

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Die diastolische Herzinsuffizienz
- Pathophysiologische Grundlagen
diagnostische Strategien
therapeutische Optionen**

Schmidt AG, Pieske B

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2012; 19

(5-6), 107-117

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Die diastolische Herzinsuffizienz – Pathophysiologische Grundlagen, diagnostische Strategien, therapeutische Optionen

A. G. Schmidt, B. Pieske

Kurzfassung: Herzinsuffizienz ist die häufigste Diagnose bei hospitalisierten Patienten im Alter > 65 Jahre. Bei über der Hälfte dieser Patienten liegt der Erkrankung eine primär diastolische Funktionsstörung bei noch weitgehend erhaltener systolischer Pumpfunktion zugrunde. Das klinische Problem der diastolischen Herzinsuffizienz hat mittlerweile epidemische Ausmaße angenommen. Die Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz unterliegt einer deutlichen Altersabhängigkeit; die Prognose ist schlecht und der systolischen Herzinsuffizienz vergleichbar. Zu den häufigsten Ursachen der diastolischen Herzinsuffizienz zählen arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankung und Diabetes mellitus. Die aus der jeweiligen Grunderkrankung resultierenden pathophysiologischen Mechanismen, die zu einer diastolischen Dysfunktion führen, sind noch unzureichend identifiziert. Rezente Studien zeigen zudem, dass eine Reihe von kardiovaskulären Veränderun-

gen, die nicht direkt die diastolische Funktion betreffen, zum Syndrom diastolische Herzinsuffizienz beitragen. Trotz der klinischen Relevanz der diastolischen Herzinsuffizienz existiert bisher keine evidenzbasierte, die Prognose verbessernde Therapie. Einer frühzeitigen Diagnose und kausalen Therapie kommt deshalb eine besondere Bedeutung zu, um die Progression der Erkrankung zu verhindern und die Mortalität zu senken.

Schlüsselwörter: Herzinsuffizienz, Diastole, Pathophysiologie, Diagnose, Therapie

Abstract: Heart Failure: Pathophysiological Concepts, Diagnostic Strategies, Therapeutic Options. Heart failure is the leading cause of hospitalization in patients > 65 years. More than half of patients with heart failure suffer from primarily diastolic dysfunction while overall left ventricular ejection fraction is preserved. The clinical

problem of diastolic heart failure (DHF) has reached epidemic proportions. Prevalence of DHF increases with age and its prognosis appears to be as poor as in systolic heart failure. Hypertension, coronary artery disease and diabetes mellitus are the leading causes of DHF. However, the pathophysiological mechanisms leading to diastolic dysfunction remain poorly understood. Furthermore, a number of non-diastolic abnormalities in cardiovascular function may also contribute to the clinical syndrome DHF. Despite the socioeconomic burden of the disease, no effective treatment has been identified so far. Early diagnosis and causal therapy are mandatory to prevent progression of the disease and to reduce mortality. **J Kardiologie 2012; 19 (5–6): 107–17.**

Key words: heart failure, diastolic, preserved ejection fraction, pathophysiology, diagnosis, treatment

■ Einleitung

Eine 66-jährige Patientin stellt sich in der internistischen Notaufnahme mit ausgeprägter Kurzatmigkeit vor, vorbekannt ist ein schlecht eingestellter arterieller Bluthochdruck. Klinisch sind Rasselgeräusche beidseits basal zu hören, im Röntgen-Thorax findet sich ein interstitielles Ödem. Echokardiographisch zeigen sich eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie sowie eine Vorhofdilatation, die Ejektionsfraktion ist nicht wesentlich eingeschränkt (~ 60 %); die diastolische Funktionsanalyse ergibt eine moderate (Grad 2) diastolische Dysfunktion. Ergänzend wird das NT-proBNP bestimmt, welches mit 640 pg/ml erhöht ist.

Diese typische Patientin erfüllt die diagnostischen Kriterien einer diastolischen Herzinsuffizienz. Zentrales Kennzeichen dieser Erkrankung ist das Unvermögen, den linken Ventrikel bei normalen Füllungsdrücken zu füllen.

Der nachfolgende Artikel bietet eine Übersicht, wie die diastolische Herzinsuffizienz diagnostiziert werden kann, welche Therapieoptionen bestehen und welche pathophysiologischen Ursachen der Erkrankung bekannt sind.

■ Das Problem: Definition, epidemiologische und klinische Aspekte

Das Krankheitsbild „Diastolische Herzinsuffizienz“ definiert sich über eine Triade von (1.) Zeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz, (2.) einer normalen (oder annähernd normalen) systolischen Ejektionsfraktion sowie (3.) dem Nachweis einer diastolischen Dysfunktion. In der Vergangenheit war als Krankheitsbezeichnung „Diastolische Herzinsuffizienz (DHF)“ – im Gegensatz zur „Systolischen Herzinsuffizienz (SHF)“ – gebräuchlich. Da jedoch auch im Rahmen der systolischen Herzinsuffizienz eine diastolische Dysfunktion beobachtet werden kann, wurde vorgeschlagen, den Terminus „DHF“ durch „HF_{EF}“ (Herzinsuffizienz mit „normaler“ Ejektionsfraktion) bzw. „HF_{prEF}“ (Herzinsuffizienz mit „erhaltener/preserved“ Ejektionsfraktion) zu ersetzen. Umgekehrt gibt es – neben einer primär diastolischen Funktionsstörung – zahlreiche andere klinische Krankheitsbilder, die zu einer Herzinsuffizienz bei normaler EF führen können (z. B. Perikardkrankungen, Klappenerkrankungen, intrakardiale Raumforderungen). Die Begriffe sind deshalb streng genommen nicht synonym zu verwenden, und sind – jeder für sich – nur mit Abstrichen in der Lage, die Erkrankung hinreichend zu beschreiben [1].

Das klinische Problem der diastolischen Herzinsuffizienz hat mittlerweile epidemische Ausmaße angenommen. Europaweit erfolgen ca. 5 % aller stationären internistischen und geriatrischen Krankenhausaufnahmen aufgrund einer Herzinsuffizienz, ein Anteil, der jenen der Herzinfarkteinweisungen noch übertrifft. Die stationäre Aufenthaltsdauer ist in der

Eingelangt am 14. November 2011, angenommen am 15. November 2011.

Aus der Klinischen Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik Graz

Korrespondenzadresse: Dr. med. Albrecht Schmidt, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: albrecht.schmidt@klinikum-graz.at

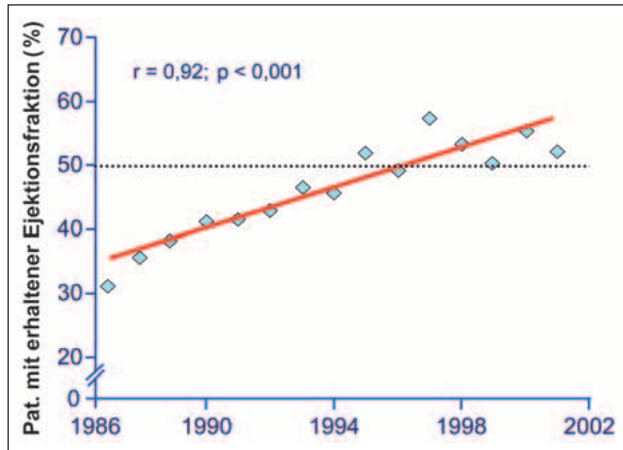


Abbildung 1: Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz. In über 50 % der Herzinsuffizienzfälle liegt eine diastolische Herzinsuffizienz vor, die Prävalenz der Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (HFpEF) steigt relativ zur Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (HFrEF). Mod. nach [3].

Regel lang und beträgt nach Erhebungen des EuroHeart-Failure-Survey durchschnittlich 11 Tage [2]. In > 50 % der Herzinsuffizienzfälle liegt eine diastolische Herzinsuffizienz vor, die Prävalenz der Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (HFpEF) steigt relativ zur Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (HFrEF) mit einer alarmierenden Rate von ~ 1 % pro Jahr (Abb. 1).

Die Häufigkeit einer asymptomatischen diastolischen Dysfunktion unter zufällig ausgewählten Europäern wird in einer rezenten Studie mit bis zu 27 % angegeben. Es besteht demnach in der Bevölkerung der Industrienationen ein großer „Pool“ an Patienten mit einem für die Entstehung einer diastolischen Herzinsuffizienz hohen Risiko [3–7].

