

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Die diastolische Herzinsuffizienz

- No Time to Relax

Westermann D, Kasner M

Schultheiss HP, Tschöpe C

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2006; 13

(7-8), 246-251

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



Online-Congress

Live aus
Salzburg

Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Jahrestagung 2021
27. – 29. Mai 2021

SAVE THE DATE

www.atcardio.at



ÖKG
Österreichische
Kardiologische
Gesellschaft

Herzschrittmacher Curriculum 2021

Theoretischer Sachkunde-Kurs

20.-22. September 2021

Schloß Wilhelminenberg, Wien

Download Programm

Die diastolische Herzinsuffizienz – No Time to Relax

D. Westermann, M. Kasner, H.-P. Schultheiss, C. Tschöpe

Kurzfassung: Ein signifikanter Anteil von Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen hat eine normale systolische linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Wir gehen daher davon aus, daß diese Patienten eher aufgrund von diastolischen Funktionsstörungen symptomatisch sind. Die folgende Darstellung vermittelt einen Überblick über Pathophysiologie, Diagnostik und mögliche

Therapieansätze dieses im klinischen Alltag nicht einfach zu erkennenden und zu behandelnden Syndroms.

Abstract: Diastolic Heart Failure – No Time to Relax. A significant percentage of patients with symptomatic heart failure have a normal left ventricu-

lar ejection fraction. Most investigators postulate that the fundamental abnormality in these patients is a diastolic disorder. This article represents a review on the involved pathophysiological mechanism, possible diagnostic and therapy options for a clinical syndrome which is often a difficult exercise in clinical practice. **J Kardiol 2006; 13: 246–51.**

■ Epidemiologie

30–50 % der Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen leiden an einer isolierten diastolischen Funktionsstörung bei noch normaler systolischer Auswurffraktion (EF > 50 %). Die Mortalitätsrate der Patienten mit diastolischer Dysfunktion liegt mit ca. 13 % signifikant über jener der Normalbevölkerung, ist aber niedriger gegenüber Patienten mit erniedrigter EF [1, 2]. Bezüglich der Morbidität scheinen sich herzinsuffiziente Patienten mit noch normaler EF von jenen mit reduzierter EF jedoch kaum zu unterscheiden. So ist bei beiden Gruppen kein Unterschied in der Hospitalisationsrate und der Abnahme der Belastungstoleranz, ein Maß für die Lebensqualität, nachzuweisen [3, 4]. Interessant und schon seit den Daten der Framingham-Studie bekannt ist, daß die Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz mit dem Alter zunimmt und insbesondere Frauen betrifft.

Diese Daten unterstreichen die Bedeutung dieses Krankheitsbildes, dem in einer immer älter werdenden Bevölkerung auch aus sozioökonomischer Sicht eine immense Bedeutung zukommt. Die folgende Darstellung vermittelt einen Überblick über Pathophysiologie, Diagnostik und mögliche Therapieansätze dieses im klinischen Alltag nicht einfach zu erkennen und zu behandelnden Syndroms.

■ Ätiologie und Pathophysiologie

Veränderungen in allen 3 Kompartimenten des Herzens, der extrazellulären Matrix, dem kontraktilem Apparat der Muskelzelle und bezüglich der Gefäßfunktion, können eine diastolische Dysfunktion hervorrufen. Viele dieser Veränderungen stehen unter dem Einfluß des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), was daher auch therapeutische Konsequenzen hat.

Hämodynamisch ist die diastolische Herzinsuffizienz durch eine frühdiastolische Relaxations- und spätdiastolische Dehnbarkeitsstörung des linken Ventrikels (LV) charakterisiert, was zu einer erhöhten Steifigkeit des Herzens führt [5]. Kom-

pensatorisch sind dabei nun erhöhte Drücke, z. B. im linken Vorhof, nötig, um die Kammer füllen zu können. Absolut gesehen wird weniger Blut aufgenommen, sodaß die Druck-Volumen-Kurve kleiner und im Arbeitsdiagramm nach links verschoben imponiert. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) steigt (über 16 mmHg). Nach dem Prinzip der kommunizierenden Röhren steigt mit dem LVEDP auch der Druck im kleinen Kreislauf an. Daher korreliert auch bei der diastolischen Dysfunktion das Symptom der Dyspnoe direkt mit der Höhe des LVEDP und kann, z. B. bei einer hypertensiven Krise, auch zu einem Lungenödem führen und somit klinisch nicht von einer systolischen Herzinsuffizienz unterschieden werden.

