

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg



Direktor: Prof. Dr. med. K. Werdan

**Die isolierte diastolische Dysfunktion – Diagnostische Wertigkeit von Tissue
Doppler Imaging und Color M-Mode sowie N-terminalem B-Typ natriuretischem
Peptid (NT-proBNP) und linksventrikulärem enddiastolischen Druck**

Dissertation

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

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

von Stefan Hettwer

geboren am 08. Juni 1978 in Dessau

Gutachter: Herr Prof. Dr. med. K. Werdan
Herr Prof. Dr. med. H. H. Klein (Magdeburg)
Herr PD Dr. med. Olbrich (Halle / Langen)

Verteidigt am 27.06.2007

urn:nbn:de:gbv:3-000011964

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000011964>]

Referat und bibliographische Beschreibung

Die Prävalenz der isolierten diastolischen Dysfunktion (DDF) wird mit bis zu 35 % von allen Patienten mit Symptomen der Herzinsuffizienz angegeben. Die Diagnostik der DDF wird erschwert durch die Alters-, Geschlechts- und Vorlastabhängigkeit der echokardiographischen Standardparameter. In der vorliegenden Studie wurden die Relaxationsgeschwindigkeit des LV ($V_{[R]}$), die die Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms (v_p), das NT-proBNP und der LVEDP hinsichtlich ihrer Relevanz für die Diagnostik der DDF untersucht.

Es wurden 120 Patienten mit einer gemäß den Richtlinien der European Study Group on Diastolic Heart Failure echokardiographisch gesicherten DDF und 20 Patienten ohne DDF untersucht. Das Stadium der eingeschränkten Relaxation wurde als leichte DDF ($n=66$), das der Pseudonormalisierung und Restriktion als schwere DDF ($n=54$) definiert. Die Patienten wurden in asymptomatisch (NYHA I) und symptomatisch (NYHA II-IV) unterteilt. Signifikante Koronarstenosen wurden invasiv ausgeschlossen. Patienten mit einer $< 50\%$ reduzierten EF, Rhythmusstörungen oder Klappenvitien wurden ausgeschlossen. Die $V_{[R]}$ sowie die v_p wurden ermittelt. Der LVEDP wurde invasiv gemessen und das NT-proBNP im Serum bestimmt (Elecsys, Roche).

Bei einer DDF war die mittlere $V_{[R]}$ signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Zwischen den einzelnen Stadien der DDF zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Symptomatische Patienten mit einer DDF hatten eine signifikant niedrigere $V_{[R]}$ als asymptomatische oder Patienten ohne DDF. Es bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Messung in 12 Segmenten des LV oder auf Mitralklappebene. Die v_p war bei einer vorhandenen DDF signifikant gegenüber Patienten ohne DDF erniedrigt. Es gab keine Unterschiede in den einzelnen DDF-Stadien. Das NT-proBNP war bei einer DDF gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Es kam mit zunehmendem Schweregrad der DDF zum Anstieg, wobei zwischen einer eingeschränkten Relaxation und einer Pseudonormalisierung kein Unterschied beobachtet wurde. Symptomatische Patienten mit einer leichten DDF und Patienten mit einer schweren DDF hatten höhere Spiegel als Patienten ohne DDF und asymptomatische Patienten mit einer milden DDF. Der LVEDP war bei einer DDF erhöht, die Differenz zwischen den Stadien war aber nicht signifikant.

Durch die untersuchten Parameter konnten alle Stadien der DDF zuverlässig erkannt werden. $V_{[R]}$ war enger mit einer DDF assoziiert als v_p und das NT-proBNP. Symptomatische Patienten wurden von der $V_{[R]}$ und dem NT-proBNP zuverlässig erkannt. Eine Stadieneinteilung ist gegenwärtig nur durch die echokardiographischen Standardparameter E/A, DT, IVRT und das pulmonalvenöse S/D-Verhältnis möglich.

Hettwer, Stefan: Die isolierte diastolische Dysfunktion – Diagnostische Wertigkeit von Tissue Doppler Imaging und Color M-Mode sowie N-terminalem B-Typ natriuretischem Peptid (NT-proBNP) und linksventrikulärem enddiastolischem Druck. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2007

Inhaltsverzeichnis

REFERAT UND BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG **I**

INHALTSVERZEICHNIS **II**

VERZEICHNIS DER IM TEXT VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN **V**

<u>1</u>	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	DEFINITION DER HERZINSUFFIZIENZ	1
1.2	EPIDEMIOLOGIE DER HERZINSUFFIZIENZ	2
<u>2</u>	<u>DIE DIASTOLISCHE FUNKTION UND DYSFUNKTION</u>	2
2.1	PHYSIOLOGIE DER DIASTOLE	2
2.2	PATHOPHYSIOLOGIE UND STADIEN DER DIASTOLISCHEN DYSFUNKTION	5
2.3	NATRIURETISCHE PEPTIDE	10
2.4	BESTIMMUNG DER DIASTOLISCHEN FUNKTION	13
<u>3</u>	<u>ZIELE DER VORLIEGENDEN STUDIE</u>	15
<u>4</u>	<u>STUDIENPOPULATION, MATERIAL UND METHODEN</u>	16
4.1	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN DES STUDIENEINSCHLUSSES	16
4.2	ECHOKARDIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNG	17
4.2.1	TRANSMITRALES FLUSSPROFIL	19
4.2.2	PULMONALVENEN-DOPPLER	20
4.2.3	ISOVOLUMETRISCHE RELAXATIONSZEIT	22
4.2.4	COLOR M-MODE	22
4.2.5	TISSUE DOPPLER IMAGING	23
4.3	STADIENEINTEILUNG DER DIASTOLISCHEN DYSFUNKTION	24
4.4	KLASSIFIZIERUNG DER SCHWERE DER HERZINSUFFIZIENZ	26
4.5	NT-PROBNP ALS BIOCHEMISCHER PARAMETER ZUR CHARAKTERISIERUNG DES AUSMAßES UND DER ART DER HERZINSUFFIZIENZ	26
4.6	LINKSVENTRIKULÄRER ENDDIASTOLISCHER DRUCK ALS PARAMETER DES SCHWEREGRADES DER HERZINSUFFIZIENZ	27
4.7	DOKUMENTATION DER ERGEBNISSE	27

4.8	STATISTISCHE AUSWERTUNG	27
4.9	LISTE DER VERWENDETEN PARAMETER	28
<u>5</u>	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>29</u>
5.1	DEMOGRAPHISCHE DATEN DER PATIENTENPOPULATION	29
5.2	ECHOKARDIOGRAPHISCHE STANDARDPARAMETER BEI PATIENTEN MIT DIASTOLISCHER DYSFUNKTION	30
5.2.1	TRANSMITRALES E/A-VERHÄLTNIS	30
5.2.2	DEZELERATIONSZEIT DER E-WELLE	31
5.2.3	ISOVOLUMETRISCHE RELAXATIONSZEIT	32
5.2.4	PULMONALVENÖSES S/D-VERHÄLTNIS	33
5.3	MESSUNG DER RELAXATIONSGESCHWINDIGKEIT MITTELS TISSUE DOPPLER IMAGING	33
5.4	DIASTOLISCHE FUNKTIONSPARAMETER BEI EINER DURCH DIE VERMINDETE RELAXATIONSGESCHWINDIGKEIT DIAGNOSTIZIERTEN DIASTOLISCHEN DYSFUNKTION	39
5.5	AUSBREITUNGSGESCHWINDIGKEIT DES TRANSMITRALEN EINSTROMS ALS PARAMETER DER DIASTOLISCHEN FUNKTION	41
5.6	NT-PROBNP ALS MARKER DER DIASTOLISCHEN FUNKTION	44
5.7	LINKSVENTRIKULÄRER ENDDIASTOLISCHER DRUCK ZUR DIAGNOSTIK VON DIASTOLISCHEN FUNKTIONSTÖRUNGEN	48
5.8	REGRESSIONSANALYSE	50
<u>6</u>	<u>DISKUSSION</u>	<u>50</u>
6.1	PROBLEME BEI DER ANWENDUNG DER ECHOKARDIOGRAPHISCHEN STANDARDPARAMETER	50
6.2	DIE FRÜHDIASTOLISCHE RELAXATIONSGESCHWINDIGKEIT ERKENNT EINE DIASTOLISCHE DYSFUNKTION	52
6.2.1	VORLAST- UND STADIENUNABHÄNGIGKEIT DER RELAXATIONSGESCHWINDIGKEIT	53
6.2.2	GRÜNDE FÜR DIE NIEDRIGERE RELAXATIONSGESCHWINDIGKEIT IN DIESER STUDIE	55
6.2.3	VERGLEICHBARKEIT DER GEMESSENEN RELAXATIONSGESCHWINDIGKEITEN BEI BETRACHTUNG DES GESAMTEN VENTRIKELS UND DER MITRALKLAPPENEBENE	56
6.3	DIE AUSBREITUNGSGESCHWINDIGKEIT DES TRANSMITRALEN EINSTROMS ERKENNT EINE DIASTOLISCHE FUNKTIONSTÖRUNG	57
6.4	KANN DAS NT-PROBNP ENTSCHEIDEND ZUR IDENTIFIZIERUNG VON DIASTOLISCHEN FUNKTIONSTÖRUNGEN BEITRAGEN?	58

6.4.1	PATIENTEN MIT EINER SYSTOLISCHEN UND / ODER DIASTOLISCHEN DYSFUNKTION HABEN EIN ERHÖHTES BNP	58
6.4.2	ERKENNUNG EINER DIASTOLISCHEN DYSFUNKTION DURCH DAS NT-PROBNP	60
6.4.3	UNMÖGLICHKEIT DER DIFFERENZIERUNG DER HERKÖMMLICHEN DDF-STADIEN	60
6.4.4	NT-PROBNP REFLEKTIERT EINE SYMPTOMATISCHE DIASTOLISCHE DYSFUNKTION	62
6.4.5	WEITERE URSACHEN FÜR EIN ERHÖHTES NT-PROBNP	63
6.5	IST EIN ERHÖHTER LVEDP GLEICHBEDEUTEND MIT EINER DIASTOLISCHEN FUNKTIONSSTÖRUNG?	64
6.6	LIMITATIONEN	66
7	<u>SCHLUSSFOLGERUNGEN</u>	67
8	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	68
	REFERENZEN	69
	<u>THESEN</u>	80

Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen

τ	(tau) Zeitkonstante der Relaxation
A	transmitrale, vorhofkontraktionsbedingte (spätdiastolische) Geschwindigkeit
A.	Arteria, Arterie
A_m	vorhofkontraktionsbedingte (spätdiastolische) Myokardgeschwindigkeit
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AR	vorhofkontraktionsbedingte Geschwindigkeit in der Pulmonalvene
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Receiver Operated Characteristic Curve)
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CCM	Color M-Mode
CI	Konfidenzintervall
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
CW	Continuous Wave (kontinuierlicher) Doppler
D	Diastolischer Fluss in der Pulmonalvene
DDF	diastolische Dysfunktion
DT	Dezelerationszeit der transmitralen frühdiastolischen Geschwindigkeit
E	transmitrale frühdiastolische Geschwindigkeit
E/A	Verhältnis aus früh- und spätdiastolischer transmitraler Geschwindigkeit
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
E_m	frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit
E_m/A_m	Verhältnis aus früh- und spätdiastolischer Myokardgeschwindigkeit
HF	Herzfrequenz
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linker Vorhof
LV	Linker Ventrikel, linksventrikulär
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

n	Anzahl
NO	Stickstoff-Monoxid
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
p	Statistische Signifikanz
PW	Pulsed Wave (gepulster) Doppler
RA	Rechter Vorhof
ROC	Receiver Operated Characteristic Curve
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
RV	Rechter Ventrikel
S	Systolischer Fluss in der Pulmonalvene
S/D	Verhältnis aus systolischem und diastolischem Fluss in der Pulmonalvene
TDI	Tissue Doppler Imaging
V.	Vena, Vene
v_p	Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms
$V_{[R]}$	Relaxationsgeschwindigkeit
VTI_A	Fläche unter der A-Welle des transmitralen Dopplerspektrums
VTI_E	Fläche unter der E-Welle des transmitralen Dopplerspektrums

1 Einleitung

1.1 Definition der Herzinsuffizienz

„Bei der Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, die Gewebe mit genügend Blut und damit Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen“ [48]. Klinisch definiert sich die Herzinsuffizienz als ein komplexes Syndrom, welches aus jeder funktionellen oder strukturellen kardialen Funktionsstörung resultieren kann, welche die Fähigkeit der Ventrikel sich zu füllen oder Blut auszuwerfen beeinflusst. Als Folge davon geht die manifeste Herzinsuffizienz mit den typischen Symptomen „(Belastungs-) Dyspnoe“, „Müdigkeit“ und „Flüssigkeitsretention“ einher[50].

Die systolische Herzinsuffizienz bedeutet eine Beeinträchtigung der Pumpfunktion und damit der Auswurfleistung des Herzen [6, 19, 98].

Die diastolische Herzinsuffizienz definiert einen Zustand, in dem die aktive Relaxation und / oder die passive Dehnbarkeit des Myokards gestört sind. Die benötigte Pumpleistung kann nur durch pathologisch erhöhte Füllungsdrücke gewährleistet werden[6, 19, 27, 28, 53, 98]. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist annähernd normal und liegt über 45% bis 50% [26, 28, 106].

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) unterscheidet in ihrer aktuellen Leitlinie zur Herzinsuffizienz [98] zwischen einer akuten und einer chronischen Form. Zur akuten Form werden dabei sowohl das de novo Auftreten als auch die akute Dekompensation des chronischen Zustands gezählt. Charakterisiert ist diese Form durch eine Lungenstauung einschließlich Lungenödem bis zum kardiogenen Schock. Die chronische Herzinsuffizienz wird definiert als Zustand, in dem neben den Symptomen der Herzinsuffizienz auch der objektive Nachweis einer kardialen Dysfunktion durch die Echokardiographie nachweisbar ist. Die bestehende Symptomatik muss sich bei Durchführung einer entsprechenden Therapie bessern [98].

Kürzlich wurde in der Leitlinie der American Heart Association in Kooperation mit dem American College of Cardiology [50] eine weitere Einteilung vorgeschlagen, die sich am klinischen Stadium der Herzinsuffizienz orientiert.

Somit wird deutlich, dass neben der manifesten diastolischen Herzinsuffizienz auch asymptomatische diastolische Funktionsstörungen vorkommen.

Damit stellt die Herzinsuffizienz keine eigenständige Erkrankung dar, sondern einen Symptomenkomplex, der seine Ursache in allen Teilen des Herz-Kreislaufsystems

haben kann. Entsprechend kommt es je nach ursächlich geschädigtem Anteil zu mehr oder weniger stark ausgeprägten Symptomen [14, 26, 27].

Tab. 1: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach der aktuellen Leitlinie der AHA und ACC [50].

Stadium A	Stadium B	Stadium C	Stadium D
Hohes Risiko, aber weder eine strukturelle Herzkrankheit noch Symptome	Strukturelle Herzkrankheit, aber noch keine Symptome der Herzinsuffizienz	Strukturelle Herzkrankheit und frühere oder gegenwärtig vorhandene Symptome	Schwer therapierbare Herzinsuffizienz, die eine spezielle Intervention erfordert

1.2 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Im Jahr 2004 verstarben in Deutschland insgesamt 48.184 Männer und Frauen an den Folgen der Herzinsuffizienz. Dies entspricht einem Anteil von 5,9 % aller Verstorbenen. Damit nimmt diese Diagnose den dritten Platz in der Statistik der Todesursachen ein. Betrachtet man nur die weiblichen Verstorbenen, erhöht sich dieser Anteil auf 7,6 % [94].

Die Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz ist stark altersabhängig und wird bei über 60-jährigen mit 21 % und bei über 70-jährigen mit 35 % bis 42 % aller Patienten mit dem klinischen Bild der Herzinsuffizienz angegeben [6, 27, 105].

Wird dieser Anteil bei der Todesursachen-Statistik berücksichtigt, bedeutet dies, dass im Jahr 2004 in Deutschland, unter Annahme der gleichen Letalität wie bei der systolischen Form, bis zu 19.300 Männer und Frauen an den Folgen der diastolischen Herzinsuffizienz verstorben sind. Dies verdeutlicht die große Bedeutung dieses Krankheitsbildes und einer entsprechend zuverlässigen Diagnostik.

2 Die diastolische Funktion und Dysfunktion

2.1 Physiologie der Diastole

Im Griechischen bedeutet *Diastole* „Pause“ [70]. Sie beschreibt aus physiologischer Sicht die Entspannung und Füllung der Ventrikel während der T-Q-Phase im EKG. Da die Vorhoferregung zu einem erheblichen Teil zur Ventrikel-Füllung beiträgt, wird sie im Folgenden zur Diastole gerechnet [78].

Dem gegenüber steht ein anderes physiologisches Konzept, vertreten von Brutsaert und Kollegen [13]. Dieser Meinung einer Minderheit zufolge gehört die energieabhängige Relaxation des Muskels noch zur Systole, so dass die Diastole erst viel später beginnt, wenn der gesamte Kontraktions-Relaxations-Zyklus abgeschlossen ist. Demnach hätte die Diastole nur einen sehr kurzen Anteil am

Herzzyklus [13, 78]. In der folgenden Arbeit wurde jedoch entsprechend der allgemeinen Lehrmeinung die erste Definition verwendet.

Aktive Eigenschaften

Die Systole endet zellphysiologisch mit dem Beginn der Wiederaufnahme von Calcium aus dem Cytosol in das sarcoplasmatische Reticulum (SR). In einem energieabhängigen Prozess werden die Myofibrillen durch Lösung der Aktin-Myosin-Querbrücken-Bindungen in den Zustand der Relaxation versetzt. Dadurch wird deutlich, dass die Relaxationseigenschaften vom ATP-abhängigen Calcium-Uptake abhängig sind [8, 33]. Diese Aufnahme wird durch die in der SR-Membran lokalisierte Sarcoplasmatische Reticulum-Ca²⁺-ATPase (SERCA2) vermittelt [19], welche in ihrer Aktivität durch die β -adrenerg vermittelte Interaktion zwischen der SERCA2 und dem mit ihr assoziierten Phospholamban (PLN) kontrolliert wird [64]. Auch der Na⁺-Ca²⁺-Antiport trägt mit etwa 20 % zur Abnahme der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration bei. Durch die Abnahme der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration kommt es zur raschen homogenen Zunahme der Myofibrillen-Länge. Das vom linken Ventrikel in die Aorta ausgeworfene Blutvolumen sinkt während dieser *Phase der reduzierten Ejektion* bis auf Null ab. Durch Unterschreiten des intraaortalen Drucks im linken Ventrikel schließt die Aortenklappe. Danach setzt sich die ventrikuläre Relaxation fort. Da die Mitralklappe während dieser Phase noch geschlossen ist, kann sich das Volumen nicht ändern (*isovolumetrische Relaxation*) [78]. Die *Phase der schnellen oder frühen Füllung* beginnt unmittelbar mit Öffnung der Mitralklappe durch Unterschreiten des linksatrialen Druckes im linken Ventrikel. Beim jungen, herzgesunden Erwachsenen erfolgen während dieser Phase 75 % bis 80 % der ventrikulären Füllung [8]. Während der *Diastase* persistiert der Blutfluss nahezu durch Druckausgleich zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel am Ende der myokardialen Relaxation. Lediglich das aus den Lungenvenen kommende Blut hält einen geringen Fluss aufrecht. Dieser trägt mit maximal 5 % zur Füllung des linken Ventrikels bei. Somit wird deutlich, dass die Relaxation nicht identisch mit der isovolumetrischen Relaxation ist [8, 96].

Zur Beschreibung der Relaxation wurden verschiedene mathematische Modelle entwickelt, die in unterschiedlichem Maße von verschiedenen zusätzlichen Faktoren beeinflusst werden. Von Weiss und Mitarbeitern [109] wurde dazu die „Zeitkonstante der Relaxation“ eingeführt. Diese wird auch mit dem griechischen Buchstaben τ bezeichnet und gibt die Zeit an, in der der linksventrikuläre Druck P_t von seinem Ausgangsdruck P_0 auf seinen e-ten Teil abgesunken ist (Abbildung 1) [109]. Um die passive Dehnbarkeit des Myokards zu berücksichtigen, ist die Addition eines Achsenabschnittes in der Gleichung nötig [96]. Die exakte Berechnung erfolgt

durch invasive Druckmessung und Mittelwertbildung über mehrere Herzschläge. Am gesunden Herzen liegt ihr Wert zwischen 37 und 67 ms [61].

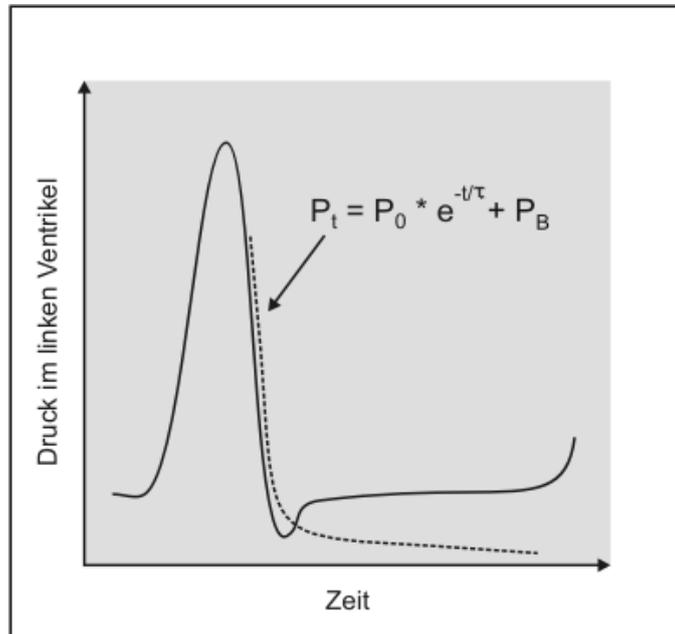


Abb. 1: Berechnung der Zeitkonstanten der Relaxation (τ). Der Druckverlauf im linken Ventrikel (durchgezogene Linie) wird durch eine monoexponentielle Gleichung (unterbrochene Linie) während der isovolumetrischen Relaxation dargestellt. P_0 : LV-Druck bei Aortenklappen-Schluss, t : Zeit nach Beginn der Relaxation, τ : Zeitkonstante der Relaxation, P_B : Achsenabschnitt (nach Störk, [96])

Die Zeitkonstante wird durch eine Beschleunigung der aktiven Relaxation gesenkt, etwa durch eine Verkürzung der aktiven Relaxation bei Erhöhung der Herzfrequenz. Am gesunden Herzen kann es durch Erhöhung der Nachlast innerhalb gewisser Grenzen zu einer Beschleunigung der Relaxation kommen. Eine hohe Arbeitslast führt zu einem hohen zytosolischen Calcium-Spiegel. Ein hoher endsystolischer Calcium-Spiegel bedeutet aber, dass der maximale Abfall während der Diastole auch größer sein kann. Voraussetzung dafür ist jedoch die suffiziente Ca^{2+} -Wiederaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum [13].

Passive Eigenschaften des Ventrikels

Durch die *atriale Systole* wird erneut ein Druckgradient aufgebaut und Blut in den linken Ventrikel gedrückt [8, 78]. Dabei können in der Enddiastole am vollständig relaxierten Ventrikel weitere physikalische Eigenschaften des Myokards gemessen werden. Dehnungsabhängige Änderungen des Ventrikel-Volumens werden durch die Compliance beschrieben, welche die Volumenänderung ΔV bei Änderung des transmuralen Druckes ΔP_{tm} angibt. Ihr Reziprokwert ist die Steifheit des Myokards [19]. Eine hohe Compliance bedeutet demnach, dass eine geringe Druckänderung

eine relativ große Volumenänderung bewirkt. Die passive Druck-Volumen-Beziehung verhält sich exponentiell. Dies macht deutlich, dass Compliance und Ventrikelsteifheit veränderliche Größen sind. Eine erhöhte Vorlast spiegelt einen erhöhten atrialen Füllungsdruck wieder und führt unmittelbar zu erhöhten enddiastolischen Volumina. Da sich die Druck-Volumen-Beziehung nicht linear verhält und die Dehnbarkeit mit steigenden enddiastolischen Volumina abnimmt, wird zur Füllung des linken Ventrikels ein deutlich höherer Druck benötigt. Dieser kann durch eine kompensatorisch vermehrte atriale Kontraktion hervorgerufen werden, mit der Folge, dass die Spitzenfluss-Geschwindigkeit der atrialen Systole die der frühen Füllungsphase übersteigt. Durch Gillebert et al. wurde andererseits am isolierten Myokard nachgewiesen, dass durch Dehnung des Myokards die Steifheit abnimmt. Dieser Effekt beruht vermutlich auf der vermehrten Freisetzung von NO [38].

2.2 Pathophysiologie und Stadien der diastolischen Dysfunktion

Die isolierte diastolische Dysfunktion ist eine asymptotische Störung von Relaxation und/oder Compliance bei normaler Pumpfunktion. Davon muss die diastolische Herzinsuffizienz abgegrenzt werden, welche aus einer diastolischen Dysfunktion entstehen kann und bei der neben der abnormen diastolischen Funktion auch die typischen Symptome der Herzinsuffizienz bestehen. Auch bei der diastolischen Herzinsuffizienz ist die linksventrikuläre systolische Funktion normal. Obwohl die diastolischen Eigenschaften „Relaxation“ und „Compliance“ zwei unterschiedliche Charakteristiken bezeichnen, werden sie im klinischen Sprachgebrauch oft synonym verwendet. Jedoch kann jede für sich unter verschiedenen Bedingungen gestört sein und dadurch über eine asymptotische diastolische Funktionsstörung zu einer manifesten diastolischen Herzinsuffizienz führen. Auch eine Kombination von Relaxations- und Compliance-Störung ist möglich [19].

Störung der Relaxation

Die Relaxation ist die aktive, energieabhängige Entspannung des kontrahierten Myokards. Für die Störung der Relaxation sind mehrere Mechanismen von Bedeutung. Erstens kann der Abfall des zytosolischen Calciums durch eine verzögerte Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum gestört sein [78]. Dies lässt sich bei einer akuten Nachlasterhöhung und fehlender Anpassungshypertrophie, beispielsweise bei einer Blutdruck-Krise bei arterieller Hypertonie, mit konsekutiv steigendem linksventrikulärem Druck und Wandspannung nachweisen [37, 110]. Eine wichtige Rolle spielt auch das verringerte myokardiale Sauerstoffangebot infolge der kompensatorischen Myokardhypertrophie bei einer arteriellen Hypertonie. Diese

kommt durch den infolge der vergrößerten Muskelmasse erhöhten Sauerstoffbedarf und die nur begrenzt steigerbare Koronarperfusion zustande. Es resultiert eine chronische subendokardiale Ischämie [6, 110]. Durch die Hypoxie kann der ATP-Bedarf der myokardialen Zellen nur unzureichend gedeckt werden. Proteine, die in die Regulation der Calciumaufnahme eingebunden sind, werden hypoxiebedingt in ihrer Aktivität verändert [110]. Dies betrifft jedoch nicht die physiologische Muskelhypertrophie bei Sportlern [87].

Ein weiterer Mechanismus, der die diastolische Relaxation verschlechtert, ist die uneinheitliche zeitliche und regionale Verteilung der Inaktivierung der Myofibrillenverkürzung [67]. Sowohl regionale Unterschiede der Geschwindigkeit und maximalen Myofibrillenverlängerung als auch zeitliche Unterschiede im Beginn der Relaxation interferieren mit der diastolischen Füllung [19, 89]. Dieser Effekt ist beispielsweise bei der hypertrophen oder der dilatativen Kardiomyopathie überaus relevant [15, 90].

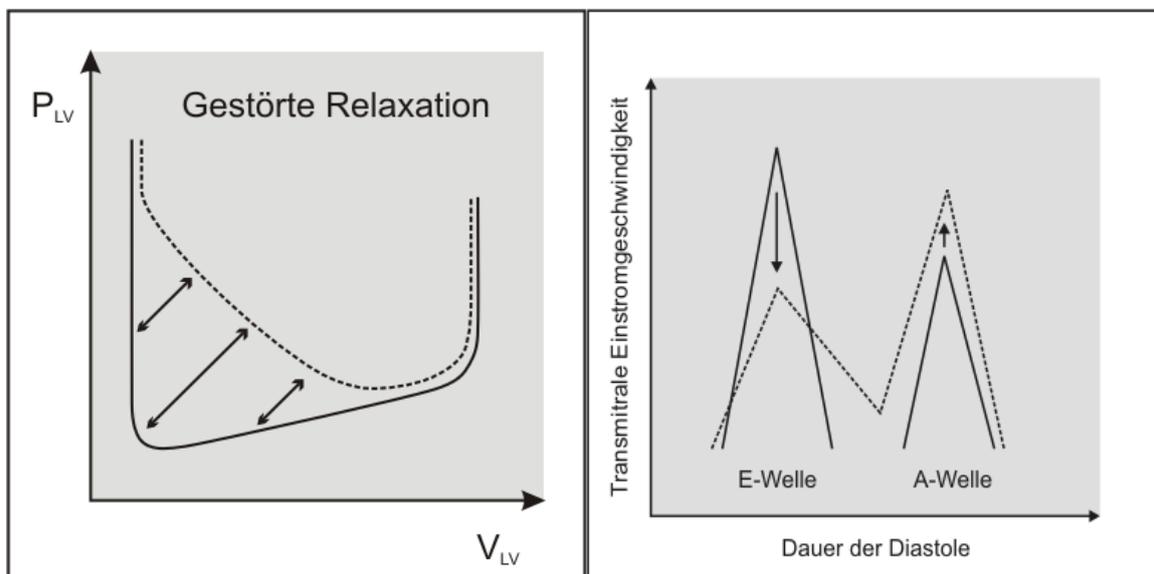


Abb. 2: Zusammenhang von LV-Volumen und LV-Druck bei einer gestörten Relaxation. Durch einen erhöhten LV-Füllungsdruck kommt es zu einer Abnahme des atrioventrikulären Druckgradienten. (modifiziert nach Störk [96])

Abb. 3: Typische Veränderung des transmittalen Einstrommusters bei einer diastolischen Funktionsstörung (unterbrochene Linie). Es kommt zu einer pathologischen Abnahme des Verhältnisses von frühdiastolischem zu atrialem Einstrom.

Diese Mechanismen haben eine abnormale, unvollständige Relaxation zur Folge. In Folge der verzögerten Relaxation kommt es, wie in Abbildung 2 gezeigt, während der frühdiastolischen Füllung zu einem Anstieg des frühdiastolischen LV-Drucks (Pfeilrichtung). Bei konstantem Vorhofdruck ist der atrioventrikuläre Druckgradient konsekutiv erniedrigt. Da der Druckgradient die treibende Kraft für die ventrikuläre Füllung darstellt, nimmt die frühdiastolische Füllung (E-Welle) ab. Die Kompensation

erfolgt, wie in Abbildung 3 dargestellt, durch eine verstärkte atriale Füllung (A-Welle) mit Rückgang des Verhältnisses von frühdiastolischer zu vorhofkontraktionsbedingter Einstromgeschwindigkeit (E/A-Ratio) [67]. Die Folge ist eine verspätete Ventrikelfüllung bei erhöhten Druckwerten. Dieses mildeste Stadium diastolischer Funktionsstörungen wird als *eingeschränkte Relaxation* bezeichnet. Bei weiterer Progredienz ist der Füllungsdruck schließlich auch in Ruhe erhöht [6, 67]. Die Folge ist Belastungsdyspnoe durch den Anstieg des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP) über 12 mmHg [103].

Störungen der Compliance

Im Gegensatz zur Relaxation, die einen aktiven, energieverbrauchenden Prozess darstellt und vor allem während der frühen Diastole von Bedeutung ist, bezeichnet die Compliance die passive Dehnbarkeit des Myokards. Sie ist vor allem in der späten Diastole von Bedeutung, wenn der Ventrikel zunehmend gedehnt wird. Bei Einschränkungen der Compliance läuft die Diastole häufig inkomplett ab. Die Folge ist ein schneller ventrikulärer Druckabfall, dem nach schnellem Wiederanstieg ein hoher enddiastolischer Druck folgt (siehe Abbildung 4) [103].