Neuere populationsbasierte epidemiologischen Studien bezi-fern die Jahres-Mortalitätsrate für die Gruppe der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz mit annähernd 15 % – sie ist damit mit jener der systolischen Herzinsuffizienz ver-gleichbar (Abb. 2a) [3]. Demgegenüber liegen die Berechnungen der jährlichen Mortalität aus randomisierten klini-schen Trials für HFpEF etwas niedriger (ca. 5 %) als für Pati-enten mit reduzierter EF (HFrEF). Während die Todesursachen für HFrEF gut charakterisiert sind, war bisher weitge-hend unklar, woran Patienten mit diastolischer Herzinsuffi-zenz/HFpEF tatsächlich versterben. Vor Kurzem publizierte Daten aus der I-Preserve-Studie implizieren, dass Unterschie-de in der Verteilung der Todesursachen zwischen HFpEF und HFrEF bestehen. Die prozentuale Verteilung der Todesursachen für Patienten mit HFpEF ist wie folgt: 60 % kardio-vaskulär (davon 26 % plötzlicher Herztod, 14 % Herzinsuffi-zenz, 5 % Myokardinfarkt, 9 % Schlaganfall, 6 % kardio-vaskuläre Prozeduren und andere kardiovaskuläre Ursachen), 30 % nicht-kardiovaskulär und 10 % unbekannt (Abb. 2b) [8]. Die nicht-kardiovaskuläre Mortalität spielt demnach für die HFpEF-Patientenpopulation eine verhältnismäßig große Rolle. Im Vergleich dazu ist bei HFrEF die nicht-kardiovaskuläre Mortalität niedriger (15 vs. 30 %) und entsprechend die kardiovaskulär-bedingte Mortalität prozentual höher (z. B. plötzlicher Herztod 40 % in HFrEF vs. 26 % in HFpEF; Herz-insuffizienz 35 vs. 14 %) [8].

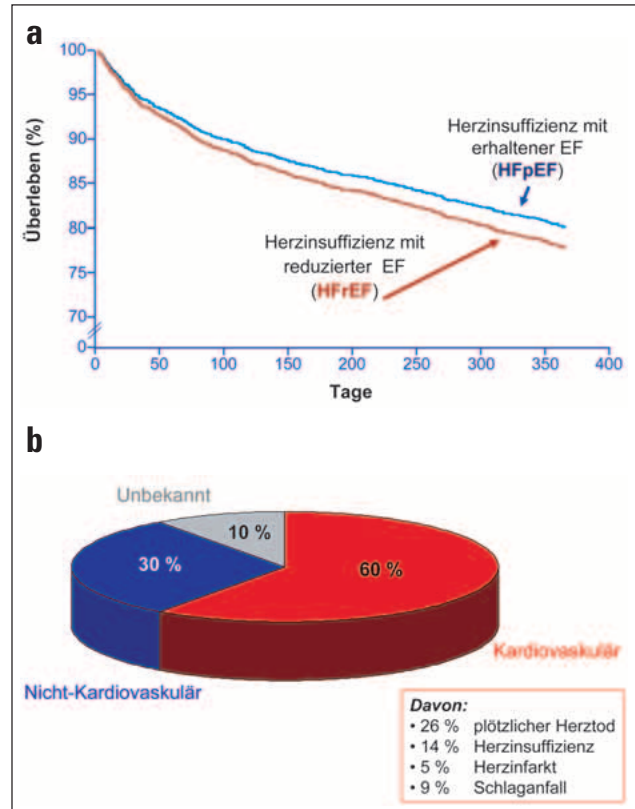


Abbildung 2: Prognose und Todesursachen der diastolischen Herzinsuffizienz. (a): Überlebenskurven für Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener oder reduzierter Ejektionsfraktion über den Zeitraum von 1 Jahr nach erstmaliger Hospitalisierung. Die adjustierte Mortalitätsrate war dabei für die Gruppe der Patienten mit reduzierter EF nicht sign. höher als die der Patienten mit erhaltener EF. Mod. nach [4]; (b): Prozentuale Verteilung der Todesursachen für Patienten mit HFpEF im I-Preserve-Trial: 60 % kardiovaskulär (26 % plötzlicher Herztod, 14 % Herzinsuffizienz, 5 % Myokardinfarkt, 9 % Schlaganfall, 6 % kardiovaskuläre Prozeduren und andere kardiovaskuläre Ursachen), 30 % nicht-kardiovaskulär, 10 % unbekannt. Mod. nach [8].

Im Vergleich zu Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz sind die Patienten mit einer erhaltenen Ejektionsfraktion häu-figer älter und weiblichen Geschlechts.

Die unabhängigen Prädiktoren der diastolischen Herzinsuffi-zenz sind denen der systolischen Herzinsuffizienz ähnlich und beinhalten unter anderem Bluthochdruck, Hypertrophie, Diabetes, Koronare Herzerkrankung, Übergewicht, körperliche Inaktivität und Niereninsuffizienz. Der negative Einfluss dieser Komorbiditäten wirkt sich nicht nur auf die Prognose, sondern auch auf die körperliche Beeinträchtigung bei Herz-insuffizienz mit erhaltener EF (HFpEF) stärker aus als bei Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (HFrEF) [9].

Interessanterweise war jedoch bei Fehlen der genannten Ri-sikofaktoren das Auftreten einer diastolischen Funktionsstö-rung auch bei älteren Patienten vergleichsweise selten. Dies deutet darauf hin, dass die diastolische Herzinsuffizienz we-niger eine schicksalhafte Folge des Alterns ist. Vielmehr reflek-tiert die klinische Manifestation einer diastolischen Herzinsuffizienz die Akkumulation von Risikofaktoren über die Zeit. Das hat zur Konsequenz, dass Entstehung und Progressi-on der Erkrankung potenziell beeinflussbar sind [10].

Dennoch hat sich im Verlauf der vergangenen 20 Jahre die Prognose der diastolischen Herzinsuffizienz im Gegensatz

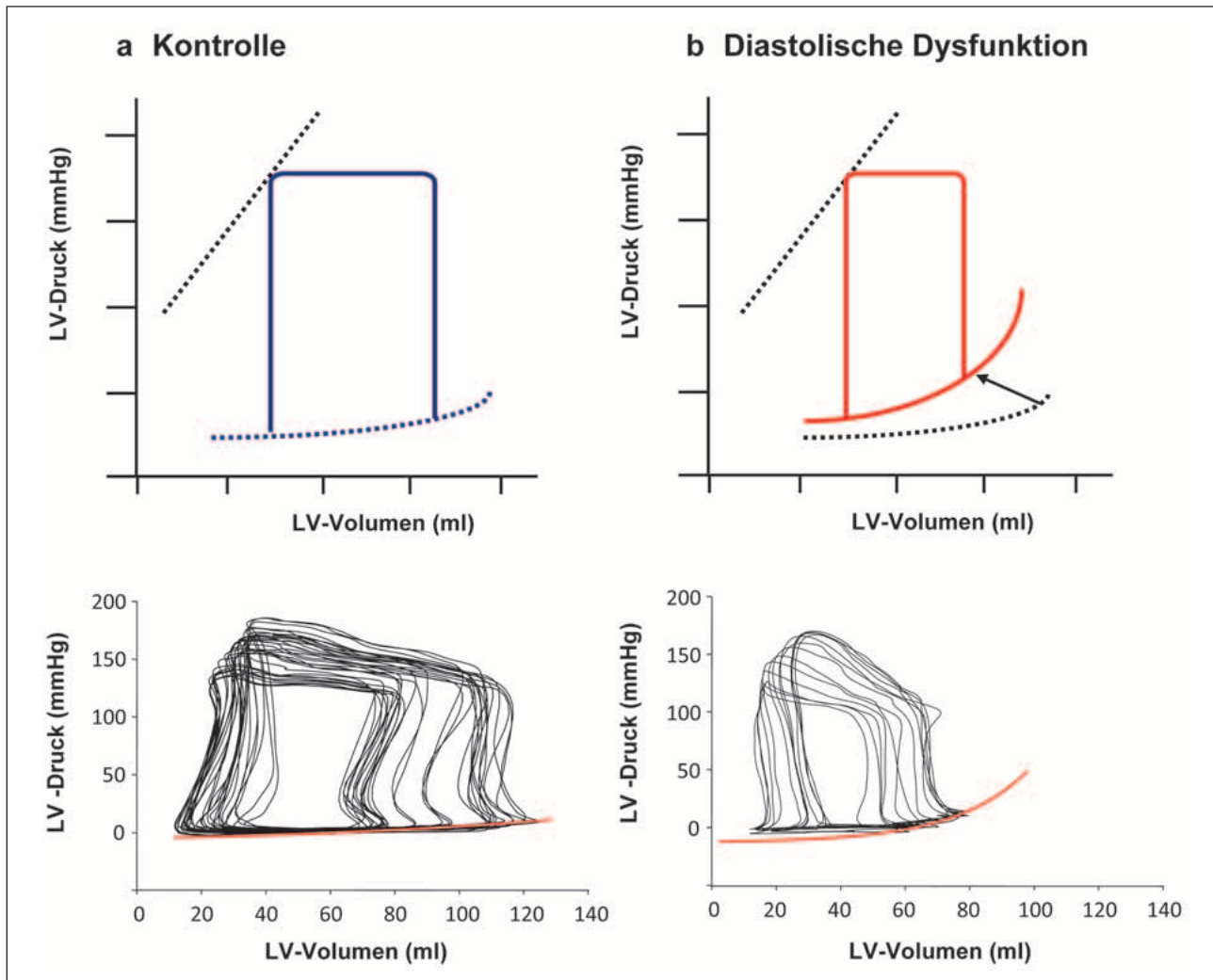


Abbildung 3: Linksventrikuläre Druck-Volumen-Kurven bei normaler LV-Funktion und diastolischer Dysfunktion. Typische Druck-Volumen-Kurven während transientser Vorlastreduktion mittels eines Vena-cava-Okklusions-Ballons. **(a):** Proband mit normaler LV-Funktion (Kontrolle); **(b):** Patient mit HFrEF. Es besteht eine diastolische Dysfunktion: Die enddiastolischen Druck-Volumenkurve ist nach links und oben verschoben, der enddiastolische Druck ist erhöht. Mod. nach [12].

zur systolischen Form weiter verschlechtert [3]. Das liegt unter anderem daran, dass zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen nur unzureichend identifiziert und sowohl diagnostische als auch therapeutische Strategien bisher nicht ausreichend validiert sind.

