiotensin	HRST	Herzrhythmusstörung
ATP III	National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report	ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
AV	Atrioventrikulär	ICD-10	International Classification of Diseases 10
β	Beta	i.d.R.	in der Regel
BMI	Body-Maß-Index	INH	Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz
BMS	Bare-metal-stent	i.S.	im Sinne
BNP	brain natriuretic peptide	J.	Jahre/n
BRD	Bundesrepublik Deutschland	K+	Kalium
bzgl.	bezüglich	KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
bzw.	beziehungsweise	kg	Kilogramm
ca.	circa	KHK	Koronare Herzkrankheit
CHF	chronic heart failure	KOF	Körperoberfläche
CI	Cardiac Index	l	Liter
cm	Zentimeter	LDL	Low-density Lipoprotein
cm H <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule	m	Männer
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	m	Meter
		MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
		MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
		MetS	metabolic syndrome

mg	Milligramm	SVES	Supraventrikuläre
Min./min.	Minute		Extrasystole/n
MK	Mitralklappe	syst.	systolisch/er
MKI	Mitralklappeninsuffizienz	Tab.	Tabelle
ml	Milliliter	TAH	Thrombozyten- aggregationshemmung
mmHg	Millimeter		
	Quecksilbersäule	TK	Trikuspidalklappe
µmol	Mikromol	u.a.	und andere
mmol	Millimol	u.a.	unter anderem
ms	Millisekunden	UKH	Universitätsklinikum Halle
n	Anzahl	USA	United States of America
NSTEMI	Non-ST-elevated myocardial infarction	v.a.	vor allem
		VES	Ventrikuläre Extrasystole/n
NT-pro BNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide	vs.	versus
		w	Frauen
NYHA	New York Heart Association	W	Watt
		WHO	World Health Organisation
OAK	Orale Antikoagulation	z.B.	zum Beispiel
OP	Operation	Z.n.	Zustand nach
PAMP	pulmonalarterieller Mitteldruck	z.T.	zum Teil
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit		
PCI	percutaneous coronary intervention		
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure		
pg	Pikogramm		
PK	Pulmonalklappe		
PM	Pacemaker		
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie		
RAm	mittlerer Druck im rechten Vorhof		
RCT	randomized controlled trial		
RAAS	Renin-Angiotensin- Aldosteron-System		
RP	Pulmonaler Gefäßwiderstand		
RPI	Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex		
RR	Blutdruck		
RS	Systemischer Gefäßwiderstand		
RSI	Systemischer Gefäßwiderstandsindex		
s	Sekunde		
s.	siehe		
SBP	systolischer Blutdruck		
SCr	Serumkreatinin		
s.o.	siehe oben		
sog.	so genannte/n/r		
STEMI	ST-elevated myocardial infarction		

## 1. Einleitung

### 1.1. Allgemeine Einführung

Herzkreislauferkrankungen leisten einen erheblichen Beitrag zur Morbidität und Mortalität in den Industrienationen. Seit Jahren stellen sie dort den größten Anteil an den Todesursachen. So starben 2011 in Deutschland 342.233 Menschen (40,2% aller Todesfälle) an Erkrankungen des Kreislaufsystems. Ca. ein Fünftel davon (70.557 oder 8,3% aller Todesfälle) wurde der häufigsten Todesursache überhaupt, der chronisch ischämischen Herzkrankheit, zugeordnet. Unter den älteren Menschen war der Anteil dieser Erkrankung besonders hoch und fand seinen Höhepunkt in der Anzahl der absoluten Sterbefälle in der Gruppe der 85 – 90-jährigen (Statistisches Bundesamt, 2012b).

Abb. 1 zeigt die häufigsten Todesursachen im Jahr 2011. Die Plätze eins bis drei nehmen kardiale Erkrankungen ein, die in engem ätiologischen Zusammenhang mit ischämischen Ereignissen stehen. Erst an vierter Stelle folgen Malignom-assoziierte und anderweitig begründete Todesfälle (Statistisches Bundesamt, 2012b).

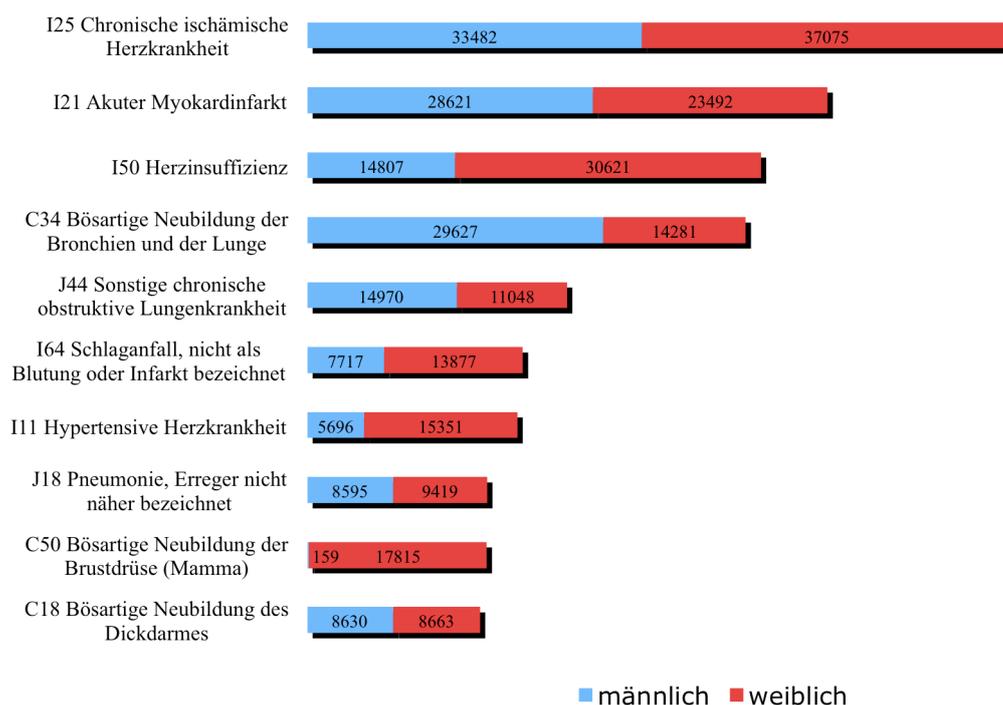


Abb. 1 Häufigste Todesursachen 2011 (Statistisches Bundesamt, 2012b)

Da die chronisch ischämische Herzinsuffizienz vorrangig eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist, wird sie im Zuge der demographischen Entwicklung noch an Bedeutung gewinnen. Betrachtet man das Jahr 2008, so waren 20,2% aller Bundesbürger älter als 65 Jahre, 5% älter als 80. Im Jahr 2060 wird der Anteil der über 65-jährigen auf 34% ansteigen, wobei die über 80-jährigen voraussichtlich 14% der Bevölkerung ausmachen werden (Statistisches

Bundesamt, 2009). In diesem Zusammenhang wird geschätzt, dass sich die aktuellen Fallzahlen der Über-80-Jährigen mit Herzinsuffizienz bis zum Jahr 2050 verdoppelt haben werden (Neumann et al., 2009).

Abb. 2 zeigt die Entwicklung der Bundesbevölkerung bis zum Jahr 2060. Dabei ist eine Verschiebung der bevölkerungsstärksten Gruppe von den 40- bis 50-jährigen hin zu den 70- bis 80-jährigen zu erkennen (Statistisches Bundesamt, 2009).

Sachsen-Anhalt spielt bei der geschilderten Entwicklung eine besondere Rolle. Im Jahr 2010 lag dort der so genannte Altenquotient (definiert als Anzahl der über 65-jährigen bezogen auf einhundert 20- bis 65-jährige) bei 39,4 und damit an 2. Stelle bundesweit. Nur in Sachsen war der Altenquotient mit 40,7 höher. Bis zum Jahr 2060 wird sich dieses Bild noch verschärfen. Der vorausberechnete Altenquotient wird in Sachsen-Anhalt dann bei 74,1 liegen (Statistisches Bundesamt, 2010). Hinzu kommt, dass die Fallzahlen

für die Diagnose „Herzinsuffizienz“ (I50 nach ICD-10) in den sog. neuen Bundesländern bereits heute deutlich höher sind als in den alten. Im Jahr 2006 waren das 368 Fälle im Vergleich zu 296 Fällen pro 100.000 Einwohner in den alten Bundesländern (Neumann et al., 2009).

Abb. 3 zeigt die prognostizierte Bevölkerungsentwicklung in Sachsen-Anhalt von 2008 bis 2025, welche sich entsprechend der oben beschriebenen gesamtdeutschen Entwicklung vollziehen wird. Zusätzlich ist eine deutliche Abnahme der Gesamtbevölkerung in diesem Bundesland zu erkennen (Statistisches Landesamt Sachsen-Anhalt, 2010).

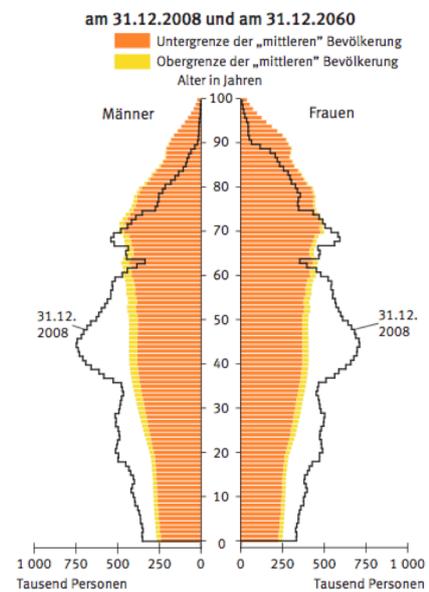


Abb. 2 Bevölkerungsentwicklung in Deutschland von 2008 bis 2060 (©Statistisches Bundesamt, 2009)

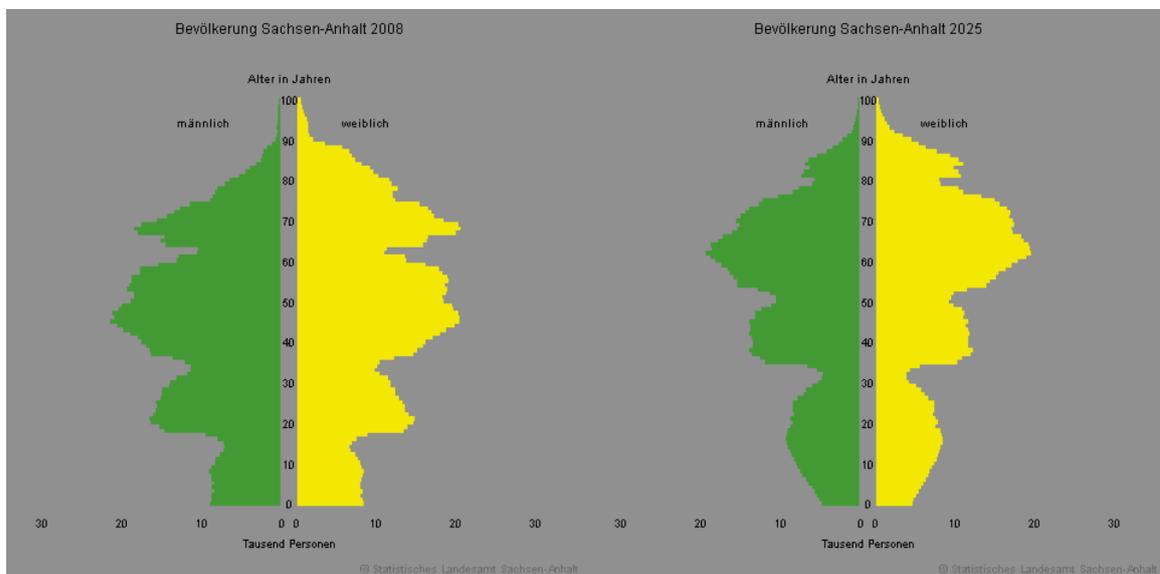


Abb. 3 Bevölkerungsentwicklung in Sachsen-Anhalt (©Statistisches Landesamt Sachsen-Anhalt, Halle (Saale), 2010)

Daraus lässt sich ableiten, dass die Bedeutung der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz in Sachsen-Anhalt aufgrund eines deutlichen Zuwachses des älteren Bevölkerungsanteils auf der Grundlage bereits aktuell hoher Fallzahlen weiter zunehmen wird.

Die Herzinsuffizienz hat durch ihre hohe Inzidenz und Prävalenz auch eine erhebliche ökonomische Bedeutung. So war sie im Jahr 2006 in Deutschland erstmals die häufigste Diagnose bei Krankenhauseinweisungen mit geschätzten Behandlungskosten in Höhe von ca. 2,9 Milliarden Euro pro Jahr (Neumann et al., 2009).

## 1.2. Epidemiologie

Die Prävalenz der (a)symptomatischen Herzinsuffizienz wird in der Gesamtbevölkerung Europas auf ca. 4% geschätzt (Dickstein et al., 2008). Dabei ist sie stark alters- und geschlechtsabhängig. Dominieren in den unteren Altersgruppen die Männer, so überwiegen im fortgeschrittenen Alter die Frauen. Insgesamt kann von einem ausgewogenen Geschlechterverhältnis ausgegangen werden (Bundesärztekammer et al., 2009). Dieser Verlauf hängt u.a. mit der im Mittel längeren Lebenserwartung der Frauen zusammen. So betrug die durchschnittliche Lebenserwartung neugeborener Jungen im Jahr 2008 77,2 Jahre, die der Mädchen 82,4 Jahre (Statistisches Bundesamt, 2009).

Die Inzidenz dieser Erkrankung liegt bei ca. 375 (m) bzw. 290 (w) pro 100.000 Einwohner in einem Jahr, das Hauptmanifestationsalter zwischen dem 60. und dem 80. Lebensjahr mit einem Gipfel um 75 Jahre (Dickstein et al., 2008). Im Alter von 55 Jahren beträgt das Lebenszeitrisko an einer Herzinsuffizienz zu erkranken 30,2%, wobei es bei Männern höher als bei Frauen ist (33,0 vs. 28,5%) (Bleumink et al., 2004).

In den letzten Jahrzehnten wurden stetig bessere Möglichkeiten der Primärprävention und der Versorgung der Erkrankungen, die in eine chronische Herzinsuffizienz münden können, entwickelt. So stiegen u.a. die Überlebensraten von Myokardinfarkten konstant an. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung in den kommenden Jahren ist in diesem Zusammenhang mit einer Zunahme der Prävalenz der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz zu rechnen (Stewart et al., 2003; Dickstein et al., 2008; Bundesärztekammer et al., 2009; Neumann et al., 2009).

Die Lebenserwartung bei manifester Herzinsuffizienz ist hingegen sehr eingeschränkt. So lebt nach fünf Jahren ungefähr nur noch ein Viertel der Patienten bei einer medianen Überlebenszeit von ca. 1,5 Jahren (MacIntyre et al., 2000). Die Erstdiagnose einer Herzinsuffizienz geht mit einer kürzeren Lebenserwartung einher als die häufigsten Krebsarten, sowohl bei Männern (Prostata, Dickdarm) als auch bei Frauen (Brust, Dickdarm). Nur das Bronchialkarzinom weist eine noch geringere Lebenserwartung auf (Stewart et al., 2001).

Trotz der steigenden Prävalenz sowie absoluten Anzahl an Todesfällen aufgrund dieser Erkrankung scheint in den letzten Jahren eine positive Trendumkehr im Sinne einer geringeren Hospitalisierungsrate, eines verlängerten Überlebens sowie eines höheren Durchschnittsalters

bei Todeseintritt eingetreten zu sein, von welcher primär Männer zu profitieren scheinen (Murdoch et al., 1998; MacIntyre et al., 2000; Kearney und Marber, 2004; Schaufelberger et al., 2004; Barker et al., 2006).

### 1.3. Definition und Klassifikation

Die Diagnosegruppe „Herzinsuffizienz“ fasst sehr viele Krankheitsbilder unterschiedlicher Ätiologie in einem gemeinsamen Symptomkomplex zusammen. Definiert wird sie als Unfähigkeit des Herzens, den Organismus mit ausreichend Blut/Sauerstoff in Ruhe bzw. unter Belastung zu versorgen (Bundesärztekammer et al., 2009). Hauptursache der Herzinsuffizienz in den Industrieländern ist mit 52 – 70% die koronare Herzkrankheit (KHK) (Fox et al., 2001; Dickstein et al., 2008).

Tab. 1 NYHA- und AHA-Klassifikation im Vergleich (Hoppe et al., 2005)

	<b>NYHA-Klassifikation</b>		<b>AHA-Klassifikation</b>
<b>I</b>	Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung	<b>A</b>	Hohes Herzinsuffizienzrisiko; keine strukturelle Herzerkrankung; noch nie Herzinsuffizienzsymptome
<b>II</b>	Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, HRST, Luftnot oder AP	<b>B</b>	Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, bisher keine Herzinsuffizienzsymptome
<b>III</b>	Höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, HRST, Luftnot oder AP	<b>C</b>	Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung
<b>IV</b>	Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe	<b>D</b>	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie

HRST Herzrhythmusstörung, AP Angina pectoris

Der Schweregrad einer Herzinsuffizienz lässt sich anhand der NYHA-Klassifikation einordnen (s. Tab. 1), welcher sich aus der Symptomatik des Patienten und der daraus resultierenden Einschränkung der Belastbarkeit im Alltag ergibt. Sie ist die derzeit weltweit gebräuchlichste Klassifikation und die Mehrzahl der Studien der letzten Jahre wurde auf ihrer Basis durchgeführt. Auch die meisten Therapierichtlinien orientieren sich daran (Dickstein et al., 2008). Anhand der Schweregrade I – IV kann der akute Gefährdungsgrad eines Patienten abgelesen werden, da sich die Prognose nachweislich mit steigendem NYHA-Grad verschlechtert (Jessup et al., 2009). Außerdem lassen sich eine Verbesserung unter Therapie bzw. eine Verschlechterung bei akuten Dekompensationen einfach nachvollziehen. Zusätzlich kann die Therapie, im speziellen die medikamentöse, i.S. einer (De-)Eskalierung an einen veränderten NYHA-Grad angepasst werden.

Daneben hat die American Heart Association in Kooperation mit dem American College of Cardiology im Jahr 2001 ein neues Klassifikationssystem (AHA-Klassifikation) vorgestellt (s. Tab. 1). Dieses legt neben der Herzinsuffizienz-Symptomatik Wert auf den Nachweis einer

strukturellen Herzerkrankung, welche mit einer Herzinsuffizienz assoziiert ist (Jessup et al., 2009). Aus diesem Grund lässt sich eine Einteilung nur nach vorangegangener Diagnostik vornehmen. Der Verlauf der Erkrankung ist nur sehr eingeschränkt abzulesen, da sich Besserungen im Befinden kaum niederschlagen. Einzig eine Progression der Erkrankung lässt sich erkennen, wobei die Schweregrade A – D ebenfalls die Prognose der Patienten widerspiegeln. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium A bei 97,0%, im Stadium C bei 74,6% und im Stadium D bei nur noch 20,0% (Ammar et al., 2007). Vorteil dieses Systems ist der Einschluss von Patienten, die zwar noch keine Symptome einer Herzinsuffizienz entwickelt haben, aber unter hohem Risiko stehen (Jessup et al., 2009). Es könnte damit die Grundlage für präventive Maßnahmen bieten.

#### 1.4. Ätiologie und Pathophysiologie

Die chronisch ischämische Herzinsuffizienz wird verursacht durch einmalige oder rezidivierende kardiovaskuläre ischämische Ereignisse. Diese führen morphologisch zu dys- bzw. akinetischen Wandarealen, zu aneurysmatischen ventrikulären Aussackungen sowie zu Klappenfunktionseinschränkungen bei Beteiligung der Papillarmuskeln bzw. des Ringapparates und bewirken eine verminderte (meist links-)ventrikuläre Funktion. Die akute kardiale Funktionseinschränkung aktiviert Gegenregulationsmechanismen. Diese tragen kurzfristig zu einer Erhöhung des Herzminutenvolumens bei, forcieren jedoch langfristig weitere myokardiale Schäden und führen schließlich zu einer chronischen Herzinsuffizienz. Eine wichtige Rolle spielt in diesem Zusammenhang die Aktivierung des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System), welches nicht nur zu einer dauerhaften Belastung des vorgeschädigten Herzens u.a. durch Salz- und Wasserretention und eine Erhöhung des peripheren Widerstands beiträgt, sondern auch irreversible fibrotische Umbauprozesse („*kardiales Remodelling*“) fördert, welche eine Progression der Herzinsuffizienz unterstützen. Daneben erhöht der chronisch aktivierte Sympathikus den peripheren Gefäßwiderstand und damit die kardiale Nachlast, wodurch auf Dauer eine linksventrikuläre Hypertrophie mit konsekutiv schlechterer Sauerstoffversorgung des Herzens induziert wird. Einzig die bei erhöhter myokardialer Wandspannung ausgeschütteten natriuretischen Peptide ANP und BNP wirken positiv, indem sie zu einer erhöhten Natriumausscheidung und einer Vasodilatation beitragen (Hoppe et al., 2005; Bundesärztekammer et al., 2009).

Die Mehrzahl der im Abschnitt 1.7.2. erläuterten medikamentös-therapeutischen Maßnahmen zielt darauf ab, die sekundären gegenregulatorisch bedingten Schädigungsmechanismen zu unterdrücken, um eine Progression der Herzinsuffizienz zu verhindern (Bundesärztekammer et al., 2009).

1.5. Klinik und Diagnostik

1.5.1. Symptomatik

Die drei häufigsten, jedoch äußerst unspezifischen, Symptome der chronischen Herzinsuffizienz sind Dyspnoe, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention (Arnold et al., 2006; Bundesärztekammer et al., 2009). Charakteristischere Symptome sind u.a. ein dritter Herzton, pulmonale Rasselgeräusche und eine Halsvenenstauung, welche eine hohe Spezifität, jedoch eine sehr geringe Sensitivität aufweisen (SIGN, 2007). Mit dem Ziel einer vereinfachten Diagnostik anhand klinischer

Tab. 2 Framingham-Kriterien für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz (Hoppe et al., 2005)

<b>Kriterien 1. Ordnung</b>
Paroxysmal nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe Halsvenenstauung Pulmonale Rasselgeräusche Kardiomegalie Akutes Lungenödem 3. Herzton Erhöhter zentraler Venendruck (> 16 cm H <sub>2</sub> O) Zirkulationszeit ≥ 25 Sekunden Hepatojugulärer Reflux Gewichtsabnahme über 4,5kg in 5 Tagen unter Herzinsuffizienztherapie
<b>Kriterien 2. Ordnung</b>
Unterschenkelödeme Nächtlicher Husten Belastungsdyspnoe Hepatomegalie Pleuraergüsse Tachykardie (HF ≥ 120/Min.) Vitalkapazität vermindert auf < 1/3 des Maximums HF Herzfrequenz

Untersuchungskriterien verweist die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie auf die sog. Framingham-Kriterien (s. Tab. 2). Für die Diagnose müssen zwei Kriterien 1. Ordnung bzw. ein Kriterium 1. Ordnung und zwei Kriterien 2. Ordnung erfüllt sein (Hoppe et al., 2005).

Bei der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz können die Herzinsuffizienzsymptome überlagert sein von denen der ursächlichen Erkrankung. So kann eine Angina pectoris aufgrund einer chronischen KHK den Patienten eher beeinträchtigen als z.B. eine milde Dyspnoe.

1.5.2. EKG

Ein 12-Kanal-EKG gehört zur Basisuntersuchung bei Patienten mit Verdacht auf eine Herzinsuffizienz (Jessup et al., 2009). Es kann erste Hinweise auf die Erkrankung bzw. entscheidende Komorbiditäten oder sogar auf die Ursache der Symptomatik geben. Dabei macht ein unauffälliges EKG eine chronisch ischämische Herzinsuffizienz sehr unwahrscheinlich, aber nicht unmöglich (< 10%) (Dickstein et al., 2008; Bundesärztekammer et al., 2009). Auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz deuten hin:

- Hypertrophiezeichen im Sinne eines positiven Sokolow-Index,
- ischämisch bedingte Schädigungszeichen (pathologische Q-Zacken, fehlende oder verzögerte R-Progression, ST-T-Alterationen),
- Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolien, Vorhofflimmern, Brady-/Tachykardie),
- intrakardiale Leitungsblöcke (AV-Block, Linksschenkelblock) (Bundesärztekammer et al., 2009).

### 1.5.3. Echokardiographie

Die Echokardiographie ist das Verfahren der Wahl zur Abklärung des Verdachts auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz sowie zur Ermittlung des Schweregrads und der verursachenden Grunderkrankung (Hoppe et al., 2005; Dickstein et al., 2008). Ihre Vorteile sind u.a. die Nicht-Invasivität, die fehlende Strahlenbelastung, die relativ breite Verfügbarkeit, die uneingeschränkte Wiederholbarkeit sowie die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Außerdem ist sie kostengünstig und schnell, ohne die Notwendigkeit vorbereitender Maßnahmen, schmerz- und nebenwirkungsfrei durchführbar. Daher fungiert sie als das Schlüsselinstrument der Diagnostik und Verlaufs- bzw. Therapiekontrolle bei evidenter chronischer wie auch akuter Herzinsuffizienz und sollte zu einem möglichst frühen Zeitpunkt bei Verdacht auf die Erkrankung durchgeführt werden (Dickstein et al., 2008).

### 1.5.4. Herzkatheteruntersuchung

Im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz gehört die Herzkatheteruntersuchung im Gegensatz zur Echokardiographie nicht zum Basisprogramm. Sie kann jedoch zur Abklärung der Genese sowie zur Quantifizierung der systolischen und diastolischen Funktionsstörung genutzt werden (Hamm et al., 2008). Außerdem ist sie indiziert bei herzinsuffizienten Patienten, bei denen durch die Basisdiagnostik einschließlich der Echokardiographie keine ätiologische Zuordnung erfolgen konnte und bei denen therapeutische Konsequenzen durch die Ergebnisse der Untersuchung zu erwarten sind (Bundesärztekammer et al., 2009). Ebenfalls in Betracht gezogen werden sollte die Herzkatheteruntersuchung bei möglicher ischämisch bedingter Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz bzw. bei mutmaßlich ischämisch begründeter erstmalig aufgetretener akuter Herzinsuffizienz mit der sich daraus ergebenden Möglichkeit einer koronartherapeutischen Intervention (Dickstein et al., 2008).

Im Rahmen dieser Untersuchung kann der Cardiac Power Index (CPI) ermittelt werden, welcher sich in den letzten Jahren neben der Ejektionsfraktion als weiteres objektives Korrelat der Herzfunktion etabliert hat. Er wird errechnet aus dem Produkt des Koronarflusses (Cardiac Index) und dem mittleren Blutdruck ( $CPI = MAP \times CI \times 0,0022$ ). Studien belegen, dass der CPI sehr stark mit der Prognose von Patienten mit stabiler und akut dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz korreliert und in diesem Zusammenhang aus ihm sogar ein höherer Aussagewert abgeleitet werden kann als aus der Ejektionsfraktion (Cotter et al., 2003; Fincke et al., 2004).

### 1.5.5. Labor

Absolut spezifische Laborparameter der chronischen Herzinsuffizienz gibt es nicht. Ungeachtet dessen kann das Labor entscheidende Hilfestellung bei der Differentialdiagnose typischer

Herzinsuffizienzsymptome leisten sowie Umstände aufdecken, welche zu einer Progression der Erkrankung beitragen.

Die natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP haben sich hierbei in den letzten Jahren als Marker für die Schwere einer Herzinsuffizienz etabliert. Sie steigen im Sinne ihrer physiologischen Aufgabe bei gesteigerter myokardialer Wandspannung und damit unter anderem bei einer Herzinsuffizienz. Gerade bei Vorliegen einer Dyspnoe als Hauptbeschwerde beschleunigen Sie die Differentialdiagnostik, helfen adäquate Therapien schneller initiieren zu können und steigern dadurch auch die Effizienz (Maisel et al., 2002; Mueller et al., 2006; Moe et al., 2007). Niedrige Werte bei einem unbehandelten Patienten haben dabei eine hohe negative prädiktive Aussagekraft (d.h. BNP < 100 pg/ml, NT-proBNP < 400 pg/ml). Hingegen machen ein BNP > 400 pg/ml sowie ein NT-proBNP > 2000 pg/ml das Vorliegen einer Herzinsuffizienz sehr wahrscheinlich (Dickstein et al., 2008). Zwischen 100 und 400 pg/ml befindet sich beim BNP allerdings ein diagnostischer Graubereich. Bzgl. kardiovaskulärer Ereignisse und der Gesamtmortalität weisen beide Peptide eine unabhängige Vorhersagekraft auf. Jedoch werden sie durch mehrere Faktoren z.T. erheblich beeinflusst. So sind u.a. eine chronische Niereninsuffizienz sowie eine Leberzirrhose ebenfalls mit erhöhten BNP- und NT-proBNP-Spiegeln assoziiert (Ronco et al., 2010).

## 1.6. Risikofaktoren und Komorbiditäten

### 1.6.1. Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom umfasst mehrere pathologische Präkonditionen, welche sowohl einzeln als auch in ihrer Gesamtheit die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer chronisch ischämischen Herzkrankheit deutlich erhöhen.

Tab. 3 zeigt das bislang gebräuchlichste Diagnosesystem für das Metabolische Syndrom, welches dem „National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III report“, kurz ATP III, entstammt. Es umfasst das Vorliegen einer abdominalen Adipositas, einer Dyslipidämie, einer arteriellen Hypertonie sowie einer pathologischen Glukosetoleranz. Weitere Komponenten, die vom ATP III genannt wurden, sind u.a. die Existenz eines proinflammatorischen sowie eines prothrombotischen Zustands, welche sich durch erhöhte CRP- respektive Fibrinogenspiegel nachweisen lassen (Grundy et al., 2004).

Die Framingham-Studie analysierte den Einfluss einzelner Risikofaktoren auf die Entwicklung einer chronisch ischämischen Herzkrankheit. Sie kam zu dem Schluss, dass vor allem ein fortgeschrittenes Alter, eine arterielle Hypertonie, eine Dyslipidämie sowie ein Diabetes

Tab. 3 ATP-III-Kriterien  
(Grundy et al., 2004)

<b>ATP - III - Kriterien</b>
Abdominelle Adipositas >102 cm (m) bzw. >88 cm (w)
Triglyzeride $\geq$ 150 mg/dl
HDL < 40 mg/dl (m) bzw. < 50 mg/dl (w)
Blutdruck $\geq$ 130 / $\geq$ 85 mmHg
Nüchternblutzucker $\geq$ 110 mg/dl

m Männer, w Frauen

mellitus ihren Beitrag leisten. Andere Faktoren, z.B. eine zusätzlich vorhandene Adipositas, verursachten nur noch eine geringe Zunahme des Risikos (Grundy et al., 2004).