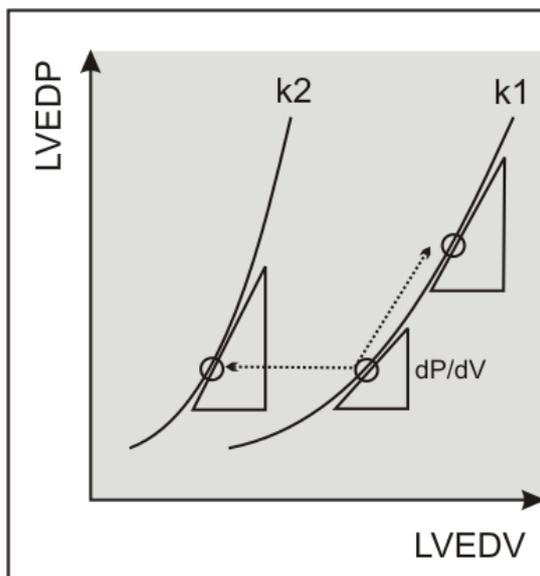


Abb. 4: Enddiastolische Druck-Volumen-Beziehung bei unterschiedlicher Steifheit des LV. Bei gleicher Compliance (k_1) muss bei erhöhtem Ausgangsdruck eine höhere Druckänderung aufgebracht werden, um die gleiche Volumenänderung zu erreichen. Auch bei einer verringerten Compliance (k_2) wird ein erhöhter Druck benötigt, um die gleiche Volumenänderung zu erzielen.

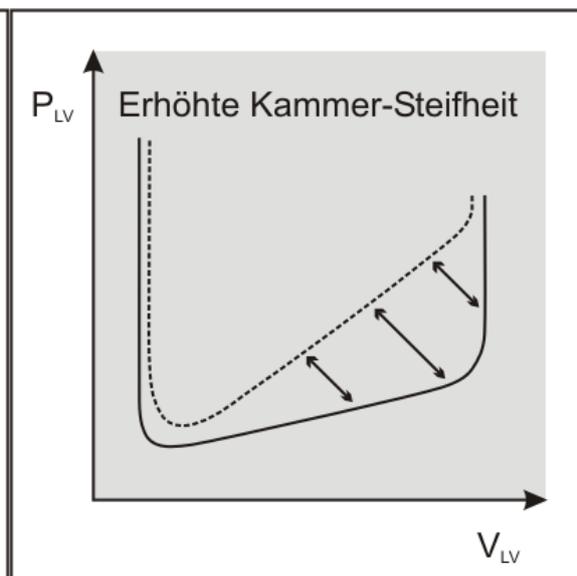


Abb. 5: Diastolische Druck-Volumen-Verhältnisse des LV bei Abnahme der passiven LV-Compliance (unterbrochene Linie) mit erhöhtem linksventrikulärem enddiastolischem Druck. Die Druckerhöhung tritt v.a. in der späten Diastole auf, kann aber im Verlauf alle Phasen der Diastole betreffen. (Beide Abbildungen nach Störk [96])

Um die benötigten höheren Füllungsdrücke gewährleisten zu können, kommt es zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) [6, 67] mit konsekutiver Volumenbelastung [19]. Durch Angiotensin II und Aldosteron wird aber auch das kardiale Remodeling mit Hypertrophie und Untergang von Kardiomyozyten sowie Zunahme der extrazellulären Matrix induziert [6, 19, 67]. Die zunehmende Fibrosierung, Wandhypertrophie und zelluläre Unordnung bewirkt eine Abnahme der Compliance [67]. Die Veränderungen der myokardialen Steifheit sind, wie in Abbildung 4 ersichtlich, mit einer Linksverschiebung der Druck-Volumen-Kurve assoziiert, so dass für die gleiche Volumenzunahme ausgehend vom gleichen Druckniveau ein wesentlich höherer Druck aufgewendet werden muss [67, 96].

Abbildung 5 zeigt, dass dieser vor allem zum Ende der Diastole durch eine verstärkte Vorhofkontraktion kompensiert werden muss (unterbrochene Linie).

Bei Patienten mit einer überkompensatorischen Erhöhung des Füllungsdrucks und sinkender Compliance kommt es schließlich wieder zu einem Anstieg der frühdiastolischen Füllung und einer Abschwächung des durch die atriale Kontraktion bedingten Einstroms. Dadurch erscheint das transmitrale Einstromprofil wieder normal [34]. Durch akute Vorlastsenkung im Rahmen eines Valsalva-Manövers oder einer Nitratapplikation wird die Druck-Volumen-Kurve nach unten verschoben. Dadurch wird ein Abfall der frühdiastolischen und ein kompensatorischer Anstieg der atrialen Füllung bewirkt, wodurch das Einstromprofil der eingeschränkten Relaxation vorübergehend demaskiert werden kann [37]. Darum wird dieses Stadium auch als *Pseudonormalisierung* bezeichnet [67, 111].

Durch fortschreitendes Remodeling kommt es zu einer weiteren Compliance-Abnahme. Der weiter ansteigende Vorhofdruck verursacht einen starken frühdiastolischen Einstrom. Bei diesem *restriktiven Füllungsmuster* ist das Verhältnis von frühdiastolischem zu atrialem Einfluss (E/A-Ratio) > 2 [67].

Bei einer ausschließlichen Dehnbarkeitsstörung ist die atrioventrikuläre Druckdifferenz aufgrund der kompensatorisch erhöhten Vorlast erhöht. Es resultiert eine Beschleunigung der Akzelerationszeit der E-Welle und eine hohe frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit. Die Vorhofkontraktion trägt in diesem Stadium wegen des nach der frühdiastolischen Füllungsphase bereits erhöhten linksventrikulären Drucks nur einen kleinen Teil zur diastolischen Füllung bei. Somit findet der überwiegende Anteil des Bluteinstroms in den linken Ventrikel während der frühen Diastole statt [19, 67].

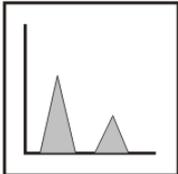
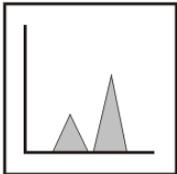
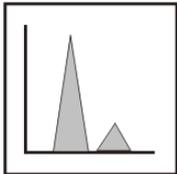
Neben den linksventrikulären Relaxationseigenschaften und der Compliance des linken Ventrikels haben jedoch auch noch weitere Faktoren Einfluss auf den transmitralen Einstrom. Ein erhöhter linksatrialer, endsystolischer Druck führt direkt zu einer Steigerung des frühdiastolischen Einstroms. Umgekehrt kommt es bei einer

Abnahme des Herzzeitvolumens über eine Zunahme des linksventrikulären endsystolischen Volumens zu einer Reduktion der E-Welle. Aber auch die Atmungsphase beeinflusst den diastolischen Einstrom: während der Inspiration sinkt der intrathorakale Druck mit der Folge einer Erhöhung des venösen Rückstroms und einer konsekutiven Beschleunigung des frühdiastolischen Einstroms [58, 61, 78].

Tab. 2: Charakteristika einer Relaxationsstörung bzw. Compliancestörung anhand des transmitralen Einstrommusters. Nach Köhler und Tataru [58].

Relaxationsstörung	Compliancestörung
Verlängerte isovolumetrische Relaxationszeit	Verkürzte isovolumetrische Relaxationszeit
Verlängerte Akzelerationszeit	Verkürzte Akzelerationszeit
Verlangsamte Akzelerationsgeschwindigkeit	Erhöhte Akzelerationsgeschwindigkeit
Verminderte frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit (E)	Erhöhte frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit (E)
Verlängerte Dezelerationszeit	Verkürzte Dezelerationszeit
Erhöhte Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion (A)	Verminderte Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion (A)
Abnahme des Verhältnisses E/A	Zunahme des Verhältnisses E/A
Abnahme des Quotienten aus der Fläche unter der Kurve des frühdiastolischen und vorhofkontraktionsbedingten Einstroms (VTI_E/VTI_A)	Anstieg des Quotienten aus der Fläche unter der Kurve des frühdiastolischen und vorhofkontraktionsbedingten Einstroms (VTI_E/VTI_A)

Tab. 3: Übersicht über die Stadien der diastolischen Dysfunktion (DDF) und deren jeweiliges transmitrales Einstromprofil bei unbeeinflusster Vorlast. Erster Peak: E-Welle, zweiter Peak: A-Welle.

DDF-Stadium	Keine DDF	Stadium I	Stadium II	Stadium III
Korrelierendes transmitrales Einstrommuster	Normal	Eingeschränkte Relaxation	Pseudo-normalisierung	Restriktion
				

Die echokardiographische Ableitung des transmitralen Einstrommusters wird zusätzlich kompliziert durch die Tatsache, dass der transvalvuläre Einstrom nicht homogen ist. Während der Einstrom in der frühen Diastole auf das Zentrum des linksventrikulären Einflusstraktes gerichtet ist, wird dieser in der späten Diastole nach posterolateral abgelenkt. Dies wird bedingt durch die Tatsache, dass sich der

Klappenring nicht während des gesamten Herzzyklus an der gleichen Stelle befindet, sondern im Verlauf der Diastole kranialwärts tritt. Durch die Kontraktion des Mitralklappenrings wird dieser während der späten Diastole enger und die Durchtrittsfläche wird kleiner. Auch diese Mechanismen beeinflussen das gemessene Flussprofil [58].

2.3 Natriuretische Peptide

In der Mitte des 20. Jahrhunderts wurde das Herz im Tierexperiment als endokrines Organ identifiziert [46, 57] und 1984 die Struktur des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) aufgeklärt [51]. Seit dem wurden zwei weitere natriuretische Peptide, deren Sekretionsort das Herz ist, identifiziert. Da das Brain natriuretic peptide (B-Typ natriuretisches Peptid; BNP) zunächst aus Schweinehirn isoliert worden war, erhielt es diese Bezeichnung [97]. Als Hauptsekretionsort von BNP gilt jedoch das Ventrikelmuskulatur [49]. Das dritte bekannte Peptid dieser Familie ist das C-Typ natriuretische Peptid (CNP), welches vor allem parakrin wirkt [69].

ProANP entsteht durch Abtrennen eines Signalpeptids vom 151 Aminosäuren langen präproANP [2]. Während der Freisetzung aus den Speichergranula im Vorhof wird das biologisch inaktive proANP in das aktive C-Fragment und das inaktiven N-Fragment gespalten [85].

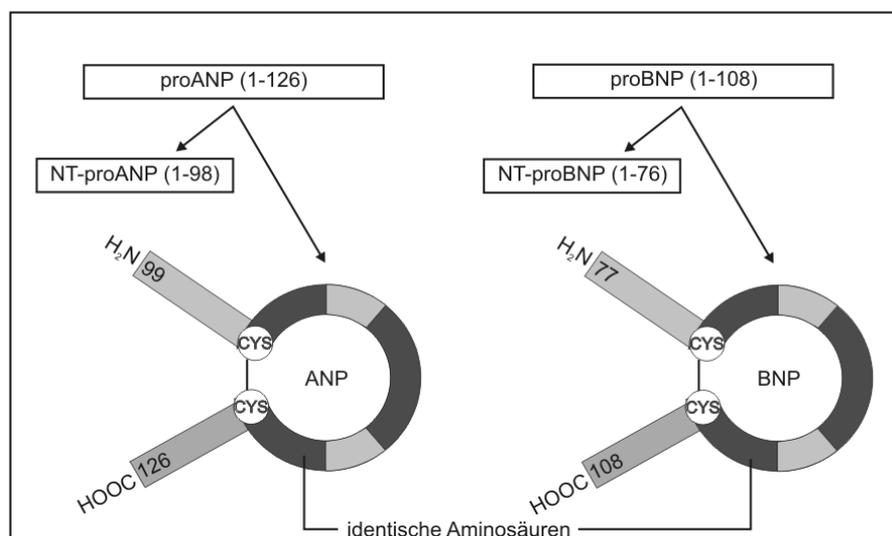


Abb. 6: Freisetzung und Struktur der natriuretischen Peptide ANP und BNP sowie ihrer Vorläuferpeptide. Die dunkelgrauen Ringanteile bezeichnen identische Aminosäuresequenzen.

Das präproBNP besteht aus 134 Aminosäuren. Von ihm wird nach Stimulation der Freisetzung das eigentliche BNP-Vorläufer-Peptid, das proBNP, abgespalten. Dieses wird durch eine membrangebundene Protease äquimolar in ein 76 Aminosäuren langes N- und ein 32 Aminosäuren langes C-Fragment zerlegt. Der N-Terminus ist

biologisch inaktiv und wird als N-terminales proBNP (NT-proBNP) bezeichnet, während das kürzere C-Fragment das biologisch aktive BNP darstellt [2].

Beide Peptide enthalten eine ringförmige Struktur, die durch eine Disulfid-Brücke zwischen zwei Cystin-Molekülen gebildet wird. Elf der 17 Aminosäuren des Rings sind in den verschiedenen natriuretischen Peptiden identisch. Für die biologische Wirkung ist vermutlich die Disulfidbrücke verantwortlich. Nach ihrer hydrolytischen Spaltung sind diese Peptide inaktiv [2]. Die Regulation der Synthese von ANP erfolgt auf der Stufe der Freisetzung aus den Speichervesikeln [77], während BNP wahrscheinlich durch eine veränderte Expression des Gens geregelt wird [42].

Freisetzung von ANP und BNP

Beide Peptide werden vor allem durch Dehnung der Kardiomyozyten freigesetzt [25, 56]. Es konnte nachgewiesen werden, dass ANP vor allem vom Vorhof- und BNP größtenteils vom Ventrikelmyokard freigesetzt wird [114]. Demnach sind erhöhte ANP-Spiegel mit einer Volumenbelastung der Vorhöfe assoziiert, während erhöhte ANP- und BNP-Spiegel für eine Volumenbelastung von Vorhof- und Ventrikelmyokard sprechen [85].

Bei Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie konnten erhöhte ANP und BNP-Spiegel beobachtet werden. Bei der histologischen Untersuchung von endomyokardialen Biopsien war eine vermehrte BNP-Expression mit einer stärkeren Unordnung und einer stärkeren Hypertrophie der Kardiomyozyten sowie einer erhöhten Fibrosierung des Ventrikel-Myokards verbunden [44].

Rezeptoren und biologische Wirkungen von ANP und BNP

Die Hauptfunktionen von ANP und BNP zielen auf den Schutz des kardiovaskulären Systems vor einer Volumenüberlastung. Nach ihrer endokrinen Freisetzung binden die natriuretischen Peptide an spezifische Membranrezeptoren. Viele der biologisch wichtigen Wirkungen werden vom Natriuretischen Peptid Rezeptor A (NPR-A), einem Guanylatcyclase gekoppelten Rezeptor, in einer Vielzahl von Geweben ausgelöst. Nach Bindung von ANP oder BNP an den NPR-A Rezeptor wird intrazellulär Guanosintriphosphat (GTP) in zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) umgewandelt. Dieses hat potente vasodilatierende Eigenschaften und wirkt als second messenger [95]. Durch die direkte Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur sinken Vorlast und Blutdruck.

Die natriuretischen Peptide, insbesondere das BNP, sind natürliche Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS). Durch direkte Hemmung der Renin- und Aldosteron-Freisetzung [2, 23] wirkt BNP einer Natriumrückresorption und Volumenretention entgegen [7].

Beide Peptide haben auch wichtige zentrale und periphere sympathoinhibitorische Eigenschaften. Auch bei fallenden Drücken am Herzen verhindern sie die Aktivierung des kardialen sympathischen Nervensystems [12, 23]. BNP wirkt zudem direkt lusitrop (relaxierend) am Myokard [17] und antiproliferativ an Gefäßen [23].

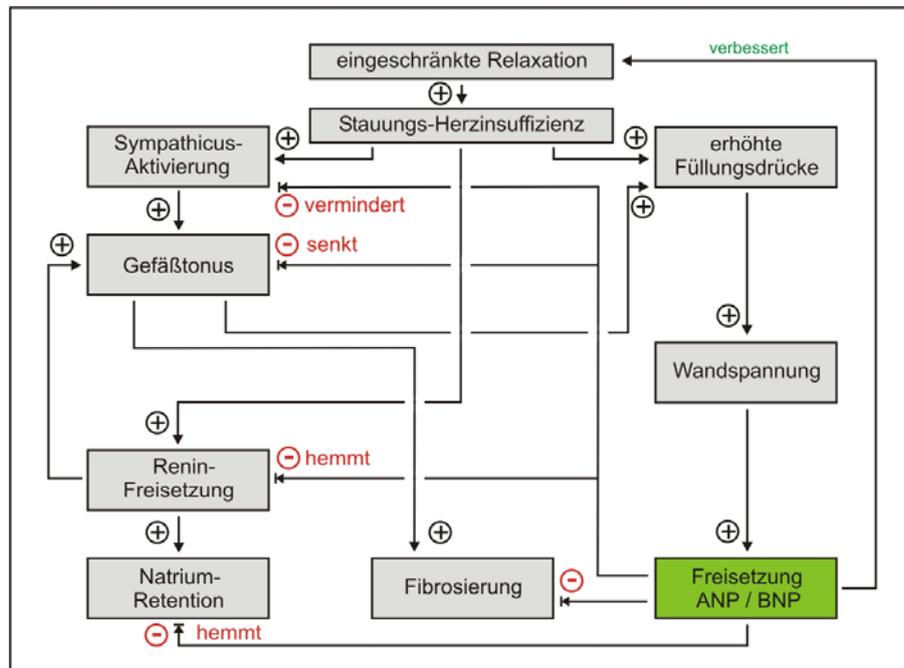


Abb. 7: Die Wirkungen von ANP und BNP bei der diastolischen Herzinsuffizienz. Die natriuretischen Peptide werden endokrin sezerniert und haben vielfältige Wirkungen auf Herz, Gefäße, Niere und das sympathische Nervensystem.

Abbau natriuretischer Peptide

Die Inaktivierung der natriuretischen Peptide erfolgt nach Bindung an den NPR-C Rezeptor, der ein membranständiges Protein in Nieren und Blutgefäßen ist. Die geringere Affinität von BNP zum Rezeptor erklärt dessen etwas längere Halbwertszeit im Plasma im Vergleich zu ANP. Nach Verbindung von Rezeptor und natriuretischem Peptid wird dieser Komplex internalisiert und das Peptid abgespalten und abgebaut. Anschließend wird der Rezeptor wieder in die Zellmembran eingebaut [73].

Alternativ können ANP und BNP auch durch die neutrale Endopeptidase abgebaut werden. Diese Zink-Metalloprotease kommt auf der Oberfläche von Endothelzellen, glatter Muskulatur, Kardiomyozyten, Nierenepithelzellen und Fibroblasten vor und inaktiviert die natriuretischen Peptide durch hydrolytische Spaltung der ringbildenden Disulfidbrücke [22].

2.4 Bestimmung der diastolischen Funktion

Diagnosestellung einer diastolischen Herzinsuffizienz

Nach Vasan und Levy [106] wird das folgende Vorgehen zur sicheren Diagnosestellung einer diastolischen Herzinsuffizienz empfohlen:

1. Nachweis des Vorliegens einer Stauungs-Herzinsuffizienz durch Vereinbarkeit der Symptome mit apparativer Diagnostik wie Röntgen-Thorax, Laborparameter oder Spiroergometrie. Durch die Europäische Arbeitsgemeinschaft für diastolische Herzinsuffizienz [28] wird dazu als Kriterium eine unter $25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ reduzierte Sauerstoff-Aufnahme bei einer von 20 W beginnenden und pro Minute um 10 W gesteigerten Fahrradergometer-Belastung empfohlen.
2. Objektiver Beweis des Vorliegens einer ungestörten Pumpfunktion im zeitlichen Zusammenhang zum klinischen Beschwerdebild durch Echokardiographie oder Herzkatheter.
3. Objektiver Nachweis der diastolischen Dysfunktion [106]

Bei Beachtung dieses Ablaufes kann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer diastolischen Herzinsuffizienz geschätzt werden. Eine definitive diastolische Herzinsuffizienz wird festgestellt, wenn neben den Symptomen der Herzinsuffizienz auch eine normale Pumpfunktion und eine abnorme Relaxation nachgewiesen werden. Wenn letztere nicht sicher bewiesen werden kann, wird lediglich von einer wahrscheinlichen diastolischen Herzinsuffizienz gesprochen. Von einer möglichen diastolischen Herzinsuffizienz wird gesprochen, wenn weder die systolische noch die diastolische Funktion bestimmt wurden [26, 106].

Echokardiographie

Da die Europäische Arbeitsgruppe für diastolische Herzinsuffizienz [28] auch die Echokardiographie empfiehlt, hat sich dieses bildgebende Verfahren in der Diagnostik von diastolischen Funktionsstörungen etabliert [26]. Problematisch bei der Beurteilung ist aber die Abhängigkeit vieler echokardiographischer Parameter von der Vor- und Nachlast.

Lastabhängige Parameter

In den aktuellen Leitlinien der Europäischen Arbeitsgemeinschaft für diastolische Herzinsuffizienz werden verschiedenen Parameter des transmitralen Einstrom-Musters empfohlen. Dieser Empfehlung zufolge sollte das Verhältnis aus frühdiastolischem zu vorhofkontraktionsbedingtem Einstrom (E/A-Verhältnis) bestimmt werden. Von Relevanz ist außerdem die Dezelerationszeit der E-Welle (DT). Dies ist die Zeitdauer

vom maximalen frühdiastolischen Einstrom bis zum vollständigen Sistieren des Blutflusses während der Diastase. Die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) wird gemessen als Zeitdauer vom Ende des transaortalen Ausstroms bis zum Beginn transmitralen Einstroms, weshalb der Cursor des kontinuierlichen Dopplers so im linken Ventrikel positioniert werden muss, dass beide Blutströmungen erfasst werden können [28, 58].

Tab. 4: Verlauf der echokardiographischen Standardparameter. Nach [108].

Parameter	Normal	Eingeschränkte Relaxation	Pseudo-Normalisierung	Restriktion
E/A	>1	<1	1 – 1,5	> 1,5
DT (ms)	< 220	> 220	150 - 200	< 150
IVRT	< 100	> 100	60 - 100	< 60
S/D	≥ 1	≥ 1	< 1	< 1

Für diese Parameter ist aber ein U-förmiger Verlauf bei zunehmender Schwere der diastolischen Funktionsstörung nachgewiesen. Nach einem initialen Abfall der E/A-Ratio und einer Verlängerung der isovolumetrischen Relaxationszeit kommt es im Stadium der Pseudonormalisierung wieder zu einem Anstieg des E/A-Verhältnisses mit Abfall der IVRT und somit zu einem scheinbar normalen Einflussprofil [26, 36]. Im Stadium der Restriktion ist die E/A-Ratio pathologisch erhöht und die isovolumetrische Relaxationszeit noch weiter verkürzt [88].

Bei steigendem linksatrialem Druck wird auch der Blutfluss in den Pulmonalvenen beeinflusst. Das Verhältnis von systolischem zu diastolischem Fluss in der rechten Pulmonalvene schwankt beim Gesunden altersabhängig zwischen 1.0 bei unter 30-jährigen und 1.7 bei über 50-jährigen [28, 29]. Mit zunehmender Störung der diastolischen Funktion steigt dieser Index zunächst an, um im Stadium der Pseudonormalisierung und Restriktion wieder abzufallen und niedrigere Werte als bei Gesunden anzunehmen [28].

Lastunabhängige Parameter

In der jüngeren Vergangenheit wurde eine neue Doppler-Technik entwickelt, mit der es möglich ist, die Bewegungen des Myokards zu quantifizieren. Beim „Tissue Doppler Imaging“ (TDI) wird die Bewegungsrichtung und -geschwindigkeit farblich codiert. Farbliche Abstufungen ermöglichen bereits visuell eine Erkennung von Geschwindigkeitsunterschieden. Spezielle Analyseprogramme ermöglichen die exakte Messung der Gewebegeschwindigkeit und Beurteilung sowohl der systolischen wie der diastolischen Funktion [30].

Die frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit (E_m) in der axialen Ebene korreliert gut mit der Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation und scheint relativ unabhängig von der Vorlast zu sein [29]. Die frühdiastolische Relaxationsgeschwindigkeit des Myokards nimmt bei einer vorhandenen diastolischen Funktionsstörung deutlich ab, kann aber nicht zwischen den einzelnen Stadien differenzieren. Die durch die atriale Systole hervorgerufene A-Welle (A_m) sinkt bei der Pseudonormalisierung und Restriktion stark ab. So könnte unter Berücksichtigung des Absolutwertes der E_m und des Verhältnisses aus E_m/A_m eine Stadieneinteilung möglich sein [29, 33]. Durch Messung der regionalen Relaxationsgeschwindigkeit mittels TDI scheint auch die semiquantitative Abschätzung von Koronarstenosen möglich. Hoffmann und Hanrath [47] berichteten über eine reduzierte Relaxationsgeschwindigkeit in infolge einer Koronarstenose minderperfundierte Myokardareale.

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen, frühdiastolischen Blutflusses (v_p) in den linken Ventrikel wurde durch Garcia und Kollegen [34] sowohl im Tierversuch als auch am Menschen untersucht. Sie konnten zeigen, dass v_p nicht nur unabhängig von der Vorlast ist, sondern auch sehr gut mit der invasiv bestimmten Zeitkonstante der Relaxation (τ) korreliert. Durch die Gleichung $\tau = 371,79(v_p)^{-0,5019}$ ist damit erstmals die nichtinvasive Bestimmung von τ möglich.

Invasive Diagnostik

Durch invasive Mess-Methoden ist die exakte Bestimmung des Druckverlaufs im Herzen und damit die Bestimmung der diastolischen Funktion möglich. Sowohl bei erhöhtem linksventrikulär-enddiastolischem Druck (LVEDP) als auch bei dem damit korrelierten pulmonalkapillären Verschlussdruck ist eine diastolische Funktionsstörung möglich [31]. Ommen und Mitarbeiter beschrieben den mittleren linksventrikulären Druck, gemessen während der Zeit von der Mitralklappenöffnung bis zum Mitralklappenschluss, als besseren Parameter zur Bestimmung des ventrikulären Füllungs-Drucks [76].

Mittels high-fidelity Mikromanometer-Kathetern, die über eine hohe zeitliche Auflösung verfügen, kann auch der Druckverlauf im linken Ventrikel realistisch dargestellt und die Zeitkonstante der Relaxation ermittelt werden [96].

3 Ziele der vorliegenden Studie

Das besondere Interesse an der zuverlässigen Diagnostik einer diastolischen Herzinsuffizienz ist unbestritten. Mit der vorliegenden Studie soll in einem Risiko-Kollektiv aus Patienten mit nicht-respiratorischer Dyspnoe, langjähriger arterieller Hypertonie und erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion, jedoch ohne signifikante Koronarstenosen folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Welche Wertigkeit haben Tissue Doppler Imaging und die Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms im Vergleich zu den echokardiographischen Standardparametern für die Diagnostik einer diastolischen Dysfunktion?
2. Wie ist der Wert des N-terminalen Pro B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP) für die Diagnostik einer diastolischen Dysfunktion?
3. Kann der linksventrikuläre enddiastolische Druck mit zur Diagnostik einer diastolischen Funktionsstörung verwendet werden?
4. Ist eine Einteilung in die verschiedenen Stadien der diastolischen Dysfunktion durch die zu untersuchenden Parameter möglich?
5. Können die zu untersuchenden Parameter zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten differenzieren?

4 Studienpopulation, Material und Methoden

4.1 Ein- und Ausschlusskriterien des Studieneinschlusses

Die vorliegende Studie beschäftigte sich mit der Diagnostik von Störungen der diastolischen Funktion.

Wir schlossen zwischen Dezember 2002 und Januar 2004 eine Stichprobe von 140 Patienten ein, die konsekutiv in der kardiologischen Abteilung des Klinikums der Martin-Luther-Universität stationär aufgenommen wurden und folgende Kriterien erfüllten:

1. Dyspnoe kardialer Genese
2. Keine Einschränkung der systolischen linksventrikulären Funktion
3. Langjährige arterielle Hypertonie
4. Ausschluss signifikanter Koronarstenosen über 75% in der durchgeführten Koronarangiographie.

Anhand der aus dem Patientengespräch, der Patientenakte und der echokardiographischen Untersuchung erhobenen Daten wurden die Patienten auf das Vorliegen von Ausschlusskriterien überprüft. Alle Patienten mit Störungen der kardialen Funktion nichtdiastolischer Genese, welche das Beschwerdebild erklären oder die echokardiographischen Messungen der diastolischen Funktion erschweren wurden bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Ausschlusskriterien nicht in die Studie aufgenommen. Patienten mit signifikanten Koronarstenosen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Dazu wurden Patienten mit auf Grund der Symptomatik vermuteten Koronarstenosen im Rahmen der Routinediagnostik koronarangiographiert (n=108). Beim Vorliegen einer mindestens 75%-igen Stenose wurden diese als signifikant gewertet. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, bei

denen durch EKG-Dynamik oder Erhöhung des Troponin-I der Verdacht auf eine ischämische Genese der Symptomatik bestand. Eine durch Echokardiographie oder Ventrikulographie nachgewiesene linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 50 % wurde als signifikant reduzierte LV-Funktion definiert und führte dadurch zum Ausschluss des Patienten. Patienten mit mittel- bis höhergradigen Klappenvitien, künstlichen Herzklappen oder Verdacht auf Vegetationen wurden ebenso ausgeschlossen. Alle benötigten Patienten zur Teilnahme an der vorliegenden Studie einen stabilen Sinus-Rhythmus im EKG. Ferner wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen aufgrund schlechter Bildqualität die echokardiographischen Messungen nicht möglich waren.

Alle Patienten gaben nach erfolgter Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis in die Untersuchungen, sechs (< 5 %) verweigerten dieses und wurden nicht eingeschlossen. Die Studie erfolgte mit Zustimmung der Ethik-Kommission der Martin-Luther-Universität.

Tab. 5: Übersicht über die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
nichtrespiratorische Dyspnoe arterielle Hypertonie	signifikante Koronarstenosen ($\geq 75\%$) signifikante Einschränkung der systolischen LV-Funktion ($EF \leq 50\%$) mittel- oder höhergradige Klappenvitien Nicht-Sinus-Rhythmus im EKG künstliche Herzklappe Verdacht auf Endokarditis / Myokarditis ungenügende Bildqualität im Echo

4.2 Echokardiographische Untersuchung

Für die echokardiographische Untersuchung wurde ein Echokardiographie-Gerät „Vivid Five“ der Firma General Electric Inc., USA verwendet. Dieses ist ein hochauflösendes Echokardiographie-Gerät neuerer Generation, welches neben B-Bild, kontinuierlichem (CW) und gepulstem (PW) Doppler auch über einen anatomischen M-Mode und Betriebsarten zum Tissue Doppler Imaging und Tissue Tracking Imaging verfügt [35].

Die Patienten wurden in der klassischen Lagerung in Linksseitenlage mit 30° erhöhtem Oberkörper und mit hinter dem Kopf platzierten linkem Arm nach mindestens zehn Minuten körperlicher Ruhe echokardiographiert (siehe Abbildung 8). Am linken und rechten Arm sowie am linken Fuß wurden Elektroden für die EKG-

Triggerung des Echokardiographie-Gerätes platziert. Das EKG wurde während der gesamten Untersuchung kontinuierlich abgeleitet. Im Untersuchungsraum herrschten für alle Patienten Standardbedingungen (abgedunkelter Raum, Zimmertemperatur (ca. 23 °C)).

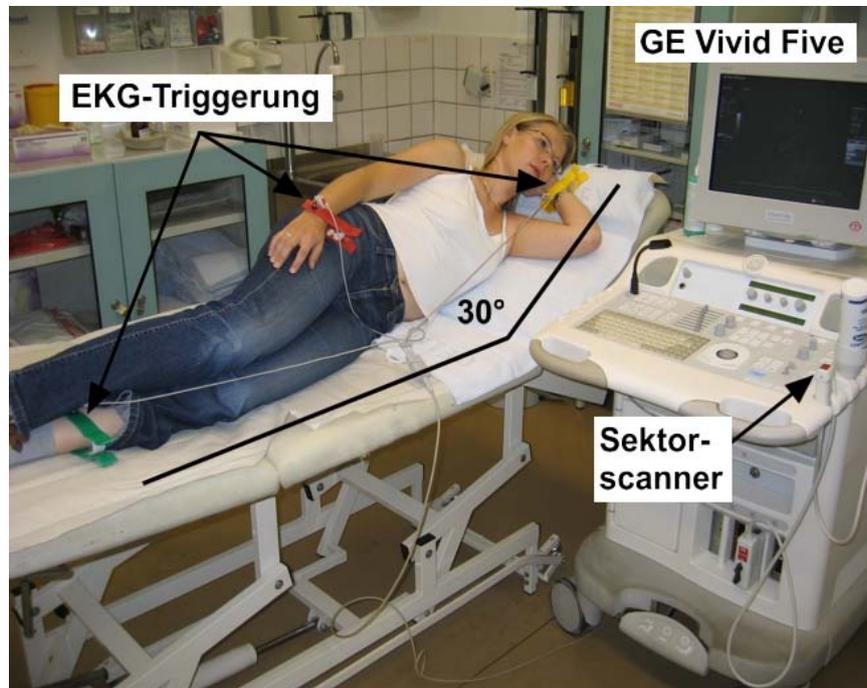


Abb. 8: Lagerung im Untersuchungsraum

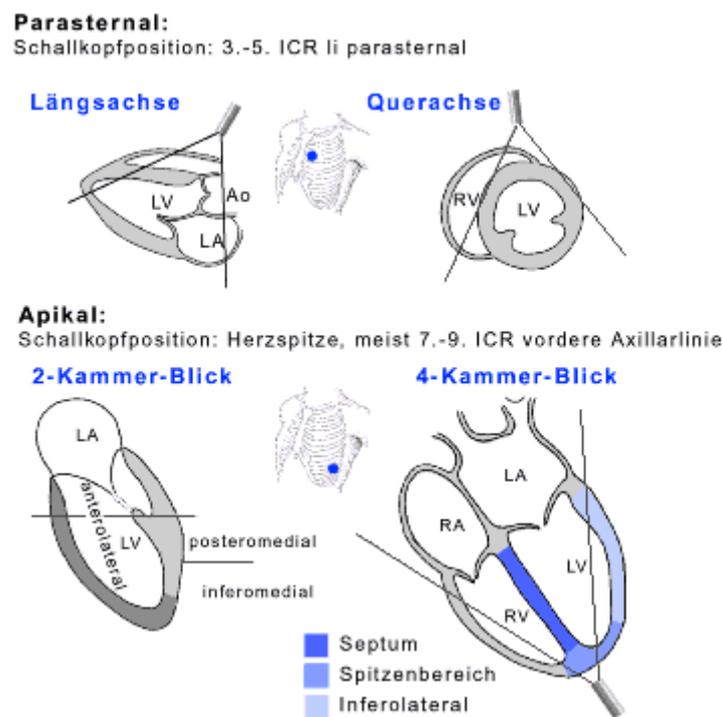


Abb. 9: Schematische Darstellung der echokardiographischen Schnitte durch das Herz. Aus Dormann / Braun „Klinikleitfaden Innere Medizin“[24]

Zunächst erfolgte eine echokardiographische Standarduntersuchung. Dabei wurde als erstes in der parasternal langen Achse im M-Mode die Vorhofgröße, der Durchmesser der Aorta ascendens sowie die maximale Öffnung der Aortenklappe bestimmt. Anschließend wurden im M-Mode jeweils systolisch und diastolisch die linksventrikulären Wanddicken, der Durchmesser des linken Ventrikels und sowohl die Fractional Shortening (FS) als auch die Ejektionsfraktion nach Teichholz bestimmt.

Danach erfolgten in der parasternal kurzen Achse die Suche nach regionalen Kinetikstörungen und die morphologische Begutachtung der Aorten- und Pulmonalklappe sowie die farbdopplerechokardiographische Beurteilung des Blutflusses über der Pulmonalklappe. Im Pulsed Wave Doppler wurde der Fluss über der Pulmonalklappe quantifiziert. Im Falle einer vorhandenen Insuffizienz erfolgte ebenfalls die Quantifizierung des diastolischen Flusses.

Die Mitral- und Trikuspidalklappe wurden im apikalen Vier-Kammer-Blick und die Aortenklappe im Fünf-Kammer-Blick zunächst morphologisch beurteilt. Im Color-Doppler-Modus wurde anschließend nach einer eventuellen Insuffizienz gesucht. Falls sich ein Regurgitationsjet zeigte, wurde der maximale Rückfluss im Continuous-Wave-Doppler ausgemessen. Die maximale anterograde Blutflussgeschwindigkeit wurde registriert.

Nach Abschluss der echokardiographischen Standarduntersuchung erfolgte die erneute Überprüfung auf das Vorliegen von Ausschlusskriterien. Hierbei war insbesondere an mittel- und höhergradige Klappenvitien sowie eine signifikant reduzierte Pumpfunktion des linken Ventrikels zu denken.

Im Falle des endgültigen Einschlusses in die Studie wurden jetzt die echokardiographischen Standardparameter der diastolischen Funktion bestimmt.

Von allen Parametern wurden fünf aufeinander folgende Herzzyklen in endexpiratorischer Apnoe-Phase digital aufgezeichnet, gemessen und der Mittelwert gebildet.

4.2.1 Transmitrales Flussprofil

Im apikalen Vier-Kammer-Blick wurde das transmitrale Einstromprofil abgeleitet. Dazu wurde das Sample Volume des PW-Dopplers entsprechend der Empfehlung von Köhler und Tataru [58] zwischen die geöffneten Mitralsegel platziert und die Flusskurve abgeleitet. Es wurde die maximale Flussgeschwindigkeit der frühdiastolischen Relaxation (E-Welle) und der durch die Vorhofkontraktion bedingten A-Welle ermittelt. Im Anschluss wurde das Verhältnis aus E-Welle und A-Welle gebildet.

Falls das E/A-Verhältnis größer als eins war, wurde ein Valsalva-Manöver durchgeführt und die Messung wiederholt. Im Fall einer Umkehr des E/A-

Verhältnisses wurden alle Messungen der Dezelerationszeit, dem pulmonalvenösen Flussprofil und der isovolumetrischen Relaxationszeit ebenfalls unter Valsalva gemessen. Dadurch wurde die Vorlast reduziert, so dass das pathologische Flussmuster bei pathologisch-kompensatorisch erhöhter Vorlast demaskiert wurde [99]. Dieses Verfahren wurde außer bei dem E/A-Verhältnis und der DT auch bei der IVRT und dem pulmonalvenösen Flussmuster angewendet, da für alle diese Parameter eine Vorlastabhängigkeit berichtet wurde.

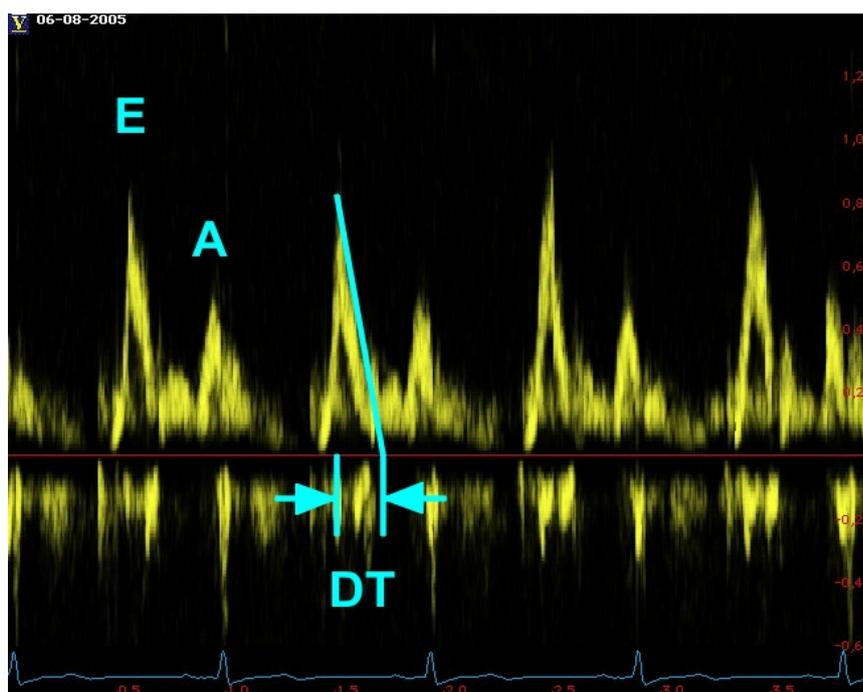


Abb. 10: Normales transmitsralen Einstromprofil. Markiert wurden E-Welle (E), A-Welle (A) sowie die Dezelerationszeit der E-Welle (DT).

Aus dem gleichen Flussprofil wurde die Dezelerationszeit der E-Welle bestimmt. Diese entspricht der Zeitdauer vom maximalen frühdiastolischen Fluss bis zur Rückkehr zur Null-Linie. Dazu wurde im transmitsralen Einstromprofil der Rückgang der Fließgeschwindigkeit vom Anwender durch eine Linie markiert und vom Echokardiographie-Gerät bis auf die Null-Linie, die einem sistierenden Blutfluss entspricht, interpoliert [10, 26, 28, 52, 88, 91, 99, 111].

4.2.2 Pulmonalvenen-Doppler

Im apikalen Vier-Kammer-Blick wurde mit Hilfe des Farbdopplers die rechte Pulmonalvene aufgesucht. In das deutlich sichtbare Fluss-Signal wurde das Sample Volume des PW-Dopplers gelegt und das Flussmuster abgeleitet. Die S-Welle entspricht dabei dem maximalen Fluss während der Systole, wobei die D-Welle aus dem Spitzenfluss während der Diastole resultiert. Die AR-Welle entsteht durch die Vorhofkontraktion und ist umgekehrt gerichtet. Gemessen wurden die Absolutwerte

der S-, D- und AR-Welle. Der maximale systolische und diastolische Fluss in der rechten Pulmonalvene wurden zueinander ins Verhältnis gesetzt und als S/D-Ratio bezeichnet [26, 28, 52, 54].

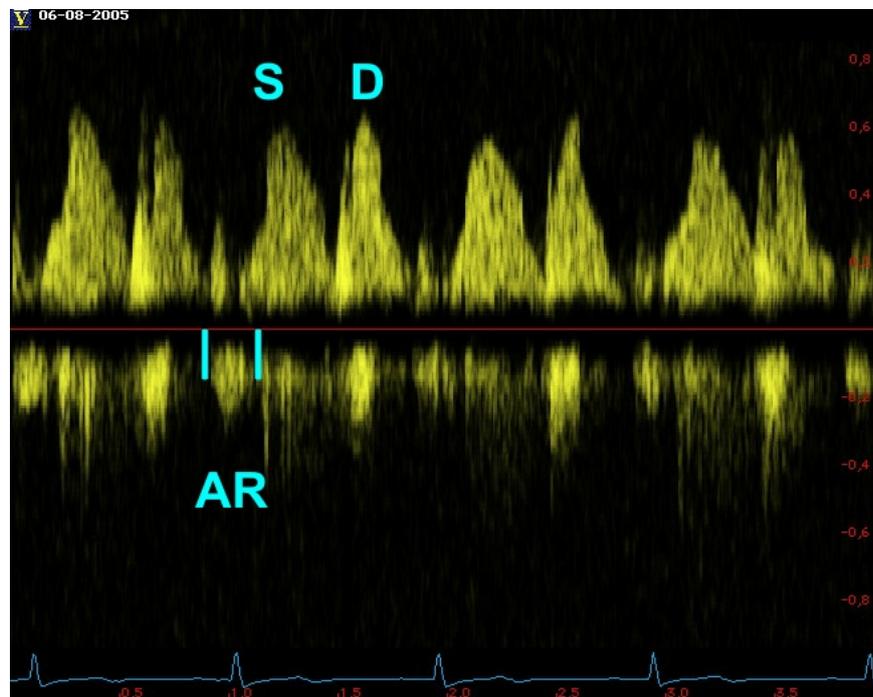


Abb. 11: Normales pulmonalvenöses Flussmuster. S: Systolischer Fluss; D: Diastolischer Fluss; AR: Durch die Vorhofkontraktion bedingter, umgekehrter Fluss.

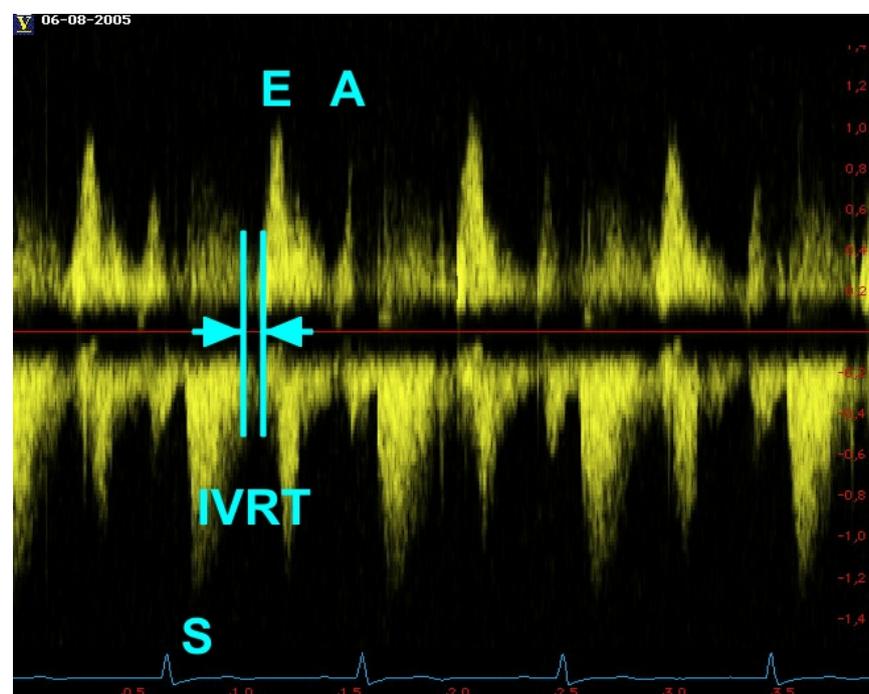


Abb. 12: Bestimmung der IVRT im CW-Doppler. E: transmitrale E-Welle; A: Transmitrale A-Welle; S: Transaortaler Ausstrom; IVRT: Isovolumetrische Relaxationszeit.

4.2.3 Isovolumetrische Relaxationszeit

Im Fünf-Kammer-Blick wurde der CW-Doppler so zwischen Mitralklappe und linksventrikulären Ausflusstrakt eingestellt, dass gleichzeitig das transmitrale Einstrom- und das transaortale Ausflussprofil erfasst wurden. Dabei entspricht die IVRT der Zeitspanne zwischen Schluss der Aortenklappe und Öffnung der Mitralklappe. In der Flusskurve ist dies die Zeitspanne zwischen dem vollständigen Sistieren des transaortalen Ausflusses und dem Beginn des transmitralen Einstroms. Diese beiden Punkte wurden markiert und softwareseitig die Zeitspanne auf der Abszisse ermittelt. Abbildung 12 verdeutlicht exemplarisch die Messung der IVRT [20, 28, 52, 84].

4.2.4 Color M-Mode

In Übereinstimmung mit den durch Garcia und Mitarbeiter [34] publizierten Methoden wurde die Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms (v_p) bestimmt. Diese ist ein vorlastunabhängiger Parameter der diastolischen Funktion und ermöglicht die nichtinvasive Bestimmung der Zeitkonstanten der Relaxation τ [34].

Im apikalen Vier-Kammer-Blick wurde der M-Mode durch die geöffneten Mitralsegel gelegt, der Farbdoppler zugeschaltet und damit der Blutfluss im M-Mode farblich codiert.

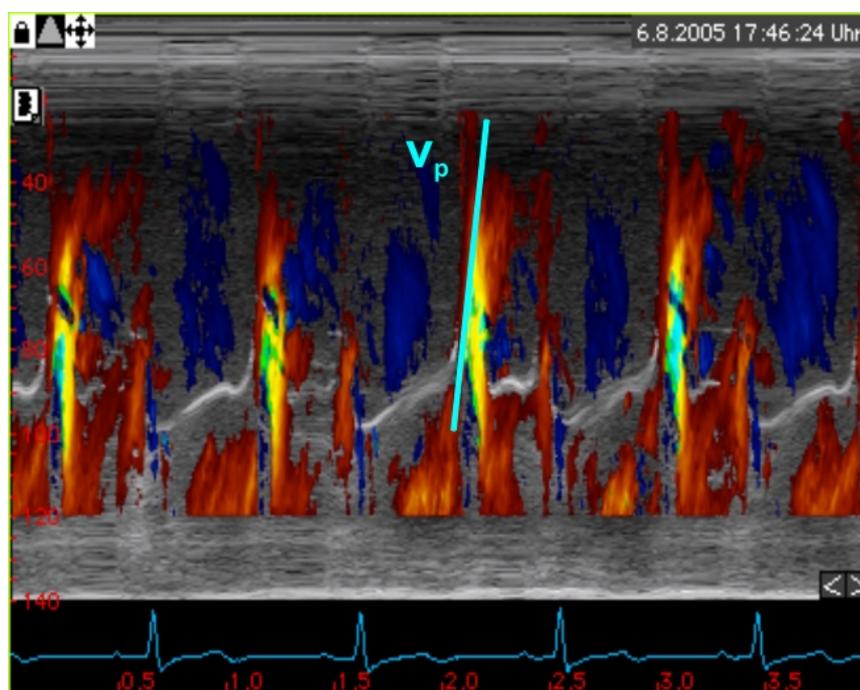


Abb. 13: Markierung der Spitzengeschwindigkeiten im Color M-Mode und Ermittlung der transmitralen Ausbreitungsgeschwindigkeit v_p .

Wie aus Abbildung 13 ersichtlich, zeigt sich der durch die linksventrikuläre Relaxation bedingte Blutfluss in Richtung Apex durch eine in verschiedenen Rot-Tönen

dargestellte Markierung. Die höchsten Geschwindigkeiten, gekennzeichnet durch ein helles Orange, wurden vom Bediener online in fünf konsekutiven Herzzyklen durch eine Gerade markiert. Der Anstieg dieser Linie entspricht der Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms und wurde automatisch vom Echokardiographie-Gerät ermittelt [26, 28, 34, 52, 54, 91].

4.2.5 *Tissue Doppler Imaging*

Die Bestimmung der myokardialen Relaxationsgeschwindigkeit erfolgte in Übereinstimmung mit den durch Henein et al publizierten Methoden [45]. Das Echo-Gerät wurde in den Tissue Doppler Mode umgeschaltet, der Farbdoppler aktiviert, und im apikalen Vier-Kammer-Blick wurden nun die Bewegungen entlang der Längsachse des linken Ventrikels analysiert.

Der Bildkontrast und die Empfindlichkeit des Farbdopplers wurden so eingestellt, dass lediglich die Bewegungen des Myokards, nicht jedoch der intraventrikuläre Blutfluss farblich codiert wurden. Während Apnoe in Endexpiration wurden fünf konsekutive Herzzyklen digital aufgezeichnet und für die spätere Offline-Messung der Geschwindigkeiten gesichert.

Zur Bestimmung der regionalen Myokardgeschwindigkeiten wurde der linke Ventrikel in eine basale, eine mittkavitäre und eine apikale Ebene unterteilt. Diese wurden wiederum jeweils in ein septales, ein anteriores, ein posteriores und ein laterales Segment unterteilt. Dadurch resultierten aus dem linken Ventrikel insgesamt zwölf Segmente. Die septale und die laterale Wand wurde im Vier-Kammer-Blick, die anterioren und posterioren Segmente im apikalen Zwei-Kammer-Blick untersucht [45]. Der Mittelwert wurde von je fünf konsekutiven Herzzyklen in allen zwölf Segmenten gebildet. Weiterhin wurde der Mittelwert aus dem septalen und lateralen Wandanteil gebildet. Diese beiden Segmente sind in der klinischen Routine mit sehr geringem Zeitaufwand erfassbar [9, 10, 26, 33, 43, 52, 60].

Die quantitative Bestimmung der Geschwindigkeiten erfolgte offline mit dem Programm EchoPac V5.7 der Firma General Electric. Dazu wurde ein 5x5 Punkt Sample Volume in der Mitte des entsprechenden Segments zwischen Endo- und Pericard platziert. In den basalen Segmenten wurden die Geschwindigkeiten auf Höhe des Mitralklappenrings bestimmt. Softwareseitig wurden die Spitzengeschwindigkeiten zu jedem Zeitpunkt als Diagramm dargestellt. Durch Aktivierung der Kurvenglättung wurden Artefakte minimiert, ohne dabei die reale Spitzengeschwindigkeit nennenswert zu reduzieren. Die Ermittlung des Wertes erfolgte durch Cursor-Markierung, Ablesen des Messwertes für die frühdiastolische E-Welle (E_m) und die vorhofkontraktionsbedingte A-Welle (A_m) und manuelles Übertragen in eine Excel-Tabelle.

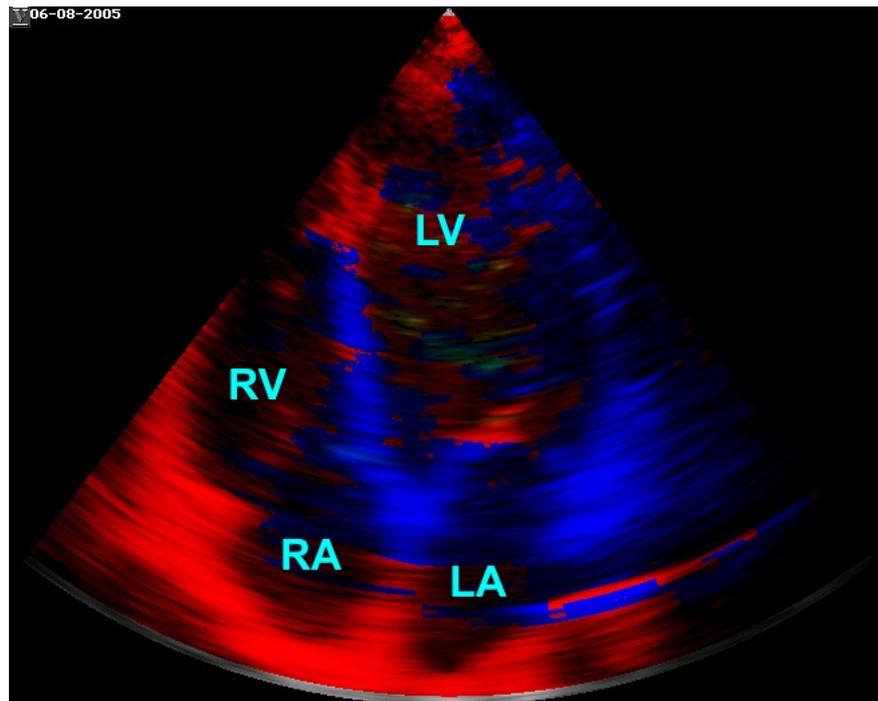


Abb. 14: 4-Kammer-Blick im Tissue Doppler Imaging Mode

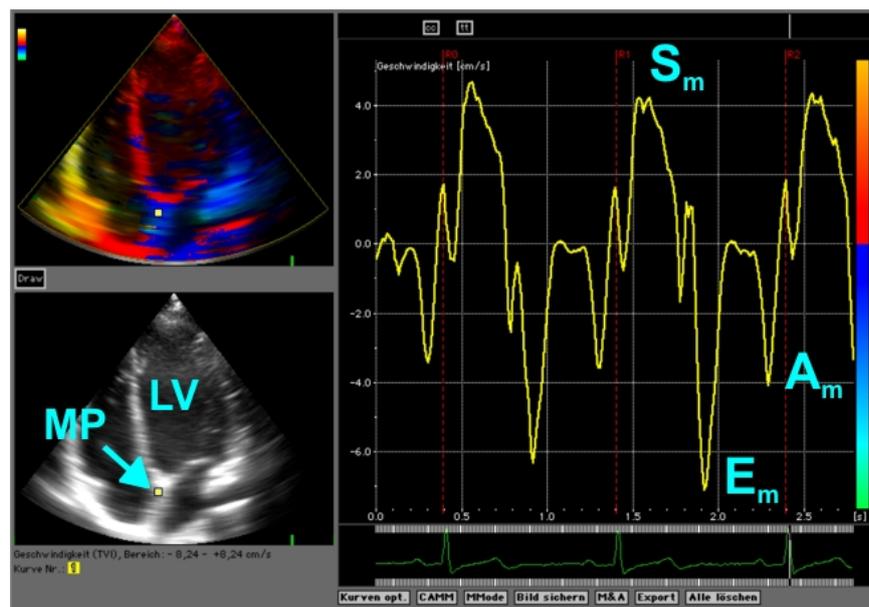


Abb. 15: Geschwindigkeits-Zeit-Diagramm des septal-basalen Segmentes des LV mit (farb-codiertem) Navigationsbild: E_m: Frühdiastolische Relaxationsgeschwindigkeit; A_m: vorhofkontraktionsbedingte Welle; S_m: Systolische Spitzengeschwindigkeit; MP: Messpunkt der Kurve

4.3 Stadieneinteilung der diastolischen Dysfunktion

Bislang ist die Möglichkeit nicht gegeben, die neueren, vorlastunabhängigeren Parameter Tissue Doppler Imaging und Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einflusses zur Stadieneinteilung der diastolischen Dysfunktion

einzusetzen. Daher erfolgte diese nach den echokardiographischen Standardparametern.

Normale ventrikuläre Funktion

Eine normale linksventrikuläre Funktion wurde definiert durch eine erhaltene systolische Funktion ($EF > 50 \%$), keine signifikanten Wandbewegungsstörungen und keine Hinweise auf eine diastolische Funktionsstörung ($E/A > 1$, $DT < 220$ ms, $IVRT < 100$ ms und $S/D \geq 1$) [28, 52, 63, 108].

Systolische Dysfunktion

Als systolische Funktionsstörung wurden eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 50 % oder deutliche Wandbewegungsstörungen bezeichnet. Diese Patienten wurden ausgeschlossen [28, 52, 63].

Diastolische Dysfunktion

In Übereinstimmung mit den Richtlinien der „European Study Group on Diastolic Heart Failure“ wurde eine diastolische Funktionsstörung an Hand der echokardiographischen Standardparameter in drei Flussmuster – eingeschränkte Relaxation, Pseudonormalisierung und Restriktion (siehe unten) - unterteilt [28]. Diese decken sich mit den derzeit in der Fachliteratur angegebenen Empfehlungen [8, 29, 52, 63, 80, 108].

Im Fall von mehr als zwei mit irgendeinem Muster korrespondierenden Parametern wurde der Patient diesem Stadium zugeordnet. Weiterhin unterteilten wir die diastolische Dysfunktion anhand ihrer zu erwartenden klinischen Relevanz in leichte und schwere diastolische Dysfunktion.

Eingeschränkte Relaxation

Dieses Muster war definiert durch ein E/A -Verhältnis < 1 , eine Dezelerationszeit > 220 ms, eine $IVRT > 100$ ms oder ein pulmonalvenöses S/D -Verhältnis ≥ 1 und keiner Veränderung der E/A -Ratio oder DT während eines Valsalva-Manövers. Patienten mit einer eingeschränkten Relaxation wurden als Patienten mit milder diastolischer Dysfunktion klassifiziert [26, 28, 52, 63, 108].

Pseudonormalisierung

Ein pseudonormales Flussprofil wurde definiert durch eine E/A -Ratio zwischen 1.0 und 1.5 oder eine DT zwischen 150 und 200 ms, mit einer Umkehr des E/A -Verhältnisses oder Verlängerung der $DT > 220$ ms während eines Valsalva-Manövers.

Weiterhin war die IVRT zwischen 60 und 100 ms und das pulmonalvenöse S/D-Verhältnis < 1 [26, 28, 52, 63, 108].

Restriktion

Ein restriktives Flussmuster war bestimmt durch ein E/A-Verhältnis > 1.5 oder eine DT < 150 ms mit einer Reduktion des E/A-Verhältnisses oder einer Verlängerung der DT unter Valsalva. Der Grenzwert für die IVRT war < 60 ms und für das S/D-Verhältnis < 1 . Patienten mit einem pseudonormalen oder restriktiven Flussmuster wurden als schwere diastolische Dysfunktion klassifiziert [26, 28, 52, 63, 108].

4.4 Klassifizierung der Schwere der Herzinsuffizienz

Jeder Patient wurde vor Untersuchungsbeginn nach aktuellen oder früheren Symptomen der Herzinsuffizienz gefragt. Basierend auf diesen Informationen und den Ergebnissen der stationären Aufnahmeuntersuchung aus der Patientenakte wurden die Patienten anhand der Vorgaben durch die New York Heart Association in die Schweregrade der Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen) eingeteilt. Die NYHA-Klasse I wurde als asymptomatisch und die NYHA-Klassen II-IV als symptomatisch definiert.

4.5 NT-proBNP als biochemischer Parameter zur Charakterisierung des Ausmaßes und der Art der Herzinsuffizienz

Nach 10-minütiger Ruhe wurde jedem Patient 1.0 ml Vollblut aus einer Armvene in eine Serum-Monovette entnommen. Das Blut wurde sofort nach Entnahme bei $+4$ °C für zehn Minuten bei 8000 U/min zentrifugiert und das Serum bei -25 °C bis zur Analyse tiefgefroren. Unter diesen Bedingungen ist eine Stabilität des NT-proBNP für zwölf Monate gegeben [82]. Um die Wahrscheinlichkeit von Messfehlern zu minimieren, wurden jeweils 50 Proben aus einer Eichkurve nach einer maximalen 4-monatigen Lagerzeit als Doppelwert bestimmt. Die Untersuchungen wurden im Labor des Klinikums der Martin-Luther-Universität durchgeführt.

Als Test wurde ein kommerziell verfügbarer Immuno-Assay der Firma Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland, auf einem modularen Analysegerät E 170 mit Elecsys Modul (Roche Diagnostics) verwendet. Der Test basiert auf einem Elektrochemilumineszenz-Assay, zu dem 20 μ l Serum oder EDTA-Blut zugefügt werden. Während der ersten Inkubationsphase mit einem NT-proBNP-spezifischen biotinylierten, polyklonalen Antikörper und einem Ruthenium-Komplex markierten, polyklonalen NT-proBNP-spezifischen Antikörper bildet sich ein Sandwich-Komplex. In einer zweiten Inkubationsphase wird der Komplex nach Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die

Festphase gebunden. In der Messzelle werden die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Messelektrode fixiert. Anschließend werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell entfernt. Nach Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenz-Emission erzeugt und mit einem Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse werden anhand einer Eichkurve ermittelt [82].

4.6 *Linksventrikulärer enddiastolischer Druck als Parameter des Schweregrades der Herzinsuffizienz*

Bei allen Patienten, bei denen im Rahmen der Routineuntersuchung eine Herzkatheteruntersuchung mit Laevokardiographie durchgeführt wurde (n=105), wurde die linksventrikuläre Druckkurve aufgezeichnet. Daraus konnte der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) ermittelt und im Herzkatheterprotokoll gespeichert werden. Auf den so routinemäßig erhobenen Wert konnte über die Patientenakte zugegriffen werden.

4.7 *Dokumentation der Ergebnisse*

Alle benötigten Informationen aus der Patientenakte wurden kopiert und in einer Studienakte zusammengefasst. Dazu zählten sowohl die aktuelle als auch die vorherige Hausmedikation, die anamnestisch erhobenen Informationen und in der Akte vorhandene Arztbriefe. Vom Herzkatheterprotokoll, Routine-EKG, Routinelabor und Ergometrieprotokoll wurde ebenfalls eine Kopie angefertigt.

Alle wichtigen Einstellungen der echokardiographischen Untersuchung, aus denen Messungen erfolgten, wurden als Sequenz digital auf einer magneto-optischen Disk gesichert. Zusätzlich erfolgte ein Videoprint, um die gemessenen Ergebnisse zu dokumentieren. Diese wurden der Studienakte des Patienten hinzugefügt.

Alle Messdaten wurden in einer Microsoft Excel-Tabelle gesichert.

Die Bestimmung der myokardialen Relaxationsgeschwindigkeit mit dem Tissue Doppler erfolgte offline. Die gemessenen Werte wurden direkt in die MS-Excel-Tabelle übertragen.

Durch die mehrfache digitale und analoge Datenspeicherung war eine maximale Datensicherheit gegeben. Zusätzlich war die Kontrolle, insbesondere der echokardiographischen Daten, durch Referenz-Untersucher jederzeit komplikationslos möglich.

4.8 *Statistische Auswertung*

Zur Überprüfung auf Normalverteilung wurde der nichtparametrische Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Korrelationen wurden durch die bivariate Korrelation nach

Pearson mit zweiseitigem Signifikanzniveau getestet. Gruppenunterschiede wurden mittels des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben untersucht. Die Ergebnisse wurden bei $p < 0.05$ als signifikant betrachtet. Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes dargestellt.

Receiver-Operating-Characteristic-(ROC)-Analysen wurden durchgeführt, um das diagnostische Potential eines jeden einzelnen Parameters zu evaluieren. Die Flächen unter den ROC-Kurven (AUC) wurden bestimmt und Grenzwerte gewählt, die das Youden-Kriterium optimal erfüllen. Für diese Grenzwerte wurden die Sensitivität und Spezifität bestimmt.

Die Statistische Auswertung erfolgte mittels des Statistical Package for Social Sciences Version (SPSS) 11.0 (SPSS Incorporated, Chicago, USA) durch das mit der praktischen Studiendurchführung betraute Personal.

4.9 Liste der verwendeten Parameter

Tab. 6: Liste der verwendeten Parameter mit den im Text verwendeten Abkürzungen. Siehe auch Abkürzungsverzeichnis.

Echokardiographische		Biochemischer Marker	Invasiver Parameter
Standard-Parameter	Vorlast-unabh. Parameter		
transmitrales E/A-Verhältnis (E/A)	Tissue Doppler Imaging in 12 Segmenten ($E_m; A_m; E_m/A_m$)	N-terminales pro B-type natriuretisches Peptid ($NT-proBNP$)	linksventrikulärer enddiastolischer Druck ($LVEDP$)
Dezelerationszeit der E-Welle (DT)	Tissue Doppler Imaging im lateralen und septalen Segment ($E_m; A_m; E_m/A_m$)		
S/D-Ratio des pulmonalvenösen Flusses (S/D)	Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms (v_p)		
Isovolumetrische Relaxationszeit ($IVRT$)			

5 Ergebnisse

5.1 *Demographische Daten der Patientenpopulation*

Von den 140 in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten 120 eine echokardiographisch nachgewiesene Störung der diastolischen Funktion. Davon wurden 66 dem Stadium der eingeschränkten Relaxation und 46 dem pseudonormalen Stadium zugeordnet. Acht Patienten hatten eine restriktive Störung der diastolischen Funktion. 20 Patienten zeigten keine nachweisbare Störung der diastolischen Funktion.

Im Vergleich der Patienten mit einer diastolischen Funktionsstörung und denen ohne diastolische Funktionsstörung ergab sich ein signifikanter Unterschied im Alter (siehe Tabelle 7). Dabei waren Patienten ohne diastolische Funktionsstörung im Mittel deutlich jünger als Patienten mit einer diastolischen Funktionsstörung. Der Anteil an männlichen Patienten war sowohl in der Gruppe ohne als auch mit diastolischer Funktionsstörung vergleichbar.

Das kardiovaskuläre Risikoprofil war bei Patienten ohne und mit diastolischer Dysfunktion vergleichbar. Nichtsignifikante Unterschiede wurden beim Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie, der bestehenden Nebendiagnose eines Diabetes mellitus sowie bei Zustand nach einem Myokardinfarkt vor mehr als sechs Monaten beobachtet. Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion hatten jedoch häufiger eine stabile KHK als Patienten ohne DDF.

Bei der echokardiographischen Beurteilung des linken Ventrikels fanden sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne DDF hinsichtlich der Dimensionen des linken Ventrikels und seiner Wände sowie der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine arterielle Normotonie unter Medikation und einen normfrequenten Sinusrhythmus. Eine ungestörte Funktion der Nieren konnte sowohl bei Patienten mit DDF als auch bei Patienten ohne DDF nachgewiesen werden.

Auf Grund der Übereinstimmung beider Gruppen hinsichtlich der genannten Parameter konnte geschlossen werden, dass beide Gruppen dem gleichen Patientenkollektiv mit den gleichen Ein- und Ausschlusskriterien entstammen. Eine vergleichende Untersuchung der diastolischen Funktionsparameter ist daher zulässig. Die Patienten ohne DDF können wegen der oben genannten bestehenden Nebendiagnosen nicht als „echte“ Kontrollgruppe mit gesunden Probanden betrachtet werden. Gerade wegen des fehlenden Nachweises einer DDF beim Vorliegen dieser Nebendiagnosen wurden sie aber zum besseren Verständnis im folgenden Text als solche bezeichnet.

Tab. 7: Demographische Daten der Studiengruppen. *Daten als Mittelwert \pm Standardfehler; **Daten als Median \pm Range (Min; Max); ***Einteilung nach echokardiographischen Standardparametern

Variable*	Keine DDF***	DDF***	p
n	20	120	
Alter, [y]**	47.7 \pm 35.0 (32; 67)	67.0 \pm 45 (38; 83)	< 0.001
Körpermassen-Index, [kg/m ²]	28.7 \pm 1.38	28.0 \pm 0.35	0.60
männliches Geschlecht, [%]	66.7	59.2	0.58
Kardiale Risikofaktoren			
Raucher, [%]	38.9	31.1	0.51
Diabetes mellitus, [%]	27.8	30.3	0.83
Art. Hypertonie, [%]	61.1	74.6	0.23
stabile KHK, [%]	33.3	77.0	< 0.001
Z.n. Myokardinfarkt, [%]	27.8	36.1	0.49
Herzdimensionen			
Diastol. Septum Dicke, [cm]	1.09 \pm 0.08	1.15 \pm 0.03	0.21
Diastol. LV Durchmesser, [cm]	4.99 \pm 0.16	5.05 \pm 0.07	0.86
Diastol. Hinterwand Dicke, [cm]	1.14 \pm 0.07	1.24 \pm 0.02	0.10
Klinische Daten			
NYHA \geq II bei Aufnahme, [%]	38.9	75.4	< 0.01
MAP, [mmHg]	89.10 \pm 3.33	89.40 \pm 1.10	0.85
Herzfrequenz, [min ⁻¹]	64.90 \pm 1.82	68.10 \pm 1.12	0.41
Mittlere LV Ejektionsfraktion	0.72 \pm 0.02	0.71 \pm 0.01	0.55
Biochemische Marker			
Kreatinin, [μ mol/l]	81.70 \pm 3.17	86.80 \pm 2.45	0.54
Gruppe mit LV-Angio (n=100)			
n	7	98	
LVEDP, [mmHg]	14.40 \pm 2.31	17.00 \pm 0.62	0.25

5.2 Echokardiographische Standardparameter bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion

5.2.1 Transmitrales E/A-Verhältnis

Bei allen Patienten waren die echokardiographischen Standardparameter ableitbar. Zunächst wurde das E/A-Verhältnis entsprechend dem Schweregrad der DDF aufgeschlüsselt (Abbildung 16). Dabei wurden alle echokardiographischen

Standardparameter im pseudonormalen und restriktiven Stadium während eines Valsalva-Manövers gemessen, um durch Vorlastsenkung den Einfluss einer pathologisch erhöhten Vorlast zu minimieren. In der Kontrollgruppe war das mittlere E/A-Verhältnis 1.25 ± 0.05 . Dieses war signifikant höher als in der Patientengruppe mit einer eingeschränkten Relaxation (0.68 ± 0.02 ; $p < 0.001$). In der Kontrollgruppe änderte sich die E/A-Ratio unter einem Valsalva-Manöver nicht. Im Stadium der Pseudonormalisierung war die E/A-Ratio unter Valsalva 0.70 ± 0.03 , ähnlich der von Patienten im Stadium der eingeschränkten Relaxation. Ohne Valsalva wurde ein E/A-Verhältnis zwischen 1.0 und 1.7 beobachtet. Im restriktiven Stadium stieg das native E/A-Verhältnis auf > 1.7 an. Unter Valsalva kam es zu einem Abfall auf im Mittel 1.36 ± 0.19 . Dies war signifikant höher als bei einer Pseudonormalisierung unter Valsalva ($p < 0.001$), jedoch bestand kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe ($p = 0.605$).

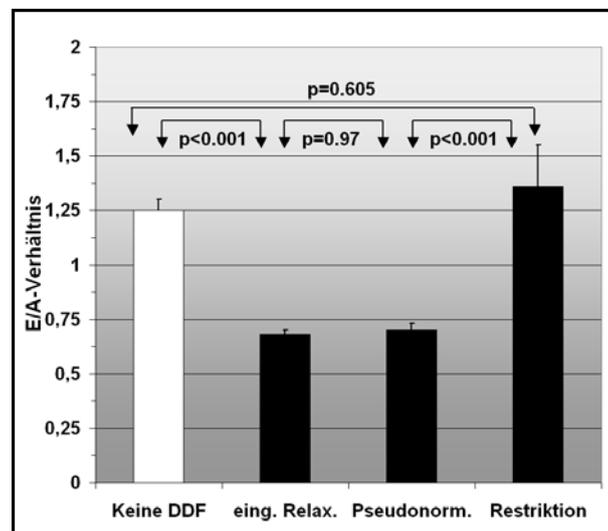


Abb. 16: Transmitrale E/A-Verhältnis in den verschiedenen Stadien der diastolischen Dysfunktion. Im pseudonormalen und restriktiven Stadium erfolgte die Messung während eines Valsalva-Manövers.

5.2.2 Dezelerationszeit der E-Welle

Ein ähnliches Bild zeigte die Dezelerationszeit der E-Welle. Der Änderung der mittleren DT mit zunehmendem DDF-Stadium ist in Abbildung 17 abgebildet. Die in der Kontrollgruppe gemessene mittlere DT betrug 201.3 ± 8.8 ms. Diese war signifikant niedriger als bei einer eingeschränkten Relaxation (263.3 ± 7.5 ms; $p < 0.001$). Unter Valsalva betrug die Dezelerationszeit im Stadium der Pseudonormalisierung 272.3 ± 8.4 ms. Bei einer Restriktion war ein Abfall auf Werte zu verzeichnen, die denen der Kontrollgruppe entsprachen (210.3 ± 16.4 ms; $p = 0.397$).

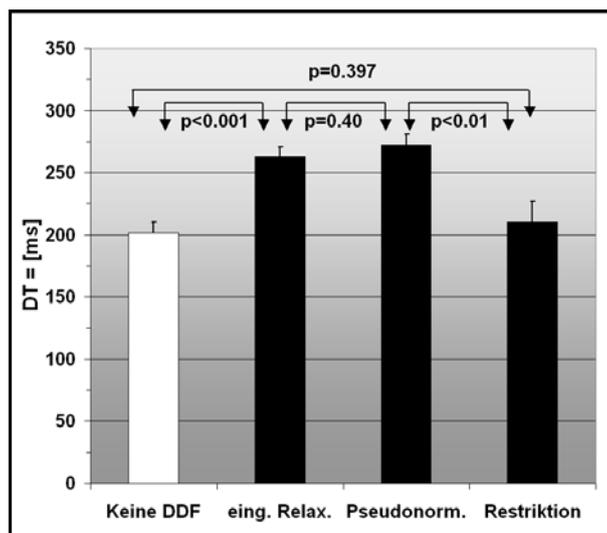


Abb. 17: Dezelerationszeit der E-Welle in den verschiedenen DDF-Stadien. Messung unter Valsalva im Stadium der Pseudonormalisierung und Restriktion.

5.2.3 Isovolumetrische Relaxationszeit

Die IVRT bei Patienten der Kontrollgruppe ohne diastolische Funktionsstörung betrug 113.5 ± 4.1 ms. Bei einer DDF im Stadium der eingeschränkten Relaxation kam es zu einem signifikanten Anstieg auf 132.7 ± 2.7 ms ($p < 0.001$). Mit zunehmender Schwere der DDF im Stadium der Pseudonormalisierung war unter Valsalva ein weiterer Anstieg auf 140.9 ± 3.2 ms zu beobachten ($p < 0.05$). Bei einem restriktiven

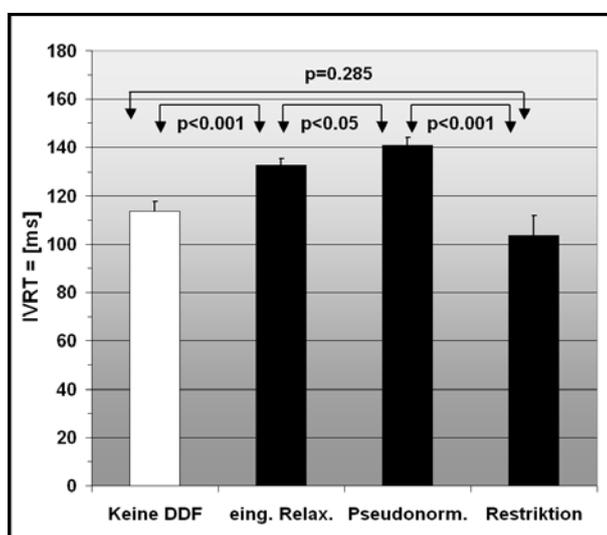


Abb. 18: Verhalten der isovolumetrischen Relaxationszeit in den verschiedenen Stadien der diastolischen Dysfunktion. Die IVRT wurde im Stadium der Pseudonormalisierung und Restriktion unter Valsalva gemessen.

Flussprofil wurde ein signifikanter Abfall auf 103.5 ± 8.5 ms zu verzeichnet. Es bestand im letzteren Fall kein Unterschied ($p = 0.285$) zu den Werten der Kontrollgruppe (Abbildung 18).

5.2.4 Pulmonalvenöses S/D-Verhältnis

Das Verhältnis aus systolischem und diastolischem anterogradem Fluss (PVs/PVd-Verhältnis; S/D-Verhältnis) in der rechten Pulmonalvene war bei allen Patienten zu bestimmen. Abbildung 19 zeigt das Diagramm des pulmonalvenösen S/D-Verhältnisses in den unterschiedlichen DDF-Stadien.

In der Kontrollgruppe wurde ein mittleres Verhältnis von 1.10 ± 0.07 gemessen. Bei einer eingeschränkten Relaxation stieg dieses weiter auf 1.46 ± 0.05 ($p < 0.001$) an. Bei einer Pseudonormalisierung wurde während eines Valsalva-Manövers gegenüber dem Stadium der eingeschränkten Relaxation ein nicht signifikanter Anstieg auf 1.56 ± 0.08 beobachtet. Mit einer weiteren Einschränkung der diastolischen Funktion und dem Auftreten eines restriktiven Flussprofils kehrte sich das S/D-Verhältnis um (0.84 ± 0.11).

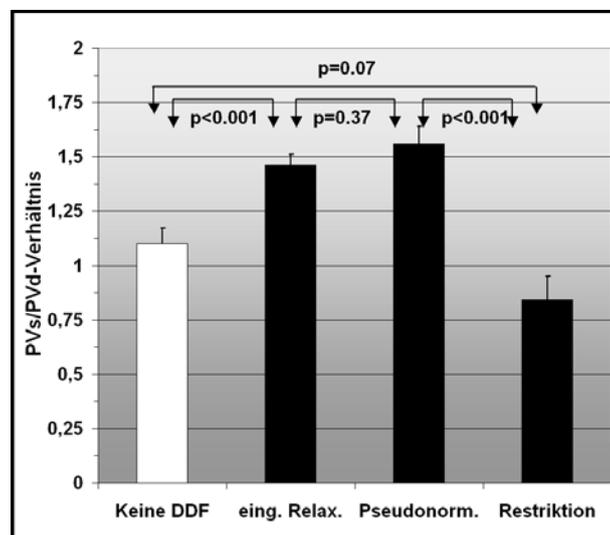


Abb. 19: Pulmonalvenöses Verhältnis aus systolischem und diastolischem Fluss bei den verschiedenen Stadien der diastolischen Dysfunktion. Die Messungen im pseudonormalen und restriktiven Stadium erfolgten unter Valsalva.

5.3 Messung der Relaxationsgeschwindigkeit mittels Tissue Doppler Imaging

Relaxationsgeschwindigkeit aller zwölf LV-Segmente

Mittels des Tissue Doppler Mode wurde die frühdiastolische Relaxationsgeschwindigkeit gemessen. Zunächst wurde der Mittelwert aus allen zwölf Segmenten gebildet (Tabelle 8).

Beim Mittelwert-Vergleichstest (Abbildung 20) zeigte sich in der Kontrollgruppe eine mittlere E-Wellen-Geschwindigkeit von 5.12 ± 0.33 cm/s. Bei einer vorhandenen diastolischen Dysfunktion kam es zu einer signifikanten Abnahme auf 3.45 ± 0.09 cm/s ($p < 0.001$). In der ROC-Analyse (Abbildung 21) wurde hinsichtlich des Vorliegens einer DDF eine AUC von 0.835 beobachtet. Messwerte von weniger als 4.09 cm/s

wiesen mit einer Sensitivität von 79.5 % und einer Spezifität von 83.3 % auf eine diastolische Dysfunktion hin.

Tab. 8: Mittlere Relaxationsgeschwindigkeit bei einer diastolischen Dysfunktion und den einzelnen DDF-Stadien.

Parameter	keine DDF	diastolische Dysfunktion		
		eingeschränkte Relaxation	Pseudo-normalisierung	Restriktion
$V_{[R]}$ des LV = [cm/s]	5.12 ± 0.33	3.45 ± 0.09		
$V_{[R]}$ des LV = [cm/s]	5.12 ± 0.33	3.15 ± 0.11	3.79 ± 0.14	4.02 ± 0.54

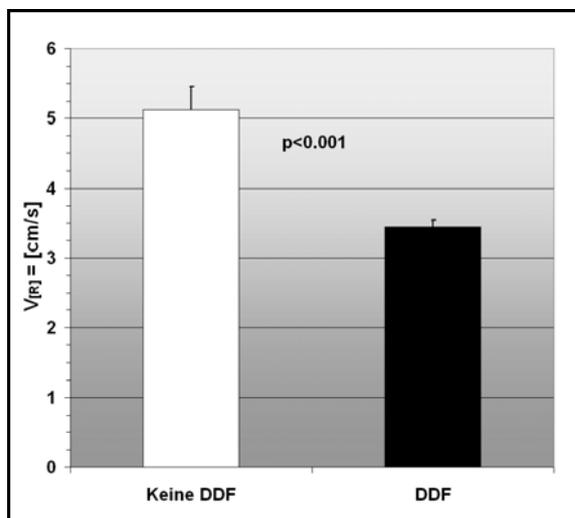


Abb. 20: Aus allen 12 Segmenten des LV gemittelte E-Wellen-Geschwindigkeit im Tissue Doppler beim Vorliegen einer DDF.

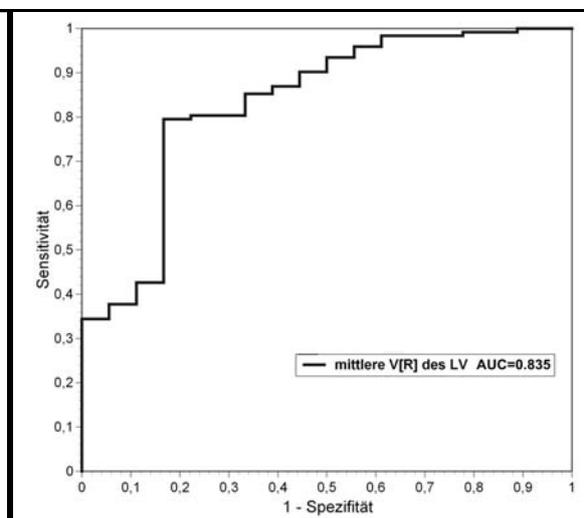


Abb. 21: ROC-Kurve der mittleren E-Wellen-Geschwindigkeit in allen 12 LV Segmenten für das Vorliegen einer DDF.

Abbildung 22 zeigt die Überprüfung auf Unterschiede zwischen den einzelnen DDF-Stadien. Dabei hatten Patienten ohne DDF die höchsten gemessenen frühdiastolischen Relaxationsgeschwindigkeiten (5.12 ± 0.33 cm/s). Die Werte waren signifikant größer als in der Gruppe der Patienten mit einer eingeschränkten Relaxation (3.15 ± 0.11 cm/s; $p < 0.001$). Mit Zunahme der Schwere der diastolischen Funktionsstörung kam es zu einer geringfügigen Zunahme der Relaxationsgeschwindigkeit auf 3.79 ± 0.14 cm/s im Stadium der Pseudonormalisierung ($p < 0.001$) und auf 4.02 ± 0.54 cm/s im Stadium der Restriktion. Dieser Anstieg war jedoch nicht signifikant ($p = 0.971$). Abbildung 23 stellt die ROC-Kurven für die einzelnen Stadien der DDF vergleichend dar. Die ROC-Analyse zeigte für das Stadium der eingeschränkten Relaxation eine AUC von 0.883 (KI 0.793 – 0.974). Der Cut-off von 4.09 cm/s hatte für das Stadium der eingeschränkten Relaxation eine Sensitivität von 86.8 % und eine Spezifität von 83.3 %. Für eine

Pseudonormalisierung ergab der Trennwert von 4.09 cm/s eine Sensitivität von 71.7 % mit einer Spezifität von 83.3 %. Die AUC war 0.787 (KI 0.652 – 0.921). Für das Stadium der Restriktion wurde mit einer Sensitivität von 62.5 % und einer Spezifität von 83.3 % eine myokardiale Relaxationsgeschwindigkeit von weniger als 3.86 cm/s ermittelt. Die AUC war 0.701 (KI 0.467 – 0.936).

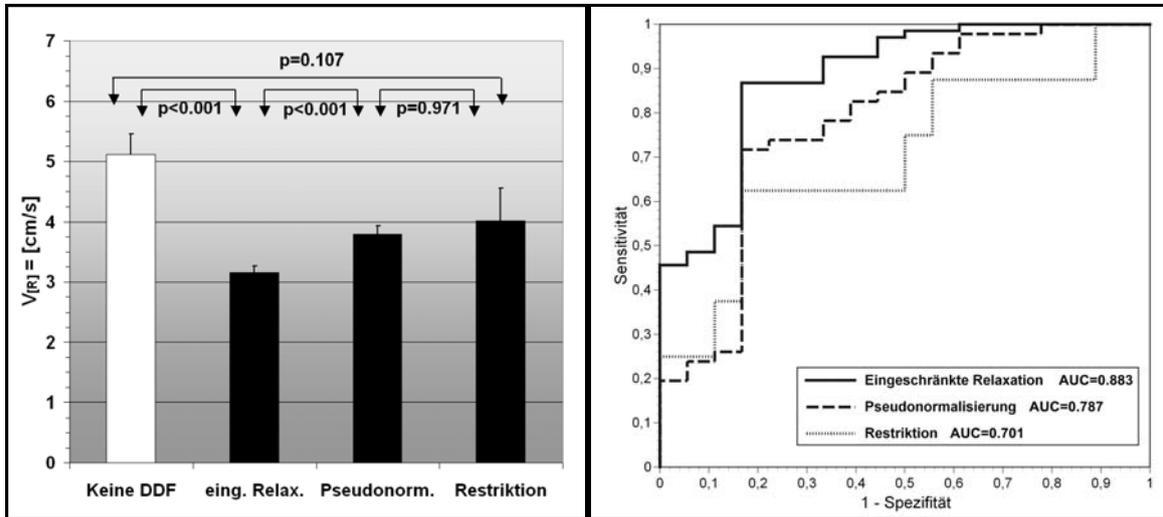


Abb. 22: Mittlere Relaxationsgeschwindigkeit des LV in den verschiedenen DDF-Stadien.

Abb. 23: ROC-Kurven für die verschiedenen Stadien der diastolischen Dysfunktion in allen 12 LV-Segmenten.

Tab. 9: Gemessene frühdiastolische Relaxationsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Symptomatik (Mittelwert ± SEM).

Parameter	Keine DDF	Leichte DDF		Schwere DDF	
		asymptom.	symptom.	asymptom.	symptom.
Relaxations-Geschwindigkeit [cm/s]	5.12 ± 0.33	3.61 ± 0.24	3.01 ± 0.11	4.28 ± 0.24	3.67 ± 0.16

Bei der Untersuchung des Verhaltens der Relaxationsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der klinischen Schwere und der Beschwerdesymptomatik der Patienten zeigte sich, wie in Abbildung 24 demonstriert, eine signifikante Verringerung der myokardialen Relaxationsgeschwindigkeit bei einer diastolischen Funktionsstörung. Dabei waren die E-Wellen-Geschwindigkeiten sowohl bei Patienten mit einer leichten DDF ($p < 0.05$) als auch mit einer schweren DDF ($p < 0.05$) gegenüber den weitgehend asymptomatischen Patienten in dem gleichen Schweregrad signifikant erniedrigt. Die einzelnen mittleren Geschwindigkeiten sind in Tabelle 9 angegeben.

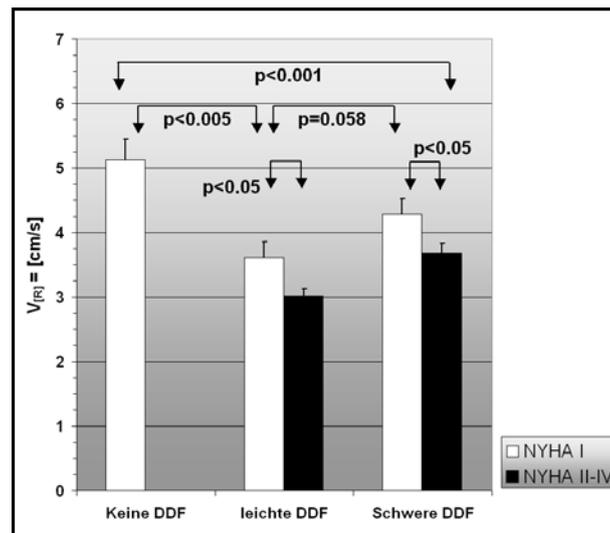


Abb. 24: Mittlere frühdiastolische Relaxationsgeschwindigkeit des LV in Abhängigkeit von der Symptomatik.

In der Korrelationsanalyse ergab sich eine signifikante Assoziation zum Alter ($r = -0.479$; $p < 0.001$) sowie zum NT-proBNP ($r = 0.343$; $p < 0.001$) und zur Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms (v_p) ($r = 0.270$; $p = 0.001$). Ebenfalls bestanden Korrelationen zu den lastabhängigen Standard-Echo-Parametern. Die einzelnen Werte gibt Tabelle 10 wieder.

Tab. 10: Korrelationskoeffizienten der lastabhängigen Standard-Echo-Parameter mit der mittleren LV-Relaxationsgeschwindigkeit.

Parameter	Korrelation	Signifikanz
E/A	$r = 0.443$	$p < 0.001$
DT	$r = 0.282$	$p = 0.001$
S/D	$r = 0.177$	$p < 0.05$
IVRT	$r = 0.373$	$p < 0.001$

Relaxationsgeschwindigkeit der Mitralklappenebene

Zur Überprüfung, ob die Messung der Relaxationsgeschwindigkeit auf Mitralklappenringebene die gleiche Aussage erbringt, wie die Mittelung aus allen zwölf linksventrikulären Segmenten, wurden der Mittelwert aus dem lateralen und septalen basalen Segment gebildet und die o.g. Analysen wiederholt.

Die mittlere frühdiastolische Relaxationsgeschwindigkeit betrug in der Kontrollgruppe 7.82 ± 0.49 cm/s. Dies war signifikant höher ($p < 0.001$) als bei einer gestörten diastolischen Funktion (5.07 ± 0.15 cm/s; Abbildung 25). Die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic Kurve (AUC) für das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion war 0.842 (KI 0.734 – 0.950). Werte kleiner als 6.31 cm/s zeigten mit einer Sensitivität von 82.8 % und einer Spezifität von 77.8 % eine diastolische

Funktionsstörung an. Zum direkten Vergleich der diagnostischen Wertigkeit stellt Abbildung 26 die ROC-Kurven für die $V_{[R]}$ der Mitralklappenebene, die v_p und das NT-proBNP vergleichend dar.

Tab. 11: Gemessene Relaxationsgeschwindigkeiten auf Klappenring-Ebene

Parameter	keine DDF	diastolische Dysfunktion		
$V_{[R]}$ der Mitralklappenebene = [cm/s]	7.82 ± 0.49	5.07 ± 0.15		
		eingeschränkte Relaxation	Pseudo-normalisierung	Restriktion
$V_{[R]}$ der Mitralklappenebene = [cm/s]	7.82 ± 0.49	4.74 ± 0.19	5.42 ± 0.21	5.94 ± 0.88

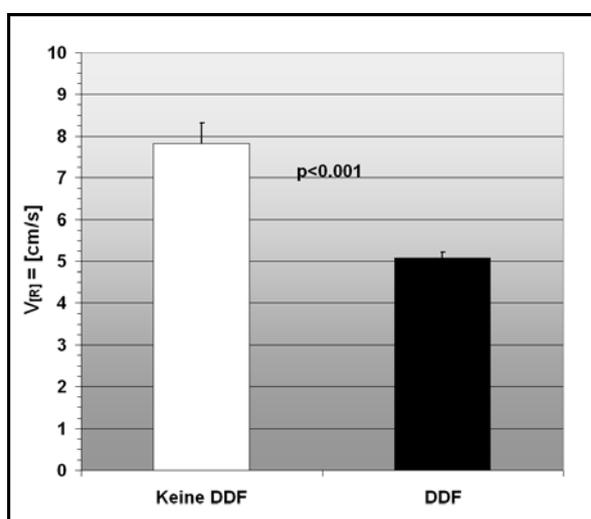


Abb. 25: Relaxationsgeschwindigkeit des lateralen und septalen Segments der Klappenebene.

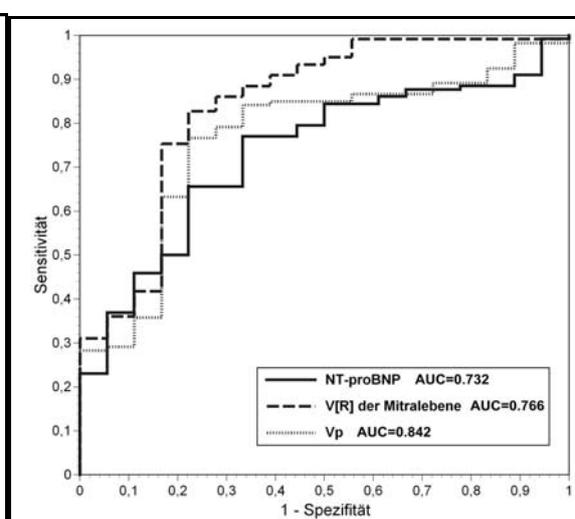


Abb. 26: ROC-Kurven für das NT-proBNP, die Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms (v_p) und die Relaxationsgeschwindigkeit der Mitralklappenebene beim Vorhandensein einer DDF.

Der Vergleich der mittleren Relaxationsgeschwindigkeit des septalen und lateralen Segments mit den Stadien der diastolischen Funktionsstörung ergab eine signifikante Reduktion beim Vorliegen einer diastolischen Funktionsstörung. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 27 aufgezeigt. Dabei kam es zunächst zu einer Abnahme von 7.82 ± 0.49 cm/s auf 4.74 ± 0.19 cm/s im Stadium der eingeschränkten Relaxation ($p < 0.001$). Mit zunehmendem Schweregrad stieg diese wieder auf 5.42 ± 0.21 cm/s im pseudonormalen Stadium ($p < 0.05$) und weiter auf 5.94 ± 0.88 cm/s bei einer restriktiven DDF ($p = 0.765$).

In der ROC-Analyse (ROC-Kurve siehe Abbildung 28) ergab sich für eine eingeschränkte Relaxation eine AUC von 0.873 (KI 0.778 – 0.969). Geschwindigkeiten unter 5.98 cm/s hatten eine Sensitivität von 83,8 % und eine

Spezifität von 83.3 % für das Vorhandensein einer DDF im Stadium der eingeschränkten Relaxation. Für das Stadium der Pseudonormalisierung war die AUC 0.812 (KI 0.678 – 0.945). Die Sensitivität für den ermittelten Cut-off von 6.2 cm/s lag bei 78.3 % und die Spezifität bei 77.8 %. Für das restriktive Stadium lag die AUC bei 0.750 (KI 0.514 – 0.986). Der Cut-off von 6.31 cm/s hatte eine Sensitivität von 87.5 % und eine Spezifität von 77.8%.

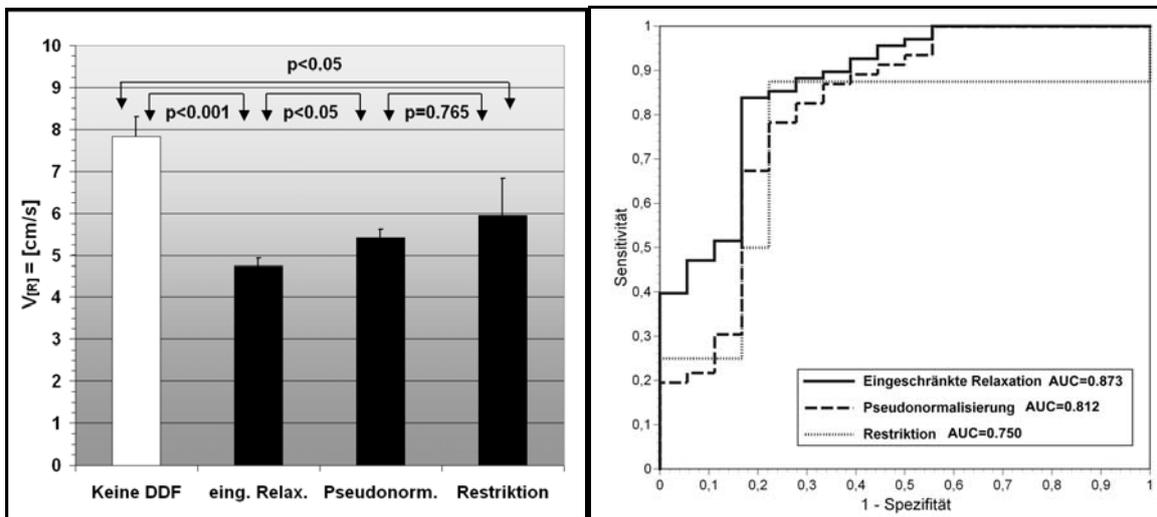


Abb. 27: Verhalten der mittleren Relaxationsgeschwindigkeit der Klappen-ebene bei den verschiedenen DDF-Stadien.

Abb. 28: ROC-Kurven der Relaxationsgeschwindigkeit auf Mitralklappenebene.

Beim Vergleich der Relaxationsgeschwindigkeiten von asymptomatischen und weitestgehend symptomatischen Patienten zeigten sich deutlich niedrigere, wenn auch gerade nicht signifikant eingeschränkte frühdiastolische Geschwindigkeiten bei Patienten mit Zeichen einer Herzinsuffizienz ($p=0.061$). Die in jeder Gruppe gemessenen Werte sind in Tabelle 12 und Abbildung 29 wiedergegeben.

Tab. 12: Relaxationsgeschwindigkeiten des lateralen und septalen LV-Segments der Mitralebene bei symptomatischen und weitgehend asymptomatischen Patienten mit unterschiedlich schwerer DDF.

Parameter	Keine DDF	Leichte DDF		Schwere DDF	
		asymptom.	symptom.	asymptom.	symptom.
Relaxationsgeschwindigkeit [cm/s]	7.82 ± 0.49	5.52 ± 0.45	4.50 ± 0.20	6.01 ± 0.38	5.32 ± 0.26

Die Korrelationsanalyse zeigte einen Zusammenhang zwischen der Relaxationsgeschwindigkeit des septalen und lateralen, klappennahen Myokards und dem Alter ($r=0.511$; $p<0.001$), dem Stadium der DDF ($r=0.172$; $p<0.05$) und dem NT-

proBNP ($r=0.296$; $p<0.001$). Auch eine Assoziation zur Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms (v_p) ließ sich feststellen

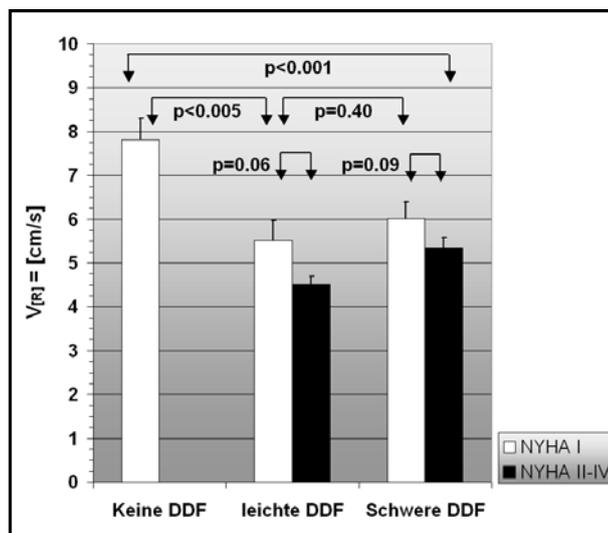


Abb. 29: Mittlere Relaxationsgeschwindigkeiten des lateralen und septalen LV-Segments der Mitralebene bei symptomatischen und weitgehend asymptomatischen Patienten mit unterschiedlich schwerer DDF.

Tab. 13: Korrelationskoeffizienten der lastabhängigen Standard-Echo-Parameter mit der mittleren LV-Relaxationsgeschwindigkeit des lateralen und septalen klappennahen LV-Segments.

Parameter	Korrelation	Signifikanz
E/A	$r = 0.450$	$p < 0.001$
DT	$r = 0.376$	$p < 0.001$
S/D	$r = 0.188$	$p < 0.05$
IVRT	$r = 0.391$	$p < 0.001$

($r=0.319$; $p<0.001$). Zu den herkömmlichen, lastabhängigen echokardiographischen Parametern bestand der in Tabelle 13 aufgezeigte Zusammenhang. Dieser war geringfügig besser als die Korrelation zwischen der mittleren Relaxationsgeschwindigkeit aller zwölf LV-Segmente und den lastabhängigen Parametern.

5.4 Diastolische Funktionsparameter bei einer durch die verminderte Relaxationsgeschwindigkeit diagnostizierten diastolischen Dysfunktion

Durch die ROC-Analyse (siehe Kapitel 5.3 auf Seite 33) wurde für die E-Wellen-Geschwindigkeit des lateralen und septalen, klappennahen Myokards ein Grenzwert von kleiner als 6.31 cm/s als Hinweis auf eine bestehende diastolische Dysfunktion ermittelt. Mit Hilfe der Differenzierung durch die myokardiale Relaxations-

Geschwindigkeit wurden 35 Patienten als diastolisch gesund und 105 mit diastolischer Funktionsstörung klassifiziert. Dies waren 15 Patienten mehr als bei Diagnosestellung einer DDF mittels der o.g. vorlastabhängigen Standardparameter E/A, DT, IVRT und S/D. Diese Einteilung wurde nur Kapitel 5.4 verwendet. Eine Unterscheidung der einzelnen Stadien der DDF war durch eine reduzierte myokardiale Relaxationsgeschwindigkeit nicht möglich.

Als erstes wurden die Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms und das NT-proBNP der so definierten DDF gegenüber gestellt (Abbildung 30). Bei der Gegenüberstellung der myokardialen E-Wellen-Geschwindigkeit und der Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms (v_p) deckten sich die Ergebnisse mit denen der Einteilung durch die lastabhängigen Standardparameter. So wurde in der Gruppe ohne Hinweis auf eine DDF eine mittlere Ausbreitungsgeschwindigkeit von 65.7 ± 6.6 cm/s gemessen. In der Gruppe mit einer durch eine reduzierte myokardiale Relaxationsgeschwindigkeit vermuteten DDF wurde der signifikant niedrigere Mittelwert von 47.6 ± 2.4 cm/s beobachtet ($p < 0.001$).

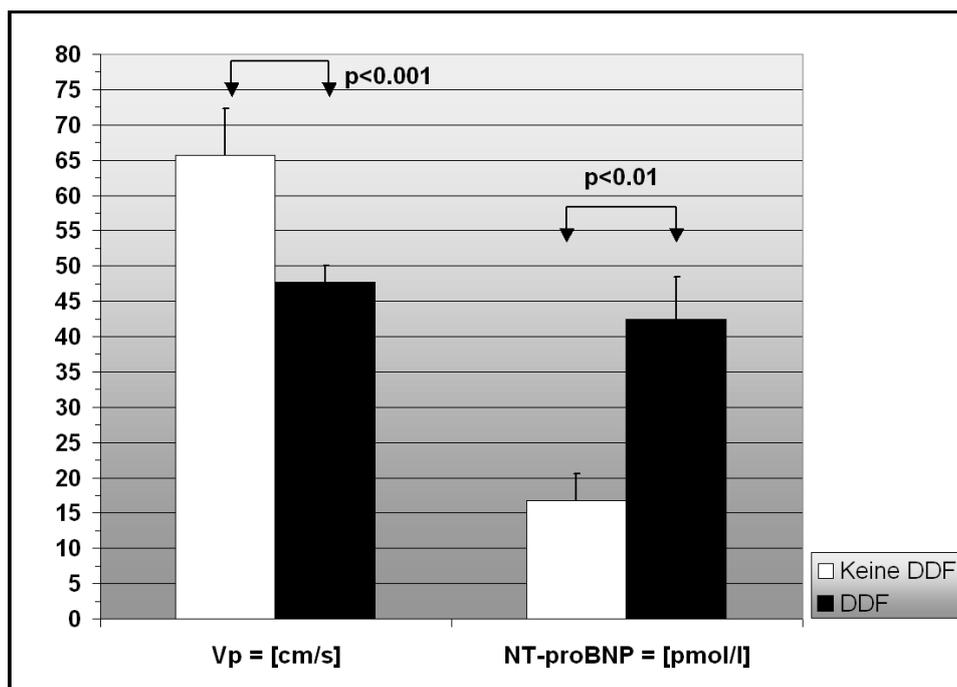


Abb. 30: Werte der v_p und des NT-proBNP bei einer diastolischen Dysfunktion entsprechend der Einteilung durch die Relaxationsgeschwindigkeit im septalen und lateralen, basalen LV-Segment (Erläuterungen siehe Text).

Patienten, bei denen die gemessene Relaxationsgeschwindigkeit gegen das Vorhandensein einer DDF sprach, hatten im Mittel einen NT-proBNP-Level von 16.75 ± 3.76 pmol/l. Das war signifikant niedriger als bei Patienten bei denen auf Grund der Relaxationsgeschwindigkeit eine DDF vermutet wurde (42.36 ± 6.05 pmol/l; $p < 0.01$).

In den folgenden Analysen wurde überprüft, ob Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne DDF entsprechend der o.g. Einteilung durch die Relaxationsgeschwindigkeit hinsichtlich der echokardiographischen Standardparameter auftraten.

In den folgenden Analysen wurde überprüft, ob sich die echokardiographischen Standardparameter bei einer durch die diastolische Relaxationsgeschwindigkeit definierten diastolischen Dysfunktion unterscheiden. Es wurde der gleiche Grenzwert wie für die Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms und das NT-proBNP zu Grunde gelegt. Im Mittelwertvergleichstest nach Mann und Whitney konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer diastolischen Funktionsstörung ein signifikant erniedrigtes E/A-Verhältnis vorliegt (0.97 ± 0.06 vs 0.74 ± 0.03 ; $p < 0.001$). Dabei wurde das E/A-Verhältnis im pseudonormalen und restriktiven Stadium während eines Valsalva-Manövers bestimmt.

Bei Betrachtung der Dezelerationszeit der E-Welle imponierten bei Patienten mit einer DDF signifikant erhöhte Werte (264.9 ± 5.7 ms) im Vergleich zu Patienten ohne eine reduzierte Relaxationsgeschwindigkeit (226.2 ± 10.2 ms; $p < 0.005$).

Ebenso hatten diese Patienten in der Analyse des pulmonalvenösen Flusses ein deutlich erhöhtes Verhältnis von systolischem zu diastolischem Fluss (S/D-Ratio: 1.46 ± 0.05). Bei Patienten mit einer normalen Relaxationsgeschwindigkeit war dieses signifikant niedriger (1.26 ± 0.07 ; $p < 0.05$).

Die isovolumetrische Relaxationszeit war bei Patienten mit einer in der vorliegenden Studie als normal gemessenen Relaxationsgeschwindigkeit (> 6.31 cm/s) im Mittel 118.3 ± 3.7 ms. Dies war signifikant niedriger als bei einer unter 6.31 cm/s reduzierten Relaxationsgeschwindigkeit (135.6 ± 2.2 ms; $p < 0.001$). Auch die IVRT wurde bei einer schweren DDF unter Valsalva gemessen.

5.5 Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms als Parameter der diastolischen Funktion

Für die nachfolgenden Untersuchungen wurden die Patienten mit Hilfe der echokardiographischen Standardparameter auf das Vorliegen einer DDF und deren verschiedene Stadien untersucht (siehe Kapitel 4.3). Mittels des Farbdopplers wurde im M-Mode die Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms bestimmt. Abbildung 31 vergleicht Patienten ohne und mit einer DDF. Die bei einer vorhandenen diastolischen Funktionsstörung gemessene mittlere Geschwindigkeit lag bei 49.60 ± 2.66 cm/s. Dies war signifikant mehr als in der Kontrollgruppe ohne DDF (68.75 ± 6.13 cm/s; $p < 0.001$). Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) war 0.766 (KI $0.654 - 0.878$). Die Analyse ergab einen Cut-Off von weniger als 55.9 cm/s für das Vorliegen einer

DDF mit der Sensitivität von 74.2 % und der Spezifität von 77.8 % (siehe Abbildung 26 auf Seite 37).

In der Untersuchung der Differenzierbarkeit der einzelnen DDF-Stadien (Abbildung 32) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Stadien. Der im Stadium der eingeschränkten Relaxation gemessene Wert war 51.12 ± 4.02 cm/s, signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (68.54 ± 6.13 cm/s; $p < 0.001$). Es zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen einer eingeschränkten Relaxation und einer Pseudonormalisierung (47.11 ± 3.60 cm/s; $p = 0.825$). Im restriktiven Stadium wurde eine Geschwindigkeit von 51.18 ± 9.27 cm/s gemessen. Es bestand keine signifikante Differenz zur Pseudonormalisierung ($p = 0.658$).

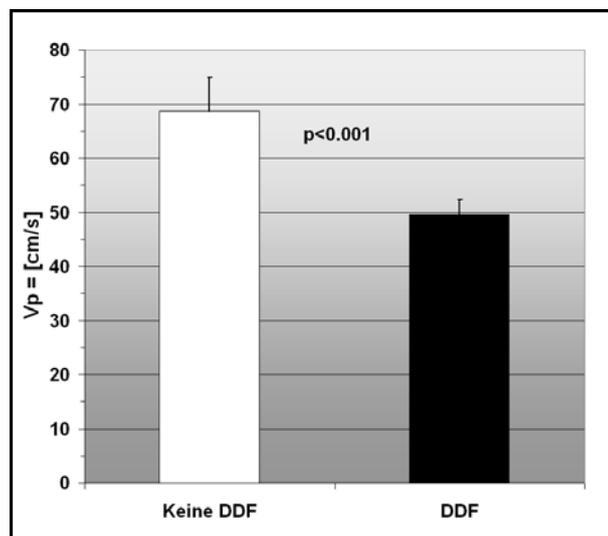


Abb. 31: Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms (v_p) bei einer DDF.

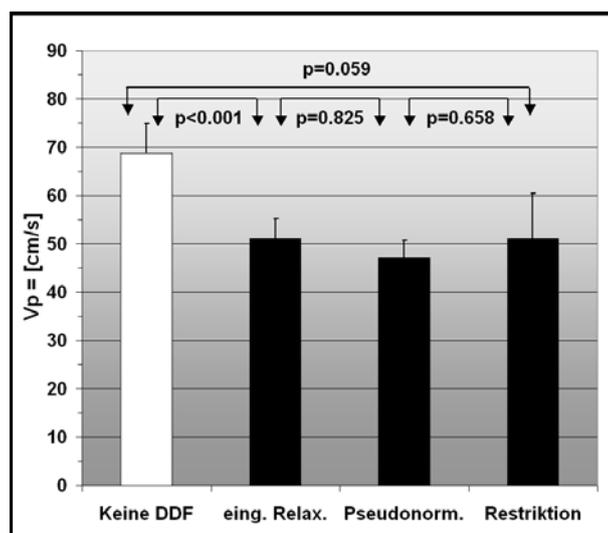


Abb. 32: Mittlere Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms in den verschiedenen DDF-Stadien.

Die ROC-Analyse der einzelnen DDF-Stadien ergab für alle Stadien Werte, die denen der ROC-Analyse für das Vorhandensein einer DDF sehr ähnlich waren.

In der Abbildung 33 wird die Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms (v_p) hinsichtlich der Differenzen bei verschieden ausgeprägter Symptomatik der Patienten verglichen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der v_p zwischen der Kontrollgruppe (68.75 ± 6.13 cm/s) und der Gruppe der fast asymptomatischen Patienten mit nur leichter DDF (59.27 ± 7.37 cm/s; $p=0.166$). Mit dem Hinzukommen einer deutlichen Beschwerdesymptomatik oder bei einer schweren DDF unabhängig vom Beschwerdebild wurden signifikant niedrigere Geschwindigkeiten als in der Kontrollgruppe gemessen ($p<0.001$). Der Unterschied zwischen Patienten ohne (59.27 ± 7.37 cm/s) und mit Symptomatik (48.75 ± 4.71 cm/s) bei einer leichten DDF war deutlich, jedoch gerade nicht signifikant ($p=0.09$). Tabelle 14 führt die in jeder Gruppe gemessenen Mittelwerte auf.

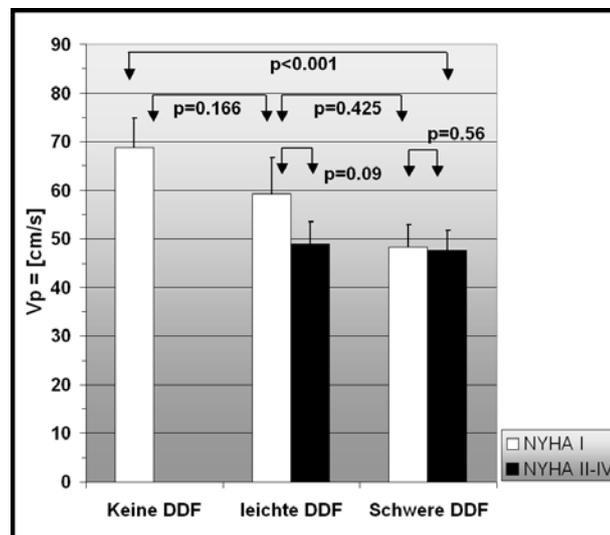


Abb. 33: Mittlere Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms in Abhängigkeit von der Symptomatik des Patienten.

Tab. 14: Relaxationsgeschwindigkeiten des lateralen und septalen LV-Segments der Mitralebene bei symptomatischen und weitgehend asymptomatischen Patienten mit unterschiedlich schwerer DDF.

Parameter	keine DDF	Leichte DDF		schwere DDF	
		asymptom.	symptom.	asymptom.	Symptom.
Ausbreitungsgeschwindigkeit (v_p) [cm/s]	68.75 ± 6.13	59.27 ± 7.37	48.75 ± 4.71	48.26 ± 4.67	47.52 ± 4.22

Die Korrelationsanalyse ergab eine Assoziation zum Alter ($r=0.356$; $p<0.001$), zum Stadium der DDF ($r=0.318$; $p<0.001$), zum NT-proBNP Serumspiegel ($r=0.215$; $p<0.05$) und zur Relaxationsgeschwindigkeit des LV ($r=0.319$; $p<0.001$). Der zu den lastabhängigen Parametern bestehende Zusammenhang ist in Tabelle 15 aufgezeigt.

Tab. 15: Korrelationskoeffizienten der lastabhängigen Standard-Echo-Parameter mit der Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms und der Geschwindigkeit des Mitralklappenrings.

Parameter	Korrelation	Signifikanz
E/A	$r = 0.425$	$p < 0.001$
DT	$r = 0.468$	$p < 0.001$
S/D	$r = 0.361$	$p < 0.05$
IVRT	$r = 0.421$	$p < 0.001$
$V_{[R]}$	$r = 0.319$	$p < 0.001$

5.6 NT-proBNP als Marker der diastolischen Funktion

Bei der Überprüfung des NT-proBNP hinsichtlich des Vorhandenseins einer diastolischen Funktionsstörung zeigt sich ein höchst signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit einer gestörten diastolischen Funktion ($p=0.001$). Dabei wurde in der Kontrollgruppe ohne DHI ein mittlerer Spiegel von 10.5 ± 2.42 pmol/l und in der Gruppe mit einer diastolischen Funktionsstörung ein Wert von 39.7 ± 5.32 pmol/l gemessen (Abbildung 34).

In der Receiver-Operating-Characteristic Analyse zeigte sich eine signifikante Assoziation erhöhter NT-proBNP Serumspiegel mit dem Vorhandensein einer Störung der diastolischen Funktion, gemessen an der Fläche unter der Kurve (AUC) von 0.732 ($p=0.001$; KI 0.632-0.841). Für den Trennwert von 7.59 pmol/l wurden eine Sensitivität von 77.0 % und eine Spezifität von 66.7 % ermittelt. Die entsprechende ROC-Kurve ist in der vergleichenden Abbildung 26 auf Seite 37 dargestellt.

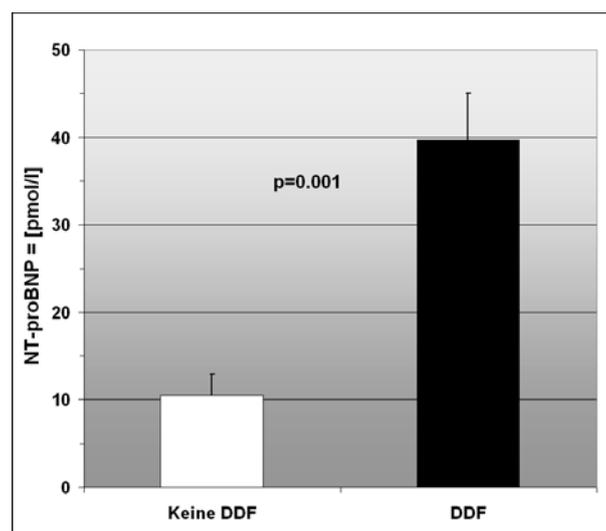


Abb. 34: NT-proBNP bei einer Störung der diastolischen Funktion.

Im zweiten Schritt wurde die Patientengruppe mit einer diastolischen Funktionsstörung hinsichtlich des genauen Stadiums aufgeschlüsselt. Dabei wurden

die in Kapitel 4.3 „Stadieneinteilungen der diastolischen Dysfunktion“ aufgeführten Grenzwerte zugrunde gelegt. Wie aus Abbildung 35 ersichtlich, zeigte es sich, dass bei Patienten mit einer diastolischen Funktionsstörung im Stadium der eingeschränkten Relaxation mit einem mittleren NT-proBNP Serumspiegel von 32.4 ± 7.58 pmol/l gegenüber einem Wert von 10.5 ± 2.41 pmol/l in der Kontrollgruppe ein signifikant höherer Messwert registriert werden konnte ($p < 0.05$). Zwischen dem Stadium der eingeschränkten Relaxation und dem der Pseudonormalisierung (37.3 ± 6.55 pmol/l) trat kein signifikanter Unterschied auf ($p = 0.218$). Im Stadium der Restriktion wurde ein mittlerer Wert von 84.4 ± 37.40 pmol/l gemessen. Dieser war signifikant höher als bei Patienten ohne DDF ($p < 0.001$) oder mit einer eingeschränkte Relaxation ($p < 0.005$). Zum Stadium der Pseudonormalisierung war der Unterschied gerade nicht signifikant ($p = 0.052$).

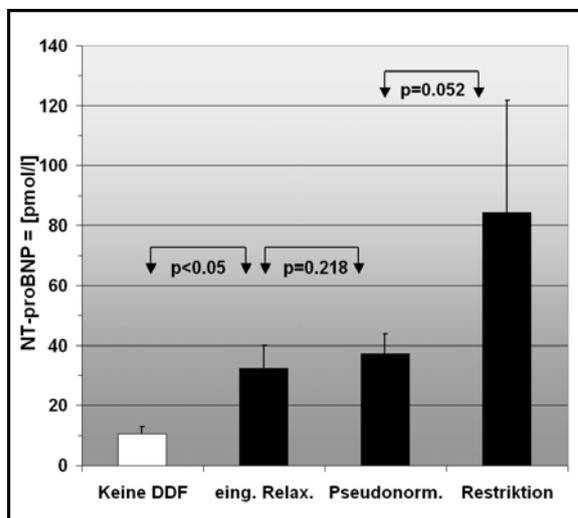


Abb. 35: Konzentration des NT-proBNP bei den unterschiedlichen Stadien einer diastolischen Funktionsstörung.

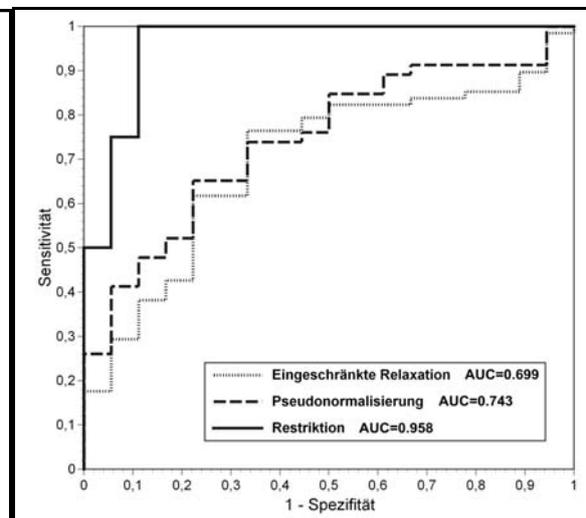


Abb. 36: ROC-Kurven für NT-proBNP in unterschiedlichen Stadien der diastolischen Funktionsstörung.

Die ROC-Analyse (Abbildung 36) zeigte für das Stadium der eingeschränkten Relaxation bei einem Trennwert von 7.59 pmol/l eine Sensitivität von 76.5 % und eine Spezifität von 66.7 %, bei einer AUC von 0.699 (KI 0.571 – 0.826).

Im Stadium der Pseudonormalisierung wurde für den Trennwert 11.09 pmol/l eine Sensitivität von 65.2 % und eine Spezifität von 77.8 ermittelt. Die AUC war 0.743 (KI 0.617 ± 0.869). Der Wert von 21.79 pmol/l hatte eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 88.9 %. Für das Stadium der Restriktion wurde die AUC mit 0.958 (KI 0.888-1.029) bestimmt.

Weiterhin wurde untersucht, welchen Einfluss die Symptomatik der Patienten auf den NT-proBNP Spiegel hat. Dabei wurde die diastolische Funktionsstörung nach dem Grad ihrer klinischen Relevanz eingeteilt und die Patienten zusätzlich hinsichtlich der

Angabe von Dyspnoe untergliedert (Abbildung 37). Tabelle 16 zeigt die gemessenen mittleren NT-proBNP Spiegel.

Tab. 16: NT-proBNP Spiegel in Abhängigkeit vom klinischen Ausprägungsgrad der diastolischen Dysfunktion (DDF) und dem Vorhandensein von Symptomen

Parameter	Keine DDF	Leichte DDF		Schwere DDF	
		asymptom.	symptom.	asymptom.	symptom.
NT-proBNP [pmol/l]	10.5 ± 2.41	28.6 ± 8.61	48.6 ± 12.30	40.1 ± 10.37	42.8 ± 10.62

Dabei hatten asymptotische Patienten mit einer leichten DDF keine signifikant höheren NT-proBNP-Spiegel als die Patienten in der Kontrollgruppe ($p=0.271$). Mit dem Auftreten von Dyspnoe kam es zum Ansteigen der Werte und einem signifikanten Unterschied im Vergleich zu den asymptotischen Patienten mit einer leichten DDF ($p<0.05$). Bei einer schweren diastolischen Funktionsstörung wurde ein signifikanter Unterschied zu den Patienten mit einer asymptotischen, leichten DDF beobachtet ($p<0.05$). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit einer weitgehend asymptotischen und symptomatischen schweren DDF ($p=0.940$) oder einer schweren diastolischen Funktionsstörung und einer symptomatischen, leichten DDF ($p=0.905$).

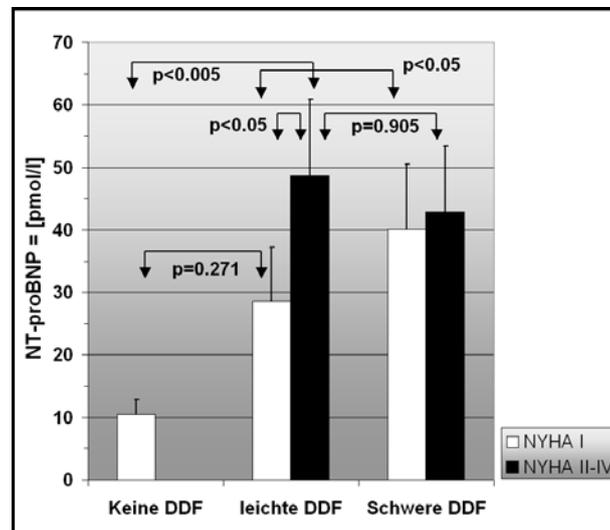


Abb. 37: NT-proBNP in Abhängigkeit vom klinischen Schweregrad und dem Vorhandensein von Dyspnoe.

Danach wurde die Korrelation des N-terminalen proBNP mit den Stadien der diastolischen Funktionsstörung und den echokardiographischen Standardparametern untersucht. In der Korrelationsanalyse nach Pearson zeigte sich ein höchst signifikanter Zusammenhang zwischen dem Stadium der DHI ($r=0.314$; $p<0.001$) und dem NT-proBNP. Ein Zusammenhang zum Alter ($r=0.418$; $r<0.001$) wurde für das NT-

proBNP ebenfalls gefunden. Wie aus Abbildung 38 ersichtlich ist, nimmt mit steigendem Alter in jedem Stadium die NT-proBNP Konzentration im Blut zu ($r=0.227$; $p<0.01$).

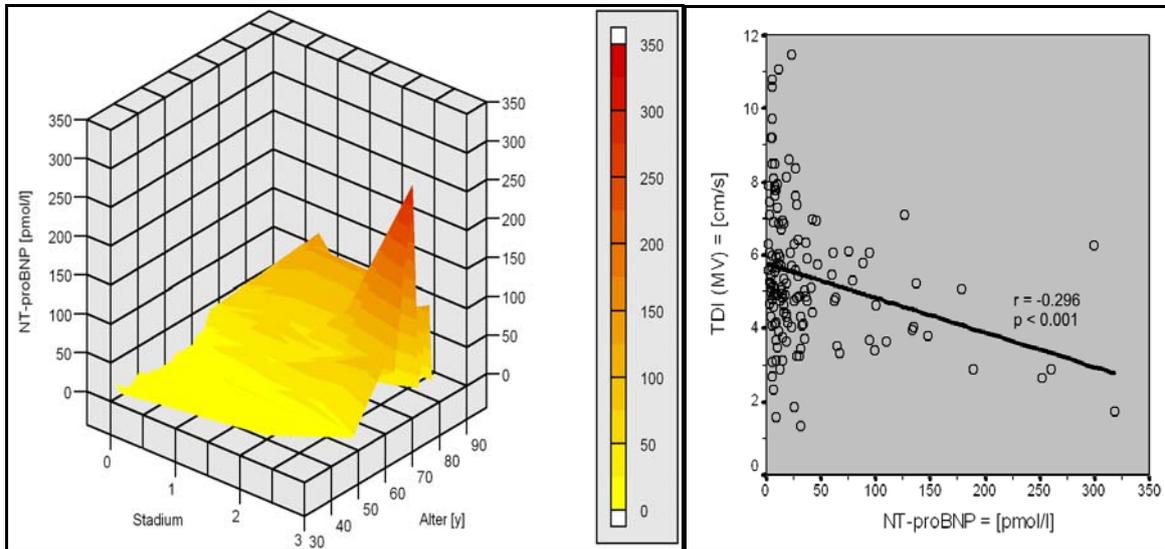


Abb. 38: Korrelation vom NT-proBNP mit dem Patientenalter und Stadium der DDF. 0... Keine DDF, 1... eingeschränkte Relaxation, 2... Pseudonormalisierung, 3... Restriktion

Abb. 39: Korrelation der myokardialen frühdiastolischen Relaxationsgeschwindigkeit auf Mitralklappenebene mit dem NT-proBNP

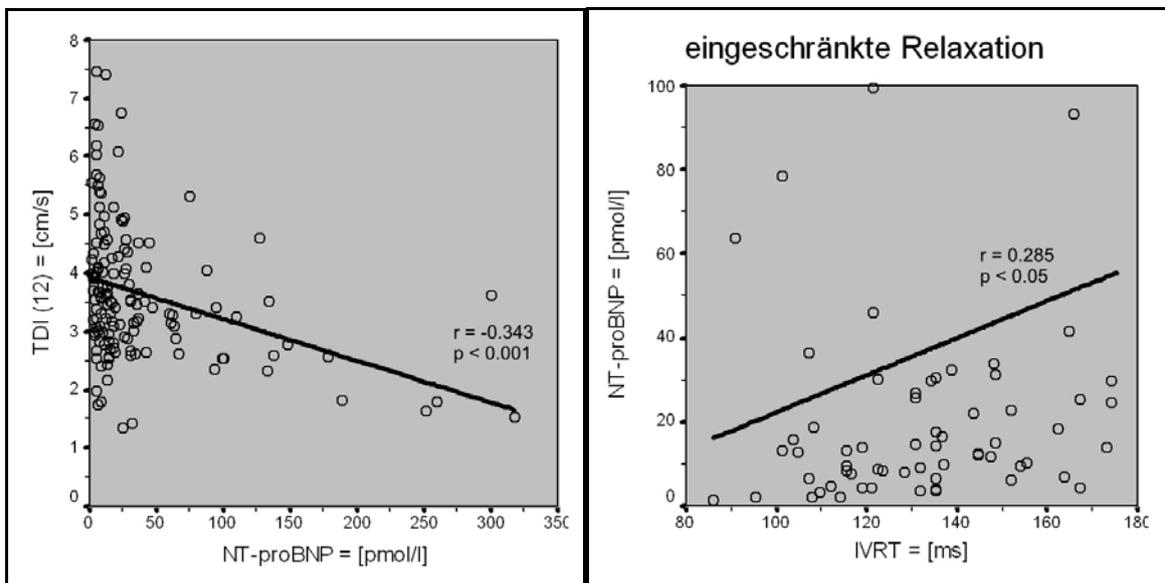


Abb. 40: Korrelation der myokardialen frühdiastolischen Relaxationsgeschwindigkeit im gesamten linken Ventrikel mit dem NT-proBNP

Abb. 41: Korrelation von NT-proBNP mit der isovolumetrischen Relaxationszeit im Stadium der eingeschränkten Relaxation

Korrelationen mit einzelnen Standardparametern wurden nicht beobachtet. Höchst signifikante Korrelationen zeigten sich zwischen der Relaxationsgeschwindigkeit der septalen und lateralen Wand auf Mitralklappenringebene und dem NT-proBNP ($r=-0.296$; $p<0.001$). Eine geringfügig höhere, umgekehrte Assoziation zum NT-

proBNP zeigte sich bei der Betrachtung aller zwölf Wandanteile ($r=-0.343$; $p<0.001$) (Abbildungen 39 und 40).

Betrachtet man die einzelnen Stadien der diastolischen Dysfunktion, zeigt sich im Stadium der eingeschränkten Relaxation ein signifikanter Zusammenhang zwischen NT-proBNP und der isovolumetrischen Relaxationszeit (Abbildung 41; $r=0.285$; $p<0.05$; $n=68$). Im Stadium der Pseudonormalisierung war die Assoziation des NT-proBNP zur linksventrikulären Relaxationsgeschwindigkeit (E_m) in allen zwölf Segmenten ähnlich der im Stadium der eingeschränkten Relaxation ($r=0.343$; $p<0.05$; $n=46$). Für das restriktive Stadium wurden keine Zusammenhänge zu einzelnen Parametern beobachtet.

5.7 Linksventrikulärer enddiastolischer Druck zur Diagnostik von diastolischen Funktionsstörungen

Bei allen Patienten, die im Rahmen der stationären Diagnostik eine Herzkatheteruntersuchung erhielten ($n=105$), wurde der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) erhoben.

Zunächst wurde untersucht, ob es Unterschiede im LVEDP bei Patienten mit und ohne DDF gibt. Dabei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer DDF (16.96 ± 0.62 mmHg) gegenüber der Kontrollgruppe (14.43 ± 2.31 mmHg) einen höheren, aber nicht signifikanten ($p=0.252$) mittleren LVEDP hatten (Abbildung 42).

Bei der Untersuchung hinsichtlich der Differenzierbarkeit der einzelnen DDF-Stadien ergab sich, wie in Abbildung 43 erkennbar, ein Anstieg des mittleren LVEDP mit zunehmendem Schweregrad. Dieser war aber innerhalb der einzelnen Stadien nicht signifikant. Tabelle 17 zeigt die gemessenen LVEDP-Werte in jedem Stadium.

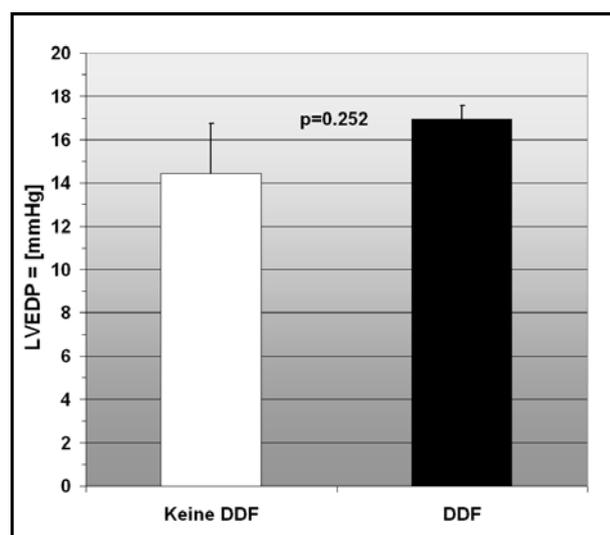


Abb. 42: Mittlerer linksventrikulärer enddiastolischer Druck bei einer DDF.

Tab. 17: Mittlere LVEDPs in den einzelnen DDF-Stadien und bei unterschiedlichen klinischen bedeutsamen Schweregraden der DDF.

Echo-Muster	Normal	Eingeschränkte Relaxation	Pseudo-normalisierung	Restriktion
LVEDP [mmHg]	14.43 ± 2.31	15.29 ± 0.72	18.86 ± 1.13	21.17 ± 1.82
Schweregrad	keine DDF	leichte DDF	schwere DDF	
LVEDP [mmHg]	14.43 ± 2.31	15.29 ± 0.72	19.19 ± 1.01	

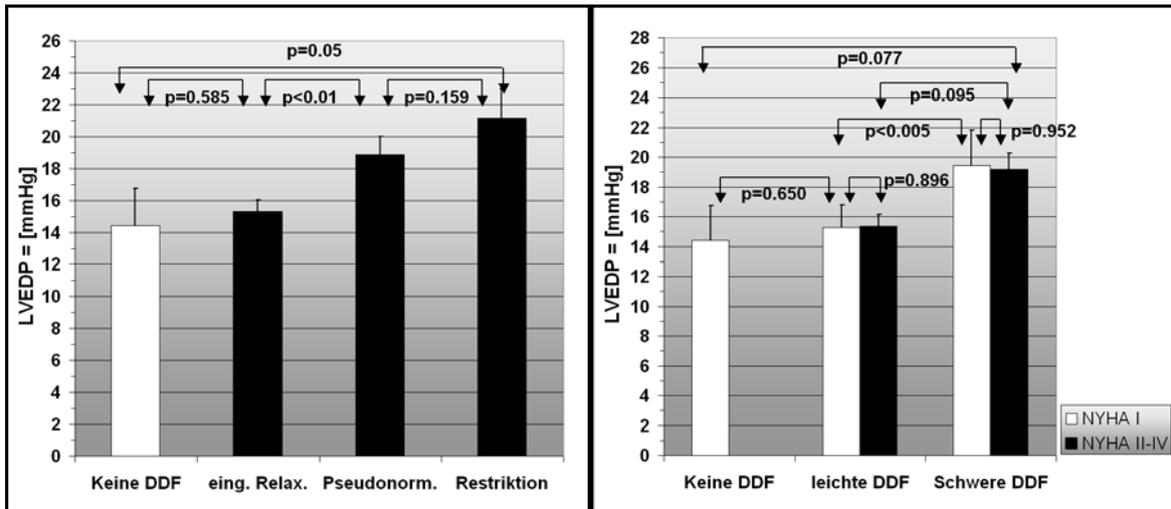


Abb. 43: LVEDP in den unterschiedlichen Stadien der DDF.

Abb. 44: LVEDP bei unterschiedlich schwerer DDF und symptomatisch unterschiedlichen Patienten.

Anschließend wurden die mittleren LVEDPs entsprechend dem Schweregrad der DDF und dem Ausprägungsgrad von Symptomen aufgeschlüsselt. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 44 dargestellt, die Messwerte bei leichter und schwerer DDF sind aus Tabelle 17 ersichtlich. Asymptomatische Patienten mit einer leichten diastolischen Funktionsstörung zeigten lediglich nicht-signifikant höhere Drücke (15.25 ± 1.52 mmHg; $p=0.650$) als die Kontrollgruppe. Bei einer schweren DDF kam es bei weitgehend asymptomatischen Patienten zu einer signifikanten Erhöhung des LVEDP auf 19.44 ± 2.36 mmHg ($p<0.005$). Die Untersuchung auf Unterschiede des LVEDP zwischen überwiegend asymptomatischen und symptomatischen Patienten ergab sowohl bei einer leichten DDF ($p=0.896$) als auch bei einer schweren DDF ($p=0.952$) keinen signifikanten Unterschied.

In der Korrelationsanalyse fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem LVEDP und dem Schweregrad der diastolischen Dysfunktion ($r=0.319$; $p=0.001$). Im Stadium der eingeschränkten Relaxation zeigte sich eine signifikante Beziehung zum E/A-Verhältnis ($r=0.359$; $p<0.01$) und zur Relaxationsgeschwindigkeit des LV ($r=0.275$; $p<0.05$).

5.8 Regressionsanalyse

Um zu untersuchen, welche Parameter unabhängige Informationen über das Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion liefern, führten wir eine multivariate logistische Regressionsanalyse durch. Die ermittelten Werte zeigt Tabelle 18.

Hier wird deutlich, dass die drei aufgeführten Parameter unabhängig voneinander in der Lage sind, eine DDF zu erkennen. Die vorliegenden Daten weisen jedoch auf eine bessere Assoziation der myokardialen Relaxationsgeschwindigkeit ($V_{[R]}$) zu einer DDF hin, als die Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms (v_p) und das NT-proBNP.

Tab. 18: Daten der multivariaten logistischen Regressionsanalyse für NT-proBNP, v_p sowie die myokardiale Relaxationsgeschwindigkeit der Mitralklappenebene ($V_{[R]}$).

Parameter	Chi-Quadrat	Exponent	95% KI	Signifikanz
NT-proBNP	4.624	1.060	1.005-1.117	$p < 0.05$
v_p	5.072	0.984	0.970-0.998	$p < 0.05$
$V_{[R]}$	20.649	0.455	0.324-0.639	$p < 0.001$

6 Diskussion

6.1 Probleme bei der Anwendung der echokardiographischen Standardparameter

Seit einigen Jahren ist die diastolische Funktion des Herzens vermehrt in das Interesse kardiologischer Fragestellungen gerückt. Zunächst wurden zur Messung der diastolischen Dysfunktion mit dem E/A-Verhältnis, der IVRT oder der Dezelerationszeit der E-Welle Parameter verwendet, die sich vom transmitralen Fluss in der Diastole ableiten. Diese Parameter zeigen jedoch mit zunehmendem Schweregrad einen U-förmigen Verlauf, wobei im fortgeschrittenen Stadium Werte erreicht und überschritten werden können, die auch bei herzgesunden Personen gemessen werden [88, 91]. Choong et al. [16] sehen hierfür vor allem den linksventrikulären Füllungsdruck als Ursache. In ihrer Studie kam es bei steigender Vorlast zunächst zu einer Reduktion des frühdiastolischen Flusses, bei weiterer Vorlaststeigerung jedoch zu einem erneuten Anstieg. In einer kleinen Studie an 26 Patienten mit erhaltener Pumpfunktion demonstrierten Tanabe et al. [99], dass sich durch Vorlastsenkung mittels temporärem Verschluss der V. cava das E/A-Verhältnis senken ließ. Sie differenzierten aber nicht nach dem Stadium der diastolischen Dysfunktion, so dass unbekannt bleibt, wie viele Patienten eine restriktive diastolische Funktionsstörung aufwiesen. Nach diesem invasiven Manöver zeigte sich eine Korrelation des E/A-Verhältnisses mit der Zeitkonstante der Relaxation. Ohne

Vorlastsenkung war diese auf Grund des U-förmigen Verlaufs des E/A-Verhältnisses nicht vorhanden. Dies bedeutet, dass eine exaktere Bestimmung der linksventrikulären Relaxation durch Kombination aus transmitralen Einstrommustern und konsequenter Anwendung des vorlastsenkenden Valsalva-Manövers unabhängig vom erwarteten Stadium der DDF möglich scheint.

In der vorliegenden Studie wurde dies berücksichtigt. Jedoch zeigten die statischen Berechnungen in der aktuellen Untersuchung keinen Zusammenhang zwischen dem E/A-Verhältnis und der Zeitkonstante der Relaxation. Auch kam es in dieser Studie trotz Vorlastsenkung zu einem erneuten Anstieg des E/A-Verhältnisses im restriktiven Stadium, was als Hinweis auf eine möglicherweise unzureichende Vorlastsenkung durch das Valsalva-Manöver gewertet werden kann; ein fehlender Zusammenhang zu der nur indirekt ermittelten Zeitkonstante der Relaxation darf daher nicht verwundern.

In der Tromsø-Study [88] zeigte sich in einer Gruppe von 3022 Freiwilligen das Patientenalter als stärkster unabhängiger Vorhersagewert der echokardiographischen Doppler-Parameter. Sie beobachteten mit zunehmendem Alter einen Abfall der frühdiastolischen E-Wellen-Geschwindigkeit und eine Zunahme der A-Welle, resultierend in einer Verringerung des E/A-Verhältnisses. Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit den Ergebnissen unserer Arbeit. Auch bei uns zeigte sich eine höchst signifikante umgekehrte Korrelation des E/A-Verhältnisses mit dem Patientenalter, wobei es mit steigendem Alter zu einer Abnahme des E/A-Verhältnisses kam (Daten nicht gezeigt). Dies ist unserer Ansicht nach auf die höhere Prävalenz einer eingeschränkten Relaxation mit steigendem Patientenalter zurückzuführen. In der Arbeit von Schirmer et al. [88] konnte außerdem ein Einfluss kardialer Risikofaktoren und einer KHK auf das E/A-Verhältnis und die Dezelerationszeit der E-Welle nachgewiesen werden.

Bereits 1991 wurde durch Basnight et al. [4] nach einer Studie an 50 KHK-Patienten eine Korrelation zwischen LV-Relaxation und diastolischem Fluss in den Pulmonalvenen vermutet. Später wurde in einer anderen Studie gezeigt, dass das pulmonalvenöse S/D-Verhältnis die höchste Vorhersagekraft einer Belastungsintoleranz durch eine diastolische Funktionsstörung hat [41]. Rossi et al. [83] untersuchten an 82 Patienten den Wert des pulmonalvenösen Flusses für die Erkennung eines pseudonormalen Einstrommusters. Sie fanden, dass die Differenz der Dauer von transmitraler und pulmonalvenöser A-Welle (A-AR) die höchste Genauigkeit zur Identifizierung eines pseudonormalen Flussprofils in einem unselektierten Patientenkollektiv hat. Problematisch erscheint jedoch, dass ein adäquates Flussignal selbst mit neueren Geräten mit verbesserter Auflösung nicht bei allen Patienten von transthorakal abgeleitet werden kann. Die pulmonalvenöse A-Welle konnte in einer entsprechenden Untersuchung lediglich bei 49% der

untersuchten Patienten gemessen werden [54]. In der aktuellen Studie zeigte sich dieses Problem jedoch nicht. Wir konnten bei fast allen Patienten (n=138; 98.6%) ein adäquates pulmonalvenöses Flussmuster ableiten. Dies mag jedoch auch der Tatsache zu verdanken sein, dass konstitutionell bedingt schlecht schallbare Patienten in die Studie nicht eingeschlossen wurden (n=7).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war jedoch auch nicht die erneute Evaluierung der echokardiographischen Standardparameter; diese sind bereits zu fest in den klinischen Alltag integriert. Die vorlastabhängigen Parameter dienten in der hier präsentierten Studie zur Identifizierung von Patienten mit einer gestörten diastolischen Funktion und deren Stadium. Auf der Einteilung der untersuchten Patienten in die Stadien der DDF basierten die Untersuchungen der neueren, vorlastunabhängigeren Parameter.

6.2 Die frühdiastolische Relaxationsgeschwindigkeit erkennt eine diastolische Dysfunktion

In Folge dieser multiplen Abhängigkeiten ist eine schnelle und zweifelsfreie Diagnostik mit den konventionellen lastabhängigen Parametern deutlich erschwert. Daher wurden neue sonographische Methoden gesucht, die diese Limitationen in geringerem Maße aufweisen.

Ende der neunziger Jahre wurde eine neue Doppler-Technik in den klinischen Alltag eingeführt, mit der die myokardialen Bewegungen quantifiziert werden konnten. In einer frühen Studie von García-Fernández et al. [33] wurde 1999 die Technik des Tissue Doppler Imaging (TDI) zunächst am Modell validiert. Dazu entwickelten sie ein Modell, dessen Rotationsgeschwindigkeit simultan mittels TDI und einer Stroboskop-Lichtquelle bestimmt wurde. Auf Grund der Übereinstimmung der gemessenen Geschwindigkeiten im Bereich der erwarteten diastolischen Relaxationsgeschwindigkeiten scheint der Tissue Doppler eine technisch praktikable Methode zu sein.

Während der letzten Jahre beschäftigten sich einige Studien [9, 29, 33, 60, 93] mit der Diagnostik diastolischer Funktionsstörungen mittels Tissue Doppler Imaging anhand meist kleiner oder selektierter Patientenpopulationen.

García-Fernández et al. [33] berichteten in einer frühen Studie über die regionale diastolische Funktion bei KHK-Patienten, wobei sie keine Differenzierung der Patienten hinsichtlich der Ejektionsfraktion des LV vornahmen. Sie erfassten die frühdiastolische und spätdiastolische Maximalgeschwindigkeit sowie deren Verhältnis in 12 Segmenten des LV an 30 Normalpersonen und 43 KHK-Patienten; diese hatten im Mittel eine niedrigere E_m und E_m/A_m als die Normalpersonen. Weiterhin war die

aufgezeichnete frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit in den koronarangiographisch als ischämisch klassifizierten Segmenten mit 6.4 ± 2.1 cm/s gegenüber 8.5 ± 2.8 cm/s in den normal perfundierten Segmenten signifikant niedriger. Ein ähnliches Ergebnis wurde auch für das E_m/A_m -Verhältnis beobachtet. Dieses war mit 0.95 ± 0.3 in den ischämischen Segmenten versus 1.4 ± 0.6 in den durchbluteten Segmenten signifikant niedriger. Hinsichtlich der vorhofkontraktionsbedingten Relaxationsgeschwindigkeit wiesen sie keine Unterschiede zwischen gesunden und hypoperfundierten Abschnitten nach.

Farias et al. [29] untersuchten die diagnostische Wertigkeit des Tissue Doppler Imaging an 27 gesunden Personen der Normalbevölkerung und 51 Patienten mit eingeschränkter diastolischer Funktion. Dazu mittelten sie die myokardiale frühdiastolische und vorhofkontraktionsbedingte Relaxationsgeschwindigkeit aus dem basalen septalen, lateralen, anterioren und posterioren Segment. Diese wurden mit den DDF-Stadien verglichen, welche anhand der echokardiographisch erfassten Parameter des transmitralen Einstromprofils (E, A, E/A und DT) und des pulmonalvenösen Flussprofils (S, D, S/D, AR) ermittelt wurden. Sie beobachteten bei einer DDF signifikant niedrigere Messwerte der E_m als bei der Kontrollgruppe (16.0 ± 3.8 cm/s) jedoch innerhalb der Patienten mit einer DDF einen geringen Anstieg der Relaxationsgeschwindigkeit (7.5 ± 2.2 vs. 7.6 ± 2.2 vs. 8.1 ± 3.5 cm/s). Die Differenzierbarkeit der DDF-Stadien durch die E_m wurde nicht untersucht, die publizierten Diagramme lassen jedoch darauf schließen, dass diese nicht gegeben ist.

6.2.1 Vorlast- und Stadienunabhängigkeit der Relaxationsgeschwindigkeit

Lindström und Wranne [60] analysierten die Geschwindigkeit des Mitralklappenrings an 26 gesunden Personen in zwei verschiedenen Altersgruppen und 25 Patienten mit Hypertonie oder Aortenklappenstenose. Verglichen mit der Gruppe der jungen Normalpersonen wiesen sie eine schrittweise Reduktion der E_m und der E_m/A_m von den älteren Normalpersonen über die Patienten mit einer arteriellen Hypertonie bis zu den Patienten mit einer Aortenstenose nach. Die myokardiale A-Wellen-Geschwindigkeit stieg teils nicht signifikant an. Eine Einteilung der Patienten in die DDF-Stadien nahmen sie aber nicht vor. Bruch et al. [9] berichteten über eine Untersuchung an 36 Patienten mit bekannter oder vermuteter KHK, bei der sie die Bedeutung des TDI des septalen Mitralklappenrings zur Erkennung einer Pseudonormalisierung untersuchten. Sie klassifizierten Patienten als pseudonormal, wenn außer einem normalen transmitralen Einstromprofil (E/A, DT) ein LVEDP > 16 mmHg vorlag. In der pseudonormalen Gruppe berichteten sie über eine niedrigere frühdiastolische Relaxationsgeschwindigkeit (E_m) als in der Kontrollgruppe (5.6 ± 1.8 vs. 8.8 ± 2.9 cm/s; $p < 0.01$) und ein ebenfalls niedrigeres E_m/A_m -Verhältnis (0.5 ± 0.16

vs. 0.82 ± 0.37 ; $p < 0.05$). Die vorhofkontraktionsbedingte longitudinale Geschwindigkeit war in beiden Gruppen vergleichbar.

Sohn et al. [93] evaluierten in einer größeren Studie die diastolische Geschwindigkeit des Mitralklappenrings an 59 gesunden Personen aus der Normalbevölkerung und 3 Gruppen mit insgesamt 69 Patienten mit normaler oder gestörter diastolischer Funktion. Die mittels TDI gemessene früh- und spätdiastolische Maximal-Geschwindigkeit und das E_m/A_m -Verhältnis wurden dem transmitralen E/A-Verhältnis und der DT gegenüber gestellt. Nach Vorlasterhöhung durch NaCl-Infusion bei zunächst eingeschränkter Relaxation beobachteten sie eine Änderung des transmitralen Flussprofils zu einer Pseudonormalisierung, ohne aber eine Änderung der E_m oder des E_m/A_m -Verhältnisses verzeichnen zu können. Diese Parameter waren auch nach Vorlastsenkung durch Nitroglycerin-Infusion in einer anderen Gruppe bei Patienten mit einem initialen pseudonormalen Flussprofil nicht verändert. Daher ließ sich ableiten, dass Patienten mit einer gestörten diastolischen Funktion unabhängig vom Stadium und der Vorlast eine reduzierte $E_m < 8$ cm/s gegenüber > 8 cm/s in der Kontrollgruppe hatten. Durch diesen Trennwert konnten sie eine Pseudonormalisierung mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 67% von einer normalen diastolischen Funktion differenzieren.

Damit sind diese Autoren in meist kleineren Patientenkollektiven zu vergleichbaren Ergebnissen gekommen, wie sie in der vorliegenden Studie berichtet werden. In diesen Studien wurde aber zumeist nicht nach dem DDF-Stadium differenziert oder Begleiterkrankungen ausgeschlossen, welche die diastolische Funktion des LV beeinflussen können. In der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse dieser Studien bestätigt und auf größeres Patientenkollektiv ausgeweitet, wobei nach Ausschluss von wichtigen, für die linksventrikuläre diastolische Funktion relevanten Erkrankungen bei diesen Patienten eine isolierte diastolische Dysfunktion dringend vermutet werden konnte. Ferner wurden in der aktuellen Untersuchung alle Schweregrade der DDF erfasst und somit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse für alle Stadien gewährleistet.

In mehreren Arbeiten [9, 33, 60] stellte sich die maximale vorhofkontraktionsbedingte Geschwindigkeit entlang der Längsachse des linken Ventrikels als unabhängig vom DDF-Stadium dar. Sohn et al. [93] zeigten, dass die frühdiaastolische Maximalgeschwindigkeit und das E_m/A_m -Verhältnis vorlastunabhängig sind. Diese Ergebnisse werden durch eine neuere Untersuchung durch Yalcin et al. [112] an 17 Patienten mit systolischer und diastolischer Dysfunktion durch KHK unterstützt. So führte eine Vorlaststeigerung durch Trendelenburg-Lagerung bei primär pseudonormalem transmitralen Flussmuster zum Anstieg des E/A-Verhältnisses und bei Vorlastsenkung durch Nitratinfusion zur Umkehr der E/A-Ratio. Diese Maßnahmen

hatten aber keinen Effekt auf die frühdiastolische Geschwindigkeit in je 3 Segmenten der septalen und lateralen Wand des LV.

Eine Erhöhung der Vorlast ist eine wichtige Ursache für die Änderung des transmitralen Flussprofils und damit für die Stadienklassifizierung der DDF [16]. Zu den Untersuchungen von Sohn et al. [93] und Yalcin et al. [112], die sich gezielt mit der Vorlastabhängigkeit der frühdiastolischen Relaxationsgeschwindigkeit befassen, stehen die Ergebnisse der aktuellen Untersuchung jedoch in einem scheinbaren Widerspruch; die vorliegende Studie zeigte bei der E_m des lateralen und septalen Segments der Mitralklappenebene einen geringen, aber signifikanten Unterschied zwischen den DDF-Stadien I und II (4.74 ± 0.19 vs. 5.42 ± 0.21 cm/s; $p < 0.05$). Diese Differenz ergab sich nicht zum Stadium III. Da der Unterschied zwischen diesen beiden Stadien bei der Mittelwertbildung aus zwölf repräsentativen linksventrikulären Segmenten stärker signifikant ist (3.14 ± 0.11 vs. 3.79 ± 0.14 cm/s; $p = 0.001$), ist zu vermuten, dass diese Differenz durch regionale Unterschiede der diastolischen Funktion hervorgerufen wurde. Gleichwohl liegen die im Mittel beobachteten Werte für alle Stadien unter dem ermittelten Trennwert von 6.31 cm/s. Auch die Arbeitsgruppe von Farias et al. [29] fand einen geringen Anstieg der frühdiastolischen Maximalgeschwindigkeit mit zunehmendem DDF-Schweregrad. Damit kann die vorliegende Arbeit die Ergebnisse von Farias et al. hinsichtlich des geringen Anstiegs der Relaxationsgeschwindigkeit mit zunehmendem DDF-Stadium bestätigen.

6.2.2 Gründe für die niedrigere Relaxationsgeschwindigkeit in dieser Studie

Die gemessenen Maximalgeschwindigkeiten waren in der aktuellen Untersuchung niedriger als in anderen vergleichbaren Studien [29, 33, 93]. Die zitierten Autoren ermittelten die Relaxationsgeschwindigkeit aus dem Geschwindigkeitsprofil des Tissue Dopplers direkt am Echokardiographiegerät. In der aktuellen Studie wurde diese offline mittels eines Computers aus dem farbcodierten B-Bild des linken Ventrikels berechnet. Dies hat den Vorteil, dass jeweils sechs LV-Segmente gleichzeitig gemessen werden können und eine exaktere Positionierung des Sample Volumes möglich ist. Weiterhin wurde die berechnete Geschwindigkeitskurve vom Computer über 5 Pixel geglättet. Bei einer Bildrate von mehr als 90 fps entsteht jedoch kein Informationsverlust. Diese Methode führte zwar zur zuverlässigen Elimination von Artefakten mit kurzzeitig stark erhöhten oder erniedrigten Geschwindigkeitswerten, aber auch zur geringfügigen Verringerung der Maximalgeschwindigkeiten. In zwei Arbeiten von Tighe et al. [100] und Henein et al. [45] ist eine Abnahme der frühdiastolischen Relaxationsgeschwindigkeit mit zunehmendem Alter beschrieben. Das mittlere Alter der Patienten mit einer DDF lag in der Arbeit von Farias et al. [29] bei etwa 61 Jahren, in den Studien von García-

Fernández et al. [33] und Sohn et al. [93] bei etwa 54 Jahren. In der vorliegenden Untersuchung waren die Patienten mit 67 Jahren im Mittel deutlich älter. Auch vor diesem Hintergrund sind die niedrigeren Messwerte der longitudinalen Spitzengeschwindigkeiten während der Diastole erklärbar.

6.2.3 Vergleichbarkeit der gemessenen Relaxationsgeschwindigkeiten bei Betrachtung des gesamten Ventrikels und der Mitralklappenebene

Bislang wurde nicht untersucht, ob die Messung der diastolischen Relaxationsgeschwindigkeit auf Mitralklappenebene ausreicht oder ob der Mittelwert aus allen zwölf linksventrikulären Segmenten gebildet werden muss. García-Fernández et al. [33] bildeten den Mittelwert aus insgesamt zwölf LV-Segmenten, Farias et al. [29] dagegen wählten nur die vier Abschnitte der Mitralklappenebene für ihre Studien. Lindström et al. [60] und Sohn et al. [93] ermittelten die Relaxationsgeschwindigkeit nur aus dem lateralen und septalen, Bruch et al. [9] sogar nur aus dem septalen Segment des Mitralklappenrings. In der aktuellen Studie wurde die Geschwindigkeit in allen zwölf linksventrikulären Segmenten gemessen und dann sowohl für den gesamten LV als auch für das isolierte laterale und septale Segment der Mitralklappenebene untersucht. Die aus zwölf Segmenten ermittelte Geschwindigkeit war niedriger als die aus den beiden Abschnitten der Klappenebene. Bei beiden Berechnungsvarianten hatten Patienten mit reduzierter Belastungstoleranz jeweils bei einer milden und schweren DDF niedrigere Relaxationsgeschwindigkeiten. Der Unterschied war aber bei der alleinigen Untersuchung des septalen und lateralen Segments gerade nicht signifikant ($p=0.061$ und $p=0.099$). Weil der Unterschied bei der Betrachtung des gesamten LV aber signifikant war (jeweils $p<0.05$), ist zu vermuten, dass wegen niedriger Fallzahlen bei den asymptomatischen Patienten (milde DDF: $n=15$ und schwere DDF: $n=14$) die Signifikanz knapp verfehlt wurde. Soweit dem Autor bekannt ist, wurde in keiner anderen Studie der Einfluss von Symptomen auf die Relaxationsgeschwindigkeit untersucht. Daher kann auf Grund der aktuellen Untersuchung erstmals vermutet werden, dass symptomatische Patienten eine niedrigere E_m haben als Patienten mit normaler Belastungstoleranz. Ferner sind die Ergebnisse aber von der Grundaussage her vergleichbar, weshalb die Messung der E_m am lateralen und septalen Klappenring für den klinischen Alltag ausreichend erscheint.

Eine konstante Qualität der echokardiographischen Messungen konnte sichergestellt werden, da alle Untersuchungen vom gleichen Untersucher durchgeführt wurden. Soweit dem Autor bekannt ist, ist dies die erste Studie, in der Relaxationsgeschwindigkeit sowohl auf Klappenringebene als auch für den gesamten LV untersucht und verglichen wurde. Damit kann erstmals eine Aussage getroffen

werden, ob eine hinreichend genaue Bestimmung der Relaxationsgeschwindigkeit durch die alleinige Messung auf Mitralklappenebene möglich ist.

6.3 Die Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms erkennt eine diastolische Funktionsstörung

Die linksventrikuläre Relaxation wird am besten definiert durch die Zeitkonstante des isovolumetrischen Druckabfalls (τ). Deren Berechnung erfolgt nach der Formel durch Weiss et al. [109] und erfordert die invasive Druckmessung im Herzkatheterlabor. Zur nichtinvasiven Bestimmung schlugen Brun et al. [11] bereits 1992 die Ausbreitungsgeschwindigkeit (v_p) des transmitralen Einstrommusters als Parameter für die linksventrikuläre Relaxation vor. Garcia et al. [34] validierten diesen Parameter am Tiermodell und bei 14 Patienten vor und während einer koronar-arteriellen Bypass-Operation. Sowohl bei den vier untersuchten gesunden Hunden als auch bei KHK-Patienten konnten sie eine strenge Korrelation zwischen dem ermittelten τ und der Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms feststellen. Für das menschliche Herz ermittelten sie eine Gleichung, die die nichtinvasive Berechnung von τ mittels v_p erlaubte. Durch Änderungen der Vorlast konnten sie die Vorlastunabhängigkeit dieses Parameters belegen.

In der vorliegenden Studie wurde v_p und die gemäß der von Garcia et al. [34] vorgeschlagenen Gleichung berechnete Zeitkonstante der Relaxation den einzelnen Parametern des transmitralen Einstromprofils und den DDF-Stadien gegenüber gestellt. Wir konnten zeigen, dass Patienten mit einer isolierten DDF eine signifikant niedrigere v_p hatten, als Patienten ohne DDF. Damit konnten wir die Erkenntnisse der Vorlastunabhängigkeit von v_p und der Bedeutung für die Bestimmung der Relaxation, die durch Garcia et al. [34] gewonnen worden waren, bestätigen und auf ein größeres Patientenkollektiv mit isolierter DDF ausweiten. Weiterhin wurde aus der aktuellen Untersuchung die Erkenntnis gewonnen, dass eine klinisch relevante DDF durch die v_p reflektiert wird. So konnte gezeigt werden, dass symptomatische Patienten oder Patienten mit einer schweren DDF eine signifikant niedrigere v_p hatten als asymptomatische Patienten oder Patienten ohne DDF.

Zu den Erkenntnissen der vorliegenden Studie im Gegensatz steht eine Arbeit von Barbier et al. [3] Diese Arbeitsgruppe untersuchte an 30 Normalpersonen und 130 unselektierten kardiologischen Patienten die Einflussfaktoren auf v_p . In ihrer Untersuchung kamen sie zu dem Ergebnis, dass v_p hauptsächlich von der linksventrikulären Ejektionsfraktion, dem Prozentsatz von regionalen Wandbewegungsstörungen, der IVRT und dem Alter beeinflusst wird, während das transmitrale Flussprofil in ihrer Population ohne Einfluss auf v_p blieb. Viele ihrer

Patienten hatten jedoch eine reduzierte Pumpfunktion oder regionale Kinetikstörungen, so dass diese Ergebnisse nicht vorbehaltlos auf die aktuelle Studie an Patienten mit isolierter DDF übertragbar sind.

Obwohl die Studienlage besonders zu diesem Parameter dürftig ist, lässt sich vermuten, dass v_p insbesondere bei Patienten mit erhaltener systolischer Funktion ein guter und einfach erhebbarer Marker der diastolischen Funktion ist.

6.4 Kann das NT-proBNP entscheidend zur Identifizierung von diastolischen Funktionsstörungen beitragen?

6.4.1 Patienten mit einer systolischen und / oder diastolischen Dysfunktion haben ein erhöhtes BNP

Doppler-Echokardiographie, Tissue Doppler Imaging und Color M-Mode können viele Hinweise für eine Störung der diastolischen Funktion liefern, problematisch bleibt jedoch der hohe personelle und zeitliche Aufwand in der klinischen Routine, z.B. in der Notaufnahme. Seit der Entdeckung des kardialen B-Typ natriuretischen Peptids wurde in den letzten Jahren in großen Studien versucht, dieses zur Diagnostik der Herzinsuffizienz einzusetzen [21, 65, 71, 104].

Bereits 1996 konnten Davidson et al. [21] in einer kleineren Studie bei 87 Patienten mit einer unter 35% reduzierten LV EF erhöhte BNP-Spiegel nachweisen. In der multinationalen „Breathing Not Properly“ Studie von Maisel et al. [65] konnte an mehr als 1500 Patienten gezeigt werden, dass Patienten mit kardial bedingter Dyspnoe höhere BNP-Spiegel hatten als Patienten mit nicht-kardial bedingter Luftnot. Durch eine große Überlappung der BNP-Spiegel zwischen den Subgruppen mit systolischer und diastolischer Dysfunktion war keine sichere Trennung zwischen diesen möglich. Gleichwohl hatten Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz im Mittel höhere BNP-Spiegel als Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz. Morrison et al. [71] untersuchten 2002 diesen Sachverhalt erneut und bestätigten diese Ergebnisse anhand ihrer 321 Patienten umfassenden Gruppe. Logeart et al. [62] untersuchten die Differenzierbarkeit von Patienten mit akuter Dyspnoe durch Analyse des transmitralen Flussprofils und parallele Bestimmung des BNP im Serum. In der Subgruppe von Patienten mit kardial bedingter Luftnot war das BNP im Mittel ein signifikant höher als bei pulmonaler Ursache der Dyspnoe. Bemerkenswert war jedoch die Tatsache, dass bei Patienten, deren Blutentnahme kurz nach Symptombeginn erfolgte, kaum erhöhte BNP-Spiegel beobachtet wurden. Kritisch demgegenüber stehen die Ergebnisse der Framingham Heart Study, publiziert durch Vasan et al. [104] In ihre Untersuchung schlossen sie mehr als 3100 Personen aus der Normalbevölkerung ein. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Wertigkeit des BNP zur Diagnostik einer systolischen

Funktionsstörung oder erhöhten LV-Masse in ihrer Studienpopulation nur eingeschränkt war. Diese ließ sich jedoch durch selektierte Anwendung bei Hochrisiko-Patienten, insbesondere bei Frauen, deutlich verbessern.

In diesen Studien fanden sich Hinweise darauf, dass Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion zwar erhöhte BNP-Spiegel aufweisen, diese jedoch nicht die von Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion erreichen. Daher untersuchten viele Autoren den Einfluss der diastolischen Funktion des LV auf die Höhe der BNP-Spiegel. Krishnaswamy et al. [59] fanden bei einer diastolischen Dysfunktion höhere BNP-Spiegel als in der Kontrollgruppe; bei systolischer oder kombinierter Herzinsuffizienz war das BNP nochmals signifikant gegenüber der DDF-Gruppe erhöht. Innerhalb der Subgruppe mit einer isolierten DDF fanden sich im Mittel ansteigende BNP-Spiegel mit zunehmendem DDF-Stadium. Durch eine starke Überlappung der BNP-Spiegel zwischen den einzelnen Stadien war aber lediglich die Differenzierung zwischen Patienten mit eingeschränkter Relaxation und Restriktion möglich. Damit wird das Ergebnis einer Arbeit durch Yu et al. [115] aus dem Jahr 1996 unterstützt; diese Arbeitsgruppe fand ebenfalls bei Patienten mit restiktivem Flussprofil verglichen mit Patienten mit eingeschränkter Relaxation höhere BNP-Spiegel. Auch sie berichteten über eine starke Überlappung der BNP-Spiegel zwischen diesen beiden Patientengruppen, weshalb sie mit Ausnahme der transmitralen A-Geschwindigkeit keine Korrelation der BNP-Spiegel mit einem isolierten diastolischen Parameter beobachten konnten. Nach einer kürzlich publizierten kleinen Studie von Yamaguchi et al. [113] ist die Höhe des BNP-Spiegels bei Patienten mit isolierter DDF unabhängig von einer linksventrikulären Hypertrophie. Auch Goto et al. [39] fanden vor kurzem bei Patienten mit reduzierter Pumpfunktion höhere BNP-Spiegel, wenn zusätzlich eine Störung der diastolischen Funktion vorlag. Die Höhe des BNP war jedoch weniger vom transmitralen E/A-Verhältnis, als vielmehr von der Herzfrequenz und der invasiv bestimmten Zeitkonstante der Relaxation abhängig.

Mak et al. [66] berichteten über eine Studie an 100 Patienten, in der sie den Zusammenhang zwischen echokardiographischen Parametern und BNP untersuchten. Sie konnten nachweisen, dass alle Patienten mit einer isolierten DDF höhere BNP-Spiegel hatten als Patienten mit normaler diastolischer und systolischer Funktion. Innerhalb der Gruppe mit isolierter DDF zeigten sie einen Anstieg der mittleren BNP-Spiegel mit zunehmendem Stadium; dieser war aber nur zwischen Stadium I und III signifikant.

Kürzlich untersuchten Troughton et al. [101] neben der diastolischen Funktion weitere Einflussfaktoren auf den BNP-Spiegel bei 106 Patienten mit einer unter 35% reduzierten Pumpfunktion. Sie berichteten über signifikant steigende BNP-

Konzentrationen mit zunehmendem DDF-Schweregrad. Außer der Dezelerationszeit konnte aber durch keinen isolierten diastolischen Funktionsparameter ein erhöhtes BNP vorhergesagt werden. Weiterhin publizierten sie steigende Werte bei zunehmender Schwere einer rechtsventrikulären Funktionsstörung oder einer Mitralklappeninsuffizienz.

6.4.2 Erkennung einer diastolischen Dysfunktion durch das NT-proBNP

Allen beschriebenen Studien verwendeten das biologisch aktive BNP mit einer Halbwertszeit im Blut von etwa 22 Minuten [68] für ihre Analysen. Auf Grund der in-vitro Stabilität von sieben Tagen bei Raumtemperatur und der vorhandenen Korrelation mit BNP [18] erscheint jedoch das N-terminale Fragment des proBNP (NT-proBNP) besser zur Routinediagnostik geeignet, sofern keine Bedside-Tests verwendet werden. Dies wird durch eine kürzlich publizierte Studie von Pfister et al. [79] an 339 KHK-Patienten belegt. Sie fanden steigende Werte von NT-proBNP korreliert mit abnehmender LV-Funktion und höherer NYHA-Klasse. Jedoch lassen sich die Erkenntnisse, die für das BNP gewonnen wurden, nicht ohne weiteres auf das NT-proBNP übertragen.

Galasko et al. [32] suchten bei gesunden Personen aus der Normalbevölkerung nach der physiologisch vorkommenden Menge an NT-proBNP. Sie publizierten eine Geschlechtsabhängigkeit mit höheren Messwerten bei gesunden Frauen als bei gesunden Männern. Bei Fehlen kardialer Risikofaktoren ist demzufolge ein NT-proBNP kleiner als 20.3 pmol/l bei Männern und kleiner als 26.6 pmol/l bei Frauen über 60 Jahre als normal anzusehen. Diese Altersgruppe entspricht der in der hier vorliegenden Studie. In jedem Stadium der DDF waren die hier beobachteten mittleren Serumspiegel des NT-proBNP höher als der für Frauen vorgeschlagene Referenzwert. Dies impliziert, dass bei Patienten mit einer DDF nicht nur gegenüber einer kleinen Kontrollgruppe mit gleichem Risikoprofil höhere Werte gemessen werden, sondern diese tatsächlich gegenüber herzgesunden Personen erhöht sind.

6.4.3 Unmöglichkeit der Differenzierung der herkömmlichen DDF-Stadien

In der vorliegenden Studie wurden bei einer diastolischen Funktionsstörung gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte NT-proBNP Werte gemessen. Obwohl in jedem Stadium gegenüber der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied beobachtet wurde, kann die von Troughton et al. [101] berichtete signifikante Differenz zwischen den einzelnen Stadien nicht nachvollzogen werden; nur zwischen dem Stadium I und III war hier die Abweichung signifikant. Diesbezüglich kann die aktuelle Untersuchung früherer Arbeiten von Mak et al. [66], Krishnaswamy et al. [59] und Yu et al. [115], bei denen BNP für die Labordiagnostik verwandt wurde, bestätigen und

auf das NT-proBNP erweitern. Im Gegensatz zu diesen Arbeiten steht eine Studie, die 2003 durch Mottram et al. [72] vorgestellt wurde. Sie untersuchten bei 72 Patienten mit arterieller Hypertonie außer dem Plasma-BNP auch das transmitrale und pulmonalvenöse Flussprofil sowie die Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms und die früh- und spätdiastolische Geschwindigkeit des Mitralklappenrings. Die Arbeitsgruppe berichtete, ähnlich wie Troughton et al. [101], über signifikant höhere BNP-Spiegel bei einer Pseudonormalisierung im Vergleich zur eingeschränkten Relaxation. Diese Ergebnisse sind durch die aktuelle Studie nicht nachvollziehbar; möglich erscheint aber, dass kardiale oder extrakardiale Begleiterkrankungen zu diesem Anstieg geführt haben.

Für jedes Stadium wurde in der aktuellen Untersuchung die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) bestimmt, die als Maß für die diagnostische Qualität des NT-proBNP gilt, welche mit der Größe der AUC korreliert. Im Stadium I, welches dem Flussprofil der eingeschränkten Relaxation entspricht, war die AUC 0.699. Im pseudonormalen und restriktiven Stadium war diese Fläche größer (0.743 bzw. 0.958). Damit war die diagnostische Qualität insbesondere im Stadium der eingeschränkten Relaxation schlechter, als in einer Arbeit von Lubien et al. [63], welche für das BNP eine AUC von 0.87 ermittelten. Auch im pseudonormalen Stadium erreicht die von uns ermittelte AUC nicht die von Lubien et al. (0.94). Lediglich im restriktiven Stadium waren in die in beiden Studien ermittelten Werte vergleichbar.

Kürzlich berichteten Tschöpe et al. [102] über den Wert des NT-proBNP für die Diagnostik einer isolierten diastolischen DDF bei 68 Patienten mit isolierter DDF und 50 Kontrollpersonen, wobei das transmitrale und pulmonalvenöse Flussprofil, die diastolischen Geschwindigkeiten des Mitralklappenrings und der LVEDP erfasst wurden. Sie berichteten über einen signifikanten Anstieg des NT-proBNP mit zunehmendem Schweregrad der DDF, wobei das NT-proBNP sowohl in der Kontrollgruppe als auch im Stadium I bei Verwendung der gleichen Messmethode deutlich niedriger als in der hier vorliegenden Studie war. Auch sie berichteten über eine Überlappung in den verschiedenen Stadien. Die diagnostische Qualität, gemessen an der Fläche unter der ROC-Kurve war mit 0.83 höher als in der hier vorgelegten Studie. Damit war sie auch geringfügig besser als die diagnostische Qualität des Tissue Dopplers, der in ihrer Studie nur eine AUC von 0.81 erreichte. Die hier vorliegende Studie sieht hingegen einen leichten Vorteil für die myokardiale frühdiaastolische Relaxationsgeschwindigkeit gegenüber dem NT-proBNP. Die Unterschiede in den Ergebnissen beider Studien sind jedoch gering. Die Ursache dafür ist vermutlich in der geringen Fallzahl im Stadium I und II bei Tschöpe et al. bzw. im restriktiven Stadium bei der eigenen Studienpopulation begründet. Trotz der geringen Differenzen der Ergebnisse beider Studien erscheinen sie vergleichbar, so

dass durch unsere Arbeit die Ergebnisse von Tschöpe et al. [102] in einer anderen, vergleichbaren Patientenpopulation bestätigt werden können.

6.4.4 *NT-proBNP reflektiert eine symptomatische diastolische Dysfunktion*

Lubien et al. [63] untersuchten das B-Typ natriuretische Peptid (BNP) bei 294 Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion und klassifizierten den Schweregrad der DDF entsprechend des transmitralen Einstromprofils. Außerdem erfassten sie anamnestisch eine bestehende Symptomatik der Herzinsuffizienz. Der BNP-Spiegel bei Patienten mit einer DDF war signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Sie fanden einen Anstieg der BNP-Konzentration mit zunehmendem Schweregrad der DDF, wobei aber nur die Differenz zwischen Patienten mit einer eingeschränkten Relaxation und einem restriktiven Flussprofil signifikant war. In jedem Stadium hatten Patienten mit vorbestehenden Herzinsuffizienzzeichen signifikant höhere BNP-Messwerte als asymptotische, wobei ein BNP-Serumspiegel von mehr als 62 pg/ml mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 83% spezifisch für eine DDF war. Wie in der aktuell vorliegenden Studie fanden auch sie, gemessen an der Fläche unter der ROC-Kurve, einen Anstieg der diagnostischen Genauigkeit mit zunehmendem Schweregrad der diastolischen Dysfunktion. Die in dieser Studie ermittelten Grenzwerte für eine diastolische Dysfunktion liegen deutlich unterhalb der in der aktuellen Leitlinie zur akuten Herzinsuffizienz der European Society of Cardiology [75] empfohlenen 300 pg/ml. Da sich dieser Grenzwert jedoch allgemein auf eine Herzinsuffizienz bezieht und Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz deutlich höher NT-proBNP-Spiegel haben können, darf dieser Unterschied nicht verwundern.

Auch in der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine bestehende Herzinsuffizienzsymptomatik Einfluss auf die Höhe des NT-proBNP im Serum hat. Dafür wurden die Patienten bei anamnestisch zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bestehender Belastungsdyspnoe jedes Stadiums (NYHA-Stadium II-IV) als symptomatisch klassifiziert. Außerdem wurden Subgruppen entsprechend der klinischen Schwere der DDF gebildet. Asymptomatische Patienten hatten bei einer nur leichten DDF ein signifikant niedrigeres NT-proBNP im Serum als symptomatische Patienten im gleichen Stadium. Der beobachtete Spiegel des NT-proBNP bei asymptotischen Patienten war nur geringfügig über dem von Galasko publizierten Referenzwert für Herzgesunde; der Unterschied zur Kontrollgruppe der vorliegenden Studie war nicht signifikant. Bei einer schweren DDF war das NT-proBNP bei symptomatischen und asymptotischen Patienten vergleichbar. Die vorliegende Arbeit kann damit die Ergebnisse von Lubien et al. [63], welche die Reflexion von Symptomen durch BNP untersuchten, vom Grundsatz her bestätigen und auf das NT-

proBNP erweitern. Lubien et al. fanden beim Vorliegen von Symptomen in jedem Stadium bei symptomatischen Patienten signifikant höhere BNP-Konzentrationen. In diesem Umfang kann die aktuelle Studie diese Aussagen nicht decken; der Unterschied zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten mit einer schweren DDF war zu gering. Allerdings geht auch hier der Trend in Richtung höherer NT-proBNP-Spiegel bei symptomatischen Patienten.

6.4.5 Weitere Ursachen für ein erhöhtes NT-proBNP

Auch weitere kardiale Erkrankungen gehen mit erhöhten Werten für NT-proBNP einher. Richards et al. [81] berichteten bereits 1998 über eine Studie an Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt. In ihrer Studie fanden sie eine signifikante Assoziation zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraktion und dem NT-proBNP. Ferner konnten sie nachweisen, dass Patienten mit deutlich erhöhten NT-proBNP in der frühen Postinfarktphase eine 39%ige Wahrscheinlichkeit hatten, innerhalb der folgenden 24 Monate zu versterben. Umgekehrt überlebten 97% der Patienten die folgenden 2 Jahre, bei denen das NT-proBNP in dieser Zeit niedriger war. Groenning et al. [40] fanden in einem kleinen Kollektiv von Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz einen Zusammenhang zwischen dem NT-proBNP und der linksventrikulären systolischen Funktion sowie einem erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex (LVEDVI). In der Herzinsuffizienzgruppe zeigten sie einen mittleren NT-proBNP-Spiegel von 130 pmol/l gegenüber 16.4 pmol/l in der Kontrollgruppe. Patienten mit einer reduzierten EF hatten höhere NT-proBNP-Konzentrationen, wobei eine starke Überlappung zwischen den Gruppen mit systolischer und isolierter diastolischer Dysfunktion berichtet wurde.

Jedoch nicht nur kardiale Ursachen begründen ein erhöhtes NT-proBNP. Vor kurzem berichteten Vickery et al. [107] über erhöhte Werte bei Patienten mit KHK und chronisch-kompensierter Niereninsuffizienz. Sie berichteten über steigende NT-proBNP-Spiegel bei zunehmender Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Bertinchant [5] zeigte jedoch, dass nicht die Niereninsuffizienz allein, sondern erst die Kombination mit einer linksventrikulären Dysfunktion ein erhöhtes NT-proBNP erklärt. MacCullough und Sandberg [68] publizierten eine Kumulation von BNP im Serum in der Folge einer chronischen Niereninsuffizienz. Um eine mögliche Beeinflussung des NT-proBNP Serumspiegels bei eingeschränkter Nierenfunktion auszuschließen, wurden in die aktuelle Studie nur Patienten mit normalem Serum-Kreatinin eingeschlossen. Dies war beispielsweise in der Arbeit von Lubien et al. [63] nicht der Fall, weshalb eine Einflussnahme einer eventuell reduzierten Nierenfunktion auf die signifikant steigenden BNP-Werte mit zunehmender diastolischer Funktionsstörung nicht ausgeschlossen werden kann. Da die vorliegende Studie bei einem Ausschluss

niereninsuffizienter Patienten trotzdem zu einem ähnlichen Ergebnis kam, kann insofern die von Lubien et al. [63] getroffene Aussage auf ein sicher nicht niereninsuffizientes Patientenkollektiv erweitert werden.

6.5 Ist ein erhöhter LVEDP gleichbedeutend mit einer diastolischen Funktionsstörung?

Mit der echokardiographischen Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdrucks beschäftigten sich während der letzten Jahre einige Studien [55, 74, 76, 86, 92]. Dazu wurde bereits 1997 durch Nagueh et al. [74] der Quotient aus der transmitralen frühdiastolischen Maximalgeschwindigkeit und der frühdiastolischen Geschwindigkeit des Mitralklappenrings vorgeschlagen. An einer Gruppe von 60 Patienten konnten sie eine Korrelation zwischen dem Verhältnis E/E_m und dem pulmonalkapillären Verschlussdruck stellvertretend für den linksatrialen Druck nachweisen. Diese Ergebnisse wurden durch Sohn et al. [92] bestätigt und deren Gültigkeit für Patienten mit chronischem Vorhofflimmern nachgewiesen. Sie fanden bei 27 Patienten eine Korrelation zwischen dem Verhältnis E/E_m und dem linksventrikulären Füllungsdruck. Diese Studien umfassten jedoch jeweils eine geringe Anzahl von Patienten. Kim und Sohn [55] berichteten über eine größere Studie zur Validierung dieser Ergebnisse an einer großen, unselektierten Patientengruppe. Sie bestimmten bei 200 Patienten das transmitrale Einstromprofil sowie die Geschwindigkeit des septalen Segments des Mitralklappenrings. Simultan wurde der Druck im linken Ventrikel vor der Vorhofkontraktion gemessen; dieser war am besten mit dem E/E_m -Verhältnis korreliert. Ommen et al. [76] untersuchten später die Beziehung zwischen dem mittleren linksventrikulären Druck und dem Verhältnis aus der transmitralen Flussgeschwindigkeit und der Geschwindigkeit des Mitralklappenrings während der frühen Diastole an 100 Patienten. Es fanden sich in dieser Arbeit Hinweise darauf, dass ein $E/E_m < 8$ unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion einen normalen mittleren LVDP vorhersagt, während dieser bei einem $E/E_m > 15$ erhöht ist. Kürzlich wurden diese Ergebnisse durch Samad et al. [86] auf Patienten mit diastolischer Dysfunktion bei systolischer Herzinsuffizienz ausgeweitet. Demnach können durch das Verhältnis E/E_m Patienten mit pseudonormalem Flussprofil und einer Pumpfunktion unter 35% von Patienten mit normalem oder pseudonormalem Flussprofil und einer EF über 35% differenziert werden.

Wenngleich die Evaluierung dieses Index nicht das Ziel der vorliegenden Studie war, konnten die Ergebnisse der vorstehenden Untersuchungen in dieser Arbeit nicht nachvollzogen werden. In der aktuellen Studie wurde der linksventrikuläre, enddiastolische Druck verwendet. Eine Korrelation zwischen dem LVEDP und E/E_m

konnten nicht nachgewiesen werden (die entsprechenden Daten sind nicht gezeigt). Ursächlich für den fehlenden Zusammenhang zwischen dem Verhältnis aus E/E_m und dem LVEDP ist wahrscheinlich die Vorlastreduktion, die während der Geschwindigkeitsmessung der transmitralen E-Welle angewandt wurde. Weil aber gerade eine erhöhte Vorlast durch diesen Index erkannt wird, können höhere DDF-Stadien bei iatrogen gesenkter Vorlast durch E/E_m nicht zuverlässig erkannt werden. Aurigemma et al. [1] untersuchten kürzlich den Zusammenhang zwischen den Doppler-Standardparametern der diastolischen Funktion und dem LVEDP. Bei 47 Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz wurden die transmitrale früh- und spätdiastolische Geschwindigkeit sowie deren Verhältnis, die Dezelerationszeit, die isovolumetrische Relaxationszeit sowie der LVEDP gemessen. Sie fanden zwar eine signifikante Korrelation zwischen dem LVEDP und der invasiv bestimmten Zeitkonstante der Relaxation (τ), nicht aber zwischen diesem und einem echokardiographischen diastolischen Funktions-Parameter. In ihrer Arbeit diskutieren sie als möglichen Grund, dass in bei der Untersuchung die Dauer der Diastole ausreichend lang ist, um den Druck auf ein normales Niveau sinken zu lassen. τ entspricht dem Abfall des Druckes auf 37% des Ausgangsdruckes, wobei folglich der Druck in $<3.5 \tau$ auf $<3\%$ des Ausgangsdruckes absinkt. Bei gemessenen Zeitkonstanten des isovolumetrischen Druckabfalls von 50-60 ms wird der LVEDP lediglich bei Diastolendauern von etwa 200 ms beeinflusst. Dies ist aber nur bei einer Tachykardie der Fall. Sie schlussfolgerten daher, dass der LVEDP nicht bei einer abnormalen Relaxation, sondern nur bei einer abnormalen Steifheit des Ventrikels durch Myokardhypertrophie erhöht ist. Eine weitere mögliche Ursache des fehlenden Zusammenhangs kann ihrer Arbeit zufolge darin liegen, dass bei Patienten mit guter systolischer Funktion eine hohe frühdiaastolische transmitrale Geschwindigkeit nicht zwingend durch einen erhöhten Füllungsdruck, sondern auch durch ein kleines endsystolisches Ventrikelvolumen und einen konsekutiven hohen Sog während der frühen Diastole zustande kommen kann. Ebenso muss beachtet werden, dass der LVEDP bei allen Patienten dieser Studie im Rahmen invasiv unter „Herzkatheterstress“ gemessen wurde.

In der vorliegenden Arbeit konnte mit zunehmendem DDF-Stadium ein steigender LVEDP nachgewiesen werden. Obwohl dieser Anstieg teils nicht signifikant war, ist jedoch eine klare Tendenz erkennbar. So hatten Patienten mit pseudonormalem oder restriktivem Flussprofil gegenüber Patienten ohne DDF einen erhöhten LVEDP. Die Stadieneinteilung wurde in dieser Studie anhand der Parameter des transmitralen Einstroms, der isovolumetrischen Relaxationszeit und dem pulmonalvenösen Flussmuster vorgenommen. Daher ist eine fehlende Korrelation zu einem einzelnen Parameter erklärbar. Die durch Aurigemma et al. [1] angeführten Begründungen sind

unserer Ansicht nach auch auf unser Patientenkollektiv anwendbar: bei unseren Patienten fanden sich auch in der Gruppe ohne DDF linksventrikuläre Wanddicken im oberen Referenzbereich. Da auch in dieser Gruppe 61% der Patienten eine arterielle Hypertonie aufweisen, ist zu vermuten, dass in dieser Gruppe hypertoniebedingt bei noch normaler diastolischer Funktion der LVEDP geringfügig erhöht ist. Andererseits waren 78% aller untersuchten Probanden mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten gut behandelt. Die möglicherweise bei einem Teil der DDF-Patienten fehlende gesteigerte Steifheit des linksventrikulären Myokards könnte eine mögliche Ursache für den nur moderat erhöhten LVEDP in den verschiedenen DDF-Stadien sein.

6.6 Limitationen

Die vorliegende Studie wurde an 140 Patienten durchgeführt. Trotz der relativ hohen Fallzahl verteilen sich diese nicht äquivalent auf die einzelnen Stadien der DDF. So hatten nur acht Patienten eine DDF im restriktiven Stadium, wodurch die große Spannweite der in diesem Stadium beobachteten Messwerte erklärbar wird. Die Parameter des transmitralen Flussprofils wurden während eines Valsalva-Manövers gemessen wurden. Dadurch konnte das Verhältnis aus frühdiastolischer transmitraler Geschwindigkeit und der des Mitralklappenrings (E/E_m) nicht bestimmt werden. Dieses hat sich in mehreren Studien jedoch als gut für die Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdrucks herausgestellt. Weitere Studien müssen klären, ob bei Patienten mit isolierter DDF ein Zusammenhang zwischen dem E/E_m -Verhältnis und dem LVEDP bzw. dem NT-proBNP besteht.

Um die Messung des NT-proBNP so genau wie möglich durchzuführen, wurden jedem Patienten zwei Serum-Proben entnommen und das Serum bis zur Analyse bei -25 °C tiefgekühlt. Obwohl unter diesen Bedingungen eine Stabilität bis zu 12 Monaten gewährleistet ist, erfolgte nach einer maximalen Lagerdauer der einzelnen Proben von 4 Monaten aus jeder der beiden Patientenproben die Bestimmung des NT-proBNP. Da hierfür eine Eichkurve verwendet werden konnte, sind die Messungen besser miteinander vergleichbar als bei der sofortigen Bestimmung des NT-proBNP nach jeder Blutentnahme.

In der hier berichteten Untersuchung konnte aus organisatorischen Gründen die Messung des LVEDP und die Echokardiographie nicht zeitgleich erfolgen. In Einzelfällen kam zu einer zeitlichen Differenz von bis zu drei Tagen zwischen der Messung des LVEDP und der Blutentnahme bzw. echokardiographischen Untersuchung. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein fehlender Zusammenhang zwischen dem LVEDP und echokardiographischen Parametern bzw. NT-proBNP durch therapiebedingte Änderungen des LVEDP hervorgerufen wurde.

Dies rückt um so mehr in den Vordergrund, als dass aus ethischen Gründen die Medikation der Patienten während der gesamten Studiendauer fortgeführt und optimiert wurde.

Die hier vorgestellte Arbeit ist die bislang einzige dem Autor bekannte Arbeit, die bei einer relativ hohen Fallzahl eine solche Vielzahl von Parametern der diastolischen Funktion untersuchte. Durch die umfangreichen Ausschlusskriterien wurde erstmals der Vergleich der diagnostischen Wertigkeit in einem größeren und homogenen Patientenkollektiv mit einer isolierten diastolischen Dysfunktion ermöglicht. Insbesondere durch den koronarangiographischen Ausschluss von signifikanten Koronarstenosen konnte eine wichtige Ursache für eine beeinträchtigte diastolische Funktion ausgeschlossen werden.

7 Schlussfolgerungen

Oft wird im klinischen Alltag eine diastolische Funktionsstörung einzig durch ein umgekehrtes E/A-Verhältnis diagnostiziert. Dies ist jedoch unzureichend, da sich das E/A-Verhältnis mit zunehmendem Schweregrad der DDF scheinbar wieder normalisiert und im pseudonormalen Stadium somit leicht die Fehldiagnose einer normalen diastolischen Funktion gestellt wird. Andererseits kann bei schlechter Anlotung des transmitralen Einstroms auch bei einer normalen diastolischen Funktion fälschlicherweise ein pathologisches E/A-Verhältnis abgeleitet werden.

Zur Erkennung einer diastolischen Funktionsstörung eignet sich am besten die frühdiaastolische Relaxationsgeschwindigkeit. Auf Grund vergleichbarer Ergebnisse für die Messung in 12 Segmenten des LV und der alleinigen Betrachtung des lateralen und septalen Abschnittes des Klappenrings erscheint für den klinischen Alltag die Bestimmung der Relaxationsgeschwindigkeit am Klappenring ausreichend. Bei Nichtverfügbarkeit oder zur Unterstützung liefert auch die Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms Hinweise auf eine klinisch relevante DDF. Beide neueren echokardiographischen Parameter können aber nicht zwischen den einzelnen Schweregraden der DDF unterscheiden. Beim Vorliegen (scheinbar) normaler Werte im transmitralen Einstrommuster können eine verringerte E_m und/oder v_p Hinweise auf eine DDF im pseudonormalen oder restriktiven Stadium liefern. Daher sollte im Rahmen jeder echokardiographischen Untersuchung, bei der eine Aussage zur diastolischen Funktion getroffen werden soll, mindestens einer der beiden Parameter E_m oder v_p mit untersucht werden. Auf Grund der besseren diagnostischen Qualität sollte aber der E_m der Vorzug gegeben werden. Die Differenzierung der einzelnen Stadien der DDF ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand nur mit Hilfe der echokardiographischen Standardparameter möglich.

Gerade wenn eine detaillierte echokardiographische Untersuchung nicht möglich ist oder wenn Symptome der Herzinsuffizienz vorliegen, kann ein erhöhtes NT-proBNP Hinweise auf das Vorliegen einer klinisch relevanten Störung der linksventrikulären Funktion geben. Art und Umfang müssen dann durch eine weiterführende echokardiographische Diagnostik geklärt werden. Auf Grund eines geringen Anteils an Patienten mit falsch negativem Ergebnis im NT-proBNP-Test kann beim Vorliegen eines niedrigen Serumspiegels nicht zwangsläufig auf eine nichtkardiale Genese der Symptomatik geschlossen werden.

Durch isoliertes Vorliegen eines erhöhten LVEDP kann nach den Ergebnissen dieser Studie nicht auf eine Störung der diastolischen Funktion geschlossen werden. In diesem Fall ist eine echokardiographische Untersuchung anzustreben, die Aufschluss über eine möglicherweise zu Grunde liegende Störung der diastolischen LV-Funktion bringen kann.

8 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der diagnostische Wert der Tissue Doppler Echokardiographie, der Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms und des NT-proBNP in der Zusammenschau für die Erkennung einer isolierten DDF untersucht.

Die frühdiastolische Relaxationsgeschwindigkeit war in allen DDF-Stadien gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Damit konnte durch diesen Parameter gut zwischen Patienten mit normaler und gestörter diastolischer Funktion differenziert werden. Eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Stadien war jedoch nicht möglich. Bei Patienten mit einer eingeschränkten Belastungstoleranz in den NYHA-Stadien II-IV war die E_m sowohl beim Vorliegen einer leichten als auch einer schweren DDF gegenüber asymptomatischen Patienten reduziert.

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms war ebenfalls in allen Schweregraden der DDF niedriger als bei den Kontrollpatienten und konnte damit sehr gut Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion erkennen. Zwischen den einzelnen Stadien konnte sie jedoch nicht differenzieren. Symptomatische Patienten sowie Patienten mit einer schweren DDF hatten gegenüber der Kontrollgruppe eine verringerte v_p . Gemessen an der Fläche unter der ROC-Kurve erreichte die v_p aber nicht die diagnostische Qualität der mittels TDI gemessenen E_m . Die Messung der Relaxationsgeschwindigkeit auf Mitralklappenebene und im gesamten LV führte zu vergleichbaren Ergebnissen.

Das NT-proBNP erkannte ebenfalls alle Stadien einer DDF und eignete sich daher in dem untersuchten Patientenkollektiv zum Erkennen von Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion. Auch durch diesen Parameter war eine

Stadiendifferenzierung nicht möglich. Symptomatische Patienten mit einer milden DDF konnten von asymptomatischen Patienten mit einer DDF im gleichen Stadium differenziert werden. Die Fläche unter der ROC-Kurve als Maß für die diagnostische Qualität dieses Markers war niedriger als die der Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms.

Der LVEDP stieg mit zunehmendem Schweregrad an, durch eine große Spannweite waren die Unterschiede zwischen den Stadien jedoch nicht signifikant.

Die Echokardiographie bietet gegenüber nicht-bildgebenden Verfahren den Vorteil, dass anatomische Besonderheiten sichtbar gemacht werden können. Weil aber Erkrankungen des Pericards oder Druck von außen auf den Herzmuskel als nicht-myokardiale Ursachen zu einer scheinbaren diastolischen Funktionsstörung führen können, dürfen die untersuchten Parameter nicht isoliert betrachtet werden. Stets müssen daher alle Parameter gemeinsam und in Zusammenschau mit dem klinischen Zustand des Patienten betrachtet werden.

Referenzen

1. Aurigemma GP, Zile MR and Gaasch WH: *Lack of relationship between Doppler indices of diastolic function and left ventricular pressure transients in patients with definite diastolic heart failure.* Am Heart J 148 (2004) e12.
2. Azzazy H and Christenson R: *B-type natriuretic peptide: Physiologic role and assay characteristics.* Heart Fail Rev 8 (2003) 315-320.
3. Barbier P, Grimaldi A, Alimento M, Berna G and Guazzi MD: *Echocardiographic determinants of mitral early flow propagation velocity.* Am J Cardiol 90 (2002) 613-619.
4. Basnight MA, Gonzalez MS, Kershenovich SC and Appleton CP: *Pulmonary venous flow velocity: Relation to hemodynamics, mitral flow velocity and left atrial volume, and ejection fraction.* J Am Soc Echocardiogr 4 (1991) 547-558.
5. Bertinchant JP: *Brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro BNP in chronic haemodialysed renal failure.* Arch Mal Coeur Vaiss 97 (2004) 881-888.
6. Betocchi S and Hess O: *LV hypertrophy and diastolic heart failure.* Heart Fail Rev 5 (2000) 333-336.
7. Boomama F and Van der Meiracker A: *Plasma A- and B-type natriuretic peptides: Physiology, methodology and clinical use.* Cardiovasc Res 51 (2001) 442-449.
8. Breuer H: *Die diastolische Herzinsuffizienz.* Herz-Kreislauf 31 (1999) 277-282.
9. Bruch C, Schermund A, Bartel T, Schaar J and Erbel R: *Tissue Doppler imaging: A new technique for assessment of pseudonormalization of the mitral inflow pattern.* Echocardiography 17 (2000) 539-546.

10. Bruch C, Schermund A, Marin D, Kuntz S, Bartel T, Schaar J and Erbel R: *M-mode analysis of mitral annulus motion for detection of pseudonormalization of the mitral inflow pattern*. Am J Cardiol 84 (1999) 692–697.
11. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A, Pelle G and Dubois-Rande JL: *Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: A color M-mode Doppler analysis*. J Am Coll Cardiol 20 (1992) 420-432.
12. Brunner-La Rocca H, Kaye D, Woods R, Hastings J and Esler M: *Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects*. J Am Coll Cardiol 37 (2001) 1221–1227.
13. Brutsaert D, Sys S and Gilbert T: *Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications*. J Am Coll Cardiol 22 (1993) 318-325.
14. Budde T, Wichter T und Breithardt G: *Herzinsuffizienz*, In: Greten H (Hrsg.): *Innere Medizin*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002, S. 92-108
15. Cardim N, Castela S, Cordeiro R, Longo S, Ferreira T, Pereira A, Gouveia A, Reis RP and Correia JM: *Tissue Doppler imaging assessment of long axis left ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy*. Rev Port Cardiol 21 (2002) 953-985.
16. Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE and Fifer MA: *Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans*. J Am Coll Cardiol 10 (1987) 800-808.
17. Clarkson P, Wheeldon N, Macleod C, Coutie W and MacDonald T: *Brain natriuretic peptide: Effect on left ventricular filling patterns in healthy subjects*. Clin Sci 88 (1995) 159–164.
18. Collinson PO, Barnes SC, Gaze DC, Galasko G, Lahiri A and Senior R: *Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys 1010 and 2010 analysers*. Eur J Heart Fail 6 (2004) 365-368.
19. Colucci W and Braunwald E: *Pathophysiology of Heart Failure*, In: Braunwald, Zipes and Libby (eds.): *Heart Disease*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York, 2001, S. 503-533
20. D'Angelo R, Shah N and Rubler S: *Diastolic time intervals in ischemic and hypertensive heart disease: A comparison of isovolumic relaxation time and rapid filling time with systolic time intervals*. Chest 68 (1975) 56-61.
21. Davidson N, Naas A, Hanson J, Kennedy N, Coutie W and Struthers A: *Comparison of atrial natriuretic peptide, b-type natriuretic peptide, and n-*

- terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction.* Am J Cardiol 77 (1996) 929-931.
22. Davidson N and Struthers A: *Brain natriuretic peptide.* J Hypertens 12 (1994) 329-336.
 23. deLemos J, McGuire D and Drazner M: *B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease.* Lancet 362 (2002) 316-322.
 24. Dormann A und Braun J: *Klinikleitfaden Innere Medizin.* 6 Aufl. Urban & Fischer bei Elsevier, München, Jena, 2003
 25. Edwards B, Zimmerman R, Schwab T, Heublein D and Burnett J: *Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor.* Circ Res 62 (1988) 191–195.
 26. Erbel R, Neumann T, Zeidan Z, Bartel T und Buck T: *Echokardiographische Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz.* Herz 27 (2002) 99-106.
 27. Erdmann E, Beuckelmann D, Böhm M, Hoppe C, Schwinger RHG, Näbauer M und Scheidt WV: *Herzinsuffizienz: Ursachen, Pathophysiologie und Therapie.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2000
 28. European Study Group on Diastolic Heart Failure: *How to diagnose diastolic heart failure.* Eur Heart J 19 (1998) 990-1003.
 29. Farias M, Rodriguez L, Garcia M, Sun J, Klein A and Thomas J: *Assessment of diastolic function by doppler tissue echocardiography: Comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow.* J Am Soc Echocardiogr 12 (1999) 609-617.
 30. Feigenbaum H: *Enhanced echocardiographic techniques for imaging tissue.* Am J Cardiol 86 (2000) 25G-27G.
 31. Firstenberg M, Levine B, Garcia M, Greenberg N, Cardon L, Morehead A, Zuckerman J and Thomas J: *Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers.* J Am Coll Cardiol 36 (2000) 1664-1669.
 32. Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P and Senior R: *What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease?* Eur Heart J 26 (2005) 2269-2276.
 33. García-Fernández M, Azevedo J, Moreno M, Bermejo J, Pérez-Castellano N, Puerta P, Desco M, Antoranz C, Serrano J, García E and Delcán J: *Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging.* Eur Heart J 20 (1999) 496-505.
 34. Garcia M, Smedira N, Greenberg N, Main M, Firstenberg M, Odabashian J and Thomas J: *Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload*

- insensitive index of left ventricular relaxation: Animal and human validation.* J Am Coll Cardiol 35 (2000) 201-208.
35. GE Health Care: *Vivid Five - A legacy of innovation.* GE Health Care Website - Products of cardiovascular Ultrasound 2003 Verfügbar unter: http://www.gehealthcare.com/inen/rad/us/products/vivid_5/msuvivid5.html.
36. Giannuzzi P, Imparato A and Temporelli P: *Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in post-infarction patients with left ventricular systolic dysfunction.* J Am Coll Cardiol 23 (1994) 1630–1607.
37. Gillebert T, Leite-Moreira A and DeHert S: *Load dependent diastolic dysfunction in heart failure.* Heart Fail Rev 5 (2000) 345-355.
38. Gillebert T and Raes D: *Preload, length-tension relation and isometric relaxation in cardiac muscle.* Am J Physiol 167 (1994) H1872-1879.
39. Goto T, Ohte N, Miyabe H, Sakata S, Asada K, Mukai S, Hayano J and Kimura G: *Usefulness of plasma brain-type natriuretic peptide level to differentiate left ventricular diastolic dysfunction from preserved diastolic function in patients with systolic dysfunction.* Am J Cardiol 95 (2005) 1383–1385.
40. Groenning B, Nilsson J, Sondergaard L, Pedersen F, Trawinski J, Baumann M, Larsson H and Hildebrandt P: *Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations.* Am Heart J 143 (2002) 923-929.
41. Guazzi M, Musante FC, Glassberg HL and Libonati JR: *Detection of changes in diastolic function by pulmonary venous flow analysis in women athletes.* Am Heart J 141 (2001) 139-147.
42. Hama N, Itoh H and Shirakami G: *Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction.* Circulation 92 (1995) 1558–1564.
43. Harada K, Tamura M, Toyono M, Oyama K and Takada G: *Assessment of global left ventricular function by tissue Doppler imaging.* Am J Cardiol 88 (2001) 927-932.
44. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Miyamae M, Fujiwara T, Suga S, Mukoyama M, Nakao K, Imura H and Sasayama S: *Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy.* Circulation 88 (1993) 372-380.
45. Henein M, Lindqvist P, Francis D, Mörner S, Waldenström A and Kazzam E: *Tissue Doppler analysis of age-dependency in diastolic ventricular behaviour and filling.* Eur Heart J 23 (2002) 162-171.

46. Henry J and Pearce J: *The possible role of cardiac stretch receptors in the induction of changes in urine flow.* J Physiol 131 (1956) 572-594.
47. Hoffmann R and Hanrath P: *From systole to diastole: Will the detection of regional diastolic dysfunction allow recognition of coronary artery disease at an earlier stage?* Eur Heart J 20 (1999) 476-477.
48. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA and Erdmann E: *Leitlinie zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.* Z Kardiol 94 (2005) 488-509.
49. Hosoda K, Nakao K and Mukoyama M: *Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart: Production in the ventricle.* Hypertension 17 (1991) 1152-1155.
50. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL and Riegel B: *ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure): Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society.* Circulation 112 (2005) e154-235.
51. Kangawa K, Fukuda A, Minamino N and Matsuto H: *Purification and complete amino acid sequence of beta-rat atrial natriuretic polypeptide (beta-rANP) of 5000 daltons.* Biochem Biophys Res Commun 119 (1984) 933-940.
52. Kardiologie des Campus Virchow-Klinikum & Campus Berlin-Buch: *Diastolische Herzinsuffizienz.* <http://www.fvk-berlin.de/fvkweb/fvkevents/KardiologischerMittwoch/KardiologischerMittwoch.html>, Berlin 2001 Verfügbar unter: <http://www.fvk-berlin.de/fvkweb/fvkevents/KardiologischerMittwoch/KardiologischerMittwoch.html>.
53. Katz AM: *Heart Failure: Pathophysiology, Molecular Biology and Clinical Management.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, 2000
54. Khan S, Bess RL, Rosman HS, Nordstrom CK, Cohen GI and Gardin JM: *Which echocardiographic doppler left ventricular diastolic function measurements are most feasible in the clinical echocardiographic laboratory?* Am J Cardiol 94 (2004) 1099-1101.

55. Kim Y and Sohn D: *Mitral annulus velocity in the estimation of left ventricular filling pressure: Prospective study in 200 patients.* J Am Soc Echocardiogr 13 (2000) 980-985.
56. Kinnunen P, Vuolteenaho O and Ruskoaho H: *Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: Effect of stretching.* Endocrinology 132 (1993) 1961-1970.
57. Kisch B: *Electron microscopy of the atrium of the heart: I Guinea pig.* Exp Med Surg 14 (1956) 99-112.
58. Köhler E und Tataru M-C: *Klinische Echokardiographie.* Enke im Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 2001
59. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, DeMaria A and Maisel A: *Utility of b-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction.* Am J Med 111 (2001) 274-279.
60. Lindström L and Wranne B: *Pulsed tissue Doppler evaluation of mitral annulus motion: A new window to assessment of diastolic function.* Clin Physiol 19 (1999) 1-10.
61. Little W: *Assessment of Normal and Abnormal Cardiac Function,* In: Braunwald, Zipes und Libby (eds.): *Heart Disease.* W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York, 2001, S. 479-502
62. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, Thabut G, Ennezat P, Chavelas C, Zanker C, Bouvier E and Solal A: *Comparative value of Doppler echocardiography and b-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea.* J Am Coll Cardiol 40 (2002) 1794-1800.
63. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E and Maisel AS: *Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: Comparison with Doppler velocity recordings.* Circulation 105 (2002) 595-601.
64. MacLennan D: *Interaction of SERCA molecules with Phospholamban and Sarcolipin.* <http://www.utoronto.ca/macLennan/rint3.htm#PUBL> Toronto 1998 Verfügbar unter: <http://www.utoronto.ca/macLennan/rint3.htm#PUBL>.
65. Maisel AS, McCord J, Nowak R, Hollander J, Wu A, Duc P, Omland T, Storrow A, Krishnaswamy P, Abraham W, Clopton P, Steg G, Aumont M, Westheim A, Knudsen C, Perez A, Kamin R, Kazanegra R, Herrmann H and McCullough P: *Bedside b-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction.* J Am Coll Cardiol 41 (2003) 2010-2017.

66. Mak GS, DeMaria A, Clopton P and Maisel AS: *Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: Comparison with tissue Doppler imaging recordings*. Am Heart J 148 (2004) 895-902.
67. Mandinov L, Eberli R, Seiler C and Hess O: *Diastolic heart failure*. Cardiovasc Res 45 (2000) 813-825.
68. McCullough P and Sandberg K: *B-type natriuretic peptide and renal disease*. Heart Fail Rev 8 (2003) 355-358.
69. Minamino N, Makino Y, Tateyama H, Kangawa K and H. HM: *Characterization of immunoreactive human C-type natriuretic peptide in brain and heart*. Biochem Biophys Res Commun 179 (1991) 535-542.
70. Modersohn D, Walde T and Bruch L: *Diastolic heart function. Pathophysiology, possibilities for evaluation and modifiability*. Z Arztl Fortbild (Jena) 87 (1993) 111-121.
71. Morrison L, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P and Maisel A: *Utility of a rapid b-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea*. J Am Coll Cardiol 39 (2002) 202-209.
72. Mottram P, Leano R and Marwick T: *Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function*. Am J Cardiol 92 (2003) 1434-1438.
73. Mukoyama M, Nakao K and Hosoda K: *Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide*. J Clin Invest 87 (1991) 1402-1412.
74. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA and Quinones MA: *Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures*. J Am Coll Cardiol 30 (1997) 1527-1533.
75. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A and Swedberg K: *Diagnosis and treatment of acute heart failure. Guidelines of the European Society of Cardiology*. Kardiol Pol 63 (2005) 143-186; discussion 187-189.
76. Ommen S, Nishimura R, Appleton C, Miller F, Oh J, Redfield M and Tajik A: *Clinical utility of doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study*. Circulation 102 (2000) 1788-1794.

77. Onuoha G, Nicholls D, Patterson A and Beringer T: *Neuropeptide secretion in exercise*. *Neuropeptides*. 32 (1998) 319–325.
78. Opie L: *Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation*, In: Braunwald, Zipes und Libby (eds.): *Heart Disease*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York, 2001, S. 443-478
79. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E and Schneider CA: *Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP*. *Eur J Heart Fail* 6 (2004) 289-293.
80. Rakowski H, Appleton C, Chan K-L, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, Koilpillai C, Lepage S, Martin RP, Mercier L-A, O'Kelly B, Prieur T, Sanfilippo A, Sasson Z, Alvarez N, Pruitt R, Thompson C and Tomlinson C: *Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography*. *J Am Soc Echocardiogr* 9 (1996) 736-760.
81. Richards A, Nicholls G, Yandle T, Frampton C, Espine RE and Turner J: *Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and Adrenomedullin: New neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction*. *Circulation* 97 (1998) 1921-1929.
82. Roche Diagnostics: *Sicherheitsdatenblatt: Pro brain natriuretic peptide*. Mannheim 2002 Verfügbar unter: www.rochediagnostics.fr/Htdocs/media/pdf/menus/electsys/pro_bnp.pdf
83. Rossi A, Loredana L, Cicoira M, Bonapace S, Zanolla L, Zardini P and Giola G: *Additional value of pulmonary vein parameters in defining pseudonormalization of mitral inflow pattern*. *Echocardiography* 18 (2001) 673-679.
84. Rubler S, Arvan SB, Rafii F, Shah N and Olowe O: *Diastolic intervals in cardiomyopathy and abnormal thyroid states: Alterations in isovolumic relaxation time and rapid filling time of depressed and enhanced myocardial contractility*. *Angiology* 28 (1977) 702-711.
85. Sagnella G: *Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease*. *Clin Sci* 95 (1998) 519-529.
86. Samad BA, Olson JM and Alam M: *Characteristics of left ventricular diastolic function in patients with systolic heart failure: A Doppler tissue imaging study*. *J Am Soc Echocardiogr* 18 (2005) 896-900.
87. Schannwell C, Schneppenheim M, Plehn G, Marx R and Strauer B: *Left ventricular diastolic function in physiologic and pathologic hypertrophy*. *Am J Hypertens* 15 (2002) 513-517.
88. Schirmer H, Lunde P and Rasmussen K: *Mitral flow derived Doppler indices of left ventricular diastolic function in a general population: The Tromsø study*. *Eur Heart J* 21 (2000) 1376-1386.

89. Schneider C: *Diastolische Dysfunktion des Herzen*. CardioNews 5 (2002) 4-11.
90. Schuster I, Habib G, Jegu C, Thuny F, Avierinos JF, Derumeaux G, Beck L, Medail C, Franceschi F, Renard S, Ferracci A, Lefevre J, Luccioni R, Deharo JC and Djiane P: *Diastolic asynchrony is more frequent than systolic asynchrony in dilated cardiomyopathy and is less improved by cardiac resynchronization therapy*. J Am Coll Cardiol 46 (2005) 2250-2257.
91. Schwammenthal E, Popescu BA, Popescu AC, Segni ED, Guetta V, Rath S, Eldar M and Feinberg MS: *Association of Left Ventricular Filling Parameters Assessed by Pulsed Wave Doppler and Color M-Mode Doppler Echocardiography With Left Ventricular Pathology, Pulmonary Congestion, and Left Ventricular End-Diastolic Pressure*. Am J Cardiol 94 (2004) 488-491.
92. Sohn D, Song J, Zo J, Chai I, Kim H, Chun H and Kim H: *Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation*. J Am Soc Echocardiogr 12 (1999) 927-931.
93. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD and Lee YW: *Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function*. J Am Coll Cardiol 30 (1997) 474-480.
94. Statistisches Bundesamt: *Gesundheitswesen: Sterbefälle und Todesursachen 2004*. Wiesbaden 2005 Verfügbar unter: <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.htm>.
95. Stein B and Levin R: *Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease*. Am Heart J 135 (1998) 914–923.
96. Störk T: *Die diastolische linksventrikuläre Funktion im Echokardiogramm*. Verlag für Wissenschaft und Bildung, Berlin, 1994
97. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N and Matsuo H: *A new natriuretic peptide in porcine brain*. Nature 332 (1988) 78-81.
98. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L and Remme WJ: *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J 26 (2005) 1115-1140.

99. Tanabe M, Onishi K, Dohi K, Funabiki K, Koji T, Kitamura T, Ito M, Nobori T and Nakano T: *Change in filling pattern with preload reduction reflects left ventricular relaxation*. Int J Cardiol 98 (2005) 67-72.
100. Tighe DA, Vinch CS, Hill JC, Meyer TE, Goldberg RJ and Aurigemma GP: *Influence of age on assessment of diastolic function by Doppler tissue imaging*. Am J Cardiol 91 (2003) 254-257.
101. Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, Martin M, Fogarty A, Morehead A, Yandle TG, Richards M, Starling RC, Young JB, Thomas JD and Klein AL: *Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure*. J Am Coll Cardiol 2004 (2004) 3.
102. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC and Schultheiss HP: *The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: Correlation with echocardiographic and invasive measurements*. Eur Heart J 26 (2005) 2277-2284.
103. Tschöpe C und Schultheiss H-P: *Diastolische Dysfunktion - Was diagnostisch nötig und therapeutisch möglich ist*. Cardiovasc 2 (2002) 35-39.
104. Vasan R, Benjamin E, Larson M, Leip E, Wang T, Wilson P and Levy D: *Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction (The Framingham heart study)*. JAMA 288 (2002) 1252-1259.
105. Vasan R, Benjamin E and Levy D: *Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic perspective*. J Am Coll Cardiol 26 (1995) 1565-1574.
106. Vasan R and Levy D: *Defining diastolic heart failure. A call for standardized diagnostic criteria*. Circulation 101 (2000) 2118-2121.
107. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME and Lamb EJ: *B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: Relationship to renal function and left ventricular hypertrophy*. Am J Kidney Dis 46 (2005) 610-620.
108. Voelker W: *A structured report data set for documentation of echocardiographic studies - Update 2004*. Z Kardiol 93 (2004) 987-1004.
109. Weiss J, Frederiksen J and Weisfeldt M: *Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure*. J Clin Invest 58 (1976) 751-760.
110. Wilson P: *From hypertension to heart failure: What have we learned?* Clin Cardiol 22 (1999) V1-V10.
111. Xie G and Smith M: *Pseudonormal or intermediate pattern?* J Am Coll Cardiol 39 (2002) 1796-1798.

-
112. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H, Korkmaz ME, Flachskampf F, Garcia M and Thomas JD: *Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent?* Heart 87 (2002) 336-339.
 113. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, Sakata Y, Mano T, Akehi N, Hori M, Lim Y-J, Mishima M and Masuyama T: *Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy.* J Am Coll Cardiol 43 (2004) 55-60.
 114. Yasue H, Yoshimura M and Sumida H: *Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure.* Circulation 90 (1994) 195–203.
 115. Yu C, Sanderson J, Shum I, Chan S, Yeung L, Hung Y, Cockram C and Woo K: *Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure: Higher ANP and BNP levels are associated with restrictive filling pattern.* Eur Heart J 17 (1996) 1694-1702.

Thesen

- (1) Die Diagnostik der diastolischen Dysfunktion ist komplex und erfordert die Messung mehrerer, unterschiedlicher Parameter.
- (2) Zur Evaluierung der diastolischen Funktion kommen neben den echokardiographischen Standardparametern (transmitrales Einstrommuster, Flussprofil der Pulmonalvenen, isovolumetrische Relaxationszeit) auch neuere, vorlastunabhängiger Parameter in Betracht (myokardiale Relaxationsgeschwindigkeit, Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms).
- (3) Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion haben eine geringere Relaxationsgeschwindigkeit als Patienten ohne diastolische Dysfunktion.
- (4) Symptomatische Patienten haben eine geringere Relaxationsgeschwindigkeit als asymptomatische Patienten oder Patienten ohne diastolische Dysfunktion.
- (5) Die Relaxationsgeschwindigkeit auf Mitralklappenebene repräsentiert die globale diastolische linksventrikuläre Funktion in ausreichendem Maß.
- (6) Die Relaxationsgeschwindigkeit des linken Ventrikels besitzt einen höheren diagnostischen Wert für eine diastolische Dysfunktion als die Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms oder das NT-proBNP.
- (7) Die Ausbreitungsgeschwindigkeit des transmitralen Einstroms ist bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion reduziert.
- (8) Ein erhöhtes NT-proBNP kann ein Hinweis auf eine diastolische Dysfunktion sein.
- (9) Das NT-proBNP ist bei symptomatischen Patienten und bei Patienten mit einer schweren diastolischen Dysfunktion erhöht.
- (10) Durch einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck kann ohne weiterführende Diagnostik nicht auf eine Störung der diastolischen Funktion geschlossen werden.

Lebenslauf

• **Persönliche Daten**

Name: Hettwer
Vorname: Stefan
Geb. am: 08.06.1978 in: Dessau
Wohnhaft: Universitätsring 15 * 06108 Halle (Saale)
Familienstand: ledig

• **Schulbildung**

Sep. 1985 bis Aug. 1991 3. Polytechnische Oberschule "A.S. Makarenko", Dessau

Sep. 1991 bis Jul. 1997 Fürst-Franz-Gymnasium Dessau, Abiturnote: 2.0

• **Hochschulstudium**

Okt. 1999 bis Nov. 2005 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Nov. 2005 Staatsexamen Medizin

• **Berufsausbildung und Beschäftigungen**

Aug. 1997 bis Aug. 1998 Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz KV Dessau e.V.
Ausbildung zum Rettungssanitäter

Sep. 1998 bis Nov. 1999 Fortsetzung der Ausbildung zum Rettungsassistenten

Nov. 1999 bis Dez. 2005 Ehrenamtliche Tätigkeit beim DRK Dessau e.V. und beim ASB Halle-Saalkreis e.V. als Rettungsassistent

Seit Jan. 2006 Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

• **Besondere Kenntnisse**

Sprachen

- Englisch (sichere Kenntnisse)
- Russisch (Grundkenntnisse Schulwissen)
- Norwegisch (Grundkenntnisse Volkshochschule)

EDV

- Sichere Kenntnisse von MS Office
- Grundkenntnisse SPSS

• **Hobbies**

- Leistungsorientiertes Rudern seit Januar 1989, derzeit beim Halleschen Ruderclub e.V. im Universitätssportverein Halle e.V.
- Skilanglauf

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel erarbeitet und verfasst habe.

Diese Arbeit wurde keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es gibt keine früheren Promotionsversuche.

Halle, 21.08.2006

Stefan Hettwer

Publikationsverzeichnis

Gehaltene Vorträge mit publizierten Abstracts:

- Vortrag auf dem „Euroson 2005 / Dreiländertreffen Ultraschall“ – Kongress der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
25.-28.09.2005 in Genf (CH)
„Diagnostik der diastolischen Dysfunktion – Gibt es Alternativen zu den echokardiographischen Standardparametern?“
 - Abstract publiziert im Eur J Ultrasound, 2005. **26**: S. S61-2.
- Vortrag auf dem “Heart Failure Update 2004” – Kongress der European Society of Cardiology
12.-15.06.2004 in Wroclaw (PL)
“N-terminal pro brain natriuretic peptide detects diastolic dysfunction in symptomatic patients – comparison to tissue Doppler imaging”
 - Abstract publiziert im Eur J Heart Fail Supp, 2004. **3**(1): S. 68.

Posterpräsentationen mit publizierten Abstracts

- Posterpräsentation auf der „110. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin“
17.-21.04.2004 in Wiesbaden (D)
„N-terminales proBNP detektiert Patienten mit diastolischer Dysfunktion in einem Risikokollektiv“
 - Abstract publiziert in der Med Klinik, 2004. **99**(4): S. p19.

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. K. Werdan für die freundliche Überlassung des interessanten und lehrreichen Themas und seine umfangreichen Hilfestellungen bei der Korrektur dieser Arbeit.

Mein besonders herzlicher Dank gilt Frau Dr. B. Panzner für ihre intensive Betreuung und Unterstützung in allen Phasen meiner Doktorarbeit. Ihrer ständigen Bereitschaft zur Durchsicht und Diskussion der Entwürfe, den unzähligen Tipps zur praktischen Durchführung der Echokardiographie und nicht zuletzt der immer wieder gegebenen Aufmunterung ist es zu verdanken, dass ich diese Arbeit vorlegen kann.

Ebenso danke ich Herrn Dr. R. Witthaut für die Betreuung besonders in der Phase der praktischen Arbeit und die Einarbeitung in die Echokardiographie und die laborchemischen Messungen. Seine Bereitschaft, immer neue Fragen meinerseits zu beantworten, hat wesentlich zum unkomplizierten Ablauf des praktischen Teils beigetragen.

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern der kardiologischen Funktionsabteilung für das gute Teamwork und das lockere und produktive Arbeitsklima.

Herrn Dr. E. Spanuth von der Firma Roche Deutschland Holding GmbH danke ich für die freundliche, unentgeltliche Überlassung der benötigten Testbestecks für das NT-proBNP, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern, meiner Freundin und meiner Schwester aber auch bei meinen Freunden bedanken. Sie haben mich stets durch Tipps zu Inhalt und Layout unterstützt, mich ertragen und oft genug wieder aufgebaut. Meiner Freundin danke ich auch für ihre Mitarbeit bei der Entwicklung der Abbildungen. Von ihr wurden die in dieser Arbeit veröffentlichten echokardiographischen Abbildungen aufgenommen.