■ Pathophysiologie

Ob es sich bei der diastolischen und der systolischen Herzinsuffizienz um eigenständige Krankheitsbilder handelt oder vielmehr um ein Herzinsuffizienz-Spektrum extremer Phänotyp-Ausprägungen mit Überlappung, ist Gegenstand anhaltender Diskussionen („Heart Failure: a Single or Two Syndromes?“). Allerdings sprechen die divergenten und charakteristischen Formen des Remodellings auf Herzkammer-, Myozyten- und molekularbiologischer Ebene für 2 distinkte Herzinsuffizienz-Syndrome: (1.) die diastolische Herzinsuffizienz mit konzentrischer LV-Hypertrophie und überwiegend diastolischer Funktionsstörung und (2.) die systolische Herzinsuffizienz mit exzentrischem Remodelling und einer kombinierten systolischen/diastolischen Funktionsstörung. Auch unterstützen Unterschiede in der Prognoseverbesserung durch eine medikamentöse Herz-

insuffizienztherapie für die systolische HF, nicht jedoch für die diastolische HF, diese Theorie.

Von einem reduktionistischen und mechanistischen Ansatz aus gesehen, kann man die systolische Dysfunktion als das Unvermögen der kontraktilen Myofilamente, sich adäquat gegen eine Last zu verkürzen, beschreiben, wohingegen bei der diastolischen Dysfunktion die kontrahierten Myofibrillen nicht ausreichend schnell oder nur inkomplett zu ihrer Ausgangslänge zurückkehren.

Die Diastole lässt sich dabei schematisch in eine Sequenz von 4 Ereignissen untergliedern [11]:

1. Energieabhängige, isovolumetrische, ventrikuläre Relaxation,
2. Entstehung eines Sog-Effektes (linker Vorhof → linker Ventrikel),
3. passive Füllung entlang des transmitralen Druckgradienten und
4. abschließende aktive atriale Kontraktion.

Jede einzelne dieser Komponenten kann gestört sein, sodass die ventrikuläre Füllung in Vorbereitung auf die nächste Kon-

traktion verlangsamt oder unvollständig abläuft. In der Folge bedarf es eines höheren Füllungsdruckes, um ein adäquates Füllungsvolumen aufrecht zu erhalten. Vereinfacht dargestellt resultiert aus Störungen der aktiven Relaxation („verzögerte Relaxation“) und/oder verminderter linksventrikulärer Dehnbarkeit und/oder einer erhöhten linksventrikulären Steifheit des linken Ventrikels eine Verschiebung der enddiastolischen Druck-Volumenkurve nach links oben: Der enddiastolische Druck für ein vorgegebenes Volumen ist im Vergleich zum „Herzgesunden“ erhöht (Abb. 3) [12].

Die diastolische Herzinsuffizienz ist mit Sicherheit keine monokausale Erkrankung, sondern ein polyätiologisches Syndrom, das die gemeinsame Endstrecke einer Vielzahl unterschiedlicher Grunderkrankungen darstellt. Zu den häufigsten Ursachen der diastolischen Dysfunktion zählen neben der linksventrikulären Hypertrophie, meist auf dem Boden einer hypertensiven Herzerkrankung, die koronare Herzerkrankung, der Diabetes mellitus und die körperliche Inaktivität [7].

Die aus der jeweiligen Grunderkrankung resultierenden pathophysiologischen Mechanismen, die zu einer diastolischen Funktionsstörung führen, sind bisher noch unzureichend identifiziert.

Eine Reihe experimenteller Arbeiten konnte jedoch übereinstimmend zeigen, dass die Relaxation und myokardiale Steifigkeit entscheidend durch die quantitative und qualitative Zusammensetzung der extrazellulären Matrix, die Struktur und Funktion der Myozyten und durch die Regulation dieser beiden über matrixzelluläre Proteine determiniert wird [1].

Die Steifigkeit der extrazellulären Matrix wird zu einem wesentlichen Teil über die absolute Menge des synthetisierten Kollagens, den relativen Anteil der Kollagen-Typ-1-Isoform daran und über das Ausmaß des Kollagen-„Cross-linkings“ bestimmt [13]. Eine überschießende Kollagen-Typ-1-Einlagerung wird nicht nur über eine Zunahme der Expression, sondern auch durch eine verminderte Kollagen-Degradierung erreicht. Hier spielt insbesondere das Gleichgewicht zwischen „Matrix-Metalloproteinasen“ (MMPs) und ihren Gegenspielern, den „Tissue-Inhibitors of Matrix Metalloproteinases“ (TIMPs) eine zentrale Rolle. In Patienten mit arterieller Hypertonie und DHF ist das Gleichgewicht zugunsten der TIMPs verschoben, d. h., es wird weniger Kollagen abgebaut [14]. Interessanterweise liegt bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (u. HFrEF) die umgekehrte Situation vor: Der Matrix-Abbau ist aufgrund einer Hochregulation der MMPs gesteigert [15]. Neben einer Zunahme der Kollagen-Volumen-Fraktion scheint auch die Deposition von AGEs („advanced glycation end-products“) zur erhöhten diastolischen Kammersteifigkeit bei diabetischen Patienten beizutragen. Diese Protein-Glukose-Interaktion ist dabei das Resultat lang anhaltender Hyperglykämien und bewirkt eine Zunahme der LV-Steifigkeit über direkte und indirekte Mechanismen [16].

Auf der Ebene der Kardiomyozyten finden sich sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen, die beide zu einer Zunahme der zellulären Steifigkeit und einer verzögerten Relaxation führen können. Ein transversales Wachstum der Kardiomyozyten bei konzentrischer Organhypertrophie ist

charakteristisch für DHF. Zusätzlich konnte eine Erweiterung der Z-Linien beobachtet werden, die mit Alterationen der elastischen Eigenschaften zytoskelettaler Proteine assoziiert war [17]. Weitere zelluläre Mechanismen umfassen Störungen der intrazellulären Kalzium- und Natriumhomöostase, die direkten Einfluss auf die Relaxation der Kardiomyozyten haben [18, 19]. Da die Prozesse der Relaxation (u. a. „Cross-Bridge-Detachment“, Wiederaufnahme von Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum) energieabhängige Prozesse sind, können Störungen des myokardialen Energiestoffwechsels und der myokardialen Energiereserve direkte Auswirkungen auf die diastolische Funktion haben [20]. Weitere quantitative und qualitative Änderungen der zytoskelettalen und myofibrillären Proteinzusammensetzung umfassen z. B. die Expression, Isoformshift und Änderung des Phosphorylierungszustandes des „Giant“-Proteins Titin (N2A:N2B), das als „bidirektionale intrazelluläre Feder“ die passive myokardiale Steifigkeit mitbestimmt [21].

Die diastolische Dysfunktion betrifft jedoch nicht nur den isolierten linken Ventrikel: Störungen der Vorhoffunktion, der arterioventrikulären Kopplung und der vaskulären Dysfunktion, die prognostische Bedeutung der pulmonalen Hypertonie für die diastolische Herzinsuffizienz sowie Änderungen der rechtsventrikulären Funktion machen die diastolische Herzinsuffizienz zu einer kardiovaskulären Systemerkrankung [1, 22–24].

Die Ejektionsfraktion als ein Surrogat-Parameter der systolischen Globalfunktion ist im Rahmen der diastolischen Herzinsuffizienz bzw. HFpEF nicht oder allenfalls gering reduziert. Dennoch konnte eine Reihe von Studien zuletzt übereinstimmend mittels Gewebedoppler-Untersuchungen aufzeigen, dass mehrere regionale systolische Funktionsparameter im Rahmen von HFpEF und DHF vermindert sind. So fanden Tan et al., dass in HFpEF-Patienten der systolische longitudinale und radiale Strain, die systolische Mitralannulus-Geschwindigkeit und die gegensinnige Rotation von Herzspitze und Basis während der Systole im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv signifikant erniedrigt waren. Ausmaß und Koordination dieser systolischen Vorgänge sind Voraussetzung und wichtige Determinanten der nachfolgenden Diastole, insbesondere der Sogentwicklung und der frühen diastolischen Füllung. Die bereits in Ruhe beobachteten Unterschiede nahmen unter körperlicher Belastung deutlich zu und korrelierten eng mit einer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit [25]. Hervorzuheben ist, dass, obwohl das Ausmaß der systolischen Funktionseinschränkung in einer anderen Studie nur gering ausgeprägt war, diese jedoch mit einer signifikanten Zunahme der Mortalität verbunden war [26]. Zusammengenommen impliziert die aktuelle Datenlage, dass auch geringfügige Änderungen der systolischen Funktion in Ruhe unter Belastung problematisch werden können, und diese einen potenziellen Marker des Schweregrades der Erkrankung darstellen.

