

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Borggrefe)

**Diagnostischer Zusammenhang der hochsensitiven Troponine T
und I für die Beurteilung der diastolischen Dysfunktion**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Julia Hoffmann

aus
Düsseldorf
2021

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Ibrahim Akin

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	5
1.1 Hintergrund	5
1.2 Definition und Einteilung der Herzinsuffizienz	6
1.3 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	7
1.4 Diagnosestellung der Herzinsuffizienz	8
1.4.1 Stellenwert der transthorakalen Echokardiographie	9
1.4.2 Stellenwert der natriuretischen Peptide	10
1.4.3 Stellenwert der kardialen Troponine	12
1.5 Zielsetzung	13
2 Material und Methoden	15
2.1 Patientenrekrutierung	15
2.2 Klinische Datendokumentation	15
2.3 Echokardiographische Standard-Untersuchung	16
2.4 Blutprobengewinnung und -verarbeitung	17
2.5 Biomarkeranalysen	17
2.5.1 Bestimmung von hochsensitivem Troponin T	18
2.5.2 Bestimmung von hochsensitivem Troponin I	18
2.5.3 Bestimmung von NT-proBNP	19
2.5.4 Bestimmung von Serum-Kreatinin	19
2.6 Statistische Analyse	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Studienpopulation	21
3.2 Echokardiographische Parameter im Verhältnis zu den Stadien der diastolischen Dysfunktion	24
3.3 Werteverteilung der Biomarker hsTnT, hsTnI und NT-proBNP im Verhältnis zu den Stadien der diastolischen Dysfunktion	26
3.4 Univariable Korrelation zwischen hsTnT mit klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Parametern	28

3.5	Univariable Korrelation zwischen hsTnI mit klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Parametern	30
3.6	Einfluss klinischer Parameter inklusive der diastolischen Dysfunktion auf hsTnT	32
3.7	Einfluss klinischer Parameter inklusive der diastolischen Dysfunktion auf hsTnI	32
3.8	Diagnostische Wertigkeit von hsTnT, hsTnI und NT-proBNP für die Diskriminierung der diastolischen Dysfunktion	33
3.9	Multivariable Regressionsanalyse zur Prädiktion der diastolischen Dysfunktion mittels hsTnT	35
3.10	Multivariable Regressionanalyse zur Prädiktion der diastolischen Dysfunktion mittels hsTnI	36
4	Diskussion	38
4.1	Epidemiologie und klinische Relevanz der diastolischen Herzinsuffizienz	39
4.2	Pathophysiologie der diastolischen Herzinsuffizienz	41
4.3	Diagnostische Aussagekraft von hsTnT für die Identifikation der diastolischen Dysfunktion	43
4.4	Diagnostische Aussagekraft von hsTnI für die Identifikation der diastolischen Dysfunktion	45
4.5	Mögliche Ansatzpunkte in der medikamentösen Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz	47
4.6	Schlussfolgerung	52
4.7	Studienlimitation	53
5	Zusammenfassung	54
6	Literaturverzeichnis	56
7	Publikationen	71
8	Abbildungsverzeichnis	73
9	Tabellenverzeichnis	74
10	Curriculum Vitae	75
11	Danksagung	76

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AKS	Aortenklappenstenose
ARB	Angiotensin-Rezeptor Blocker
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain natriuretisches Peptid
bzw.	beziehungsweise
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C reaktives Protein
CT	Computertomographie
cTn	Kardiales Troponin
DT	Dezelerationszeit
E/A	Verhältnis der maximalen Flussgeschwindigkeiten über der Mitralklappe zum Zeitpunkt der passiven frühen (early) und aktiven atrialen Füllungsphasen des linken Ventrikels gemessen im Pulse-Wave- (PW-) Doppler
E/E'	Verhältnis der maximalen Geschwindigkeit der passiven frühen (early) I Füllungsphasen gemessen im Pulse-Wave- (PW-) Doppler über dem Mitralklappeneinstrom (E) und gemittelt gemessen über dem Kammerseptum und der Seitenwand der linken Herzkammer im Gewebe- (Tissue-) Doppler (E')
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggfs.	gegebenenfalls
hsTn	Hochsensitives Troponin
IVSD	Interventrikulärer Septumdurchmesser
IQR	Interquartalsbereich
KI	Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	Linker Atrium
LDH	Laktatdehydrogenase
LoB	Limit of Blank
LoQ	Limit of Quantitation
LoD	Limit of Detection
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
LVEDP	Linksventrikulärer Enddiastolischer Druck

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDD	Linksventrikulärer Endsystolischer Durchmesser
LVPW	Linksventrikuläre Hinterwand
MIF	Macrophage Migration Inhibitory Factor
MRA	Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	Aminoterminal pro brain natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
RA	Rechter Atrium
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RLE	Relative Lichteinheiten
ROC	Receiver Operating Characteristic
RV	Rechter Ventrikel
PAP	Pulmonalarterieller Druck
SGLT2	Sodium dependent Glucose co-Transporter 2
sog.	sogenannt
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TnI	Troponin I
TnT	Troponin T
u.a.	unter anderem
γGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen in den westlichen Industriestaaten und einer der Hauptgründe für stationäre Krankenhausbehandlungen [1, 2]. Entsprechend betragen die Krankheitskosten der Herzinsuffizienz 2015 in Deutschland 5,277 Millionen Euro (Gesundheitsberichterstattung des Bundes zum Jahr 2015, veröffentlicht 22.05.2017). Neben den hohen Kosten für das Gesundheitssystem unterstreicht die starke Belastung der Patienten die Relevanz der Forschung in diesem Bereich. Die Erkrankung geht mit einer hohen Mortalität, einer eingeschränkten Lebensqualität und rezidivierender kardialer Dekompensationen einher [3]. Die 5-Jahres Mortalität liegt trotz stetigem Fortschritt in der Herzinsuffizienztherapie noch immer bei bis zu 50% [4–6].

Die Herzinsuffizienz ist eine heterogene Erkrankung mit unterschiedlichen phänotypischen Ausprägungen [7]. Bisher sind jegliche evidenzbasierte Therapiekonzepte mit einem signifikanten Einfluss auf die Mortalität nur für die Herzinsuffizienz mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (HFrEF) etabliert [7, 8]. Im Hinblick auf die vielen verschiedenen Ausprägungen der Herzinsuffizienz scheint eine weitere diagnostische Differenzierung dennoch vielversprechend [9, 10]. Daraus können individualisierte und evidenzbasierte Therapieansätze entwickelt werden. Als Grundlage dafür ist allerdings zunächst ein differenzierteres Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen notwendig [7, 11].

Ein möglicher Ansatz für ein differenziertes Verständnis der Herzinsuffizienz könnte dabei die kombinierte Auswertung neuer Biomarker, wie den hochsensitiven Troponinen (hsTn), als Surrogat für den myokardialen Zelluntergang, in Kombination mit spezifischen echokardiographischen Parametern sein [12].

Im folgenden Abschnitt werden die aktuellen Unterteilungsmöglichkeiten der Herzinsuffizienz besprochen. Anschließend soll eine genauere Betrachtung der Pathophysiologie, vor allem in Bezug auf die Kompensationsmechanismen und die Rolle von natriuretischen Peptiden, einen besseren Überblick über die Einsatzmöglichkeiten von

neuen diagnostischen Biomarkern geben. Zum Schluss werden aktuelle diagnostische Möglichkeiten erörtert, bevor die Fragestellung dieser Arbeit formuliert wird.

1.2 Definition und Einteilung der Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, das durch typische Symptome ggfs. mit körperlichen Begleiterscheinungen definiert ist. Hervorgerufen wird sie durch strukturelle oder funktionelle kardiale Pathologien, welche bereits bei asymptomatischen Patienten mit einer schlechteren Prognose einhergehen [7]. Die Folgen sind ein reduziertes Herzzeitvolumen oder ein erhöhter intrakardialer Druck in Ruhe oder unter Belastung. Eine akkurate Einteilung der Herzinsuffizienz ist für die Diagnosestellung und Erforschung neuer Therapiekonzepte essentiell [6]. Im folgenden Abschnitt werden die leitliniengemäßen Klassifikationen und Unterscheidungsarten besprochen.

Die Einteilung der Herzinsuffizienz kann unter verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen. Im Allgemeinen unterscheidet man eine asymptomatische und damit kompensierte von einer symptomatischen, dekompensierten Herzinsuffizienz. Zusätzlich kann die Herzinsuffizienz in einen akuten oder chronischen Verlauf unterteilt werden. Sobald die Diagnose Herzinsuffizienz gestellt wird, kann eine spezifische Einteilung durch bildmorphologische oder anatomische Korrelate erfolgen [7].

In Bezug auf die anatomische Lokalisation der vorrangigen Ursache teilt man die Herzinsuffizienz in eine rechts- und linksventrikuläre oder zudem globale Herzinsuffizienz ein. In Bezug auf die Herzfunktion wird zwischen einer Herzinsuffizienz mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (HFrEF) und einer erhaltenen Ejektionsfraktion (HFpEF) unterschieden [6, 13]. Jedoch besteht bis heute keine Klarheit, ob die beiden Entitäten unterschiedliche Formen der Herzinsuffizienz darstellen, oder Teil einer Herzinsuffizienz-Gruppe sind [14]. Dieses Themengebiet ist weiterhin ein wichtiger Gegenstand vieler Forschungsprojekte. In den aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) aus dem Jahr 2016 erfolgte eine erneute Anpassung der Einteilung. Seitdem wird die Herzinsuffizienz in eine mit normaler (HFpEF), mäßig eingeschränkter (HFmrEF) und eingeschränkter (HFrEF) Ejektionsfraktion unterteilt, die jeweils als individuelle Krankheitsbilder gelten [15].

Zusammenfassend kann die Herzinsuffizienz in Bezug auf die Anwesenheit von Symptomen oder den zeitlichen Verlauf eingeteilt werden. Eine spezifische Unterteilung in

verschiedene Entitäten geschieht anhand echokardiographischer Parameter in Bezug auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) oder der anatomischen Lokalisation. Ein differenziertes Klassifikationssystem, das Patienten mit pathophysiologisch ähnlichem Hintergrund und gleichem Ansprechen auf medikamentöse und interventionelle Therapien zusammenfasst, wird weiterhin erforscht [13].

1.3 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz ist komplex und bis heute noch nicht gänzlich erforscht [16]. In Bezug auf das aktuelle Verständnis entsteht eine Herzinsuffizienz primär durch eine kardiale Schädigung oder eine dauerhafte Druck- oder Volumenbelastung im Herzen [17].

Am Ende der Diastole bestimmen der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP), der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD) und die Wanddicke die kardiale Vorlast. Eine vermehrte Volumenbelastung, durch z.B. eine geschwächte Muskelkraft der Herzkammern, bringt eine erhöhte Vorlast mit sich [6]. Demgegenüber verursacht ein erhöhter peripherer Widerstand oder die Reduktion der Gefäßkapazität eine kardiale Druckbelastung, die eine Steigerung der Nachlast darstellt [6]. Die LVEF, nach der die Herzinsuffizienz aktuell weiterhin eingeteilt wird, ist von der Vor- und Nachlast bestimmt [18]. Beide Prozesse führen zu einer akuten oder chronischen Belastung des Herzens. Auch wenn verschiedene Kompensationsmechanismen (z.B. mechanisch oder hormonell) die akute Herzinsuffizienz verbessern können, führen diese im Verlauf jedoch zu einer Verschlimmerung [6]. Dadurch entstehen immer wieder Ansatzpunkte, um neue Biomarker und deren Relevanz in der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz analysieren zu können.

Die Ausschüttung von natriuretischen Peptiden als Reaktion auf eine Volumenbelastung im Rahmen der Herzinsuffizienz oder akuten kardialen Dekompensation resultiert in einer erhöhten Diurese. Dadurch wird die Homeostase wiederhergestellt. Dieses Wissen hat man sich bereits vor Jahren zu Nutzen gemacht, um einen diagnostischen Biomarker zu erforschen [6, 19]. Durch den Einsatz von dem B-Typ-natriuretischen Peptid (BNP) und seinem biologisch inaktiven Signalpeptid N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) in der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Treffsicherheit. Sie gelten bis heute als Biomarker-Goldstandard in der Herzinsuffizienz-Diagnostik an denen alle neuen Biomarker gemessen werden. Dennoch konnte durch den Einsatz

von natriuretischen Peptiden keine weitere Unterteilung der Herzinsuffizienz erreicht werden [20].

Viele Studien konnten jedoch vor allem in der Entstehung einer HFpEF eine große phänotypische Heterogenität von pathophysiologischen Grundlagen bis hin zu klinischen Manifestationen nachweisen [9]. Aktuelle Studien zeigen, dass lokale Entzündungsreaktionen und das strukturelle und elektrische Remodelling eine immer größer werdende Rolle in der Entstehung einer Herzinsuffizienz spielen [6]. Die Aktivierung des Immunsystems ist in der Akutphase eine Maßnahme zur Kardioprotektion. Eine wichtige Erkenntnis zur Entstehung der Herzinsuffizienz ist, dass dieser Schutz im weiteren Verlauf verloren geht. Die genauen pathophysiologischen Prozesse sind bis heute nicht geklärt. Die langfristige Aktivierung von Entzündungszellen und die Ausschüttung der Mediatoren scheinen allerdings einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung der Herzinsuffizienz zu haben [6, 21]. Beispielsweise spielt das Zytokin MIF (Macrophagenmigration Inhibitions-Faktor) im frühen Stadium einer Myokardischämie und eines Reperfusion-Syndroms eine eindeutig kardioprotektive Rolle. In späteren Stadien wird wieder ein negativer Effekt des Zytokins MIF auf die Entstehung einer Herzinsuffizienz beschrieben [22].

Ein weiterer Ansatzpunkt zur Erforschung neuer diagnostischer Biomarker ist der Mechanismus, der einen Remodelling-Prozess am Herzen initiiert. Studien zeigen, dass dieser bei Patienten mit HFpEF im Vergleich zu denen mit HFrEF nicht viel gemein hat. Ein wichtiger Trigger bei HFpEF ist die Nachlaststeigerung durch eine arterielle Hypertonie. Dem entgegen steht bei HFrEF eine erhöhte Vorlast aufgrund eines Zellschadens (z.B. nach Myokardinfarkt) im Vordergrund [14]. Letztlich gehen diese Prozesse jedoch mit einer Hypertrophie, einem Zelluntergang (Apoptose, Nekrose) und einer Aktivierung des Immunsystems einher und münden in einer Myokardfibrose [6, 23]. Schlussendlich resultiert aus dieser Kaskade die Herzinsuffizienz, sowie eine elektrophysiologische Instabilität [24]. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Herzinsuffizienz grundsätzlich aus verschiedenen pathophysiologischen Prozessen entsteht. Die diagnostische Aussagekraft verschiedener Biomarker muss somit auch differenziert werden [14].

1.4 Diagnosestellung der Herzinsuffizienz

Zu den Untersuchungen, die bei Verdacht auf eine Herzinsuffizienz durchgeführt werden sollen, gehören ein Elektrokardiogramm (EKG), die echokardiographische Un-

tersuchung und eine laborchemische Analyse (Blutbild, Nierenretentionsparametern, NT-proBNP)[7]. Die Diagnose Herzinsuffizienz kann gestellt werden, wenn Patienten typische Symptome (z.B. Luftnot, Beinödeme oder eine Leistungsminderung) angeben und es dazu ein bildmorphologisches (Echokardiographie, CT, MRT) und laborchemisches Korrelat gibt [6]. Um den Verlauf der Erkrankung und das Ansprechen einer Therapie kontrollieren zu können ist es essentiell das Allgemeinbefinden der Patienten im Verlauf regelmäßig zu erfragen [7].

Nach jeder erneuten akuten Dekompensation der vorbestehenden chronischen Herzinsuffizienz steigt die Mortalität der Patienten [25]. Um die Hospitalisierungsrate und die Gesamtmortalität zu verbessern, sollte eine Therapieanpassung frühzeitig erfolgen. Verschiedene Ansatzpunkte zur frühzeitigen Diagnosestellung einer kardialen Dekompensation zeigten bisher keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität. Eine Anpassung der Medikation erfolgt meist erst, wenn Patienten mit progredienten Beschwerden zum Arzt gehen. Zu dem Zeitpunkt ist der Krankheitsprozess jedoch schon fortgeschritten [26]. Daher ist es naheliegend, neue Ansatzpunkte zur Überwachung und frühzeitigen Erkennung einer kardialen Dekompensation zu erforschen. Ein möglicher Parameter ist der pulmonalarterielle Druck (PAP), der Änderungen des Volumenstatus noch vor der Entwicklung von klinischen Symptome widerspiegeln kann. In der Analyse der „CHAMPION“-Studie wurden 550 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III ein Sensor (Produktname: CardioMEMS HF-Sensor) in die Pulmonalarterie implantiert. Durch die so mögliche regelmäßige invasive Messung des PAP konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion der Re-Hospitalisierungsrate nachgewiesen werden [27].

Ein weiterer Ansatzpunkt liegt in der Erforschung neuer Biomarker und der Evaluation einer Biomarker-kontrollierten Herzinsuffizienz-Therapie [20, 28]. Der Fokus dieser Arbeit wurde auf die Evaluation neuer Biomarker für eine differenzierte Einteilung der Herzinsuffizienz durch echokardiographische Parameter gelegt. Dazu wird im Folgenden auf die Besonderheiten der Echokardiographie und des etablierten Biomarkers NT-proBNP in der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz eingegangen. Zusätzlich wird die Rolle neuer Biomarker, der hochsensitiven Troponine, besprochen.

1.4.1 Stellenwert der transthorakalen Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie gilt vor allem aufgrund der hohen Verfügbarkeit und Kosteneffektivität, sowie gleichzeitiger hoher Sensitivität und Spezifität bei

den meisten Herzerkrankungen als Goldstandard in der Diagnosestellung [7, 29, 30]. Sie ermöglicht eine umfangreiche Evaluation der Morphologie der Herzkammern und Vorhöfe, sowie der Klappenfunktion. Zusätzlich kann die rechts- und linksventrikuläre systolische, sowie die diastolische Funktion genau quantifiziert werden [31]. Die fortschreitende, technische Entwicklung führen zu einer ständigen Verbesserung der Bildqualität und Darstellbarkeit. Dadurch entstehen immer mehr Möglichkeiten eine Herzinsuffizienz zu klassifizieren. In Kombination mit Biomarkern könnte eine höhere Sensitivität und Spezifität in der Diagnosestellung und Überwachung der Herzinsuffizienz erreicht werden.

1.4.2 Stellenwert der natriuretischen Peptide

Ein optimaler Biomarker ermöglicht in kurzer Zeit und zu günstigen Kosten akkurate Messungen und bietet dabei mehr Informationen als eine rein klinische Untersuchung. Schließlich sollte er dazu beitragen die klinische Entscheidungsfindung zu erleichtern [32].

Der Biomarker NT-proBNP ist das amino-terminale Spaltprodukt des Prohormons proBNP, das hauptsächlich in den Herzmuskelzellen und in geringem Maße auch im Gehirn synthetisiert wird [33]. Im Gegensatz zu seinem aktiven Hormonanteil BNP, ist das NT-proBNP mit einer Halbwertszeit von 120 min. wesentlich stabiler [34].

Die häufigste Ursache für die Freisetzung von natriuretischen Peptiden ist eine Volumenbelastung und der damit einhergehende Wandstress mit Dilatation des Myokards [35]. Bereits vor über einem Jahrzehnt wurde die Rolle von BNP und NT-proBNP in der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz untersucht. Hier zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Treffsicherheit, ohne dass eine zuverlässige Differenzierung der Herzinsuffizienz dokumentiert werden konnte [36]. Folgerichtig wurde die Bestimmung von BNP und NT-proBNP bereits 2008 in die ESC-Leitlinien für die Diagnose einer akuten und chronischen Herzinsuffizienz aufgenommen [37]. Darüber hinaus konnten in den letzten Jahren weitere Studien eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen durch den Einsatz eines natriuretischen Peptid-basierten Screening für Risikopatienten zeigen [28].

Als Limitation in der Bestimmung von BNP und NT-proBNP muss berücksichtigt werden, dass einige Begleitfaktoren der Herzinsuffizienz einen negativen Einfluss auf die Aussagekraft haben können. Wichtige Beispiele sind ein erhöhtes Lebensalter, der Body-Mass-Index (BMI) und die Nierenfunktion [38].

Diagnostischer Wert von NT-proBNP

Der diagnostische Wert von BNP und NT-proBNP bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz wurde in zahlreichen Studien untersucht. Diese zeigten, dass BNP/NT-proBNP bei der chronischen Herzinsuffizienz in erhöhter Konzentration vorliegt. Gleichzeitig wird der Anstieg von BNP bei bekannter Herzinsuffizienz mit einem erhöhten Risiko der Dekompensation assoziiert [38]. Deswegen sind BNP und NT-proBNP etablierte laborchemische Parameter für die Akutdiagnostik. Aufgrund seiner hohen Spezifität sind BNP und NT-proBNP auch Goldstandard, um die Herzinsuffizienz im nicht-akuten Stadium auszuschließen [19, 29]. Weiterhin ist die Messung von BNP/NT-proBNP bei Risikopatienten empfohlen, um gegebenenfalls Präventivmaßnahmen einleiten zu können [28].