#### 1.6.2. Adipositas

Die Adipositas, definiert als  $BMI \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ , ist schon lange als Risikofaktor für die Entwicklung einer Atherosklerose bekannt. So sind jeweils 10 kg Übergewicht mit einer Steigerung des systolischen Blutdrucks um 3 mmHg und so mit einer Erhöhung des Risikos der Entstehung einer KHK von 12% assoziiert. Außerdem steigt mit jeder Erhöhung des Übergewichts um eine BMI-Einheit das Risiko, eine chronische Herzinsuffizienz zu entwickeln, um 5% (m) bzw. 7% (w), ohne dass ein Schwellenwert definiert werden kann (Poirier et al., 2006). Die INTERHEART-Studie, welche den Zusammenhang verschiedener Risikofaktoren mit der Inzidenz von Myokardinfarkten untersuchte, fand für das Vorliegen einer abdominell betonten Adipositas eine Odds Ratio von 2,24 (2,03-2,47) für das männliche bzw. 2,26 (1,90-2,68) für das weibliche Geschlecht (Yusuf et al., 2004).

Bei eingetretener Herzinsuffizienz hingegen ist ein höheres Gewicht mit einem geringeren Hospitalisierungs- sowie Mortalitätsrisiko assoziiert (Horwich et al., 2001; Mosterd et al., 2001; Poirier et al., 2006).

#### 1.6.3. Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie leistet der Entwicklung einer chronisch ischämischen Herzinsuffizienz durch verschiedene Mechanismen Vorschub, u.a. bedingt sie einen erhöhten Sauerstoffverbrauch des Myokards aufgrund einer gesteigerten Nachlast und einer sich dadurch entwickelnden linksventrikulären Hypertrophie. Dabei geht ein Anstieg des systolischen Blutdrucks von jeweils 20 mmHg (bzw. des diastolischen Blutdrucks von jeweils 10 mmHg) über der Norm mit einem verdoppelten Risiko für das Auftreten eines tödlichen Koronarereignisses einher (Rosendorff et al., 2007).

Die INTERHEART-Studie (s.o.) fand für das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie eine Odds Ratio von 2,32 (2,12-2,53) für das männliche bzw. 2,95 (2,57-3,39) für das weibliche Geschlecht (Yusuf et al., 2004). Dabei variiert die Bedeutung dieser Erkrankung als Risikofaktor mit dem Alter. Unter 50 Jahren scheint v. a. der diastolisch erhöhte Blutdruck von Bedeutung, während nach dem 60. Lebensjahr der systolisch erhöhte Blutdruck wichtiger wird (Rosendorff et al., 2007).

#### 1.6.4. Diabetes mellitus

Ca. 30% aller Patienten, die an einer chronischen Herzinsuffizienz leiden, weisen einen komorbiden Diabetes mellitus auf (Bundesärztekammer et al., 2009). Dieser erhöht einerseits das Risiko, an einer KHK zu erkranken, andererseits verschlechtert er die Prognose bei bereits

vorhandener KHK (Wilson et al., 1998; Grundy et al., 1999). Die INTERHEART-Studie (s.o.) fand für den Diabetes mellitus eine Odds Ratio von 2,67 (2,36-3,02) für das männliche bzw. sogar 4,26 (3,51-5,18) für das weibliche Geschlecht für das Auftreten eines Myokardinfarkts (Yusuf et al., 2004). Die Ursache hierfür liegt u.a. in den sog. advanced glycation endproducts (AGEs), welche sich einerseits in Kardiomyozyten einlagern und andererseits eine endotheliale Dysfunktion hervorrufen (Grundy et al., 1999). Daneben ist die mit einer diabetischen Nephropathie einhergehende Mikroalbuminurie als Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK anerkannt und weist auf den komplexen Zusammenhang zwischen dieser Erkrankung, dem Diabetes mellitus und einer chronischen Niereninsuffizienz hin (Sarnak et al., 2003).

Eine Besonderheit bei KHK-Patienten mit komorbidem Diabetes mellitus liegt in dem gehäuften Auftreten sog. „stummer Infarkte“ aufgrund der diabetischen Neuropathie. Aus der verzögerten oder gar ausbleibenden Therapie resultiert eine Prognoseverschlechterung (Grundy et al., 1999).

#### 1.6.5. Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Einschränkung der Nierenfunktion gilt als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. So ist das Risiko, bei Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, mehr als doppelt so hoch wie bei Nierengesunden (Kottgen et al., 2007). Dabei weisen 63% aller Patienten, die mit einer chronischen Herzinsuffizienz ins Krankenhaus eingewiesen werden, eine komorbide Nierenfunktionsstörung auf (Ronco et al., 2010). Die Diagnose einer solchen Störung wird anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) gestellt, welche heutzutage auf Empfehlung der Gesellschaft für Nephrologie anhand der MDRD-Formel abgeschätzt werden sollte, da die sehr aufwendige Bestimmung der endogenen Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin keine bessere Nierenleistungsbestimmung darstellt als das zuvor genannte Verfahren. Dabei kann bei einer  $eGFR < 60 \text{ ml./min./1,73m}^2$  von einer Nierenerkrankung ausgegangen werden (Reinecke et al., 2006).

Die Wahrscheinlichkeit, bei einer Funktionseinschränkung der Niere das KDIGO-Stadium V mit Dialysepflichtigkeit zu erreichen, ist geringer, als vorher an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben (Sarnak et al., 2003). Außerdem werden das Mortalitätsrisiko eines Myokardinfarkts sowie einer Herzinsuffizienz zu einem beträchtlichen Teil von der Koexistenz einer chronischen Niereninsuffizienz beeinflusst. So ermittelte die Cooperative Cardiovascular Project-Studie bei einem Serumkreatinin  $< 1,5 \text{ mg/dl}$  eine 1-Jahres-Sterblichkeit nach Myokardinfarkt von 24%, bei einem Serumkreatinin von  $2,5 - 3,9 \text{ mg/dl}$  waren es 66%. Gründe dafür sind einerseits in der Volumenüberladung, andererseits in der Urämie zu finden, welche eine Serum-Erhöhung des atherogenen Fibrinogens, Lipoproteins(a), Apolipoproteins A-I sowie des Homozysteins, einen erhöhten oxidativen Stress aufgrund der eingeschränkten

exkretorischen Nierenleistung sowie eine Funktionsstörung der Thrombozyten bedingt. Selbst die Behandlung der Urämie per Dialyse leistet über die Entfernung wasserlöslicher Oxidantien, Dialysemembran-induzierter

Makrophagenaktivierung sowie durch die chronische Keimexposition über den Gefäßzugang ihren Beitrag (Reinecke et al., 2006).

Dem engen Verhältnis der Herz- und der Niereninsuffizienz wurde mit der Definition des kardiorenenalen Syndroms Rechnung getragen. Es beschreibt eine Co-Existenz beider Erkrankungen, wobei eine die andere innerhalb eines akuten oder chronischen Geschehens hervorruft (Kardiorenales Syndrom Typ 1 – 4, s. Tab. 4). Nicht immer lässt sich hierbei klar unterscheiden, welche von beiden Erkrankungen der anderen voran ging (Ronco et al., 2010).

Tab. 4 Das kardiorenales Syndrom (Ronco et al., 2010)

Typ des kardiorenenalen Syndroms	Definition
Akutes kardiorenales Syndrom (Typ 1)	Akute Verschlechterung der Herzfunktion führt zu Nierenschädigung und/oder -dysfunktion
Chronisches kardiorenales Syndrom (Typ 2)	Chronische Einschränkung der Herzfunktion führt zu Nierenschädigung oder -dysfunktion
Akutes renokardiales Syndrom (Typ 3)	Akute Verschlechterung der Nierenfunktion führt zu Herzschädigung und/oder -dysfunktion
Chronisches renokardiales Syndrom (Typ 4)	Chronische Nierenerkrankung führt zu Herzschädigung, -erkrankung und/oder -dysfunktion
Sekundäre kardiorenales Syndrome (Typ 5)	Systemische Erkrankungen führen zu gleichzeitiger Schädigung und/oder Dysfunktion von Herz und Niere

Von großem Nutzen ist die Tatsache, dass man über die Beeinflussung des RAAS mithilfe von ACE-Hemmern, AT1-Blockern und Aldosteronantagonisten der Progression beider Krankheitsentitäten entgegenwirken kann (Ronco et al., 2010).

#### 1.6.6. Herzrhythmusstörungen

Bei Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz treten Arrhythmien auf Grund struktureller Veränderungen des Herzens gehäuft auf. So weisen 31% aller Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz im Würzburger „Interdisziplinären Netzwerk Herzinsuffizienz (INH)“-Register Vorhofflimmern auf. Dabei können Arrhythmien die Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz bedingen und damit das Outcome von Herzinsuffizienz-Patienten beeinflussen (Bundesärztekammer et al., 2009). So zeigte die CASTEL-Studie ein 1,82-fach höheres relatives Mortalitätsrisiko für Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz durch das Vorliegen eines Vorhofflimmerns auf (Mazza et al., 2005).

Auch maligne ventrikuläre Arrhythmien sind bei Herzinsuffizienz-Patienten von hoher Relevanz, da der überwiegende Teil dieser Menschen nicht an einem Pumpversagen verstirbt, sondern am plötzlichen Herztod, u.a. bedingt durch eine ventrikuläre Tachyarrhythmie oder Asystolie (Dickstein et al., 2008; Jessup et al., 2009).

### 1.6.7. Herzklappenerkrankungen

Herzklappenerkrankungen treten im Rahmen einer chronisch ischämischen Herzinsuffizienz ebenfalls gehäuft auf, wobei der Mitralklappeninsuffizienz besondere Bedeutung zukommt. So konnte bei Post-Infarktpatienten eine Prävalenz von 50% ermittelt werden, wobei 12% eine mittel- bis schwerwiegende Mitralklappeninsuffizienz aufwiesen (Bursi et al., 2005). Sie zählt dabei nicht nur zu den Folgeerkrankungen der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz, sondern kann selbst zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz beitragen und beeinflusst die Prognose der Patienten in erheblichem Maß (Bursi et al., 2005; Grigioni et al., 2005).

### 1.6.8. Alter

Die chronisch ischämische Herzinsuffizienz ist vorrangig eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Doch nicht nur die Prävalenz steigt mit den Lebensjahren, sondern auch das Risiko, einem letalen Ereignis im Rahmen der Erkrankung zu erliegen. So haben Personen zwischen 80 und 89 Jahren ein 16-fach höheres Risiko, ein tödliches Koronarereignis zu erleiden, als solche zwischen 40 und 49 Jahren (Rosendorff et al., 2007). Die CASTEL-Studie zeigte für  $\geq 76$ -jährige Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein relatives Mortalitätsrisiko von 4,63 gegenüber den 65- bis 71-jährigen Patienten (Mazza et al., 2005).

## 1.7. Therapie

### 1.7.1. Allgemeine Maßnahmen und Basistherapie

Eine Modifikation des Lebensstils mit der Reduktion beeinflussbarer Risikofaktoren ist eine wünschenswerte, wenn auch selten durchgeführte, Maßnahme. Einen sehr gut belegten Effekt hat dabei die Aufgabe des Rauchens. Eine Metaanalyse von Studien aus den Jahren 1966 bis 1999 zeigte eine Reduktion der Mortalität nach Myokardinfarkt um 35% durch die Aufgabe des Nikotinabusus gegenüber Patienten, die nicht mit dem Rauchen aufhörten (van Berkel et al., 1999).

Körperliches Training repräsentiert eine sinnvolle Maßnahme zur Symptomkontrolle bei Herzinsuffizienz-Patienten (Dickstein et al., 2008). In klinischen Studien konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden (Bundesärztekammer et al., 2009).

Bzgl. der Empfehlung zur Gewichtsreduktion besteht Uneinigkeit. So befürwortet die Europäische Gesellschaft für Kardiologie ausdrücklich diese Maßnahme, während die Bundesärztekammer und die Kassenärztliche Bundesvereinigung sich bei einem BMI  $< 40$  kg/m<sup>2</sup> dagegen aussprechen (Dickstein et al., 2008; Bundesärztekammer et al., 2009). Mehrere Studien haben bei eingetretener Herzinsuffizienz einen günstigen Effekt von Übergewicht auf das Hospitalisierungs- sowie Mortalitätsrisiko gesehen (Horwich et al., 2001; Mosterd et al., 2001; Poirier et al., 2006).

### 1.7.2. Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

**ACE-Hemmer / AT1-Antagonisten:** Eine dieser beiden Substanzklassen sollte bei allen Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz zur Anwendung kommen, solange keine schwerwiegenden Gründe dagegen sprechen (s. Tab. 5) (Dickstein et al., 2008). Sie greifen in das RAAS-System ein, welches entscheidend an der Unterhaltung eines arteriellen Hypertonus sowie an kardialen Remodelling-Prozessen im Rahmen einer chronischen Kardiomyopathie beteiligt ist (s.o.). Außerdem wurde ihnen eine nephroprotektive Wirkung sogar bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion nachgewiesen (Bakris und Weir, 2000).

Der Nutzen der ACE-Hemmer bei Vorliegen einer KHK sowie bei chronisch ischämischer Herzinsuffizienz in Bezug auf eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit, der Hospitalisierungs- sowie Reinfarktrate, eine Verbesserung der Symptomatik und eine Verzögerung der Progression konnte in mehreren RCT's belegt werden (The SOLVD Investigators, 1991; Pfeffer et al., 1992; Kober et al., 1995; Bundesärztekammer et al., 2009). So wies u.a. die AIRE-Studie für Ramipril eine relative Mortalitätsrisikoreduktion von 27% bei Gabe unmittelbar nach einem Myokardinfarkt nach, wobei der Unterschied bei hypertensiven Patienten sogar 41% betrug (Rosendorff et al., 2007).

Tab. 5 Pharmakotherapie bei systolischer Herzinsuffizienz  
(modifiziert nach Bundesärztekammer et al., 2009)

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
<b>ACE-Hemmer</b>	Indiziert	Indiziert	Indiziert	Indiziert
<b>AT1-Antagonisten</b>	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz
<b>β-Blocker</b>	Nach Myokardinfarkt Bei Hypertonie	Indiziert*	Indiziert*	Indiziert*
<b>Diuretika</b>	Thiazide bei Hypertonie	Bei Flüssigkeitsretention	Indiziert	Indiziert
<b>Aldosteron-Antagonisten</b>	-	Nach Myokardinfarkt	Indiziert**	Indiziert**
<b>Digitalis</b>	- bei chronischem, tachyarrhythmischem Vorhofflimmern - bei Sinusrhythmus nur als Reservemittel mit niedrigem Zielserumspiegel			

\*nur bei stabilen Patienten, langsam einschleichend unter engmaschiger Kontrolle

\*\*bei persistierender Symptomatik

**β-Adrenozeptorblocker:** Mehrere große RCT's haben für diese Substanzklasse einen deutlichen Langzeitnutzen für Herzinsuffizienzpatienten gezeigt. Sie wiesen eine Reduktion der Inzidenz des plötzlichen Herztods, der Todesfälle aufgrund einer Progression der Herzinsuffizienz sowie der Anzahl der Krankenhauseinweisungen unter β-Blockertherapie nach, u.a. auch bei schwerer chronischer Herzinsuffizienz (Packer et al., 1996, 2001, 2002; Hjalmarson et al., 2000). Diese positiven Effekte werden u.a. erzielt über eine Senkung des Sauerstoffverbrauchs des Herzens durch eine Reduktion der Herzfrequenz sowie über eine Rhythmusstabilisierung. Außerdem bewirken β-Adrenozeptorblocker eine Normalisierung und damit Steigerung der Expression der kardialen Betarezeptoren, welche im Stadium einer

chronischen Herzinsuffizienz aufgrund der adrenergen Überstimulation deutlich reduziert ist (Just, 1996). Aufgrund dessen werden  $\beta$ -Adrenozeptorblocker gemeinsam mit den ACE-Hemmern als Basistherapie einer symptomatischen Herzinsuffizienz, in Abwesenheit relevanter Kontraindikationen, zur Prognoseverbesserung wie auch zur Symptomlinderung empfohlen (Hoppe et al., 2005; Dickstein et al., 2008; Bundesärztekammer et al., 2009). Dabei konnte die CIBIS-III-Studie zeigen, dass es unerheblich ist, mit welcher der beiden Medikamentengruppen die Therapie begonnen wird (Willenheimer et al., 2005).

**Aldosteronantagonisten:** Spironolacton und Eplerenon sind als sinnvolle Ergänzung der Basistherapie der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz bei NYHA III-IV anerkannt (s. Tab. 5). In mehreren Studien konnte ihr Nutzen im Sinne einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität sowie der Hospitalisierungsrate bei Herzinsuffizienz-Patienten gezeigt werden (Pitt et al., 1999, 2003; Dickstein et al., 2008; Bundesärztekammer et al., 2009).

Zu beachten ist, dass Aldosteronantagonisten Kalium-sparende Medikamente sind und die Patienten bei entsprechender Komedikation, z.B. mit ACE-Hemmern, sorgfältig ausgewählt und engmaschig hinsichtlich ihrer Serumelektrolytspiegel und Nierenfunktion kontrolliert werden müssen (Juurlink et al., 2004; Bundesärztekammer et al., 2009).

**Diuretika:** Obwohl bislang keine Studie eine Reduktion der Mortalität unter Diuretikatherapie bei chronischer Herzinsuffizienz belegen konnte, gilt diese Substanzklasse aufgrund ihrer unstrittigen symptomverbessernden Eigenschaften als unverzichtbarer Therapiebaustein (Bundesärztekammer et al., 2009). Dabei sollte die Anwendung grundsätzlich in Kombination mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten,  $\beta$ -Blockern oder Aldosteronantagonisten sowie in einer möglichst niedrigen Dosis erfolgen, da Diuretika das RAAS aktivieren (Rosendorff et al., 2007).

**Digitalis:** Diese Substanzklasse kann als Ergänzung bei Patienten mit Vorhofflimmern bei chronischer Herzinsuffizienz herangezogen werden, wenn  $\beta$ -Blocker allein eine Kontrolle der Ruheherzfrequenz nicht erzielen können (Bundesärztekammer et al., 2009). Im Stadium NYHA III-IV gelten Digoxin und Digitoxin als Reservemittel bei ansonsten ausgeschöpfter Therapie, selbst bei Sinusrhythmus. Sie wirken nicht lebensverlängernd, können aber die Symptomatik sowie die Hospitalisierungsrate senken und hierdurch eine Verbesserung der Lebensqualität bewirken (Garg et al., 1997; Dickstein et al., 2008; Bundesärztekammer et al., 2009).

Zu beachten sind die nicht unerheblichen Nebenwirkungen sowie das sehr schmale therapeutische Fenster. Außerdem wird die Wirkung dieser Substanzklasse sehr stark durch den Serumkaliumspiegel gesteuert, welcher wiederum durch die meisten anderen Herzinsuffizienz-Therapeutika beeinflusst wird. Kaliumsparende Medikamente, wie z.B. ACE-Hemmer, können

die Wirkung von Digitalis verringern, während kaliuretische Diuretika, wie z.B. Torasemid, die Toxizität erhöhen können (Bundesärztekammer et al., 2009; Wang et al., 2010). Hinzu kommt, dass Digoxin innerhalb einer Studie das Mortalitätsrisiko bei den Frauen nicht nur nicht senkte (wie es bei den Männern der Fall war), sondern es absolut sogar um 4,2% anhub (Rathore et al., 2002).

### 1.7.3. Medikamentöse Therapie der zugrunde liegenden KHK

**ASS / Clopidogrel:** ASS ist gegenwärtig als erste Wahl zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse im Rahmen einer antithrombozytären Therapie anerkannt, da für diese Substanz eine signifikante Reduktion nichttödlicher Myokardinfarkte und der Gesamtmortalität bei Patienten mit hohem atherogenen Risikoprofil belegt werden konnte (Baigent et al., 2002; Dietz und Rauch, 2003).

Die duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel gilt in Deutschland inzwischen als Standard zur postinterventionellen Versorgung von KHK-Patienten nach Stenteinlage zur Prophylaxe einer Re-Instent-Stenose. Dabei stellt diese Anwendung von Clopidogrel einen „off-label-use“ dar, obwohl unter dualer Plättchenhemmung eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nach koronarer Stentimplantation im Vergleich zur ASS-Monotherapie erzielt werden konnte (Leon et al., 1998; Silber et al., 2006). Zugelassene Indikationen für Clopidogrel sind im Rahmen der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz ein STEMI sowie ein NSTEMI in Kombination mit ASS. Bei Indikationen zur ASS-Monotherapie kann bei Unverträglichkeit alternativ Clopidogrel eingesetzt werden (Silber et al., 2006).

**Statine:** Zur Beeinflussung des Risikofaktors Dyslipidämie repräsentieren Statine die medikamentöse erste Wahl, da ein Nutzen hinsichtlich eines reduzierten Mortalitätsrisikos sowie einer verringerten Hospitalisierungsrate u.a. bei ischämischer Herzkrankheit gezeigt werden konnte (Ray et al., 2005; Hippisley-Cox und Coupland, 2006; Kjekshus et al., 2007; Dickstein et al., 2008).

Neben der Lipidsenkung scheinen Statine andere, so genannte „pleiotrope“ Wirkungen zu erzielen, u.a. eine Verbesserung der NO-abhängigen Endothelfunktion, antioxidative und antiinflammatorische Effekte sowie die Steigerung gefäßprotektiver Progenitorzellen. Dies wird u.a. dadurch erklärt, dass Statine auch die Synthese von Isoprenoiden, einem Intermediärprodukt des Cholesterinsynthesewegs, vermindern (Böhm et al., 2007).

Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt eine Anpassung der LDL-Zielwerte an das kardiovaskuläre Risikoprofil des einzelnen Patienten. Dabei sollen Patienten mit einer manifesten KHK, wie sie bei einer chronisch ischämischen Herzinsuffizienz vorliegt, ein LDL < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) erreichen. Diese risikoadaptierte Therapieausrichtung trägt der Tatsache Rechnung, dass das Ausmaß der durch die Statine bewirkten absoluten

kardiovaskulären Risikoreduktion nicht nur durch die ursprüngliche Höhe des LDL-Werts und das persönliche Risikoprofil des Patienten, sondern auch durch die erzielte absolute LDL-Senkung beeinflusst wird (Böhm et al., 2007).

**Kalziumantagonisten:** Amlodipin stellt eine Möglichkeit zur Einstellung einer arteriellen Hypertonie sowie zur Therapie einer symptomatischen KHK dar. Zu beachten ist, dass kurz bzw. mittellang wirksame Kalziumantagonisten wie Nifedipin, Verapamil und Diltiazem bei chronischer Herzinsuffizienz auf Grund einer erhöhten Mortalität kontraindiziert sind (Bundesärztekammer et al., 2009). Sie haben negativ chronotrope, inotrope sowie dromotrope Effekte und können, gerade in Kombination mit  $\beta$ -Blockern, schwerwiegende Herzrhythmusstörungen verursachen (Rosendorff et al., 2007).

**Orale Antikoagulation:** Bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns sowie bei nachgewiesenen intrakavitären Thromben bzw. Ventrikulaneurysmata ist die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten als effektive Primär- bzw. Sekundärprophylaxe thrombembolischer Ereignisse anerkannt (Bundesärztekammer et al., 2009).

#### 1.7.4. Interventionelle und operative Therapien

**PTCA ( $\pm$ Stent-Implantation), ACVB-OP:** Wann immer indiziert und möglich, sollte eine Revaskularisation durchgeführt werden. So wies die APPROACH-Studie einen deutlichen Überlebensvorteil der Patienten mit Herzinsuffizienz nach, die sich einer ACVB-OP oder einer PCI unterzogen gegenüber solchen, bei denen das nicht der Fall war (1-Jahres-Mortalitätsrate 11,8% vs. 21,6%) (Tsuyuki et al., 2006).

**ICD-Implantation / Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT):** Der plötzliche Herztod ist mit ca. 50% die Haupttodesursache bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz (Dickstein et al., 2008). Deshalb besteht für die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD) nicht nur eine Indikation bei überlebtem Herz-Kreislauf-Stillstand, sondern auch primärpräventiv bei einer Herzinsuffizienz mit einer  $EF \leq 35\%$  (Jung et al., 2006). Dabei konnte in mehreren RCT's gezeigt werden, dass ein ICD effektiver vor dem plötzlichen Herztod schützen kann als Antiarrhythmika (Moss et al., 1996, 2002; Zipes et al., 1997; Connolly et al., 2000). Andere Studien konnten hingegen keinen Vorteil der ICD-Therapie als primärprophylaktische Maßnahme nachweisen (Bigger, 1997; Hohnloser et al., 2004).

Von der ICD-Therapie abzugrenzen ist die Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT). Ca. 30% aller Patienten im Stadium NYHA III-IV entwickeln eine ventrikuläre Dyssynchronie, welche die Pumpleistung des Herzens zusätzlich einschränkt und in diesem Zusammenhang mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist (Bundesärztekammer et al., 2009). Mehrere

RCTs und Meta-Analysen haben den Nutzen einer CRT bzgl. einer Reduktion der Krankenhauseinweisungsrate, der Gesamt- und Herzinsuffizienz-spezifischen Sterblichkeit sowie einer Verbesserung der Symptomatik, der Lebensqualität und der mittleren Ejektionsfraktion bei chronischer Herzinsuffizienz belegt (Abraham et al., 2002; Bradley et al., 2003; Bristow et al., 2004; Cleland et al., 2005; Rivero-Ayerza et al., 2006).

Empfohlen wird die CRT für alle symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten NYHA III-IV nach Ausschöpfung der medikamentösen Therapie mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion  $< 35\%$  und einer QRS-Dauer  $> 120$  ms (Dickstein et al., 2008). Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie nennt auch das NYHA-II-Stadium als Indikation für eine CRT, wenn im Sinusrhythmus ein Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite  $> 150$  ms vorliegt (Rybak et al., 2008).

Bzgl. einer Kombination beider Verfahren empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie bei allen Patienten vor CRT die Indikation zur ICD-Versorgung zu überprüfen, während die Europäische Gesellschaft für Kardiologie sogar eine Klasse-I-Empfehlung für das kombinierte Verfahren ausspricht, solange die Patienten sich in gutem klinischen Zustand mit einer Lebenserwartung über einem Jahr befinden (Dickstein et al., 2008; Rybak et al., 2008). So konnte die COMPANION-Studie bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III-IV durch die Versorgung mit einem Schrittmacher eine deutliche Reduktion der Sterblichkeit gegenüber einer optimalen medikamentösen Therapie nachweisen, welche durch eine Kombination von CRT und ICD noch eindeutiger ausfiel (Bristow et al., 2004).

**Operative Korrektur einer Mitralklappeninsuffizienz (MKI):** Die operative Korrektur einer ischämisch bedingten MKI wird sowohl begleitet von einem höheren perioperativen Mortalitätsrisiko als auch von einer höheren Rezidiv-Wahrscheinlichkeit als eine Operation anderweitig bedingter Mitralklappeninsuffizienzen. Nichtsdestotrotz wurde diese Behandlung bei Vorliegen einer hochgradigen MKI in Verbindung mit einer geplanten simultanen aortokoronaren Bypass-Operation bei einer Ejektionsfraktion  $> 30\%$  aufgrund einer überzeugenden Studienlage von der europäischen Gesellschaft für Kardiologie mit dem Empfehlungsgrad IC versehen, da eine schwere ischämisch bedingte, die Prognose des Patienten unabhängig beeinflussende, MKI i.d.R. nicht durch eine Revaskularisation allein verbessert wird (Vahanian et al., 2007; Bonow et al., 2008; Dickstein et al., 2008).

## 2. Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, Charakteristika einer regionalen Hallenser Patientengruppe mit chronisch ischämischer Herzinsuffizienz herauszuarbeiten sowie signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Subgruppen aufzudecken.

Hierzu werden die Patienten einerseits als Gesamtgruppe sowie differenziert nach Geschlecht und drei Altersgruppen (<60, 60-75, >75 J.) hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikoprofils, der Anamnese, der veranlassten Diagnostik und der Therapie analysiert. Im Anschluss werden Unterschiede innerhalb der Gruppe sowie im Vergleich zur aktuellen Literatur herausgearbeitet. Die Ergebnisse können einen Nutzen bzgl. einer effizienteren Diagnostik sowie einer zielgerichteteren Therapie sachsen-anhaltinischer Patienten mit chronisch ischämischer Herzinsuffizienz ergeben.

Folgende Thesen wurden vor Analyse der Daten aufgestellt:

### Thesen

1. Die Anzahl der betroffenen Gefäße bei vorliegender KHK korreliert mit dem NYHA-Grad, d.h. mit der Schwere der Herzinsuffizienz.
2. Als wichtiger Risikofaktor für eine chronisch ischämische Herzinsuffizienz sowie als deren Folgeerkrankung ist der Anteil der chronisch Niereninsuffizienten in dieser Patientengruppe gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt deutlich erhöht.
3. Die Ejektionsfraktion als objektives Maß der Herzfunktion korreliert nachweislich nur sehr wenig mit dem NYHA-Grad als Entsprechung der Symptomatik des Patienten (Dickstein et al., 2008). Zwischen dem ermittelten Cardiac Power Index (CPI) als hämodynamisches Äquivalent der Herzleistung und dem NYHA-Grad besteht ein deutlicherer Zusammenhang.
4. Mit Fortschreiten der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz kommt es als möglicher Ausdruck eines Kompensationsversuches bzw. einer Dekompensation gehäuft zu Tachykardien (Bundesärztekammer et al., 2009). Entsprechend korreliert die Herzfrequenz bei Aufnahme der Patienten mit deren NYHA-Grad.
5. Kardiologische Patienten des Universitätsklinikums Halle sind älter und weisen das ausgeprägteste kardiovaskuläre Risikoprofil im deutschen und internationalen Vergleich auf.
6. Frauen sind älter als Männer, wenn sie kardiovaskulär auffällig werden.
7. Frauen haben einen durchschnittlich höheren BMI bzw. einen höheren Adipositas-Anteil als Männer und damit einen höheren Anteil eines relevanten kardiovaskulären Risikofaktors.
8. Mit fortschreitendem Alter steigt der Anteil kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten.

9. Mit fortschreitendem Alter verändert sich die vorherrschende, zur Aufnahme führende Symptomatik bei chronisch ischämischer Herzinsuffizienz; jüngere Patienten beklagen häufiger Schmerzereignisse, während ältere Patienten vorrangig unter Luftnot leiden. Ebenso unterscheidet sich die Symptomatik bei Aufnahme zwischen Männern und Frauen, wobei bei Letzteren gehäuft atypische Verläufe zu beobachten sind.
10. Frauen sowie ältere Patienten sind im Vergleich zu Männern bzw. jüngeren Patienten medikamentös, interventionell und operativ untertherapiert.