In der Regel berichten Herzinsuffizienz-Patienten weniger über Beschwerden in Ruhe als unter Belastung. Unter körperlicher Belastung wird physiologischerweise das Herzminutenvolumen durch eine integrierte Zunahme von venösem Rückstrom, Kontraktilität, Herzfrequenz und peripherer Vaso-

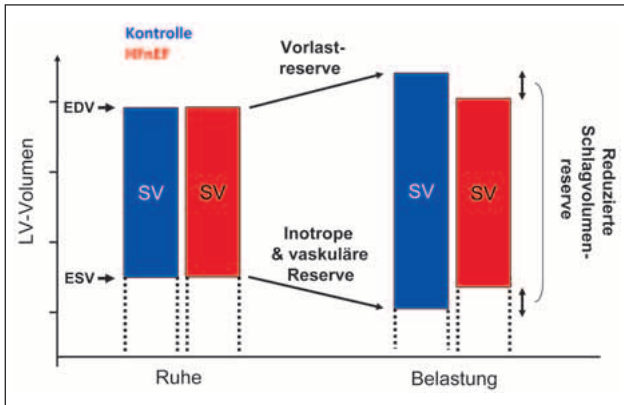


Abbildung 4: Einschränkung der Schlag-Volumen-Reserve unter Belastung. Die Schlag-Volumen-Reserve unter Belastung ist bei DHF/HFpEF-Patienten signifikant eingeschränkt und beruht wahrscheinlich auf einer Kombination von diastolischer, systolischer und vasodilatatorischer Dysfunktion. Mod. nach [1].

dilatation gesteigert. Pathologische Veränderungen in jeder dieser Komponenten der „Belastungs-Reserve-Funktion“ wurden für HFpEF identifiziert und können in betroffenen Patienten zur Belastungsintoleranz beitragen. Während normalerweise unter Belastung der Ventrikel ein größeres Vorlastvolumen in kürzerer Zeit ohne Anstieg der Füllungsdrücke aufnehmen kann, ist die Belastungs-Reserve bei DHF/HFpEF-Patienten signifikant eingeschränkt. Die Zunahme des Vorlastvolumens unter Belastung ist trotz erhöhter Füllungsdrücke abgeflacht. Dies beruht wahrscheinlich auf einer Steigerung der Kammersteifigkeit und einer unzureichenden Beschleunigung der frühen Relaxation (Abb. 4) [1, 12].

Erschwerend kommt eine chronotrope Inkompetenz hinzu. Damit können DHF-Patienten unter körperlicher Belastung ihr Herzminutenvolumen ($HZ = SV \times HF$) weder über eine Zunahme des Schlagvolumens (SV) noch über eine Steigerung der Herzfrequenz (HF) adäquat erhöhen. Eine im Rahmen der diastolischen Herzinsuffizienz auftretende autonome Dysfunktion mag hierfür mitverantwortlich sein, da Baroreflex-Empfindlichkeit und Herzfrequenz-Erholung in DHF ebenfalls reduziert sind [27].

■ Diagnostische Strategien

Grundsätzlich muss die diastolische Dysfunktion ohne Herzinsuffizienzsymptomatik von einer klinisch manifesten diastolischen Herzinsuffizienz unterschieden werden. Auslösende Faktoren, wie z. B. hypertensive Blutdruckentgleisung, Tachykardie/Vorhofflimmern, Absetzen der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie, akute Myokardischämie und akute Volumenbelastung (wie z. B. bei Niereninsuffizienz) können zur Exazerbation und akuten kardialen Dekompensation führen.

Im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz, die bei Zeichen einer Volumenüberladung und einem dilatierten Ventrikel mit reduzierter EF leicht zu diagnostizieren ist, wird die diastolische Herzinsuffizienz im Klinikalltag bei Patienten mit unklarer Atemnot häufiger übersehen.

Für die Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz müssen gemäß aktueller ESC-Guidelines 3 obligate Kriterien erfüllt sein [28, 29]:

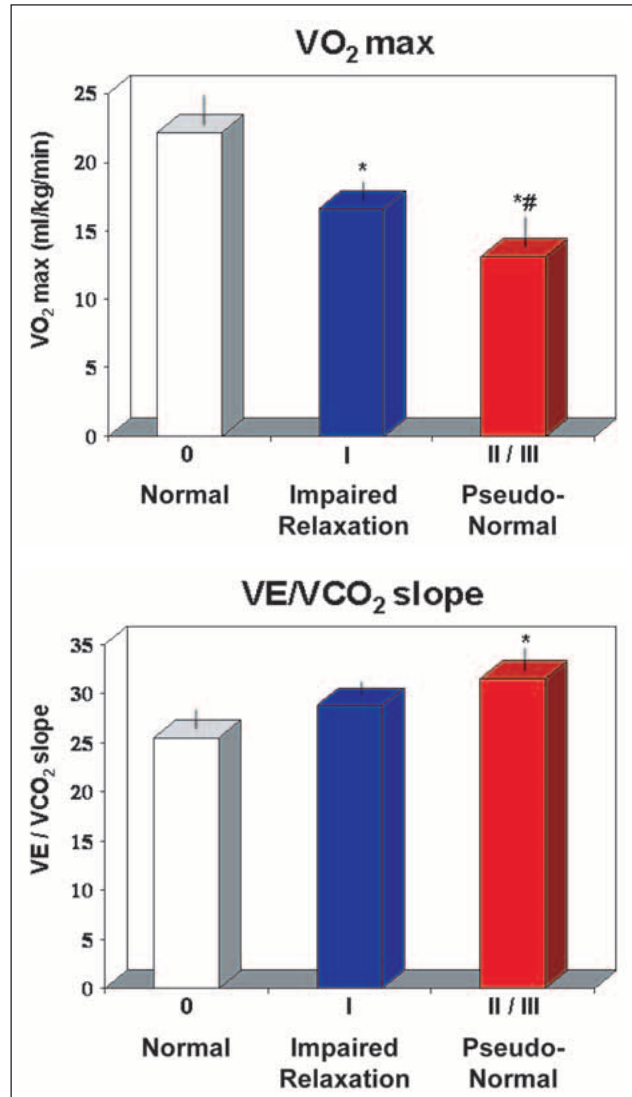


Abbildung 5: Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit bei diastolischer Dysfunktion und HFpEF. Stadienabhängige Reduktion der körperlichen Belastbarkeit bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion und HFpEF. Deutliche Abnahme der maximalen Sauerstoffaufnahme (kapazität ($VO_2 \text{ max}$)) und Verschlechterung der ventilatorischen Effizienz (VE/VC_{O_2} slope) bei Patienten mit fortgeschrittener diastolischer Dysfunktion, die mit den Werten von Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz vergleichbar sind. Mod. nach [30].

1. Vorliegen von Zeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz
2. Vorliegen einer normalen oder nur geringgradig eingeschränkten linksventrikulären systolischen Funktion
3. Vorliegen einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion

Symptome und klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz

Die Symptome (Belastungsdyspnoe, Orthopnoe) und klinischen Zeichen im Rahmen der körperlichen Untersuchung (Jugularvenenstauung, Rasselgeräusche, 3./4. Herzton, Hepatomegalie, periphere Ödeme), im EKG und der Röntgen-Thorax-Aufnahme (Hypertrophie/Kardiomegalie, pulmonalvenöse Stauungszeichen) sind bei systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz in ähnlicher Ausprägung festzustellen und lassen meist keine Unterscheidung zu. Kurzatmigkeit bei Belastung als häufig frühestes Symptom der diastolischen Herz-

insuffizienz ist insbesondere bei älteren und übergewichtigen Patienten, die eine große Untergruppe der DHF-Patienten repräsentieren, schwer zu verifizieren. Objektive Evidenz einer reduzierten körperlichen Belastbarkeit kann hier durch Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\text{VO}_2 \text{ max}$), der ventilatorischen Effizienz ($\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope}$) und/oder durch den 6-Minuten-Gehtest erzielt werden (Abb. 5) [30].

Erhaltene oder nur gering eingeschränkte systolische LV-Funktion

Die Europäischen Guidelines fordern eine Ejektionsfraktion (EF) $\geq 50\%$ bei einem LV-Volumen-Index $< 97 \text{ ml/m}^2$ als „Cut-off“ zum Ausschluss einer signifikanten linksventrikulären Vergrößerung. Der Nachweis einer „normalen“ EF sollte zeitnah, d. h. $< 72 \text{ Std.}$ zu dem akuten Ereignis einer Stauungsinsuffizienz erfolgen. Es ist jedoch anzumerken, dass die Festlegung der Ejektionsfraktion $> 50\%$ als Kriterium einer gewissen Willkür unterliegt und nicht bedeutet, dass keine systolische Funktionsstörung besteht.