Die diastolische Herzinsuffizienz ist zunehmend im Alter nachzuweisen und mit den typischen kardiovaskulären Volkskrankungen assoziiert: linksventrikuläre Hypertrophie bei arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und koronare Herzkrankung (KHK).

■ Hypertonie und diastolische Dysfunktion

Die linksventrikuläre Hypertrophie geht mit einer Dehnungsstörung des LV einher. Die bedeutendste Rolle in diesem Zusammenhang nimmt neben der Aortenstenose und der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie die arterielle Hypertonie ein, die zusätzlich die Steifigkeit des LV durch eine Fibroseinduktion verstärkt [6]. Interessanterweise ist bei einer physiologischen Hypertrophie bei Sportlern im Gegensatz zur pathologischen bei Hypertonikern mit ähnlichen Herzgewichten keine diastolische Dysfunktion zu dokumentieren [7]. Anders ist das Krankheitsbild der hypertrophen Kardiomyopathie im Sinne der diastolischen Dysfunktion zu werten. Auch hier ist die myokardiale Steifigkeit erhöht. Die erhöhte Steifigkeit wird durch die kardiale Hypertrophie, den myokardialen „disarray“ der Herzmuskelzellen und durch Störungen des Sakromers, die z. B. Änderungen im Troponin/Myosin-Komplex betreffen [8], hervorgerufen.

■ Diabetes und diastolische Dysfunktion

Der Diabetes mellitus spielt bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion eine entscheidende Rolle. Die „Strong-Heart-Studie“ zeigte, daß 80 % der Patienten mit Diabetes eine diastolische Dysfunktion entwickelten [9]. Weiterhin ist die diastolische Dysfunktion ein frühes Symptom der diabetischen

Eingelangt am 13. August 2005; angenommen am 23. Jänner 2006.

Aus der Charité, Abteilung für Kardiologie und Pulmologie, Berlin, Deutschland
Korrespondenzadresse: OA Priv.-Doz. Dr. med. Carsten Tschöpe, Abteilung für Kardiologie und Pulmologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, D-12200 Berlin, Hindenburgdamm 30; E-Mail: carsten.tschoepe@charite.de

Kardiomyopathie und keineswegs nur nach jahrelang schlecht eingestelltem Diabetes zu beobachten. Mehrere Studien zeigen Patienten mit Diabetes mellitus, bei denen schon in jungem Alter und kurz nach Diagnosestellung echokardiographisch eine diastolische Dysfunktion festgestellt werden konnte [10]. Die Auswirkungen des Diabetes im Sinne der diabetischen Kardiomyopathie gehen mit einem Strukturumbau im Herzen einher. Die extrazelluläre Matrix verändert sich. Es läßt sich mehr Kollagen durch verminderten Kollagenabbau nachweisen [11]. Dieses vermehrte Kollagen wird durch Glykolysierung zusätzlich vernetzt und führt so zu einer erhöhten Steifigkeit des LV [12]. Aber auch Störungen der intrazellulären Kalziumhomöostase [13] und die LV-Hypertrophie sind in diesem Zusammenhang wichtige Determinanten, die eine diastolische Dysfunktion initiieren können.

■ Koronare Herzerkrankung und diastolische Dysfunktion

Die KHK ist die wesentliche Ursache für die systolische Herzinsuffizienz. Allerdings läßt sich bei fast allen Formen der systolischen Herzinsuffizienzen durch KHK auch immer eine diastolische Herzinsuffizienz nachweisen. Genau wie in der Systole wird während der Diastole Energie in Form von ATP benötigt, um vor allem das intrazelluläre Kalzium wieder in das endoplasmatische Retikulum zu pumpen. Durch Mangel durchblutung steht diese Energie allerdings nicht ausreichend zur Verfügung und so ist die Relaxation des Herzens verlangsamt, was wiederum zu erhöhten Füllungsdrücken führen kann.

Eine weitere Ursache der diastolischen Herzinsuffizienz bei KHK ist die Umwandlung von Komponenten des kontraktiven Apparates, z. B. von Titin, in eine steifere Isoform [14]. Weiterhin konnten wir zeigen, daß schon eine endotheliale Dysfunktion als Vorstufe zur KHK eine diastolische Dysfunktion bedingen kann [15]. Die wesentliche Bedeutung der endothelialen Dysfunktion für die diastolische Herzinsuffizienz wird kausal auch durch z. B. eine reduzierte NO-Produktion im Endothel erklärt [16].