Dabei ist zu beachten, dass durch die Biomarker BNP und NT-proBNP nur ein pathophysiologischer Mechanismus in der Entstehung der Herzinsuffizienz untersucht wird [39]. Studien unterstützen die These, dass der Zusammenhang von BNP/NT-proBNP bei unterschiedlichen Entitäten der Herzinsuffizienz variiert. Es zeigten sich niedrigere Konzentrationen von BNP/NT-proBNP bei Patienten mit HFpEF als bei Patienten mit HFrEF. Daher kann bei Patienten mit Symptomen der Herzinsuffizienz und normwertigen BNP/NT-proBNP eine HFpEF nicht sicher ausgeschlossen werden [40]. Gleichwohl wurden BNP und NT-proBNP in die Leitlinien der chronischen Herzinsuffizienz aufgenommen [7] und gelten heute noch als Biomarker-Standard [39].

Prognostischer Wert von NT-proBNP

Eine erhöhte Serumkonzentration von BNP/NT-proBNP korreliert unabhängig von der LVEF mit einer schlechten Prognose [40]. Einige Studien zeigen einen Überlebensvorteil bei Patienten mit einer Hormon-korrigierten Herzinsuffizienz-Therapie, jedoch sind diesbezüglich noch weitere Studien notwendig, um eine definitive Aussage treffen zu können [41, 42].

Darüber hinaus hat man die diuretische und vasodilatative Wirkung des BNP zum Anlass genommen, eine individuelle medikamentöse Therapie zu erforschen. Auf diese Weise soll auch der Remodelling-Prozess positiv beeinflusst werden [43]. Durch die Entwicklung eines Neprilysin-Inhibitors konnte die biologische Wirkdauer von BNP verlängert werden. Die Ergebnisse der entsprechenden Medikamentenstudie zeigten eine Reduktion der Hospitalisationsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz und des

kardiovaskulären Tod durch die Therapie mit dem Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (Handelsname Entresto®) im Vergleich zur alleinigen Therapie mit einem Angiotensin Converting Enzyme (ACE) - Hemmer bei Patienten mit HFrEF [7, 44].

1.4.3 Stellenwert der kardialen Troponine

Der Troponin-Komplex besteht aus drei Einheiten (Troponin I, Troponin T, Troponin C) und bildet den Kontraktionsapparat in der Skelett- und Herzmuskulatur. Spezifische Isotypen differenzieren die Komplexe in ihrer Lokalisation [12]. Kardiales Troponin (cTn) wird durch Myokardschädigungen freigesetzt und ist seit Beginn der 2000er Jahre Goldstandard für die Diagnose des akuten Koronarsyndroms (ACS). Forschungen ergaben, dass andere Triggerfaktoren, wie ein erhöhter Zellumsatz, eine erhöhte Membranpermeabilität, eine Ansammlung von Troponin-Abbauprodukten und eine reversible Zellschädigungen die Freisetzung von Troponin induzieren können. Diese Trigger werden durch erhöhten Wandstress, exzessive Katecholamin-Stimulation, Zytokine und oxidativen Stress stimuliert. Diese Erkenntnis deutet darauf hin, dass die Freisetzung von cTn auch in der Entwicklung der Herzinsuffizienz eine Rolle spielen könnte [45].

Diagnostischer Wert von Troponin

Den Ursprung der kardialen Troponine macht man sich vor allem in der Diagnostik des ACS oder der Risikostratifizierung bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz zu Nutze. Patienten mit einer akuten Dekompensation und erhöhten hochsensitiven Troponinen (hsTn) sind mit einem niedrigen systolischen Blutdruck und einer erhöhten Mortalität assoziiert [38].

„High Sensitivity Troponin Assays“ sind vor allem durch eine verbesserte Sensitivität der Testverfahren gekennzeichnet. Dadurch können Troponin-Erhöhungen frühzeitiger erkannt werden, also nicht erst beim ACS, sondern auch bei chronischen Erkrankungen oder im Zuge von Begleiterkrankungen, die entweder den Troponin-Abbau verzögern, oder die Herzbelastung und damit die Myokardischämie steigern [12]. Dadurch ergeben sich neue Möglichkeiten der Troponin-Messung, auch im Rahmen der Herzinsuffizienz-Diagnostik. Der limitierte positiv-prädiktive Wert des hsTn führt allerdings im klinischen Alltag zu falsch positiven Ergebnissen, die wiederum weitere diagnostische Maßnahmen als Konsequenz haben [46].

Studien bezüglich der diagnostischen Möglichkeiten über das ACS hinaus sind noch limitiert, zeigen jedoch vielversprechende Ergebnisse [12]. So scheinen die echokardiographischen Parameter der linksventrikulären Wanddicke und diastolischen Funktion ein wichtiger Faktor in der Freisetzung von cTn zu sein [12]. Diese Erkenntnis bietet einen Ansatzpunkt, um die Troponin-Freisetzung mit bestimmten pathophysiologischen und morphologischen Parametern zu assoziieren.

Prognostischer Wert von Troponin

Kardiales Troponin I (cTnI) wurde in 50% der Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz nachgewiesen und hat nach Adjustierung von Einflussfaktoren, weiterhin einen individuellen prognostischen Wert [32]. Erhöhte Troponin-Werte sind auch bei der akuten Herzinsuffizienz mit einer erhöhten Langzeit-Mortalität assoziiert [47, 48]. Die Korrelation zwischen kardialem Troponin T (cTnT) und der Mortalität sowie Hospitalisierungsrate bei Patienten mit HFrEF wurde durch die Val-HeFT Studie belegt [32, 49]. Darüber hinaus geht eine erhöhte Troponin-Konzentration bei Patienten mit einer kardialen Amyloidose unabhängig von der linksventrikulären Funktion mit einer erhöhten Mortalität einher [50].

1.5 Zielsetzung

Die vorliegende Dissertation untersucht, ob die hochsensitiven Troponine T und I im Vergleich zum etablierten Biomarker NT-proBNP die echokardiographisch messbaren Veränderungen der diastolischen Herzinsuffizienz abbilden können.

Die folgenden Hauptfragestellungen/Hypothesen werden untersucht:

- Wie ist das Patientenkollektiv mit einer echokardiographisch nachweisbaren diastolischen Dysfunktion charakterisiert?
- In welchem Zusammenhang stehen echokardiographische Standard-Parameter zu den Stadien der diastolischen Dysfunktion?
- Wie verändern sich die Konzentrationen von hsTnT, hsTnI und NT-proBNP im Zuge der Stadien einer diastolischen Dysfunktion?
- Mit welchen klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Parametern ergeben sich univariable Korrelationen mit hsTnT und hsTnI?

-
- Lassen sich die univaribalen Korrelationen von hsTnT und hsTnI durch multivariable Regressionsmodelle bestätigen?
 - Können hsTnT, hsTnI und NT-proBNP eine diastolische Dysfunktion Grad III univariat diskriminieren?
 - Sind hsTnT und hsTnI nach Adjustierung mit NT-proBNP und klinischen Merkmalen weiterhin mit der diastolischen Dysfunktion Grad III assoziiert?

2 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist eine Sub-Analyse der sog. „Cardiovascular Imaging and Biomarker Analyses“ (Akronym: „CIBER“) -Studie, die prospektiv und monozentrisch an der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) durchgeführt wurde. Die vorliegende Studie wurde entsprechend der Erklärung von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg genehmigt (Ethiknummern: 2014-615N-MA).

2.1 Patientenrekrutierung

Die Studie ist als Beobachtungsstudie mit einem „all-comers“ Design konzipiert. Schlussfolgernd wurden für das Gesamtkollektiv alle Patienten, die während ihrer stationären oder ambulanten Behandlung im Krankenhaus routinemäßig eine Echokardiographie erhielten konsekutiv im Zeitraum von Januar bis November 2015 für diese Studie gescreent. Eingeschlossen wurden Patienten in deren echokardiographischer Untersuchung alle Standardeinstellungen optimal dargestellt wurden.

Ausschlusskriterien waren Patienten unter 18 Jahren, und Patienten, die innerhalb der zurückliegenden 48 Stunden eine akute Herzinsuffizienz oder ein ACS erlitten hatten. Darüber hinaus wurden für die statistische Analyse der diastolischen Dysfunktion Patienten mit höhergradigen Herzklappenfehlern (d.h. Schweregrad Grad II und III), eine LVEF unter 50% und eine eingeschränkte longitudinale Rechtsherzfunktion mit einer "Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion"(TAPSE) unter 18 mm ausgeschlossen. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen Studienteilnehmern oder deren gesetzlichen Vertretern eingeholt. Die Studienärzte hatten keinerlei Einfluss auf die medizinische Behandlung der Studienpatienten.

2.2 Klinische Datendokumentation

Zur Beurteilung des klinischen Krankheitszustand wurden alle zur Verfügung stehenden patientenspezifischen Daten pseudonymisiert in einer elektronischen Datenbank (Microsoft Excel) aufgenommen. Hierzu zählten das Alter, Gewicht und Körpergröße, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorerkrankungen, der aktuelle Krankheitszu-

stand, medikamentöse Therapien und alle relevanten Laborergebnisse zum Zeitpunkt der Echokardiographie.

Zu den dokumentierten Vorerkrankungen zählten kardiale Erkrankungen wie Vorhofflimmern (VHF) oder eine koronare Herzerkrankung (KHK). Darüber hinaus wurde das kardiovaskuläre Risikoprofil, sowie eine chronische Niereninsuffizienz, eine COPD oder bekannte Tumorerkrankung dokumentiert. Der aktuelle Krankheitszustand wurde durch die Dokumentation der Dyspnoe-Symptomatik (NYHA-Klassifikation) ausgeführt. Zu den medikamentösen Therapien zählte die Herzinsuffizienzmedikation. Zu den dokumentierten Laborergebnissen zählte die Nieren- und Leberfunktionsparameter, sowie das kleine Blutbild und Entzündungswerte.

2.3 Echokardiographische Standard-Untersuchung

Die Untersuchung wurde von erfahrenen, studienunabhängigen Ärzten anhand der aktuellen Echokardiographie Leitlinien durchgeführt. Zwei Studien-Prüfärzte mit echokardiographischer Expertise führten retrospektiv eine erneute Überprüfung der erhobenen schriftlichen Befunde der abgespeicherten Echokardiographie-Bilder (Quelldaten) durch, um eine möglichst akkurate Datenqualität zu garantieren.

Die Standardebenen bei der Echokardiographie waren die parasternal lange und kurze Achse und die apikalen 2-, 3-, 4-, und 5-Kammerblicke. Für die Bestimmung der Funktion der linken Herzkammer wurde die LVEF nach Simpson biplan gemessen. Diese berechnet den Prozentsatz des Blutvolumens, der während einer Herzaktion ausgeworfen wird in Bezug zum Gesamtvolumen der entsprechenden Herzkammer mittels einer modifizierten Scheibensumptionsmethode. Nach Berechnung der enddiastolischen und endsystolischen Volumina im apikalen 4- und 2-Kammerblick kann anschließend die linksventrikuläre Auswurfraction kalkuliert werden. Zudem wurden die enddiastolischen Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand (LVPW), des linken Ventrikels (LVEDD) und des linksventrikulären Septums (IVSD) bestimmt. Die Beurteilung der Herzklappen erfolgte anhand der Klappenmorphologie und -funktion. Die Evaluation der Klappenfunktion erfolgte wiederum mittels continuous- (CW), pulsed-wave (PW) und farbcodiertem Doppler entsprechend der europäischen Leitlinie [51].

Für die Bestimmung der diastolischen Funktion wurden folgende Parameter herangezogen. Bei bestehendem Sinusrhythmus wurde die Geschwindigkeit der frühdiastolischen, passiven Füllung (E-Welle), und die Geschwindigkeit der spätdiastolischen ak-

tiven Füllung (A-Welle) des linken Ventrikels im PW-Doppler im apikalen 4-Kammerblick gemessen. Zusätzlich wurde während der passiven Füllung des linken Ventrikels im Gewebedoppler die langsamere Exkursion der lateralen und septalen Wand des linken Ventrikels gemittelt bestimmt (gemittelte E'-Welle). Anschließend konnten die Ratio (E/A und E/E') bestimmt werden. Bei supraventrikulären Rhythmusstörungen wurde nur die Ratio E/E' herangezogen. Die Kriterien für die Graduierung der diastolischen Dysfunktion fasst Tabelle 2.1. zusammen.

Tabelle 2.1: Einteilung des Schweregrads der diastolischen Dysfunktion [51, 52]

	Normal	Grad I	Grad II	Grad III
LV-Relaxation	normal	eingeschränkt	eingeschränkt	eingeschränkt
E/A Ratio	≥ 0.8	≤ 0.8	$>0,8 - <2$	≥ 2
durchschnittliche E/E' Ratio	<10	<10	10 - 14	>14
LA-Volumen	normal	normal/ vergrößert	vergrößert	vergrößert
Linksatrialer Druck (LAP)	normal	niedrig/ normal	erhöht	erhöht
Vmax über der TK (m/s)	$<2,8$	$<2,8$	$>2,8$	$> 2,8$

2.4 Blutprobengewinnung und -verarbeitung

Die Probengewinnung erfolgte durch eine peripher venöse Blutentnahme innerhalb von 24 Stunden nach der echokardiographischen Untersuchung. Für die Analysen wurde bei jedem Patienten eine Serum Monovette entnommen und anschließend bei 2.500 g für 10 Minuten bei 20°C zentrifugiert. Das durch Zentrifugation separierte Plasma wurde isoliert und im Anschluss mit flüssigem Stickstoff schockgefrostet und bei -80°C für die spätere Biomarkeranalyse zwischengelagert. Der gesamte Prozess wurde innerhalb von 2 Stunden nach der Blutentnahme durchgeführt.

2.5 Biomarkeranalysen

In der vorliegenden Studie wurden die hochsensitiven Troponine T (hsTnT) und I (hsTnI), NT-proBNP und Kreatinin aus den gewonnenen Proben gemessen. Für die Mes-

sung von hsTnT, NT-proBNP und Kreatinin wurden die Serum-Proben aufgetaut und bei 2500 g für 10 Minuten zentrifugiert. Bei der Analyse von hsTnI wurde die Probe aufgetaut und für 30 Minuten bei 3000 g und 4 °C zentrifugiert.

2.5.1 Bestimmung von hochsensitivem Troponin T

Die hsTnT Messung wurde mit dem Troponin T hs STAT Assay an einem cobas e 602 Gerät (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) durchgeführt. Die ElectroChemilumineszenzImmunoAssay (ECLIA) Methode basiert auf dem Sandwich-Prinzip. Die Plasmaprobe wurde mit einem biotinylierten monoklonalen cTnT-spezifischen Antikörper und einem Rutheniumkomplex markierten monoklonalen cTnT-spezifischen Antikörper vermischt und inkubiert. Dabei entstand ein Sandwich-Komplex. Anschließend wurde der Probe eine Lösung mit Streptavidin beschichteten Mikropartikeln hinzugegeben. Durch eine Wechselwirkung zwischen Streptavidin und Biotin entstand ein weiterer Komplex. Diese Mikropartikel wurden magnetisch an die Elektrode gebunden und die Lösung gewaschen. Durch Anlegen einer Spannung wurde Chemilumineszenz induziert und durch einen Multiplier vervielfacht. Das Ergebnis wurde über eine Kalibrationskurve ermittelt.

Für den angewendeten Test lag die Leerwertgrenze (Limit Of Blank; LoB) bei 3 pg/mL und die ermittelte Nachweisgrenze (Limit Of Detection; LoD) wurde auf 5 pg/mL berechnet. Die Quantifizierungsgrenze (Limit of Quantitation; LoQ) von 13 pg/mL wurde anhand des Ergebnisses aus den Tests der funktionalen Sensitivität bestimmt. Zahlreiche strukturverwandte Peptide (h-Skelettmuskel Troponin T, h-Skelettmuskel Troponin I, h-kardiales Troponin I und humanes Troponin C) zeigten keine signifikanten Interferenzen mit der Elecsys Troponin T hs STAT Test. Die 10%ige Ungenauigkeit lag bei 13 pg/mL. Die 99. Perzentile wurde mit 14 pg/mL beschrieben. In der vorliegenden Studie wurde eine Spannbreite von 3 - 10000 pg/mL dokumentiert [53].

2.5.2 Bestimmung von hochsensitivem Troponin I

Die Bestimmung von hsTnI wurde mit dem STAT High Sensitive Troponin-I Assay am Architect i1000 Messgerät (Abbott, Wiesbaden, Deutschland) durchgeführt. Die Methode beruht auf einem 2-Schritt-Immunoassay. Die Serumproben wurde mit paramagnetischen Partikeln, die mit anti-Troponin I Antikörper beschichtet sind vermischt und anschließend inkubiert. Die Antikörper erkannten das cTnI und banden es. Im 2.

Schritt wurde der Lösung ein Konjugat, bestehend aus Akkrinium markierten anti-Troponin I Antikörpern, hinzugegeben. Die Probe durchlief eine weitere Inkubations- und Waschphase, bevor eine Pre-Trigger- und Triggerlösung hinzugegeben wurde. Die daraus resultierende Chemilumineszenz wurde in relativen Lichteinheiten (RLE) gemessen und war direkt proportional mit der Konzentration von cTnI im Patientenserum.

Die funktionelle Sensitivität wurde durch die Quantifizierungs-, Leerwert- und Nachweisgrenze ausgedrückt. Die LoQ lag bei ≤ 10 pg/mL. Die LoB wurde zwischen 0.7-1.3 pg/mL berechnet und die ermittelte LoD lag zwischen 1.1- 1.9 pg/mL. Kreuzreaktionen mit strukturverwandten Peptiden (Skelett-Troponin I, Troponin C, Troponin T) lag unter ≤ 0.1 % (analytische Spezifität). Interferenzen mit endogen auftretenden Substanzen (Bilirubin, Hämoglobin, Triglyzerin) traten in $\leq 10\%$ der Fälle auf. Die 10%ige Ungenauigkeit lag bei 4.7 pg/mL. Die 99. Perzentile war bei 26.2 pg/mL. Die Spannbreite in der vorliegenden Studie lag zwischen 0 - 50000 pg/mL [54].

2.5.3 Bestimmung von NT-proBNP

Die Bestimmung von NT-proBNP basierte auf dem gleichen Prinzip wie die hsTnT Messung und wurde mit dem proBNP II STAT Assay an einem cobas e 602 Messgerät (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) durchgeführt. Es bestand keine signifikanten Kreuzreaktionen mit strukturähnlichen Molekülen (ANP, BNP, CNP). Die LoD wurde mit 5 pg/mL beschrieben. Der Messbereich von diesem Assay lag bei 5 - 35000 pg/mL [55].

2.5.4 Bestimmung von Serum-Kreatinin

Die Serum-Kreatinin Werte wurden durch einen Kreatinin Jaffe Generation 2 Test an einem cobas c 702 Messgerät (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) gemessen. Bei der Jaffe-Methode wurde das Serum zu einer alkalischen Lösung mit Pikrat dazu gegeben, wobei durch eine kinetische Farbreaktion ein gelb-oranger Farbkomplex entstand. Die Bildungsgeschwindigkeit dieses Komplexes war proportional mit der Kreatininkonzentration im Patientenserum. Der LoB und LoD wurden in diesem Assay auf 0.17 mg/dL bestimmt. Der Messbereich lag zwischen 0.17 - 24.9 mg/dL [56].

2.6 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Software (SPSS Software GmbH, IBM, Armonk, NY) durchgeführt. Ein p-Wert von unter 0.05 (zweiseitig) wurde als statistisch signifikant definiert. Ein p-Wert unter 0.1 (zweiseitig) wurde als statistischer Trend definiert.

Alle kontinuierlichen Variablen wurden zunächst mit dem „Kolmogorov-Smirnov“-Test auf Normalverteilung untersucht. Für die Analyse von Variablen, die der Normalverteilung folgen, diente der Student's t-Test. Als nicht-parametrische Tests wurden bei 2 Gruppen der Mann-Whitney-U-Test und bei mehreren Gruppen der Kruskal Wallis Test angewendet. Die Ergebnisse wurden, in Abhängigkeit von der Werteverteilung mit dem Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall (KI) oder dem Median mit dem Interquartilsbereich (IQR; 25. - 75. Perzentile) angegeben.

Um eine univariable Korrelation zwischen den Biomarker-Plasmakonzentrationen von hsTnT und hsTnI mit klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Parametern zu evaluieren, wurde die Spearman's Rangkorrelation von nicht-parametrischen Daten verwendet. Die univariablen Korrelationen wurden schließlich durch multivariable, lineare Regressionsanalysen gegengeprüft, bei denen jeweils hsTnT und hsTnI die abhängigen Variablen waren. Der Einfluss der unabhängigen Variablen wurde in der Regressionsanalyse durch Rückwärts-Elimination kalkuliert. Die Darstellung der Werteverteilung der Biomarker in Abhängigkeit der Krankheitsstadien wurde mit Boxplot-Graphiken aufgeführt. Um die Fähigkeit von hsTnT, hsTnI und NT-proBNP für die Diskriminierung der diastolischen Dysfunktion Grad III zu überprüfen, wurde eine „Receiver Operating Characteristic“ (ROC) Kurven-Analyse durchgeführt (C-Statistik). Hierbei wurden die jeweiligen „area under the curves“ (AUC), mit Konfidenzintervall und p-Wert angegeben. Vergleiche der AUC untereinander wurden nach der Methode von Hanley und McNeil untersucht[57]. Um den diagnostischen Wert der Biomarker multivariat gegen zu prüfen, wurden logistische multivariable Regressionsmodelle berechnet, bei denen der Zustand der diastolischen Dysfunktion Grad III die abhängige Variable war. Die Biomarker wurden in diesen Modellen dichotomisiert dargestellt. Das heißt, dass der jeweilige Median der Biomarkerkonzentrationen innerhalb der diastolischen Dysfunktion Grad III als Cutoff festgelegt wurde. Weitere unabhängige Variablen waren Kriterien, die mit dem Erkrankungszustand in klinischen Zusammenhang standen.

3 Ergebnisse

Von Januar bis November 2015 wurden insgesamt 214 Patienten prospektiv in die Studie eingeschlossen, die während ihrer Krankenhaus-Behandlung eine routinemäßige echokardiographische Untersuchung erhielten. Für die Sub-Analyse der diastolischen Dysfunktion der vorliegenden Arbeit wurden nach Anwendung der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien davon 70 Patienten und Patientinnen herangezogen.

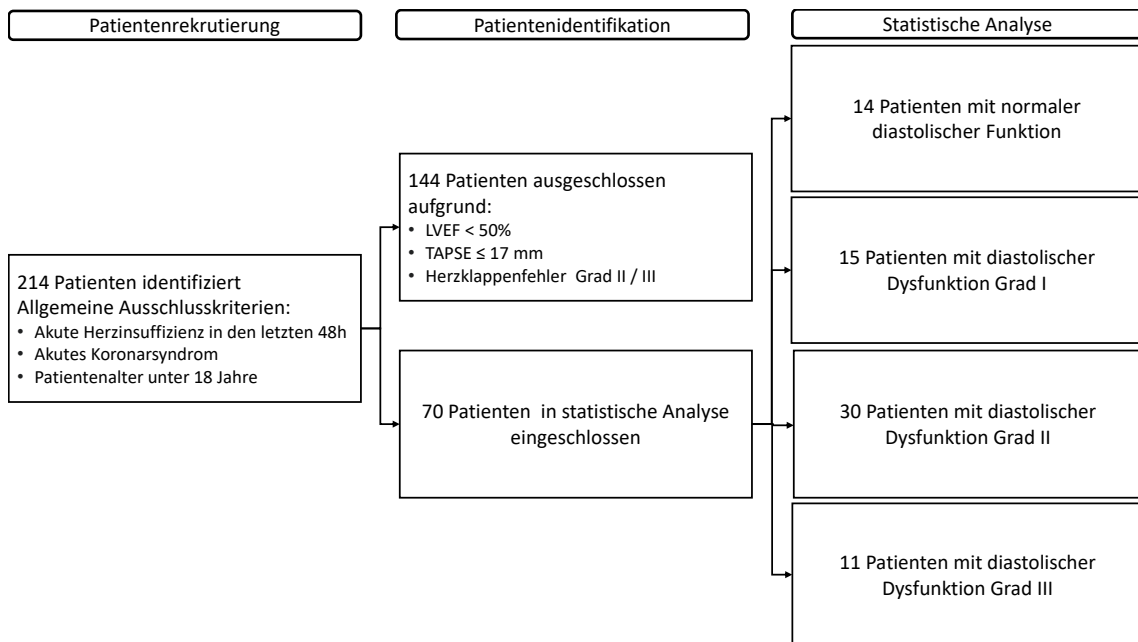


Abbildung 3.1: Flussdiagramm zur Darstellung der Patientenrekrutierung und -Selektion.

3.1 Studienpopulation

Die Auflistung der Basischarakteristiken befindet sich in Tabelle 3.1. Das Durchschnittsalter lag bei 65 Jahren. Die Geschlechterverteilung war ausgewogen mit einem Frauenanteil von 49%. Der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor war die arterielle Hypertonie. Etwa ein Drittel der Patienten litt an einer Hypercholesterinämie oder rauchte. Ein Viertel der Patienten hatten einen BMI ≥ 30 kg/m² und litt an einem Diabetes mellitus. Bei fast allen Patienten war bereits vor Studieneinschluss eine chronische

Herzinsuffizienz diagnostiziert zumeist in den NYHA Stadien I - III. Eine KHK war bei der Hälfte der Patienten vorbekannt, während Vorhofflimmern bei 4 von 10 der Patienten nachweisbar war. 15% der Patienten litten an eine chronische Niereninsuffizienz, jedoch lag die mediane Kreatinin- Konzentration des Gesamtkollektivs im Normalbereich bei 0.93 mg/dL (Interquartalsbereich 0.77 - 1.15 mg/dL). Die Herzinsuffizienz-Medikation war heterogen und beinhaltete Betablocker, ACE-Hemmer, AT1-Blocker und Diuretika.

Tabelle 3.1: Basischarakteristiken der untersuchten Patienten (n = 70)

Variable	Wert
Alter, Durchschnitt (Min - Max)	65 (22 - 97)
<i>Geschlecht, n (%)</i>	
Männlich	36 (51)
Weiblich	34 (49)
<i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)</i>	
Arterielle Hypertonie	56 (80)
Hypercholesterinämie	26 (37)
Positive Familienanamnese	11 (16)
Nikotinabusus	23 (33)
Diabetes mellitus	17 (24)
Adipositas ^a	17 (24)
<i>Laborparameter, Median (IQR^b)</i>	
Kreatinin (mg/dL)	0,93 (0.77 - 1.15)
GFR	70.47 (51.37 - 88.84)
<i>Vorerkrankungen, n (%)</i>	
Chronische Herzinsuffizienz	64 (91)
- NYHA I	36 (51)
- NYHA II	10 (14)
- NYHA III	17 (24)
- NYHA IV	1 (1)
Vorhofflimmern	27 (39)
- Paroxysmal	15 (21)
- Persistierend	9 (13)
- Permanent	3 (4)
KHK	35 (50)
- 1-Gefäßkrankung	4 (6)
- 2-Gefäßkrankung	12 (17)
- 3-Gefäßkrankung	19 (27)
ACS	5 (7)
Chronische Niereninsuffizienz	12 (17)
COPD	8 (11)
Asthma	2 (3)
Krebserkrankung	18 (26)
<i>Herzinsuffizienz-Medikation, n (%)</i>	
Betablocker	43 (61)
ACE-Hemmer / AT1-Blocker	28 (40)
Diuretikum	55 (79)
Aldosteron-Antagonist	5 (7)

^a Adipositas ist definiert als BMI ≥ 30 kg/m², ^b Interquartalsbereich

3.2 Echokardiographische Parameter im Verhältnis zu den Stadien der diastolischen Dysfunktion

Innerhalb des gesamten Patientenkollektivs hatten 20% eine normale diastolische Funktion ($n = 14$). 21% der Patienten litten an einer leichtgradigen, 43% an einer zweitgradigen und 16% an einer diastolischen Dysfunktion Grad III. In Tabelle 3.2 sind diverse zweidimensionale und funktionelle echokardiographische Parameter in Abhängigkeit der Subgruppen dargestellt. Die LVEF war in allen Subgruppen entsprechend der Definition der isolierten diastolischen Dysfunktion mit über 50% erhalten ($p = 0.109$). Darüber hinaus war auch die rechtsventrikuläre Funktion gemessen anhand der longitudinalen Aus- und Einwärts-Bewegung des lateralen Trikuspidalklappen-Annulus (TAPSE) normal mit Werten über 17 mm. Bis auf die Hinterwand (LVPW Spannweite innerhalb aller Stadien von 8 bis auf 14 mm, $p = 0.045$) und das Septum des linken Ventrikels (IVSD Spannweite innerhalb aller Stadien von 9 bis auf 13 mm, $p = 0.065$), die mit sich verschlechternder diastolischer Funktion dicker wurden, sowie Durchmesser (LA-Diameter Spannweite innerhalb aller Stadien von 34 bis auf 47 mm, $p = 0.044$) und Volumen des linken Vorhofs (LA-Volumen Spannweite innerhalb aller Stadien von 11 bis auf 27 mL, $p = 0.002$) waren alle übrigen echokardiographischen Parameter innerhalb der Subgruppen vergleichbar ($p > 0.1$).

Tabelle 3.2: Werteverteilung von echokardiographischen Parametern im Verhältnis zu den Stadien der diastolischen Dysfunktion

	Normale diastolische Funktion (n = 14)	Diast. Dysf. Grad I (n = 15)	Diast. Dysf. Grad II (n = 30)	Diast. Dysf. Grad III (n = 11)	p-Wert
LVEF (%)	61.00 56.00-65.00	58.00 57.00-62.00	62.00 56.00-67.00	56.00 54.00-58.00	0.109
LVEDD (mm)	45.00 42.00-46.00	44.00 43.00-48.00	46.00 40.00-50.00	50.00 45.00-58.00	0.112
LVESD (mm)	30.00 26.00-32.00	29.00 27.00-35.00	28.00 27.00-32.00	31.00 28.00-37.00	0.39
LVPW (mm)	10.00 8.00-11.00	10.00 9.00-12.00	11.00 10.00-12.00	12.00 11.00-14.00	0.045
IVSD (mm)	11.00 9.00-12.00	11.00 10.00-12.00	12.00 10.00-13.00	13.00 12.00-13.00	0.065
RA-Diameter (mm)	35.00 31.00-40.00	37.00 35.00-38.00	35.00 32.00-40.00	36.00 34.00-41.00	0.911
RA-Volumen (mL)	13.00 11.00-16.00	15.00 13.00-16.00	14.00 12.00-15.00	17.00 14.00-18.00	0.172
LA-Diameter (mm)	35.00 34.00-38.00	40.00 36.00-45.00	39.00 35.00-41.00	43.00 40.00-47.00	0.044
LA-Volumen (mL)	15.00 11.00-17.00	17.00 16.00-18.00	17.00 15.00-20.00	24.00 20.00-27.00	0.002
RV-Volumen (mL)	34.00 25.00-43.00	40.00 31.00-40.00	37.00 29.00-52.00	38.00 26.00-53.00	0.634
LV-Volumen (mL)	114.00 89.00-130.00	149.00 99.00-170.00	111.00 90.00-137.00	128.00 92.00-176.00	0.218
Aorta (mm)	28.00 26.00-31.00	28.00 26.00-38.00	30.00 27.00-33.00	31.00 29.00-32.00	0.466
TAPSE (mm)	22.00 21.00-25.00	21.00 19.00-23.00	23.00 21.00-26.00	20.00 19.00-28.00	0.41
E/A	1.20 1.10-1.50	0.80 0.60-0.90	0.80 0.70-1.10	0.90 0.80-1.30	0.0001
E' med	0.10 (0.09 - 0.13)	0.07 (0.05 - 0.08)	0.06 (0.05 - 0.08)	0.04 (0.04 - 0.06)	0.002
E' lat	0.10 (0.08 - 0.13)	0.09 (0.07 - 0.11)	0.08 (0.06 - 0.09)	0.05 (0.05 - 0.06)	0.009
E/E'	6.00 4.00-7.00	7.00 6.00-8.00	11.00 10.00-12.00	18.00 16.00-26.00	0.0001
DT (ms)	214 164-237	243 187-299	240 205-296	236 192-373	0.119

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LVESD linksventrikulärer endsystolischer Diameter; LVPW, linksventrikuläre Hinterwand; IVSD, interventrikulärer Septumdurchmesser; RA, rechtes Atrium; LA, linkes Atrium; RV, rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalringebene; E / A, Verhältnis der frühen (E) zu späten (A) ventrikulären Füllgeschwindigkeiten; E / E', Verhältnis der Geschwindigkeit des Mitraleinstroms (E) zum Gewebedoppler (E'); DT, Dezelerationszeit

Daten werden als Median mit Interquartilbereichen (IQR) dargestellt

Fettgedruckte Werte zeigen statistisch signifikante p-Werte an (p kleiner 0,05)

3.3 Werteverteilung der Biomarker hsTnT, hsTnl und NT-proBNP im Verhältnis zu den Stadien der diastolischen Dysfunktion

Wie in Abbildung 3.2 dargestellt, konnte ein statistischer Trend für einen Anstieg der hsTnT-Werte entlang der zunehmenden Einschränkung der diastolischen Dysfunktion abgebildet werden ($p = 0.058$). Die Werteverteilungen waren wie folgt: Normale diastolische Funktion (Median 6.00 pg/mL; 25.-75. Perzentile 3.00 - 26.00 pg/mL), diastolische Dysfunktion Grad I (Median 11.00 pg/mL; 25.-75. Perzentile 6.00 - 38.00 pg/mL), diastolische Dysfunktion Grad II (Median 11.00 pg/mL; 25.-75. Perzentile 6.75 - 20.75 pg/mL), diastolische Dysfunktion Grad III (Median 28.00 pg/mL; 25.-75. Perzentile 12.00 - 95.00 pg/mL). Für hsTnl zeigte sich lediglich ein numerischer Anstieg der Werteverteilungen innerhalb der Subgruppen von normaler zur höchstgradigen diastolischen Dysfunktion (siehe Abbildung 3.3). Folgende Werteverteilungen lagen vor: Normale diastolische Funktion (Median 6.80 pg/mL; 25.-75. Perzentile 2.20 - 28.60 pg/mL), diastolische Dysfunktion Grad I (Median 8.30 pg/mL; 25.-75. Perzentile 3.50 - 57.10 pg/mL), diastolische Dysfunktion Grad II (Median 10.10 pg/mL; 25.-75. Perzentile 5.10 - 36.60 pg/mL), diastolische Dysfunktion Grad III (Median 24.70 pg/mL; 25.-75. Perzentile 7.00 - 71.30 pg/mL). Für den Referenzbiomarker NT-proBNP konnte demgegenüber ein signifikanter Anstieg entlang der zunehmenden Einschränkung der diastolischen Dysfunktion abgebildet werden ($p = 0.021$) (siehe Abbildung 3.4). Folgende Werteverteilungen lagen vor: Normale diastolische Dysfunktion (Median 138.20 pg/mL; 25.-75. Perzentile 39.31 - 630.85 pg/mL), diastolische Dysfunktion Grad I (Median 140.00 pg/mL; 25.-75. Perzentile 59.81 - 587.60 pg/mL), diastolische Dysfunktion Grad II (Median 168.35 pg/mL; 25.-75. Perzentile 67.90 - 497.33 pg/mL), diastolische Dysfunktion Grad III (Median 632.00 pg/mL; 25.-75. Perzentile 298.70 - 1350.00 pg/mL).

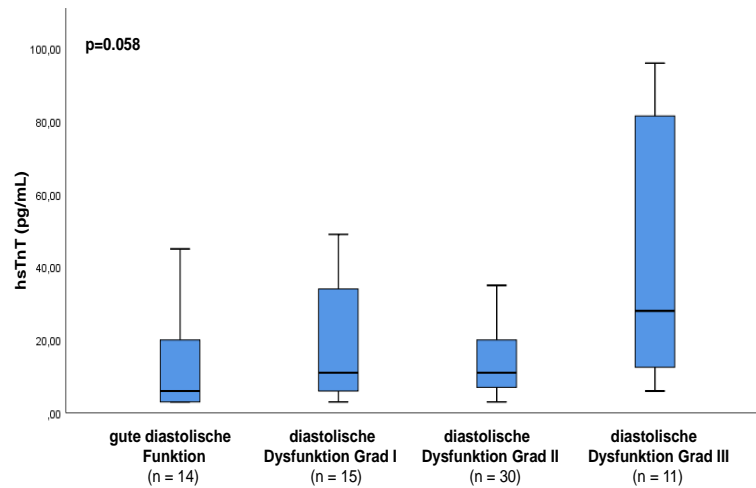


Abbildung 3.2: Verteilung der Serumspiegel von hsTnT in den verschiedenen Stadien der diastolischen Dysfunktion. Darstellung als Boxplot-Graphik, bei der die breiten Querbalken die Mediane, die Boxen die 25. - 75. Perzentilen und die kurzen Querstriche die 5. - 95. Perzentilen abbilden.

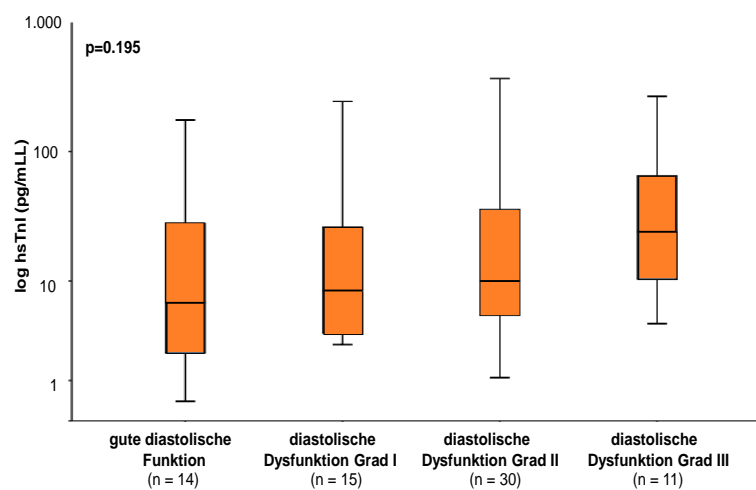


Abbildung 3.3: Verteilung der Serumspiegel von hsTnI in den verschiedenen Stadien der diastolischen Dysfunktion. Darstellung als Boxplot-Graphik, bei der die breiten Querbalken die Mediane, die Boxen die 25. - 75. Perzentilen und die kurzen Querstriche die 5. - 95. Perzentilen abbilden.

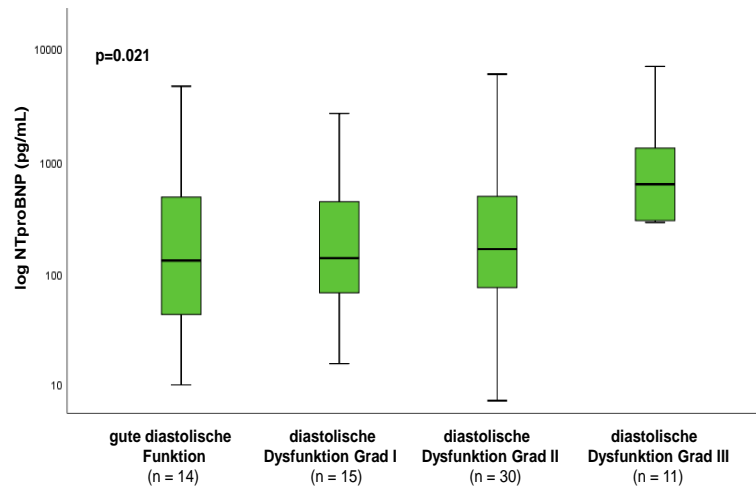


Abbildung 3.4: Verteilung der Serumspiegel von NT-proBNP in den verschiedenen Stadien der diastolischen Dysfunktion. Darstellung als Boxplot-Graphik, bei der die breiten Querbalken die Mediane, die Boxen die 25. - 75. Perzentilen und die kurzen Querstriche die 5. - 95. Perzentilen abbilden.

3.4 Univariable Korrelation zwischen hsTnT mit klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Parametern

Um mögliche Zusammenhänge zwischen hsTnT mit klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Parametern sowohl im Gesamtkollektiv als auch innerhalb der Subgruppen der diastolischen Dysfunktion zu überprüfen, wurden zunächst univariable Korrelationsanalysen durchgeführt. Diese sind in Tabelle 3.3 dargestellt. HsTnT Werte korrelierte hierbei in der Gesamtkohorte signifikant mit dem Lebensalter der Patienten ($r = 0.413$; $p = 0.0001$). Darüber hinaus zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen hsTnT und laborchemischen Parametern, wie mit dem Serum-Kreatinin ($r = 0.534$; $p = 0.0001$), der LDH ($r = 0.591$; $p = 0.0001$), γ GT ($r = 0.371$; $p = 0.017$) und dem CRP ($r = 0.255$; $p = 0.039$). Schließlich korrelierte hsTnT univariat signifikant mit dem linksventrikulären endsystolischen Diameter ($r = 0.343$; $p = 0.004$), der Hinterwand des linken Ventrikels ($r = 0.358$; $p = 0.002$), dem interventrikulären Septum ($r = 0.455$; $p = 0.0001$), sowie dem Durchmesser ($r = 0.348$; $p = 0.003$) und dem Volumen des linken Vorhofs ($r = 0.436$; $p = 0.0001$). Die entsprechenden Korrelationen waren innerhalb der Subgruppen der diastolischen Funktion nur noch sporadisch und inkonsistent nachweisbar. Interessanter Weise korrelierte hsTnT univariat nicht mit einzelnen Funktionsparametern der diastolischen Dysfunktion, wie etwa E/A, E/E' oder der Dezelerationszeit ($p > 0.05$).

Tabelle 3.3: Univariable Korrelationen zwischen hsTnT mit klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Parametern

	Gesamt (n = 70)		Normale diast. Funktion (n = 14)		Diast. Dysfkt. Grad I (n = 15)		Diast. Dysfkt. Grad II (n = 30)		Diast. Dysfkt. Grad III (n = 11)	
	r	p- Wert	r	p- Wert	r	p- Wert	r	p- Wert	r	p- Wert
Alter	0.413	0.0001	0.302	0.294	0.160	0.569	0.390	0.033	0.209	0.537
Kreatinin	0.534	0.0001	0.252	0.385	0.427	0.128	0.558	0.002	0.251	0.457
LDH	0.591	0.0001	0.714	0.111	0.368	0.330	0.436	0.055	0.900	0.037
yGT	0.371	0.017	0.298	0.008	-0.085	0.828	0.377	0.092	0.300	0.624
D-Dimer	0.314	0.154	-	-	0.450	0.310	-0.046	0.893	1.000	-
CRP	0.255	0.039	0.099	0.736	0.557	0.038	0.100	0.621	0.554	0.077
Cholesterin	-0.268	0.094	0.829	0.042	-0.787	0.012	-0.228	0.321	0.400	0.600
NTproBNP	0.645	0.0001	0.452	0.104	0.815	0.0001	0.619	0.0001	0.717	0.011
LVEF	-0.180	0.137	0.199	0.494	-0.383	0.159	-0.129	0.498	-0.414	0.206
LVEDD	0.306	0.100	0.009	0.976	0.297	0.283	0.344	0.063	0.233	0.491
LVESD	0.343	0.004	0.236	0.417	0.245	0.399	0.451	0.012	0.087	0.800
LVPW	0.358	0.002	0.403	0.153	-0.016	0.954	0.505	0.004	0.070	0.838
IVSD	0.455	0.0001	0.418	0.137	0.050	0.860	0.605	0.0001	0.207	0.543
RA-Diam.	0.195	0.109	0.068	0.818	0.292	0.290	0.178	0.356	0.398	0.225
LA-Diam.	0.348	0.003	0.008	0.979	0.275	0.321	0.366	0.047	0.307	0.359
LA-Vol.	0.436	0.0001	0.223	0.444	0.149	0.626	0.522	0.006	0.455	0.257
RV-Vol.	0.177	0.142	0.251	0.386	-0.313	0.256	0.346	0.061	0.255	0.450
LV-Vol.	-0.012	0.921	0.135	0.645	-0.179	0.523	-0.090	0.636	-0.200	0.555
TAPSE	-0.164	0.176	-0.149	0.610	-0.183	0.513	-0.126	0.506	-0.352	0.289
Aorta	0.154	0.210	0.520	0.083	-0.208	0.458	0.081	0.672	-0.179	0.598
E/A	-0.120	0.334	-0.090	0.769	-0.210	0.452	-0.205	0.287	0.188	0.603
E/E'	0.233	0.078	0.196	0.673	0.186	0.584	-0.066	0.730	0.109	0.763
DT	-0.00	0.954	0.059	0.843	-0.357	0.210	0.139	0.471	-0.150	0.700

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LVESD linksventrikulärer endsystolischer Diameter; LVPW, linksventrikuläre Hinterwand; IVSD, interventrikulärer Septumdurchmesser; RA, rechtes Atrium; LA, linkes Atrium; RV, rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalringebene; E / A, Verhältnis der frühen (E) zu späten (A) ventrikulären Füllgeschwindigkeiten; E / E', Verhältnis der Geschwindigkeit des Mitraleinstroms (E) zum Gewebedoppler (E'); DT, Verzögerungszeit; LDH, Laktatdehydrogenase; y-GT, y-Glutamyltransferase ; CRP, C-reaktives Protein
Fettgedruckte Werte zeigen statistisch signifikante p-Werte an (p kleiner 0.05)

3.5 Univariable Korrelation zwischen hsTnI mit klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Parametern

Um mögliche Zusammenhänge zwischen hsTnI mit klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Parametern sowohl im Gesamtkollektiv als auch innerhalb der Subgruppen der diastolischen Dysfunktion zu überprüfen, wurden zunächst univariable Korrelationsanalysen durchgeführt. Diese sind in Tabelle 3.4 dargestellt. HsTnI-Konzentrationen korrelierten im Gesamtkollektiv signifikant mit dem Serum-Kreatinin ($r = 0.415$; $p = 0.0001$) und dem Referenzbiomarker NT-proBNP ($r = 0.373$; $p = 0.001$). Zusätzlich korrelierte HsTnI univariat mit dem Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand ($r = 0.294$; $p = 0.013$) und dem interventrikulären Septum ($r = 0.412$; $p = 0.0001$). Die entsprechenden Korrelationen waren innerhalb der Subgruppen der diastolischen Funktion nur noch sporadisch und inkonsistent nachweisbar. In der Analyse mit hsTnI zeigten sich ebenfalls keine signifikante Korrelation mit einzelnen Funktionsparametern der diastolischen Dysfunktion, wie E/A, E/E' oder der Dezelerationszeit ($p > 0.05$).

Tabelle 3.4: Univariable Korrelationen zwischen hsTnI mit klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Parametern

	Gesamt (n = 70)		Normale diast. Funktion (n = 14)		Diast. Dysfkt. Grad I (n = 15)		Diast. Dysfkt. Grad II (n = 30)		Diast. Dysfkt. Grad III (n = 11)	
	r	p- Wert	r	p- Wert	r	p- Wert	r	p- Wert	r	p- Wert
Alter	0.218	0.069	0.163	0.578	-0.061	0.829	0.152	0.421	0.354	0.298
Kreatinin	0.415	0.0001	0.270	0.350	0.393	0.165	0.415	0.025	-0.141	0.679
LDH	0.296	0.063	0.714	0.111	0.033	0.932	0.179	0.450	0.800	0.104
yGT	0.089	0.580	0.371	0.468	-0.237	0.539	0.085	0.714	-0.100	0.873
D-Dimer	-0.003	0.991	-	-	-0.027	0.954	0.000	1.000	1.000	-
CRP	0.122	0.328	-0.160	0.586	0.222	0.445	0.191	0.340	0.130	0.703
Cholesterin	0.094	0.565	0.829	0.042	-0.400	0.286	0.016	0.944	0.000	1.000
NTproBNP	0.373	0.001	0.420	0.135	0.440	0.101	0.273	0.145	0.727	0.011
LVEF	-0.124	0.307	0.119	0.684	-0.463	0.082	-0.023	0.905	0.014	0.968
LVEDD	0.107	0.377	0.042	0.887	0.130	0.644	-0.019	0.919	-0.219	0.517
LVESD	0.133	0.278	0.150	0.608	-0.037	0.901	0.131	0.489	0.179	0.640
LVPW	0.294	0.013	0.038	0.898	0.094	0.739	0.358	0.052	0.243	0.472
IVSD	0.412	0.0001	0.198	0.497	0.415	0.124	0.306	0.100	0.348	0.295
RA-Diam.	0.149	0.220	0.234	0.420	0.123	0.662	0.156	0.419	0.137	0.687
LA-Diam.	0.156	0.198	-0.115	0.695	0.139	0.621	0.102	0.590	0.215	0.525
LA-Vol.	0.061	0.640	-0.033	0.911	0.237	0.435	-0.232	0.254	0.192	0.649
RV-Vol.	-0.125	0.302	-0.035	0.905	-0.647	0.009	-0.021	0.911	-0.155	0.650
LV-Vol	-0.060	0.621	0.229	0.431	-0.090	0.749	-0.147	0.438	-0.218	0.519
TAPSE	0.009	0.942	0.060	0.838	-0.141	0.617	0.277	0.138	-0.583	0.060
Aorta	0.168	0.171	0.236	0.460	0.169	0.547	0.124	0.514	0.046	0.893
E/A	-0.108	0.386	0.398	0.178	-0.045	0.874	-0.213	0.268	-0.212	0.556
E/E'	0.134	0.317	0.543	0.208	-0.053	0.876	0.089	0.639	-0.207	0.567
DT	0.050	0.692	0.033	0.911	-0.238	0.413	0.086	0.655	0.133	0.732

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LVESD linksventrikulärer endsystolischer Diameter; LVPW, linksventrikuläre Hinterwand; IVSD, interventrikulärer Septumdurchmesser; RA, rechtes Atrium; LA, linkes Atrium; RV, rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalringebene; E / A, Verhältnis der frühen (E) zu späten (A) ventrikulären Füllgeschwindigkeiten; E / E', Verhältnis der Geschwindigkeit des Mitraleinstroms (E) zum Gewebedoppler (E'); DT, Verzögerungszeit; LDH, Laktatdehydrogenase; y-GT, y-Glutamyltransferase ; CRP, C-reaktives Protein
Fettgedruckte Werte zeigen statistisch signifikante p-Werte an (p kleiner 0.05)

3.6 Einfluss klinischer Parameter inklusive der diastolischen Dysfunktion auf hsTnT

Im Folgenden wurde überprüft, welche klinischen Einschlussfaktoren neben der diastolischen Dysfunktion Grad III die hsTnT Werte signifikant beeinflussen. Durch ein multivariablen lineares Regressionsmodell konnte gezeigt werden, dass die diastolische Dysfunktion Grad III als einzige klinische Variable signifikant mit den hsTnT Messwerten assoziiert war ($T = 2.450$; $p = 0.017$). Dem gegenüber verblieben die klinischen Variablen Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Serum-Kreatinin und die KHK ohne signifikanten Einfluss auf die hsTnT Werte ($p > 0.05$). Dieses lineare Regressions-Modell ist in Tabelle 3.5 dargestellt.

Tabelle 3.5: Multivariable lineare Regression zur Überprüfung des Einflusses von klinischen Parametern auf hsTnT im Gesamtkollektiv

Parameter	Beta ^a	B ^b	Standardfehler	T	p-Werte
Diastolische Dysfunktion Grad III	0.285	0.065	0.026	2.450	0.017
Alter	0.063	0.000	0.001	0.516	0.608
Geschlecht	-0.060	-0.010	0.200	-0.502	0.617
Koronare Herzerkrankung	-0.024	-0.002	0.008	-0.203	0.839
Arterieller Hypertonus	0.031	0.006	0.027	0.235	0.815
Kreatinin	0.23	0.003	0.019	0.175	0.862

Fettgedruckte Werte zeigen statistisch signifikante p-Werte an (p kleiner 0,05)

^a Standardkoeffizient

^b Regressionskoeffizient

3.7 Einfluss klinischer Parameter inklusive der diastolischen Dysfunktion auf hsTnI

Das multivariable lineare Regressions-Modell mit klinischen Einflussfaktoren auf die hsTnI-Konzentration ist in Tabelle 3.6 dargestellt. Nach multivariabler Adjustierung mit dem Patientenalter, Geschlecht, Nierenfunktion anhand des Serum-Kreatinins und der KHK, hatte auch die diastolische Dysfunktion Grad III keinen verbleibenden signifikanten Einfluss auf die hsTnI-Messwerte (diastolische Dysfunktion Grad III: $T = -0.791$; $p = 0.438$; alle übrigen Parameter $p > 0.05$).

Tabelle 3.6: Multivariable lineare Regression zur Überprüfung des Einflusses von klinischen Parametern auf hsTnI im Gesamtkollektiv

Parameter	Beta ^a	B ^b	Standardfehler	T	p-Werte
Diastolische Dysfunktion Grad III	-0.163	-20.495	25.917	-0.791	0.438
Alter	-0.026	-0.071	0.923	-0.077	0.940
Geschlecht	-0.167	-20.820	25.508	-0.816	0.423
Koronare Herzerkrankung	-0.242	-12.600	10.519	-1.198	0.243
Arterieller Hypertonus	0.119	17.336	37.982	0.456	0.653
Kreatinin	-0.066	-12.046	51.201	-0.235	0.817

Fettgedruckte Werte zeigen statistisch signifikante p-Werte an (p kleiner 0.05)

^a Standardkoeffizient

^b Regressionskoeffizient

3.8 Diagnostische Wertigkeit von hsTnT, hsTnI und NT-proBNP für die Diskriminierung der diastolischen Dysfunktion

Um die diagnostische Wertigkeit von hsTnT, hsTnI und NT-proBNP für die Diskriminierung der diastolischen diastolischen Dysfunktion Grad III zu überprüfen, wurden ROC-Analysen durchgeführt. Wie in Abbildung 3.5 dargestellt, konnte gezeigt werden, dass hsTnT mit einer AUC von 0.737 die diastolische Dysfunktion Grad III signifikant diskriminieren konnte ($p = 0.013$). Im Vergleich dazu ist die AUC von NT-proBNP hierfür etwas größer (AUC 0.798; $p = 0.002$). Nach Kombination von hsTnT mit NT-proBNP ergab sich eine größere Diskriminierung mit einer AUC von 0.767 als für hsTnT alleine. Die kombinierte ROC-Kurve war jedoch geringer als die des NT-proBNP alleine (AUC 0.767; $p = 0.005$).

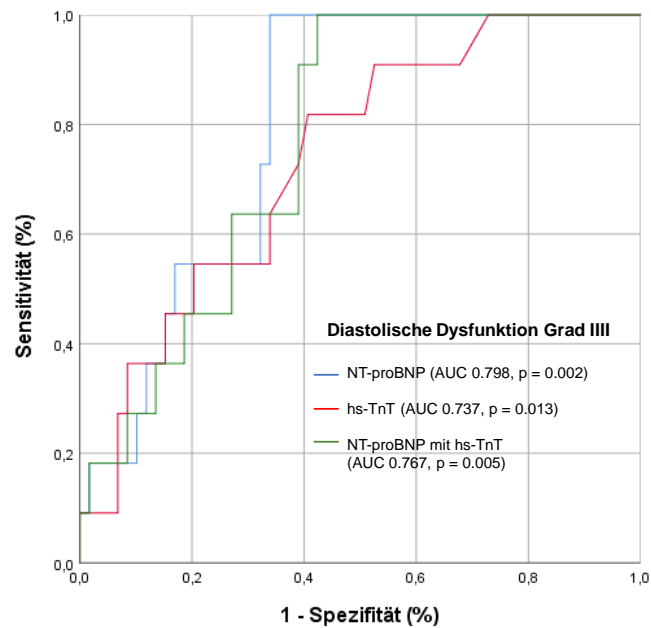


Abbildung 3.5: Receiver-operating characteristic curve (ROC) Analysen von hsTnT, NT-proBNP und deren Kombination zur Diskriminierung der diastolischen Dysfunktion Grad III

Wie in Abbildung 3.6 dargestellt konnte gezeigt werden, dass auch hsTnI mit einer AUC von 0.667 die diastolische Dysfunktion Grad III mit einem statistischen Trend diskriminieren konnte ($p = 0.080$). Nach Kombination von hsTnI mit NT-proBNP ergab sich mit einer AUC von 0.789 eine größere Diskriminierung als für hsTnI alleine. Die kombinierte ROC-Kurve war jedoch geringer als die des NT-proBNP alleine. (AUC 0.798; $p = 0.002$).

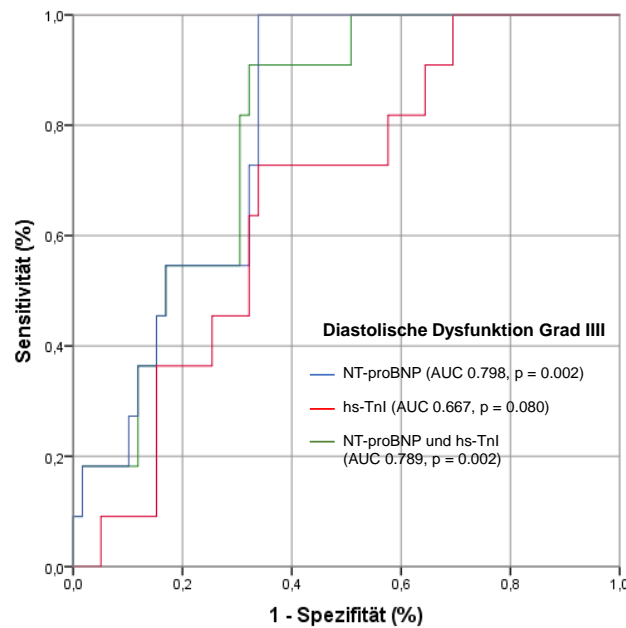


Abbildung 3.6: Receiver-operating characteristic curve (ROC) Analysen von hsTnI, NT-proBNP und deren Kombination zur Diskriminierung der diastolischen Dysfunktion Grad III

3.9 Multivariable Regressionsanalyse zur Prädiktion der diastolischen Dysfunktion mittels hsTnT

Abschließend wurde überprüft, ob sich die univariabel nachweisbare Diskriminierungsfähigkeit von hsTnT auch multivariabel nachweisen lässt. Dafür wurde ein multivariables binär logistisches Regressionsmodell entwickelt mit der diastolischen Dysfunktion Grad III als abhängige Variable. Zu den unabhängigen Variablen zählten hsTnT-Werte über 28 pg/mL, NT-proBNP-Werte über 632 pg/mL, die Kreatinin-Konzentration, das Geschlecht und ein vergrößerter LA-Diameter über 45 mm. Nach rückwärtsgerichteter Analyse mit schrittweiser Elimination verblieben Patienten mit hsTnT Messwerten über 28 pg/mL allein mit der diastolischen Dysfunktion Grad III assoziiert. Patienten mit derartig erhöhten hsTnT Werten waren mit einem 4.7 fach erhöhten Risiko assoziiert an einer diastolischen Dysfunktion Grad III zu leiden (Odds Ratio 4.70; 95% Konfidenzintervall 1.224 - 18.049; p = 0.024) (s. Tabelle 3.7). Interessanter Weise konnte der Referenzbiomarker NT-proBNP sich in diesem Modell nicht mehr signifikant durchsetzen.

Tabelle 3.7: Multivariable binäre logistische Regressionsanalyse zur Prädiktion des Vorhandenseins einer diastolischen Dysfunktion Grad III durch hsTnT und klinische Parameter

	Adjustierte Odds Ratio	95%KI^a	Adjustierter p-Wert
hsTnT (≥ 28 pg/mL)	4.700	1.224 - 18.049	0.024
NT-proBNP (≥ 632 pg/mL)	1.442	0.237 - 8.763	0.691
Geschlecht ^b	1.049	0.263 - 4.194	0.946
Kreatinin-Konzentration	1.075	0.348 - 3.322	0.900
LA-Diameter (> 45 mm)	2.586	0.643 - 10.400	0.181

Fettgedruckte Werte zeigen statistisch signifikante p-Werte an (p kleiner 0,05),
^a KI, Konfidenzintervall,
^b Eine Odds Ratio > 1 indiziert eine Assoziation von Männer mit einer diast. Dysfunktion Grad III

3.10 Multivariable Regressionanalyse zur Prädiktion der diastolischen Dysfunktion mittels hsTnI

Entsprechend wurde überprüft, ob sich die univariabel nachweisbare Diskriminierungsfähigkeit von hsTnI auch multivariabel nachweisen lassen konnte. Dafür wurde ein multivariables binär logistisches Regressionsmodell entwickelt mit der diastolischen Dysfunktion Grad III als abhängige Variable. Zu den unabhängigen Variablen zählten hsTnI-Werte über 24.7 pg/mL, NT-proBNP-Werte über 632 pg/mL, die Kreatinin-Konzentrationen, das Geschlecht und ein vergrößerter LA-Diameter über 45 mm. Nach rückwärtsgerichteter Analyse mit schrittweiser Elimination konnte keine signifikante Assoziation von hsTnI mit der diastolischen Dysfunktion Grad III nachgewiesen werden ($p > 0.05$). Allerdings waren Patienten mit einem erhöhten NT-proBNP-Wert über 632 pg/mL mit einem vierfach erhöhten Risiko assoziiert an der diastolischen Dysfunktion Grad III zu leiden (OR = 4.08; 95% Konfidenzintervall 1.040 - 16.035; $p = 0.044$). Die übrigen klinischen Variablen bestehend aus Geschlecht, dem vergrößerten linken Vorhof oder dem Serum-Kreatinin verblieben ohne signifikante Assoziation mit der diastolischen Dysfunktion Grad III (siehe Tabelle 3.8).

Tabelle 3.8: Multivariable binäre logistische Regressionsanalyse zur Prädiktion des Vorhandenseins einer diastolischen Dysfunktion Grad III durch hsTnI und klinische Parameter

	Adjustierte Odds Ratio	95%KI^a	Adjustierter p-Wert
hsTnI (≥ 24.7 pg/mL)	1.949	0.477 - 7.970	0.353
NT-proBNP (≥ 632 pg/mL)	4.083	1.040 - 16.035	0.044
Geschlecht ^b	1.020	0.255 - 4.079	0.978
Kreatinin-Konzentration	1.343	0.427 - 4.222	0.614
LA-Diameter (> 45 mm)	2.233	0.526 - 9.489	0.276

Fettgedruckte Werte zeigen statistisch signifikante p-Werte an (p kleiner 0,05),

^a KI, Konfidenzintervall,

^b Eine Odds Ratio > 1 indiziert eine Assoziation von Männer mit einer diast. Dysfunktion Grad III

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Zusammenhang zwischen hochsensitiven Troponinen, also dem hsTnT und hsTnI, und dem Vorhandensein der diastolischen Dysfunktion. Sie ist eine Substudie der monozentrischen, prospektiven „CIBER“ - Studie.

Für diese Analyse wurden insgesamt 70 kardiopulmonal stabile Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen, die im Rahmen ihrer klinischen Routine-Diagnostik eine standardisierte, transthorakale Echokardiographie-Untersuchung erhalten haben, konsekutiv eingeschlossen. Innerhalb von 24 Stunden zum Zeitpunkt der Echokardiographie-Untersuchung wurden allen Studienpatienten eine peripher-venöse Blutprobe entnommen. Nach standardisierter Proben-Verarbeitung wurden die Biomarker hsTnT (Troponin T hs STAT Assay der Firma Roche®) und hsTnI (STAT High Sensitive Troponin-I Assay der Firma Abbot®), sowie der Referenz-Biomarker NT-proBNP (proBNP II STAT Assay der Firma Roche®) mit etablierten Assays standardisiert gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass die hochsensitiven Troponine mit zunehmenden Stadien der diastolischen Dysfunktion anstiegen. Dieser Zusammenhang war insbesondere für das hsTnT signifikant nachweisbar. Auch die NT-proBNP-Werte stiegen im Zuge der diastolischen Dysfunktion signifikant an. Beide hochsensitiven Troponine zeigten bereits univariabel Korrelationen mit der Nierenfunktion, den Wandstärken der Hinterwand und des Septums der linken Herzkammer, sowie mit dem Referenz-Biomarker NT-proBNP. Nach multivariabler Adjustierung war die schwerste Form der diastolischen Dysfunktion - Grad III - weiterhin mit dem hsTnT signifikant assoziiert. Beide hochsensitiven Troponine waren in der Lage, das Vorhandensein der diastolischen Dysfunktion Grad III vergleichbar zum NT-proBNP zu diskriminieren. Patienten mit einem hsTnT Wert von mehr als 28 pg/ml waren mit einem 4.7-fach erhöhten Risiko assoziiert an einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion zu leiden. Im Gegensatz dazu stellte sich heraus, dass Patienten mit einem NT-proBNP-Wert über 632 pg/ml mit einem 4-fach erhöhten Risiko behaftet waren an einer diastolischen Dysfunktion Grad III zu leiden, während sich das hsTnI gegenüber NT-proBNP hierfür nicht durchsetzen konnte. Die erzielten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit über den differential-diagnostischen Wert von hsTnT, hsTnI und NT-proBNP für die Diagnose der diastolischen Dysfunktion können als zuverlässig interpretiert werden, da Patienten mit anderen wesentlichen

Einflussfaktoren auf die Biomarker, wie etwa Patienten mit akuter oder systolischer Herzinsuffizienz, sowie fortgeschrittener Rechtsherzinsuffizienz, und Patienten mit höhergradigen Herzklappenfehlern von der Analyse ausgeschlossen wurden.

Die vorliegende Arbeit liefert damit neuartige Erkenntnisse über das differential-diagnostische Potential der hochsensitiven Troponine im Vergleich zum etablierten Herzinsuffizienz-Biomarker NT-proBNP im Hinblick auf das Vorliegen der diastolischen Dysfunktion. Neben der standardisierten transthorakalen Echokardiographie sind weitere diagnostische Verfahren für die Erkennung der diastolischen Dysfunktion kaum vorhanden und deshalb dringend notwendig. Durch die Implementierung von hochsensitiven Troponinen in die klinische Routine-Diagnostik von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil könnten diese Biomarker gerade in Kombination mit NT-proBNP geeignete Screening-Tools darstellen, um die diastolische Dysfunktion als Frühform der chronischen Herzinsuffizienz rechtzeitig zu erkennen.

Damit komplementiert die vorliegende Arbeit eine der wesentlichen Hauptforderungen der ESC, die explizit neue Screening-Methoden für die Diagnostik der HFpEF in ihren Leitlinien einforderte [7]. Insgesamt leidet jeder sechste Mensch über 65 Jahren, der an zunehmender Kurzatmigkeit oder Einschränkung seiner kardiopulmonalen Belastbarkeit leidet, an einer bisher unerkannten, noch meist diastolischen Herzinsuffizienz [7]. Die Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten unterscheiden sich bei Patienten mit diastolischer im Vergleich zur systolischen Herzinsuffizienz nicht wesentlich [58]. Trotz verschiedener Ansatzpunkte herrscht weiterhin ein unzureichendes Verständnis der pathophysiologischen Prozesse zur Entstehung der diastolischen Herzinsuffizienz [58, 59]. Demgegenüber könnte durch eine frühzeitige Erkennung dieser Erkrankung eine Verbesserung der Lebensqualität, sowie Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalitäts- und Hospitalisierungsraten erreicht werden [7]. In den nachfolgenden Abschnitten werden die Ergebnisse dieser Studie genau erläutert und zu der aktuellen Datenlage kontextualisiert.

4.1 Epidemiologie und klinische Relevanz der diastolischen Herzinsuffizienz

In den Leitlinien der ESC aus dem Jahr 2016 wurde ausgeführt, dass bei einer diastolischen Herzinsuffizienz das durchschnittliche Lebensalter bei etwa 65 Jahren liegt und Frauen häufiger betroffen sind als Männer. Zusätzlich liegt häufig eine

medizinische Vorgeschichte mit arterieller Hypertonie und Vorhofflimmern vor. Die Stadieneinteilung erfolgt entsprechend der systolischen Herzinsuffizienz anhand der Symptomatik durch die NYHA Funktions-Klassifikation. Diese beruht auf der Beschwerde-Symptomatik der Patienten, wobei sich asymptotische Patienten im NYHA Stadium I befinden [7, 60].

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis. Das Durchschnittsalter lag literaturkonform bei 65 Jahren. Insgesamt fiel ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil auf, das insbesondere durch die arterielle Hypertonie in 80% der Fälle charakterisiert war. Darüber hinaus litt ein relevanter Anteil der untersuchten Patienten an einer KHK (50%), sowie supraventrikulären Herzrhythmusstörungen (39%). Neben Herzklappenerkrankungen sind die arterielle Hypertonie, die KHK und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen die häufigsten Mitursachen für die chronische Herzinsuffizienz [7]. Gerade die arterielle Hypertonie und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen gehen eher mit der diastolischen Herzinsuffizienz einher, während die KHK und Herzklappenerkrankungen eher mit der systolischen Herzinsuffizienz assoziiert sind [61]. Eine besondere Stellung haben die supraventrikulären Herzrhythmusstörungen, da diese zwar mit einem erhöhten Risiko für eine chronische Herzinsuffizienz einhergehen, die chronische Herzinsuffizienz selbst jedoch auch mit einem erhöhten Risiko für supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen assoziiert ist. Die in diesem Zusammenhang häufigste supraventrikuläre Herzrhythmusstörung ist das Vorhofflimmern. Zusätzlich muss in der Diagnosestellung der chronischen Herzinsuffizienz aufgrund von etwa tachykardem Vorhofflimmern differenzialdiagnostisch auch die sog. Tachymyopathie abgeklärt werden, da sich diese häufig nach einer suffizienten Herzrhythmus- bzw. Herzfrequenzstabilisierung geheilt werden kann [62]. Über 90% der untersuchten Patienten in der vorliegenden Analyse litten bereits vor Studieneinschluss an einer chronischen Herzinsuffizienz. Dabei beschrieben die meisten Patienten (65%) eine Einschränkung der Belastbarkeit erst bei mittelschweren bis fordernden Alltagsbelastungen. Dies könnte dafür sprechen, dass sich die meisten Studien-Patienten in einem verhältnismäßig frühen, wenn auch bereits länger andauernden Stadium der chronischen Herzinsuffizienz befanden. Damit bildet die untersuchte Patienten-Kohorte der vorliegenden Studie ein realistisches Kollektiv von Patienten mit diastolischer Dysfunktion ab, wie es in der gängigen Fachliteratur beschrieben ist [6].

4.2 Pathophysiologie der diastolischen Herzinsuffizienz

Für das pathophysiologische Verständnis bei der Entwicklung der diastolischen Herzinsuffizienz sind insbesondere strukturelle Herzschädigungen oder eine dauerhafte Druck- bzw. Volumenüberlastung des Herzens ausschlaggebend [17]. Noch vor dem Auftreten von klinischen Symptomen bzw. vor dem Eintreten der möglichen akuten Herzinsuffizienz mit kardialer Dekompensation sind bereits vielfältige pathophysiologische Prozesse im Hintergrund nachweisbar. Eine häufige Ursache für die Entstehung der diastolischen Herzinsuffizienz ist die gesteigerte Nachlast als Folge der lange Jahre vorbestehenden arteriellen Hypertonie [14]. Im Gegensatz dazu entsteht die systolische Herzinsuffizienz vermehrt durch eine erhöhte Vorlast aufgrund eines myokardialen Zellschadens etwa infolge eines stattgehabten Myokardinfarkts [14]. Zu Beginn können körpereigene Kompensationsmechanismen die Herzfunktion vorübergehend stabilisieren [6]. In der muskelstärkeren linken Herzkammer entsteht durch die dauerhafte Druckbelastung kompensatorisch eine Myokardhypertrophie. Im Gegensatz dazu reagieren die muskelschwachen Vorhöfe vermehrt mit einer Dilatation und kompensatorischen Ausschüttung von natriuretischen Peptiden. Nach der anfänglichen kompensatorischen Wirkung der Myokardhypertrophie und neurohumoralen Antwort bringen beide Reaktionen jedoch langfristig ungünstige Effekte mit sich, insbesondere dabei die chronisch und latent ablaufende relative Myokardischämie. Diese begünstigt das Auftreten von Myokardzell-Nekrosen, die in fibrotische Umbauprozesse des Myokards münden und unter dem Begriff des ungünstigen strukturellen Remodellings zusammengefasst werden [6, 63].

Ein Ansatzpunkt für ein verbessertes Screening der diastolischen Dysfunktion könnte deshalb in der Früherkennung der chronischen Myokardischämie infolge der beschriebenen pathophysiologischen Veränderungen liegen. In der transthorakalen Echokardiographie können die funktionellen Veränderungen durch die bildmorphologische Einschätzung der gestörten Erschlaffungsmuster in der Relaxationsphase der Diastole abgeleitet werden. Anhand inverser oder paradoxer Verhältnisse zwischen der frühen ventrikulären Erschlaffungsphase (Englisch: „early“) und der atrialen Nachkontraktion im Zuge der passiven und aktiven ventrikulären Füllungsperiode innerhalb der Diastole, sowie der entsprechenden Gewebekontraktionen messbar im Gewebedoppler, können die Stadien der diastolischen Herzinsuffizienz exakt determiniert werden [51]. Darüber hinaus könnten durch den laborchemisch-diagnostischen Ansatz mit der Bestimmung der hochsensitiven Troponine ergänzend die oben aufge-

fürten Zustände der latenten, chronischen Myokardischämie abgebildet werden und somit dieser Biomarker in der Früherkennung der diastolischen Dysfunktion potentiell hilfreich sein [64].

Weitere echokardiographische Parameter, die auf die diastolische Dysfunktion hinweisen, sind - wie bereits erwähnt - die Hypertrophie der Kammermuskulatur, sowie die Vergrößerung des linken Vorhofs. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigte, dass sowohl die Hinterwand als auch das Septum der linken Herzkammer mit zunehmender diastolischer Dysfunktion verdickten. Beide Parameter korrelierten univariat mit beiden hochsensitiven Troponinen. Damit liefert die vorliegende Arbeit indirekte Hinweise darauf, dass langjährige strukturelle Umbauprozesse (Englisch: Remodelung) etwa infolge der andauernden konzentrischen Myokardhypertrophie mit einer entsprechenden latenten, chronischen Myokardischämie im Zuge der Entwicklung der diastolischen Dysfunktion vergesellschaftet sind. Für die Dilatation der Vorhöfe sind in der Regel vier verschiedene Ursachen bekannt: Mitralklappen-Vitien im Sinne einer Herzklappen-Insuffizienz oder -Stenose, die systolische Herzinsuffizienz, supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen und die diastolische Dysfunktion. In der vorliegenden Dissertation wurden Patienten mit relevanten Herzklappenfehlern, bzw. mit einer LVEF unter 50% ausgeschlossen. Die vorliegende Arbeit konnte eine Vergrößerung des linken Vorhofs im Zuge der zunehmenden Einschränkung der diastolischen Funktion nachweisen (Spannweite des LA-Diameter 34 - 47 mm Diameter, sowie des LA-Volumen 11 - 27 ml). Da bei einem Großteil der Patienten (61%) zum Zeitpunkt der echokardiographischen Untersuchung keine supraventrikuläre Herzrhythmusstörung bekannt gewesen ist, kann von einer kompensatorischen Vorhofdilatation im Zuge der diastolischen Dysfunktion ausgegangen werden. Die Vergrößerung des LA-Volumens ist bei der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich von prognostischer Relevanz [65]. Seit dem Jahr 2016 wurde deshalb die Beurteilung des LA mit in die Definition der diastolischen Dysfunktion aufgenommen [7, 52]. Modernere echokardiographische Analyse-Methoden, wie die sog. Strain-Analyse könnten hierfür in Zukunft noch bedeutsamer werden [66]. Insgesamt unterstützen die vorliegenden Ergebnisse die bisherige Datenlage über die zugrundeliegenden, pathophysiologisch-bedeutsamen kardialen Begleit- und Folgeerkrankungen im Zusammenhang mit der diastolischen Dysfunktion, die sowohl echokardiographisch als auch biochemisch messbar sind.

4.3 Diagnostische Aussagekraft von hsTnT für die Identifikation der diastolischen Dysfunktion

Nachdem im vorherigen Abschnitt die pathophysiologischen Prozesse bei der Entstehung der diastolischen Dysfunktion ausgeführt und mögliche Ansatzpunkte zur frühzeitigen echokardiographischen Darstellung diskutiert wurden, werden im folgenden Abschnitt insbesondere die pathobiochemischen Prozesse, die durch die Bestimmung von kardialen Biomarkern widergespiegelt werden könnten, dargestellt. Das TnT stellt als Untereinheit des Troponin-Komplexes den integralen Proteinbestandteil innerhalb des kontraktiven Apparates der Herzmuskelzelle dar [67]. Damit ist TnT für die Herzmuskel-Kontraktion und Erschlaffung hauptverantwortlich [67]. Insbesondere der Zelluntergang bzw. der Verlust der Permeabilität der Zellmembran führen zu erhöhten TnT-Serumspiegeln [68]. Diesen Zusammenhang hat man sich insbesondere bei der Diagnostik des ACS zu Nutze gemacht, bei dem das TnT ein entscheidender diagnostischer Biomarker neben akuten ST-Streckenveränderungen im EKG ist [45, 69–71]. Darüber hinaus wurde bereits eine Assoziation der Troponin-Elevation mit der linksventrikulären Hypertrophie, sowie dem zukünftigen Eintreten von ungünstigen kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit einer akuten und chronischen Herzinsuffizienz, hochgradigen Aortenklappenstenose (AKS) oder der kardialen Amyloidose nachgewiesen [50, 72, 73]. Um den direkten Einfluss der diastolischen Dysfunktion auf die kardialen Troponine besser untersuchen zu können, wurden in der vorliegenden Analyse Patienten mit einer akuten oder systolische Herzinsuffizienz, einer Rechtsherzinsuffizienz, einem ACS oder höhergradigen Herzklappenfehlern ausgeschlossen. Der Fokus wurde damit explizit auf Patienten mit isoliert nachweisbarer diastolischer Herzinsuffizienz gelegt.

Auch wenn die pathophysiologischen Prozesse für die diastolische Herzinsuffizienz noch nicht umfassend geklärt sind, weisen aktuelle Studien darauf hin, dass neben primär kardialen Erkrankungen auch äußere Faktoren die zunehmende Versteifung und entsprechend gestörte Relaxation des Herzmuskels fördern können. Die häufigsten bisher dokumentierten Ursachen, die die Entstehung der HFpEF begünstigen sind Entzündungen, die Myokardfibrose und myokardialer Stress [74].

Taqueti et al konnte 2018 zeigen, dass eine mikrovaskuläre Koronar-Ischämie mit der diastolischen Dysfunktion im Zusammenhang steht. Erhöhte Troponin-Konzentrationen (TnT, TnI), die durch koronare Flusslimitierung verursacht wurden,

korrelierten hierbei signifikant mit der diastolischen Dysfunktion. Es konnte postuliert werden, dass Faktoren, die die Verletzung von Kardiomyozyten im Zuge der mikrovaskulären Koronar-Dysfunktion fördern, die mechanischen Kontraktions-, insbesondere die Relaxations-Mechanik verschlechtern können [75]. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich steigende Konzentrationen des hsTnT, wie auch des NT-proBNP im Zuge der zunehmenden Erkrankungsstadien der diastolischen Dysfunktion. Insbesondere korrelierte hsTnT mit dem interventrikulären Septum, der linksventrikulären Hinterwand und dem linken Vorhof. Darüber hinaus zeigte hsTnT eine univariable Korrelation mit dem Lebensalter, der Nierenfunktion, dem NT-proBNP, sowie den Blutkonzentrationen von LDH, CRP und γ GT. Dennoch war nach multivariabler Adjustierung die diastolische Dysfunktion Grad III weiterhin mit dem hsTnT signifikant assoziiert.

Interessanter Weise waren die hsTnT Werte in der Lage insbesondere den schwersten Grad der diastolischen Dysfunktion zu diskriminieren. Gerade in diesem fortgeschrittenen Stadium ist die pathophysiologische Kausalkette besonders ausgeprägt. Die dauerhaft erhöhte Druckbelastung auf die Kardiomyozyten mündet in die kompensatorische Hypertrophie mit Versteifung der Muskulatur der Herzkammern und darüber hinaus zur Dilatation der Vorhöfe. Im Verlauf verlieren diese Kompensations-Mechanismen jedoch ihre Wirksamkeit und münden in gegenteilige Effekte. Die anhaltende linksventrikuläre Hypertrophie führt zur anhaltenden diastolischen Wandbelastung und beeinträchtigt dauerhaft die mikrovaskuläre Koronarfunktion. Dies führt wiederum zur Dysorganisation des mikrovaskulären Koronarsystems und damit zur gestörten myokardialen Ischämie-Toleranz. Infolgedessen kommt es zu einer unzureichenden Sauerstoffversorgung, die die Apoptose der Kardiomyozyten und Myokardfibrose fördert. Eine permanente Erhöhung des diastolischen Wandstressses ist das Resultat diese Circulus vitiosus [76].

BNP wird als Folge einer erhöhten Volumenbelastung aus den Herzmuskelzellen ausgeschüttet. Die daraus resultierende gesteigerte Diurese und mögliche Blutdrucksenkung wirken vorübergehend kompensatorisch. Trotzdem können natriuretische Peptide endogen den dauerhaften Myokardschaden bei der diastolischen Dysfunktion im fortgeschrittenen Stadien nicht aufhalten [77]. Insgesamt hat sich der Einsatz dieser Biomarker in der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz bereits vor Jahren durchsetzen können. Trotzdem ist eine Differenzierung der Herzinsuffizienz-Arten durch natriuretische Peptide alleine weiterhin nicht möglich [20]. Auf der Suche

nach einem optimalen Biomarker mit einer hohen diagnostischen, therapeutischen und prognostischen Aussagekraft werden deshalb Studien eingefordert, die die Kombinationen von Biomarkern unterschiedlicher Pathophysiologie überprüfen, wie dies in der vorliegenden Arbeit mittels hochsensitiver Troponine und NT-proBNP durchgeführt wurde.

Insgesamt ist hsTnT ein vielversprechender Biomarker für die Identifikation und Risikostratifizierung der HFpEF. Er kann eine schwere diastolische Dysfunktion, auch unter Berücksichtigung klinischer Parameter, zuverlässig diskriminieren.

4.4 Diagnostische Aussagekraft von hsTnI für die Identifikation der diastolischen Dysfunktion

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse für den Biomarker hsTnI bei der diastolischen Herzinsuffizienz diskutiert. In Bezug auf die Verteilung der Biomarker-Konzentrationen in den Untergruppen der diastolischen Dysfunktion zeigte hsTnI numerische Unterschiede in den Untergruppen der diastolischen Dysfunktion. Demgegenüber korrelierte hsTnI mit dem Diameter des linksventrikulären Septums und der linksventrikulären Hinterwand, mit dem Serum-Kreatinin und den NT-proBNP Konzentrationen. Darüber hinaus war hsTnI in der Lage die schwere diastolische Dysfunktion Grad III vergleichbar mit dem Referenz-Biomarker NT-proBNP zu diskriminieren. Im multivariablen logistischen Regressionsmodell war der Referenz-Biomarker NT-proBNP dem hsTnI für die Vorhersage der diastolischen Dysfunktion Grad III jedoch überlegen.

Nachdem im Abschnitt über den Zusammenhang des hsTnT ausführlich die pathophysiologischen Einflussfaktoren diskutiert wurden, sollen im Folgenden die individuellen Eigenschaften des Proteins TnI skizziert werden. TnI ist die hemmende Untereinheit des kontraktilen Troponin-Komplexes in der Herzmuskulatur, dessen physiologische Wirkung eine ordnungsgemäße Entspannung der Herzmyofilamente sicherstellt. Während der Systole kommt es zum Anstieg der intrazellulären Calcium-Konzentration, wodurch sich das TnI an die regulatorische Troponin C - Einheit bindet. Dadurch wird die inhibitorische Wirkung des TnI aufgehoben und die Muskelkontraktion aktiviert. Folglich regulieren der intrazelluläre Calcium-Spiegel und Proteine, die das intrazelluläre Calcium-Gleichgewicht beeinflussen, vor allem die Kontraktions- und Relaxations-Zyklen der Herzmuskulatur. Einige experimentelle

Studien konnten zeigen, dass gerade das TnI eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Kontraktions- und Relaxations-Phasen innerhalb der Herzaktion hat. [67, 78]. Eine geregelte diastolische Funktion kann daher nur durch funktionsfähige und ausreichende Calcium- und TnI-Konzentrationen erreicht werden [78].

In diesem Zusammenhang könnte eine experimentelle Studie aus dem Jahr 2016 das Verständnis für die Rolle des TnI verbessert veranschaulichen. Pan et al. konnte hier im Mausmodell nachweisen, dass die TnI Konzentrationen gerade bei erwachsenen Mäusen im Vergleich zu Jungtieren abnahmen. Ursächlich hierfür wurde eine epigenetische Modifikation angeführt. Darüber hinaus konnte eine Assoziation zwischen der verminderten TnI Konzentration und dem Auftreten der diastolischen Dysfunktion nachgewiesen werden [79]. Andere Studien argumentierten, dass eine sog. „loss-of-function“-Mutation des TnI an der Entstehung der diastolischen Dysfunktion beteiligt sein könnte [69, 78]. Es könnte also angenommen werden, dass sich mit zunehmenden Lebensalter entweder die TnI-Konzentration verringert, oder der Funktionsverlust des Proteins selbst zum Verlust des Gegenregulativs des myokardialen Zell-Kontraktions-Komplexes führt. Beide Möglichkeiten könnten die dauerhafte „Hyperkontraktilität“ mit erhöhter Steifheit im Zuge der diastolischen Dysfunktion begünstigen.

Insgesamt waren die Ergebnisse zwischen hsTnI und der diastolischen Dysfunktion in der vorliegen Arbeit im Vergleich zum hsTnT weniger konsistent, obwohl auch hsTnI in der Lage war gerade die schwere diastolische Dysfunktion mit einem statistischen Trend zu diskriminieren. Nach multivariabler Adjustierung konnte der univariable Zusammenhang jedoch nicht mehr bestätigt werden.

Zusammenfassend führen die vorliegenden Ergebnisse für das hsTnI zu weiterem, jedoch nicht weniger interessanten Klärungsbedarf, gerade im Zusammenhang zur Hypothese des möglichen kardialen Zelluntergangs mit verminderter TnI-Konzentrationen bzw. entsprechendem potentiellen Funktionsverlust des TnI bei der diastolischen Dysfunktion.

4.5 Mögliche Ansatzpunkte in der medikamentösen Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz

Zum aktuellen Zeitpunkt existieren drei pharmakologische Substanzklassen, die die Prognose der Patienten mit Herzinsuffizienz günstig beeinflussen können. Dazu zählen die Substanzklassen der Betablocker, Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), sowie die Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) [80]. Deren pharmakologischer Ansatzpunkt liegt in der gezielten Blockade von neurohumoralen Signalwegen innerhalb des sympathischen vegetativen Nervensystems, sowie des RAAS. Der prognostische Vorteil dieser Medikamentengruppen wurde bisher jedoch nur bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und einer reduzierten LVEF unter 35% in großangelegten prospektiv-randomisierten multizentrischen Zulassungsstudien bewiesen. Im Jahr 2014 konnte zusätzlich der prognostische Vorteil der Einnahme des Kombinationspräparats des Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitors (Handelsname Entresto®) gegenüber der reinen ACE-Hemmer Therapie mit dem Wirkstoff Enalaprilat bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz belegt werden [81].

Der Einsatz einer Biomarker-kontrollierten Herzinsuffizienz-Therapie mit BNP/NT-proBNP, als aktuellen Biomarker-Goldstandard ist weiterhin umstritten [20]. 2009 konnte eine große Meta-Analyse eine 30% Reduktion der Gesamtmortalität bei Patienten mit HFrEF und einer Biomarker-kontrollierten Herzinsuffizienz-Therapie nachweisen [82]. 2014 veröffentlichte die ESC eine Zusammenfassung der bisherigen Datenlage bzgl. einer Biomarker-kontrollierten Herzinsuffizienz-Therapie mit natriuretischen Peptiden. Insgesamt konnten randomisierte, prospektive Studien bisher keinen Vorteil einer Biomarker-kontrollierten Herzinsuffizienz-Therapie zeigen. Gepoolte Analysen der bisherigen Datenlage deuten allerdings darauf hin, dass diese Strategie die Mortalität und Hospitalisierungsrate bei Herzinsuffizienz insbesondere bei jüngeren Patienten verbessern könnte [83]. Die „GUIDE-IT“ - Studie ist die bisher größte randomisierte Studie, die den Einsatz einer Biomarker-kontrollierten Herzinsuffizienz-Therapie untersuchte. Es wurden insgesamt 894 Patienten mit HFrEF in die Studie eingeschlossen und die Biomarker-kontrollierte Herzinsuffizienz-Therapie mit einer Ziel-NT-proBNP-Konzentration <1000 pg/mL gegenüber der Standardtherapie verglichen. Nach einem durchschnittlichen Follow-Up von 15 Monaten konnte keine Verbesserung des kombinierten Endpunkts bestehend aus Hospitalisation aufgrund einer Herzinsuffizienz oder dem kardio-

vaskulären Tod gezeigt werden [84]. Nach 12 Monaten verringerte sich die mittlere NT-proBNP-Konzentration um 53% in der biomarkergesteuerten- und um 48% in der Kontrollgruppe, wobei beide Gruppen die Ergebnisse anderer Biomarker-Studien übertrafen. Eine mögliche Ursache hierfür könnte eine engmaschigere Kontrolle der Studienpatienten in der Standardtherapie-Gruppe sein, welche im Schnitt einmal pro Monat ein Follow-Up erhielten [85]. Insgesamt fehlen weitere Studien um den Einsatz einer Biomarker-kontrollierten Herzinsuffizienz-Therapie mit BNP oder NT-proBNP endgültig zu klären. Die bisherige Datenlage weist daraufhin, dass bestimmte Patientenkollektive von solch einer Therapie profitieren könnten. Beispielhaft werden hier Patienten mit einem Alter unter 75 Jahren oder einer schlechteren Anbindung an das Gesundheitssystem genannt. Darüber hinaus sind die natriuretischen Peptide wichtiger Bestandteil in der differentialdiagnostischen Beurteilung einer progredienten Dyspnoe die bei Patienten mit einer chronischen, aber auch akuten Herzinsuffizienz häufig auftreten [20, 86]. Dies führte dazu dass eine Natriuretische Peptid-gesteuerte Herzinsuffizienz-Therapie mit einer Klasse-IIa- Empfehlung in die amerikanischen Leitlinien aufgenommen wurde, während diese in den Empfehlungen der ESC bisher keinen Stellenwert hat [4].

Eines der großen Dilemmata der modernen Herz-Kreislauf-Medizin besteht darin, dass die bisher etablierten Substanzklassen in der Therapie der systolischen Herzinsuffizienz keinen eindeutigen Vorteil auf den Verlauf und die Prognose von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz gezeigt haben. Mögliche Erklärungsversuche, die allerdings gleichermaßen auch für die systolische Herzinsuffizienz geltend gemacht werden könnten, können postuliert werden. Aufgeführt werden die Heterogenität der HFpEF, die häufig mit anderen kardialen Komorbiditäten vergesellschaftet ist [89]. Es sei an dieser Stelle erneut betont, dass diese in der vorliegenden Dissertation bewusst - so gut wie in einem klinischen Patientenkollektiv möglich – excludiert wurden, um gerade den tatsächlichen Zusammenhängen zwischen hochsensitiven Troponinen und der diastolischen Dysfunktion zu begegnen.

Bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz hat sich der ungünstige prognostische Einfluss einer Sinustachykardie mehrfach bewiesen [90–93]. Dabei variieren die Studienergebnisse über den prognostischen Einfluss der Betablocker Therapie bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz deutlich. Eine große Meta-Analyse konnte darlegen, dass die Gesamtmortalität der diastolischen Herzinsuffizienz durch die Betablocker Therapie um bis zu 21% gesenkt werden konnte.

Die durchschnittliche Follow-Up Dauer betrug in den untersuchten Studien 1 - 5 Jahre [94]. Im Gegensatz dazu konnte das internationale „OPTIMIZE-HF“ -Register bei 10072 untersuchten Patienten mit einer erhaltenen linksventrikulären Funktion keinen prognostischen Einfluss der Betablocker-Therapie innerhalb von 60 - 90 Tage aufzeigen [59]. Möglicherweise könnten Betablocker bei spezifischen Subgruppen der diastolischen Herzinsuffizienz, zum Beispiel bei Patienten mit zugrunde liegender KHK oder supraventrikulären Herzrhythmusstörungen, von Vorteil sein.

In der vorliegenden Arbeit waren 61% der Patienten mit einem Betablocker therapiert, während die Hälfte der untersuchten Patienten an einer KHK litt, und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen in 39% der Patienten vorhanden waren. Möglicherweise könnten Betablocker auch einen Nutzen bei Patienten mit fortgeschrittener diastolischer Herzinsuffizienz haben, die von einer chronischen und dauerhaften Myokardschädigung betroffen sind. Genau diese wurde durch die kombinierte Diagnostik aus Biomarkern und Bildgebung in der vorliegenden Arbeit identifiziert. Insgesamt ist der Stellenwert der Betablocker bei der Therapie der diastolischen Dysfunktion unzureichend geklärt. Deshalb sollten in Zukunft insbesondere die verschiedenen Substanz-Klassen der Betablocker bei verschiedenen Sub-Entitäten der diastolischen Dysfunktion und deren Stadien prospektiv überprüft werden.

Der Einsatz von ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-Rezeptor Blocker (ARB) konnte bei der diastolischen Herzinsuffizienz bis dato keinen Vorteil im Hinblick auf die günstige Beeinflussung der Mortalitäts- oder Hospitalisierungsraten erbringen. Lediglich die sog. „CHARM-PRESERVED“-Studie konnte darlegen, dass die Therapie mit dem ARB Candesartan mit einer Verringerung der Hospitalisierungsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz einhergehen könnte [95]. Die „PEP-CHF“-Studie konnte zeigen, dass sich die Symptomatik und Belastbarkeit der Patienten durch die Therapie mit dem ACE-Hemmer Perindopril verbesserte [96]. Die „VALIDD“-Studie konnte für Valsartan, einem ARB, im Vergleich zu anderen Antihypertensiva keinen wesentlichen Einfluss belegen, da der blutdrucksenkende Effekt in allen Gruppen vergleichbar blieb [97]. In der „PARAGON-HF“-Studie wurde der prognostische Einfluss des Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitors (Handelsname Entresto®) mit der alleinigen ACE-Hemmer-Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und einer nicht reduzierten LVEF untersucht. Insgesamt wurden 4796 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und einer LVEF über 44% in die Studie eingeschlossen. Der primäre, kombinierte Endpunkt war definiert als herzinsuffizi-

enzbedingte Hospitalisation und/oder kardiovaskulärer Tod. Das Follow-Up war im Durchschnitt 35 Monate. Lediglich in der Subgruppen-Analyse von Frauen und mit einer LVEF zwischen 45-57% konnte Entresto® eine Verbesserung des primären Endpunktes erreichen [98]. Die aufgeführten Studien-Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass gerade die spezifischen Pharmako-Therapien gezielt in bestimmten Subgruppen von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz überprüft werden sollten.

Die sog. „TOPCAT“-Studie hatte einen vielversprechenden Ansatzpunkt in der medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Funktion geliefert. In dieser prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie wurden 3445 Patienten mit einer LVEF über 45% eingeschlossen und die Therapie mit einem MRA, dem Spironolacton, gegenüber der Placebo-Gabe überprüft. Die mediane Follow-Up Zeit betrug 3.3 Jahre. Der primäre kombinierte Endpunkt wurde als kardiovaskulärer Tod, überlebter Herzstillstand oder Hospitalisation aufgrund einer Herzinsuffizienz definiert. Obwohl keine Verbesserung des primären Endpunkts dargelegt werden konnte, konnten im Rahmen einer post-hoc-Analyse in Bezug auf den primären Studienendpunkt gravierende regionale Unterschiede festgestellt werden. Gerade bei Studienpatienten aus den USA konnte eine Reduktion des kardiovaskulären Tods und der herzinsuffizienzbedingten Rehospitalisationsraten infolge der Spironolacton-Therapie belegt werden [99–102]. Infolge dessen wurde die Therapie mit einem MRA mit einer Klasse-IIb- Empfehlung in die amerikanischen Leitlinien aufgenommen [103]. Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse sind bereits weitere Studien zur Überprüfung des Nutzen der MRA eingeleitet [90].

In der hier untersuchten Kohorte sind überraschend wenige Patienten mit einem MRA behandelt. Dies spiegelt die Unentschlossenheit der wissenschaftlichen Datenlage insgesamt und die Unsicherheit der optimalen Pharmakotherapie im klinischen Alltag wider.

Neben den etablierten Herzinsuffizienz-Therapien bieten möglicherweise neue Medikamentenklassen für die diastolische Herzinsuffizienz neue Optionen. So wurde der Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (Wirkstoff: Vericiguat), der die Bioverfügbarkeit des vasoaktiven Stickstoffmonoxids (NO) erhöht, in der sog. „SOCRATES-PRESERVED“-Studie überprüft. Vor allem in der frühen Phase der diastolischen Dysfunktion scheinen chronische inflammatorische Prozesse die

Bioverfügbarkeit von NO zu reduzieren. Interessanter Weise stimuliert Vericiguat die lösliche Guanylacylase, während das natriuretische Peptid BNP die membran-gebundene Form der Guanylacylase stimuliert. Insgesamt wurden 477 Patienten mit einer LVEF über 44% und einer dekompensierten Herzinsuffizienz innerhalb der vorangegangenen vier Wochen in die Studie eingeschlossen. Der primäre kombinierte Endpunkt wurde als Verringerung der NT-proBNP-Konzentration und des Vorhof-Volumens definiert. Sekundärer Endpunkt war u.a. die Veränderung der Lebensqualität. Obwohl der primäre Endpunkt verfehlt wurde, zeigte sich eine verbesserte Lebensqualität bei Patienten mit eingenommener Maximaldosis des Wirkstoffes [104].

Ein weiterer Ansatz in der medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist der Einsatz der Natrium-Glucose-Kotransporter-2-Inhibitoren Dapagliflozin, Empagliflozin und Sotagliflozin. Nachdem in der „EMPA-REG OUT- COME“-Studie die Therapie mit Empagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen aufzeigen konnte, wurden weitere Studien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz eingeleitet. Im Jahr 2020 zeigte die „DAPA-HF“-Studie einen Mortalitäts- und Rehospitalisations-senkenden Einfluss durch Dapagliflozin bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz, unabhängig von einem Diabetes mellitus. Ursächlich soll hierfür die verbesserte Nierenfunktion, die Reduktion der Vor- und Nachlast und die Verbesserung der Herzleistung durch die Bereitstellung von Ketonen als Energieträger sein. Endgültig geklärt ist der Wirkmechanismus bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz jedoch noch nicht [80]. Aufgrund der Studienergebnisse wurde Dapagliflozin im Herbst letzten Jahres für die Therapie der systolischen Herzinsuffizienz zugelassen. Studien, die den Einfluss von Natrium-Glucose-Kotransporter-2-Inhibitoren auf die Lebensqualität und die Prognose von Patienten mit HFpEF überprüfen, befinden sich aktuell in Planung bzw. in der Rekrutierungsphase.

Unabhängig der überprüften spezifischen Pharmako-Therapien hat insbesondere die „OPTIMIZE-HFpEF“- Studie den Einfluss von Komorbiditäten auf die Prognose von Patienten mit einer HFpEF nachgewiesen [59]. Weitere Subgruppenanalysen anderer großer Medikamentenstudien bei der HFpEF konnten dies bestätigen. Innerhalb der „I-PRESERVE“- Studie hatten insbesondere Patienten mit einem BMI unter 23.4 kg/m² oder über 35 kg/m² ein erhöhtes Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse [105]. In der vorliegenden Arbeit litten ein Viertel der Patienten an einer

Adipositas, die hier als $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ definiert wurde. In der „VALIDD“-Studie wurde eine Verbesserung der diastolischen Funktion durch eine Reduktion des Blutdrucks unabhängig der Substanzgruppe dokumentiert [97]. Die „Ex-DHF“- Pilotstudie konnte durch ein strukturiertes Kreislauf-Training einen positiven Effekt auf die Lebensqualität und Belastbarkeit, sowie Verbesserung der diastolischen Dysfunktion selbst belegen [106].

Die größtenteils ernüchternden Ergebnisse der Pharmakotherapie-Studien führten zu der Forderung die Definition und den Diagnose-Algorithmus der HFpEF zu überdenken und neu zu definieren. Insbesondere wird immer wieder der Aspekt der zugrundeliegenden Ätiologie durch die genaue Analyse der entsprechenden Komorbiditäten in die Diskussion eingebracht. So empfahl die europäische Gesellschaft für Kardiologie im Jahr 2019 einen Stufenalgorithmus bei der Diagnosestellung der diastolischen Herzinsuffizienz in den Vordergrund zu stellen. Nach der klinischen Beurteilung sollen durch ein Score-System die echokardiographischen Veränderungen und Biomarker-Konzentrationen das Risiko für eine HFpEF verbessert widerspiegeln (sog. „HFA-PEFF“-Score). Dieses Ranking führt schließlich zu drei Risikogruppen, im Sinne einer niedrigen, mittleren und hohen- Risikokonstellation für die Entwicklung der HFpEF [107].

Vor diesem Hintergrund spiegelt die vorliegende Dissertation einen innovativen methodischen Ansatz wider. Sie kombiniert analytisch die einzelnen Phasen der diastolischen Herzinsuffizienz, wie sie in der Echokardiographie abgebildet werden, mit der biochemischen Information der zusätzlich gemessenen Biomarker unterschiedlicher Entität, also der Ischämie-Marker der hochsensitiven Troponine und dem natriuretischen Peptid NT-proBNP. In Kombination mit der Abklärung der zugrundeliegenden kardialen Komorbiditäten könnte in Zukunft der diagnostische Mehrwert der untersuchten Kombination für dieses wichtige Patientenkollektiv von Bedeutung werden.

4.6 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation liefern neue Ansatzpunkte in der Diagnosestellung und Risikostratifizierung von Patienten mit isolierter diastolischer Herzinsuffizienz. HsTnT ist ein vielversprechender Biomarker für die Identifikation der HFpEF. Er kann eine schwere diastolische Dysfunktion zuverlässig und unter Berücksichtigung klinischer Parameter diskriminieren. HsTnI hingegen scheint vor dem Hintergrund eines möglichen altersbedingten Synthese-Ausfalls oder Funktionsverlustes

für die HFpEF einen indirekten diagnostischen Zusammenhang abzubilden. Gerade die Kombination aus differenzierter stadien-getreuer Echokardiographie-Betrachtung, patho-biochemischer Multimarker-Strategie bestehend aus hochsensitiven Troponinen und natriuretischen Peptiden, sowie die Miteinbeziehung der individuellen Komorbiditäten könnte in Zukunft für den jeweiligen betroffenen Patienten mit HFpEF die optimale und individualisierte Risikostratifizierung und Diagnosestellung bedeuten.

4.7 Studienlimitation

Die Hauptlimitation der vorliegenden Arbeit besteht in ihrem monozentrischen Studienaufbau, bei dem eine eher kleine Patientenkohorte beobachtend analysiert wurde. Die kleinere Kohortengröße lässt tiefergehende Analysen gerade in den Subgruppen der diastolischen Dysfunktion nicht ohne Weiteres zu. Diesen Mängeln wurde durch größte Sorgfalt in der Patientenselektion, Datendokumentation, Auswertung der Echokardiographie Quell-Daten, sowie durch die standardisierte Blutproben-Asservation und Analysemethoden der Biomarker entgegengewirkt. Die Analyse des klinischen Follow-Ups zur Ermittlung der prognostischen Aussagekraft der Biomarker war nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit. Darüber hinaus lag das Ziel der vorliegenden Studie nicht in der Überprüfung von möglichen Therapie-Ansätzen bei der diastolischen Herzinsuffizienz. Die vorliegenden differentialdiagnostischen Ergebnisse der Biomarker hsTnT, hsTnI und NT-proBNP in Kombination mit standardisierter Echokardiographie-Bildgebung sollten im Zuge weiterer größer-angelegter multizentrischer und prospektiver Studien mit longitudinalem Langzeit-Verlauf reevaluiert werden.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der differentialdiagnostische Wert von kardialen Biomarkern verschiedener Entitäten - namentlich die hochsensitiven Troponine T und I, sowie das natriuretische Peptid NT-proBNP - bei der diastolischen Herzinsuffizienz untersucht. Nach Exclusion einer akuten oder systolischen Herzinsuffizienz, einer Rechtsherzinsuffizienz, höhergradigen Herzklappenfehlern und einem akuten Koronarsyndrom wurden insgesamt 70 Patienten in die Analyse einbezogen. Anhand der standardisierten transthorakalen Echokardiographie-Untersuchung wurden die Patienten entsprechend dem Schweregrad der diastolischen Dysfunktion in vier vordefinierte Gruppen eingeteilt.

Es konnte ein Zusammenhang der echokardiographischen Parameter des linken Vorhofs sowie des linksventrikulären Septums und der Hinterwand mit den verschiedenen Stadien der diastolischen Dysfunktion nachgewiesen werden. Darüber hinaus stiegen insbesondere die Konzentrationen des hochsensitiven Troponin T und NT-proBNP mit den zunehmenden Stadien der diastolischen Dysfunktion kontinuierlich an. Sowohl das hochsensitive Troponin T als auch das hochsensitive Troponin I waren in der Lage eine diastolische Dysfunktion Grad III vergleichbar mit NT-proBNP zu diskriminieren. Patienten mit einer hochsensitiven Troponin T Konzentration von mehr als 28 pg/mL waren mit einem 4.7-fach erhöhten Risiko assoziiert an einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion zu leiden. Im Gegensatz dazu stellte sich heraus, dass Patienten mit einem NT-proBNP-Wert über 632 pg/mL mit einem 4-fach erhöhten Risiko behaftet waren an einer diastolischen Dysfunktion Grad III zu leiden, während sich das hochsensitive Troponin I gegenüber NT-proBNP hierfür nicht durchsetzen konnte.