Vorliegen einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion

Für die Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz ist der echokardiographische oder invasiv-hämodynamisch gemessene Nachweis

1. einer verzögerten isovolumetrischen Relaxation und/oder
2. einer verlangsamen frühdiastolischen Füllung und/oder
3. einer verminderten linksventrikulären Dehnbarkeit und/oder
4. einer erhöhten linksventrikulären Steifheit zwingend.

Die transthorakale Echokardiographie als nicht-invasives Verfahren bietet ein breites Spektrum an Untersuchungsmethoden und macht die routinemäßige Abklärung des Verdachts auf diastolische Funktionsstörung zu einer Domäne der Echokardiographie. Allerdings gibt es keinen singulären echokardiographischen Parameter, der mit ausreichender Sicherheit eine diastolische Funktionsstörung der linken Herzkammer zu erfassen vermag. Erst die simultane Evaluation von verschiedenen diastolischen Funktionsparametern erhöht die diagnostische Sicherheit ($> 98\%$) und lässt Aussagen über den Schweregrad der diastolischen Funktionsstörung zu.

Im klinischen Alltag hat sich dabei folgendes praktisches Vorgehen in 5 Schritten bewährt [31]:

1. Sind Zeichen der diastolischen Dysfunktion im 2D-Echo vorhanden?

- Das Vorliegen einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie kann ein wichtiger Hinweis für eine diastolische Funktionsstörung sein (linksventrikulärer Masse-Index $\text{LVMI} > 122 \text{ g/m}^2$ [Frauen] bzw. $> 149 \text{ g/m}^2$ [Männer]) [32].
- Eine Vergrößerung des linken Vorhofes (linksatrialer Volumen-Index $\text{LAVI} > 40 \text{ ml/m}^2$) gilt als exzellenter „Barometer“ der Chronizität einer diastolischen Dysfunktion [31, 32].

2. Ist das transmitrale Einstromprofil charakteristisch für eine diastolische Funktionsstörung?

Messparameter des linksventrikulären Einstroms sind dabei neben der isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT) und der

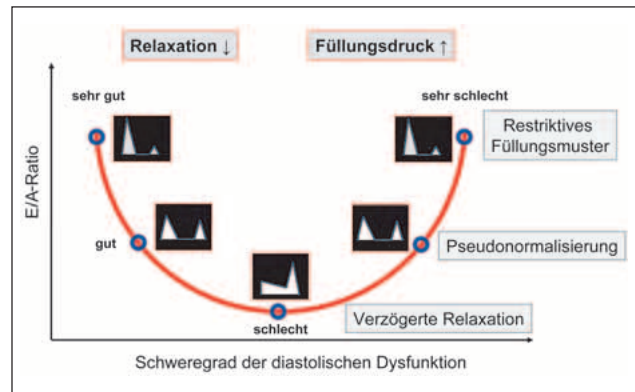


Abbildung 6: Stadienabhängige Änderung des transmitralen Einstromprofils in Abhängigkeit vom Schweregrad der diastolischen Funktionsstörung. Problem der U-förmigen Beziehung des transmitralen Einstromprofils bei diastolischer Dysfunktion. Bei Fortschreiten der diastolischen Funktionsstörung kommt es zu einer Pseudonormalisierung des transmitralen Einstromprofils, das in vielen Aspekten dem normalen Füllungsmuster ähnelt.

Dezelerationszeit der E-Welle (DT) die Flussgeschwindigkeiten der schnellen Füllung des linken Ventrikels (E) und der durch die atriale Kontraktion (A) hervorgerufenen aktiven Füllung. Als Summenparameter für die diastolische Funktion wird das E/A-Verhältnis (> 1) gebildet. Bei einer leichtgradigen diastolischen Funktionsstörung (verzögerte Relaxation) kommt es charakteristischerweise zu einer Umkehrung des E/A-Verhältnisses ($\text{E/A} < 1$), IVRT und DT sind meist verlängert. Allerdings besteht für die genannten Parameter eine „U-förmige“ Beziehung im Krankheitsverlauf, d. h. bei Progression der diastolischen Funktionsstörung kommt es zu einer Pseudonormalisierung des transmitralen Einstromprofils, das in vielen Aspekten dem normalen Füllungsmuster ähnelt und deshalb schwer zu differenzieren ist ($1 < \text{E/A} < 2$). Höhergradige diastolische Funktionsstörungen sind durch ein E/A-Verhältnis > 2 gekennzeichnet (restriktives Füllungsmuster) (Abb. 6).

3. Ist die myokardiale Relaxation verändert?

Neben der Testung auf Umkehrung des transmitralen Einstromprofils unter Valsalva-Manöver oder Nitro-Gabe ermöglicht vor allem die Bestimmung der frühdiastolischen Mitralannulusgeschwindigkeit im Gewebedoppler (E') eine diastolische Dysfunktion im Stadium der Pseudonormalisierung von einem normalen transmitralen Füllungsprofil zu differenzieren. E' gilt als zuverlässiger Relaxationsparameter und wird weit weniger von der Vorlast beeinflusst als die transmitrale E-Welle, Werte für $\text{E}' < 8 \text{ cm/s}$ gelten als pathologisch erniedrigt [31].

4. Ist der Füllungsdruck erhöht?

Dem errechneten Verhältnis von E/E' kommt eine zentrale Rolle in der nicht-invasiven Evaluation der diastolischen Funktion zu. Ein direkter Vergleich von E/E' und mittels Konduktanz-Katheter invasiv gemessenen Parametern der diastolischen Steifigkeit bestätigte, dass E/E' als Surrogat-Parameter zur Abschätzung des linksventrikulären Füllungs-Druckes geeignet ist [33]. Bei einem Wert von $\text{E}/\text{E}' > 15$ liegt regelhaft auch eine pathologische Erhöhung des enddiastolischen Füllungsdruckes vor und gilt als sicherer diagnostischer Indikator einer diastolischen Herzinsuffizienz. Liegt der Quotient $\text{E}/\text{E}' < 8$, so ist das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion unwahrscheinlich. Werte zwischen 8 und 15 sollten unter Zu-

hilfenahme der Mitral- und Pulmonalvenenflussprofile u/o einer Bestimmung des natriuretischen Peptids BNP bzw. NT-proBNP interpretiert werden (s. u.).

Nicht selten wird eine diastolische Herzinsuffizienz durch das Auftreten von Vorhofflimmern klinisch manifest. Ein Teil der Funktionsparameter kann jedoch nur bei Sinusrhythmus erhoben werden. Der E/E'-Quotient eignet sich auch bei Vorhofflimmern zur Abschätzung eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks.

5. Wie verändern sich die diastolischen Funktionsparameter unter Belastung?

„Unauffällige“ diastolische Funktionsparameter in Ruhe schließen eine belastungsabhängige diastolische Dysfunktion nicht aus. Der E/E'-Quotient als Surrogatparameter des Füllungsdruckes kann auch im Rahmen einer Stress-Echokardiographie (Stress-Ergometrie in Rückenlage) bestimmt werden und ist potenziell geeignet, eine belastungsabhängige diastolische Funktionsstörung zu demaskieren [1]. Alternativ ist ein einfach zu erhebender und trotzdem starker Prädiktor für HFpEF/DHF der pathologische Anstieg des Füllungsdruckes nach akuter Volumenerhöhung durch Anheben der Beine („leg-raise-test“), was letztendlich ebenfalls als Ausdruck einer reduzierten diastolischen Reserve gewertet werden kann [34].

Eine Reihe von Studien demonstriert, dass bei HFpEF/DHF-Patienten eine Kombination aus systolischen und diastolischen Funktionsstörungen vorliegt, die unter Belastung entweder erst manifest oder deren Unterschiede zu gesunden Probanden unter Stress deutlicher werden. Untersuchte Messparameter beinhalten u. a. den systolischen Strain, die apiko-basale Rotation, das verzögerte „Untwisting“, den linksventrikulären Sog und die longitudinale (annulare) Funktion. Die technischen Anforderungen und der hohe Zeitaufwand schließen diese Techniken von einer routinemäßigen klinischen Anwendung derzeit noch aus. Wenzelburger et al. berichten in einer aktuellen Studie von einer relativen simplen Bestimmung der „Mitral annular plane systolic excursion“ (MAPSE), die gut mit einigen der oben erwähnten komplexeren Parametern korreliert. Es bleibt abzuwarten, inwieweit sich dieser vor allem auch unter Belastungsbedingungen einfach zu ermittelnde Parameter in Studien und im klinischen Alltag bewährt [34].