Seltenerer Formen, die zu einer diastolischen Funktionsstörung prädisponieren, sind die pulmonale Hypertonie, restriktive und konstriktive Kardiomyopathien sowie die Myokarditis. Die diastolische Dysfunktion ist also häufig Symptom einer anderen Erkrankung. Umso wichtiger erscheint eine genaue Definition der diastolischen Funktionsstörung.

■ Definition und Klinik

Wie eingangs beschrieben, ist die Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz schwierig. Im Alltag erfolgt sie oft als Ausschlussdiagnose.

Das Syndrom der diastolischen Herzinsuffizienz wurde in den Ausführungen der European Study Group on Diastolic Heart Failure festgelegt [17] und setzt sich aus folgender Trias zusammen:

1. klinischer Symptomkomplex der Herzinsuffizienz (z. B. Belastungsdyspnoe, Lungenödem) und
2. normale oder nur gering eingeschränkte EF bis > 45 % und

3. Nachweis einer linksventrikulären Dysfunktion mit einer abnormalen, linksventrikulären isovolumetrischen Relaxation, einer verlangsamtten Füllung und/oder einer verminderten Dehnungsfähigkeit.

Im folgenden werden diese 3 Hauptkriterien näher erläutert:

Zu 1: Die klinische Untersuchung des herzinsuffizienten Patienten läßt keine Unterscheidung zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz zu. Symptome, wie Dyspnoe, Müdigkeit, Belastungsintoleranz, klinische Zeichen, wie gestaute Halsvenen, der pulmonale Auskultationsbefund, Nachweis eines 3. Herztons, Knöchelödeme oder Veränderungen im Thorax-Röntgenbild (z. B. interstitielles Lungenödem), treten bei der systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz in gleicher Häufigkeit auf. Daher sind die Untersuchungen zur EF und zur diastolischen Funktion notwendig, um die Diagnose stellen zu können.

Zu 2: Die Differentialdiagnose zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz ist rein klinisch nicht zu treffen. In der Routinediagnostik ist die Aussage einer guten systolischen LV-Funktion ohne regionale Wandbewegungsstörungen durch die Echokardiographie ausreichend.

Zu 3: Die direkte Erfassung der diastolischen LV-Funktion ist im Vergleich zu Punkt 2 wesentlich schwieriger zu dokumentieren und setzt sich aus der Echokardiographie, invasiven Kathetertechniken und BNP-/NT-proBNP-Bestimmung zusammen.

■ Diagnostik

Die Diagnostik der diastolischen Funktion ist komplex und bedarf oft eines multiplen Ansatzes von verschiedenen und sich ergänzenden Verfahren.

Die Rolle der Echokardiographie bei der Diagnostik

Aufgrund der einfachen und kostengünstigen Durchführung spielt die transthorakale Echokardiographie eine wesentliche Rolle in der Routinediagnostik zur diastolischen Dysfunktion. Dabei stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung, die sich in ihrer Validität signifikant unterscheiden:

Mitral-Dopplerfluß-Messung

Eine weitverbreitete Methode zur echokardiographischen Bestimmung der diastolischen Funktion stellt der Mitral- und Pulmonalvenenfluß-Doppler dar.

Dabei wird vor allem das Verhältnis zwischen der frühen Phase des passiven (E = early filling) und dem aktiven (A = active filling), durch die Vorhofkontraktion ausgelösten Blutstroms beurteilt. Dabei ist das Verhältnis bei Patienten mit normaler diastolischer Funktion $E/A > 1$. Wird bei gestörter diastolischer Funktion allerdings der Anteil des aktiv gepumpten Bluts größer, dreht sich dieses Verhältnis um ($E/A < 1$).

Ein weiterer Anstieg der LV-Steifigkeit bewirkt durch einen kompensatorischen Anstieg des Drucks im linken Vorhof eine Pseudonormalisierung mit einem E/A-Verhältnis von > 1 .

Hier macht die Messung der Pulmonalvenengeschwindigkeit eine weitere Identifikation zwischen normalem E/A und pseudonormalem E/A möglich. Allerdings ist die genaue Bestimmung des Pulmonalvenenflusses oft nicht möglich und technisch anspruchsvoll.