Dem Thema der Arbeit entsprechend wurden in den weitergehenden Analysen nur diejenigen Patienten berücksichtigt, deren Herzinsuffizienz ischämisch begründet war. Zum Nachweis einer ischämischen Ätiologie musste/n entweder

- in der Anamnese ein Myokardinfarkt stattgefunden haben und / oder
- in der Epikrise/den Epikrisen eine signifikante 1-, 2-, 3- oder Mehrgefäßerkrankung klassifiziert worden sein und / oder
- in der Anamnese zumindest eine nicht näher klassifizierte KHK beschrieben worden sein und / oder
- im Herzkatheter signifikante Stenosen (>75% (Hamm et. al, 2008)) eines oder mehrerer Koronargefäße dargestellt worden sein.

Von allen eingeschlossenen Patienten wiesen 63,0% (449) eine ischämisch bedingte Herzinsuffizienz auf.

### 3.3. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen keine Herzinsuffizienz während des Klinikaufenthaltes festgestellt werden konnte bzw. bei denen auch in der Anamnese kein Hinweis darauf bestand. Ebenfalls ausgeschlossen wurden jene Patienten, bei denen die Herzinsuffizienz weder ischämischer, entzündlicher noch dilatativer Genese war.

### 3.4. Datenbank

Die Patientendaten wurden in eine unter Microsoft® Access 2003 erstellte Datenbank in entsprechende Masken eingegeben und konnten nach Abschluss der Eingabe umfassend abgefragt, in Microsoft® Excel 2003 – Tabellen übertragen und dort sowohl rechnerisch, tabellarisch als auch grafisch ausgewertet werden.

Die meisten Daten entstammen dem Aufnahmezeitpunkt (\*). Nur wenige Angaben wurden grundsätzlich der abschließenden Epikrise des entsprechenden Aufenthaltes entnommen (#). Die übrigen Daten wurden aus Untersuchungen im Verlauf des Aufenthalts ermittelt, wobei bei mehreren Untersuchungen derselben Art die Daten der jeweils ersten in die Datenbank übertragen wurden.

Die Daten einiger Rubriken konnten bei nahezu allen Patienten ermittelt und damit auch zufriedenstellend analysiert werden (I, II, III, VI, IX). Andere Untersuchungen wurden

Tab. 6 Gliederung der Datenbank

I	Stammdaten (*)
II	Anamnese (*)
III	EKG (*)
IV	Echokardiographie
V	Spiroergometrie
VI	Labor (*)
VII	Herzkatheter
VIII	Holter Report (Langzeit-EKG)
IX	Medikation (#)
X	Serologie

hingegen nur bei wenigen Patienten durchgeführt und konnten deshalb nicht sinnvoll evaluiert werden (V, X).

Der kardiovaskuläre Risikofaktor „Rauchen“ wurde in der Datenbank erfasst, konnte jedoch aufgrund mangelnder Erhebung nicht ausgewertet werden (er wurde nur in sehr wenigen Aufnahmebögen und Epikrisen erwähnt).

Grundsätzlich wurde der erste stationäre Aufenthalt eines Patienten im Universitätsklinikum Halle erfasst, so dieser denn mehrmals vor Ort behandelt wurde. War ein Patient in mehrmaliger Behandlung, so wurden grundsätzlich alle Daten eines Aufenthalts erhoben. Vorhandene Datenlücken wurden nicht mit Daten anderer Aufenthalte geschlossen.

### 3.5. Auswertung

Bei der Auswertung wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, deren Herzinsuffizienz ischämischer Genese war.

Die ausgewählten Daten wurden in einem ersten Schritt in der Gesamtgruppe analysiert. Anschließend erfolgte eine nach Geschlechtern getrennte Subanalyse, der eine nach drei Altersgruppen unterscheidende Subanalyse folgte (< 60 Jahre, 60 – 75 Jahre, > 75 Jahre). Dabei war das Alter eines Patienten am Aufnahmetag für die Zuordnung maßgeblich.

Der BMI wurde aus der Größe und dem Gewicht der Patienten mit folgender Formel ermittelt:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Gewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2$$

(Eckel, 1997).

Die Zuordnung zu einem NYHA-Grad erfolgte vorrangig anhand der geschilderten Aufnahmesymptomatik in den Aufnahmebögen. In nur sehr wenigen Fällen konnte der NYHA-Grad direkt einer Epikrise bzw. einem Aufnahmebogen entnommen werden. Zur Schweregradeinteilung wurde neben der NYHA-Klassifikation die Ejektionsfraktion herangezogen, welche sich folgendermaßen errechnen lässt:

$$\text{EF (\%)} = ((\text{EDV} - \text{ESV}) / \text{EDV}) \times 100$$

EDV = enddiastolisches Volumen (ml) ; ESV = endsystolisches Volumen (ml)

(modifiziert nach Lang et al., 2006).

Hierbei wurde folgende Schweregrad-Einteilung gewählt:

- > 55,0 % = normal
- 34,9 – 55,0 % = mäßiggradig reduziert
- 20,0 – 34,9 % = mittelgradig reduziert
- < 20,0 % = hochgradig reduziert

Im Rahmen der Analyse der Hämodynamik wurde der *Cardiac Power Index* ermittelt (im Folgenden CPI), da er sich in mehreren Studien zur Prognoseermittlung einer chronischen Herzinsuffizienz der echokardiographisch ermittelten Ejektionsfraktion als überlegen erwiesen hat. Dabei hat er sich als stärkster Kurzzeit- wie auch Langzeitprognoseprädiktor bei exazerbierter systolischer chronischer Herzinsuffizienz herausgestellt (Cotter et al., 2003).

$$\text{CPI (W/m}^2\text{)} = \text{MAP} \times \text{CI} \times 0,0022$$

MAP = mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg); CI = Cardiac Index

(Cotter et al., 2003)

Der mittlere arterielle Blutdruck wurde dabei aus den systolischen (SBP) und den diastolischen (DBP) Blutdruckwerten ermittelt, da er in der Datenbank nicht erfasst wurde:

$$\text{MAP (mmHg)} = ((\text{SBP} - \text{DBP}) / 3) + \text{DBP}$$

SBP = syst. RR (mmHg); DBP = diast. RR (mmHg)

(Fincke et al., 2004).

Während der Cardiac Index ausschließlich eine Aussage über den kardiovaskulären Fluss zulässt, erlaubt der CPI eine Aussage über die kardiale Pumpleistung und erscheint damit von größerem Nutzen für den klinischen Alltag (Fincke et al., 2004).

Die Anzahl der betroffenen Koronargefäße wurde einerseits aus den Koronarangiographie-Befunden extrahiert, andererseits mit Hilfe der abschließenden Epikrise des betreffenden Aufenthalts ermittelt.

Laborchemisch wurden verschiedenste für die Herzinsuffizienz relevante Parameter analysiert. Leider war die Analyse des BNP bzw. NT-proBNP als Verlaufparameter der Herzinsuffizienz nicht möglich, da die Bestimmung dieser beiden Parameter in dem betrachteten

Behandlungszeitraum überwiegend keinen Teil der routinemäßigen Diagnostik darstellte und damit fast nie erfasst worden war.

Die Ermittlung der glomerulären Filtrationsrate erfolgte anhand der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) unter Hinzuziehung des Serum-Kreatinins, des Alters sowie des Geschlechts der Patienten:

$$eGFR (\text{ml./min./}1,73\text{m}^2) = 186 \times (\text{SCr})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} (\times 0,742, \text{ falls weiblich})$$

SCr = Serumkreatinin (mg/dl); Alter (in Jahren)

(Reinecke et al., 2006).

Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz einzelner Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurde der doppelte t-Test benutzt, wobei ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  gewählt wurde. Die Frage der Abhängigkeit bestimmter untersuchter Merkmale voneinander (NYHA-Grad / Herzfrequenz, NYHA-Grad / CPI) wurde mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher beantwortet, wobei das gleiche Signifikanzniveau wie zuvor gewählt wurde.

Die Daten werden tabellarisch als absolute Zahlen mit Standardabweichung oder als Prozentwert dargestellt. Grafische Darstellungen erfolgen, wenn nicht anders angegeben, als Prozentwerte bzw. als Mittelwerte mit Standardfehler (*standard error of the mean, SEM*).

Im Vergleich der verschiedenen Altersgruppen wird mitunter alternativ zur Angabe der Subgruppen als „< 60 Jahre“, „60 – 75 Jahre“ und „> 75 Jahre“ von „den jüngeren Patienten“ (< 60 Jahre), „den älteren Patienten“ (60 – 75 Jahre) sowie „den alten Patienten“ (> 75 Jahre) gesprochen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Allgemeine Patientendaten

#### 4.1.1. Altersverteilung

Die Abbildung 4 zeigt die Altersverteilung in der Patientengruppe. Das Durchschnittsalter lag bei  $64,6 \pm 10,1$  Jahren, der Altersmedian bei 66 Jahren. Etwa zwei Drittel der Patienten waren zwischen 60 und 75 Jahre alt (62,9%), ca. ein Viertel war jünger als 60 Jahre (26,2%). Den kleinsten Anteil bildete die Gruppe der  $> 75$ -Jährigen (10,9%).

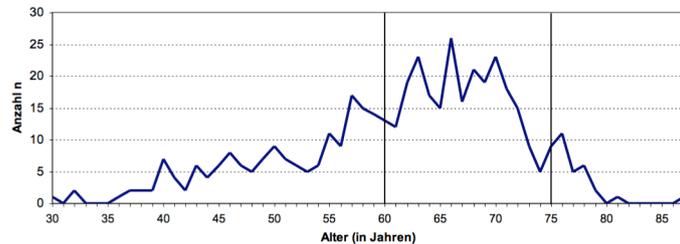


Abb. 4 Altersverteilung innerhalb der Patientengruppe

Die Frauen waren bei Diagnosestellung älter als die Männer ( $65,5 \pm 10,2$  (m) vs.  $66,1 \pm 8,9$  J.(w);  $p < 0,0061$ ) (s. Abb. 5).

#### 4.1.2. Geschlechterverteilung

Der Anteil der Männer lag im Durchschnitt bei 73,8%, wobei dieser mit steigendem Alter abnahm. Waren bei den  $< 60$ -jährigen Patienten noch 84,7% männlich, so waren es bei den 60- bis 75-Jährigen noch 71,0% und bei den  $> 75$ -Jährigen lediglich 63,3%.

Entsprechend umgekehrt waren die Veränderungen beim Anteil der Frauen. Dieser lag durchschnittlich bei 26,2%. Mit zunehmendem Alter stieg er von anfänglich 15,3% bei den  $< 60$ -Jährigen auf 29,0% bei den 60- bis 75-Jährigen bis hin zu 36,7% bei den  $> 75$ -Jährigen.

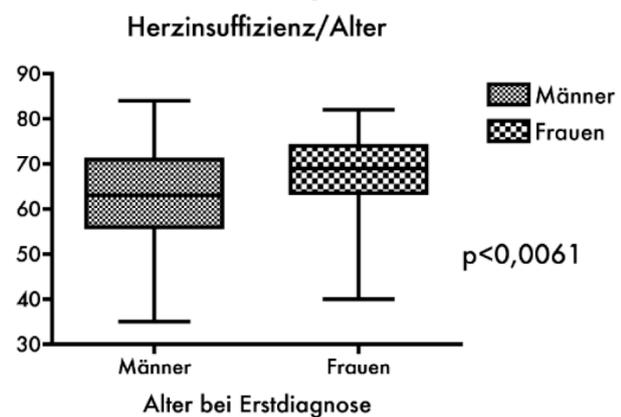


Abb. 5

Alter bei Erstdiagnose

#### 4.1.3. Körperliche Untersuchung

Die durchschnittliche Herzfrequenz lag bei  $82,7 \pm 20,4$  Schlägen pro Minute und der Blutdruck bei  $127,2 \pm 23,5$  /  $76,0 \pm 13,8$  mmHg. Im Vergleich beider Geschlechter fanden sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede (s. Abb. 6 und 7). Die mittlere Altersgruppe wies mit einem systolischen Blutdruck von durchschnittlich  $130,5 \pm 25,2$  mmHg einen deutlich höheren Wert auf als die beiden anderen Gruppen ( $120,2 \pm 18,6$  (< 60 J.) bzw.  $124,5 \pm 19,7$  mmHg (> 75 J.)). Der durchschnittliche BMI lag bei  $27,4 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup> und damit im übergewichtigen Bereich. Frauen wiesen einen im Durchschnitt höheren BMI als Männer auf ( $27,0 \pm 4,2$  (m) vs.  $28,3 \pm 6,0$  kg/m<sup>2</sup> (w);  $p = 0.030$ , s. Abb. 8).

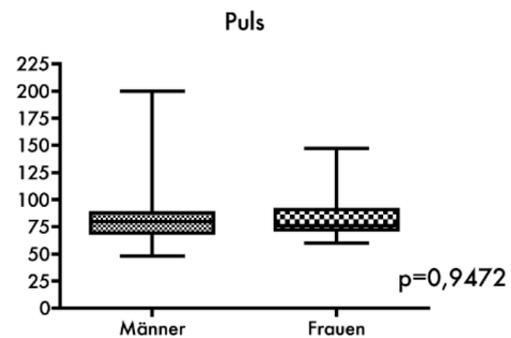


Abb. 6 Herzfrequenz im Vergleich der Geschlechter

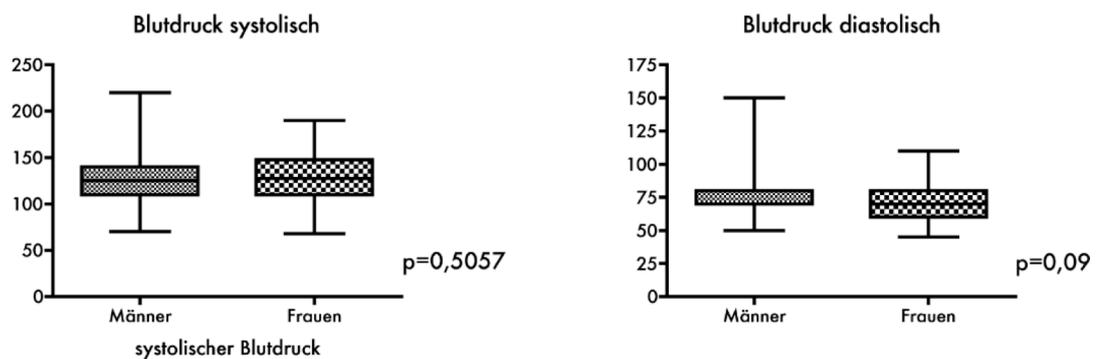


Abb. 7 Blutdruck im Vergleich der Geschlechter

In der Analyse der drei Altersgruppen zeigte sich eine inverse Entwicklung des BMI bezogen auf das Alter. So lag der mittlere BMI bei den jüngeren Patienten bei  $28,4 \pm 5,4$ , bei den alten Patienten bei  $26,1 \pm 4,3$  kg/m<sup>2</sup>. Auch die Körpergröße und das Körpergewicht verhielten sich so.

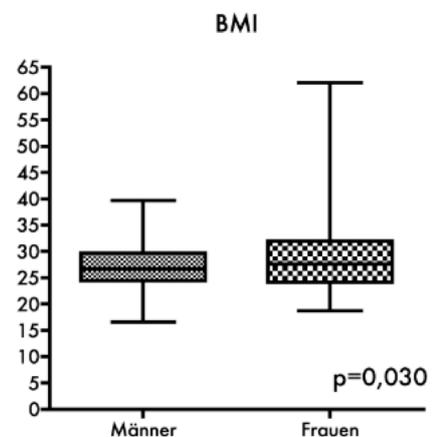


Abb. 8 BMI im Vergleich der Geschlechter

#### 4.1.4. Anamnese

66,7% der Patienten wiesen eine koronare Dreifäßerkrankung (im Folgenden 3-G-KHK) auf. Bei ca. einem Fünftel der Patienten (21,4%) konnte eine koronare Zweifäßerkrankung (im Folgenden 2-G-KHK) festgestellt werden. Die übrigen 11,9% litten unter einer koronaren Einfäßerkrankung (im Folgenden 1-G-KHK). Dabei offenbarten sich mitunter gravierende Unterschiede sowohl zwischen den beiden Geschlechtern, als auch im Vergleich der drei Altersgruppen. So wiesen deutlich mehr Männer als Frauen eine 1-G-KHK auf (14,0% (m) vs. 5,9% (w)), während es bei der 2-G-KHK genau umgekehrt war (18,7% (m) vs. 29,4% (w)). Jüngere Patienten zeigten eher eine 2-G-KHK (25,5% (<60 J.) vs. 21,9% (60-75 J.) vs. 9,1% (>75 J.)), während alte Patienten deutlich öfter an einer 1-G-KHK (7,8% (<60 J.) vs. 13,3% (60-75 J.) vs. 13,6% (>75 J.)) oder einer 3-G-KHK erkrankt waren (66,7% (<60 J.) vs. 64,8% (60-75 J.) vs. 77,3% (>75 J.)).

Bei 80,2% aller Patienten konnte in der Anamnese ein nachgewiesener Myokardinfarkt gefunden werden. Dieser Anteil unterschied sich zwischen den Geschlechtern kaum (79,9% (m) vs. 81,0% (w)). Ein interessantes Ergebnis fand sich hingegen bei der Analyse der verschiedenen Altersgruppen. Die ältesten Patienten hatten mit 77,3% den geringsten Anteil an klinisch evidenten Myokardinfarkten in der Anamnese gegenüber 79,6% bei den 60- bis 75-Jährigen und sogar 82,8% in der jüngsten Altersgruppe.

#### 4.1.5. NYHA-Klassifikation und Ejektionsfraktion

Etwa die Hälfte (51,1%) der Gesamtgruppe wies eine schwere Herzinsuffizienz i.S. eines NYHA-Grad III auf. Ca. ein Drittel konnte einer milderen Herzinsuffizienz (NYHA II) zugeordnet werden (34,2%). Die übrigen Patienten verteilten sich mit 6,1% (NYHA I) und 8,7% (NYHA IV) relativ gleichmäßig auf die beiden anderen Schweregrade.

Männer und Frauen unterschieden sich in den unteren NYHA-Graden nur geringfügig. Eine leichte Abweichung war bei den höheren NYHA-Graden zu beobachten. Bei NYHA III überwogen die Männer mit 52,0% gegenüber den Frauen mit 48,3%. Bei NYHA IV kehrte sich das Bild um. Dort waren mit 10,3% anteilig mehr Frauen im Vergleich zu 8,1% der Männer vertreten.

Mit fortschreitendem Alter stieg auch der NYHA-Grad. So sank mit zunehmendem Alter der Anteil der NYHA-I und -II-Patienten von 45,9% bei den <

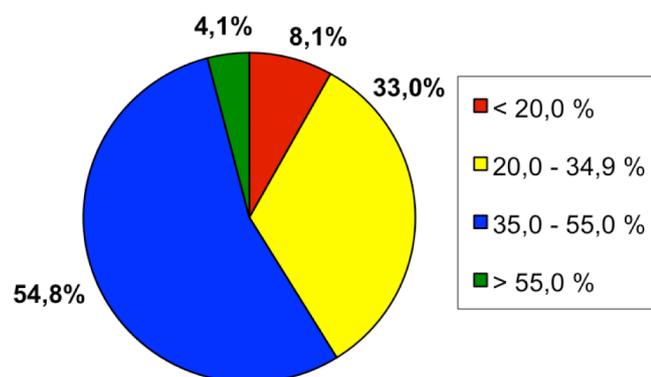


Abb. 9 Ejektionsfraktionen in der Gesamtgruppe

60-Jährigen auf 22,7% bei den > 75-Jährigen. Bei den NYHA-III- und -IV-Patienten stieg der Anteil entsprechend von 54,1% bei den jüngeren auf 77,2% bei den alten Patienten.

Die Tabellen 8 und 9 sowie die Abbildung 9 zeigen die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Schweregrade der Herzinsuffizienz, ermittelt anhand der Ejektionsfraktion. 8,1% der Patienten befanden sich demnach im Stadium einer schweren Herzinsuffizienz (EF < 20,0%), ca. ein Drittel der Patienten wies eine mittelschwere Herzinsuffizienz auf (EF 20,0 – 34,9%) und der überwiegende Teil eine mäßig beeinträchtigte Ejektionsfraktion (EF 35,0 – 55,0%). 4,1% aller Patienten hatten sogar eine erhaltene Ejektionsfraktion trotz einer klinisch evidenten Herzinsuffizienz (EF > 55,0%, entsprechend einer diastolischen Herzinsuffizienz). Die mittlere Ejektionsfraktion der Gesamtgruppe lag bei 36,0%.

Zwischen den beiden Geschlechtern fanden sich hierbei mitunter deutliche Unterschiede. So wiesen 5,7% aller Männer eine erhaltene systolische Pumpfunktion von über 55,0% auf, während es bei den Frauen nur 2,0% waren. Hingegen lag der Anteil der Frauen mit einer mäßig beeinträchtigten Ejektionsfraktion (35,0 - 55,0%) bei 56,0%, bei den Männern bei nur 50,9%. Bzgl. einer schwer beeinträchtigten EF von < 20,0% wiesen die Männer wiederum mit 10,1% gegenüber 4,0% bei den Frauen einen deutlich höheren Anteil auf. Die mittlere EF war bei Männern (35,8%) und Frauen (36,0%) fast gleich.

Die Analyse der verschiedenen Altersgruppen zeigte eine dem NYHA-Grad parallel verlaufende Entwicklung der Ejektionsfraktionen. So nahm die mittlere EF mit steigendem Alter der Patienten konstant ab (37,3% (< 60 J.) vs. 35,9% (60 – 75 J.) vs. 32,1% (> 75 J.)). Der Anteil der Patienten mit einer schwer beeinträchtigten EF von < 20,0% nahm entsprechend mit fortschreitendem Alter zu von 5,5% bei den jüngeren hin zu 25,0% bei den alten Patienten.

#### 4.1.6. NYHA-Grad und Herzfrequenz

Die Abbildung 10 zeigt die Herzfrequenz in Abhängigkeit vom NYHA-Grad. Mit Zunahme der Schwere der Erkrankung ist eine deutliche Abnahme des Anteils der Patienten mit einer

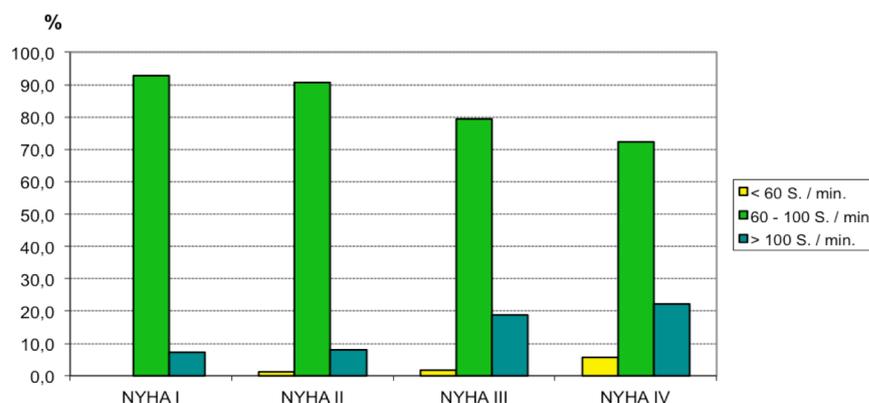


Abb. 10 Herzfrequenz in Abhängigkeit vom NYHA-Grad

Normofrequenz zu erkennen von 92,9% im NYHA-I-Stadium hin zu 72,2% im NYHA-IV-Stadium. Gleichzeitig steigen die Anteile der Patienten mit einer Bradykardie von 0,0% im NYHA-I-Stadium hin zu 5,6% im NYHA-IV-Stadium. Noch deutlicher ist eine entsprechende Entwicklung bei den tachykarden Patienten zu beobachten von 7,1% im NYHA-I-Stadium hin zu 22,2% im NYHA-IV-Stadium (s. auch Abb. 11).

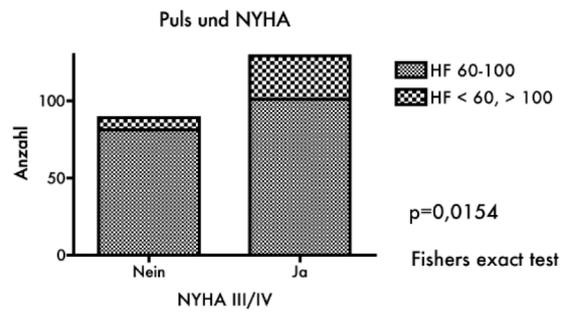


Abb. 11 NYHA-Grad und Herzfrequenz

4.1.7. NYHA-Grad und Anzahl der betroffenen Koronargefäße

Die Abbildung 12 zeigt die Anzahl der betroffenen Koronargefäße in Abhängigkeit vom NYHA-Grad.

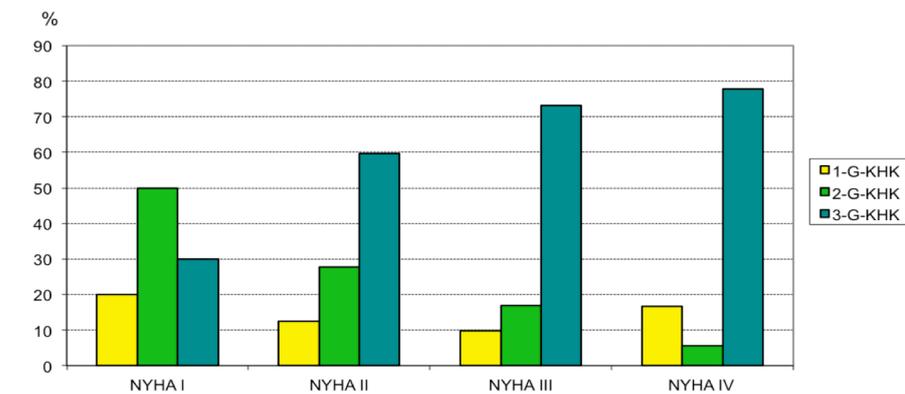


Abb. 12 1-,2-,3-G-KHK in Abhängigkeit vom NYHA-Grad.

Grad. Je höher der NYHA-Grad, desto höher ist auch der Anteil der Patienten mit einer 3-G-KHK. Er steigt von 30,0% im NYHA-I-Stadium auf 77,8% im NYHA-IV-Stadium. Gleichzeitig sinkt der Anteil der Patienten mit einer 2-G-KHK von 50,0% im NYHA-I-Stadium hin zu 5,6% im NYHA-IV-Stadium. Bzgl. der 1-G-KHK lässt sich keine eindeutige Entwicklung nachvollziehen. Insgesamt zeigt sich mit zunehmender Anzahl der betroffenen Koronargefäße eine steigende Tendenz bzgl. des NYHA-Grades (s. Abb. 13). Hierbei fand sich ein positiver Korrelationskoeffizient (nach Spearman) von  $r = 0,1859$ .

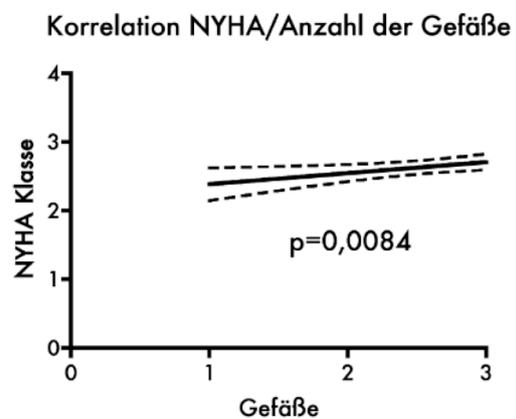


Abb. 13 Korrelation der erkrankten Koronargefäße zum NYHA-Grad

#### 4.2. Risikofaktoren und Komorbiditäten

**Diabetes mellitus:** 43,3% aller Patienten wiesen einen komorbiden Diabetes mellitus auf. Dabei war ein deutlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern zu finden. Während die Hälfte aller Frauen betroffen war (50,0%), waren es bei den Männern 41,0%. Auch zwischen den drei Altersgruppen gab es klare Unterschiede. Die Prävalenz des Diabetes mellitus korrelierte dabei mit steigendem Alter. So fand sich eine entsprechende Komorbidität bei 41,0% der jüngeren Patienten, 43,2% der älteren Patienten und 50,0% der alten Patienten.

**Arterielle Hypertonie:** Eine begleitende arterielle Hypertonie wiesen 74,0% aller Patienten auf. Zwischen den Geschlechtern fand sich dabei kein entscheidender Unterschied (73,4% (m) vs. 75,9% (w)). Im Vergleich der drei Altersgruppen zeigte sich ein interessanter Peak in der mittleren Altersgruppe von 77,0%. Bei den jüngeren Patienten fand sich eine Prävalenz von 68,9%, bei den alten Patienten von 68,2%.

**Dyslipidämie:** Eine Dyslipidämie fand sich bei 41,1% aller Patienten. Im Vergleich beider Geschlechter fiel dabei ein deutlicher Unterschied von 49,1% bei den Männern gegenüber 17,2% bei den Frauen auf. Auch zwischen den Altersgruppen gab es erhebliche Abweichungen. 54,1% der jüngeren, 36,5% der älteren sowie 36,4% der alten Patienten wiesen eine Fettstoffwechselstörung auf.

**Adipositas:** Eine Adipositas, definiert als ein BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , fand sich bei ca. einem Viertel der Patienten (26,8%). Dabei waren deutlich mehr Frauen als Männer adipös (23,7% (m) vs. 35,3% (w)). Mit steigendem Alter sank der Anteil der adipösen Patienten deutlich (34,5% ( $< 60$  J.) vs. 24,4% (60-75 J.) vs. 22,0% ( $> 75$  J.)).

**Chronische Niereninsuffizienz:** Ca. ein Viertel der Patienten (24,2%) wies eine begleitende chronische Nierenfunktionsstörung auf. Für diese Analyse wurden ausschließlich die Diagnoselisten der Epikrisen genutzt, da das Aufnahmelabor zwar eine Nierenfunktionseinschränkung zeigen kann, aber keine Aussage darüber erlaubt, ob das Kriterium einer Chronizität erfüllt ist. Es zeigte sich eine Differenz von genau 7% zwischen den Geschlechtern zum Nachteil der Männer (26,0% (m) vs. 19,0% (w)). Mit höherem Lebensalter stieg die Prävalenz drastisch an von 13,1% bei den jüngeren zu 31,8% bei den alten Patienten. Betrachtet man das o.g. Labor, so wiesen 37,3% aller Patienten zum Aufnahmezeitpunkt eine Nierenfunktionseinschränkung i.S. einer eGFR  $< 60 \text{ ml./min./1,73m}^2$  auf, wobei dies auf 33,3% der Männer und 47,4% der Frauen zutraf. Im Vergleich der Altersgruppen fand man auch hier eine steigende Prävalenz von 15,3% bei den jüngeren über 43,8% bei den älteren hin zu 54,5% bei den alten Patienten.

Tab. 7 Charakteristika der Gesamtgruppe

<b>Allgemeine Daten</b>		<b>Herzkatheter</b>	
Alter (Jahre)	64,6 ± 10,1	PCWP (mmHg)	18,82 ± 8,71
Größe (m)	1,70 ± 0,10	RAM (mmHg)	6,57 ± 4,00
Gewicht (kg)	79,1 ± 15,5	PAMP (mmHg)	28,81 ± 10,66
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 ± 4,7	AOMP (mmHg)	96,30 ± 16,74
Herzfrequenz (min. <sup>-1</sup> )	82,7 ± 20,4	Cardiac Index (l/min./m <sup>2</sup> )	2,57 ± 1,05
RR syst. (mmHg)	127,2 ± 23,5	Cardiac Power Index (W/m <sup>2</sup> )	0,53 ± 0,24
RR diast. (mmHg)	76,0 ± 13,8	RS (dyn*s/cm <sup>5</sup> )	1921,9 ± 605,6
EF (%)	36,0	RSI (dyn*m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> )	3570,4 ± 1095,2
<b>NYHA-Grad (%)</b>		RP (dyn*s/cm <sup>5</sup> )	234,3 ± 131,3
NYHA I	6,1	RPI (dyn*m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> )	424,2 ± 211,1
NYHA II	34,2	<b>Anzahl der betroffenen Gefäße (%)</b>	
NYHA III	51,1	1-Gefäßerkrankung	11,9
NYHA IV	8,7	2-Gefäßerkrankung	21,4
<b>Risikofaktoren / Komorbiditäten (%)</b>		3-Gefäßerkrankung	66,7
Diabetes mellitus	43,3	<b>Labor</b>	
Arterielle Hypertonie	74,0	K+ (mmol/l)	4,4 ± 0,5
Dyslipidämie	41,1	Hämoglobin (mmol/l)	8,5 ± 1,1
Adipositas (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	26,8	Hämatokrit (l/l)	0,41 ± 0,05
Chronische Niereninsuffizienz	24,2	CRP (mg/l)	26,7 ± 42,8
Herzklappeninsuffizienz		Leukozyten (Gpt/l)	9,03 ± 3,33
Mitralklappe	42,0	Thrombozyten (Gpt/l)	232,9 ± 97,7
Trikuspidalklappe	23,8	Fibrinogen (g/l)	4,6 ± 1,9
Aortenklappe	15,2	Kreatinin (µmol/l)	113,7 ± 82,5
Pulmonalklappe	4,8	eGFR (ml/min./1,73m <sup>2</sup> )	69,2 ± 25,3
pAVK	17,3	Harnstoff (mmol/l)	8,7 ± 6,3
Apoplex	9,5	Harnsäure (µmol/l)	379,2 ± 106,3
<b>Myokardinfarkt in Anamnese (%)</b>		LDL (mmol/l)	3,19 ± 1,08
<b>EKG (%)</b>		HDL (mmol/l)	1,12 ± 0,37
Absolute Arrhythmie	8,8	<b>Medikation (%)</b>	
AV-Block	11,9	Herzinsuffizienz-Medikation	
Linksschenkelblock	18,1	ACE-Hemmer	79,9
Hypertrophie-Zeichen	17,6	AT1-Antagonisten	7,9
Pathologische Q-Zacken	33,9	Betablocker	86,0
Fehlende R-Progression	55,9	Aldosteronantagonisten	15,3
Leere Myokardinfarkt-Anamnese	19,8	Diuretika	76,4
davon pathologische Q-Zacken	26,7	Digitalis	27,1
davon fehlende R-Progression	44,4	KHK-Medikation	
<b>Extrasystolie (%)</b>		ASS	68,6
Supraventrikulär		Clopidogrel	33,2
Couplets	56,6	Statine	69,0
Salven	49,5	Nitrate	58,1
Ventrikulär		Kalziumantagonisten	10,0
Couplets	58,2	Alphablocker	3,9
Salven	33,0	Orale Antikoagulation	22,7
		<b>Therapeutische Maßnahmen in der Anamnese (%)</b>	
		PTCA	45,4
		Stent-Implantation	35,8
		Lyse	6,6
		ACVB-OP	20,5
		PM- /ICD-Implantation	21,0

**Herzklappeninsuffizienzen:** Herzklappenerkrankungen stellten eine häufige Komorbidität bei dieser Patientengruppe dar. Allerdings war die Anzahl der Klappenstenosen sehr gering, so dass im Rahmen dieser Arbeit vorrangig die Klappeninsuffizienzen betrachtet wurden. Dabei trat die Insuffizienz der Mitralklappe mit einer Durchschnittsprävalenz von 42,0% gegenüber allen anderen Klappen deutlich hervor. Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz fand sich bei 23,8% der

Patienten, eine Aortenklappeninsuffizienz bei 15,2% und eine Pulmonalklappeninsuffizienz bei 4,8%.

Die Frauen wiesen mit 51,7% eine deutlich höhere Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz im Vergleich zu den Männern auf (38,7%). Auch bei der Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigte sich eine ca. 5% höhere Prävalenz auf Seiten der Frauen (22,5% (m) vs. 27,6% (w)). Bei der Aortenklappeninsuffizienz fand sich kein entscheidender Unterschied (15,6 (m) vs. 13,8% (w)). Die Pulmonalklappeninsuffizienz hingegen offenbarte sich deutlich häufiger bei den Männern, wenn auch insgesamt relativ selten (5,8% (m) vs. 1,7% (w)).

Im Vergleich der drei Altersgruppen ließ sich eine steigende Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter bei allen vier Klappeninsuffizienz-Subtypen erkennen (s. Tab. 9).

**Periphere arterielle Verschlusskrankheit:** Eine pAVK fand sich bei 17,3% der Patienten, wobei deutliche Unterschiede weder zwischen den Geschlechtern noch im Vergleich der drei Altersgruppen gefunden werden konnten (s. Tab. 7, 8 und 9). Einzig eine leicht ansteigende Prävalenz mit zunehmendem Alter war zu erkennen.

**Apoplex:** Bei 9,5% aller Patienten war ein nachgewiesener Schlaganfall in der Anamnese zu eruieren. Dabei zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern. Anteilig mehr als doppelt so viele Frauen hatten im Vergleich zu den Männern bereits einen Apoplex erlitten (7,5% (m) vs. 15,5% (w)).

Auch bei den Altersgruppen fanden sich ausgeprägte Unterschiede, wobei die Prävalenz mit zunehmendem Alter stieg. 6,6% der jüngeren Patienten hatten zum Aufnahmezeitpunkt bereits einen Schlaganfall erlitten, mehr als doppelt so viele waren es prozentual bei den alten Patienten (13,6%).

### 4.3. Diagnostik

#### 4.3.1. Symptomatik bei Aufnahme

Die Abbildungen 14, 15 und 16 zeigen die Verteilung der fünf häufigsten Aufnahmegründe der Patienten. Dabei wurde ausschließlich das vorherrschende Symptom

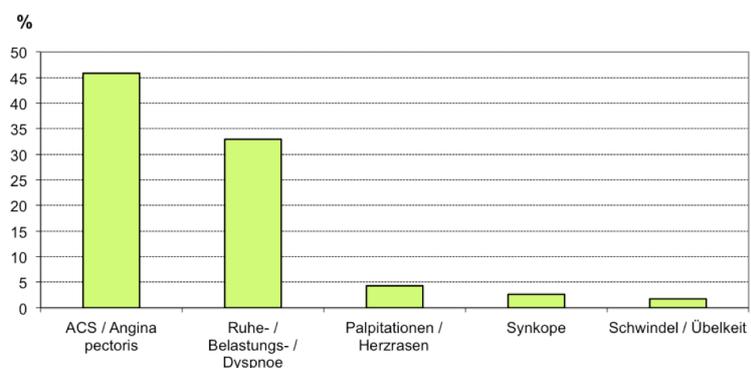


Abb. 14

Aufnahmegründe der Gesamtgruppe

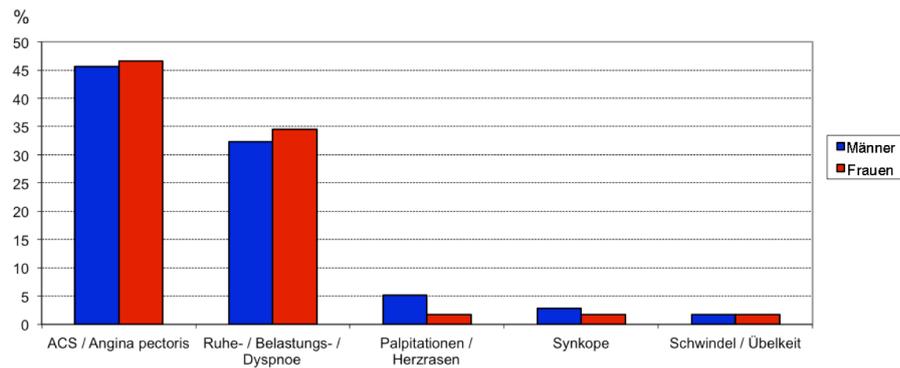


Abb. 15 Geschlechtsspezifische Aufnahme Gründe

berücksichtigt, welches zur stationären Aufnahme geführt hatte, unabhängig vom Vorliegen anderer Symptome.

Fast die Hälfte der Patienten (45,9%) wurde primär aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (ACS) stationär aufgenommen und behandelt. 32,9% gaben als Hauptbeschwerde eine Dyspnoe an. Dabei wurden die Symptome Ruhe-, Belastungs- und nicht näher spezifizierte Dyspnoe nicht unterschieden. Diese beiden Symptomkomplexe stellten mit Abstand die häufigsten Hauptbeschwerden dar. Die übrigen Patienten beklagten vorrangig Palpitationen (4,3%), einmalig oder rezidivierend erlittene Synkopen (2,6%) oder Schwindel und/oder Übelkeit (1,7%).

Im Vergleich der Geschlechter fanden sich bzgl. der Aufnahmesymptome nur marginale Unterschiede (s. Abb. 15).

Im

Vergleich

der drei

Alters-

gruppen

hingegen

zeigten sich

gravierende

Unter-

schiede. War

genau die

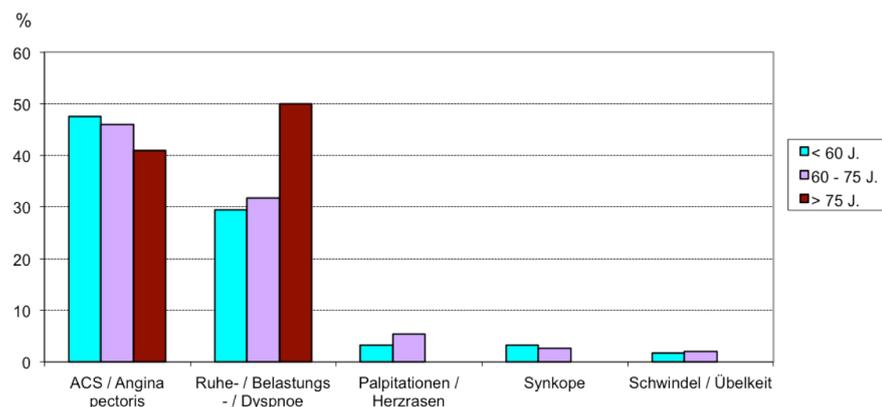


Abb. 16 Altersspezifische Aufnahme Gründe

Hälfte aller alten Patienten vorrangig aufgrund einer Dyspnoe - Symptomatik hospitalisiert worden, traf dies auf nur 31,8% der älteren und 29,5% der jüngeren Patienten zu (s. Abb. 16). Bei den beiden jüngeren Altersgruppen überwog hingegen die ACS-Symptomatik (47,5% (< 60 J.) vs. 45,9% (60-75 J.) vs. 40,9% (> 75 J.)).

Zusätzlich wurden die Prävalenzen der typischen Herzinsuffizienz-symptome ermittelt. Im Gegensatz zur Aufnahmesymptomatik wurden hierbei alle vorhandenen klinischen Zeichen erfasst. Die Abbildungen 17, 18 und 19 zeigen die Ergebnisse. Eine Nykturie gaben 45,0% der Patienten an. Dabei zeigte sich eine deutlich höhere Prävalenz bei den Frauen (42,8% (m) vs. 51,7% (w)) sowie ein fast linearer Anstieg mit fortschreitendem Alter (41,0% (< 60 J.) vs. 45,9% (60-75 J.) vs. 50,0% (> 75 J.)).

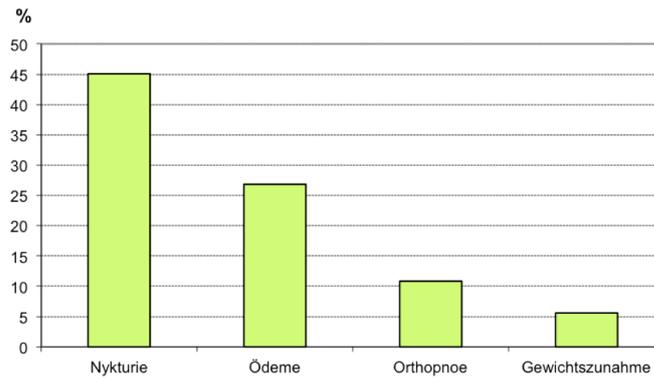


Abb. 17 Herzinsuffizienz-Symptomatik der Gesamtgruppe

Ödeme, unabhängig von der betroffenen Körperregion, fanden sich bei 26,8% der Patienten, ebenfalls mit einem deutlich höheren Anteil bei den Frauen (25,4% (m) vs. 31,0% (w)) sowie den alten Patienten (18,0% (< 60 J.) vs. 28,4% (60-75 J.) vs. 40,9% (> 75 J.)). Eine schwere Herz-

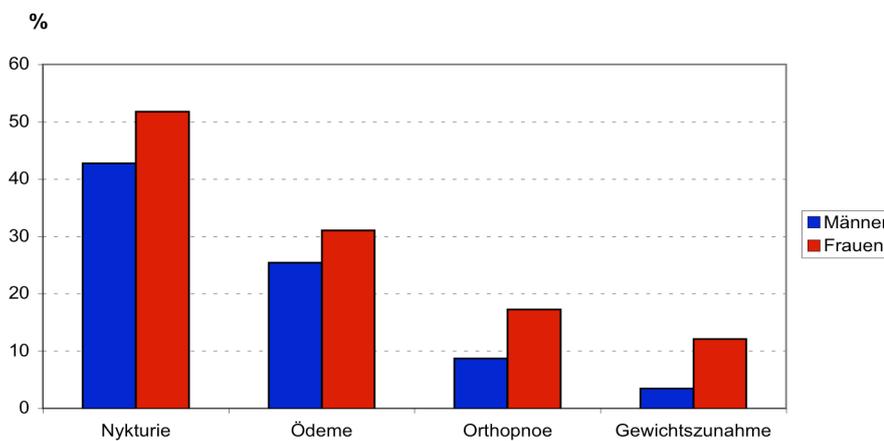


Abb. 18 Geschlechtsspezifische Herzinsuffizienz-Symptomatik

schwere Herz-

schwere Herz-

schwere Herz-

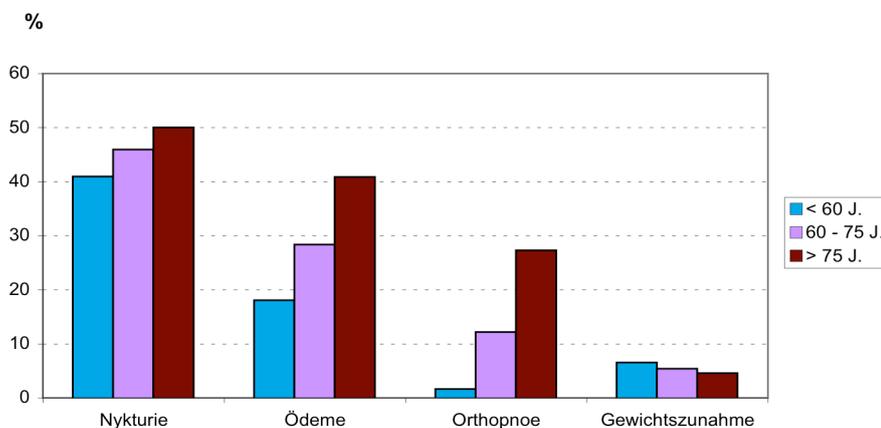


Abb. 19 Altersspezifische Herzinsuffizienz-Symptomatik

insuffizienz mit Orthopnoe fand sich bei 10,8% der Patienten. Dabei zeigte sich dieses Symptom bei ca. doppelt so vielen Frauen wie Männern (8,7% (m) vs. 17,2% (w)). Im Vergleich der Altersgruppen offenbarte sich ein steiler Anstieg der Orthopnoe-Prävalenz hin zum hohen Alter (1,6% (< 60 J.) vs. 12,2% (60-75 J.) vs. 27,3% (> 75 J.)). Eine auffällige Gewichtszunahme beschrieben 5,6% der Patienten, wobei weder das Ausmaß der Gewichts Differenz noch der Zeitraum, über den diese zustanden gekommen war, näher eingegrenzt wurde (in diesem Punkt waren die Anamnese-Angaben für eine zufriedenstellende Auswertung nicht detailliert genug). Dabei wiesen ca. dreimal so viele Frauen wie Männer eine solche Entwicklung auf (3,5% (m) vs. 12,1% (w)). Zwischen den Altersgruppen zeigte sich keine auffällige Differenz.

#### 4.3.2. Ruhe-EKG

Die Tabelle 7 sowie die Abbildungen 20 - 23 zeigen die Ergebnisse der EKG-Analysen der Gesamtgruppe, z.T. getrennt nach Geschlechts- und Altersgruppen.

Bei 33,9% aller Patienten fanden sich pathologische Q-Zacken, bei 55,9% eine mangelnde bzw. fehlende R-Progression. Dabei wiesen deutlich mehr Männer pathologische Q-Zacken auf (36,1% (m) vs. 27,6% (w)), während prozentual bei mehr Frauen eine fehlende R-Progression nachzuweisen war (54,4% (m) vs. 60,3% (w)). Im Vergleich der Altersgruppen fand sich ein

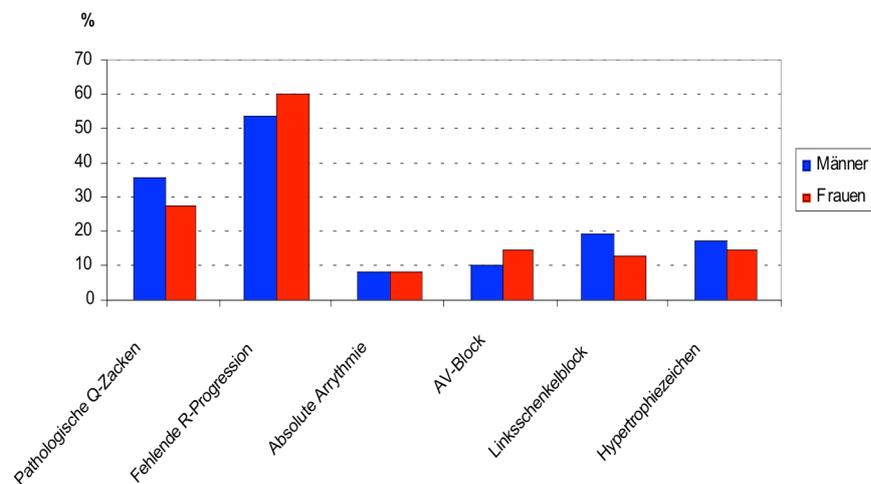
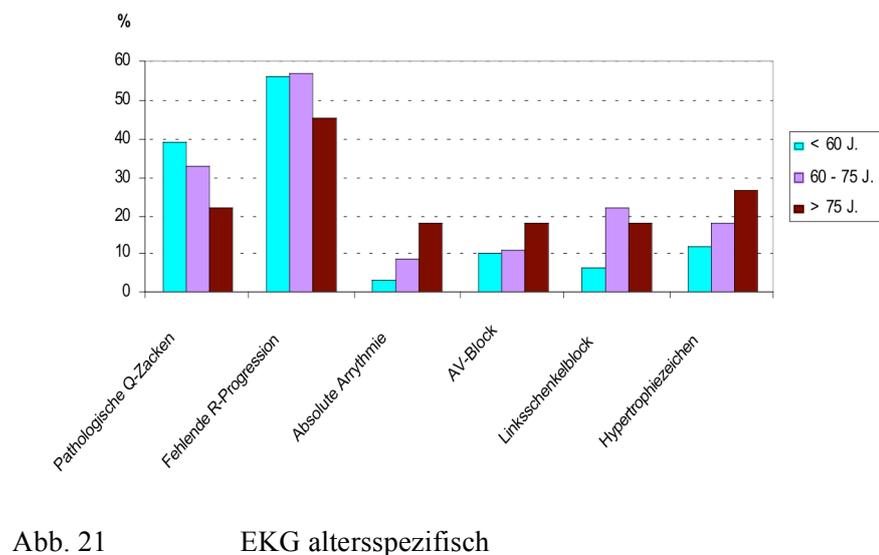


Abb. 20 EKG geschlechtsspezifisch

noch deutlicherer Unterschied. Sowohl pathologische Q-Zacken (39,7% (<60 J.) vs. 33,3% (60-75 J.) vs. 22,7% (> 75 J.)) als auch eine fehlende R-Progression (56,9% (<60 J.) vs. 57,1% (60-75 J.) vs. 45,5% (>75 J.)) offenbarten sich auffallend häufiger bei den beiden jüngeren Patientengruppen. Dies korreliert mit dem zuvor genannten höheren Anteil an nachgewiesenen Myokardinfarkten in diesen Subgruppen (s. 4.1.4.).

Eine absolute Arrhythmie konnte bei 8,8% aller Patienten diagnostiziert werden, wobei eine deutlich steigende Prävalenz hin zum höheren Lebensalter



aufgezeigt werden konnte (3,4% (< 60 J.) vs. 9,5% (60-75 J.) vs. 18,2% (> 75 J.)), während sich zwischen den Geschlechtern kaum ein Unterschied fand (8,9% (m) vs. 8,6% (w)).

In 11,9% der Fälle konnte ein atrioventrikulärer Leitungsblock gefunden werden. Hier zeigte sich ein deutlich höherer Anteil sowohl bei den Frauen (10,7% (m) vs. 15,5% (w)) als auch bei den alten Patienten (10,3% (< 60 J.) vs. 11,6% (60-75 J.) vs. 18,2% (> 75 J.)).

Bei 18,1% der Patienten fand sich ein Linksschenkelblock. Hiervon waren anteilig mehr Männer (19,5% (m) vs. 13,8% (w)) sowie die älteren und alten Patienten betroffen (6,9% (< 60 J.) vs. 22,4% (60-75 J.) vs. 18,2% (> 75 J.)).

Linksventrikuläre Hypertrophiezeichen im Sinne eines positiven Sokolow-Lyon-Index zeigten sich bei 17,6% der Patienten mit einem leicht höheren Anteil bei den Männern (18,3% (m) vs. 15,5% (w)). Außerdem offenbarte sich auch hier eine steigende Prävalenz mit fortschreitendem Lebensalter (12,1% (< 60 J.) vs. 18,4% (60-75 J.) vs. 27,3% (> 75 J.)).

Im Folgenden sollen ausschließlich Patienten betrachtet werden, welche in ihrer Anamnese keinen Anhalt für einen klinisch evidenten Myokardinfarkt aufwiesen (19,8% aller Patienten). Von diesen fanden sich bei gut einem Viertel (26,7%) im Aufnahme-EKG pathologische Q-Zacken sowie in ca. der Hälfte aller Fälle (44,4%) eine mangelnde bzw. fehlende R-Progression als mögliche Zeichen einer stummen Myokardischämie. Im Vergleich der Geschlechter fand sich zwar kein entscheidender Unterschied hinsichtlich einer „leeren“ Myokardinfarktanamnese, jedoch ließen sich bei den entsprechenden Männern deutlich mehr Infarktzeichen im EKG finden als bei den Frauen. So zeigten sich bei 29,4% der Männer ohne bislang nachgewiesenen Myokardinfarkt pathologische Q-Zacken (18,2% bei den Frauen) sowie bei 47,1% eine mangelnde bzw. fehlende R-Progression (36,4% bei den Frauen). Im Vergleich der drei Altersgruppen fand sich interessanterweise ein leichter Anstieg des Anteils „leerer“ Infarktansammlungen hin zu den alten Patienten (17,2% (<60 J.) vs. 20,4% (60-75 J.) vs. 22,7%

(>75 J.)), d.h. je älter die Patienten waren, umso seltener hatten sie bereits einen nachgewiesenen Myokardinfarkt erlebt. Obwohl die jüngeren Patienten also den geringsten diesbezüglichen Anteil hatten, wurden bei eben jenen wesentlich häufiger pathologische Q-Zacken (40,0% (< 60 J.) vs. 23,3% (60 – 75 J.) vs. 20,0% (> 75 J.)) sowie eine fehlende R-Progression (50,0% (< 60 J.) vs. 50,0% (60 – 75 J.) vs. 0,0% (> 75 J.)) nachgewiesen als bei den beiden anderen Alterssubgruppen.

#### 4.3.3. Langzeit-EKG

Isolierte Extrasystolen wurden aufgrund ihrer geringen pathogenetischen Relevanz außer Acht gelassen. Supraventrikuläre Couplets fanden sich bei über der Hälfte der Patienten (56,6%),

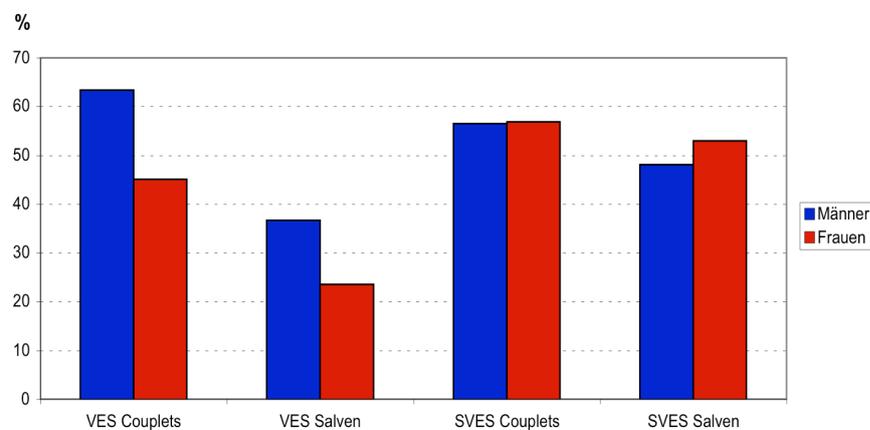


Abb. 22 Extrasystolien geschlechtsspezifisch

supraventrikuläre Salven bei 49,5%. Hierbei zeigten sich nur geringe geschlechtsspezifische Unterschiede (s. Abb. 22), v.a. bei den supraventrikulären Salven zu Ungunsten der Frauen (48,1% (m) vs. 52,9% (w)). Hingegen konnten mit steigendem Alter sowohl deutlich mehr

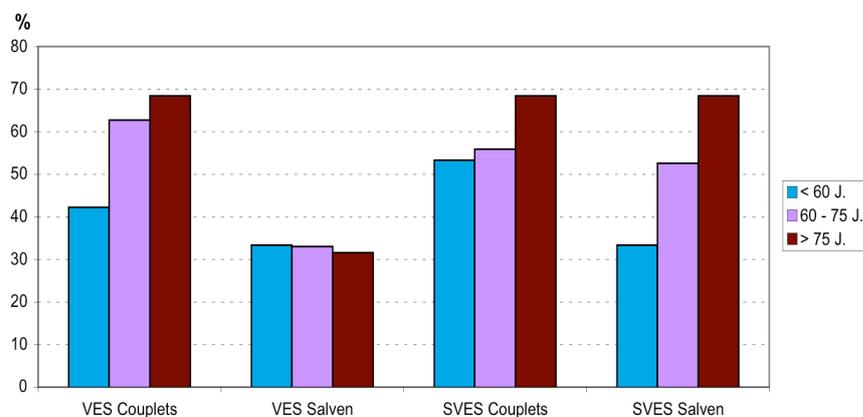


Abb. 23 Extrasystolien altersspezifisch

supraventrikuläre Couplets (53,3% (< 60 J.) vs. 55,9% (60-75 J.) vs. 68,4% (> 75 J.)) als auch erheblich mehr supraventrikuläre Salven als bei den jüngeren Patienten diagnostiziert werden (33,3% (< 60 J.) vs. 52,5% (60 – 75 J.) vs. 68,4% (> 75 J.)).

Ventrikuläre Couplets zeigten sich bei 58,2% und ventrikuläre Salven bei 33,0% der Patienten. Bei beiden offenbarte sich ein deutlich höherer Anteil beim männlichen Geschlecht. So wiesen 63,4% der Männer ventrikuläre Couplets und 36,6% ventrikuläre Salven auf, während nur 45,1% bzw. 23,5% der Frauen dies taten. Bei den ventrikulären Salven zeigten sich nur marginale Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen, während bei den ventrikulären Couplets eine deutliche Zunahme der Prävalenz mit steigendem Alter zu verzeichnen war (42,2% (< 60 J.) vs. 62,7% (60-75 J.) vs. 68,4% (> 75 J.)).

#### 4.3.4. Herzkatheteruntersuchung

Die Tabellen 7, 8 und 9 zeigen die Ergebnisse der diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen.

Tab. 8 Geschlechtsspezifische Charakteristika

	Männer	Frauen		Männer	Frauen
<b>Allgemeine Daten</b>			<b>Herzkatheter</b>		
Gruppenanteil (%)	73,8	26,2	PCWP (mmHg)	19,42 ± 8,76	17,62 ± 8,48
Alter (Jahre)	65,5 ± 10,2	66,1 ± 8,9	RAm (mmHg)	6,21 ± 3,61	7,29 ± 4,60
Größe (m)	1,73 ± 0,08	1,61 ± 0,07	PAMP (mmHg)	28,07 ± 10,16	30,29 ± 11,46
Gewicht (kg)	81,2 ± 14,7	73,3 ± 16,5	AOMP (mmHg)	95,57 ± 16,67	98,45 ± 16,74
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,0 ± 4,2	28,3 ± 6,0	Cardiac Index (l/min./m <sup>2</sup> )	2,59 ± 1,05	2,49 ± 1,05
Herzfrequenz (min. <sup>-1</sup> )	82,7 ± 21,3	82,5 ± 17,5	Cardiac Power Index (W/m <sup>2</sup> )	0,53 ± 0,24	0,52 ± 0,26
RR syst. (mmHg)	126,6 ± 22,7	129,0 ± 25,8	RS (dyn*s/cm <sup>5</sup> )	1698,7 ± 508,8	2479,7 ± 448,0
RR diast. (mmHg)	76,9 ± 13,5	73,3 ± 14,3	RSI (dyn*m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> )	3267,5 ± 1026,1	4327,7 ± 873,4
EF (%)	35,8	36,0	RP (dyn*s/cm <sup>5</sup> )	189,8 ± 115,7	328,9 ± 110,9
<b>NYHA-Grad (%)</b>			RPI (dyn*m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> )	306,3 ± 205,3	559,8 ± 150,4
NYHA I	5,8	6,9	<b>Anzahl der betroffenen Gefäße (%)</b>		
NYHA II	34,1	34,5	1-Gefäßerkrankung	14,0	5,9
NYHA III	52,0	48,3	2-Gefäßerkrankung	18,7	29,4
NYHA IV	8,1	10,3	3-Gefäßerkrankung	67,3	64,7
<b>Ejektionsfraktion (%)</b>			<b>Labor</b>		
< 20,0	10,1	4,0	K+ (mmol/l)	4,4 ± 0,5	4,4 ± 0,6
20,0 - 34,9	33,3	38,0	Hämoglobin (mmol/l)	8,7 ± 1,1	8,0 ± 1,1
35,0 - 55,0	50,9	56,0	Hämatokrit (l/l)	0,41 ± 0,05	0,39 ± 0,05
> 55,0	5,7	2,0	CRP (mg/l)	27,8 ± 45,2	22,9 ± 33,0
<b>Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten (%)</b>			Leukozyten (Gpt/l)	9,1 ± 3,5	8,7 ± 2,8
Diabetes mellitus	41,0	50,0	Thrombozyten (Gpt/l)	226,3 ± 86,8	252,6 ± 87,4
Arterielle Hypertonie	73,4	75,9	Fibrinogen (g/l)	4,61 ± 1,95	4,44 ± 1,80
Dyslipidämie	49,1	17,2	Kreatinin (µmol/l)	118,9 ± 89,6	97,1 ± 50,5
Adipositas (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	23,7	35,3	eGFR (ml/min./1,73m <sup>2</sup> )	71,4 ± 25,7	62,5 ± 23,3
Chronische Niereninsuffizienz	26,0	19,0	Harnstoff (mmol/l)	8,3 ± 4,8	10,0 ± 9,4
Klappeninsuffizienz			Harnsäure (µmol/l)	387,1 ± 104,1	352,6 ± 109,2
Mitralklappe	38,7	51,7	LDL (mmol/l)	3,12 ± 1,04	3,45 ± 1,17
Trikuspidalklappe	22,5	27,6	HDL (mmol/l)	1,06 ± 0,37	1,33 ± 0,32
Aortenklappe	15,6	13,8	<b>Therapeutische Maßnahmen in der Anamnese (%)</b>		
Pulmonalklappe	5,8	1,7	PTCA	43,3	51,7
pAVK	17,3	17,2	Stent-Implantation	32,2	46,6
Apoplex	7,5	15,5	Lyse	8,2	1,7
Myokardinfarkt in Anamnese (%)	79,9	81,0	ACVB-OP	21,6	17,2
Leere Myokardinfarkt-anamnese (%)	20,1	19,0	PM-/ICD-Implantation	22,2	17,2
davon pathologische Q-Zacken	29,4	18,2			
davon fehlende R-Progression	47,1	36,4			

Der mittels Rechtsherzkatheter ermittelte durchschnittliche pulmonalarterielle Verschlussdruck (PCWP = *pulmonary capillary wedge pressure*) als Ausdruck der Druckverhältnisse im Lungenkreislauf und somit als Indikator für die Vorlast des linken Ventrikels lag in der Gesamtgruppe bei  $18,82 \pm 8,71$  mmHg und damit oberhalb des Normwerts von  $< 12$  mmHg (Mewis et al., 2006). Auch die Werte aller Subgruppen lagen deutlich über der Norm, wobei

Tab. 9 Altersspezifische Charakteristika

	< 60 J.	60 - 75 J.	> 75 J.		< 60 J.	60 - 75 J.	> 75 J.
<b>Allgemeine Daten</b>				<b>Herzkatheter</b>			
Gruppenanteil (%)	26,2	62,9	10,9	PCWP (mmHg)	23,86 ± 8,06	17,28 ± 8,71	22,00 ± 2,94
Alter (Jahre)	50,8 ± 6,0	67,4 ± 4,5	78,9 ± 2,5	RAm (mmHg)	7,50 ± 3,71	6,34 ± 4,33	6,40 ± 1,50
Größe (m)	1,72 ± 0,11	1,69 ± 0,09	1,67 ± 0,09	PAMP (mmHg)	32,25 ± 8,36	27,62 ± 11,63	30,20 ± 5,38
Gewicht (kg)	84,2 ± 17,4	78,1 ± 14,6	72,7 ± 12,1	AOMP (mmHg)	96,63 ± 14,76	96,13 ± 16,91	96,47 ± 20,61
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,4 ± 5,4	27,2 ± 4,4	26,1 ± 4,3	Cardiac Index (l/min/m <sup>2</sup> )	2,71 ± 0,91	2,58 ± 1,13	2,12 ± 0,69
Männer (%)	84,7	71,0	63,3	Cardiac Power Index (W/m <sup>2</sup> )	0,54 ± 0,19	0,54 ± 0,27	0,41 ± 0,16
Frauen (%)	15,3	29,0	36,7	RS (dyn*s/cm <sup>5</sup> )	1957,8 ± 414,7	1754,6 ± 524,1	2620,5 ± 676,2
Herzfrequenz (min. <sup>-1</sup> )	82,5 ± 17,9	82,3 ± 21,7	85,5 ± 18,4	RSI (dyn*m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> )	3805,5 ± 844,4	3219,4 ± 935,6	4797,2 ± 1116,0
RR syst. (mmHg)	120,2 ± 18,6	130,5 ± 25,2	124,5 ± 19,7	RP (dyn*s/cm <sup>5</sup> )	227,2 ± 95,2	235,8 ± 147,1	243,1 ± 65,1
RR diast. (mmHg)	76,2 ± 11,9	76,7 ± 14,5	70,5 ± 12,3	RPI (dyn*m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> )	433,6 ± 159,9	417,5 ± 234,9	453,4 ± 99,4
EF (%)	37,3	35,9	32,1	<b>Anzahl der betroffenen Gefäße (%)</b>			
<b>NYHA-Grad (%)</b>				1-Gefäßerkrankung	7,8	13,3	13,6
NYHA I	8,2	5,4	4,5	2-Gefäßerkrankung	25,5	21,9	9,1
NYHA II	37,7	35,1	18,2	3-Gefäßerkrankung	66,7	64,8	77,3
NYHA III	45,9	51,4	63,6	<b>Labor</b>			
NYHA IV	8,2	8,1	13,6	K <sup>+</sup> (mmol/l)	4,4 ± 0,5	4,3 ± 0,6	4,6 ± 0,6
<b>Ejektionsfraktion (%)</b>				Hämoglobin (mmol/l)	8,7 ± 1,1	8,5 ± 1,2	8,1 ± 1,0
< 20,0	5,5	7,5	25,0	Hämatokrit (l/l)	0,41 ± 0,04	0,41 ± 0,05	0,39 ± 0,05
20,0 - 34,9	38,2	33,6	30,0	CRP (mg/l)	29,8 ± 49,4	24,7 ± 40,2	31,3 ± 39,1
35,0 - 55,0	49,1	55,2	40,0	Leukozyten (Gpt/l)	10,6 ± 3,7	8,5 ± 3,1	8,3 ± 1,9
> 55,0	7,3	3,7	5,0	Thrombozyten (Gpt/l)	236,5 ± 81,2	228,7 ± 87,6	250,4 ± 101,3
<b>Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten (%)</b>				Fibrinogen (g/l)	4,47 ± 1,93	4,55 ± 1,84	4,97 ± 2,27
Diabetes mellitus	41,0	43,2	50,0	Kreatinin (µmol/l)	96,0 ± 73,6	115,3 ± 77,5	150,4 ± 116,6
Arterielle Hypertonie	68,9	77,0	68,2	eGFR (ml/min./1,73m <sup>2</sup> )	87,4 ± 24,9	64,5 ± 21,9	51,6 ± 21,1
Dyslipidämie	54,1	36,5	36,4	Harnstoff (mmol/l)	6,5 ± 3,0	9,4 ± 7,3	10,5 ± 4,1
Adipositas(BMI>30kg/m <sup>2</sup> )	34,5	24,4	22,0	Harnsäure (µmol/l)	371,4 ± 95,7	374,4 ± 108,8	433,3 ± 99,8
Chronische Niereninsuffizienz	13,1	27,7	31,8	LDL (mmol/l)	3,07 ± 0,83	3,18 ± 1,19	3,63 ± 0,53
Klappeninsuffizienz				HDL (mmol/l)	0,94 ± 0,33	1,17 ± 0,38	1,20 ± 0,31
Mitralklappe	41,0	41,9	45,5	<b>Therapeutische Maßnahmen in der Anamnese (%)</b>			
Trikuspidalklappe	16,4	25,7	31,8	PTCA	52,5	42,5	45,5
Aortenklappe	11,5	16,2	18,2	Stent-Implantation	44,3	31,5	40,9
Pulmonalklappe	3,3	4,7	9,1	Lyse	9,8	6,2	0,0
pAVK	16,4	17,6	18,2	ACVB-OP	13,1	24,0	18,2
Apoplex	6,6	10,1	13,6	PM- /ICD-Implantation	23,0	19,9	22,7
<b>Myokardinfarkt in Anamnese (%)</b>							
Leere Myokardinfarktanamnese (%)	17,2	20,4	22,7				
davon pathologische Q-Zacken	40,0	23,3	20,0				
davon fehlende R-Progression	50,0	50,0	0,0				

MK Mitralklappe, TK Trikuspidalklappe, AK Aortenklappe, PK Pulmonalklappe

Unterschiede zwischen den Geschlechtern sowie den drei Altersgruppen marginal waren und unter Berücksichtigung der Standardabweichungen als nicht relevant einzustufen sind.

Der mittlere Druck im rechten Vorhof (RAm) lag bei  $6,57 \pm 4,00$  mmHg und damit leicht oberhalb der Norm von  $< 5$  mmHg (Mewis et al., 2006). Auch die Subgruppen lagen im Mittel alle oberhalb der Norm, Unterschiede waren in Anbetracht der Standardabweichungen ebenfalls nicht signifikant.

Der pulmonalarterielle Mitteldruck (PAMP) lag bei  $28,81 \pm 10,66$  mmHg und damit deutlich oberhalb der Norm von  $< 17$  mmHg (Mewis et al., 2006). Diesbezüglich fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen.

Der aortale Mitteldruck (AOMP) lag bei  $96,30 \pm 16,74$  mmHg und auch hierbei unterschieden sich die Subgruppen praktisch nicht.

Der durchschnittliche Cardiac Index (CI) als Maß der koronararteriellen Durchblutung lag bei  $2,57 \pm 1,05$  bei einer Norm von  $3,2 \pm 0,36$  l/min/m<sup>2</sup> (Cotter et al., 2003). Hier zeigte sich zwischen den Geschlechtern nur eine minimale Differenz, während im Vergleich der drei Altersgruppen die Unterschiede deutlicher ausfielen. Es fand sich ein mit steigendem Alter abnehmender CI von  $2,71 \pm 0,91$  mmHg bei den jüngeren Patienten, über  $2,58 \pm 1,13$  mmHg bei den älteren, hin zu  $2,12 \pm 0,69$  mmHg bei den alten Patienten.

Der mittlere Cardiac Power Index (CPI) als Maß der kardialen Pumpleistung lag bei  $0,53 \pm 0,24$  W/m<sup>2</sup> und damit unterhalb der Norm von  $0,62 \pm 0,08$  W/m<sup>2</sup> (Cotter et al., 2003). Im Vergleich beider Geschlechter fand sich kein entscheidender Unterschied. Im Gegensatz dazu konnte bei den alten Patienten ein deutlich reduzierter CPI bezogen auf die beiden anderen Altersgruppen ( $0,54 \pm 0,19$  ( $< 60$  J.) vs.  $0,54 \pm 0,27$  (60-75 J.) vs.  $0,41 \pm 0,16$  W/m<sup>2</sup> ( $> 75$  J.)) sowie den Referenzwert festgestellt werden.

Der systemische Gefäßwiderstand (RS) betrug im Durchschnitt  $1921,9 \pm 605,6$  dyn\*s/cm<sup>5</sup> und lag damit deutlich oberhalb der Norm von 900-1400 dyn\*s/cm<sup>5</sup> (Mewis et al., 2006). Hier zeigten sich höhere Werte sowohl bei den Frauen ( $1698,7 \pm 508,8$  (m) vs.  $2479,7 \pm 448,0$  dyn\*s/cm<sup>5</sup> (w)) als auch bei den alten Patienten, verglichen mit den anderen Subgruppen ( $1957,8 \pm 414,7$  ( $< 60$  J.) vs.  $1754,6 \pm 524,1$  (60-75 J.) vs.  $2620,5 \pm 676,2$  dyn\*s/cm<sup>5</sup> ( $> 75$  J.)).

Der pulmonale Gefäßwiderstand (RP) war mit durchschnittlich  $234,3 \pm 131,3$  dyn\*s/cm<sup>5</sup> ebenfalls deutlich über der Norm von 45-120 dyn\*s/cm<sup>5</sup> (Mewis et al., 2006). Hier zeigte sich im Vergleich der Altersgruppen lediglich ein tendenzieller Anstieg hin zu den höheren Altersklassen. Im Vergleich der Geschlechter hingegen offenbarte sich ein deutlicher, wenn auch in Anbetracht der Standardabweichungen nicht signifikanter, Unterschied zu Ungunsten der Frauen ( $189,8 \pm 115,7$  (m) vs.  $328,9 \pm 110,9$  dyn\*s/cm<sup>5</sup> (w)).

Eine Fragestellung dieser Arbeit betraf die Korrelation des CPI zum NYHA-Grad. Die Abbildung 24 zeigt die entsprechenden Ergebnisse. Bei NYHA I wiesen die meisten Patienten entweder einen

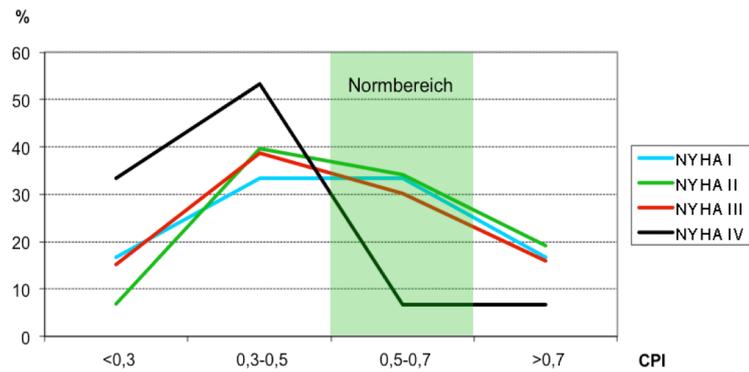


Abb. 24 Cardiac Power Index in Abhängigkeit vom NYHA-Grad

normalen oder leicht verminderten CPI auf (blaue Linie). Bei NYHA II fand sich demgegenüber ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit leicht eingeschränktem CPI (grüne Linie). Bei NYHA III (rote Linie) zeigte sich ein gegenüber NYHA I und II verminderter Anteil an

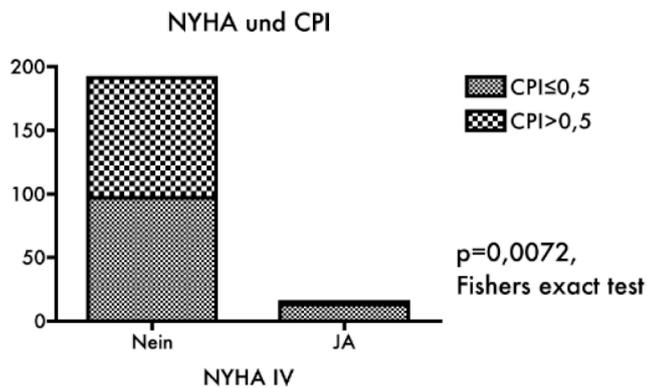


Abb. 25 NYHA und CPI

Patients mit normalem CPI sowie ein im Vergleich zu NYHA II praktisch identischer Anteil an Patienten mit leicht eingeschränktem CPI. Der Anteil der Patienten mit stark vermindertem CPI war bei NYHA III deutlich größer als bei NYHA II. Patienten im NYHA-Grad IV (schwarze Linie) zeigten die auffälligsten Abweichungen. Hier

fanden sich der mit Abstand kleinste Anteil mit normalem CPI, sowie ein hervorstechend höherer Anteil an Patienten mit leicht und stark eingeschränktem CPI. Dies ist ebenso in der Abbildung 25 nachzuvollziehen, in welcher sich bei den Patienten im NYHA-Stadium IV ein signifikant erhöhter Anteil an Patienten mit einem pathologischen CPI im Vergleich zu den niedrigeren NYHA-Stadien zeigt.

4.3.5. Labor bei Aufnahme

Die Durchschnittswerte der Laborparameter der Gesamtgruppe können der Tabelle 7 entnommen werden. An dieser Stelle soll nur auf auffällige Ergebnisse der Gesamtgruppe sowie herausragende Unterschiede im Vergleich der Subgruppen eingegangen werden.

Frauen und alte Patienten waren im Vergleich zu den anderen Subgruppen anämischer (Hb 8,7 ± 1,1 (m) vs. 8,0 ± 1,1 (w) bzw. 8,7 ± 1,1 (< 60 J.) vs. 8,5 ± 1,2 (60-75 J.) vs. 8,1 ± 1,0 mmol/l (> 75 J.)).

Bei Betrachtung der Entzündungsparameter CRP, Leukozyten und Fibrinogen zeigten sich, besonders unter Berücksichtigung der ermittelten Standardabweichungen, nur marginale Unterschiede. Lediglich bei den Leukozyten fand sich mit  $10,6 \pm 3,7$  Gpt/l eine leicht erhöhte Tendenz bei den jüngeren Patienten. Die Tabelle 10 zeigt die Anteile der Patienten innerhalb der Gesamtgruppe sowie der verschiedenen Subgruppen, welche pathologisch erhöhte Entzündungsparameter aufwiesen. So fand sich bei ca. vier von fünf Patienten ein erhöhtes CRP. Über ein Viertel aller Patienten wies eine Leukozytose auf, wobei der Anteil unter den Jüngeren mit 45,8% mit Abstand am höchsten und unter den Alten mit 18,2% am niedrigsten war. Gut die Hälfte aller Patienten hatte einen erhöhten Serum-Fibrinogenspiegel, wobei der Anteil bei den Männern deutlich höher war als bei den Frauen. Innerhalb der Altersgruppen fanden sich die höchsten Anteile bei den älteren und alten Patienten.

Die mittlere eGFR als Repräsentant der Nierenfunktion der Gesamtgruppe lag mit  $69,2 \pm 25,3$  ml./min./ $1,73\text{m}^2$  KOF bereits im deutlich eingeschränkten Bereich. Hierbei konnte ein geschlechtsspezifischer Unterschied ermittelt werden, der in Anbetracht der Standardabweichungen jedoch nicht signifikant war. So wiesen Frauen mit einer durchschnittlichen eGFR von  $62,5 \pm 23,3$  gegenüber den Männern mit  $71,4 \pm 25,7$  ml./min./ $1,73\text{m}^2$  KOF eine schlechtere Nierenfunktion auf, wobei beide Geschlechter im

Tab. 10 Entzündungsparameter

%	Gesamt	Männer	Frauen	<60 J.	60 – 75 J.	> 75 J.
<b>CRP &gt; 5 mg/l</b>	79,5	80,3	76,9	84,4	78,0	76,5
<b>Leukozyten &gt; 10 Gpt/l</b>	28,1	30,8	20,0	45,8	22,4	18,2
<b>Fibrinogen &gt; 4 g/l</b>	52,9	56,8	42,4	48,6	54,7	54,5

Durchschnitt knapp über der Grenze von  $60$  ml./min./ $1,73\text{m}^2$  KOF bzgl. einer signifikanten Nierenfunktionseinschränkung, jedoch deutlich unterhalb einer normalen Nierenfunktion lagen. Im Altersvergleich zeigte sich eine mit fortschreitendem Alter zunehmende Nierenfunktionseinschränkung, welche bei den alten Patienten die oben genannte Grenze auch unterschritt (eGFR  $51,6 \pm 21,1$  ml./min./ $1,73\text{m}^2$  KOF). Hingegen konnte bei den jüngeren Patienten mit einer eGFR von  $87,4 \pm 24,9$  ml./min./ $1,73\text{m}^2$  KOF eine im Durchschnitt fast normale Nierenfunktion gezeigt werden. Entsprechend der eGFR verhielten sich auch die Kreatinin- und Harnstoffwerte.

Bzgl. der Lipoproteinspiegel konnten nur marginale Unterschiede festgestellt werden. Auffällig war, dass mit steigendem durchschnittlichem LDL auch das HDL anstieg. Diese Beobachtungen waren jedoch nicht signifikant.

#### 4.4. Therapie

##### 4.4.1. Medikamentöse Therapie

Die Tabelle 7 sowie die Abbildungen 26 und 27 zeigen die medikamentöse Versorgung der Patienten im Rahmen ihrer chronischen Herzinsuffizienz.

79,9% der Patienten wurden mit einem ACE-Hemmer behandelt, weitere 7,9% mit einem AT1-Antagonisten.

Dabei erhielten signifikant mehr Männer einen ACE-Hemmer als Frauen (82,5% (m) vs. 72,4% (w)). Bei den

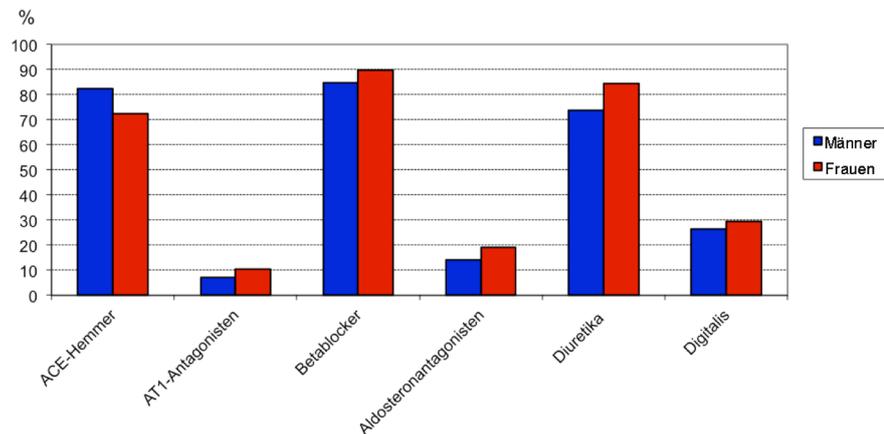


Abb. 26

Herzinsuffizienz-Medikation geschlechtsspezifisch

wenigen Patienten, die

einen AT1-Antagonisten erhielten, lagen die Frauen mit 10,3% leicht vor den Männern mit 7,0%. Im Vergleich der drei Altersgruppen zeigte sich eine mit dem Alter abnehmende Verschreibungshäufigkeit der ACE-Hemmer (83,6% (< 60 J.) vs. 78,8% (60 – 75 J.) vs. 77,3% (> 75 J.)). Bei den AT1-Antagonisten verhielt es sich umgekehrt. So erhielten etwa dreimal so viele ältere (9,6%) und alte Patienten (9,1%) diese Substanzen wie jüngere Patienten (3,3%).

86,0% aller Patienten erhielten einen  $\beta$ -Blocker. Auf diese Substanzgruppe waren anteilig mehr Frauen eingestellt (84,8% (m) vs. 89,7% (w)). Im Vergleich der Altersgruppen zeigte sich ein noch deutlicherer Unterschied. Die prozentuale  $\beta$ -Blocker-Medikation verhielt sich invers zum Lebensalter. So erhielten 91,8% der jüngeren Patienten diese Substanzgruppe im Vergleich zu 84,2% der älteren und 81,8% der alten Patienten.

15,3% der Patienten erhielten einen Aldosteronantagonisten, dabei wurde fast ausschließlich Spironolacton verwendet (Eplerenon wurde in der gesamten Gruppe 1x verordnet). Diese Substanzgruppe wurde den Frauen häufiger verordnet als den Männern (14,0% (m) vs. 19,0% (w)). Außerdem sank der Anteil mit fortschreitendem Alter (18,0% (< 60 J.) vs. 15,1% (60 – 75 J.) vs. 9,1% (> 75 J.)).

Ein großer Anteil der Patienten war diuretisch eingestellt (76,4%). Dabei wurden prozentual deutlich mehr Frauen als Männer mit

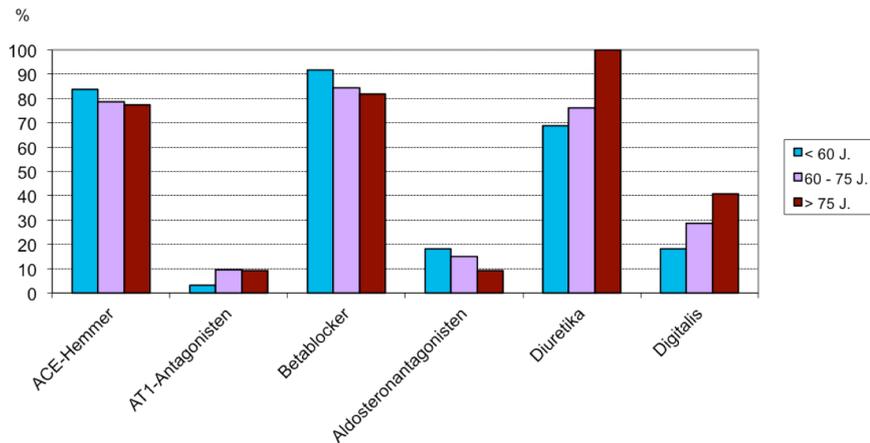


Abb. 27 Herzinsuffizienz-Medikation altersspezifisch

dieser Substanzgruppe behandelt (73,7% (m) vs. 84,5% (w)). Auch hier zeigte sich im Altersvergleich ein hervorstechender Unterschied. Je älter die Patienten waren, desto mehr von ihnen wurden mit einem Diuretikum behandelt. Waren bei den jüngeren Patienten gerade einmal 68,9% diuretisch eingestellt, so waren es bei den älteren 76,0% und bei den alten ganze 100%.

Mehr als ein Viertel der Patienten (27,1%) war digitalisiert worden. Zwischen beiden Geschlechtern zeigte sich nur ein geringfügiger Unterschied (26,3% (m) vs. 29,3% (w)). Ähnlich den Diuretika stieg der Anteil der Patienten, welche digitalisiert worden waren, beinahe linear mit dem Alter an. 18,0% der jüngeren, 28,8% der älteren sowie 40,9% der alten Patienten erhielten Digoxin oder Digitoxin.

Betrachtet man die Anzahl der verordneten Medikamentengruppen bzgl. der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten (=eine Gruppe),  $\beta$ -Blocker, Diuretika, Aldosteronantagonisten, Digitalis), so zeigt sich, dass die Mehrzahl der Patienten von den fünf möglichen Substanzgruppen drei erhielt, wobei der Anteil bei den Frauen sowie den Patienten > 75 Jahre am höchsten war. Nur sehr wenige Patienten kamen mit einem Medikament zurecht und eine ähnlich geringe Anzahl brauchte Medikamente aus allen fünf Gruppen (s. Tab. 11).

Tab. 11 Anzahl der Herzinsuffizienzmedikamente

%	0	1	2	3	4	5
<b>Gesamt</b>	1,7	4,4	23,6	<b>48,0</b>	20,1	2,2
<b>Männer</b>	2,3	4,1	26,3	<b>43,3</b>	21,1	2,9
<b>Frauen</b>	0,0	5,2	15,5	<b>62,1</b>	17,2	0,0
<b>&lt; 60 J.</b>	3,3	3,3	32,8	<b>42,6</b>	14,8	3,3
<b>60 – 75 J.</b>	1,4	5,5	21,9	<b>47,9</b>	21,2	2,1
<b>&gt; 75 J.</b>	0,0	0,0	9,1	<b>63,6</b>	27,3	0,0

Die Tabellen 7 und 12 sowie die Abbildungen 28 und 29 stellen die medikamentöse Versorgung der Patienten bzgl. der koronaren Herzkrankheit dar, welche ihrer chronischen Herzinsuffizienz zugrunde lag.

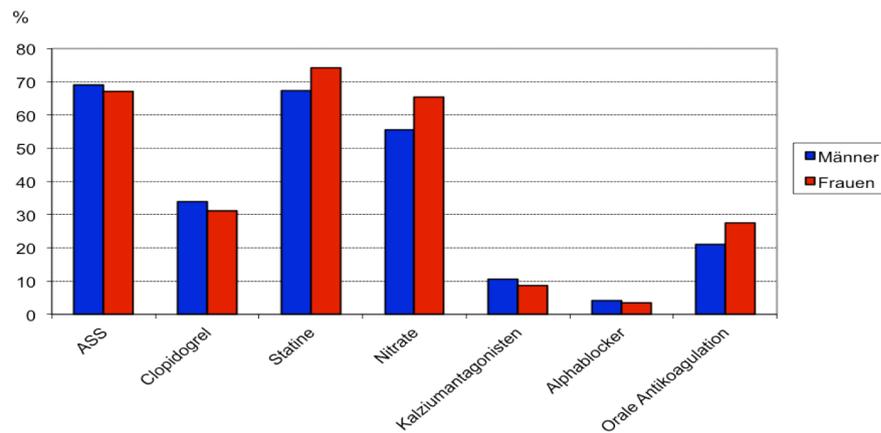


Abb. 28 KHK-Medikation geschlechtsspezifisch

77,7% aller Patienten erhielten zum Entlassungszeitpunkt eine Thrombozytenaggregationshemmung. Dabei bekamen 44,5% ASS allein, 9,2% Clopidogrel allein und 24,0% eine duale Plättchenhemmung bestehend aus einer Kombination beider Substanzen (s. Tab. 12). Bei den Männern fand sich ein etwas höherer Anteil sowohl bei den Verordnungen von ASS als auch von Clopidogrel (jeweils allein verschrieben) (45,0% (m) vs. 43,1% (w) bei ASS bzw. 9,9% (m) vs. 6,9% (w) bei Clopidogrel). Eine duale Plättchenhemmung erhielten die Geschlechter praktisch gleich häufig. Im Vergleich der Altersgruppen fand sich eine deutlich häufigere Anwendung von ASS bei den Patienten < 60 Jahre. Den Patienten > 60 Jahre wurde im Gegensatz dazu Clopidogrel in einem höheren Anteil verschrieben. Jeder fünfte Patient (22,7%) wurde mit Marcumar bzw. einem entsprechenden Medikament oral antikoaguliert. Deutlich mehr Frauen (27,6%) als Männer (21,1%) erhielten

Tab. 12 Thrombozytenaggregationshemmung und orale Antikoagulation

%	Gesamtgruppe	Männer	Frauen	< 60 J.	60 – 75 J.	> 75 J.
<b>Thrombozytenaggregationshemmung</b>	77,7	78,9	74,1	82,0	75,4	81,8
<b>ASS allein</b>	44,5	45,0	43,1	52,5	41,8	40,9
<b>Clopidogrel allein</b>	9,2	9,9	6,9	4,9	10,3	13,6
<b>Duale Plättchenhemmung</b>	24,0	24,0	24,1	24,6	23,3	27,3
<b>Keine TAH, aber OAK</b>	15,7	14,0	20,7	11,5	18,5	9,1
<b>Weder TAH noch OAK</b>	6,6	7,0	5,2	6,6	6,2	9,1

TAH Thrombozytenaggregationshemmung OAK Orale Antikoagulation

ein solches Präparat. In der mittleren Altersgruppe zeigte sich mit 26,7% der größte Anteil gegenüber 14,8% bei den jüngeren und 18,2% bei den alten Patienten. Von den Patienten, die keine Thrombozytenaggregationshemmung erhielten, bekamen 70,6% eine orale Antikoagulation (15,7% aller Patienten). Nur 6,6% aller Patienten wurden weder eine Thrombozytenaggregationshemmung noch eine orale Antikoagulation verordnet, wobei dieser Anteil mit 9,1% unter den Patienten > 75 Jahre am höchsten war.

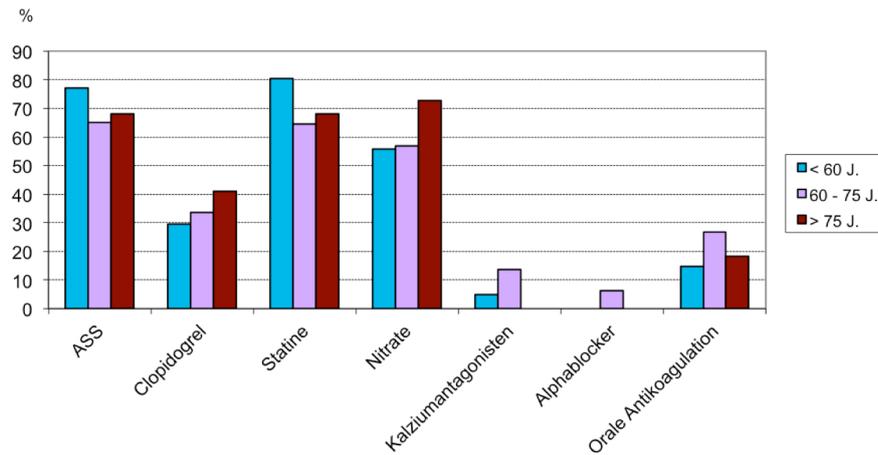


Abb. 29 KHK-Medikation altersspezifisch

69,0% erhielten eine lipidsenkende Statintherapie. Mit 74,1% wurden etwas mehr Frauen als Männer (67,3%) entsprechend behandelt. Im Vergleich der Altersgruppen fiel ein gravierender Unterschied auf. Ein großer Teil der jüngeren Patienten, nämlich 80,3%, erhielt Statine. Bei den älteren Patienten waren es 64,4%, bei den alten 68,2%.

58,1% der Patienten wurden dauerhaft mit Nitraten behandelt. Hier offenbarten sich prägnante Unterschiede sowohl zwischen den Geschlechtern als auch zwischen den drei Altersgruppen. Mehr Frauen als Männer erhielten Nitrate (55,6% (m) vs. 65,5% (w)). Deutlich mehr alte Patienten (72,7%) nahmen Nitrate ein, verglichen mit den älteren und jüngeren Patienten (56,8% bzw. 55,7%).

Nur 10,0% der Patienten erhielten zum Entlassungszeitpunkt einen Kalziumantagonisten. Im Vergleich beider Geschlechter konnte hierbei kein entscheidender Unterschied gesehen werden (10,5% (m) vs. 8,6% (w)). Im Gegensatz dazu fielen bei den Altersgruppen deutliche Unterschiede auf (4,9% (<60 J.) vs. 13,7% (60-75 J.) vs. 0,0% (>75 J.)).

Gerade einmal 3,9% aller Patienten wurden mit einem Alphablocker behandelt. Sie gehörten alle zur mittleren Altersgruppe. Zwischen den Geschlechtern fand sich kein signifikanter Unterschied (4,1% (m) vs. 3,4% (w)).

#### 4.4.2. Interventionelle und chirurgische Maßnahmen

Die Tabellen 7, 8, 9 und 13 zeigen die Behandlungsraten bzgl. interventioneller und chirurgischer Maßnahmen. 45,4% aller Patienten wurden vor oder während des stationären Aufenthaltes per PTCA behandelt. Der größere Anteil dieser Patienten war nach Abschluss des entsprechenden Aufenthaltes mit mindestens einem Stent versorgt worden (35,8% aller Patienten). Dabei wurden mehr Frauen per PTCA therapiert (43,3% (m) vs. 51,7% (w)) und infolgedessen auch mit mindestens einem Stent versorgt (32,2% (m) vs. 46,6% (w)). Im Vergleich der Altersgruppen fiel die mittlere Altersgruppe mit einem deutlich geringeren Anteil

sowohl an PTCA-Untersuchungen (52,5% (< 60 J.) vs. 42,5% (60 – 75 J.) vs. 45,5% (> 75 J.), als auch an gelegten Stents auf (44,3% (< 60 J.) vs. 31,5% (60-75 J.) vs. 40,9% (> 75 J.)).

Nur wenige Patienten waren lysiert worden (6,6%). Die meisten davon waren jüngere Männer. Nur 1,7% aller Frauen hatten eine Lysetherapie durchlaufen, bei den Männern waren es 8,2%. 9,8% der jüngeren Patienten waren im Vergleich zu 6,2% der älteren Patienten lysiert worden. Von den Patienten > 75 Jahre hatte kein einziger eine entsprechende Therapie erhalten.

Ein Fünftel aller Patienten hatte sich einer koronaren Bypass-Operation unterzogen (20,5%). Bei den Männern war es mit 21,6% prozentual etwas mehr als bei den Frauen (17,2%). Im Vergleich der Altersgruppen fanden sich deutlichere Unterschiede. 13,1% der jüngeren Patienten hatten mindestens einen koronaren Bypass erhalten, wohingegen fast doppelt so viele ältere Patienten (24,0%) und ca. ein Drittel mehr alte Patienten (18,2%) entsprechend versorgt worden waren.

21,0% der Patienten hatten einen Schrittmacher bzw. einen ICD implantiert bekommen. Auch hierbei war der Anteil bei den Männern etwas höher als bei den Frauen (22,2% (m) vs. 17,2% (w)). Bei den Altersgruppen offenbarten sich hingegen nur marginale Unterschiede (23,0% (< 60 J.) vs. 19,9% (60-75 J.) vs. 22,7% (> 75 J.)).

Von den Patienten mit einer Ejektionsfraktion < 35% waren bis zum Entlassungszeitpunkt 17,4% mit einem ICD versorgt worden, wobei der Anteil unter den Männern mit 19,7% deutlich höher war als unter den Frauen mit 9,5%. Außerdem zeigte sich hierbei ein Überwiegen der jüngeren Patienten. So hatten 37,5% der Patienten < 60 Jahre mit einer Ejektionsfraktion < 35% einen ICD erhalten, bei den Patienten zwischen 60 und 75 Jahre waren es 10,7%, bei den Patienten > 75 Jahre 8,3% (s. Tab. 13).

Tab. 13 ICD-Implantationen bei Patienten mit einer EF < 35%

%	ICD bei EF < 35%
<b>Gesamt</b>	17,4
<b>Männer</b>	19,7
<b>Frauen</b>	9,5
<b>&lt; 60 J.</b>	37,5
<b>60 – 75 J.</b>	10,7
<b>&gt; 75 J.</b>	8,3

ICD Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator EF Ejektionsfraktion

## 5. Diskussion

Nach Auswertung der Daten des Herzinsuffizienz-Registers am Universitätsklinikum Halle kann ein repräsentatives Bild einer regionalen Patientengruppe gezeichnet werden. Auf dieser Grundlage wird der Vergleich sowohl mit nationalen und internationalen Studien als auch der aktuellen Literatur ermöglicht und die Bedeutung der Resultate sowie die daraus zu ziehenden Konsequenzen eingeschätzt bzw. erläutert.

### 5.1. Beurteilung der Ergebnisse und deren Bedeutung

Die chronisch ischämische Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung von herausragender Bedeutung für den praktizierenden Arzt in Deutschland. So war im Jahr 2006 die Diagnosegruppe „Herzinsuffizienz“ (nach ICD-10 „I50“) erstmals der häufigste Einweisungsgrund überhaupt (Neumann et al., 2009). Darüber hinaus steht die chronisch ischämische Herzinsuffizienz mit 8,3% an erster Stelle der Todesursachenstatistik in diesem Land (Statistisches Bundesamt, 2012b). Das Lebenszeitrisiko, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken, liegt im Alter von 55 Jahren bei 30,2% (Bleumink et al., 2004). Dabei hat diese Erkrankung nicht nur eine außergewöhnliche Stellung im medizinischen Zusammenhang inne, sondern ist mit geschätzten jährlichen Behandlungskosten von ca. 2,9 Milliarden Euro auch ökonomisch betrachtet von höchster Relevanz. Ihre Bedeutung wird in den kommenden Jahrzehnten aufgrund der demographischen Entwicklung weiter zunehmen. Bis zum Jahr 2050, so aktuelle Schätzungen, werden sich die Fallzahlen der Über-80-Jährigen mit Herzinsuffizienz von aktuell 141 000 auf 353 000 mehr als verdoppelt haben. Hierbei kommt Sachsen-Anhalt und damit auch Halle eine besondere Bedeutung zu. So lagen die Fallzahlen pro 100.000 Einwohner im Jahr 2006 für die Diagnose „Herzinsuffizienz“ in diesem Bundesland um ca. ein Drittel über denen des Bundesdurchschnitts (Neumann et al., 2009). Da für Sachsen-Anhalt ein Bevölkerungsschwund, verbunden mit einer deutlichen Alterung der Gesellschaft, in den nächsten Jahrzehnten prognostiziert wird, wird die Bedeutung der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz speziell in diesem Bundesland ohne Frage weiter zunehmen (Statistisches Bundesamt, 2010). Vor diesem Hintergrund sollen die im Folgenden erörterten Ergebnisse der vorliegenden Studie die Grundlage für individuellere und damit effektivere Therapieausrichtungen speziell in Sachsen-Anhalt legen.

In diese Studie wurden retrospektiv 449 Patienten eingeschlossen, welche zwischen dem 01.12.1995 und dem 31.05.2007 in der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle aufgrund einer chronisch ischämischen Herzinsuffizienz behandelt wurden. Diese wurden für die Analysen nach dem Geschlecht und in drei Altersgruppen (< 60 J., 60-75 J., > 75 J.) aufgeteilt.

Das Durchschnittsalter lag bei  $64,6 \pm 10,1$  Jahren und damit deutlich unter dem europäischen Durchschnitt von 75 Jahren bei Herzinsuffizienz-Patienten (Dickstein et al., 2008). Dabei war

der größte Teil der Patienten zwischen 60 und 75 Jahre alt (62,9%). Über ein Viertel der Patienten (26,2%) war jedoch jünger als 60 Jahre, d.h., dass ein nicht unerheblicher Anteil im grundsätzlich arbeitsfähigen Alter betroffen war. Wenn man bedenkt, dass 0,3-2,0% der Europäer an einer Herzinsuffizienz leiden, so lässt sich erahnen, welche sowohl volkswirtschaftliche als auch sozialpolitische Bedeutung diesem Krankheitskomplex und damit auch der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz zukommt (Cowie et al., 1997). Die zugrunde liegenden kardiovaskulären Erkrankungen sind in den USA jedes Jahr für mehr Todesfälle verantwortlich, als maligne Neoplasien, COPD und Unfälle zusammen (Lloyd-Jones et al., 2010).

Der Anteil der Männer überwog mit 73,8% deutlich. Allerdings nahm der Anteil der Frauen mit steigendem Alter konstant zu von 15,3% bei den < 60 – jährigen hin zu 36,7% in der ältesten Subgruppe. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zur generellen Annahme, dass Männer im Rahmen dieser Erkrankung zwar in den jüngeren Patientengruppen überwiegen, sich das Geschlechterverhältnis zum höheren Alter hin jedoch ausgleicht (Dickstein et al., 2008). Die Frauen waren bei Diagnosestellung älter als die Männer ( $65,5 \pm 10,2$  (m) vs.  $66,1 \pm 8,9$  J.(w);  $p < 0,0061$ ) (s. Abb. 5). Dies passt zu der Annahme, dass Frauen aufgrund ihrer biologischen Voraussetzungen später an einer relevanten koronaren Herzkrankheit erkranken als Männer (Grundy et al., 1998).

Welche überragende Bedeutung prinzipiell beeinflussbaren Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten speziell in Halle zukommt, soll im Folgenden erläutert werden. Der Risikofaktor mit der mit Abstand höchsten Prävalenz innerhalb der Studiengruppe war mit 74,0% die arterielle Hypertonie. Sie lag damit beträchtlich häufiger vor, als in den aktuellen deutschen Leitlinien für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz angegeben (35 - 58%) (Hoppe et al., 2005; Bundesärztekammer et al., 2009). Ebenso wies die untersuchte Gruppe in Bezug auf den Diabetes mellitus mit 43,3% eine beträchtlich höhere Prävalenz auf, als von der Bundesärztekammer (32%) sowie von der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (20 – 30%) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz genannt (Dickstein et al., 2008; Bundesärztekammer et al., 2009). Bzgl. der Adipositas (26,8%) sowie der Dyslipidämie (41,1%) näherten sich die Hallenser Patienten den Angaben der Bundesärztekammer an (25% bzw. 47%) (Bundesärztekammer et al., 2009). Einzig die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz lag mit 24,2% in Halle deutlich unter den in der Literatur angegebenen Werten. So nannte die Bundesärztekammer einen Anteil von 52%, eine amerikanische Studie gab eine Prävalenz von 45% bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz an (Ahmed et al., 2007; Bundesärztekammer et al., 2009).

Der überwiegende Teil der Patienten wies eine schwere chronische Herzinsuffizienz NYHA-Grad III auf (51,1%) und litt unter einer koronaren 3-Gefäßerkrankung (66,7%). Dabei konnte

ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der betroffenen Koronargefäße und der symptomatischen Ausprägung der Erkrankung (i.S. des NYHA-Grads) aufgezeigt werden.

Der mit Abstand häufigste Einweisungsgrund war ein akutes Koronarsyndrom (45,9%), an zweiter Stelle folgte die Dyspnoe (32,9%). Der größte Teil der Patienten hatte bereits einen klinisch nachgewiesenen Myokardinfarkt erlitten (80,2%), wobei dieser Anteil mit fortschreitendem Alter bemerkenswerterweise abnahm. Von den wenigen, bei denen trotz koronarangiographisch nachgewiesenen relevanten Koronarstenosen kein klinisch evidenter Myokardinfarkt aufgetreten war, wiesen trotzdem ca. ein Viertel bis zur Hälfte der Patienten typische EKG-Zeichen einer zurückliegenden Myokardischämie auf.

Bei einem sehr großen Teil der Patienten konnten im Langzeit-EKG ventrikuläre Arrhythmien nachgewiesen werden. So fanden sich ventrikuläre extrasystolische Salven bei 33,0% aller Patienten mit einem deutlich erhöhten Anteil bei den Männern. Dieser Umstand ist insoweit von Interesse, als ca. die Hälfte der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nicht an einem Pumpversagen stirbt, sondern an einer akuten Exazerbation aufgrund ventrikulärer Arrhythmien (sog. „plötzlicher Herztod“) (Dickstein et al., 2008).

Tachykardien können im Rahmen einer chronisch ischämischen Herzinsuffizienz als Symptom der fortgeschrittenen Erkrankung (als Versuch, die kardiale Auswurfleistung aufrechtzuerhalten) oder gar einer Dekompensation gewertet werden (Bundesärztekammer et al., 2009). Die vorliegenden Daten belegen diese Annahme. So nahm der Anteil der normofrequenten Patienten innerhalb der analysierten Gruppe mit zunehmender Schwere der Erkrankung ab, während der Anteil der tachykarden Patienten zunahm.

Zwischen dem Cardiac Power Index als objektivem Maß der Herzleistung und dem NYHA-Grad als subjektivem Maß der Belastbarkeit des Patienten konnte ein Zusammenhang gezeigt werden. Dies war insoweit von Interesse, als zwischen dem NYHA-Grad und der Ejektionsfraktion keine eindeutige Korrelation besteht (Dickstein et al., 2008).

Ein Großteil der Patienten wurde konservativ mit mindestens einem von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie empfohlenen Wirkstoff zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz versorgt (Hoppe et al., 2005). So erhielten 87,8% einen ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten, 86,0% Betablocker und 76,4% mindestens eine diuretisch wirkende Substanz. 15,3% bekamen einen Aldosteronantagonisten als Supplementierung bei höheren NYHA-Graden. Ein Großteil der Patienten war bezüglich der zugrunde liegenden koronaren Herzkrankheit mit mindestens einer thrombozytenaggregationshemmenden Substanz eingestellt worden (77,7%), dabei erhielt ca. ein Viertel der Patienten (24,0%) eine duale Plättchenhemmung bestehend aus ASS und Clopidogrel. Von den Patienten, die keine Thrombozytenaggregationshemmung verschrieben bekommen hatten, waren 70,6% auf eine orale Antikoagulation eingestellt. 6,6% aller Patienten erhielten weder eine Thrombozytenaggregationshemmung noch eine orale Antikoagulation.

Im Vergleich zur klassischen aortokoronaren Bypass-Operation, mit welcher 20,5% der Patienten behandelt worden waren, waren mehr als doppelt so viele per PTCA interventionell versorgt worden (45,4%). Von letzteren hatte wiederum der überwiegende Teil mindestens einen koronaren Stent erhalten (35,8% aller Patienten). 17,4% der Patienten mit einer Ejektionsfraktion < 35% waren mit einem ICD versorgt worden.

Zusammenfassend stellten sich die Hallenser Patienten als sehr jung und mit einer hohen Prävalenz äußerst relevanter Nebendiagnosen wie der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus dar. Ca. einem Drittel der Patienten konnte mit der Aufzeichnung ventrikulärer extrasystolischer Salven eine hohe Gefährdung für den plötzlichen Herztod nachgewiesen werden, wobei sich dies in der Rate an ICD-Implantationen bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion < 35 % nur unzureichend widerspiegelte. Die Annahme, dass eine Tachykardie als ein möglicher Ausdruck einer fortgeschrittenen bzw. dekompensierten Erkrankung gewertet werden könnte, konnte untermauert werden. Bzgl. der konservativen Therapien fanden sich hohe Behandlungsraten bei den First-Line-Substanzgruppen, jedoch eine sehr niedrige Aldosteronantagonisten-Behandlungsrate, gerade, wenn bedacht wird, dass sich über die Hälfte der Patienten im NYHA-Stadium III befand. Wurde der interventionelle bzw. operative Behandlungspfad beschritten, so unterzogen sich die Patienten am häufigsten einer PTCA.

## 5.2. Beeinflusst das Geschlecht die Therapie der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz?

Die verschiedenen Behandlungsstrategien in Abhängigkeit vom Geschlecht innerhalb der untersuchten Patientengruppe sind aufgrund einer ähnlichen Verteilung der Schweregrade der Erkrankung (gemessen anhand des NYHA-Grads sowie der Ejektionsfraktion) für einen Vergleich geeignet. Auch bzgl. der Häufigkeiten der Einweisungsgründe unterschieden sich Männer und Frauen nicht beträchtlich. Allerdings differierten die Geschlechter in manchen relevanten die Behandlung beeinflussenden Punkten. So war der Anteil der Diabetiker und der Adipösen unter den Frauen höher, während Männer häufiger eine Dyslipidämie sowie eine chronische Niereninsuffizienz aufwiesen.

Frauen wurden deutlich seltener ACE-Hemmer verschrieben. Die einzige Erklärung, die hierfür akzeptabel erscheinen würde, nämlich ein höherer Anteil an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz innerhalb dieser Subgruppe, greift nicht. Unter den Männern war der Anteil der Patienten mit dieser Komorbidität deutlich höher (s.o.). Diese Benachteiligung der Frauen ist überdenkenswert, gerade weil für diese Substanzklasse deutliche lebensverlängernde Effekte nachgewiesen wurden. So konnte z.B. die SOLVD-Studie für Enalapril eine relative Risikoreduktion bzgl. der Gesamtmortalität von 16% nachweisen (The SOLVD Investigators, 1991).

Im Gegensatz dazu erhielten Frauen wesentlich öfter die symptombeeinflussenden Substanzgruppen Diuretika und Nitrate; eine mögliche Konsequenz aus der Tatsache, dass diese Patientengruppe bedeutend häufiger die Kardinalsymptome der chronischen Herzinsuffizienz (Nykturie, Ödeme, Orthopnoe, Gewichtszunahme) aufwies als die männliche Vergleichsgruppe. Frauen und Männer unterschieden sich nicht wesentlich in der Häufigkeit der absoluten Arrhythmie, jedoch wurden Frauen häufiger Vitamin-K-Antagonisten verordnet. Hierfür müssen andere, nicht analysierte, Erkrankungen (zurückliegende tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien, Herzklappen-OPs etc.) als mögliche Erklärung bemüht werden.

Männer erhielten deutlich seltener Statine, obwohl bei ihnen beinahe dreimal so häufig eine Dyslipidämie nachgewiesen werden konnte. Dies ist bedenklich, da die positiven Effekte dieser Substanzklasse in mehreren Studien belegt wurden (Hippisley-Cox und Coupland, 2006; Kjeksus et al., 2007). So konnte u.a. eine 30%-ige relative Risikoreduktion für den primären Endpunkt aus Tod, akutem nicht-letalem Myokardinfarkt und nicht-letalem Schlaganfall für Patienten mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz durch den Einsatz von Statinen nachgewiesen werden (Ray et al., 2005).

Auch bzgl. der Betablocker zeigte sich eine unzureichende Versorgung des männlichen Geschlechts. Hierfür kann keine zufriedenstellende Erklärung gefunden werden. Diese Substanzgruppe hat sich in mehreren RCT's zur Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz bewährt und sollte jedem Patienten im stabilen Zustand spätestens ab dem NYHA-Stadium II aufgrund ihrer lebensverlängernden Wirkung verordnet werden (Packer et al., 1996, 2001; Hjalmarson et al., 2000; Hoppe et al., 2005; Dickstein et al., 2008; Bundesärztekammer et al., 2009).

Ebenso lagen die Männer bzgl. der Verordnungshäufigkeit von Aldosteronantagonisten deutlich hinter den Frauen. Da sich die Geschlechter bzgl. der Schweregrade nur unwesentlich unterschieden, könnte die höhere Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz eine plausible Erklärung für diesen Unterschied sein.

Bei den Männern konnten wesentlich häufiger ventrikuläre Arrhythmien nachgewiesen werden als bei den Frauen. Trotzdem unterschieden sich die Behandlungsraten der Gesamtgruppen bzgl. der PM-/ICD-Implantationen nur geringfügig zwischen den Geschlechtern. Allein bei der Betrachtung der Patienten mit einer Ejektionsfraktion  $< 35\%$  zeigte sich eine deutliche Differenz in Bezug auf die relative Anzahl der ICD-Implantationen mit einem mehr als doppelt so hohen Anteil unter den Männern (19,7% (m) vs. 9,5% (w)). Diesen Ergebnissen sollte man besondere Beachtung schenken, da, wie bereits erwähnt, der plötzliche Herztod, ausgelöst u.a. durch solche Ereignisse, die Haupttodesursache bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz darstellt und durch bestimmte prophylaktische Maßnahmen in seiner Inzidenz deutlich gesenkt werden kann. So wies die SCD-HeF-Studie eine relative Mortalitätsrisikoreduktion von 23%

durch eine prophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz nach (Bardy et al., 2005).

Somit konnten Unterschiede in den Therapie-Regimen der beiden Geschlechter herausgearbeitet werden. Die Indikationsstellung zur ACE-Hemmer- (bei Unverträglichkeit alternativ AT1-Antagonisten-)Therapie bei Frauen sowie zur Statin- und Betablocker-Therapie bei Männern mit einer chronisch ischämischen Herzinsuffizienz in Halle sollte aufgrund dessen einer eingehenden Überprüfung unterzogen werden ebenso wie die Indikationsstellung zur ICD-Versorgung bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion  $< 35\%$ , hierbei den Fokus v.a. auf das weibliche Geschlecht legend.

### 5.3. Die chronisch ischämische Herzinsuffizienz und das Alter

Die chronisch ischämische Herzinsuffizienz ist, wie bereits erläutert, eine Erkrankung vorrangig des höheren Lebensalters. Dabei wurde innerhalb der Studiengruppe der Anteil derjenigen mit einem in der Anamnese klinisch nachgewiesenen Myokardinfarkt mit fortschreitendem Alter kleiner. Außerdem zeigten sich bei dieser Subgruppe EKG-Zeichen einer (stummen) Myokardischämie mit zunehmendem Lebensalter seltener. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass sowohl relevante, klinisch evidente Myokardischämien die Prognose der Patienten mit chronisch ischämischer Herzinsuffizienz negativ beeinflussen wie auch entsprechende stumme Ereignisse geringeren Ausmaßes.

Außerdem unterschieden sich die Altersgruppen bzgl. ihrer Haupteinweisungsgründe. Bei den Patienten  $< 75$  Jahre zeigten sich häufiger pektanginöse Beschwerden (47,5% ( $< 60$  J.) bzw. 45,9% (60 – 75 J.)), bei den Patienten  $> 75$  Jahre war die Dyspnoe das Hauptsymptom mit herausragender Bedeutung (50,0%).

Mit fortschreitendem Lebensalter kam es zu einer Zunahme der nachgewiesenen ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolien (mit Ausnahme ventrikulärer Salven), welche sich jedoch nicht in der ICD-Versorgung widerspiegelte. So waren 37,5% der jüngeren Patienten mit einer Ejektionsfraktion  $< 35\%$  mit einem ICD versorgt worden, während es nur 10,7% der Patienten zwischen 60 und 75 Jahre sowie 8,3% der Patienten  $> 75$  Jahre waren. Dieser Tatsache sollte v.a. im primär- wie auch sekundärprophylaktischen Sinn in Bezug auf die Senkung der Inzidenz des plötzlichen Herztods Beachtung geschenkt werden.

Die drei Alterssubgruppen unterschieden sich in einigen weiteren relevanten Punkten. Die Frage, ob diese Unterschiede die Behandlung beeinflussten, soll im Folgenden beantwortet werden.

Der Anteil der Patienten, die einen ACE-Hemmer oder einen AT1-Antagonisten erhielten, lag relativ konstant über alle drei Altersgruppen hinweg bei über 86% (86,9% ( $< 60$  J.) vs. 88,4% (60 – 75 J.) vs. 86,4% ( $> 75$  J.)), ungeachtet der Tatsache, dass eine chronische Niereninsuffizienz erwartungsgemäß häufiger bei den Patienten  $> 75$  Jahre anzutreffen war.

Dies ist sehr erfreulich, da den ACE-Hemmern in mehreren RCTs eine lebensverlängernde Wirkung nachgewiesen werden konnte (The SOLVD Investigators, 1991; Kober et al., 1995; Rosendorff et al., 2007; Bundesärztekammer et al., 2009). So zeigte z.B. die SAVE-Studie für Captopril eine relative Mortalitätsrisikoreduktion von 21% (Pfeffer et al., 1992). Die TRACE-Studie konnte speziell bei ischämischer Herzinsuffizienz durch die Anwendung von ACE-Hemmern eine relative Mortalitätsrisikoreduktion von 22% erreichen, die AIRE-Studie fand sogar eine relative Mortalitätsrisikoreduktion von 27% bei Verabreichung von ACE-Hemmern unmittelbar nach einem Myokardinfarkt (Kober et al., 1995; Rosendorff et al., 2007).

Patienten über 75 Jahre erhielten jedoch bedeutend seltener Aldosteronantagonisten als die jüngeren, obwohl mit fortschreitendem Alter die Schweregrade der Erkrankung (gemessen anhand der NYHA-Grade und Ejektionsfraktionen) anstiegen. Eine Erklärung hierfür könnte (ähnlich den Männern) in der zunehmenden Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz mit progredientem Alter gesucht werden.

Den Patienten über 75 Jahre wurden deutlich häufiger die symptombeeinflussenden Substanzgruppen (Diuretika, Nitrate) verordnet als den jüngeren. Sie hatten, ähnlich den Frauen, die Kardinalsymptome der chronischen Herzinsuffizienz (Nykturie, Ödeme, Orthopnoe) bedeutend öfter gezeigt als die jüngeren Patienten und wiesen höhere Schweregrade auf als die Patienten < 75 Jahre.

Obwohl mit fortschreitendem Alter die Prävalenz der absoluten Arrhythmie deutlich zunahm, erhielten nicht die Patienten > 75 Jahre am häufigsten Vitamin-K-Antagonisten, sondern diejenigen zwischen 60 und 75. Hierfür müssen, ähnlich wie bei den Frauen, andere, nicht analysierte Gründe vorgelegen haben.

Patienten > 60 Jahre erhielten Betablocker bedeutend seltener als die jüngeren. Überzeugende Gründe können dafür nicht gefunden werden. Betablocker gehören auch bei den älteren Patienten aufgrund ihrer mehrfach nachgewiesenen lebensverlängernden Wirkung bei chronischer Herzinsuffizienz ab dem NYHA-Stadium II im stabilen Zustand ins Therapieregime, bei vorliegender arterieller Hypertonie sogar bereits ab NYHA I (Bundesärztekammer et al., 2009). So konnte für Carvedilol eine relative Mortalitätsrisikoreduktion von 35% bei Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden (Packer et al., 2001). Die MERIT-HF-Studie musste gar aufgrund einer ausgeprägten relativen Mortalitätsreduktion von 34% unter Verwendung von Metoprolol gegenüber der Placebo-Gruppe abgebrochen werden (Rosendorff et al., 2007). Die SENIORS-Studie konnte diesen positiven Effekt bei der Anwendung von Nebivolol speziell für Patienten über 70 Jahre bestätigen und damit Bedenken bzgl. der Anwendung dieser Substanzgruppe bei älteren Patienten zerstreuen (Flather et al., 2005).

Patienten > 60 Jahre erhielten bedeutend seltener Statine als die jüngeren. Erklärungen hierfür könnten einerseits in einer geringeren Prävalenz der Dyslipidämie in dieser Subgruppe,

andererseits in der Sorge um mögliche Nebenwirkungen (gerade bei zunehmender Anzahl an Komorbiditäten und Komedikationen) mit steigendem Alter gesucht werden.

Patienten < 60 Jahre erhielten häufiger ASS als thrombozytenaggregationshemmende Substanz im Vergleich zu den anderen Altersgruppen. Im Gegensatz dazu wurde den Patienten > 60 Jahre Clopidogrel in einem höheren Anteil verordnet. Eine denkbare Erklärung für diese Unterschiede ist eine bessere, v.a. gastrointestinale Verträglichkeit von Clopidogrel bei den älteren Patienten. Die Patienten > 75 Jahre erhielten von allen Subgruppen am häufigsten weder eine Thrombozytenaggregationshemmung noch eine orale Antikoagulation. Dies stellt im Zusammenhang mit einer chronisch ischämischen Herzinsuffizienz eine, unter Berücksichtigung des erhöhten Blutungsrisikos unter Antikoagulation, v.a. bei mit steigendem Alter zunehmender Sturzneigung, grundsätzlich überdenkenswerte Situation dar.

Bzgl. der interventionellen und operativen Therapien konnte eine gewisse Altersabhängigkeit gezeigt werden. So wurden die Patienten < 60 Jahre etwas häufiger per PTCA (und in der Konsequenz auch per Stent-Implantation) behandelt als die älteren, welche sich wiederum öfter mindestens einer ACVB-OP unterzogen hatten. Darüber hinaus wurden Patienten < 60 Jahre mit einer Ejektionsfraktion < 35 % bedeutend häufiger mit einem ICD versorgt als solche > 60 Jahre mit der gleichen Voraussetzung.

Eine gewisse Altersabhängigkeit der Therapie-Regime konnte somit ermittelt werden, wobei versucht wurde, mögliche Confounder (u.a. unterschiedliche Prävalenzen bestimmter Komorbiditäten) zu berücksichtigen. Aufgrund dessen sollten bei Patienten mit einer chronisch ischämischen Herzinsuffizienz in Halle > 60 Jahre die Indikationsstellungen bzgl. der Betablocker- und der Statintherapie einer Überprüfung unterzogen werden ebenso wie die Verordnungshäufigkeiten von Antikoagulantien bei Patienten > 75 Jahre (unter Berücksichtigung des erhöhten Blutungsrisikos in dieser Subgruppe). Patienten > 60 Jahre und einer Ejektionsfraktion < 35 % bedürfen einer strengen Evaluation bzgl. einer ICD-Versorgung, um der grundsätzlich hohen Rate an ventrikulären Arrhythmien gerecht zu werden.

#### 5.4. Studienvergleich der Ergebnisse

Um die Charakteristika der Hallenser Patientengruppe in ihrer besonderen regionalen Bedeutung werten zu können, werden sie an dieser Stelle mit den Ergebnissen anderer Bevölkerungsstudien verglichen. So sollen Besonderheiten, z.B. in Bezug auf vorliegende Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten und angewandte Therapien, in Sachsen-Anhalt herausgearbeitet werden.

Einen Vergleich zwischen den alten und den neuen Bundesländern ermöglicht das „Interdisziplinäre Netzwerk Herzinsuffizienz“ (INH). Es erfasste 1054 Patienten mit den Diagnosen „systolische und nichtsystolische Herzinsuffizienz“ (jeder Ätiologie), die zwischen

Juni 2002 und Dezember 2003 in der Würzburger Universitätsklinik vorstellig geworden waren (Zentgraf, 2007).

Einen innereuropäischen Vergleich erlaubt die Euro Heart Failure Survey II (EHFS II). Sie schloss 3580 europäische Patienten von Oktober 2004 bis August 2005 ein, welche

aufgrund einer akut dekompensierten (65% der Patienten) oder einer neu aufgetretenen Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden. Neben der koronaren Herzkrankheit wurden dabei auch hypertensive Krisen und Vorhofflimmern als die drei häufigsten zugrunde liegenden Ursachen gefunden (Nieminen et al., 2006).

Einen interkontinentalen Vergleich erlaubt die MetS-CHF-Studie aus Japan. Diese Studie schloss 3603 japanische Patienten zwischen September 2006 und Dezember 2008 ein, welche aufgrund einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden. Auch hier wurden nicht ausschließlich Patienten mit ischämisch bedingter Herzinsuffizienz betrachtet. (Miura et al., 2010).

Zu beachten ist, dass sowohl das INH als auch die EHFS II sowie die MetS-CHF-Studie nicht deckungsgleich in den analysierten Patientencharakteristika mit der vorliegenden Arbeit sind. Daher können manche Vergleiche nicht mit allen drei Studien gezogen werden. Außerdem unterscheidet sich auch die Art der Ergebnispräsentation. So können geschlechtsspezifische Charakteristika nur mit dem INH und der MetS-CHF-Studie verglichen werden, da nur diese nach Geschlechtern getrennte Ergebnisse anbieten. Ein Vergleich mit den verschiedenen Altersgruppen dieser Studie ist gar nicht möglich. Zwar wurden innerhalb des INH die Ergebnisse auch nach Alter getrennt analysiert, allerdings wurden dort nur zwei Altersgruppen mit einem anderen Cut-Off gewählt (> oder < 72 Jahre) (Zentgraf, 2007). Dies verhindert einen direkten Vergleich.

**Alter und Geschlechterverhältnis:** In Halle waren die Patienten im Vergleich aller vier Studienpopulationen am jüngsten (s. Tab. 14). Dies trifft auf beide Geschlechter zu, wobei die Frauen mit einem Altersunterschied von 5,0 bis 10,2 Jahren besonders herausragen.

In der Hallenser Patientengruppe war der Anteil der Männer im Studienvergleich mit 73,8% mit

Tab. 14 Alter der Patienten im Studienvergleich (Nieminen et al., 2006; Zentgraf, 2007; Miura et al., 2010)

Alter (Jahre)	UKH	INH	EHFS II	MetS-CHF
Gesamt	64,6 ±10,1	70,7	69,9 ±12,5	
Männer	65,5 ±10,2	70,9	67,8 ±12,4	67,9 ±0,2
Frauen	66,1 ±8,9	76,3	73,1 ±12,0	71,1 ±0,4

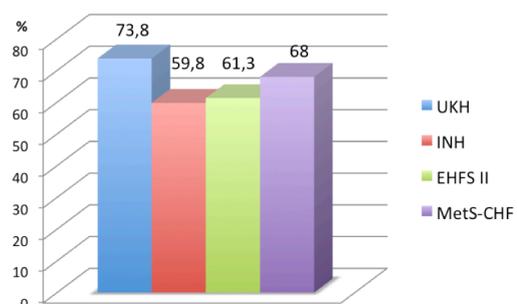


Abb. 30 Anteil der Männer im Studienvergleich (Nieminen et al., 2006; Zentgraf, 2007; Miura et al., 2010)

Abstand am höchsten (s. Abb. 30) (Nieminen et al., 2006; Zentgraf, 2007; Miura et al., 2010).

**Ausprägung der Herzinsuffizienz:** Im Vergleich der NYHA-Grade fand sich zwischen den deutschen Gesamtstudienpopulationen (UKH und INH) kein entscheidender Unterschied (s. Tab. 15). In Halle wurden 59,8% der Patienten den NYHA-Graden III und IV zugeordnet, in Würzburg waren es 57,1%. In Japan hingegen befand sich der größte Teil der Patienten im NYHA-Stadium II (68,9 bzw. 70,9%). Außerdem lässt sich ein Unterschied zwischen den Geschlechtern feststellen. Während sowohl in der Würzburger als auch in der japanischen Studie in den höheren NYHA-Graden anteilig mehr Frauen zu finden waren, zeigten sich in der Hallenser Gruppe im Vergleich der Geschlechter nur marginale Unterschiede, und zwar in allen NYHA-Graden (Zentgraf, 2007; Miura et al., 2010).

Bei Betrachtung der EF als objektives Maß lässt sich erkennen, dass die Hallenser Patientengruppe mit einem Mittelwert von 36,0% im Studienvergleich am beeinträchtigtsten war. Interessanterweise fand sich bei den Würzburger Patienten wieder ein deutlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern, der in Halle nicht zutage trat, und, im Gegensatz zum NYHA-Grad, zu Gunsten der Frauen ausfiel (Zentgraf, 2007). Dies bestätigt die zuvor genannte Annahme, dass der NYHA-Grad und die EF nur sehr eingeschränkt miteinander korrelieren. Im europäischen Vergleich wich die mittlere EF mit 38% in der EHFS II nur geringfügig vom Hallenser Mittelwert ab. Erst

Tab. 15 Kardiologische Charakteristika im Studienvergleich (Nieminen et al., 2006; Zentgraf, 2007; Miura et al., 2010)

	UKH	INH	EHFS II	MetS-CHF
<b>NYHA (%)</b>				
I	<b>6,1</b>	<b>14,3</b>		
Männer	5,8	17,1		20,0
Frauen	6,9	10,1		11,6
II	<b>34,2</b>	<b>28,7</b>		
Männer	34,1	31,1		68,9
Frauen	34,5	25,0		70,9
III	<b>51,1</b>	<b>41,6</b>		
Männer	52,0	36,5		10,1
Frauen	48,3	49,1		16,3
IV	<b>8,7</b>	<b>15,5</b>		
Männer	8,1	15,2		1,0
Frauen	10,3	15,8		1,2
<b>EF (%)</b>				
∅	<b>36,0</b>	<b>40,0</b>	<b>38</b>	
Männer	35,8	39,6		54,4 ±0,3
Frauen	36,0	46,0		59,5 ±0,5
< 30 %	<b>27,3</b>		<b>29,9</b>	
Männer	27,7			
Frauen	26,0			
30 - 45 %	<b>58,4</b>		<b>35,8</b>	
Männer	56,6			
Frauen	64,0			
> 45 %	<b>14,3</b>		<b>34,3</b>	
Männer	15,7			
Frauen	10,0			
<b>HF (min<sup>-1</sup>)</b>	<b>82,7 ±20,4</b>		<b>95 ±19</b>	
Männer	82,7 ±21,3			71,8 ±0,3
Frauen	82,5 ±17,5			74,7 ±0,4
<b>RR (mmHg)</b>				
RR syst.	<b>127,2 ±23,5</b>		<b>135 ±25</b>	
Männer	126,6 ±22,7			125,7 ±0,4
Frauen	129,0 ±25,8			126,3 ±0,6
RR diast.	<b>76,0 ±13,8</b>		<b>80 ±10</b>	
Männer	76,9 ±13,5			72,2 ±0,3
Frauen	73,3 ±14,3			70,7 ±0,4
<b>Klappeninsuffizienzen (%)</b>				
Mitrals-	<b>42,0</b>		<b>79,8</b>	
Trikuspidal-	<b>23,8</b>		<b>61,4</b>	

bei näherer Betrachtung zeigten sich deutliche Unterschiede. In Halle wiesen die meisten

Patienten (58,4%) eine mittelgradig eingeschränkte EF zwischen 30 – 45 % auf, während es in der EHFS II mit 35,8% deutlich weniger waren. Hingegen war hier der Anteil der Patienten (34,3%) mit einer nur geringgradig oder gar nicht eingeschränkten EF von > 45% gegenüber der Hallenser Gruppe mit 14,3% deutlich höher

(Nieminen et al., 2006). Die japanischen Patienten wiesen eine im Durchschnitt (fast) normale EF auf (Miura et al., 2010).

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die deutschen Patienten sowohl subjektiv (gemessen am NYHA-Grad) als auch objektiv (gemessen an der ermittelten Ejektionsfraktion) im europäischen und auch im internationalen Vergleich deutlich beeinträchtigt waren.

**Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten:** Sowohl ein Diabetes mellitus als auch eine arterielle Hypertonie fanden sich im deutschen wie auch im europäischen Vergleich deutlich häufiger in der Hallenser Patientengruppe (s. Tab. 16), wohingegen sich die japanischen Patienten diesbezüglich nicht allzu sehr unterschieden. Eine Dyslipidämie zeigte sich bei den japanischen Patienten in wesentlich größerem Ausmaß als bei den Hallenser und den Würzburger Patienten, die sich (mit Ausnahme der Subgruppe der Frauen) nur gering in ihren Anteilen unterschieden. Die Hallenser Patienten waren von allen vier Studienpopulationen diejenigen mit dem durchschnittlich höchsten BMI. Dabei war der Unterschied zu den Japanern besonders gravierend.

Zusammenfassend sind die Hallenser Patienten bei drei von vier Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit und damit auch für die chronisch ischämische Herzinsuffizienz bzgl. der Prävalenzen an erster oder zweiter Stelle im Studienvergleich zu finden (Nieminen et al., 2006; Zentgraf, 2007; Miura et al., 2010).

Ein Vergleich der folgenden Komorbiditäten (s. Tab. 17) konnte zwischen dem INH, der EHFS II und der vorliegenden Arbeit durchgeführt werden. In der MetS-CHF-Studie wurden diese Aspekte nicht untersucht.

In der Hallenser Patientengruppe zeigte sich eine 2,9- bis 3,8-fach höhere Prävalenz für zurückliegende Myokardinfarkte gegenüber dem INH bzw. der EHFS II. Dies erstaunt nicht, da, wie zuvor erwähnt, die beiden Vergleichsstudien nicht ausschließlich Patienten mit

Tab. 16 Metabolisches Syndrom im Studienvergleich (Nieminen et al., 2006; Zentgraf, 2007; Miura et al., 2010)

	UKH	INH	EHFS II	MetS-CHF
<b>Diabetes mellitus (%)</b>	<b>43,3</b>	<b>32,4</b>	<b>32,8</b>	
Männer	41,0	30,3		51,1
Frauen	50,0	35,6		45,8
<b>Art. Hypertonie (%)</b>	<b>74,0</b>	<b>65,8</b>	<b>62,5</b>	
Männer	73,4	64,4		76,4
Frauen	75,9	67,9		75,2
<b>Dyslipidämie (%)</b>	<b>41,1</b>	<b>45,6</b>		
Männer	49,1	49,5		71,7
Frauen	17,2	39,8		71,0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>27,4 ±4,7</b>	<b>26,8</b>	<b>26,8</b>	
Männer	27,0 ±4,2	27,1		23,1
Frauen	28,3 ±6,0	26,2		22,1

Herzinsuffizienzen ischämischer Genese analysiert haben. Vielmehr ist dieser Unterschied ein Beleg dafür, dass bei der Auswahl der Hallenser Patienten auf dieses grundlegende Merkmal, das Vorliegen einer ischämischen Herzkrankheit, explizit Wert gelegt wurde.

Eine absolute Arrhythmie fand sich wesentlich häufiger bei den Patienten des INH und der EHFS II. Dabei ist zu beachten, dass eben diese Rhythmusstörung innerhalb der europäischen Studiengruppe den häufigsten Hospitalisierungsgrund darstellte

(32,4%) (neben dem ACS mit 30,2% und Klappenerkrankungen mit 26,8%). Auch ein zurückliegender Apoplex war bei den beiden Vergleichsgruppen häufiger zu finden. Eine pAVK zeigte sich häufiger bei den Hallenser Patienten. Bzgl. der Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz lag die Hallenser Patientengruppe im Mittelfeld der drei Studien (Nieminen et al., 2006; Zentgraf, 2007).

Tab. 17 Komorbiditäten im Studienvergleich (Nieminen et al., 2006, Zentgraf 2007)

%	UKH	INH	EHFS II
<b>Myokardinfarkt</b>	<b>80,2</b>	<b>27,3</b>	<b>21,1</b>
Männer	79,9	33,7	
Frauen	81,0	17,9	
<b>Absolute Arrhythmie</b>	<b>8,8</b>	<b>32,0</b>	<b>38,7</b>
Männer	8,9	27,7	
Frauen	8,6	38,5	
<b>Apoplex</b>	<b>9,5</b>	<b>13,0</b>	<b>13,3</b>
Männer	7,5	13,3	
Frauen	15,5	12,5	
<b>pAVK</b>	<b>17,3</b>	<b>11,6</b>	
Männer	17,3		
Frauen	17,2		
<b>Chronische Niereninsuffizienz</b>	<b>24,2</b>	<b>44,6</b>	<b>16,8</b>
Männer	26,0	36,6	
Frauen	19,0	56,5	

**Medikamentöse Therapie:** Im Folgenden werden die Ergebnisse der vier Studien bzgl. der verordneten medikamentösen Therapien verglichen (s. Tab. 18).

Den Hallenser Patienten wurden mit Abstand am häufigsten ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten und Betablocker verschrieben. Dies ist im Hinblick auf die aktuelle bereits geschilderte Studienlage erfreulich.

Während Aldosteronantagonisten knapp der Hälfte der EHFS II - Patienten und ca. einem Viertel der Patienten des INH verschrieben wurden, erhielten gerade einmal 15,3% der UKH-Patienten diese Substanzgruppe. Für diesen enormen Unterschied lässt sich keine befriedigende Erklärung finden, wenn man bedenkt, dass Spironolacton u.a. in der RALES-Studie eine relative Reduktion der Gesamtmortalität von 30% im Vergleich zu einem Placebo erzielte (dieser Effekt führte sogar zum vorzeitigen Abbruch der Studie) und dass zuvor gezeigt wurde, dass die Hallenser Patientengruppe in Bezug auf die mittlere EF und die NYHA-Grade mit am schwerwiegendsten von allen Studiengruppen beeinträchtigt war (Pitt et al., 1999). Dies würde eine wesentlich häufigere Anwendung dieser mortalitätsreduzierenden Substanzklasse bei den Patienten des UKH nahe legen.

Auch Diuretika wurden den Patienten des UKH auffallend seltener verschrieben als jenen in der EHFS II. Im INH hingegen fanden sich ähnliche Behandlungsraten.

ASS, Clopidogrel und Statine als „Basismedikation“ der koronaren Herzkrankheit sowie Nitrate als symptomatische Therapie kamen bedeutend häufiger bei den Patienten des UKH zum Einsatz. Dieses Ergebnis liegt aus bereits erläuterten Gründen nahe (Nieminen et al., 2006; Zentgraf, 2007; Miura et al., 2010).

**Operative und interventionelle Therapien:** Patienten des UKH wurden sowohl im deutschen als auch im europäischen Vergleich wesentlich häufiger operativ und/oder interventionell versorgt (s. Tab. 19). Sie erhielten bedeutend öfter eine Angioplastie, einen oder mehrere koronararterielle Bypässe sowie

Schrittmacher- und/oder ICD-Implantationen. Trägt man der Tatsache Rechnung, dass nur ein bestimmter Anteil der Patienten des INH sowie der EHFS II eine ischämisch begründete Herzinsuffizienz aufwies und adaptiert man die Ergebnisse daran, so bleibt die Aussage dennoch zum großen Teil dieselbe. 44,1% der Patienten des INH sowie 30,2% der Patienten der EHFS II wiesen eine koronare Herzkrankheit auf oder wurden aufgrund eines ACS im Krankenhaus behandelt. Geht man davon aus, dass die PTCA- und ACVB-Behandlungsraten nur aus diesen Subgruppen stammen, erhält man adäquater vergleichbare Werte. So wären

theoretisch 33,8% der INH-Patienten sowie 27,8% der EHFS-Patienten mit einer ischämisch bedingten Herzinsuffizienz per PTCA behandelt worden (gegenüber 45,4% der Hallenser Patienten). 33,8% der entsprechenden INH-Patienten sowie gerade einmal 6,0% der EHFS-Patienten hätten sich einer ACVB-Operation unterzogen (gegenüber 20,5% der

Tab. 18 Medikamentöse Therapien im Studienvergleich (Nieminen et al., 2006; Zentgraf, 2007; Miura et al., 2010)

%	UKH	INH	EHFS II	MetS-CHF
<b>ACE-Hemmer</b>	<b>79,9</b>	<b>71,5</b>	<b>71,1</b>	
Männer	82,5	74,4		73,1
Frauen	72,4	67,2		66,6
<b>AT1-Antagonisten</b>	<b>7,9</b>		<b>10,4</b>	
Männer	7,0			
Frauen	10,3			
<b>Betablocker</b>	<b>86,0</b>	<b>61,5</b>	<b>61,4</b>	
Männer	84,8	63,0		50,4
Frauen	89,7	59,2		44,1
<b>Aldosteronantagonisten</b>	<b>15,3</b>	<b>22,3</b>	<b>47,5</b>	
Männer	14,0	22,9		
Frauen	19,0	21,5		
<b>Diuretika</b>	<b>76,4</b>	<b>79,6</b>	<b>90,1</b>	
Männer	73,7	76,5		
Frauen	84,5	84,2		
<b>Digitalis</b>	<b>27,1</b>	<b>40,7</b>	<b>31,0</b>	
Männer	26,3	40,0		
Frauen	29,3	41,7		
<b>ASS</b>	<b>68,6</b>		<b>49,4</b>	
<b>Clopidogrel</b>	<b>33,2</b>		<b>13,4</b>	
<b>Orale Antikoagulation</b>	<b>22,7</b>		<b>33,1</b>	
<b>Statine</b>	<b>69,0</b>	<b>32,0</b>	<b>41,8</b>	
Männer	67,3	36,7		35,7
Frauen	74,1	25,0		33,2
<b>Nitrate</b>	<b>58,1</b>		<b>32,9</b>	
Männer	55,6	13,2		
Frauen	65,5	13,2		
<b>Kalziumantagonisten</b>	<b>10,0</b>		<b>14,6</b>	
<b>Alphablocker u.a.</b>	<b>3,9</b>		<b>4,5</b>	
<b>Vasodilatoren</b>				

Tab. 19 Operative/interventionelle Therapien im Studienvergleich (Nieminen et al., 2006; Zentgraf, 2007)

%	UKH	INH	EHFS II
<b>PTCA</b>	<b>45,4</b>	<b>14,9</b>	<b>8,4</b>
Männer	43,3	18,4	
Frauen	51,7	10,0	
<b>ACVB</b>	<b>20,5</b>	<b>14,9</b>	<b>1,8</b>
Männer	21,6	21,0	
Frauen	17,2	6,1	
<b>Schrittmacher/ICD</b>	<b>21,0</b>	<b>12,4</b>	<b>9,1</b>

Patienten des UKH) (Nieminen et al., 2006; Zentgraf, 2007).

Es lässt sich somit behaupten, dass die operativen und interventionellen Behandlungsraten der Hallenser Patienten ein quantitativ hohes Niveau aufwiesen. Dabei waren die Patienten des UKH im Studienvergleich zwar die jüngsten, jedoch bzgl. der ermittelten Schweregrade auch die beeinträchtigtsten. Ebenso wiesen sie in Bezug auf die vorliegenden Risikofaktoren eine sehr hohe Prävalenz auf (s.o.). Diese Gründe mögen ihren Beitrag zu diesen hohen Behandlungsraten geleistet haben.

### 5.5. Prävention

Das Lebenszeitrisiko für einen 40-jährigen Menschen an einer Herzinsuffizienz zu erkranken liegt für Männer bei 21%, für Frauen bei 20,3% und damit im realistischen Bereich für jeden einzelnen Menschen (Lloyd-Jones et al., 2002). Laut WHO starben im Jahr 2003 16,7 Millionen Menschen auf unserem Planeten an den Folgen der koronaren Herzerkrankung (29,2% aller Todesfälle!) (Schocken et al., 2008). Sie repräsentiert eine der Hauptursachen der Herzinsuffizienz.

Bedenkt man, dass das Lebensalter einen für sich stehenden anerkannten Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz darstellt und bezieht die absehbare Bevölkerungsentwicklung in den kommenden Jahrzehnten mit ein, so wird klar, dass die Hauptlast der medizinischen Versorgung dieser Erkrankung nicht nur in der Behandlung derselben liegen kann, sondern vor allem in der Primärprävention liegen muss. Eine Grundlage dafür bildet die AHA - Klassifikation, welche in den Stadien A und B Patienten ohne Symptome der Herzinsuffizienz, jedoch mit vorliegenden (teilweise) beeinflussbaren Risikofaktoren für die Entwicklung der Erkrankung und/oder bereits strukturellen Schäden am Herzen umfasst. Genau diese beiden Patientengruppen sind das realistische Ziel der primären Prävention der Herzinsuffizienz (Schocken et al., 2008).

Die primäre und sekundäre Prävention der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz fußt dabei auf vier Pfeilern:

1. positive Beeinflussung, evtl. sogar Senkung, der Inzidenz und Prävalenz der erläuterten Risikofaktoren,
2. konsequente medikamentöse Therapie sowohl der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz als auch der zugrunde liegenden koronaren Herzkrankheit mit den zur Verfügung stehenden Medikamentengruppen entsprechend des vorliegenden NYHA-Grads (bzw. in Zukunft evtl. auf Grundlage der AHA-Klassifikation, s.o.) anhand der aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften,
3. primär- oder sekundärprophylaktische interventionelle oder operative Versorgung relevanter Koronarstenosen,

4. Aufklärung der Patienten über die Bedeutung der primären und sekundären Prävention, der Effektivität einer guten Compliance und den enormen Möglichkeiten zur positiven Beeinflussung der eigenen Gesundheit.

So konnte zwischen den Jahren 1980-2006 die Rate der Todesfälle aufgrund einer koronaren Herzkrankheit in den USA um 49,1% (Männer) respektive 51,0% (Frauen) gesenkt werden. 47% dieses Erfolgs wurden dabei der evidenz-basierten Therapie zugeschrieben, v.a. der medikamentösen, und weitere 44% einer positiven Beeinflussung der Risikofaktoren, allen voran der Dyslipidämie (24%), der arteriellen Hypertonie (20%) und des Rauchens (12%) (Ford et al., 2007). Studien aus anderen Ländern, in denen ebenfalls ein Rückgang der Todesfälle aufgrund koronarer Herzkrankheiten beobachtet werden konnte, sahen ebenso eine positive Beeinflussung der oben genannten Risikofaktoren sowie die verbesserte medizinische Versorgung als die beiden Hauptursachen für die genannte Entwicklung an (Beaglehole, 1986; Vartiainen et al., 1994; Capewell et al., 1999, 2000; Unal et al., 2004; Laatikainen et al., 2005)

#### 5.6. Implikationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bieten eine Grundlage für weitere Studien auf dem Gebiet der Therapie der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz in Sachsen-Anhalt. Dabei sollte die Frage beantwortet

werden, wie sich die Behandlungsstrategien in den einzelnen Subgruppen nach 2007 entwickelt haben und ob mögliche Konsequenzen, welche im Folgenden vorgeschlagen werden, eventuell schon gezogen wurden (s. Tab. 20).

Hallenser Patienten wiesen einen deutlich höheren durchschnittlichen BMI als die

anderen Studienpopulationen auf, hierbei traten die Frauen besonders hervor. Ein konsequenterer Umgang mit dem Risikofaktor „Adipositas“, auch von Seiten der Patienten, wäre zielführend.

Auch zeigte sich bei den analysierten Patienten eine sowohl im Vergleich zur aktuellen Literatur wie auch zur Studienlage deutlich erhöhte Prävalenz des Diabetes mellitus. Hierbei seien v.a. die Frauen sowie die Patienten > 75 Jahre hervorgehoben. Um diesem Ergebnis und der enormen Bedeutung dieser Komorbidität auch als prädisponierende Erkrankung im Rahmen

Tab. 20 Implikationen dieser Arbeit

<b>Implikationen dieser Arbeit für Halle und Sachsen-Anhalt</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsequenterer Behandlung des Risikofaktors „Adipositas“ (v.a. bei Frauen)</li> <li>• Primär- und Sekundärprophylaxe des Diabetes mellitus. Ggf. Anpassung des Vorsorge- und Therapieplans (v.a. bei Frauen + Patienten &gt; 75 J.)</li> <li>• Engmaschigeres Monitoring bzgl. ventrikulärer Arrhythmien (v.a. bei Männern + Patienten &gt; 60 J.)</li> <li>• Sorgfältige Prüfung von ICD-Indikationen (v.a. bei Frauen + Patienten &gt; 60 J.)</li> <li>• Überprüfung der Verordnungshäufigkeiten von               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten bei Frauen</li> <li>○ <math>\beta</math>-Blockern + Statinen bei Männern + Patienten &gt; 60 J.</li> <li>○ Aldosteronantagonisten</li> <li>○ Thrombozytenaggregationshemmern/OAK bei Patienten &gt; 75 J.</li> </ul> </li> </ul>

einer chronisch ischämischen Herzinsuffizienz gerecht zu werden, wären primär- wie auch sekundärprophylaktische Programme speziell für Patienten in Sachsen-Anhalt denkbar (z.B. im Sinne von Aufklärungskampagnen, zusätzlichen Vorsorgeuntersuchungen von Nicht-Diabetikern wie auch von Diabetikern, Intensivierung des Therapieregimes bei simultanem Vorliegen beider Erkrankungen, Schulung der Patienten (z.B. auch zur intensivierten Insulintherapie, wenn nötig und möglich)).

Aufgrund der hohen Prävalenz von ventrikulären Arrhythmien innerhalb der untersuchten Patientengruppe sowie der unstrittigen Relevanz des plötzlichen Herztods bei chronischer Herzinsuffizienz (Dickstein et al., 2008) wäre zu überlegen, ob ein engmaschigeres Monitoring speziell von Männern sowie Patienten > 60 Jahre mit chronisch ischämischer Herzinsuffizienz in Halle Sinn machen würde und effizient umzusetzen wäre. Außerdem sollte bei jedem Patienten sorgfältig eine ICD-Implantation, insbesondere bei geplanter CRT-Versorgung, geprüft werden. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie spricht in diesem Zusammenhang für Patienten mit einer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-III und einer Ejektionsfraktion < 35% eine Klasse-I-Empfehlung für eine primärprophylaktische ICD-Implantation aus (Jung et al., 2006). Hierbei sind v.a. Frauen und Patienten > 60 Jahre hervorzuheben.

Obwohl die Verordnungshäufigkeiten von ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten und Betablockern bereits ein recht hohes Niveau innerhalb der untersuchten Gruppe erreichten, sollte dennoch überprüft werden, warum Frauen deutlich weniger ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten und Männer seltener Betablocker erhielten. Eine Benachteiligung einer der beiden Subgruppen bzgl. dieser Substanzklassen sollte aufgrund der überzeugenden Studienlage, wenn möglich, vermieden werden. Dies gilt auch hinsichtlich der Betablocker für die Patienten > 60 Jahre. Ebenso sollte die Verordnungshäufigkeit von Statinen bei den Männern einer Überprüfung unterzogen werden, da gerade sie deutlich häufiger eine Dyslipidämie aufwiesen als die Frauen. In Bezug auf die Patienten > 60 Jahre sollte die Verordnungshäufigkeit von Statinen im sekundärprophylaktischen Sinn reevaluiert werden.

Trotz der nachgewiesenen größeren Beeinträchtigung der Hallenser Patienten im nationalen und internationalen Vergleich war die Verordnungshäufigkeit von Aldosteronantagonisten recht niedrig. Diese Substanzklasse sollte aufgrund der geschilderten Studienlage entsprechend der aktuellen Leitlinien in deutlich höherem Maß verordnet werden.

Bei einer Patientengruppe mit ausschließlich ischämisch bedingten chronischen Herzinsuffizienzen muss die Frage gestellt werden, ob eine Verordnungshäufigkeit von 77,7% für Thrombozytenaggregationshemmer (bzw. 68,6% für ASS) ausreicht. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt ASS als erste Wahl für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse aufgrund der überzeugenden Datenlage (Dietz und Rauch, 2003). So konnte eine Metaanalyse eine signifikante Gesamtmortalitätsreduktion um ca. ein Sechstel sowie eine Reduktion der Häufigkeit ernsthafter vaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall) um

ca. ein Viertel durch die Anwendung von ASS bei Hochrisikopatienten belegen (Baigent et al., 2002). Zwar wurde einem Großteil der genannten Patienten (70,6%) stattdessen eine orale Antikoagulation verordnet, aber immerhin 6,6% der Gesamtgruppe sowie sogar 9,1% der Subgruppe der Patienten > 75 Jahre erhielten weder das eine noch das andere.

### 5.7. Methodenkritik

Das retrospektive Design dieser Studie birgt einige im Folgenden dargelegte Probleme.

Im Rahmen einer prospektiven Studie kann durch vorherige Festlegung der zu analysierenden Daten weitestgehend sichergestellt werden, dass diese in einer großen Anzahl der Fälle tatsächlich erhoben und möglichst immer auf die gleiche Art erfasst werden (z.B. durch Eingrenzung und Unterweisung der Untersucher). Bei einer retrospektiven Studie werden Daten genutzt, die bereits ermittelt wurden, ohne die Möglichkeit, Lücken zu füllen oder interessierende nicht erhobene Details bzw. Untersuchungen nachfordern zu können. Als ein Beispiel sei der Zigarettenkonsum als einer der Hauptrisikofaktoren der koronaren Herzkrankheit und damit der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz genannt. Dieser Aspekt wurde im ausgewerteten Zeitraum viel zu selten erhoben (oder dokumentiert), um daraus verwertbare Aussagen ziehen zu können. Ebenso sei auf die Echokardiographie als Basisdiagnostik im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz hingewiesen. So wurden deren Ergebnisse zwar innerhalb der Datenbank erfasst, aufgrund der seltenen Durchführung dieser Untersuchung innerhalb der Patientengruppe musste auf eine weitergehende Analyse jedoch verzichtet werden.

Dass verschiedene Untersuchungsdaten von sehr vielen unterschiedlichen Beteiligten erhoben wurden, ist ein weiterer Nachteil der Retrospektivität. Hierfür sei als Beispiel die Anamnese angeführt. Verschiedene ärztliche Kollegen könnten auf jeweils andere Aspekte des Krankheitsverlaufs vorrangigen Wert gelegt haben, wodurch nicht auszuschließen ist, dass Epikrisen unvollständig erarbeitet wurden, v.a. bzgl. vorangegangener Therapien und Komorbiditäten. Hierdurch würden die Ergebnisse unerkannt verzerrt werden.

Der zurückliegende Zeitraum kann jedoch nicht nur als nachteilig, sondern auch als Vorteil gesehen werden. So kann der zu analysierende Zeitraum klar eingegrenzt werden, da alle Daten zu Studienbeginn bereits erhoben worden sind. Dadurch wird sichergestellt, dass sich die Patientendaten in diesem wichtigen Kriterium, dem Behandlungszeitraum, nicht über Gebühr unterscheiden, denn der Zeitpunkt der Behandlung kann einen nicht unerheblichen Unterschied in den Ergebnissen bewirken. Außerdem können im Rahmen dieses Studiendesigns i.d.R. deutlich größere Patientengruppen einbezogen und analysiert werden. Hierdurch entsteht ein potentiell repräsentativeres Bild. Nachteilig wiederum ist, dass sich Fortschritte innerhalb der Medizin mitunter innerhalb weniger Monate bis Jahre vollziehen. Das BNP z.B. ist heute fester Bestandteil der Diagnostik der Herzinsuffizienz. Da aber die meisten Patientendaten vom

Anfang des neuen Jahrtausends stammen und das BNP so gut wie nie analysiert wurde, konnte im Rahmen dieser Studie darauf nicht näher eingegangen werden.

Hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Daten muss die Frage nach den jeweils untersuchten Fallzahlen gestellt werden. Wie bereits erwähnt, lagen bei bestimmten Untersuchungen nur von sehr wenigen Patienten ausreichende Daten vor. Und selbst bei den Untersuchungen mit einer zufriedenstellenden Patientenzahl stößt man mitunter an die Grenzen der Vergleichbarkeit und Generalisierbarkeit, sobald man die Daten in die genannten Subgruppen aufteilt, da diese sich z.T. deutlich in ihrer Stärke unterscheiden.

## 6. Zusammenfassung

Die chronisch ischämische Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung von aktueller, aber v.a. auch zukünftig enormer Relevanz mit einem bedeutsamen Potential bzgl. primär- sowie sekundärprophylaktischer Maßnahmen. Diese herausragende Bedeutung gilt aus demographischen und epidemiologischen Gründen speziell für Sachsen-Anhalt, so dass die Identifikation regionaler Besonderheiten u.a. bzgl. des kardiovaskulären Risikoprofils sowie durchgeführter Therapien von großem zukünftigen Nutzen sein könnte. Aus diesem Grund wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit retrospektiv 449 Patienten mit chronisch ischämischer Herzinsuffizienz, die im Zeitraum vom 01.12.1995 bis zum 31.05.2007 im Universitätsklinikum Halle behandelt wurden, als Gesamtgruppe sowie nach Geschlecht und Alter getrennt analysiert.

Die Hallenser Patienten waren mit einem Durchschnittsalter von  $64,6 \pm 10,1$  Jahren verhältnismäßig jung und wiesen mit 73,8% einen sehr hohen Männeranteil auf. Ihnen konnte ein ausgesprochen ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil, v.a. bzgl. der Prävalenzen der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus nachgewiesen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass mit Fortschreiten der Erkrankung die Prävalenz von Tachykardien als Ausdruck von (De-)Kompensationen zunahm.

Außerdem konnte dargestellt werden, inwieweit sich die Symptomatik der Patienten mit progredientem Alter veränderte. So beklagten jüngere Patienten am häufigsten akute Koronarsyndrome, bei den alten Patienten stand die Dyspnoe im Vordergrund.

Sowohl zwischen der Anzahl der erkrankten Koronargefäße und dem NYHA-Grad als auch zwischen dem Cardiac Power Index und dem NYHA-Grad konnte ein Zusammenhang gezeigt werden.

Der plötzliche Herztod ist von unstrittig höchster Relevanz für Patienten mit chronisch ischämischer Herzinsuffizienz. So sind die Tatsachen, dass Männer sowie Patienten > 60 Jahre deutlich häufiger relevante ventrikuläre Arrhythmien als die anderen Subgruppen aufwiesen und dass in der Subgruppe der Patienten mit einer EF < 35 % für Frauen sowie Patienten > 60 Jahre eine deutlich geringere ICD-Versorgungsrate gezeigt werden konnte als für die anderen Patienten von großer Bedeutsamkeit für primär- und sekundärprophylaktische Überlegungen.

Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten des Universitätsklinikums Halle mit chronisch ischämischer Herzinsuffizienz im deutschen und europäischen Vergleich grundsätzlich hohe konservative Behandlungsraten aufweisen, wobei bei einzelnen Subgruppen sowie bzgl. der Anwendung von Aldosteronantagonisten auch für die Gesamtgruppe gewisse Disparitäten festgestellt werden konnten, die eine Überprüfung im klinischen Alltag nahe legen.

## 7. Literaturverzeichnis

Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Messenger J (2002) Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 346(24):1845-1853.

Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, Perry GJ, Bakris GL, Zile MR, Love TE, Aban IB, Shlipak MG (2007) Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol.* 99(3):393-398

Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC Jr, Rodeheffer RJ (2007) Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association Heart Failure staging criteria in the community. *Circulation* 115:1563-1570

Arnold JMO, Liu P, Demers C, Dorian P, Giannetti N, Haddad H, Heckman GA, Howlett JG, Ignaszewski A, Johnstone DE, Jong P, McKelvie RS, Moe GW, Parker JD, Rao V, Ross HJ, Sequeira EJ, Svendsen AM, Teo K, Tsuyuki RT, White M (2006) Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol* 22(1):23-45

Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ* 324:71-86

Bakris GL, Weir MR (2000) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 160:685-693

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH (2005) Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 352(3):225-237

Barker WH, Mullooly JP, Getchell W (2006) Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation* 113:799-805

Beaglehole R (1986) Medical management and the decline in mortality from coronary heart disease. *BMJ* 292:33-35

Bigger JT Jr (1997) Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 337:1569-1575

Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Wittteman JCM, Stricker BHC (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

Böhm M, Laufs U, Hamm C, Andresen D, Becker HJ, Borggrefe M, Brachmann J, Dietz R, Ertl G, Fleck E, Gottwik MG, de Haan F, Hoffmeister HM, Heusch G, Meinertz T, Osterspey A, Silber S, Trappe HJ (2007) Positionspapier zur Statintherapie. *Clin Res Cardiol Suppl* 2:8-15

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS (2008) 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 118:e523-e661

Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR (2003): Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. *JAMA* 289:730-740

Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators (2004) Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 350:2140-2150

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz, 2009 [cited: 26.08.2010]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>

Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, Roger VL (2005) Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation* 111:295-301

Capewell S, Beaglehole R, Seddon M, McMurray J (2000) Explanation for the decline in coronary heart disease mortality rates in Auckland, New Zealand, between 1982 and 1993. *Circulation* 102:1511-1516

Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ (1999) Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart* 81:380-386

Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L for the Cardiac Resynchronization – Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352:1539-1549

Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O’Brien B (2000) Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 101:1297-1302

Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E, Milo O, Nobikov Y, Schneeweiss A, Krakover R, Vered Z (2003) The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 5:443-451

Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE (1997) The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 18:208-225

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 29:2388-2442

Dietz R, Rauch B (2003) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol* 92:501-521

Eckel RH (1997) Obesity and heart disease. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American Heart Association. *Circulation* 96:3248-3250

European study group on diastolic heart failure (1998) How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 19:990-1003

Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, LeJemtel TH, Cotter G and SHOCK Investigators (2004) Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 44:340-348

Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA on behalf of the SENIORS Investigators (2005) Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 26:215-225

Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S (2007) Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 356:2388-2398

Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Gibbs JSR, Underwood SR, Turner RM, Poole-Wilson PA, Davies SW, Sutton GC (2001): Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 22:228-236

Garg R, Gorlin R, Smith T, Yusuf S on behalf of the Digitalis Investigation Group (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 336:525-533

Grigioni F, Detaint D, Avierinos JF, Scott C, Tajik J, Enriquez-Sarano M (2005) Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 45:260-267

Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, Houston-Miller N, Kris-Etherton P, Krumholz HM, LaRosa J, Ockene IS, Pearson TA, Reed J, Washington R, Smith SC Jr (1998) Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA task force on risk reduction. *Circulation* 97:1876-1887

Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR (1999) Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 100:1134-1146

Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C and for the Conference Participants (2004) Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109:433-438

Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W, Voelker W (2008) Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clin Res Cardiol* 97:475-512

Hippisley-Cox J, Coupland C (2006) Effect of statins on the mortality of patients with ischaemic heart disease: population based cohort study with nested case-control analysis. *Heart* 92:752-758

Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PHJM, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P for the MERIT-HF study group (2000) Effects of controlled-release Metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 283:1295-1302

Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ on behalf of the DINAMIT investigators (2004) Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 351:2481-2488

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

Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH (2001) The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 38:789-795

Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW (2009) 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 119:1977-2016

Jung W, Andresen D, Block M, Böcker D, Hohnloser SH, Kuck KH, Sperzel J (2006) Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Clin Res Cardiol* 95:696-708

Just H (1996) Pathophysiological targets for beta-blocker therapy in congestive heart failure. *Eur Heart J* 17 (Suppl B):2-7

Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA (2004) Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 351:543-551

Kearney MT, Marber M (2004) Trends in incidence and prognosis of heart failure. You always pass failure on the way to success. *Eur Heart J* 25:283-284

Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Jánosi A, Kamensky G, Komajda M, Koreqicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJV, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J for the CORONA Group (2007) Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 357:2248-2261

Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC, Aliot E, Persson S, Camm AJ for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study group (1995) A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor Trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 333:1670-1676

Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, Chambless LE, Coresh J (2007) Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 18:1307-1315

Laatikainen T, Critchley J, Vartiainen E, Salomaa V, Ketonen M, Capewell S (2005) Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997. *Am J Epidemiol* 162:764-773

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W (2006) Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 7:79-108

Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KKL, Giambartolomei AG, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE for the Stent Anticoagulation Restenosis Study investigators (1998) A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 339:1665-1671

Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J (2010) Heart disease and stroke statistics – 2010 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 121:e46-e215

Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D (2002) Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 106:3068-3072

MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Pell JP, McMurray JJV (2000) Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 102:1126-1131

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA for the Breathing Not Properly Multinational study investigators (2002) Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347:161-167

Mazza A, Tikhonoff V, Casiglia E, Pessina AC (2005) Predictors of congestive heart failure mortality in elderly people from the general population. The Cardiovascular Study in the ELderly (CASTEL). *Int Heart J* 46:419-431

Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos I: *Kardiologie compact*. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2006, S. 105-110

Miura Y, Fukumoto Y, Shiba N, Miura T, Shimada K, Iwama Y, Takagi A, Matsusaka H, Tsutsumi T, Yamada A, Kinugawa S, Asakura M, Okamatsu S, Tsutsui H, Daida H, Matsuzaki M, Tomoike H, Shimokawa H (2010) Prevalence and clinical implication of metabolic syndrome in chronic heart failure. Report from MetS-CHF study. *Circ J* 74:2612-2621

Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H (2007) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 115:3103-3110

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation trial investigators (1996) Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 335:1933-1940

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation trial II investigators (2002) Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 346:877-883

Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE (2001) The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam study. *Eur Heart J* 22:1318-1327

Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodriguez D, Scholer A, Christ M, Perruchoud AP (2006) Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 166:1081-1087

Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJV (1998) Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 19:1829-1835

Neumann T, Biermann J, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R, Erbel R. (2009) Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany. Medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 106:269-275

Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L on behalf of the EuroHeart Survey investigators (2006) EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 27:2725-2736

Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH for the U.S. Carvedilol Heart Failure study group (1996) The effect of Carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 334:1349-1355

Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL for the Carvedilol prospective randomized cumulative survival study group (2001) Effect of Carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344:1651-1658

Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL (2002) Effect of Carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 106:2194-2199

Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM on behalf of the SAVE investigators (1992) Effect of Captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 327:669-677

Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival study investigators (2003) Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348:1309-1321

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J for the Randomized Aldactone Evaluation study investigators (1999) The effect of Spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 341:709-717

Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH (2006) Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:968-976

Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM (2002) Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 347:1403-1411

Ray JG, Gong Y, Sykora K, Tu JV (2005) Statin use and survival outcomes in elderly patients with heart failure. *Arch Intern Med* 165:62-67

Reinecke H, Brandenburg V, Dominiak P, Flöge J, Galle J, Geiger H, Grabensee B, de Haan F, Heun K, Ivens K, Krian A, Kroll J, Kutkuhn B, Mann J, Philipp T, Risler T, Strauer BE, Thiel W, Breithardt G (2006) Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Niereninsuffizienz. Teil I: Pathophysiologie und Diagnostik. Clin Res Cardiol Suppl 1:8-30

Rivero-Ayerza M, Theuns DAMJ, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ (2006) Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 27:2682-2688

Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group (2010) Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. Eur Heart J 31:703-711

Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL, Kaplan NM, O'Connor CM, O'Gara PT, Oparil S (2007) Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease. A scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation 115:2761-2788

Rybak K, Nowak B, Pfeiffer D, Fröhlig G, Lemke B (2008) Kommentar zu den ESC-Leitlinien „Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy“. Kardiologie 2:463-478

Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW (2003) Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation 108:2154-2169

Schaufelberger M, Swedberg K, Köster M, Rosén M, Rosengren A (2004) Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden. Data from the Swedish hospital discharge registry 1988 to 2000. Eur Heart J 25:300-307

Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, Narula J, Shor ES, Young JB, Hong Y (2008) Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. Circulation 117:2544-2565

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2007) Management of chronic heart failure. Edinburgh:SIGN;2007. (SIGN Guideline no. 95) [cited: 11.04.2012]. Available from: <http://www.sign.ac.uk>

Silber S, Böhm M, Gottwik M, Borggrefe M, Dietz R (2006) Akutes Herzinfarktrisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronarer Stentimplantation. Dtsch Arztebl 103:A2863-2868

Statistisches Bundesamt (2009) Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung [cited: 06.10.2010]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>. Für die entnommene Graphik liegt eine offizielle Abbildungserlaubnis vor.

Statistisches Bundesamt (2010) Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Bevölkerung in den Bundesländern, dem früheren Bundesgebiet und den neuen Ländern bis 2060. Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [cited: 13.10.2010]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>

Statistisches Bundesamt (2012a) Bevölkerungsstand 2006 [cited: 21.05.2012]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/GeschlechtStaatsangehoerigkeit.html>

Statistisches Bundesamt (2012b) Gesundheit. Todesursachen in Deutschland 2011 [cited 08.01.2013]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>

Statistisches Landesamt Sachsen-Anhalt (2010) 5. Regionalisierte Bevölkerungsprognose 2008 bis 2025 [cited: 21.05.2012]. Available from: <http://www.statistik.sachsen-anhalt.de/bevoelkerung/prognose/index.html>. Für die entnommene Graphik liegt eine offizielle Abbildungserlaubnis vor.

Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJV (2003) Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart* 89:49-53

Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJV (2001) More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 3:315-322

The SOLVD Investigators (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325:293-302

Tsuyuki RT, Shrive FM, Galbraith PD, Knudtson ML, Graham MM for the APPROACH investigators (2006) Revascularization in patients with heart failure. *CMAJ* 175:361-365

Unal B, Critchley JA, Capewell S (2004) Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* 109:1101-1107

Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A (2007) Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28:230-268

Van Berkel TFM, Boersma H, Roos-Hesselink JW, Erdman RAM, Simoons ML (1999) Impact of smoking cessation and smoking interventions in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 20:1773-1782

Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P (1994) Changes in risk factors explain changes in mortality from ischaemic heart disease in Finland. *BMJ* 309:23-27

Wang MT, Su CY, Chan ALF, Lian PW, Leu HB, Hsu YJ (2010) Risk of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to digoxin-diuretic interactions: a population-based study. *Br J Clin Pharmacol* 70:258-267

Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P (2005) Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 112:2426-2435

Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB (1998) Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97:1837-1847

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L on behalf of the INTERHEART study investigators (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364:937-952

Zentgraf C (2007) Zum Stand der Versorgungssituation der chronischen Herzinsuffizienz. Eine prospektive Analyse an 1054 konsekutiv rekrutierten Patienten am Interdisziplinären Herzinsuffizienzregister Würzburg [cited 17.4.2012]. Available from: <http://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/volltexte/2008/2650/>

Zipes DP, Wyse DG, Friedman PL, Epstein AE, Hallstrom AP, Greene HL, Schron EB, Domanski M (1997) A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 337:1576-1583

## 8. Thesen

Im Folgenden wird auf Grundlage der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit Stellung genommen zu den im Vorhinein formulierten Thesen in Hinblick auf deren Annahme oder Verwerfung.

1. *Die Anzahl der betroffenen Gefäße bei vorliegender KHK korreliert mit dem NYHA-Grad, d.h. mit der Schwere der Herzinsuffizienz.* Diese Hypothese wird angenommen. Mit steigendem NYHA-Grad fand sich innerhalb des Patientenguts ein Anstieg in der Anzahl der betroffenen Koronargefäße. Ebenso konnte gezeigt werden, dass mit steigendem NYHA-Grad der prozentuale Anteil der Patienten mit einer 3-G-KHK zunahm, während der Anteil der Patienten mit einer 2-G-KHK abnahm.
2. *Als wichtiger Risikofaktor für eine chronisch ischämische Herzinsuffizienz sowie als deren Folgeerkrankung ist der Anteil der chronisch Niereninsuffizienten in dieser Patientengruppe gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt deutlich erhöht.* Diese Hypothese wird angenommen. In der Patientengruppe des UKH fand sich eine Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz von 24,2%. Deutschlandweit wurde im Jahr 2006 die Häufigkeit dieser Erkrankung auf ca. 2,5 Millionen Fälle bei einer Bevölkerung von 82.314.900 Menschen geschätzt, dies entspricht einer Prävalenz von 3,0% (Reinecke et al., 2006; Statistisches Bundesamt, 2012a).
3. *Die Ejektionsfraktion als objektives Maß der Herzfunktion korreliert nachweislich nur sehr wenig mit dem NYHA-Grad als Entsprechung der Symptomatik des Patienten (Dickstein et al., 2008). Zwischen dem ermittelten Cardiac Power Index (CPI) als hämodynamisches Äquivalent der Herzleistung und dem NYHA-Grad besteht ein deutlicherer Zusammenhang.* Diese Hypothese wird angenommen. Die ermittelten Daten zeigen einen erkennbaren Zusammenhang zwischen der subjektiven Ausprägung der Herzinsuffizienz und dem Cardiac Power Index der Patienten. Mit steigendem NYHA-Grad fanden sich in der Tendenz fallende Werte für den CPI.
4. *Mit Fortschreiten der chronisch ischämischen Herzinsuffizienz kommt es als möglicher Ausdruck eines Kompensationsversuches bzw. einer Dekompensation gehäuft zu Tachykardien (Bundesärztekammer et al., 2009). Entsprechend korreliert die Herzfrequenz bei Aufnahme der Patienten mit deren NYHA-Grad.* Diese Hypothese wird angenommen. Es konnte gezeigt werden, dass mit steigendem subjektivem Schweregrad der Erkrankung der Anteil der normofrequenten Patienten sank, während gleichzeitig der Anteil der tachykarden Patienten zunahm.

5. *Kardiologische Patienten des Universitätsklinikums Halle sind älter und weisen das ausgeprägteste kardiovaskuläre Risikoprofil im deutschen und internationalen Vergleich auf.* Diese Hypothese wird verworfen. Zwar zeigte sich unter den Hallenser Patienten im Vergleich zur aktuellen Literatur und Studienlage ein sehr ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil, v.a. bzgl. der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus. Allerdings waren die Prävalenzen der Dyslipidämie und der chronischen Niereninsuffizienz nicht auffällig erhöht. Hinzu kommt, dass die Hallenser Patienten im Studienvergleich die jüngsten waren.
6. *Frauen sind älter als Männer, wenn sie kardiovaskulär auffällig werden.* Diese Hypothese wird angenommen. Es fand sich ein leicht erhöhtes Durchschnittsalter der Frauen um 0,6 Jahre, welches nach statistischer Auswertung als signifikant zu beurteilen ist (s. Abb. 5).
7. *Frauen haben einen durchschnittlich höheren BMI bzw. einen höheren Adipositas-Anteil als Männer und damit einen höheren Anteil eines relevanten kardiovaskulären Risikofaktors.* Diese Hypothese wird angenommen. Sowohl der mittlere BMI als auch der Anteil der adipösen Patienten war bei den Frauen deutlich höher als bei den Männern. So lag ihr mittlerer BMI um 1,3 Einheiten über dem der Männer. Besonders zu beachten ist, dass die Frauen einen um 11,6% und damit um beinahe die Hälfte höheren Anteil an Adipösen im Vergleich zu den Männern aufwiesen.
8. *Mit fortschreitendem Alter steigt der Anteil kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten.* Diese Hypothese wird verworfen. Zwar war die Prävalenz bestimmter Komorbiditäten in der ältesten Patientengruppe (> 75 J.) am höchsten (Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, Herzklappeninsuffizienzen (alle Klappen betreffend), pAVK, Z.n. Apoplex), jedoch war das Verhältnis bei der Dyslipidämie sowie beim Anteil der Adipösen genau umgekehrt. Bzgl. der arteriellen Hypertonie lag die mittlere Altersgruppe (60 – 75 J.) mit Abstand vorn, während sich zwischen den beiden anderen Gruppen kein entscheidender Unterschied fand.
9. *Mit fortschreitendem Alter verändert sich die vorherrschende, zur Aufnahme führende Symptomatik bei chronisch ischämischer Herzinsuffizienz; jüngere Patienten beklagen häufiger Schmerzereignisse, während ältere Patienten vorrangig unter Luftnot leiden. Ebenso unterscheidet sich die Symptomatik bei Aufnahme zwischen Männern und Frauen, wobei bei Letzteren gehäuft atypische Verläufe zu beobachten sind.* Diese Hypothese wird verworfen. Zwar fanden sich im Vergleich der Altersgruppen eindeutige Unterschiede (so war bei den beiden jüngeren Patientengruppen (< 75 J.) ein ACS häufiger der Aufnahmegrund als bei den alten Patienten, welche wiederum wesentlich öfter eine Dyspnoe jedweder Art als vorrangiges Symptom beklagten). Bzgl. des Vergleiches der beiden Geschlechter zeigten sich jedoch nur marginale Unterschiede in den einzelnen Häufigkeiten bei Betrachtung der Gründe für die erfolgten Krankenhausaufnahmen.

10. *Frauen sowie ältere Patienten sind im Vergleich zu Männern bzw. jüngeren Patienten medikamentös, interventionell und operativ untertherapiert.* Diese Hypothese wird verworfen. Es fanden sich zwar Unterschiede in den Häufigkeiten der verschiedenen Therapien, diese waren jedoch nicht durchgehend geschlechts- oder alterskongruent. So wurden Frauen trotz vergleichbarer objektiver und subjektiver Schweregrade gegenüber Männern seltener ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten verschrieben, Männer erhielten wiederum zu einem deutlich geringeren Anteil als Frauen  $\beta$ -Blocker und Statine.

Bzgl. der Versorgung mit  $\beta$ -Blockern und Statinen zeigte sich bei den Patienten > 60 Jahre in der Tat eine geringere Versorgungshäufigkeit im Vergleich zu den jüngeren.

Insgesamt betrachtet wies das Universitätsklinikum Halle im deutschen, europäischen und internationalen Vergleich hohe Behandlungsraten bzgl. medikamentöser First-Line-Therapien (ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten,  $\beta$ -Blocker) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf.

In Bezug auf die interventionellen und operativen Therapien hatten Männer zwar bei den ACVB-OPs und den PM-/ICD-Implantationen einen höheren Anteil, Frauen wurden jedoch deutlich öfter einer PTCA unterzogen und bekamen in Folge dessen auch wesentlich häufiger mindestens einen Stent gesetzt. Auch im Vergleich der Altersgruppen kann eine Untertherapie der Patienten > 75 Jahre diesbezüglich nicht in Gänze nachgewiesen werden. Einer PTCA und einer begleitenden Stent-Einlage unterzogen sich die Patienten > 75 Jahre im Durchschnitt zwar etwas seltener als diejenigen < 60 Jahre, aber wiederum häufiger als die Patienten der mittleren Altersgruppe. Eine ACVB-OP hatten die Patienten > 75 Jahre häufiger als diejenigen < 60 Jahre erlebt und seltener als jene zwischen 60 und 75 Jahren. Bzgl. der relativen Anzahl an PM-/ICD-Implantationen lagen die Patienten > 75 Jahre fast gleich auf mit jenen < 60 Jahre und vor den Patienten zwischen 60 und 75 Jahren. Bei Betrachtung der Patienten mit einer EF < 35% zeigte sich wiederum ein deutlich geringerer Anteil derjenigen, die mit einem ICD versorgt wurden, sowohl bei den Frauen als auch bei den Patienten > 60 Jahre im Vergleich zu den anderen Subgruppen.

## Lebenslauf

Rebecca Kramer  
Brombeerweg 2  
26605 Aurich  
verheiratet, 2 Kinder  
geboren am 25.10.1984  
in Quedlinburg

### Ausbildung

02/2013 – aktuell	<b>Assistenzärztin Gynäkologie/Geburtshilfe</b> Ubbo-Emmius-Klinik gGmbH Aurich
01/2012 – 01/2013	Elternzeit
11/2011	Approbation als Ärztin
10/2011	<b>Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Note: sehr gut (1,5)</li></ul>
08/2010 – 07/2011	<b>Medizinstudium – Praktisches Jahr</b> Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Universitätsklinikum Halle <ol style="list-style-type: none"><li>1. Tertial: Innere Medizin II (Nephrologie)</li><li>2. Tertial: Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, Gynäkologie</li><li>3. Tertial: Unfallchirurgie</li></ol>
08/2008 – 09/2009	Elternzeit
10/2006 – 07/2010	<b>Medizinstudium – Klinischer Abschnitt</b> Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
09/2006	<b>Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Note: gut (2,0)</li></ul>
10/2004 – 09/2006	<b>Medizinstudium – Vorklinischer Abschnitt</b> Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
08/2002 – 07/2004	<b>Allgemeine Hochschulreife</b> Gymnasium Ulricianum Aurich <ul style="list-style-type: none"><li>• Abschlussnote: 1,0</li></ul>
08/2001 – 07/2002	Sandringham High School, Johannesburg, Südafrika
08/1997 – 07/2001	<b>Erweiterter Sekundarabschluss I</b> Gymnasium Ulricianum Aurich
08/1995 – 07/1997	Orientierungsstufe Aurich-Mitte
08/1991 – 07/1995	Grundschule Upstalsboom, Aurich

## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre ausdrücklich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Chronisch ischämische Herzinsuffizienz –  
Retrospektive Analyse von 449 Patienten des Universitätsklinikums Halle“

selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe.

Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen in Anspruch genommen habe bzw. dass ich sämtliche in der oben genannten Arbeit verwendeten fremden Quellen, auch aus dem Internet (einschließlich Tabellen, Grafiken u.ä.) als solche kenntlich gemacht habe. Insbesondere bestätige ich, dass ich ausnahmslos sowohl bei unverändert übernommenen Tabellen, Grafiken u.ä. als auch bei in eigenen Worten wiedergegebenen Aussagen bzw. von mir abgewandelten Tabellen, Grafiken u.ä. anderer Autorinnen und Autoren die Quelle angegeben habe.

Halle/Saale, 01.01.2014

Rebecca Kramer

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich versichere, dass von mir, Rebecca Kramer, keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation erfolgt sind. Es wurde nur dieser Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens eingereicht.

Halle/Saale, 01.01.2014

Rebecca Kramer

## Danksagungen

Mein zutiefst empfundener Dank gilt:

- Meinen Eltern, ohne die ich nicht der Mensch hätte werden können (in all seinen Facetten), der ich nun bin
- Meinem Mann, der all die Jahre des Medizinstudiums und der Ausarbeitung der Dissertation motivierend und in jedweder Hinsicht unterstützend an meiner Seite stand
- Meinen beiden Kindern Anna und Max, die mir den Sinn und die Kraft gegeben haben, so viele Dinge bis zum Ende durchzuziehen
- Meinem Betreuer Prof. Dr.med. Michael Buerke, der mich von Anfang bis Ende mit sehr konstruktiver Kritik und Geduld auf diesem Weg geleitet hat
- Dem Klinikdirektor Prof. Dr.med. Karl Werdan, der mich schon als Dozent durch die Innere Medizin/Kardiologie gelotst hat und damit unfraglich die Basis für das nötige Wissen für diese Arbeit geschaffen hat
- Michaela König (Sekretariat Prof. Dr.med. M. Buerke) und dem Aktenarchiv der Universität Halle/Wittenberg für ihre stetige und unermüdliche Unterstützung bei der Arbeit, welche dieser Dissertation voran ging
- Meinen wenigen sehr guten Freunden, die mir ebenfalls (wie meine Familie) die nötige Motivation verliehen haben, am Ball zu bleiben
- Und schließlich natürlich (last, not least) den Gutachtern, welche sich von Ihrer wertvollen Zeit und Kraft ein gutes Stück für meine Dissertation abschneiden