Die invasive Links- bzw. Rechtsherzkatheteruntersuchung ist technisch und apparativ aufwendiger. Aufgrund ihres invasiven Charakters bleibt die Herzkatheterdiagnostik im Klinikalltag nur wenigen Patienten, z. B. mit klinisch begründetem Verdacht auf eine myokardiale Ischämie, vorbehalten. Eine umfassende invasive hämodynamische Evaluation einschließlich Konduktanz-Katheter-Messung sollte insbesondere bei Patienten durchgeführt werden, bei denen die herkömmlichen nicht-invasiven Diagnoseverfahren – trotz dringendem klinischem Verdacht auf eine DHF/HFpEF – nur zu inkonklusiven Resultaten geführt haben [12].

Biomarker zur Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz: Natriuretische Peptide

Das „Brain Natriuretic Peptide“ (BNP) wird als kardiales Neurohormon von den Herzkammern als Antwort auf einen Dehnungsreiz oder eine Druckbelastung sezerniert. BNP oder NT-proBNP (stabileres, N-terminales Spaltprodukt von proBNP) können routinemäßig erfasst werden und sind als Marker für Diagnosestellung, Prognoseabschätzung und Verlaufskontrolle der systolischen Herzinsuffizienz etabliert.

Aufgrund ihres hohen negativen prädiktiven Wertes dient ein BNP < 100 pg/ml bzw. NT-proBNP < 120 pg/ml hauptsächlich zum Ausschluss einer diastolischen Herzinsuffizienz. Umgekehrt bedarf ein Plasma-BNP > 200 pg/ml bzw. NT-proBNP > 220 pg/ml zusätzlicher nicht-invasiver Untersuchungen (insbesondere in Kombination mit E/E'), um die Verdachtsdiagnose diastolische Herzinsuffizienz bestätigen zu können.

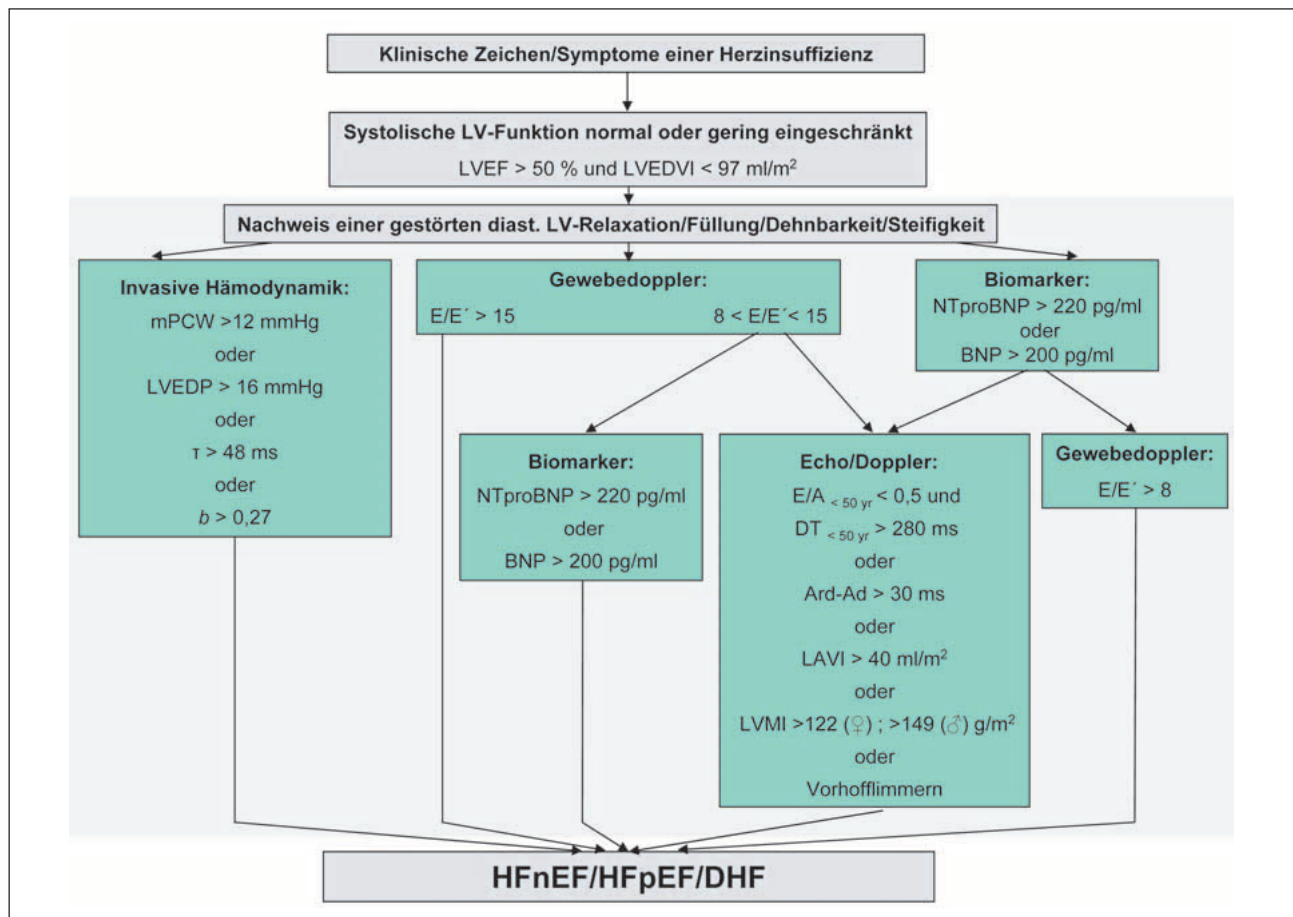


Abbildung 7: Leitliniengerechter Algorithmus zur Diagnose der „Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion“. Mod. nach [28]. Nachdruck mit Genehmigung der Oxford University Press.

LVEDVI: linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex; mPCW: mittlerer pulmonalkapillärer Verschlussdruck; LVEDP: linksventrikulärer enddiastolischer Druck; τ: Zeitkonstante der diastolischen Relaxation; b: Konstante der linksventrikulären Kammersteifigkeit; E/A: Verhältnis der maximalen Geschwindigkeiten von E- und A-Wellen im transmitralen PW-Doppler; DT: Dezelerationszeit; ARd: Dauer der Pulmonalvenenflussgeschwindigkeitsumkehrung zum Zeitpunkt der Systole; Ad: Dauer der A-Welle im transmitralen PW-Doppler; E': Geschwindigkeit der Bewegung des Mitralklappenringes zum Zeitpunkt der schnellen Füllung; NT-proBNP: N-terminales Pro-Brain-Natriuretisches Peptid; LVMI: linksventrikulärer Massenindex; LAVI: linksatrialer Volumenindex

Neuere Fibrose-assoziierte Biomarker (wie z. B. Growth-differentiation-Factor 15 [GDF-15], MMP9 und TIMP1) oder inflammatorische Biomarker (wie z. B. die Interleukine 6 u. 8 [IL6, IL8] und Monocyte-chemoattractant-Protein I [MCP1]) besitzen das Potenzial, chronische, DHF-krankheitsrelevante myokardiale Remodelling-Prozesse abzubilden, unabhängig vom aktuellen Volumenstatus des Patienten. Inwieweit sie geeignet sind, asymptomatische Risikopatienten in einem Frühstadium zu detektieren, bleibt abzuwarten [36, 37].

Einen aktuellen, leitliniengerechten Algorithmus zur Diagnose der „Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion“ zeigt Abbildung 7 [28].

■ Therapeutische Optionen der diastolischen Herzinsuffizienz

Die Behandlungsziele der diastolischen Herzinsuffizienz sind zweifach und entsprechen jenen der systolischen Herzinsuffizienz:

- Senkung der Mortalität und
- Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, d. h. konkret: weniger Herzinsuffizienzsymptome, bessere körper-

liche Belastbarkeit und niedrigere Hospitalisierungsraten.

Daten aus Herzinsuffizienz-Studien

Trotz Testung vergleichbarer Wirkstoffe war das Outcome in rezenten Herzinsuffizienz-Trials für die diastolische Herzinsuffizienz (DHF o. HFNEF) in der Regel neutral, wohingegen für die systolische Herzinsuffizienz (SHF o. HFrEF) ein positiver Effekt auf die Endpunkte erreicht werden konnte [38]. Die PEP-CHF-Studie war die erste große randomisierte, kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit von ACE-Hemmern in HFpEF-Patienten untersuchte (Perindopril vs. Placebo). Die Ergebnisse stehen im Gegensatz zu früheren ACE-Hemmer-Studien an HFrEF-Patienten, da weder Mortalität noch Hospitalisierung signifikant reduziert werden konnten [39]. In ähnlicher Weise verfehlte der Angiotensin-Rezeptor-Blocker Candesartan im CHARM-Preserved Trial einen signifikanten Effekt auf Mortalität, auch wenn weniger Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen in der Gruppe der Candesartan-behandelten Patienten auftraten [40]. In der bisher größten HFpEF/DHF-Studie, I-Preserve, wurden über 4000 Patienten auf Irbesartan oder Placebo randomisiert. Abermals konnte kein signifikanter Einfluss auf