Mit dieser Technik läßt sich grundsätzlich eine echokardiographische Schweregradeinteilung der diastolischen Funktionsstörung vornehmen, wobei vier Kategorien unterschieden werden [18]:

1. Normale diastolische Funktion ($E/A > 1$)
2. Diastolische Abnormalität: Relaxationsstörung mit einem umgekehrten E/A-Verhältnis (< 1) und verlängerter Dezerationszeit
3. Pseudonormales E/A-Verhältnis ($E/A > 1$), Übergang zur restriktiven Funktionsstörung. Eine im Vergleich zur A-Welle echokardiographisch überhöhte E-Welle kann durch eine Bestimmung der Pulmonalvenengeschwindigkeit von einer regulären diastolischen Funktion mit einem normalen E/A-Verhältnis unterschieden werden.
4. Restriktive Funktionsstörung: Hierbei ist entscheidend, ob durch pharmakologische Interventionen, z. B. durch die Gabe von Nitroprussid, eine Reversibilität nachgewiesen werden kann, die sich durch die Induktion einer Relaxationsstörung oder einer Pseudonormalisierung demaskiert. Anderenfalls handelt es sich um eine nichtreversible Restriktion, die eine Indikation zur Herztransplantation darstellen kann.

Es ist zu beachten, daß diese Parameter der diastolischen Funktion jedoch altersabhängigen Veränderungen unterliegen [19]. Zusätzlich muß berücksichtigt werden, daß die Spezifität der im Pulmonalvenenfluß-Doppler erhobenen Einzelparameter im Gegensatz zu denen aus der Herzkatheterdiagnostik mit ca. 40–60 % zu gering ist, um sicher die Diagnose der diastolischen Dysfunktion zu erfassen [20].

Mittlerweile stehen zwei neue echokardiographische Techniken zur Verfügung, mit denen es möglich ist, durch die Erfassung volumenunabhängiger Parameter die diastolische Funktion zu evaluieren, wie z. B. der Gewebe-Doppler- (TDI) und die Farb-M-Mode-Echokardiographie.

Farbdoppler-M-Mode-Echokardiographie

Hier wird die Einflußgeschwindigkeit des Blutes in den LV gemessen. Dadurch lassen sich die durch die Mitralflußdoppler-Echokardiographie gewonnenen Daten weiter spezifizieren, da ja besonders die Unterscheidung von normalem und pseudonormalem E/A-Verhältnis wichtig ist. Ist also die Flußgeschwindigkeit normal bei einem $E/A > 1$, liegt ein normales Profil vor, ist die Flußgeschwindigkeit erniedrigt, liegt ein pseudonormales E/A-Verhältnis vor.

Gewebe-Doppler-Echokardiographie

Gewebe-Doppler-Techniken analysieren mit modifizierten Techniken nicht die Geschwindigkeit des Blutflusses, sondern des Gewebes. Mit dieser Technik ist es möglich, die Gewebeschwindigkeit um die Mitralklappe zu messen (E_A). Diese Geschwindigkeit korreliert invers mit der sonst nur invasiv zu messenden LV-Relaxation [21]. Somit scheint diese Dopplermessung vorlastunabhängig zu sein und z. B. auch bei Vor-

hofflimmern einsetzbar zu sein. Eine Erweiterung dieser Methode zur Abschätzung des atrialen Füllungsdrucks durch diese nichtinvasive Technik konnten Nagueh et al. aufzeigen. Sie konnten durch die Berechnung E/E_A , also der Flußgeschwindigkeit des Blutes durch die Gewebeschwindigkeit, eine Korrelation zum pulmonal-kapillären Verschußdruck (PCWP) herstellen [22]. Damit ist es nun durch eine nichtinvasive Technik wie der Echokardiographie möglich, wichtige Drücke im linksventrikulären System zu analysieren und so nicht nur Diagnostik zu betreiben, sondern auch Therapieziele zu dokumentieren.

Herzinsuffizienzmarker BNP/NT-proBNP

In der letzten Zeit wird immer mehr die Rolle des Herzinsuffizienzmarkers B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) und dessen biologisch inaktives Fragment, das NT-proBNP diskutiert. Eine Analyse ist einfach und hat den Vorteil, im Gegensatz zur Echokardiographie nicht untersucherabhängig zu sein [23].

Das Hormon BNP/NT-proBNP wird bei Herzinsuffizienzpatienten durch erhöhte Wandspannung im LV ausgeschüttet [24]. Es ist gut belegt, daß diese Marker mit dem Ausmaß der systolischen Herzinsuffizienz korrelieren [25]. Eigene Untersuchungen zeigen, daß dieses jedoch auch für alle Schweregrade der diastolischen Herzinsuffizienz gilt (Abb. 1). So konnten wir zeigen, daß bei einem Cut-off-Wert von 125 pg/ml die Spezifität und Sensitivität von NT-proBNP bei der Diagnose einer diastolischen Dysfunktion mit 95 % über denen der Dopplerechokardiographie liegt und dem Gewebedoppler gleichwertig ist. Dabei verfügt NT-proBNP über einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert von $> 95 \%$, was ihn auch für die Ausschlußdiagnostik wertvoll macht [1, 26]. Eine Unterscheidung alleine durch diesen Laborwert und damit eine Differentialdiagnose zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz ist jedoch nicht möglich.

Magnet-Resonanz-Tomographie

Eine weitere diagnostische Möglichkeit ist eine kardiale MRT-Untersuchung. Mit dieser Methode können die LV-Geometrie und die LV-Funktion genauer als im Echo bestimmt werden. Auch Dopplerflußmessungen sind heute analysierbar. Moderne Techniken können weiter die Kontraktion und Relaxation genau analysieren. Es wurde gezeigt, daß bei der diastolischen Herzinsuffizienz die Drehbewegung des Herzens bei der Kontraktion und die gegensätzliche Bewegung

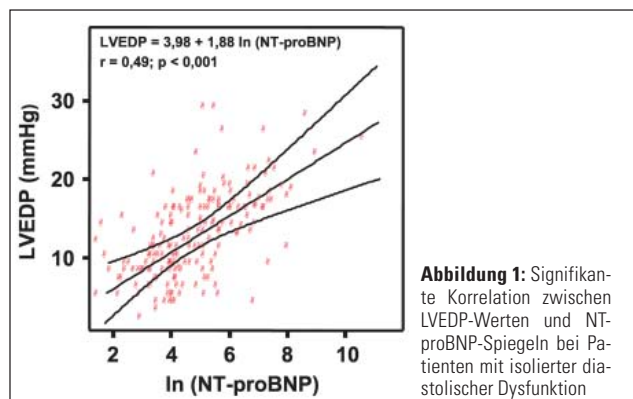


Abbildung 1: Signifikante Korrelation zwischen LVEDP-Werten und NT-proBNP-Spiegeln bei Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion

bei der Relaxation nicht mehr vorhanden bzw. deutlich verändert sind [27]. Ob dieses Phänomen sogar eine wesentliche Erklärung der diastolischen Herzinsuffizienz sein könnte, bleibt abzuwarten.

Invasive Herzkatheteruntersuchungen

Mit der üblichen Routinediagnostik kann vor allem die systolische Herzinsuffizienz diagnostiziert werden. Alleine die Messung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (normal bis 12 mmHg, pathologisch ab 16 mmHg) und die Messung der isovolumetrischen Relaxationszeit (normal bis 48 ms) kann hierbei für die Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz benutzt werden. Die Rechtsherzkatheteruntersuchung mit ergometrischer Belastung kann durch die Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks ebenfalls wesentlich zur Diagnose beitragen. So gilt ein Wert des kapillären Verschlussdrucks über 12 mmHg als pathologisch und weist auf diastolische Herzinsuffizienz hin. In einigen Spezialkliniken ist es möglich, durch sogenannte Konduktanzkathetermessungen und Aufzeichnung von Druck-Volumen-Schleifen das kardiale Arbeitsdiagramm und somit auch die diastolische Funktion direkt zu messen.

■ Therapie

Therapeutisch stehen trotz der wesentlichen Bedeutung der diastolischen Herzinsuffizienz bis heute nur wenige große placebokontrollierte Studien zur Behandlung der symptomatischen diastolischen Dysfunktion zur Verfügung. Generell unterteilt sich die Therapie in die Akut- und in die Langzeittherapie.

Akuttherapie

In der Akutphase der Erkrankung der diastolischen Dysfunktion steht sicherlich das Lungenödem im Mittelpunkt der Therapieziele. Wesentlich ist, die Vorlast zu senken, um die Stauung im kleinen Kreislauf zu reduzieren. Intravenös applizierte Diuretika sind ein wesentlicher Teil der akuten Therapie, wobei durch die erhöhte kardiale Steifigkeit aber auch die Gefahr der schnellen und ungewollten Hypotension bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion zu beachten ist. Die Akuttherapie beinhaltet natürlich auch ausreichende Oxygenierung durch Sauerstoff, Morphin zur Beruhigung und Drucksenkung im kleinen Kreislauf und eine weitere Senkung der Vorlast durch Nitroglyzerin (Tab. 1). Die Behandlung einer Tachykardie oder eines Vorhofflimmerns sind natürlich weitere wichtige Ansatzpunkte in der Akuttherapie, die rasch kontrolliert werden müssen. Gerade das Vorhofflimmern wird von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz schlecht toleriert, da hier die erhöhten Füllungsdrücke aktiv, also mit synchroner Vorhofkontraktion kompensiert werden müssen. Eine medikamentöse Frequenzkontrolle kann sowohl mit Beta-Blockern als auch mit Kalzium-Antagonisten durchgeführt werden.

Langzeittherapie

Zur Langzeittherapie der diastolischen Herzinsuffizienz liegen erst wenige gesicherte Daten aus großen Studien vor. Die Therapieansätze richten sich daher auch an Daten aus kleinen

Tabelle 1: Möglichkeiten der medikamentösen Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz

Substanzklasse	Rationale
Akuttherapie	
Diuretika	Schnelle Senkung der Vorlast und damit symptomatische Therapie bei Dyspnoe; Gefahr der Hypotonie
Sauerstoff	Oxygenierung des Blutes bei akuter Dyspnoe
Morphin	Sedation und damit evt. Herzfrequenzreduktion; weitere medikamentöse Vorlastsenkung
Nitroglyzerin	Weitere effektive Vorlastsenkung zur kardialen Rekompensation
Langzeittherapie	
AT1-Antagonisten ACE-Hemmer	Hemmung des RAAS und dadurch Reduktion der kardialen Fibrose und der kardialen Hypertrophie; lange bekanntes Antihypertensivum mit deutlicher Reduktion der LV-Masse bei Hypertonus
Aldosteron-Antagonisten	Bewiesene Reduktion der kardialen Fibrose und Senkung der Mortalität bei der systolischen Herzinsuffizienz
Betablocker	Frequenzreduktion und Rhythmuskontrolle mit Verlängerung der Diastole und damit Verbesserung der LV-Füllung; Hemmung der neurohumoralen Stimulation; bei Nebivolol zusätzlich NO-donatorischer Effekt mit Einfluß auf die endotheliale Dysfunktion
Kalzium-Antagonisten	Gute Wirkung als Antihypertensivum mit Senkung der LV-Masse bei Hypertonus; Abnahme der LV-Steifigkeit durch lusitropische Effekte
Diuretika	Vorlastsenkung und Blutdruckkontrolle; symptomatische Therapie bei Dyspnoe
Digitalis	Aufgrund der Kontraktilitätssteigerung unerwünscht; nur zur Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern, wenn Betablocker oder Kalzium-Antagonisten kontraindiziert oder ineffektiv sind, einzusetzen
Statine	Mögliche neue Therapieoption

Studien oder aus dem pathophysiologischen Wissen über die diastolische Herzinsuffizienz (Tab. 1). Generell ist die optimale Therapie einer zugrundeliegenden Erkrankung, also der arteriellen Hypertonie, der KHK und des Diabetes mellitus, die Basis der Medikation. Hier ist eine den Leitlinien gerechte Therapie führend.

Zur weiterführenden Therapie kann man leider noch nicht auf eine große Studienlage zurückgreifen. Daher läßt sich eine gute chronische Therapie nicht ohne pathophysiologische Überlegungen und das Wissen über kleinere Studien initiieren.

Das hauptsächliche Langzeit-Therapieziel sollte die Regression der kardialen Hypertrophie sein. Hier sind AT1-Antagonisten und ACE-Hemmer von wesentlicher Bedeutung, da sie über die Hemmung des RAAS Hypertrophie nicht nur verhindern, sondern sogar zu einer Regression der LV-Masse führen können. Weiters kann auch die kardiale Fibrose durch diese Medikamentenklassen verringert werden. So kann die myokardiale Steifigkeit reduziert werden und in die Pathophy-

siologie der diastolischen Herzinsuffizienz direkt eingegriffen werden. Nachzuweisen war in Nachanalysen der SOLVD-Studie eine verbesserte Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen und einer EF > 50 % durch den ACE-Hemmer Enalapril, jedoch ohne Einfluß auf die Mortalität [28]. Der CHARM-Preserved-Studien-Arm mit dem AT1-Antagonisten Candesartan ist bis heute die erste große abgeschlossene Studie zu AT1-Antagonisten und diastolischer Herzinsuffizienz [29]. Hier zeigte sich, daß bei Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen und noch normaler EF die Mortalitäts- und die Hospitalisationsrate nach 36 Monaten um 11 % verbessert sind. Allerdings verfehlten diese Ergebnisse knapp die Signifikanzgrenze, sodaß weitere Studienergebnisse und ein „Follow-up“ notwendig sind. Die Daten der weiteren großen Studien, die sowohl z. B. für Sartane als auch ACE-Hemmer zur Zeit durchgeführt werden, werden hier die noch ausstehenden Informationen bringen. Eine weitere Überlegung in diesem Zusammenhang ist der Einsatz von Aldosteron-Antagonisten, die auch aufgrund der antifibrotischen Eigenschaften dieser Substanzklasse sinnvoll sein könnten [30].

Betablocker könnten einerseits durch eine Reduktion der Herzfrequenz und dadurch eine suffiziente Füllung in der Diastole, andererseits durch die Blockade der neurohumoralen Stimulation wirken. Insbesondere Nebivolol kann, wie in Subgruppenanalysen der SENIORS-Studie [31] gezeigt worden ist, die kombinierte Morbidität und Mortalität bei älteren Patienten mit erhaltener LV-Funktion senken. Interessanterweise profitieren bei SENIORS gerade Frauen, bei denen die diastolische Herzinsuffizienz nach der Framingham-Studie besonders häufig ist. Auch die eNOS-aktivierende Wirkung von Nebivolol mit nachgewiesener höherer Bioverfügbarkeit von Stickstoff (NO) könnte hier von Bedeutung sein. Ob diese Wirkungen daher ein Klasseneffekt oder NO-spezifisch sind, ist bei der heterogenen Gruppe der Betablocker noch nicht ausreichend geklärt. In einer kleineren Studie konnte auch durch den unselektiven Betablocker Carvedilol eine Verbesserung der echokardiographischen E/A-Werte bewiesen werden [32].

Kalzium-Antagonisten spielen sicherlich bei der hypertrophen Kardiomyopathie eine wichtige Rolle und sind so auch als Therapeutikum bei der diastolischen Herzinsuffizienz wichtig. Sie können bei Patienten mit arterieller Hypertonie die LV-Maße reduzieren und so auch pathophysiologisch bei der diastolischen Herzinsuffizienz eingesetzt werden [33]. Zusätzlich konnte für die Klasse der Kalzium-Antagonisten bewiesen werden, daß sie die Belastungstoleranz bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz verbessern können [34].

Diuretika sind sicherlich mit dem bekannten Effekt der Steigerung der neurohumoralen Stimulation nicht erste Wahl für die Monotherapie in der Langzeitmedikation. Bei Patienten mit symptomatischen Dyspnoe-Beschwerden kann aber eine Komedikation mit einem Diuretikum sicher nötig sein.

Nitrate mit ihren NO-donatorischen Eigenschaften können über die Verbesserung der endothelialen Dysfunktion indirekt auch auf die diastolische Dysfunktion Einfluß nehmen. Sie stehen aber in der chronischen Therapie wegen der Toleranzentwicklung nicht im Vordergrund.

Positiv-inotrope Substanzen wie Digitalis sollten vermieden werden, da sowohl eine Steigerung der Kontraktilität als auch des Blutdrucks unerwünscht sind. Eine Frequenz- und Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern sollte daher mit Betablockern oder Kalzium-Kanal-Antagonisten durchgeführt werden.

Eine andere, ganz neue Therapieoption scheint die Substanzklasse der Statine zu sein. Eine kleine Studie konnte an einem Patientenkollektiv mit diastolischer Herzinsuffizienz eine Reduktion der Mortalität feststellen [35]. Hier spielen wahrscheinlich lipidunabhängige Wirkungen mit dem pleiotropen Effekt der Verringerung der Fibrose eine wichtige Rolle.

Generell sollte also die Grunderkrankung, wie z. B. der Diabetes mellitus, die Hypertonie oder die KHK, eingestellt werden. Medikation sollte weiter ein Medikament aus dem Formenkreis der Inhibitoren des RAAS berücksichtigt werden. Ein Betablocker oder Kalzium-Antagonist kann nach hämodynamischer Verträglichkeit zusätzlich auch schon bei noch normaler Herzfrequenz eingesetzt werden. Nebivolol stellt hier auch aufgrund der NO-donatorischen Eigenschaften eine attraktive Alternative dar. Bei klinisch deutlich symptomatischen Patienten muß ein Diuretikum eingesetzt werden. Dabei kann auch ein Aldosteron-Antagonist, wie Aldactone oder Eplerenone (max. 50 mg/Tag), genutzt werden, um eine zusätzliche, antifibrotisch wirkende Therapiestrategie zu nutzen.

Literatur:

- Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005; 26: 2277–84.
- Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565–74.
- Pemenkil R, Vinson JM, Shah AS, Beckham V, Wittenberg C, Rich MW. Course and prognosis in patients > or = 70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 216–9.
- Smith GL, Masoudi FA, Vaccarino V, Radford MJ, Krumholz HM. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1510–8.
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350: 1953–9.
- Brilla CG, Maisch B, Weber KT. Myocardial collagen matrix remodelling in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl D): 24–32.
- Schannwell CM, Schneppenheim M, Plehn G, Marx R, Strauer BE. Left ventricular diastolic function in physiologic and pathologic hypertrophy. *Am J Hypertens* 2002; 15: 513–7.
- Westermann D, Knollmann BC, Steendijk P, Rutschow S, Riad A, Pauschinger M, Potter JD, Schultheiss HP, Tschöpe C. Diltiazem treatment prevents diastolic heart failure in mice with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 115–21.
- Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, Devereux RB. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1943–9.
- Cosson S, Kevorkian JP. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? *Diabetes Metab* 2003; 29: 455–66.
- Vishwanath V, Frank KE, Elmets CA, Dauchot PJ, Monnier VM. Glycation of skin collagen in type I diabetes mellitus. Correlation with long-term complications. *Diabetes* 1986; 35: 916–21.
- Van Hoesen KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 1990; 82: 848–55.
- Tschöpe C, Spillmann F, Rehfeld U, Koch M, Westermann D, Altmann C, Dendorfer A, Walther T, Bader M, Paul M, Schultheiss HP, Vetter R. Improvement of defective sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport in diabetic heart of transgenic rats expressing the human kallikrein-1 gene. *FASEB J* 2004; 18: 1967–9.
- Makarenko I, Opitz CA, Leake MC, Neagoe C, Kulke M, Gwathmey JK, Del Monte F, Hajjar RJ, Linke WA. Passive stiffness changes caused by upregulation of compliant titin isoforms in human dilated cardiomyopathy hearts. *Circ Res* 2004; 95: 708–16.
- Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, Noutsias M, Westermann D, Schwimmbeck PL, Pauschinger M, Poller WC, Kuhl U, Kandolf R, Schultheiss HP. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 879–86.
- Paulus WJ, Bronzwaer JG. Nitric oxide's role in the heart: control of beating or breathing? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H8–H13.
- European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990–1003.
- Erbel R, Neumann T, Zeidan Z, Bartel T, Buck T. [Echocardiography diagnosis of diastolic heart failure]. *Herz* 2002; 27: 99–106.
- Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 813–25.
- Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaer GL, Ghali JK, Liebson PR. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation* 2001; 104: 779–82.
- Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, Luchi A, Fukuda N, Ito S. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 921–8.
- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527–33.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161–7.
- Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 571–88.
- Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, Omland T, Storrow AB, Krishnaswamy P, Abraham WT, Clopton P, Steg G, Aumont MC, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kamin R, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2010–7.
- Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Walther T, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. Elevated NT-proBNP levels in patients with increased left ventricular filling pressure during exercise despite preserved systolic function. *J Card Fail* 2005; 11 (Suppl 5): S28–S33.
- Van Kraaij DJ, Van Pol PE, Rutgers AW, De Swart JB, Lips DJ, Lencer N, Doevendans PA. Diagnosing diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 419–30.
- Parker AB, Yusuf S, Naylor CD. The relevance of subgroup-specific treatment effects: the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) revisited. *Am Heart J* 2002; 144: 941–7.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215–25.
- Bergstrom A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlstrom U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 453–61.
- Testa MA, Turner RR, Simonson DC, Kraficik MB, Calvo C, Luque-Otero M. Quality of life and calcium channel blockade with nifedipine GITS versus amlodipine in hypertensive patients in Spain. *Gastrointestinal Therapeutic System. J Hypertens* 1998; 16: 1839–47.
- Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990; 66: 981–6.
- Fukuda H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 2005; 112: 357–63.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)