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation liefern neue Ansatzpunkte für die Verbesserung der Diagnosestellung und Risikostratifizierung von Patienten mit isolierter diastolischer Herzinsuffizienz. Die Analyse kombiniert zum einen die einzelnen Phasen der diastolischen Dysfunktion, wie sie in der transthorakalen Echokardiographie heutzutage routinemäßig abgebildet werden, mit der biochemischen Information der zusätzlich gemessenen Biomarker, was bis dato kein klinischer Standard in diesem Zusammenhang ist. Das hochsensitive Troponin T ist ein vielversprechender Biomar-

ker für die Identifikation einer diastolischen Herzinsuffizienz. Er kann eine schwere diastolische Dysfunktion zuverlässig und unter Berücksichtigung klinischer Parameter diskriminieren. In der Analyse des hochsensitiven Troponin I konnte insbesondere multivariat kein signifikanter Zusammenhang zu einer diastolischen Dysfunktion bestätigt werden. Gerade die Kombination aus differenzierter stadien-getreuer Echokardiographie-Betrachtung, patho-biochemischer Multimarker-Strategie bestehend aus hochsensitiven Troponinen und natriuretischen Peptiden, sowie die Mit-einbeziehung der individuellen Komorbiditäten könnte in Zukunft für den jeweiligen betroffenen Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz die optimale individualisierte Risikostratifizierung und Diagnosestellung bedeuten.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Schmidt, S., Hendricks, V., Griebenow, R. und Riedel, R. „Demographic change and its impact on the health-care budget for heart failure inpatients in Germany during 1995-2025“. In: *Herz* 38.8 (2013), S. 862–7.
- [2] Riet, E. E. van, Hoes, A. W., Wagenaar, K. P., Limburg, A., Landman, M. A. und Rutten, F. H. „Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review“. In: *Eur J Heart Fail* 18.3 (2016), S. 242–52.
- [3] McDonald, K. und Wilkinson, M. „Evolving Use of Natriuretic Peptides as Part of Strategies for Heart Failure Prevention“. In: *Clin Chem* 63.1 (2017), S. 66–72.
- [4] Writing Committee, Members, Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey D. E., Jr., Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Geraci, S. A., Horwich, T., Januzzi, J. L., Johnson, M. R., Kasper, E. K., Levy, W. C., Masoudi, F. A., McBride, P. E., McMurray, J. J., Mitchell, J. E., Peterson, P. N., Riegel, B., Sam, F., Stevenson, L. W., Tang, W. H., Tsai, E. J., Wilkoff, B. L. und Practice, Guidelines American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on. „2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines“. In: *Circulation* 128.16 (2013), e240–327.
- [5] Deursen, V. M. van, Damman, K., Meer, P. van der, Wijkstra, P. J., Luijckx, G. J., Beek, A. van, Veldhuisen, D. J. van und Voors, A. A. „Co-morbidities in heart failure“. In: *Heart Fail Rev* 19.2 (2014), S. 163–72.
- [6] Tanai, E. und Frantz, S. „Pathophysiology of Heart Failure“. In: *Compr Physiol* 6.1 (2015), S. 187–214.
- [7] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., Gonzalez-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., Meer, P. van der und Group, E. S. C. Scientific Document. „2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task

- Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC“. In: *Eur Heart J* 37.27 (2016), S. 2129–2200.
- [8] Sharma, K. und Kass, D. A. „Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies“. In: *Circ Res* 115.1 (2014), S. 79–96.
- [9] D’Elia, E., Vaduganathan, M., Gori, M., Gavazzi, A., Butler, J. und Senni, M. „Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: critical appraisal and practical use“. In: *Eur J Heart Fail* 17.12 (2015), S. 1231–9.
- [10] Gladden, J. D., Linke, W. A. und Redfield, M. M. „Heart failure with preserved ejection fraction“. In: *Pflugers Arch* 466.6 (2014), S. 1037–53.
- [11] Liu, S. S., Monti, J., Kargbo, H. M., Athar, M. W. und Parakh, K. „Frontiers of therapy for patients with heart failure“. In: *Am J Med* 126.1 (2013), 6–12 e6.
- [12] Torre, M. und Jarolim, P. „Cardiac troponin assays in the management of heart failure“. In: *Clin Chim Acta* 441 (2015), S. 92–8.
- [13] Delepaul, B., Robin, G., Delmas, C., Moine, T., Blanc, A., Fournier, P., Roger-Rolle, A., Domain, G., Delon, C., Uzan, C., Boudjellil, R., Carrie, D., Roncalli, J., Galinier, M. und Lairez, O. „Who are patients classified within the new terminology of heart failure from the 2016 ESC guidelines?“ In: *ESC Heart Fail* 4.2 (2017), S. 99–104.
- [14] Borlaug, B. A. und Paulus, W. J. „Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment“. In: *Eur Heart J* 32.6 (2011), S. 670–9.
- [15] Laufs, U., Anker, S. D., Falk, V., Pieske, B., Baldus, S., Perings, C. A. und Birner, C. „Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz“. In: *Kardiologie* 11 (2017), 183–192.
- [16] Harjola, V. P., Mullens, W., Banaszewski, M., Bauersachs, J., Brunner-La Rocca, H. P., Chioncel, O., Collins, S. P., Doehner, W., Filippatos, G. S., Flammer, A. J., Fuhrmann, V., Lainscak, M., Lassus, J., Legrand, M., Masip, J., Mueller, C., Papp, Z., Parissis, J., Platz, E., Rudiger, A., Ruschitzka, F., Schafer, A.,

- Seferovic, P. M., Skouri, H., Yilmaz, M. B. und Mebazaa, A. „Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)“. In: *Eur J Heart Fail* 19.7 (2017), S. 821–836.
- [17] Mosterd, A. und Hoes, A. W. „Clinical epidemiology of heart failure“. In: *Heart* 93.9 (2007), S. 1137–46.
- [18] Cikes, M. und Solomon, S. D. „Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure“. In: *Eur Heart J* 37.21 (2016), S. 1642–50.
- [19] Oremus, M., McKelvie, R., Don-Wauchope, A., Santaguida, P. L., Ali, U., Balian, C., Hill, S., Booth, R., Brown, J. A., Bustamam, A., Sohel, N. und Raina, P. „A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods“. In: *Heart Fail Rev* 19.4 (2014), S. 413–9.
- [20] Mueller, C., McDonald, K., Boer, R. A. de, Maisel, A., Cleland, J. G. F., Kozhuharov, N., Coats, A. J. S., Metra, M., Mebazaa, A., Ruschitzka, F., Lainscak, M., Filippatos, G., Seferovic, P. M., Meijers, W. C., Bayes-Genis, A., Mueller, T., Richards, M., Januzzi J. L., Jr. und European Society of, Cardiology Heart Failure Association of the. „Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations“. In: *Eur J Heart Fail* 21.6 (2019), S. 715–731.
- [21] Gullestad, L., Ueland, T., Vinge, L. E., Finsen, A., Yndestad, A. und Aukrust, P. „Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers“. In: *Cardiology* 122.1 (2012), S. 23–35.
- [22] Rassaf, T., Weber, C. und Bernhagen, J. „Macrophage migration inhibitory factor in myocardial ischaemia/reperfusion injury“. In: *Cardiovasc Res* 102.2 (2014), S. 321–8.
- [23] Segura, A. M., Frazier, O. H. und Buja, L. M. „Fibrosis and heart failure“. In: *Heart Fail Rev* 19.2 (2014), S. 173–85.
- [24] Peng, J., Liu, Y., Xiong, X., Huang, C., Mei, Y., Wang, Z., Tang, Y., Ye, J., Kong, B., Liu, W., Wang, T. und Huang, H. „Loss of MD1 exacerbates pressure overload-induced left ventricular structural and electrical remodelling“. In: *Sci Rep* 7.1 (2017), S. 5116.

- [25] Okumura, N., Jhund, P. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., Shi, V. C., Swedberg, K., Zile, M. R., Solomon, S. D., Packer, M., McMurray, J. J., Investigators, Paradigm-Hf und Committees*. „Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF)“. In: *Circulation* 133.23 (2016), S. 2254–62.
- [26] Adamson, P. B. „Pathophysiology of the transition from chronic compensated and acute decompensated heart failure: new insights from continuous monitoring devices“. In: *Curr Heart Fail Rep* 6.4 (2009), S. 287–92.
- [27] Abraham, W. T., Adamson, P. B., Bourge, R. C., Aaron, M. F., Costanzo, M. R., Stevenson, L. W., Strickland, W., Neelagaru, S., Raval, N., Krueger, S., Weiner, S., Shavelle, D., Jeffries, B., Yadav, J. S. und Group, Champion Trial Study. „Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial“. In: *Lancet* 377.9766 (2011), S. 658–66.
- [28] Gallagher, J., Watson, C., Campbell, P., Ledwidge, M. und McDonald, K. „Natriuretic Peptide-based Screening and Prevention of Heart Failure“. In: *Card Fail Rev* 3.2 (2017), S. 83–85.
- [29] Martindale, J. L., Wakai, A., Collins, S. P., Levy, P. D., Diercks, D., Hiestand, B. C., Fermann, G. J., deSouza, I. und Sinert, R. „Diagnosing Acute Heart Failure in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis“. In: *Acad Emerg Med* 23.3 (2016), S. 223–42.
- [30] Krishnamoorthy, V. K., Sengupta, P. P., Gentile, F. und Khandheria, B. K. „History of echocardiography and its future applications in medicine“. In: *Crit Care Med* 35.8 Suppl (2007), S309–13.
- [31] Evangelista, A., Flachskampf, F., Lancellotti, P., Badano, L., Aguilar, R., Monaghan, M., Zamorano, J., Nihoyannopoulos, P. und European Association of, Echocardiography. „European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies“. In: *Eur J Echocardiogr* 9.4 (2008), S. 438–48.
- [32] Gandhi, P. U. und Pinney, S. „Management of chronic heart failure: biomarkers, monitors, and disease management programs“. In: *Ann Glob Health* 80.1 (2014), S. 46–54.

- [33] Lemos, J. A. de, McGuire, D. K. und Drazner, M. H. „B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease“. In: *Lancet* 362.9380 (2003), S. 316–22.
- [34] Silver, M. A., Maisel, A., Yancy, C. W., McCullough, P. A., Burnett J. C., Jr., Francis, G. S., Mehra, M. R., Peacock, W. F. th, Fonarow, G., Gibler, W. B., Morrow, D. A., Hollander, J. und Panel, B. N. P. Consensus. „BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases“. In: *Congest Heart Fail* 10.5 Suppl 3 (2004), S. 1–30.
- [35] Vanderheyden, M., Bartunek, J. und Goethals, M. „Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects“. In: *Eur J Heart Fail* 6.3 (2004), S. 261–8.
- [36] Maisel, A. S., McCord, J., Nowak, R. M., Hollander, J. E., Wu, A. H., Duc, P., Omland, T., Storrow, A. B., Krishnaswamy, P., Abraham, W. T., Clopton, P., Steg, G., Aumont, M. C., Westheim, A., Knudsen, C. W., Perez, A., Kamin, R., Kazanegra, R., Herrmann, H. C., McCullough, P. A. und 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“. In: *J Am Coll Cardiol* 41.11 (2003), S. 2010–7.
- [37] Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., McMurray, J. J., Ponikowski, P., Poole-Wilson, P. A., Stromberg, A., Veldhuisen, D. J. van, Atar, D., Hoes, A. W., Keren, A., Mebazaa, A., Nieminen, M., Priori, S. G., Swedberg, K. und Guidelines, E. S. C. Committee for Practice. „ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)“. In: *Eur Heart J* 29.19 (2008), S. 2388–442.
- [38] Heil, B. und Tang, W. H. „Biomarkers: Their potential in the diagnosis and treatment of heart failure“. In: *Cleve Clin J Med* 82.12 Suppl 2 (2015), S28–35.
- [39] Ibrahim, N. E. und Januzzi J. L., Jr. „Beyond Natriuretic Peptides for Diagnosis and Management of Heart Failure“. In: *Clin Chem* 63.1 (2017), S. 211–222.

- [40] Oktay, A. A. und Shah, S. J. „Diagnosis and management of heart failure with preserved ejection fraction: 10 key lessons“. In: *Curr Cardiol Rev* 11.1 (2015), S. 42–52.
- [41] Lainchbury, J. G., Troughton, R. W., Strangman, K. M., Frampton, C. M., Pilbrow, A., Yandle, T. G., Hamid, A. K., Nicholls, M. G. und Richards, A. M. „N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial“. In: *J Am Coll Cardiol* 55.1 (2009), S. 53–60.
- [42] Pfisterer, M., Buser, P., Rickli, H., Gutmann, M., Erne, P., Rickenbacher, P., Vuillomenet, A., Jeker, U., Dubach, P., Beer, H., Yoon, S. I., Suter, T., Osterhues, H. H., Schieber, M. M., Hilti, P., Schindler, R., Brunner-La Rocca, H. P. und Investigators, Time-Chf. „BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial“. In: *JAMA* 301.4 (2009), S. 383–92.
- [43] Kobalava Zh, D., Pavlikova, E. P., Averkov, O. A., Merai, I., Babaeva, L. A., Amirbegishvili, I. M., Kotovskaya, Y. V. und Moisfev, V. S. „[First Experience of Clinical Application of LCZ696—an AT1-angiotensin Receptors and Nephilysin Inhibitor—in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction]“. In: *Kardiologija* 55.7 (2015), S. 14–25.
- [44] McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., Shi, V. C., Solomon, S. D., Swedberg, K., Zile, M. R., Investigators, Paradigm-Hf und Committees. „Angiotensin-nephilysin inhibition versus enalapril in heart failure“. In: *N Engl J Med* 371.11 (2014), S. 993–1004.
- [45] Eggers, K. M. und Lindahl, B. „Application of Cardiac Troponin in Cardiovascular Diseases Other Than Acute Coronary Syndrome“. In: *Clin Chem* 63.1 (2017), S. 223–235.
- [46] Slagman, A., Recum, J. von, Mockel, M., Holert, F., Meyer Zum Buschenfelde, D., Muller, C. und Searle, J. „Diagnostic performance of a high-sensitive troponin T assay and a troponin T point of care assay in the clinical routine of an Emergency Department: A clinical cohort study“. In: *Int J Cardiol* 230 (2017), S. 454–460.

- [47] Behnes, M., Espeter, F., Hoffmann, U., Lang, S., Brueckmann, M., Akin, I., Borggrefe, M., Bertsch, T., Weiss, C., Neumaier, M. und Ahmad-Nejad, P. „Diagnostic and Long-Term Prognostic Value of Sensitive Troponin I in Symptomatic Patients Suspected of Acute Heart Failure“. In: *Clin Lab* 61.11 (2015), S. 1737–47.
- [48] Januzzi J. L., Jr., Filippatos, G., Nieminen, M. und Gheorghiade, M. „Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section“. In: *Eur Heart J* 33.18 (2012), S. 2265–71.
- [49] Hudson, M. P., O'Connor, C. M., Gattis, W. A., Tasissa, G., Hasselblad, V., Holleman, C. M., Gauden, L. H., Sedor, F. und Ohman, E. M. „Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis“. In: *Am Heart J* 147.3 (2004), S. 546–52.
- [50] Pinney, J. H., Whelan, C. J., Petrie, A., Dungu, J., Banypersad, S. M., Sattianayagam, P., Wechalekar, A., Gibbs, S. D., Venner, C. P., Wassef, N., McCarthy, C. A., Gilbertson, J. A., Rowczenio, D., Hawkins, P. N., Gillmore, J. D. und Lachmann, H. J. „Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome“. In: *J Am Heart Assoc* 2.2 (2013), e000098.
- [51] Nagueh, S. F., Appleton, C. P., Gillebert, T. C., Marino, P. N., Oh, J. K., Smiseth, O. A., Waggoner, A. D., Flachskampf, F. A., Pellikka, P. A. und Evangelisa, A. „Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography“. In: *Eur J Echocardiogr* 10.2 (2009), S. 165–93.
- [52] Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Alexandru Popescu, B., Waggoner, A. D., Houston, Texas, Oslo, Norway, Phoenix, Arizona, Nashville, Tennessee, Hamilton, Ontario Canada, Uppsala, Sweden, Ghent, Liege, Belgium, Cleveland, Ohio, Novara, Italy, Rochester, Minnesota, Bucharest, Romania und St. Louis, Missouri. „Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging“. In: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* (2016).
- [53] „Troponin T hs STAT, cobas®“. In: *Roche Diagnostics* (© 2013).

- [54] „STAT High Sensitive Troponin-I , Architect System“. In: *Abbott Laboratories* (© 2015).
- [55] „proBNP II STAT, cobas®“. In: *Roche Diagnostics* (© 2014).
- [56] „CREJ2, cobas®“. In: *Roche Diagnostics* (© 2015).
- [57] Hanley, J. A. und McNeil, B. J. „A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases“. In: *Radiology* 148.3 (1983), S. 839–43.
- [58] Bhatia, R. S., Tu, J. V., Lee, D. S., Austin, P. C., Fang, J., Haouzi, A., Gong, Y. und Liu, P. P. „Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study“. In: *N Engl J Med* 355.3 (2006), S. 260–9.
- [59] Fonarow, G. C., Stough, W. G., Abraham, W. T., Albert, N. M., Gheorghiade, M., Greenberg, B. H., O’Connor, C. M., Sun, J. L., Yancy, C. W., Young, J. B., Investigators, Optimize-Hf und Hospitals. „Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry“. In: *J Am Coll Cardiol* 50.8 (2007), S. 768–77.
- [60] Gilbert, E. M. und Xu, W. D. „Rationales and choices for the treatment of patients with NYHA class II heart failure“. In: *Postgrad Med* 129.6 (2017), S. 619–631.
- [61] Owan, T. E., Hodge, D. O., Herges, R. M., Jacobsen, S. J., Roger, V. L. und Redfield, M. M. „Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction“. In: *N Engl J Med* 355.3 (2006), S. 251–9.
- [62] Gronefeld, G. C. und Hohnloser, S. H. „Heart failure complicated by atrial fibrillation: mechanistic, prognostic, and therapeutic implications“. In: *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 8.2 (2003), S. 107–13.
- [63] Kemp, C. D. und Conte, J. V. „The pathophysiology of heart failure“. In: *Cardiovasc Pathol* 21.5 (2012), S. 365–71.
- [64] Myhre, P. L., Claggett, B., Ballantyne, C. M., Selvin, E., Rosjo, H., Omland, T., Solomon, S. D., Skali, H. und Shah, A. M. „Association Between Circulating Troponin Concentrations, Left Ventricular Systolic and Diastolic Functions, and Incident Heart Failure in Older Adults“. In: *JAMA Cardiol* 4.10 (2019), S. 997–1006.

- [65] Blume, G. G., McLeod, C. J., Barnes, M. E., Seward, J. B., Pellikka, P. A., Bastiansen, P. M. und Tsang, T. S. „Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications“. In: *Eur J Echocardiogr* 12.6 (2011), S. 421–30.
- [66] Galderisi, M., Cosyns, B., Edvardsen, T., Cardim, N., Delgado, V., Di Salvo, G., Donal, E., Sade, L. E., Ernande, L., Garbi, M., Grapsa, J., Hagendorff, A., Kamp, O., Magne, J., Santoro, C., Stefanidis, A., Lancellotti, P., Popescu, B., Habib, G., Committee, Eacvi Scientific Documents und Committee, Eacvi Scientific Documents. „Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging“. In: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18.12 (2017), S. 1301–1310.
- [67] Katrukha, I. A. „Human cardiac troponin complex. Structure and functions“. In: *Biochemistry (Mosc)* 78.13 (2013), S. 1447–65.
- [68] Yang, H., Liu, J., Luo, H., Zeng, X., Tang, X., Ma, L., Mai, H., Gou, S., Liu, F. und Fu, P. „Improving the diagnostic accuracy of acute myocardial infarction with the use of high-sensitive cardiac troponin T in different chronic kidney disease stages“. In: *Sci Rep* 7 (2017), S. 41350.
- [69] Ramirez-Correa, G. A., Frazier, A. H., Zhu, G., Zhang, P., Rappold, T., Kooij, V., Bedja, D., Snyder, G. A., Lugo-Fagundo, N. S., Hariharan, R., Li, Y., Shen, X., Gao, W. D., Cingolani, O. H., Takimoto, E., Foster, D. B. und Murphy, A. M. „Cardiac troponin I Pro82Ser variant induces diastolic dysfunction, blunts beta-adrenergic response, and impairs myofilament cooperativity“. In: *J Appl Physiol (1985)* 118.2 (2015), S. 212–23.
- [70] Kusumoto, A., Miyata, M., Kubozono, T., Ikeda, Y., Shinsato, T., Kuwahata, S., Fujita, S., Takasaki, K., Yuasa, T., Hamasaki, S. und Tei, C. „Highly sensitive cardiac troponin T in heart failure: comparison with echocardiographic parameters and natriuretic peptides“. In: *J Cardiol* 59.2 (2012), S. 202–8.
- [71] Wijk, S. Sanders-van, Empel, V. van, Davarzani, N., Maeder, M. T., Handschin, R., Pfisterer, M. E., Brunner-La Rocca, H. P. und investigators, Time-Chf. „Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction“. In: *Eur J Heart Fail* 17.10 (2015), S. 1006–14.

- [72] Chow, S. L., Maisel, A. S., Anand, I., Bozkurt, B., Boer, R. A. de, Felker, G. M., Fonarow, G. C., Greenberg, B., Januzzi J. L., Jr., Kiernan, M. S., Liu, P. P., Wang, T. J., Yancy, C. W., Zile, M. R., Clinical, Cardiology American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on, Basic Cardiovascular, Sciences Council on, the, Young Council on Cardiovascular Disease in, Council on, Cardiovascular, Stroke, Nursing, Cardiopulmonary, Critical Care Perioperative Council on, Resuscitation, Council on, Epidemiology, Prevention, Functional, Genomics Council on, Translational, Biology, Quality of, Care Council on und Outcomes, Research. „Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association“. In: *Circulation* 135.22 (2017), e1054–e1091.
- [73] Chin, C. W., Shah, A. S., McAllister, D. A., Joanna Cowell, S., Alam, S., Langrish, J. P., Strachan, F. E., Hunter, A. L., Maria Choy, A., Lang, C. C., Walker, S., Boon, N. A., Newby, D. E., Mills, N. L. und Dweck, M. R. „High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis“. In: *Eur Heart J* 35.34 (2014), S. 2312–21.
- [74] Cheng, J. M., Akkerhuis, K. M., Battes, L. C., Vark, L. C. van, Hillege, H. L., Paulus, W. J., Boersma, E. und Kardys, I. „Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review“. In: *Eur J Heart Fail* 15.12 (2013), S. 1350–62.
- [75] Taqueti, V. R., Solomon, S. D., Shah, A. M., Desai, A. S., Groarke, J. D., Osborne, M. T., Hainer, J., Bibbo, C. F., Dorbala, S., Blankstein, R. und Di Carli, M. F. „Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction“. In: *Eur Heart J* 39.10 (2018), S. 840–849.
- [76] Kaypakli, O., Gur, M., Gozukara, M. Y., Ucar, H., Kivrak, A., Seker, T., Sahin, D. Y., Elbasan, Z., Turkoglu, C. und Cayli, M. „Association between high-sensitivity troponin T, left ventricular hypertrophy, and myocardial performance index“. In: *Herz* 40.7 (2015), S. 1004–10.
- [77] Egom, E. E. „BNP and Heart Failure: Preclinical and Clinical Trial Data“. In: *J Cardiovasc Transl Res* 8.3 (2015), S. 149–57.

- [78] Xu, Y., Tian, J. und Huang, X. „Troponin Mutation Caused Diastolic Dysfunction and Experimental Treatment in Transgenic Mice with Cardiomyopathy“. In: *GSTF J Adv Med Res* 1.2 (2014), S. 17.
- [79] Pan, B., Xu, Z. W., Xu, Y., Liu, L. J., Zhu, J., Wang, X., Nan, C., Zhang, Z., Shen, W., Huang, X. P. und Tian, J. „Diastolic dysfunction and cardiac troponin I decrease in aging hearts“. In: *Arch Biochem Biophys* 603 (2016), S. 20–8.
- [80] McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Kober, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Belohlavek, J., Bohm, M., Chiang, C. E., Chopra, V. K., Boer, R. A. de, Desai, A. S., Diez, M., Drozd, J., Dukat, A., Ge, J., Howlett, J. G., Katova, T., Kitakaze, M., Ljungman, C. E. A., Merkely, B., Nicolau, J. C., O’Meara, E., Petrie, M. C., Vinh, P. N., Schou, M., Tereshchenko, S., Verma, S., Held, C., DeMets, D. L., Docherty, K. F., Jhund, P. S., Bengtsson, O., Sjostrand, M., Langkilde, A. M., Committees, Dapa-Hf Trial und Investigators. „Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction“. In: *N Engl J Med* 381.21 (2019), S. 1995–2008.
- [81] McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., Shi, V. C., Solomon, S. D., Swedberg, K., Zile, M. R., Investigators, Paradigm-Hf und Committees. „Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure“. In: *N Engl J Med* 371.11 (2014), S. 993–1004.
- [82] Felker, G. M., Hasselblad, V., Hernandez, A. F. und O’Connor, C. M. „Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials“. In: *Am Heart J* 158.3 (2009), S. 422–30.
- [83] Troughton, R., Michael Felker, G. und Januzzi J. L., Jr. „Natriuretic peptide-guided heart failure management“. In: *Eur Heart J* 35.1 (2014), S. 16–24.
- [84] Felker, G. M., Anstrom, K. J., Adams, K. F., Ezekowitz, J. A., Fiuzat, M., Houston-Miller, N., Januzzi J. L., Jr., Mark, D. B., Pina, I. L., Passmore, G., Whellan, D. J., Yang, H., Cooper, L. S., Leifer, E. S., Desvigne-Nickens, P. und O’Connor, C. M. „Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial“. In: *JAMA* 318.8 (2017), S. 713–720.

- [85] Januzzi J. L., Jr. und Richards, A. M. „Natriuretic Peptide-Guided Heart Failure Therapy After the GUIDE-IT Study“. In: *Circulation* 137.20 (2018), S. 2101–2103.
- [86] Behnes, M., Brueckmann, M., Ahmad-Nejad, P., Lang, S., Wolpert, C., Elmas, E., Kaelsch, T., Gruettner, J., Weiss, C., Borggrefe, M. und Neumaier, M. „Diagnostic performance and cost effectiveness of measurements of plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide in patients presenting with acute dyspnea or peripheral edema“. In: *Int J Cardiol* 135.2 (2009), S. 165–74.
- [87] Koehler, F., Koehler, K., Deckwart, O., Prescher, S., Wegscheider, K., Kirwan, B. A., Winkler, S., Vettorazzi, E., Bruch, L., Oeff, M., Zugck, C., Doerr, G., Naegele, H., Stork, S., Butter, C., Sechtem, U., Angermann, C., Gola, G., Prondzinsky, R., Edelmann, F., Spethmann, S., Schellong, S. M., Schulze, P. C., Bauersachs, J., Wellge, B., Schoebel, C., Tajsic, M., Dreger, H., Anker, S. D. und Stangl, K. „Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial“. In: *Lancet* 392.10152 (2018), S. 1047–1057.
- [88] Koehler, F., Winkler, S., Schieber, M., Sechtem, U., Stangl, K., Bohm, M., Brouwer, S. de, Perrin, E., Baumann, G., Gelbrich, G., Boll, H., Honold, M., Koehler, K., Kirwan, B. A. und Anker, S. D. „Telemedicine in heart failure: pre-specified and exploratory subgroup analyses from the TIM-HF trial“. In: *Int J Cardiol* 161.3 (2012), S. 143–50.
- [89] Wintrich, J., Kindermann, I., Ukena, C., Selejan, S., Werner, C., Maack, C., Laufs, U., Tschöpe, C., Anker, S. D., Lam, C. S. P., Voors, A. A. und Bohm, M. „Therapeutic approaches in heart failure with preserved ejection fraction: past, present, and future“. In: *Clin Res Cardiol* 109.9 (2020), S. 1079–1098.
- [90] Martin-Martinez, M., Perez-Gordillo, F. L., Rosa, D. Alvarez de la, Rodriguez, Y., Gerona-Navarro, G., Gonzalez-Muniz, R. und Zhou, M. M. „Modulating Mineralocorticoid Receptor with Non-steroidal Antagonists. New Opportunities for the Development of Potent and Selective Ligands without Off-Target Side Effects“. In: *J Med Chem* 60.7 (2017), S. 2629–2650.
- [91] Bohm, M., Perez, A. C., Jhund, P. S., Reil, J. C., Komajda, M., Zile, M. R., McKelvie, R. S., Anand, I. S., Massie, B. M., Carson, P. E., McMurray, J. J., Committees, I. Preserve und Investigators. „Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan patients with heart failure and

- preserved systolic function trial (I-Preserve)“. In: *Eur J Heart Fail* 16.7 (2014), S. 778–87.
- [92] Takada, T., Sakata, Y., Miyata, S., Takahashi, J., Nochioka, K., Miura, M., Tadaki, S., Shimokawa, H. und Investigators, Chart. „Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a report from the CHART-2 Study“. In: *Eur J Heart Fail* 16.3 (2014), S. 309–16.
- [93] Simpson, J., Castagno, D., Doughty, R. N., Poppe, K. K., Earle, N., Squire, I., Richards, M., Andersson, B., Ezekowitz, J. A., Komajda, M., Petrie, M. C., McAlister, F. A., Gamble, G. D., Whalley, G. A., McMurray, J. J. und Chronic Heart, Failure Meta-Analysis Global Group in. „Is heart rate a risk marker in patients with chronic heart failure and concomitant atrial fibrillation? Results from the MAGGIC meta-analysis“. In: *Eur J Heart Fail* 17.11 (2015), S. 1182–91.
- [94] Fukuta, H., Goto, T., Wakami, K. und Ohte, N. „The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies“. In: *Int J Cardiol* 228 (2017), S. 4–10.
- [95] Yusuf, S., Pfeffer, M. A., Swedberg, K., Granger, C. B., Held, P., McMurray, J. J., Michelson, E. L., Olofsson, B., Ostergren, J., Investigators, Charm und Committees. „Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial“. In: *Lancet* 362.9386 (2003), S. 777–81.
- [96] Cleland, J. G., Tendera, M., Adamus, J., Freemantle, N., Polonski, L., Taylor, J. und Investigators, Pep-Chf. „The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study“. In: *Eur Heart J* 27.19 (2006), S. 2338–45.
- [97] Solomon, S. D., Janardhanan, R., Verma, A., Bourgoun, M., Daley, W. L., Purkayastha, D., Lacourciere, Y., Hippler, S. E., Fields, H., Naqvi, T. Z., Mulvagh, S. L., Arnold, J. M., Thomas, J. D., Zile, M. R., Aurigemma, G. P. und Valsartan In Diastolic Dysfunction, Investigators. „Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial“. In: *Lancet* 369.9579 (2007), S. 2079–87.

- [98] Solomon, S. D., Vaduganathan, M., B. L. Claggett, Packer, M., Zile, M., Swedberg, K., Rouleau, J., M. A. Pfeffer, Desai, A., Lund, L. H., Kober, L., Anand, I., Sweitzer, N., Linssen, G., Merkely, B., Luis Arango, J., Vinereanu, D., Chen, C. H., Senni, M., Sibulo, A., Boytsov, S., Shi, V., Rizkala, A., Lefkowitz, M. und McMurray, J. J. V. „Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure“. In: *Circulation* 141.5 (2020), S. 352–361.
- [99] Pfeffer, M. A., Pitt, B. und McKinlay, S. M. „Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction“. In: *N Engl J Med* 371.2 (2014), S. 181–2.
- [100] Pfeffer, M. A., Claggett, B., Assmann, S. F., Boineau, R., Anand, I. S., Clausell, N., Desai, A. S., Diaz, R., Fleg, J. L., Gordeev, I., Heitner, J. F., Lewis, E. F., O’Meara, E., Rouleau, J. L., Probstfield, J. L., Shaburishvili, T., Shah, S. J., Solomon, S. D., Sweitzer, N. K., McKinlay, S. M. und Pitt, B. „Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial“. In: *Circulation* 131.1 (2015), S. 34–42.
- [101] Denus, S. de, O’Meara, E., Desai, A. S., Claggett, B., Lewis, E. F., Leclair, G., Jutras, M., Lavoie, J., Solomon, S. D., Pitt, B., Pfeffer, M. A. und Rouleau, J. L. „Spironolactone Metabolites in TOPCAT - New Insights into Regional Variation“. In: *N Engl J Med* 376.17 (2017), S. 1690–1692.
- [102] Solomon, S. D., Claggett, B., Lewis, E. F., Desai, A., Anand, I., Sweitzer, N. K., O’Meara, E., Shah, S. J., McKinlay, S., Fleg, J. L., Sopko, G., Pitt, B., Pfeffer, M. A. und Investigators, Topcat. „Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction“. In: *Eur Heart J* 37.5 (2016), S. 455–62.
- [103] Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey D. E., Jr., Colvin, M. M., Drazner, M. H., Filippatos, G. S., Fonarow, G. C., Givertz, M. M., Hollenberg, S. M., Lindenfeld, J., Masoudi, F. A., McBride, P. E., Peterson, P. N., Stevenson, L. W. und Westlake, C. „2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America“. In: *J Card Fail* 23.8 (2017), S. 628–651.
- [104] Filippatos, G., Maggioni, A. P., Lam, C. S. P., Pieske-Kraigher, E., Butler, J., Spertus, J., Ponikowski, P., Shah, S. J., Solomon, S. D., Scalise, A. V., Mueller,

- K., Roessig, L., Bamber, L., Gheorghiade, M. und Pieske, B. „Patient-reported outcomes in the SOLuble guanylate Cyclase stimulatOR in heArT failurE patients with PRESERVED ejection fraction (SOCRATES-PRESERVED) study“. In: *Eur J Heart Fail* 19.6 (2017), S. 782–791.
- [105] Haass, M., Kitzman, D. W., Anand, I. S., Miller, A., Zile, M. R., Massie, B. M. und Carson, P. E. „Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial“. In: *Circ Heart Fail* 4.3 (2011), S. 324–31.
- [106] Edelmann, F., Gelbrich, G., Dungen, H. D., Frohling, S., Wachter, R., Stahrenberg, R., Binder, L., Topper, A., Lashki, D. J., Schwarz, S., Herrmann-Lingen, C., Loffler, M., Hasenfuss, G., Halle, M. und Pieske, B. „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“. In: *J Am Coll Cardiol* 58.17 (2011), S. 1780–91.
- [107] Pieske, B., Tschope, C., Boer, R. A. de, Fraser, A. G., Anker, S. D., Donal, E., Edelmann, F., Fu, M., Guazzi, M., Lam, C. S. P., Lancellotti, P., Melenovsky, V., Morris, D. A., Nagel, E., Pieske-Kraigher, E., Ponikowski, P., Solomon, S. D., Vasan, R. S., Rutten, F. H., Voors, A. A., Ruschitzka, F., Paulus, W. J., Seferovic, P. und Filippatos, G. „How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)“. In: *Eur Heart J* 40.40 (2019), S. 3297–3317.

7 Publikationen

Hoffmann, J., Behnes, M., Ansari, U., Weidner, K., Kuche, P., Rusnak, J., Kim, S. H., Natale, M., Reckord, N., Lang, S., Hoffmann, U., Bertsch, T., Fatar, M., Borggreffe, M., Akin, I. „The association of high-sensitivity cardiac troponin I and T with echocardiographic stages of heart failure with preserved ejection fraction". In: Ann Clin Biochem 56.4 (2019), S. 431-441.

Ansari, U., Behnes, M., **Hoffmann, J.**, Natale, M., Fastner, C., El-Battrawy, I., Rusnak, J., Kim, S. H., Lang, S., Hoffmann, U., Bertsch, T., Borggreffe, M., Akin, I. „Galectin-3 Reflects the Echocardiographic Grades of Left Ventricular Diastolic Dysfunction". In: Ann Lab Med 38.4 (2018), S. 306-315.

Natale, M., Behnes, M., Kim, S. H., **Hoffmann, J.**, Reckord, N., Hoffmann, U., Budjan, J., Lang, S., Borggreffe, M., Papavassiliu, T., Bertsch, T., Akin, I. „High sensitivity troponin T and I reflect left atrial function being assessed by cardiac magnetic resonance imaging". In: Ann Clin Biochem 55.2 (2018), S. 264-275.

Kim, S. H., Behnes, M., Natale, M., Hamed, S., **Hoffmann, J.**, Hoffmann, U., Budjan, J., Lang, S., Borggreffe, M., Papavassiliu, T., Bertsch, T., Akin, I. „Galectin-3 Reflects Left Atrial Function being Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging". In: Clin Lab 63.10 (2017), S.1701-1710.

Natale, M., Behnes, M., Kim, S. H., **Hoffmann, J.**, Reckord, N., Hoffmann, U., Budjan, J., Lang, S., Borggreffe, M., Papavassiliu, T., Bertsch, T., Akin, I. „High sensitivity troponin T and I reflect mitral annular plane systolic excursion being assessed by cardiac magnetic resonance imaging". In: Eur J Med Res 22.1 (2017), S. 38.

Rusnak, J., Behnes, M., Reckord, N., Hoffmann, U., Natale, M., **Hoffmann, J.**, Weidner, K., Lang, S., Mukherji, A., Kruska, M., Henzler, T., Schoenberg, S. O., Borggreffe, M., Bertsch, T., Akin, I. „High Sensitivity Troponins Discriminate Different Morphologies of Coronary Artery Plaques Being Assessed by Coronary Computed Tomography Angiography". In: Dis Markers 2017 (2017), S. 9306409.

Kim, S. H., Behnes, M., Natale, M., **Hoffmann, J.**, Reckord, N., Hoffmann, U., Budjan, J., Henzler, T., Papavassiliu, T., Borggrefe, M., Bertsch, T., Akin, I. „Galectin-3 Reflects Mitral Annular Plane Systolic Excursion Being Assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging“: Dis Markers 2016 (2016), S. 7402784.

Rusnak, J., Behnes, M., Henzler, T., Reckord, N., Vogler, N., Meyer, M., Hoffmann, U., Natale, M., **Hoffmann, J.**, Hamed, S., Weidner, K., Lang, S., Mukherji, A., Haubenreisser, H., Schoenberg, S. O., Borggrefe, M., Bertsch, T., Akin, I. „Comparative analysis of high-sensitivity cardiac troponin I and T for their association with coronary computed tomography-assessed calcium scoring represented by the Agatston score“: Eur J Med Res 22.1 (2017) S. 47.

8 Abbildungsverzeichnis

- 3.1 Flussdiagramm zur Darstellung der Patientenrekrutierung und - 21
Selektion.
- 3.2 Verteilung der Serumspiegel von hsTnT in den verschiedenen Sta- 27
dien der diastolischen Dysfunktion. Darstellung als Boxplot-Graphik,
bei der die breiten Querbalken die Mediane, die Boxen die 25. - 75.
Perzentilen und die kurzen Querstriche die 5. - 95. Perzentilen abbil-
den.
- 3.3 Verteilung der Serumspiegel von hsTnI in den verschiedenen Sta- 27
dien der diastolischen Dysfunktion. Darstellung als Boxplot-Graphik,
bei der die breiten Querbalken die Mediane, die Boxen die 25. - 75.
Perzentilen und die kurzen Querstriche die 5. - 95. Perzentilen abbil-
den.
- 3.4 Verteilung der Serumspiegel von NT-proBNP in den verschiede- 28
nen Stadien der diastolischen Dysfunktion. Darstellung als Boxplot-
Graphik, bei der die breiten Querbalken die Mediane, die Boxen die
25. - 75. Perzentilen und die kurzen Querstriche die 5. - 95. Perzen-
tilen abbilden.
- 3.5 Receiver-operating characteristic curve (ROC) Analysen von hsTnT, 34
NT-proBNP und deren Kombination zur Diskriminierung der diastoli-
schen Dysfunktion Grad III
- 3.6 Receiver-operating characteristic curve (ROC) Analysen von hsTnI, 35
NT-proBNP und deren Kombination zur Diskriminierung der diastoli-
schen Dysfunktion Grad III

9 Tabellenverzeichnis

2.1	Einteilung des Schweregrads der diastolischen Dysfunktion [51, 52]	17
3.1.	Basischarakteristiken der untersuchten Patienten (n = 70)	23
3.2	Werte Verteilung von echokardiographischen Parametern im Verhältnis zu den Stadien der diastolischen Dysfunktion	25
3.3	Univariable Korrelationen zwischen hsTnT mit klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Parametern	29
3.4	Univariable Korrelationen zwischen hsTnI mit klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Parametern	31
3.5	Multivariable lineare Regression zur Überprüfung des Einflusses von klinischen Parametern auf hsTnT im Gesamtkollektiv	32
3.6	Multivariable lineare Regression zur Überprüfung des Einflusses von klinischen Parametern auf hsTnI im Gesamtkollektiv	33
3.7	Multivariable binäre logistische Regressionsanalyse zur Prädiktion des Vorhandenseins einer diastolischen Dysfunktion Grad III durch hsTnT und klinische Parameter	36
3.8	Multivariable binäre logistische Regressionsanalyse zur Prädiktion des Vorhandenseins einer diastolischen Dysfunktion Grad III durch hsTnI und klinische Parameter	37

10 Curriculum Vitae

PERSONALIEN

Name: Julia Friederike Hoffmann
Geburtsdatum: 30.04.1991
Geburtsort: Düsseldorf
Familienstand: ledig
Vater: Claus Hermann Heinrich Hoffmann, Volljurist/Unternehmensberater
Mutter: Inge Carola Hoffmann (geb. Knitelius), Rechtsanwältin/Mediatorin

SCHULISCHER WERDEGANG

1997 -2001 Franz-Vaahsen-Grundschule, Düsseldorf
2001 - 2010 Theodor-Fliedner Gymnasium, Düsseldorf
26.06.2010 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

09/2010 - 05/2011 Medizinisches Vorbereitungsjahr
McDaniel College, Budapest, Ungarn
09/2011 - 06/2013 Vorklinischer Abschnitt des Medizinstudiums
an der Semmelweis Universität, Budapest, Ungarn
25.06.2013 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2013 - 11/2017 Klinischer Abschnitt des Medizinstudiums
an der Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim
13.10.2016 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
28.11.2017 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

11 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Martin Borggrefe bedanken. Vielen Dank für die Möglichkeit meine Promotionsarbeit an der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg durchführen zu können.

Ein großes Dankeschön geht auch an Prof. Dr. I. Akin für die Unterstützung in der Entstehung und Korrektur der vorliegenden Promotionsarbeit.

Ein besonderer Dank geht an Prof. Dr. med. M. Behnes für die Bereitstellung des interessanten Themas und Betreuung meiner Promotion. Vielen Dank für die kontinuierliche Unterstützung, Offenheit und Diskussionsfreude.

Ebenso danke ich Herrn Dr. rer. nat. Siegfried Lang für die Unterstützung während der Laborarbeiten und für seine unkomplizierten Art bei statistischen Fragen.

Herzlichen Dank an Prof. Dr. T. Bertsch, der mir in Bezug auf alle laborchemischen Aspekte dieser Arbeit jederzeit geduldig, freundlich und offen zur Seite stand. Ein großes Dankeschön das Team aus Nürnberg für die Durchführung der Laboranalysen.

Mein spezieller Dank gilt ebenso den involvierten Ärzten der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim und allen Mitwirkenden der CIBER-Studie für die gute Zusammenarbeit und schöne Zeit.

Ich bedanke mich bei meiner Familie und Freunden für die Geduld und stetig offenen Ohren in allen Phasen der Erstellung der Arbeit. Besonders danke ich meinen Eltern und Geschwistern für die Motivation und umfassende Unterstützung vom ersten Tag meines Medizinstudiums an. Ihnen widme ich diese Arbeit.