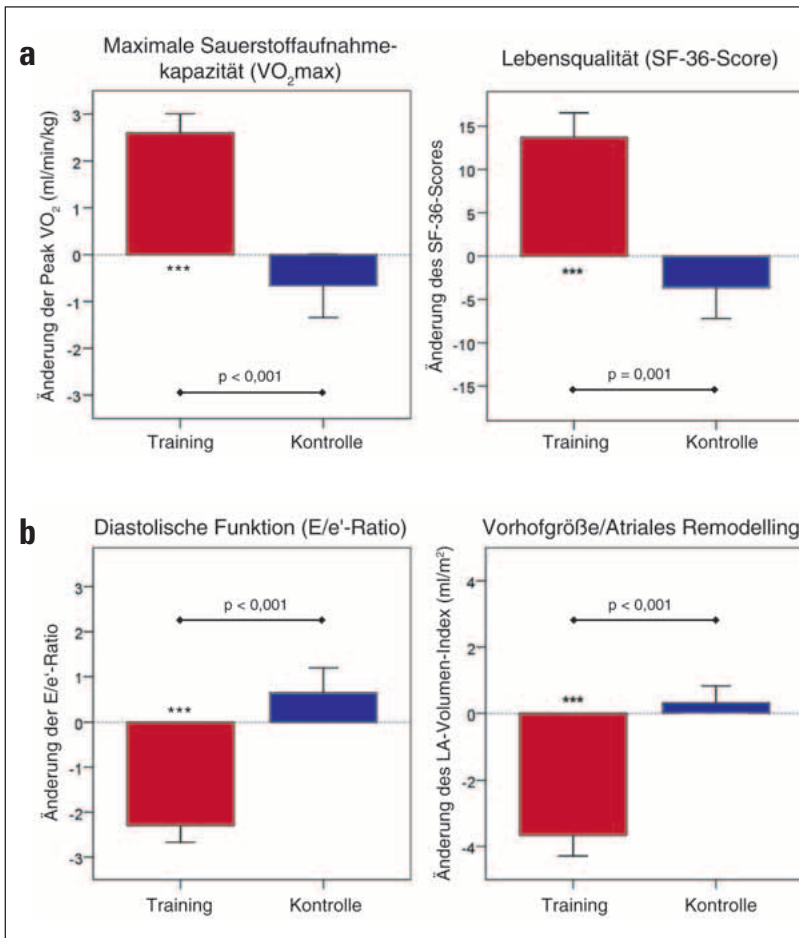


Abbildung 8: Bewegungstraining als therapeutische Option bei diastolischer Herzinsuffizienz. **(a):** Ein Bewegungstraining im aeroben Bereich steigert deutlich die körperliche Leistungsfähigkeit (peak $VO_{2,max}$) und Parameter der Lebensqualität (SF-36-Score). **(b):** Die Verbesserung der diastolischen Funktion (E/e'-Ratio) war mit einer Abnahme der Vorhofgrößen (LA-Volumen-Index) verbunden („atrial reverse remodeling“). Mod. nach [45]. Nachdruck mit Genehmigung von Elsevier.

Mortalität oder Hospitalisierung nachgewiesen werden [41]. Das OPTIMIZE-HF-Register enthält sowohl HFpEF- als auch HFrEF-Patienten. Eine Entlassungsmedikation mit Betablocker hatte bei HFpEF- (DHF-) Patienten keinen Effekt auf die 1-Jahres-Mortalität oder Hospitalisierungsrate, wohingegen bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (HFrEF) beide Endpunkte signifikant verbessert wurden [42]. Lediglich für Statine könnte sich die Situation umgekehrt darstellen: Vorläufige Daten einer Beobachtungsstudie von Fukuta et al. implizieren einen Überlebensvorteil für HFpEF-Patienten unter Statin-Therapie [43]. Die vor Kurzem publizierte CORONA-Studie hingegen berichtet über ein „neutrales Outcome“ einer Rosuvastatin-Therapie bei systolischer Herzinsuffizienz/HFrEF [44].

Im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz existiert für die diastolische Herzinsuffizienz somit keine evidenzbasierte Therapie. Im medizinischen Alltag sehen wir uns dennoch täglich mit Patienten konfrontiert, die an diastolischer Herzinsuffizienz leiden. Welche Therapiemöglichkeiten stehen uns derzeit zur Verfügung?

Die Behandlung der chronischen diastolischen Herzinsuffizienz

Die aktuellen Therapieempfehlungen der kardiologischen Fachgesellschaften basieren weitgehend auf kleineren klinischen Studien, klinischer Erfahrung und pathophysiologischen Konzepten.

Die Behandlung der chronischen diastolischen Herzinsuffizienz verfolgt im Wesentlichen 3 Therapieansätze:

1. Die Behandlung der Symptome der diastolischen Herzinsuffizienz (z. B. venöse Stauung, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit).
2. Die Behandlung der die diastolische Dysfunktion verursachenden Erkrankung (z. B. Myokardischämie, Hypertonie) und die Vermeidung von krankheitsauslösenden bzw. exazerbierenden Faktoren (z. B. tachykarde Herzrhythmusstörungen, RR-Entgleisungen).
3. Die Behandlung der durch den Krankheitsprozess aktivierten pathologischen Mechanismen (z. B. Hypertrophieentwicklung, Myokardfibrosierung, neurohumorale Aktivierung).

Konkret bieten sich folgende therapeutische Ziele an:

Therapie myokardialer Ischämien

Im Vordergrund steht die konsequente operative oder katheterinterventionelle Revaskularisation. Symptomatisch können Nitrate und Betablocker eingesetzt werden.

Antihypertensive Therapie und Hypertrophie regression

Die arterielle Hypertonie ist häufig mit einer linksventrikulären Hypertrophie („hypertensive Herzerkrankung“) verbunden, auf deren Boden sich eine diastolische Funktionsstörung entwickelt. Somit stellt die Prävention einer linksventrikulären Hypertrophie oder die Regression einer bestehenden Hy-

pertrophie bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz ein gutes Therapieziel dar.

Flüssigkeitsrestriktion und Diuretika zur symptomatischen Therapie der pulmonalvenösen Stauung

Eine Flüssigkeitsrestriktion (1–2 l/Tag) ist zu empfehlen, aber oft nicht ausreichend. Eine zusätzliche diuretische Therapie kann die Stauungssymptomatik lindern, hat jedoch keinen prognostischen Einfluss auf den Krankheitsverlauf.

Erhalt der atrialen Kontraktion und Frequenz-Kontrolle

Ein normofrequenter Sinusrhythmus ist für die ausreichende diastolische Ventrikelfüllung bei milder diastolischer Dysfunktion wichtig und kann durch den Einsatz von herzfrequenzkontrollierenden Substanzen, insbesondere Betablockern, erzielt werden. Im Gegensatz dazu ist bei Patienten mit höhergradiger, restriktiver diastolischer Funktionsstörung die linksventrikuläre Füllung schon zu einem frühen Zeitpunkt in der Diastole abgeschlossen (kurze Dezelerationszeit, lange Diastase). Diese Patienten sind durch ein fixiertes Schlagvolumen charakterisiert, eine weitere Absenkung der Herzfrequenz kann daher zu einer kritischen Reduktion des Herzminutenvolumens und einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik führen.

Neue therapeutische Optionen

Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit durch Bewegungstraining

Patienten, die an einer diastolischen Herzinsuffizienz erkrankt sind, haben typischerweise eine deutlich eingeschränkte körperliche Belastbarkeit. Eine wichtige und häufig vernachlässigte Behandlungsmodalität richtet sich gegen die Dekonditionierung, die in vielen Fällen der diastolischen Herzinsuffizienz schon eingesetzt hat. Ein ärztlich supervidiertes Bewegungstraining im aeroben Bereich steigert nicht nur die funktionelle körperliche Kapazität und die Lebensqualität. Dieser Benefit ist ferner mit einer Umkehrung pathologischer, struktureller Umbauprozesse des linken Vorhofes („atrial reverse remodeling“) und einer signifikanten Verbesserung der diastolischen Funktion assoziiert (Abb. 8) [45]. Die Langzeiteffekte und die prognostische Bedeutung von Bewegungstraining sind Gegenstand aktueller Studien.

Steigerung des zellulären cGMP-Signallings

Substanzen wie die natriuretischen Peptide und Stickstoffmonoxid (NO) steigern die intrazelluläre cGMP-Synthese. Dies führt zu einer Aktivierung der cGMP-abhängigen Protein-Kinase G (PKG). Eine Reihe von Transkriptionsfaktoren und Proteine, die von Bedeutung für Hypertrophie-Induktion, diastolische Relaxation, ventrikuläre Steifigkeit und Vaso-reaktibilität sind, werden PKG-abhängig reguliert. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5I) erhöhen den cGMP-Level, indem sie ihren Abbau blockieren. Die Effekte des PDE5-Inhibitors Sildenafil auf Exercise-Kapazität, funktionellen Status und ventrikuläre Struktur und Funktion werden derzeit im RELAX-Trial untersucht [46].

Modulation der Ionenhomöostase der Herzmuskelzellen

Das Anti-Anginosum Ranolazin blockiert den späten Natrium-Strom in die Kardiomyozyten, was über ein Absenken der

intrazellulären Kalzium-Konzentration zu einer Reduktion der Ruhe-Spannung auf zellulärer Ebene führt. Humane Ex-vivo- und tierexperimentelle Studienergebnisse demonstrieren einen deutlichen positiven Einfluss auf die diastolischen Füllungsdrücke. Ranolazin wurde deshalb als eine weitere Therapieoption für Patienten mit DHF/HFpEF vorgeschlagen. Daten aus DHF/HFpEF-Patientenuntersuchungen hierzu sind bisher noch nicht verfügbar [47].

Blockade der Aldosteronwirkung

Aldosteron, als Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, fördert durch Bindung an Mineralokortikoid-Rezeptoren die Entstehung und Progression von arterieller Hypertonie, linksventrikulärer Hypertrophie, endothelialer Dysfunktion und Veränderungen der extrazellulären Matrix. All diese Prozesse stehen in Zusammenhang mit einer erhöhten myokardialen Steifigkeit, diastolischer Dysfunktion und diastolischer Herzinsuffizienz. Tatsächlich konnte vor Kurzem in einem großen kardiovaskulären Risikokollektiv mit erhaltener Ejektionsfraktion ein enger Zusammenhang zwischen Serum-Aldosteron-Erhöhung und konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie demonstriert werden [48]. Die Ergebnisse weiterer Studien, wie der ALDO-DHF-Studie, die den Effekt einer Aldosteron-Blockade auf körperliche Belastbarkeit und diastolischer Funktion an Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz untersucht, werden mit Spannung erwartet [49].

■ Zusammenfassung

- Das Krankheitsbild diastolische Herzinsuffizienz besitzt eine steigende Prävalenz mit epidemischen Ausmaßen und geht mit einer schlechten, der systolischen Herzinsuffizienz vergleichbaren Prognose einher.
- Die Erkrankung ist polyätiologisch. Zu den häufigsten Ursachen der diastolischen Herzinsuffizienz zählen arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung und Diabetes mellitus.
- Für die Diagnosestellung müssen 3 Kriterien erfüllt sein:
 1. Symptome der Herzinsuffizienz,
 2. Vorhandensein einer normalen linksventrikulären Ejektionsfraktion und
 3. Nachweis einer diastolischen Funktionsstörung.
- Regionale systolische Funktionsparameter, wie der longitudinale Strain und die gegenläufige Rotation von Apex und Herzbasis, sind eng mit der diastolischen Funktion gekoppelt und besitzen diagnostischen und prognostischen Wert.
- Es gibt bisher keine evidenzbasierte Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz.
- Die primäre Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz richtet sich gegen die zugrunde liegende Ursache (arterielle Hypertonie, Myokardischämie, Diabetes mellitus).
- Der Prävention akuter Exazerbationen durch Krankheitsauslöser, wie Volumenbelastung, tachykarde Herzrhythmusstörungen und hypertensive Entgleisungen, kommt eine wichtige Bedeutung zu.
- Ein kontrolliertes Bewegungstraining verbessert diastolische Funktionsparameter und die Lebensqualität der Patienten.
- Eine Blockade der neurohumoralen Aktivierung, und dabei insbesondere der Aldosteron-Wirkung, zur Hypertrophie-

Prävention/-Regression erscheint aus pathophysiologischen Erwägungen sinnvoll und ist Gegenstand aktueller Multicenter-Studien.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Fragen zum Text

- 1) Frühere Studien beurteilen die Prognose der diastolischen Herzinsuffizienz noch als verhältnismäßig günstig. Wie hoch ist die 5-Jahres-Mortalitätsrate für die diastolische Herzinsuffizienz nach aktueller Studienlage?
- 2) Welche wichtigen Risikofaktoren begünstigen die Entstehung einer diastolischen Herzinsuffizienz? Nennen Sie mindestens 4.
- 3) Welche 3 Kriterien müssen für die Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz erfüllt sein?
- 4) Im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz gibt es für die diastolische Herzinsuffizienz bisher keine evidenzbasierte Therapie. Welche Therapieansätze stehen derzeit zur Verfügung?

Lösung

Literatur:

1. Borlaug GA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32: 670–9.
2. Cleland JG et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey of the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur Heart J* 2003; 24: 442–63.
3. Owan TE et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251–9.
4. Bhatia RS et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260–9.
5. Kuznetsova T et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 105–12.
6. Tibouilloy C et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: A 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2008; 29: 339–47.
7. Redfield MM et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194–202.
8. Zile MR et al. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: Results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE) trial. *Circulation* 2010; 121: 1393–405.
9. Edelmann F et al. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 755–64.
10. Fischer M, Baessler A, Hense HW, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 2003; 24: 320–8.
11. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart* 2003; 89: 18–23.
12. Wachter R et al. Blunted frequency-dependent upregulation of cardiac output is related to impaired relaxation in diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2009; 30: 3027–36.
13. Weber KT et al. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 341–8.
14. Gonzalez A et al. Filling pressure and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction. *Hypertension* 2010; 55: 1418–24.
15. van Heerebeek L et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1966–73.
16. Poornima IG et al. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res* 2006; 98: 596–605.
17. van Heerebeek L et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation* 2008; 117: 43–51.
18. Pieske B et al. Rate dependence of (Na) and contractility in nonfailing and failing human myocardium. *Circulation* 2002; 106: 447–53.
19. Schmidt AG et al. Structural and functional implications of the phospholamban hinge domain: impaired SR Ca²⁺ uptake as a primary cause of heart failure. *Cardiovasc Res* 2002; 56: 248–59.
20. Phan TT et al. Heart failure with preserved ejection fraction is characterized by dynamic impairment of active relaxation and contraction of the left ventricle on exercise and associated with myocardial energy deficiency. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 402–9.
21. Hidalgo C et al. PKC phosphorylation of titin's PEVK element: a novel and conserved pathway for modulating myocardial stiffness. *Circ Res* 2009; 105: 631–8.
22. Melenovsky V et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction vs. Nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 198–207.
23. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008; 4: 23–36.
24. Lam CS et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1119–26.
25. Tan YJ et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 36–46.
26. Borlaug BA et al. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease: insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 410–8.
27. Phan TT et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 29–34.
28. Paulus WJ et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539–50.
29. Ramachandran S, Levy D. Defining diastolic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 2118–21.
30. Schmidt S et al. Ventilatory efficiency and NT-proBNP as markers of severity in isolated diastolic left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2005; 4 (Suppl): 54.
31. Lester SJ et al. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the rosetta stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 679–89.
32. Emery WT et al. Investigating the European Society of Cardiology Diastology Guidelines in a practical scenario. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 685–91.
33. Kasner M et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation* 2007; 116: 637–47.
34. Borlaug BA et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 117: 2051–60.
35. Wenzelburger FW et al. Mitral annular plane systolic excursion on exercise: a simple diagnostic tool for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 953–60.
36. Stahrenberg R et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 1309–16.
37. Collier P et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodeling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 1087–95.
38. Paulus WJ et al. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 526–37.
39. Cleland JG et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338–45.
40. Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
41. Massie BM et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456–67.
42. Hernandez AF et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 184–92.
43. Fukuta P et al. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 2005; 112: 357–63.
44. Kjekshus J et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248–61.
45. Edelmann F et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1780–91.
46. Redfield MM et al. Evaluating the effectiveness of Sildenafil at improving health outcomes and exercise ability in people with diastolic heart failure (The RELAX Study). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00763867>.
47. Sosalla S et al. Ranolazine improves diastolic dysfunction in isolated myocardium from failing human hearts-role of late sodium current and intracellular ion accumulation. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45: 32–43.
48. Edelmann F et al. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2011 [Epub ahead of print].
49. Edelmann F, Schmidt AG, et al. Rationale and design of the 'aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure' trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 874–82.

Richtige Lösung von S. 117:

- 1) Annähernd 60 % und damit der der systolischen Herzinsuffizienz vergleichbar.
- 2) – Bluthochdruck
 - Linksventrikuläre Hypertropie
 - Diabetes mellitus
 - Koronare Herzerkrankung
 - Übergewicht
 - Körperliche Inaktivität
 - Niereninsuffizienz
- 3) – Das Vorliegen von Zeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz.
 - Das Vorliegen einer normalen oder nur geringgradig eingeschränkten linksventrikulären systolischen Funktion.
 - Das Vorliegen einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion.
- 4) – Die Behandlung der Symptome der diastolischen Herzinsuffizienz (z. B. venöse Stauung, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit).
 - Die Behandlung der die diastolische Dysfunktion verursachenden Erkrankung (z. B. Myokardischämie, Hypertonie) und die Vermeidung von krankheitsauslösenden bzw. exazerbierenden Faktoren (z. B. tachykarde Herzrhythmusstörungen, RR-Entgleisungen).
 - Die Behandlung der durch den Krankheitsprozess aktivierten pathologischen Mechanismen (z. B. Hypertrophieentwicklung, Myokardfibrosierung, neurohumorale Aktivierung).

[!\[\]\(869f8db8cb6058a4d20fc99f4521bf06_img.jpg\) Zurück](#)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung