

---

Aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der  
Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting)

**Prävalenz und Determinanten der symptomatischen chroni-  
schen Herzinsuffizienz in der älteren Allgemeinbevölkerung -  
Eine Analyse im Rahmen der CARLA-Studie**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

für das Fachgebiet Epidemiologie

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

von Daniel Tiller, MPH

geboren am 21.01.1974 in Vacha

Gutachter:

1. Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting
2. Prof. Dr. med. habil. Karl Werdan
3. Prof. Dr. med. habil. Henry Völzke

Datum der Verteidigung: 27.03.2013

---

Zielsetzung: Die chronische Herzinsuffizienz (CHF) gehört aufgrund steigender Prävalenz und Inzidenz zu den bedeutendsten Public-Health-Problemen in der industrialisierten Welt. Die Diagnostik der CHF ist sehr komplex und die Angaben zur Prävalenz variieren stark aufgrund unterschiedlicher methodischer Herangehensweisen bei der Diagnose. Bisher liegen nur wenige Daten zur Prävalenz der symptomatischen CHF aus bevölkerungsbezogenen Studien vor. Das Ziel dieser Arbeit ist die Bestimmung der Prävalenz der CHF und deren Determinanten in der älteren Allgemeinbevölkerung anhand eines geeigneten Algorithmus zur Definition der Herzinsuffizienz.

Methoden: Für diese Untersuchung wurden Daten von 1.688 Probanden der älteren Allgemeinbevölkerung analysiert, welche im Rahmen der CARLA-Studie (Cardiovascular disease, living and ageing in Halle) untersucht worden sind. Zur Definition der CHF wurde ein Algorithmus der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) verwendet. Die CHF wurde dabei in die Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFREF) und die Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion (HFNEF) eingeteilt. Die Prävalenzen wurden altersstandardisiert auf die deutsche Standardbevölkerung vom 31.12.2000 angegeben. Zur Schätzung der Zusammenhänge zwischen der CHF und ausgewählten Determinanten wurde das Prävalenz Ratio (PR) mithilfe generalisierter linearer Regressionsmodellen berechnet.

Ergebnisse: Die altersstandardisierte Prävalenz der CHF betrug bei den Männern 7,6 % (95%KI 6,0-9,6) und bei den Frauen 8,8 % (95%KI 6,9-11,3). Knapp die Hälfte aller Probanden mit CHF hatte eine HFREF. Die altersstandardisierte Prävalenz der HFREF betrug bei den Männern 4,6 % (95%KI 3,4-6,3) und bei den Frauen 3,7 % (95%KI 2,4-5,6). Die altersstandardisierte Prävalenz der HFNEF lag bei den Männern bei 2,9 % (95%KI 2,0-4,3) und bei den Frauen bei 5,1 % (95%KI 3,7-7,0). Die Prävalenz der CHF stieg von 3,0 % in der Altersgruppe 45-54 Jahre auf 22,0 % in der Altersgruppe 75-83 Jahre. Probanden mit Hypertonie hatten ein etwa 3,5-fach erhöhtes Risiko eine CHF zu haben. Probanden mit akutem Myokardinfarkt (AMI) hatten ein 2,5-fach erhöhtes Risiko einer CHF.

Schlussfolgerungen: Die Prävalenz der CHF ist im Vergleich zu anderen Studien hoch. Der Grund für die hohe Prävalenz scheint in erster Linie an der hohen Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren zu liegen, deren Ursache noch weitestgehend ungeklärt ist. Neben der Hypertonie und dem Myokardinfarkt zeigten sich auch starke Zusammenhänge zwischen der CHF und der Adipositas.

Tiller, Daniel: Prävalenz und Determinanten der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz in der älteren Allgemeinbevölkerung - Eine Analyse im Rahmen der CARLA-Studie, Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2012.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>2. HINTERGRUND UND ZIELSTELLUNG</b> .....	<b>3</b>
2.1. Das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz.....	3
2.2. Systolische vs. diastolische Herzinsuffizienz .....	3
2.3. Symptomatische vs. asymptomatische Herzinsuffizienz.....	5
2.4. Diagnostik der Herzinsuffizienz.....	6
2.4.1. Klinische Parameter - Symptome.....	6
2.4.2. Das BNP und das NT-proBNP als diagnostischer Blutmarker der chronischen Herzinsuffizienz .....	7
2.4.3. Echokardiografische Parameter der systolischen Dysfunktion .....	9
2.4.4. Echokardiografische Parameter der diastolischen Dysfunktion .....	10
2.5. Epidemiologie der Herzinsuffizienz.....	11
2.6. Zielstellung .....	14
<b>3. MATERIAL METHODEN</b> .....	<b>16</b>
3.1. Die CARLA-Studie – Stichprobe und Erhebungsinstrumente .....	16
3.1.1. Stichprobenziehung und Rekrutierung.....	16
3.1.2. Interview und Fragebogen .....	17
3.1.3. Untersuchungsteil .....	17
3.1.4. Blutuntersuchungen .....	17
3.1.5. Echokardiografie .....	18
3.2. Definition der Herzinsuffizienz in der Studienpopulation .....	19
3.2.1. Symptomatik der Herzinsuffizienz.....	21
3.2.2. NT-proBNP (n-terminal brain natriuretic peptide).....	21
3.2.3. Definition der Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion.....	21
3.2.4. Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion .....	22
3.3. Definition der Kovariablen.....	23
3.3.1. Definition der Krankheiten in der CARLA-Studie .....	23
3.3.2. Gesundheitsbezogenes Verhalten.....	26
3.3.3. Bildungsjahre nach ISCED-Klassifikation .....	26
3.4. Statistische Methoden .....	27
<b>4. ERGEBNISSE</b> .....	<b>29</b>
4.1. Beschreibung der Studienpopulation .....	29
4.1.1. Soziodemografische Charakteristika der Stichprobe .....	29
4.1.2. Anthropometrische Charakteristika der Stichprobe.....	30
4.1.3. Gesundheitsbezogenes Verhalten und Gesundheitszustand .....	30
4.1.4. Medikamenteneinnahme und Krankheitsprävalenzen .....	31
4.1.5. Echokardiografische Parameter, Blutparameter und Blutdruck .....	32
4.2. Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz .....	34
4.2.1. Prävalenz der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion .....	35
4.2.2. Prävalenz der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion .....	36
4.3. Determinanten der Herzinsuffizienz .....	39

4.3.1.	Komorbiditäten und deren Assoziation zur Herzinsuffizienz .....	39
4.3.2.	Gesundheitsbezogenes Verhalten als Determinante der chronischen Herzinsuffizienz .....	44
<b>4.4.</b>	<b>Prävalenz der einzelnen Kriterien zur Bestimmung der Herzinsuffizienz...</b>	<b>48</b>
4.4.1.	Prävalenz der Herzinsuffizienzsymptomatik .....	48
4.4.2.	Prävalenz der BNP-Erhöhung .....	49
4.4.3.	Prävalenz der systolischen Dysfunktion .....	50
4.4.4.	Prävalenz der diastolischen Dysfunktionszeichen .....	51
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>53</b>
<b>5.1.</b>	<b>Diagnose der Herzinsuffizienz .....</b>	<b>53</b>
5.1.1.	Stärken und Schwächen des Algorithmus in der CARLA-Studie .....	53
<b>5.2.</b>	<b>Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz .....</b>	<b>55</b>
5.2.1.	Prävalenz der Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion .....	57
5.2.2.	Prävalenz der HFNEF .....	59
<b>5.3.</b>	<b>Komorbiditäten und deren Assoziationen zur Herzinsuffizienz .....</b>	<b>61</b>
5.3.1.	Hypertonie und akuter Myokardinfarkt .....	61
5.3.2.	Chronische obstruktive Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz .....	63
5.3.3.	Adipositas, Rauchverhalten und Alkoholkonsum .....	64
<b>5.4.</b>	<b>Stärken und Limitationen der Studie.....</b>	<b>65</b>
<b>5.5.</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>67</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>69</b>
<b>7.</b>	<b>THESEN .....</b>	<b>79</b>
<b>8.</b>	<b>ANLAGEN .....</b>	<b>81</b>

Abkürzungsverzeichnis

AAI	Ankle-Arm-Index
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AMI	akuter Myokardinfarkt
ASE	American Society of Echocardiography
BMI	body mass index
CABG	coronary artery bypass graft
CHF	chronic heart failure
COMET	Carvedilol or Metoprolol European Trial
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DBP	diastolischer Blutdruck (diastolic blood pressure)
DKG	Deutsche Kardiologische Gesellschaft
DT	Dezelerationszeit
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
GFR <sub>MDRD</sub>	Glomeruläre Filtrationsrate ( <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> )
HFNEF	Heart Failure with Normal Ejection Fraction
HFPEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFREF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HMV	Herzminutenvolumen
HRQL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life)
HS-CRP	high sensitive C-reactive Protein
HZV	Herzzeitvolumen
IMEBI	Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
ISCED	International Classification of Education
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
KHK	koronare Herzkrankheit
LAD	left atrial diameter
LVDd	enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVDdi	linksventrikulärer diastolischer Durchmesser (Index)
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
L VH	linksventrikuläre Hypertrophie
NSTEMI	Non-ST-Elevated Myocardial Infarction
NT-proBNP	n-terminal brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association

PCI	percutaneous coronary intervention
SBP	systolischer Blutdruck (systolic blood pressure)
SHF	systolic heart failure (systolische Herzinsuffizienz)
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
TIA	transitorische ischämische Attacke
WHR	waist hip ratio

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Bestimmung der Parameter LVEDD und LVESD im M-Mode zur Berechnung der LVEF.....	18
Abbildung 2: Algorithmus zur Definition der HFREF und der HFNEF (adaptiert nach Paulus et al.) .....	20
Abbildung 3: Altersspezifische Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz (gesamt), der systolischen Herzinsuffizienz und der HFNEF nach Geschlecht .....	38
Abbildung 4: Altersadjustiertes Prevalence Ratio für den Zusammenhang zwischen CHF insgesamt, HFREF und HFNEF und ausgewählte Komorbiditäten (*keine Effektmaßberechnung möglich!) .....	40
Abbildung 5: Altersadjustiertes Prevalence Ratio für den Zusammenhang zwischen CHF insgesamt, HFREF und HFNEF und ausgewählte Komorbiditäten .....	43
Abbildung 6: Altersstandardisierte Prävalenz der HF-Kriterien nach Geschlecht .....	48
Abbildung 7: Prävalenz der CHF-Symptomatik nach Geschlecht und 5-Jahres-Altersgruppen.....	49
Abbildung 8: Prävalenz der NT-proBNP-Erhöhung (>220pg/ml) nach Geschlecht und 5-Jahres-Altersgruppen.....	50
Abbildung 9: Prävalenz der systolischen Dysfunktion nach Geschlecht und 5-Jahres-Altersgruppen.....	51
Abbildung 10: Prävalenz der diastolischen Dysfunktionszeichen nach Geschlecht und 5-Jahres-Altersgruppen.....	52
Abbildung 11: Prävalenz der HFREF in der CARLA-Studie verglichen mit anderen epidemiologischen Studien. ....	58

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Soziodemografische Charakteristika der Stichprobe .....29

Tabelle 2: Anthropometrische Charakteristika der Stichprobe .....30

Tabelle 3: Gesundheitsbezogenes Verhalten bzw. Gesundheitszustand in der Stichprobe .....31

Tabelle 4: Medikamenteneinnahme und Krankheitsprävalenzen in der Stichprobe .....32

Tabelle 5: Echokardiografische Parameter, Blutparameter und systolischer bzw. diastolischer Blutdruck in der Studienpopulation .....33

Tabelle 6: *Prevalence ratio* für den Zusammenhang zwischen CHF total und Alter .....35

Tabelle 7: *Prevalence ratio* für den Zusammenhang zwischen HFREF und Alter nach Geschlecht .....36

Tabelle 8: *Prevalence ratio* für den Zusammenhang zwischen HFNEF und Alter nach Geschlecht .....37

Tabelle 9: *Prevalence ratio* für den Zusammenhang zwischen CHF total, HFREF und HFNEF und BM bzw. WHR (altersadjustiert) .....45

Tabelle 10: Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz in der CARLA-Studie verglichen mit andern populationsbezogenen Studien .....56



## 1. Einleitung

Trotz des medizinisch-technischen Fortschrittes, welcher mit verbesserten Behandlungsoptionen kardiovaskulärer Erkrankungen einherging, zählt die chronische Herzinsuffizienz immer noch zu den bedeutendsten Public-Health-Problemen in den westlichen Industrienationen. Die Relevanz dieses Problems liegt in der stetigen Zunahme der Prävalenz und Inzidenz der chronischen Herzinsuffizienz begründet. Diese Zunahme ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen. Zum einen führt der demografische Wandel dazu, dass der Anteil der älteren Bevölkerung weltweit, aber vor allem in den westlichen Industrienationen kontinuierlich ansteigt. Dieser Anstieg bewirkt, dass auch der Anteil der Personen mit einer Herz-Kreislauf-Erkrankung und damit auch der chronischen Herzinsuffizienz ansteigt (Bonneux et al., 1994). Des Weiteren führten Verbesserungen in der medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, insbesondere der Einsatz von Vasodilatoren, Beta-Blockern und ACE-Hemmern (ACE=Angiotensin Converting Enzyme) zu einer deutlich verbesserten Prognose dieser Krankheit (Armstrong & Moe, 1993; Clark & Coats, 1994). Die Mortalität der Herzinsuffizienz konnte in den letzten Jahrzehnten halbiert werden (Krum & Abraham, 2009). Dies führt folgerichtig zu einer Erhöhung der Prävalenz der Erkrankung. Der medizinische Fortschritt führte aber auch dazu, dass das Überleben nach akutem Myokardinfarkt mit der Einführung der thrombolytischen Therapie deutlich verbessert wurde (Stevenson et al., 1993; Torp-Pedersen et al., 1995). Dies führt dazu, dass neben der Prävalenz der Erkrankung auch die Anzahl der Neuerkrankungen, die Inzidenz, weiter ansteigt. Nach Einführung der thrombolytischen Therapie wird der Anteil der Patienten, die als Folge eines Herzinfarktes eine schwere systolische Herzinsuffizienz erleiden, auf 15 bis 20 % geschätzt (Vasan & Levy, 1996).

Ein zweiter wichtiger Aspekt der Relevanz der chronischen Herzinsuffizienz als bedeutendes Gesundheitsproblem der Gesellschaft ist die gesundheitsökonomische Bedeutung dieser Erkrankung. Die Anzahl der Krankenhausaufnahmen aufgrund von chronischer Herzinsuffizienz stieg vor allem in den 1990er Jahren stark an. Eine niederländische Studie konnte jedoch zeigen, dass diese seit Mitte der 1990er wieder um 1–1,5 % absinken. Dies ist vor allem auf die besseren Behandlungsmöglichkeiten zurückzuführen (Mosterd et al., 2002; Mosterd & Hoes, 2007). Trotzdem zählt die Herzinsuffizienz immer noch zu den wichtigsten Diagnosen im Rahmen von Krankenhausbehandlungen. In den USA werden die direkten und indirekten Kosten, welche durch Herzinsuffizienz verursacht werden, für das Jahr 2010 auf knapp 40 Milliarden US-Dollar geschätzt. Hier nahmen die, durch eine Herzinsuffizienz bedingten, Kranken-

hausaufenthalte innerhalb von 10 Jahren (1996-2006) um gut 20 % zu (Lloyd-Jones et al., 2010). In Deutschland geht man davon aus, dass 1-2 % der Gesundheitsausgaben für die Diagnose, Therapie und Prävention der chronischen Herzinsuffizienz aufgewendet werden (Szucs & Sokolovic, 2000).

Bis heute gibt es eine Vielzahl von Definitionen der Herzinsuffizienz. Diese können zum einen eher pathophysiologisch orientiert sein, wie die von Paul Wood aus dem Jahre 1950. Hier wird die Herzinsuffizienz definiert als:

*„a state in which the heart fails to maintain an adequate circulation for the needs of the body despite a satisfactory filling pressure.“* (Wood, 1950).

Auf der anderen Seite wurden Definitionen formuliert, die eher auf die Symptomatik der Patienten bzw. auf die Folgen einer Herzinsuffizienz abzielen, wie die von Cohn aus dem Jahre 1988. Er definierte die Herzinsuffizienz als:

*„a syndrome in which cardiac dysfunction is associated with reduced exercise tolerance, a high incidence of ventricular arrhythmias and shortened life expectancy“* (Cohn, 1988).

Die Sicht auf die Herzinsuffizienz und damit die Definition wird ganz entscheidend davon bestimmt, ob der Blick darauf eher klinisch orientiert oder wissenschaftlich motiviert ist. Ein Kliniker ist eher daran interessiert, Informationen über ein Individuum, den einzelnen Patienten zu erhalten, um daraus dann klinische Konsequenzen ableiten zu können. Epidemiologen wünschen dagegen eher einen Ansatz, der auf eine größere Gruppe anwendbar ist. Eine geeignete Definition sollte in der Lage sein, beide Bereiche angemessen zu berücksichtigen (Purcell & Poole-Wilson, 1999). Dies stellt jedoch eine große Herausforderung dar, da gerade in großen epidemiologischen Studien detaillierte Untersuchungen der Probanden nur eingeschränkt möglich sind und trotzdem valide Angaben zur Diagnose gemacht werden sollen. Die Beschreibung komplexer Krankheitsbilder, wie der Herzinsuffizienz, sollte deshalb auf einem Algorithmus beruhen, welcher auf alle Probanden anwendbar und reproduzierbar ist. Gleichzeitig sollte dieser Algorithmus auch dem klinischen Verständnis der Diagnose beziehungsweise den aktuellen Guidelines der Krankheitsdefinition genügen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, einen geeigneten Algorithmus zur Definition der Herzinsuffizienz zu identifizieren und auf ein Kollektiv der älteren Allgemeinbevölkerung anzuwenden. Zum einen sollte dadurch die Krankheitslast der Herzinsuffizienz in dieser Population abgeschätzt werden und zum anderen sollten wichtige Determinanten der Erkrankung identifiziert werden. Dies erscheint insbesondere notwendig, um Ansätze für wirksame Präventionsmaßnahmen finden zu können.

## 2. Hintergrund und Zielstellung

### 2.1. Das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz (*chronic heart failure* (CHF)) ist ein Syndrom, bei dem das Herz nicht in der Lage ist, bei Belastung oder in späteren Stadien auch schon in Ruhe, die Körperperipherie mit ausreichend Blut und damit mit Sauerstoff bzw. Nährstoffen, zur Sicherstellung des Gewebestoffwechsels, zu versorgen. Dieses klinische Syndrom ist gekennzeichnet durch Symptome und Zeichen einer kardialen Dysfunktion. Typische Symptome der kardialen Dysfunktion sind Atemnot unter Belastung oder in Ruhe (Belastungs- bzw. Ruhedyspnoe), Flüssigkeitsretention, welche sich je nach Form der Herzinsuffizienz in Stauungsödemen in den unteren Extremitäten oder Lungenödemen äußert und Müdigkeit oder Abgeschlagenheit. Typische durch verschiedene medizinische Untersuchungen feststellbare klinische Zeichen sind beispielsweise ein erhöhter Druck der Jugularisvene oder auskultatorisch feststellbare Rassel- bzw. Knistergeräusche der Lunge.

Die Europäische Kardiologische Gesellschaft (*European Society of Cardiology, ESC*) hat mehrere Kriterien aufgestellt, welche zur Definition einer Herzinsuffizienz notwendig sind (Dickstein et al., 2008). Diese sind:

- I. klinische Symptomatik der Herzinsuffizienz in Belastung oder in Ruhe
- II. objektive Evidenz der kardialen Dysfunktion, welche bevorzugt durch eine echokardiografische Untersuchung bestimmt werden sollte
- III. Ansprechen auf eine Herzinsuffizienz-spezifische Therapie

Laut ESC sind die ersten beiden Kriterien notwendig, um die Diagnose Herzinsuffizienz stellen zu können. Das dritte Kriterium wird dann eingesetzt, wenn Unsicherheit bezüglich der klinischen Symptomatik bzw. der objektiven Evidenz der kardialen Dysfunktion besteht.

### 2.2. Systolische vs. diastolische Herzinsuffizienz

Die funktionale Störung des Herzens äußert sich in zwei Formen. Zum einen sind die Herzkammern nicht in der Lage, sich ausreichend zu kontrahieren und damit genügend Blut in die Körperperipherie auszuwerfen. Zum anderen ist die Fähigkeit der Kammern zur Relaxation oder Entspannung eingeschränkt, was eine mangelnde Füllung der Ventrikel zur Folge hat (Hunt et al., 2005). Diese beiden Formen werden als systolische und diastolische Herzinsuffizienz bezeichnet, da es sich bei der ersten um eine Funktionseinschränkung während der Austreibungsphase (Systole) und der zweiten

um eine Funktionsstörung in der Relaxationsphase (Diastole) handelt. Diese Einteilung hat jedoch zu teilweise kontroversen Debatten geführt, da es sich nach Ansicht einiger Kritiker nicht um zwei verschiedene Krankheitsentitäten handelt, sondern beide Formen eher als phänotypische Varianten ein und derselben Krankheit angesehen werden sollten. (Brutsaert & De Keulenaer, 2006). In der jüngeren Vergangenheit, hat sich, als Abgrenzung zur systolischen Herzinsuffizienz, die Bezeichnungen *heart failure with normal ejection fraction* (HFNEF) für die diastolische Herzinsuffizienz durchgesetzt. Die systolische Herzinsuffizienz wird in diesem Zusammenhang auch als *heart failure with reduced ejection fraction* (HFREF) bezeichnet und ist als Synonym zur systolischen Herzinsuffizienz zu betrachten. In dieser Arbeit werden, in Anlehnung an die Richtlinien der ESC (Dickstein et al., 2008) die Begriffe HFNEF für die diastolische und HFREF für die systolische Herzinsuffizienz verwendet.

Die Prognose der HFREF ist schlecht. So kann nach dem Auftreten der ersten Symptome mit einer Sterblichkeit von 50 bis 70 % innerhalb von 5 Jahren gerechnet werden. Selbst unter optimaler Therapie ist im fortgeschrittenen Stadium immer noch mit einer Sterblichkeit von 20 % pro Jahr zu rechnen (Kilter & Boehm, 2005). Lange Zeit ging man davon aus, dass die Prognose der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion deutlich besser ist, als die der mit eingeschränkter Ejektionsfraktion. Die mediane Überlebenszeit bei Probanden der Framingham-Studie mit eingeschränkter systolischer Funktion (Ejektionsfraktion < 50 %) lag bei 4,3 Jahren, während sie bei Probanden mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion bei 7,1 Jahr lag. Trotz alledem ist die Mortalität bei Personen mit HFNEF immer noch deutlich höher als bei Personen ohne Herzinsuffizienz (Vasan et al., 1995; Vasan et al., 1999).

Aktuellere Arbeiten legen jedoch nahe, dass der Unterschied bei den Überlebensraten innerhalb der letzten Jahre kleiner geworden ist. In einer bevölkerungs-basierten Studie in Olmsted-County, in welcher etwa 4.500 Probanden über einen Zeitraum von 15 Jahren nachbeobachtet wurden, lag die 1-Jahres-Mortalität bei Probanden mit eingeschränkter systolischer Funktion bei 32 % und bei Probanden mit HFNEF bei 29 %. Die Fünf-Jahres-Mortalität lag bei 65 % bzw. 68 % (Owan et al., 2006). In einer kanadischen Studie wurden 2.800 Patienten untersucht, die mit der Diagnose Herzinsuffizienz aus dem Krankenhaus entlassen wurden. Auch hier zeigten sich nur geringe Unterschiede bezüglich der 1-Jahres-Mortalitätsraten zwischen Patienten mit HFREF (hier definiert als LVEF <40 %) und HFNEF (LVEF > 50 %). Das Hazard-Ratio zum Vergleich des Überlebens dieser beiden Gruppen lag hier bei 1,13 (95%KI 0,94-1,36) (Bhatia et al., 2006).

Eine aktuelle literaturbasierte Metaanalyse zur Prognose der diastolischen Herzinsuffizienz im Vergleich zur systolischen Herzinsuffizienz kommt wiederum zu dem Ergebnis, dass die Prognose der HFNEF deutlich besser ist als die der systolischen Herzinsuffizienz. Hier wurden 17 Studien (14 Beobachtungsstudien und 3 randomisierte kontrollierte Studien (RCT)) mit insgesamt 24.501 Patienten/Probanden zusammengefasst, mit einem gepoolten Odds Ratio von 0,51 (95%KI 0,48-0,55) zugunsten der Gruppe der Patienten mit HFNEF. Der starke Widerspruch zu den beiden o.g. Studien wird in erster Linie damit erklärt, dass die LVEF als entscheidendes diagnostisches Kriterium nicht bei allen Patienten in gleichem Maße erhoben wurde und es dadurch zu Selektionsmechanismen gekommen sein kann (Somaratne et al., 2009).

In dieser Arbeit werden die Bezeichnungen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFREF) für die systolische Herzinsuffizienz und Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFNEF) für die diastolische Herzinsuffizienz verwendet.

### **2.3. Symptomatische vs. asymptomatische Herzinsuffizienz**

Von der symptomatischen Form der Herzinsuffizienz ist die asymptomatische Form zu unterscheiden. Die Funktion des linken Ventrikels kann schon eine objektiv (z.B. echokardiografisch) nachweisbare Einschränkung aufweisen, ohne dass bei dem Probanden Symptome einer Herzinsuffizienz vorliegen. Aus diesem Grund spricht man daher auch von präklinischer systolischer bzw. diastolischer Dysfunktion. In welchem Maße eine präklinische Form der Herzinsuffizienz im natürlichen Verlauf zu Symptomen bzw. zur Diagnose Herzinsuffizienz führt, ist bisher nur unzureichend erforscht. Daten der MAYO-Studie konnten zeigen, dass die kumulative Zwei-Jahres-Wahrscheinlichkeit Symptome zu entwickeln bei Probanden mit normaler systolischer Funktion, aber eingeschränkter diastolischer Funktion bei 31 % lag. Die kumulative Wahrscheinlichkeit eine Herzinsuffizienz nach den Framingham-Kriterien diagnostiziert zu bekommen, lag im gleichen Zeitraum bei knapp 2 % (Correa de Sa et al., 2010).

Man geht davon aus, dass teilweise bis zur Hälfte aller Personen mit einer systolischen Dysfunktion keine Symptome aufweisen, die auf eine Herzinsuffizienz hindeuten können. Dies legen Daten aus bevölkerungsbezogenen Studien nahe. Eine dänische Studie konnte beispielsweise zeigen, dass in einer zufällig ausgewählten Stichprobe der älteren Bevölkerung Kopenhagens (50-90 Jahre) 44 % der Männer mit einer systolischen Dysfunktion (LVEF  $\geq$  40 %) keine Symptome zeigten. Bei den Frauen waren es knapp 10 %, die trotz eingeschränkter systolischer Funktion keine Symptome aufwiesen (Raymond et al., 2003). In anderen bevölkerungsbasierten Studien wurden ähnliche Werte berichtet (McDonagh et al., 1997; McDonagh et al., 1998). Die diastoli-

sche Funktionseinschränkung tritt ebenfalls häufig auf, ohne dass klinische Symptome festgestellt werden. In der älteren Allgemeinbevölkerung ( $\geq 45$  Jahre) liegt die Prävalenz der präklinischen diastolischen Dysfunktion bei etwa 20 % (niedriger Schweregrad) und etwa 7 % (moderater bis hoher Schweregrad). In einer Hochrisikopopulation ( $\geq 65$  Jahre und Hypertoniker oder Vorliegen einer KHK) stieg die Prävalenz beträchtlich an. Hier hatte knapp die Hälfte eine präklinische diastolische Dysfunktion mit niedrigem Schweregrad (Redfield et al., 2003).

Diese Arbeit wird sich ausschließlich mit der symptomatischen Herzinsuffizienz beschäftigen, das heißt, es werden nur die Probanden in die Analyse eingeschlossen, die eine herzinsuffizienztypische Symptomatik angegeben haben.

#### **2.4. Diagnostik der Herzinsuffizienz**

Die Diagnostik der Herzinsuffizienz ist komplex, da es sich, wie eingangs schon erwähnt, um ein Syndrom bestehend aus mehreren, eher unspezifischen Symptomen handelt. Die ESC setzt zur Definition der Herzinsuffizienz zum einen das Vorhandensein von Symptomen und klinischen Zeichen und zum anderen die objektive Evidenz einer strukturellen beziehungsweise funktionellen Abnormalität des linken Ventrikels voraus (Dickstein et al., 2008). Dazu sind verschiedene Untersuchungsverfahren notwendig beziehungsweise möglich, auf die im Folgenden näher eingegangen wird. Während sich die aktuellen Guidelines eher mit der Diagnose des individuellen Patienten im klinischen Setting befassen, gibt es bisher keine Standards zur Definition der Herzinsuffizienz in epidemiologischen Studien. Es gibt jedoch die Forderung, dass sich epidemiologische Studien an die gleichen diagnostischen Kriterien halten sollten, wie sie auch in der klinischen Praxis angewendet werden, um neben Prävalenz- beziehungsweise Inzidenzschätzungen auch valide Angaben zur Prognose der Herzinsuffizienz und deren Risikofaktoren machen zu können (Cowie et al., 1997).

##### **2.4.1. Klinische Parameter - Symptome**

Bei der Diagnose der Herzinsuffizienz muss in Symptome, welche sich aus der Anamnese ergeben, und klinische Zeichen, welche das Ergebnis medizinischer Untersuchungen sind, unterschieden werden. Der klinischen Symptomatik der Herzinsuffizienz kommt eine Schlüsselrolle bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz zu. Dabei zählen Luftnot, Müdigkeit und Abgeschlagenheit zu den charakteristischen, wenn auch unspezifischen Symptomen einer Herzinsuffizienz. Zu den typischen klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz gehören unter anderem ein erhöhter Jugularisvenendruck, Ödeme der unteren Extremitäten oder auffällige auffällige Auskultationsbefunde (z.B. Nachweis

eines dritten Herztones oder pathologischer Herzgeräusche). Nach den Leitlinien der ESC sind zur Feststellung dieser klinischen Zeichen medizinische Untersuchungen notwendig, die sowohl die genaue Beobachtung des Patienten als auch Palpation und Auskultation einschließen. Obwohl die Symptome und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz von entscheidender diagnostischer Bedeutung sind, sind sie sehr häufig schwer zu interpretieren, da sie sehr unspezifisch sind und auch in Zusammenhang mit anderen, nicht kardialen, Krankheiten oder Zuständen stehen können (Azevedo et al., 2007; Dickstein et al., 2008). Die Symptome und klinischen Zeichen lassen darüber hinaus keine zuverlässige Unterscheidung in systolische und diastolische Herzinsuffizienz zu (Zile & Brutsaert, 2002).

Im Rahmen von epidemiologischen Studien besteht die Möglichkeit, Symptome, die auf eine Herzinsuffizienz hinweisen, anhand standardisierter Fragebögen zu erheben. So lässt sich das Vorhandensein von Luftnot und Abgeschlagenheit/Müdigkeit innerhalb eines bestimmten Zeitraumes erfragen. Weitere Indizien für das Vorhandensein von Herzinsuffizienzsymptomen sind das Schlafen mit erhöhtem Oberkörper, das häufige nächtliche Wasserlassen und Ödeme der unteren Extremitäten.

#### 2.4.2. Das BNP und das NT-proBNP als diagnostischer Blutmarker der chronischen Herzinsuffizienz

In den vergangenen Jahren hat die Bedeutung des *Brain natriuretic peptide* (BNP) sowohl als diagnostischer Marker für die Herzfunktion als auch für die Prognose kardiovaskulärer Ereignisse stetig zugenommen (Yamamoto et al., 1996; Luchner et al., 2000). Das BNP ist eine Eiweißverbindung, die ursprünglich im Gehirngewebe entdeckt, aber später dann in größeren Konzentrationen im Myokardgewebe nachgewiesen werden konnte. Im Blut zirkulieren die Markerpeptide NT-proBNP sowie BNP, welche aus der Spaltung des Vorläuferproteins proBNP entstehen. Die Sekretion von proBNP geschieht durch den linken Ventrikel als Antwort auf eine erhöhte Volumen- bzw. Druckbelastung oder eine erhöhte Wandspannung der linken Herzkammer. Die Aktivierung von proBNP zeigt dabei eine inverse Korrelation zur linksventrikulären Pumpfunktion (Fischer et al., 2003b).

Die Plasmakonzentrationen der Markerpeptide NT-proBNP und BNP sind schon bei leichten Formen der Herzinsuffizienz erhöht und steigen mit zunehmenden Schweregrad stark an (Luchner et al., 2003). BNP-Werte von 30 bis 50 pg/ml gelten als normal. Ab 100 pg/ml geht man davon aus, dass die linksventrikuläre Funktion eingeschränkt ist. Aber auch Werte von über 1.000 pg/ml können bei manifester Herzinsuffi-

zienz erreicht werden. Beim NT-proBNP liegt der Schwellenwert für eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion bei 125 pg/ml (Silver et al., 2004).

Der diagnostische Wert der Marker BNP bzw. NT-proBNP wurde in zahlreichen Studien untersucht. In Patientenkollektiven, die mit einer für die Herzinsuffizienz typischen Symptomatik (Dyspnoe) in die Notaufnahme von Krankenhäusern kamen und dahingehend untersucht wurden, ob die Symptomatik einer Herzinsuffizienz oder eines nichtkardialen Grundleidens zuzuordnen ist, hat sich gezeigt, dass bei einem Schwellenwert des BNP von 100 pg/ml für das Auftreten einer Herzinsuffizienz die Sensitivität bei 90 % und die Spezifität bei 76 % lag. Bei Anhebung dieser Cutoffs stieg die Spezifität zu Lasten der Sensitivität (Maisel et al., 2002). Im klinischen Setting erlaubt ein Schnelltest zur Bestimmung der Markerpeptide demnach eine rasche Beurteilung, ob die, oftmals unspezifische Symptomatik Dyspnoe, eher einem kardialen oder eher einem pulmonalen Grundleiden zuzuordnen ist.

Aber auch außerhalb des klinischen Settings wuchs das Interesse, BNP und NT-proBNP zur frühzeitigen Diagnostik der linksventrikulären systolischen Dysfunktion (LVSD) oder der linksventrikulären Hypertrophie, vor allem bei noch asymptomatischen Personen, einzusetzen. Hier hat sich jedoch in der Framingham-Studie gezeigt, dass die Markerpeptide nur bedingt dazu geeignet sind, eine LVSD bzw. Hypertrophie (als Surrogat für die diastolische Dysfunktion bei normaler LVSD) in einer asymptomatischen Bevölkerung zu identifizieren (Vasan et al., 2002). Auch in der bevölkerungsbasierten *Olmsted-County-Study* hat sich der diagnostische Wert bei präklinischer Herzinsuffizienz gerade bei den leichteren Formen einer linksventrikulären Dysfunktion als eher mäßig herausgestellt. Die Fläche unter der Kurve (AUC) der *Receiver Operating Characteristics* (ROC) Kurve lag bei diesen leichten Formen der präklinischen systolischen bzw. diastolischen Dysfunktion jeweils unter 0,70 (Redfield et al., 2004). In weiteren bevölkerungsbasierten Studien hat sich hingegen gezeigt, dass die Markerpeptide BNP und NT-proBNP vor allem bei symptomatischen Probanden (Leitsymptom: Dyspnoe) gute prädiktive Werte aufweisen. Bei Anwendung studienspezifischer (alters- und geschlechtsspezifischer) Schwellenwerte (Frauen: 88 pg/ml bzw. 123 pg/ml; Männer: 49 pg/ml bzw. 67 pg/ml) war vor allem der negative prädiktive Wert besonders hoch. Bei einer Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 79 % lag er bei 99 %. Dies bedeutet, dass man bei einem Probanden mit Herzinsuffizienzsymptomatik aber normalen BNP- bzw. NT-proBNP-Konzentration eine Herzinsuffizienz mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausschließen kann (McDonagh et al., 1998; McDonagh et al., 2004).



Zur Diagnose der symptomatischen diastolischen Herzinsuffizienz wird laut ESC ein Schwellenwert für das NT-proBNP von 220 pg/ml empfohlen (Paulus et al., 2007). Dieser Schwellenwert hat einen positiven prädiktiven Wert von 80 %. Um eine diastolische Herzinsuffizienz auszuschließen erreicht man mit einem NT-proBNP Schwellenwert von 120 pg/ml einen negativen prädiktiven Wert von 93 % (Tschoepe et al., 2005). Die Daten hierzu wurden aus einer Patientenpopulation generiert, welche mit Belastungsdyspnoe in die Notfallambulanz eingewiesen wurden. Einschlusskriterium war eine normale systolische Pumpfunktion bzw. ein normal großer Ventrikel. Die Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz wurde dabei nach den Richtlinien der ESC gestellt.

#### 2.4.3. Echokardiografische Parameter der systolischen Dysfunktion

Echokardiografisch wird eine systolische Dysfunktion anhand des Parameters linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bestimmt. Die LVEF ist ein Marker der Pumpfunktion des Herzens und wird bestimmt durch das Schlagvolumen (endsystolisch) dividiert durch das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels. Der Grenzwert für eine normale oder nur leicht eingeschränkte Pumpfunktion wird dabei normalerweise mit 50 % angegeben (Vasan & Levy, 2000). Die in der Literatur angegebenen Schwellenwerte für die LVEF schwanken jedoch zwischen 30 % (McDonagh et al., 1997) und 54 % (Devereux et al., 2003). In der klinischen Praxis ist bisher noch ein Schwellenwert von 40 % üblich. In einer Übersichtsarbeit von Mahadevan und Kollegen wird anhand der bisher zur Verfügung stehenden Evidenz eine Einteilung der linksventrikulären Pumpfunktion anhand folgender Schwellenwerte vorgeschlagen (Mahadevan et al., 2008):

- 41 % - 49 % leichte Einschränkung der Pumpfunktion
- 35 % - 40 % moderate Einschränkung der Pumpfunktion
- < 35 % starke Einschränkung der Pumpfunktion

Neben der Reduktion der Pumpfunktion ist auch die Vergrößerung bzw. Dilatation des linken Ventrikels ein Befund, welcher häufig mit einer eingeschränkten systolischen Funktion einhergeht. Zur Bestimmung der Ventrikelgröße werden zum einen die linksventrikulären enddiastolischen bzw. endsystolischen Volumina herangezogen. Dabei darf der enddiastolische Volumenindex (LVEDVI) nicht größer als 97 ml/m<sup>2</sup> bzw. der endsystolische Volumenindex (LVESVI) nicht größer als 49 ml/m<sup>2</sup> sein (Paulus et al., 2007). Diese Schwellenwerte gehen auf eine gemeinsame Empfehlung der amerikanischen und europäischen Gesellschaften für Echokardiografie zurück und entsprechen jeweils einer starken Abweichung vom Referenzwert. Der Normalbereich für die enddi-

astolischen Volumina liegt bei beiden Geschlechtern zwischen 12 und 30 ml/cm<sup>2</sup> (Lang et al., 2006). Die Größe des linken Ventrikels lässt sich zum anderen aber auch anhand des Parameters linksventrikulärer enddiastolischer Diameter Index (LVEDDI) bestimmen. Hier geht man laut den o.g. Empfehlungen von einem Normalbereich bei Männern von 2,4 – 3,2 cm/cm<sup>2</sup> und bei Frauen von 2,2 – 3,1 cm/cm<sup>2</sup> aus. Um den anthropometrischen Unterschieden der Probanden bzw. Patienten gerecht zu werden, wird empfohlen sowohl die Volumina als auch die Durchmesser auf die Körperoberfläche zu indizieren. Dabei wird zur Berechnung der *body surface area* (BSA) die Formel von Dubois verwendet (Dubois & Dubois, 1916).

#### 2.4.4. Echokardiografische Parameter der diastolischen Dysfunktion

Als diastolische Dysfunktion wird eine Abweichung der mechanischen Funktion des Ventrikels während der Diastole bezeichnet. Diese Abweichung kann sowohl mit, als auch ohne Symptome oder klinische Zeichen einhergehen (Zile et al., 2002). Der Goldstandard zur Bestimmung der diastolischen Dysfunktion ist derzeit die Bestimmung der Kammersteifigkeit gemessen durch die Druck-Volumen-Beziehung in der Diastole bzw. der linksventrikulären Füllungsdrücke im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung (Vasan et al., 2000; Zile et al., 2009). Dies ist jedoch weder in der klinischen Routine und noch weniger im Rahmen von epidemiologischen Studien standardmäßig durchführbar. Aus diesem Grund ist die Echokardiografie das Mittel der Wahl zur Diagnostik der diastolischen Dysfunktion, da sie nicht invasiv und breiter verfügbar ist. Trotzdem ist die Bestimmung der diastolischen Funktion nicht unproblematisch und erfordert eine hohe Kompetenz der Untersucher. Nach der ESC sind Störungen der linksventrikulären Relaxation bzw. eine erhöhte diastolische Kammersteifigkeit Hinweise auf eine diastolische Dysfunktion (Dickstein et al., 2008). Um diese bestimmen zu können, sind mehrere Parameter notwendig. Diese erlauben dann nicht nur die Erfassung einer diastolischen Funktionsstörung, sondern auch eine Einteilung in verschiedene Schweregrade. Zu diesen Parametern gehören die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), die Flussgeschwindigkeit zum Zeitpunkt E (frühe Füllung) des linksventrikulären Einstroms, die Geschwindigkeit der A-Welle (atriale Füllung) des linksventrikulären Einstroms, das Verhältnis von E/A und die diastolische Dezelerationszeit. Eine normale diastolische Funktion ist durch ein Verhältnis von E/A von größer 1 gekennzeichnet. Im Stadium I einer diastolischen Dysfunktion kehrt sich das Verhältnis von E/A um. Es ist nun kleiner, die linksventrikuläre Relaxation ist verringert bei noch relativ normaler Compliance und normalen Füllungsdrücken der linken Kammer. Die IVRT ist auf über 100 ms verlängert und die Dezelerationszeit der frühen ventrikulären Füllung beträgt mehr als

220 ms. Das Stadium II ist schwierig zu diagnostizieren, da hier Kompensationsmechanismen die Füllungsdrücke erhöhen. Dieses Stadium wird deshalb auch als Pseudonormalisierung bezeichnet. Die frühe Relaxation als auch die Compliance sind jetzt vermindert. Das E/A-Verhältnis entspricht im wesentlichen dem der normalen Funktion. Im Stadium III sind bei den Patienten die Symptome einer manifesten Herzinsuffizienz zu beobachten. Das E/A-Verhältnis ist größer 2 und die DT und IVRT sind mit 150 ms bzw. 60 ms sehr kurz.

Um das Stadium der Pseudonormalisierung (Stadium II) von einer normalen diastolischen Funktion unterscheiden zu können, müssen weitere Parameter herangezogen werden. Hier wird von der ESC empfohlen, den linksventrikulären Füllungsdruck mittels des Gewebedopplers anhand der Mitralanulusbestimmung  $E'$  und das Verhältnis zur frühen Mitralfüllungsgeschwindigkeit  $E$  zu  $E'$  zu bestimmen. Diese Methode zeigt keine Pseudonormalisierung und erlaubt eine Beurteilung der diastolischen Funktion auch bei Vorhofflimmern. Einschränkungen gibt es jedoch bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz, da der LV-Füllungsdruck nur zuverlässig bei einer Ejektionsfraktion von über 30 % abgeschätzt werden kann (Buck et al., 2009). Des Weiteren kann zur Absicherung einer diastolischen Dysfunktion die Größe des linken Vorhofes (LA) herangezogen werden. Hier wird empfohlen, das Volumen des linken Vorhofes als Messgröße heranzuziehen, da es sich gegenüber den Parametern LA-Durchmesser und der planimetrierten Vorhofgröße als überlegen herausgestellt hat (Lang et al., 2006; Tsang et al., 2006).

## **2.5. Epidemiologie der Herzinsuffizienz**

Da es sich bei der chronischen Herzinsuffizienz um ein Krankheitssyndrom handelt, welches aus einer ganzen Reihe von klinischen Zeichen und Symptomen besteht, ist eine einheitliche Definition der Krankheit schwierig. Obwohl man weiß, dass die Herzinsuffizienz mit zu den häufigsten chronischen Erkrankungen der industrialisierten Welt gehört, variieren die Angaben zur Prävalenz teilweise sehr stark. Dies liegt daran, dass es keinen Goldstandard zur Diagnostik der Herzinsuffizienz gibt und es trotz verschiedener Bemühungen, Richtlinien für die Diagnostik der Herzinsuffizienz zu etablieren, keine einheitliche Kriterien der Diagnose gibt (Mosterd et al., 1997; Mosterd et al., 2007). Dies betrifft insbesondere die Kriterien zur Definition der systolischen bzw. diastolischen Dysfunktion. Darüber hinaus erschweren konkurrierende Krankheitsbilder, wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder schweres Übergewicht (Adipositas) eine sichere Diagnosestellung, da diese oftmals mit einer der Herzinsuffizienz sehr ähnlichen Symptomatik einhergehen (Caruana et al., 2000). Für eine mög-

lichst präzise Schätzung der Prävalenz bzw. Inzidenz der chronischen Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung sind Studien nötig, die auf einer Zufallsstichprobe der Allgemeinbevölkerung basieren. Die Diagnose Herzinsuffizienz kann im Rahmen einer solchen Studie durch den Einsatz von

- a) **validierten Fragebögen,**
- b) **körperliche Untersuchungen** zur Dokumentation der Symptomatik und
- c) **objektive Untersuchungsmethoden** wie die Herzultraschalluntersuchung oder die Blutmarker

gestellt werden. Bisher können aber nur wenige Studien diesem Anspruch gerecht werden (Mosterd et al., 2007). In einer Ende der 1990er Jahre verfassten Arbeit wurden die bis dahin eingesetzten Scores zur Abschätzung der Herzinsuffizienz untersucht. Zur Bildung dieser Scores wurden standardisierte Befragungen, ärztliche Untersuchungen (Auskultation, Palpation etc.), eine Lungenfunktionsprüfung, ein 12-Kanal-EKG sowie Röntgen- und Echountersuchungen durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass trotz der teilweisen guten diagnostischen Güte der einzelnen Scores, diese aufgrund ihrer sehr umfangreichen Diagnostik nur eingeschränkt für größere epidemiologische Studien geeignet sind (Mosterd et al., 1997). Dies zeigt einmal mehr, dass das Krankheitsbild Herzinsuffizienz aufgrund seiner Komplexität nur sehr schwer zu erfassen ist.

Der größte Teil der bisher zur Verfügung stehenden Daten ist im versorgungsnahen oder klinischen Setting erhoben. Das Setting kann aber ganz entscheidend nicht nur die Prävalenz, sondern auch die Determinanten der CHF beeinflussen, wie eine niederländische Studie aus dem Jahr 2003 von Rutten et al. gezeigt hat. Hier stellte sich heraus, dass der typische Herzinsuffizienzpatient beim Allgemeinarzt eher älter und weiblich, mit einem lang andauernden Hypertonus ist. Dagegen sind Patienten mit einer Herzinsuffizienz, die bei einem Kardiologen vorstellig werden, im Schnitt 15 Jahre jünger (im Mittel 60 Jahre) sowie männlichen Geschlechts und weisen zusätzlich häufig eine Herzinfarktvorgeschichte auf. Während beim Allgemeinmediziner eher eine diastolische Herzinsuffizienz diagnostiziert wird, ist es beim Kardiologen eher die systolische Herzinsuffizienz (Rutten et al., 2003).

Zahlreiche Übersichtsarbeiten wurden in den letzten Jahren zur Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz veröffentlicht, wobei die diastolische Herzinsuffizienz in den letzten Jahren immer stärker in den wissenschaftlichen Fokus gerückt ist (Vasan et al., 1995; Cowie et al., 1997; Kannel, 2000; Mosterd et al., 2007). Diese Übersichten haben aber immer wieder gezeigt, wie stark die Ergebnisse der einzelnen Studien aufgrund der unterschiedlichen Ansätze der Krankheitsdefinition voneinander abweichen, so dass bisher, trotz aller Bemühungen, das Ausmaß der Erkrankung in der Allgemein-

bevölkerung nur sehr ungenau bestimmt werden konnte. Im Rahmen der *Framingham Heart Study* wurden Kriterien zur Diagnose der Herzinsuffizienz aufgestellt, die von einer Vielzahl von Studien genutzt werden, um die Prävalenz bzw. Inzidenz der Herzinsuffizienz einheitlich zu bestimmen (McKee et al., 1971). Diese teilen die Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz in 2 Ordnungsgruppen ein, von denen zwei Kriterien 1. Ordnung (z.B. Halsvenenstauung oder pulmonale Rasselgeräusche) oder ein Kriterium 1. Ordnung und zwei Kriterien 2. Ordnung (z. B. Belastungsdyspnoe oder eine Herzfrequenz  $\geq 120$ ) vorhanden sein müssen, um die klinische Diagnose zu stellen.

Obwohl ein einheitlicher diagnostischer Rahmen für die Klassifikation der Herzinsuffizienz bisher fehlt, kann man insgesamt in den westlichen Industrienationen von einer Gesamtprävalenz von 1-2 % ausgehen. Man schätzt, dass weltweit etwa 20 Millionen Personen an einer Herzinsuffizienz leiden, wobei Inzidenz und Prävalenz stetig ansteigen. Die Prävalenz der älteren Bevölkerung (80-89 Jahre) wird dabei 10mal so hoch geschätzt wie die Prävalenz der 50-59-Jährigen (Tendera, 2004). Diese Zahlen beruhen im Wesentlichen auf mehreren großen bevölkerungsbezogenen Studien, welche jedoch unterschiedliche Diagnoseansätze verwendet haben, beziehungsweise unterschiedliche Altersgruppen abdecken. In der US-Amerikanischen bevölkerungsbezogenen ( $\geq 45$  Jahre) Olmstedt-County-Studie wurden die Krankenakten einer zufällig aus dem Melderegister von *Olmstedt County* gezogenen Stichprobe ( $n = 2.042$ , Response = 47 %) nach einer Herzinsuffizienzdiagnose durchgesehen. Kriterium für diese Diagnose waren die oben schon erwähnten Framinghamkriterien (Redfield et al., 2003). In Rahmen der Rotterdam-Studie wurden eine Stichprobe der älteren Allgemeinbevölkerung ( $\geq 55$  Jahre) zufällig aus dem Melderegister eines Vorortes von Rotterdam ausgewählt. Die Studienteilnehmer ( $n=7.983$ , Response = 78 %) wurden sowohl klinisch als auch echokardiografisch untersucht, um eine systolische Funktionseinschränkung darstellen zu können. Die Diagnose Herzinsuffizienz wurde hier dann gestellt, wenn mindestens zwei Symptome (Atemnot, Ödeme, Rasselgeräusche, etc.) in Kombination mit einer Herzerkrankung festgestellt werden konnten. Weiterhin wurde zur Diagnose der Herzinsuffizienz die aktuelle Medikation der Probanden standardisiert erfragt (Mosterd et al., 1999).

Weitere Studien schätzten die Prävalenz der systolischen bzw. diastolischen Dysfunktion vorwiegend mit Hilfe echokardiografischer Parameter. In der schottischen MONICA-Studie wurde die systolische Dysfunktion definiert als Ejektionsfraktion  $\leq 30$  %. In dieser bevölkerungsbasierten Studie wurden 1.467 Teilnehmer im Alter zwischen 25 und 74 Jahren eingeschlossen (McDonagh et al., 1997).

Eine weitere US-amerikanische bevölkerungsbezogene Studie aus dem Jahr 1992 (NHANES-Study) schätzte die Herzinsuffizienzprävalenz in der Allgemeinbevölkerung zwischen 25 und 74 Jahren. Dazu wurde zum einen die Selbstangabe der Probanden herangezogen. Des Weiteren wurde ein klinischer Score gebildet, welcher im Wesentlichen auf den Framingham-Kriterien beruht (Schocken et al., 1992).

In Rahmen der deutschen MONICA/KORA-Studie wurde sowohl die systolische als auch die diastolische Dysfunktion anhand echokardiographischer Parameter in einer Stichprobe der Allgemeinbevölkerung (25-75 Jahre) erfasst. Die systolische Dysfunktion wurde definiert als Ejektionsfraktion  $<48\%$ . (Fischer et al., 2003b). Die diastolische Funktion wurde in dieser Studie in diastolische ‚Abnormalität‘ und eine diastolische Dysfunktion unterschieden. Zum Befund ‚diastolisch Abnormalität‘ wurden die altersspezifischen Parameter E/A-Verhältnis und IVRT herangezogen. Die diastolische Dysfunktion wurde in dieser Studie definiert, wenn ein Proband zusätzlich zur ‚diastolischen Abnormalität‘ entweder eine diuretische Medikation erhielt und/oder eine Vergrößerung des linken Vorhofes aufwies. Die Vergrößerung wurde dabei definiert als *left atrial diameter* (LAD) von mehr 4,5 cm (Fischer et al., 2003a).

Auch in der oben schon erwähnten Olmsted-County-Studie wurden Daten zur systolischen bzw. diastolischen Dysfunktion erhoben. Die diastolische Funktion wurde in dieser Studie anhand der Blutflussgeschwindigkeiten (E/A-Verhältnis, IVRT), dem Gewebedoppler und dem Pulmonalvenenfluss ermittelt (Redfield et al., 2003).

## 2.6. Zielstellung

Für Deutschland liegen bisher keine Daten zur symptomatischen Herzinsuffizienz vor (Hense et al., 2008). Aus diesem Grund sollen folgende Fragen mit der vorliegenden Arbeit beantwortet werden:

- Wie häufig tritt die symptomatische Herzinsuffizienz in der älteren Allgemeinbevölkerung auf?
- Wie häufig tritt die Herzinsuffizienz mit eingeschränkter bzw. erhaltener Ejektionsfraktion in der älteren Allgemeinbevölkerung auf?
- Wie häufig sind herzinsuffizienztypische Symptome in der älteren Allgemeinbevölkerung?
- Wie ist die Prävalenz einer Erhöhung des NT-proBNP als diagnostischer Marker der Herzinsuffizienz in der älteren Allgemeinbevölkerung?

- Welche Determinanten bestimmen im Wesentlichen das Auftreten einer Herzinsuffizienz und ihrer beiden Unterformen? Hier sollen insbesondere Assoziationen zum Alter, der Hypertonie, zu anthropometrische Merkmale, Merkmale des Gesundheitsverhaltens (z.B. Rauchen) sowie ausgewählte Komorbiditäten untersucht werden.

### **3. Material Methoden**

#### **3.1. Die CARLA-Studie – Stichprobe und Erhebungsinstrumente**

Die CARLA-Studie (Greiser et al., 2005) ist eine prospektive epidemiologische Kohortenstudie, die das Ziel hat, anhand einer repräsentativen Stichprobe der Bevölkerung der Stadt Halle (Saale), Informationen über die Prävalenz und Inzidenz von Herz-Kreislauf-Krankheiten und ihren Risiko- bzw. prognostischen Faktoren unter besonderer Berücksichtigung des Alters zu erheben. Durchgeführt wird die Studie am Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik (IMEBI) der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Dabei kooperiert das IMEBI eng mit der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale).

Ein Schwerpunkt der Studie liegt zum einen in der Beschreibung der Herzinsuffizienz in der älteren Allgemeinbevölkerung und zum anderen in der Identifizierung von Determinanten insbesondere der diastolischen Dysfunktion. Dazu wurde von Dezember 2002 bis zum Januar 2006 eine Nettostichprobe von 1.779 Männern und Frauen der Stadt Halle im Alter von 45 bis 83 Jahren untersucht. Sowohl durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg als auch durch den Datenschutzbeauftragten des Landes Sachsen-Anhalt wurde das Studienprotokoll der CARLA-Studie mit einem positiven Votum begutachtet.

##### **3.1.1. Stichprobenziehung und Rekrutierung**

Vom Melderegister der Stadt Halle wurde eine Zufallsstichprobe von 5.000 Männern und Frauen der Stadt Halle (Saale) im Alter von 45 bis 80 Jahren gezogen und an das IMEBI übermittelt. Von diesen wurde eine alters- und geschlechtsstratifizierte (Männer/Frauen in 5-Jahres-Altersgruppen zwischen 45 und 80 Jahren) Zufallsstichprobe gezogen. Zur Rekrutierung der Probanden wurde ein mehrstufiges Verfahren gewählt, bei dem die ausgewählten Personen in mehreren Wellen zu je 100 Personen angeschrieben wurden. Insgesamt wurden 3.437 Probanden zur Untersuchung eingeladen. Von diesen wurden 663 Personen ausgeschlossen (darunter 152 verstorben, 369 Probanden subjektiv zu krank um in das Untersuchungszentrum zu kommen und an der Untersuchung teilzunehmen, 16 unbekannt verzogen). 974 Personen verweigerten die Teilnahme. Damit ergab sich für die Basisuntersuchung eine Responserate von 64,1 % (Greiser et al., 2009).



Die Daten wurden mittels eines Interviews, Fragebögen zum Selbstauffüllen sowie allgemeiner und spezieller medizinischer/ärztlicher Untersuchungen erhoben. Auf die einzelnen Untersuchungsteile wird im Folgenden näher eingegangen.

### 3.1.2. Interview und Fragebogen

Das Interview wurde computergestützt durch geschulte Interviewerinnen durchgeführt. Dabei wurden soziodemographische Faktoren (Bildung, Einkommen, berufliche Position etc.), klassische Lebensstilfaktoren (Ernährungs-, Trink- und Rauchgewohnheiten, sportliche Aktivitäten u.a.), die medizinische Anamnese (ausgewählte chronische Erkrankungen), bestimmte Herz-Kreislauf-relevante Symptome und Aspekte der medizinischen Versorgung erfragt. Außerdem wurden anhand von drei Fragebögen zum Selbstauffüllen weitere gesundheitsrelevante Faktoren erfasst (z.B. der Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität SF-12). Inhaltlich war das Interview in weiten Teilen mit Herz-Kreislauf-relevanten Fragen des KORA 2000-Survey (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) (Hense et al., 1998), der SHIP-Studie (Study of Health in Pomerania) (John et al., 2001) sowie mit der HAPIEE-Studie (Health, Alcohol and psychosocial factors in Eastern Europe) (Bobak et al., 2004) abgestimmt.

### 3.1.3. Untersuchungsteil

Die allgemeine medizinische Untersuchung, welche durch eine Studienschwester computergestützt durchgeführt wurde, bestand aus der Erfassung der Medikamenteneinnahme (innerhalb der letzten 7 Tage), der anthropometrischen Parameter (Größe, Gewicht, Hüft- und Taillenumfang), der Blutdruckwerte sowie einem Elektrokardiogramm (EKG). Alle Untersuchungen wurden nach standardisierten Verfahren durchgeführt, um die Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse gewährleisten zu können.

### 3.1.4. Blutuntersuchungen

Im Rahmen der Untersuchung wurde jedem Probanden durch die Studienschwester venöses Blut entnommen. Die Blutentnahme erfolgte im nicht-nüchternen Zustand, nach einer ca. 30-minütigen Liegezeit. Aus den gewonnenen Proben wurden im kooperierenden Labor der Universitätsklinik Leipzig die Parameter kleines Blutbild, Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride, Glucose, HbA1c, Kreatinin, CRP (C-reaktives Protein) und NT-proBNP (n-terminal brain natriuretic peptide) bestimmt.

### 3.1.5. Echokardiografie

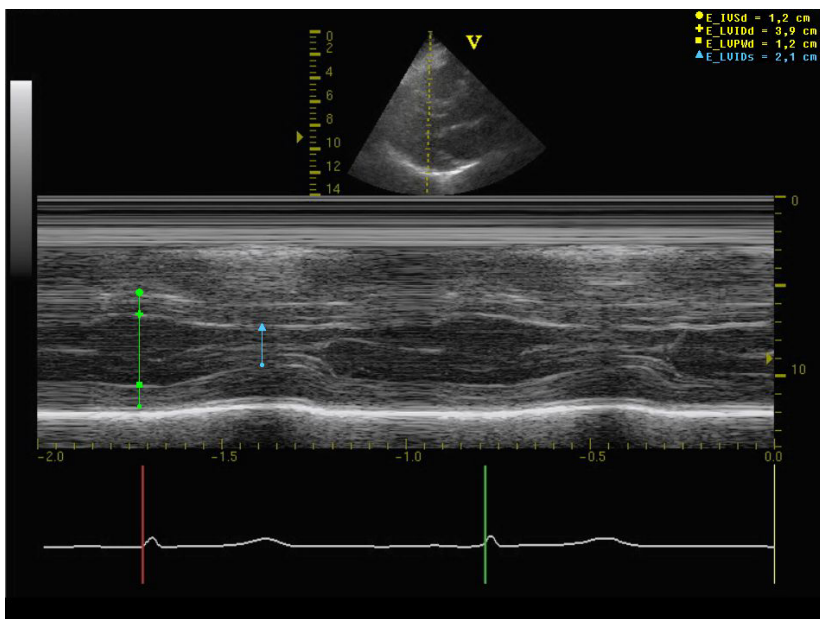
Ein wesentlicher Bestandteil des Untersuchungsprogrammes der CARLA-Studie war eine Echokardiografie, welche von einem speziell für diese Studie zertifizierten Studienarzt durchgeführt wurde. Die Untersuchung wurde in der kardiologischen Funktionsabteilung des Universitätsklinikums Halle durchgeführt. Es kam das Gerät Vivid 5 der Firma GE zum Einsatz. Die Probanden wurden in Linksseitenlage echokardiografiert, wobei der Oberkörper um 30° erhöht war und der linke Arm hinter dem Kopf platziert wurde. Es wurden zweidimensionale und 2-D-geführte M-Mode-Echokardiografien in den Einstellungen parasternal und apikal sowie Doppleruntersuchungen zur Bestimmung der Blutflüsse aufgezeichnet. Folgende, für die Definition der Herzinsuffizienz maßgebliche Parameter wurden echokardiografisch bestimmt:

#### **Parameter der systolischen Funktion**

##### Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

Die LVEF wurde in der langen parasternalen Achse gemessen und errechnet sich aus dem Quotienten der Differenz zwischen dem linksventrikulären enddiastolischen (LVEDV) und endsystolischen Volumen (LVESV) und dem enddiastolischen Volumen (LVEDV).

$$LVEF = ((LVEDV - LVESV) / LVEDV) \times 100$$



**Abbildung 1: Bestimmung der Parameter LVEDD und LVESD im M-Mode zur Berechnung der LVEF**

Die endsystolischen und enddiastolischen Volumina (LVESV und LVEDV) wurden mithilfe der Teichholz-Formel aus den endsystolischen bzw. enddiastolischen Durchmessern (LVEDD und LVESD) errechnet (Teichholz et al., 1976).

$$\text{LVEDV} = [7/(2.4 + \text{LVEDD})] \cdot [\text{LVEDD}]^3$$

$$\text{LVESV} = [7/(2.4 + \text{LVESD})] \cdot [\text{LVESD}]^3$$

#### Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

Zur Bestimmung der Größe der linken Herzkammer wurde der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels herangezogen, welcher im 2-D-geführten M-Mode bestimmt wurde.

### **Parameter der diastolischen Funktion**

#### Linksventrikuläre Masse

Die linksventrikuläre Masse (LVM) wurde nach modifizierten ASE-cube-Formel (Devereux et al., 1986) errechnet als

$$\text{LVM (g)} = 0,8 \times (1,04 [(\text{IVSd} + \text{LVEDD} + \text{PWd})^3 - (\text{LVEDD})^3]) + 0,6$$

Wobei IVSD die enddiastolische Dicke des Septums darstellt, PWd die enddiastolische Dicke der posterioren Wand und LVEDD, wie oben schon erwähnt, den enddiastolischen Durchmesser des linken Ventrikels.

#### E/A-Quotient und Dezelerationszeit (DT)

Die Einflussgeschwindigkeit in den linken Ventrikel wurde im gepulsten Farb-Doppler über der Mitralklappe gemessen. Dabei wurde die Flussgeschwindigkeit zum Zeitpunkt E (frühe Füllung des linken Ventrikels) des linksventrikulären Einstroms und die Geschwindigkeit der A-Welle (atriale Füllung) des linksventrikulären Einstroms ins Verhältnis gesetzt. Die Dezelerationszeit der frühen Füllung des linken Ventrikels wurde ebenfalls im Farb-Doppler über der Mitralklappe gemessen.

#### Größe des linken Vorhofes (LAD)

Zur Bestimmung der Größe des linken Vorhofes wurde der Diameter herangezogen, welcher im M-Mode in der parasternalen langen Achse gemessen wurde.

### **3.2. Definition der Herzinsuffizienz in der Studienpopulation**

Die Herzinsuffizienz wurde im Rahmen der CARLA-Studie anhand eines Algorithmus der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) zur Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz bestimmt, welcher in einem Konsenspapier im Jahr 2007 veröffentlicht

wurde (Paulus et al., 2007). Die Auswahl des Algorithmus zur Definition der Herzinsuffizienz wurde in enger Kooperation mit der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle vorgenommen. Dabei war der Studienarzt, welcher die Echokardiografieuntersuchungen durchgeführt hatte, wesentlich mit beteiligt.

Der hier vorgestellte Algorithmus der ESC wurde zwar primär zur Diagnose der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (diastolische Herzinsuffizienz) veröffentlicht, erlaubt aber ebenfalls eine Abschätzung der HFREF und somit Aussagen zur Gesamtprävalenz der Herzinsuffizienz. Folgende Parameter gingen in die Diagnose der chronischen Herzinsuffizienz ein:

- Symptomatik** einer Herzinsuffizienz,
- Evidenz der systolischen bzw. diastolischen Dysfunktion anhand **echokardiografischer Parameter**
- der **Biomarker** NT-proBNP (n-terminal brain natriuretic peptide)

Abbildung 2 zeigt schematisch die Verfahrensweise zur Bestimmung der Herzinsuffizienz, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

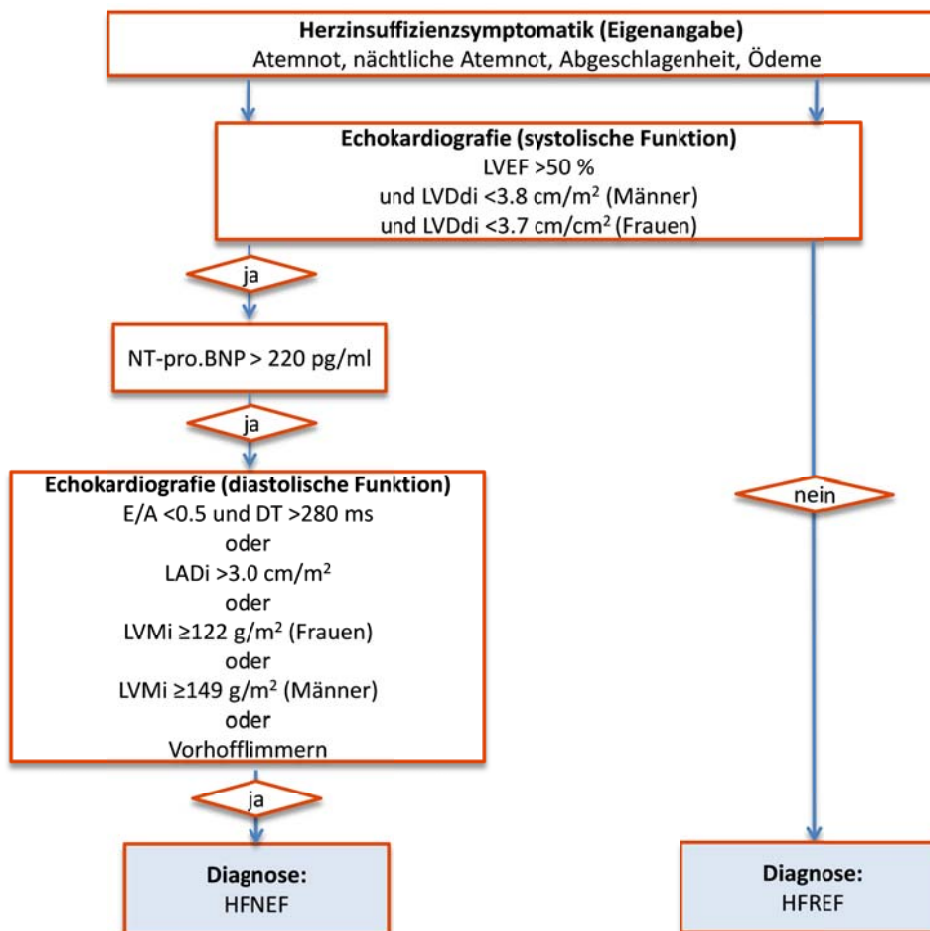


Abbildung 2: Algorithmus zur Definition der HFREF und der HFNEF (adaptiert nach Paulus et al.)

### 3.2.1. Symptomatik der Herzinsuffizienz

Die Symptome wurden im Rahmen des Interviews erhoben. Dabei wurden die Probanden gefragt, ob sie an Luftnot und/oder Schwächegefühl unter verschiedenen Belastungsgraden litten oder Ödeme der unteren Extremitäten aufwiesen. Die selbst angegebene Symptomatik stellte, in Anlehnung an die Kriterien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, das Eingangskriterium für die Diagnose Herzinsuffizienz dar (Paulus et al., 2007). Die Probanden wurden gefragt „*Haben Sie bei körperlicher Belastung Luftnot oder Schwächegefühl oder beides?*“. Wenn die Frage mit „JA“ beantwortet wurde, wurde weiterhin gefragt, bei welcher Belastungsstärke die Symptome auftreten. (Geringe Belastung, mittlere Belastung, schwere Belastung). Zusätzlich wurden die Probanden gefragt, ob sie am Abend unter Ödemen der unteren Extremitäten leiden („*Haben Sie am Abend oft geschwollene Beine?*“). Traf eines dieser Symptome zu, so wurde der Proband als symptomatisch für eine Herzinsuffizienz bezeichnet und erfüllte somit das erste Kriterium für die Diagnose chronische Herzinsuffizienz. Der vollständige Fragenkomplex zur Herzinsuffizienzsymptomatik ist im Anhang dargestellt.

### 3.2.2. NT-proBNP (n-terminal brain natriuretic peptide)

Zur Bestimmung des NT-proBNP wurde den Probanden venöses Blut nach einer ca. 30-minütigen Liegezeit entnommen. Das NT-proBNP wurde mittels *Elecsys proBNP assay* im *Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik* des Universitätsklinikums Leipzig bestimmt. Dabei handelt es sich um ein Elektrochemilumineszenzimmunoassay welches zwei polyklonale NT-proBNP-spezifische Antikörper im sogenannten Sandwichverfahren nutzt (Sokoll et al., 2004). Als Grenzwert zur Bestimmung der Herzinsuffizienz wurde im Rahmen der CARLA-Studie ein Wert von mehr als 220 pg/ml gewählt. Dies entspricht den Leitlinien der ESC zur Bestimmung der Herzinsuffizienz (Paulus et al., 2007). Das NT-proBNP stellt in unserer Studie das dritte Kriterium zur Bestimmung der HFNEF dar.

### 3.2.3. Definition der Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion

Die Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFREF) wurde echokardiografisch anhand der Parameter linksventrikuläre Pumpfunktion sowie Größe des linken Ventrikels bestimmt. Dabei wurde eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion dann diagnostiziert, wenn die Ejektionsfraktion (LVEF) kleiner gleich 50 % war oder der Durchmesser der linken Herzkammer bezogen auf die Körperoberfläche bei den Frauen  $\geq 3,7 \text{ cm/m}^2$  beziehungsweise bei den Männern  $\geq 3,8 \text{ cm/m}^2$  betrug. Dies entspricht

laut den Richtlinien der ESC einem enddiastolischen Volumen des linken Ventrikels von  $97 \text{ ml/m}^2$  (Lang et al., 2006), welcher als Schwellenwert im Algorithmus von Paulus et. al. (2007) für einen vergrößerten linken Ventrikel angegeben wurde.

Die Diagnose HFREF wurde dann gestellt, wenn der Proband im Rahmen des Interviews eine typische Symptomatik angegeben hatte und der linke Ventrikel eine systolische Dysfunktion entsprechend der oben genannten Parameter aufwies. Im Fall, dass neben der systolischen Funktionseinschränkung ebenfalls der echokardiografische Nachweis einer diastolischen Funktionseinschränkung vorlag, wurde der betreffende Proband als HFREF klassifiziert.

#### 3.2.4. Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Die Diagnose der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFNEF) orientierte sich im Wesentlichen an dem eingangs schon zitierten Konsens-Statement der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (Paulus et al., 2007). Das **erste Kriterium** war hier, wie auch bei der HFREF die im Interview angegebene Symptomatik. Das **zweite Kriterium** war eine normale systolische Funktion des linken Ventrikels. Diese ist, wie im vorigen Absatz schon eingeführt, definiert durch das Vorliegen einer LVEF von mehr als 50 % und eines normal großen Ventrikels, der einen Durchmesser von weniger als  $3,8 \text{ cm/m}^2$  bei Männern und weniger als  $3,7 \text{ cm/m}^2$  bei Frauen aufwies. Das **dritte Kriterium** war eine Erhöhung des NT-proBNP auf  $> 220 \text{ pg/ml}$ . Das **vierte Kriterium** war eine Einschränkung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels, welche anhand der erhobenen echokardiografischen Parameter untersucht wurde. Folgende Parameter wurden dazu hinzugezogen:

- Verhältnis von E- zu A-Welle im transmitralen linksventrikulären Einstromprofil (E/A)
- die Dezelerationszeit der frühen ventrikulären Füllung (DT)
- die linksventrikuläre Masse bezogen auf die Körperoberfläche (LVMI)
- die Größe des linken Vorhofes bezogen auf die Körperoberfläche (LADi)

Für diese Parameter wurden die Grenzwerte des zitierten Algorithmus festgelegt:

- ein E/A Verhältnis von  $< 0,5$  bei einer gleichzeitigen Dezelerationszeit von mehr als 280 ms (bei Probanden über 50 Jahre)
- ein LAD von  $\geq 3,0 \text{ cm/m}^2$  (dies entspricht laut ESC-Richtlinien einem Volumen des linken Vorhofes von  $40 \text{ ml/m}^2$  (Lang et al., 2006), welcher als Schwellenwert in der zugrundeliegenden Publikation von Paulus et.al (2007) angegeben wurde)

- $LVMi \geq 122 \text{ g/m}^2$  (Frauen) bzw.  $LVMi \geq 149 \text{ g/m}^2$  (Männer)

Als zusätzlicher, nicht echokardiografisch erhobener Parameter wurde das Vorliegen eines Vorhofflimmerns (Bestimmung aus einem 20-Minuten-EKG, welches unter standardisierten Bedingungen und Metronom-kontrollierter Atmung bei allen Probanden im Rahmen der Untersuchung durchgeführt wurde) als Ausdruck einer diastolischen Funktionseinschränkung herangezogen. War einer dieser echokardiografischen Parameter auffällig bzw. lag ein Vorhofflimmern vor, so wurde von einer diastolischen Funktionseinschränkung ausgegangen. Im weiteren Verlauf wird dies als diastolisches Dysfunktionszeichen bezeichnet.

Die Probanden der CARLA-Studie wurden demzufolge dann als HFNEF klassifiziert, wenn die folgenden Bedingungen **alle** erfüllt waren:

- Eigenangabe der Symptomatik
- normale systolische Funktion des linken Ventrikels
- NT-proBNP  $>220 \text{ pg/ml}$
- eingeschränkte diastolische Funktion des linken Ventrikels anhand der genannten echokardiografischen Parameter bzw. Vorhofflimmern

Bei einer normalen systolischen Funktion und einem NT-proBNP von weniger oder gleich  $220 \text{ pg/ml}$  wurde eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen und die Symptomatik anderen Ursachen, wie z.B. einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung oder einer Adipositas zugeschrieben. War hingegen das NT-proBNP erhöht, ( $>220 \text{ pg/ml}$ ) ohne echokardiografische Zeichen einer diastolischen Dysfunktion, dann waren sehr wahrscheinlich andere Ursachen, wie beispielsweise eine chronische Niereninsuffizienz maßgeblich für die NT-proBNP-Erhöhung verantwortlich.

### 3.3. Definition der Kovariablen

#### 3.3.1. Definition der Krankheiten in der CARLA-Studie

Im Rahmen des standardisierten Interviews wurden die wichtigsten chronischen Erkrankungen der Probanden erfragt. Dabei wurden die Probanden gefragt, ob sie an der betreffenden Krankheit leiden und ob die Diagnose von einem Arzt bestätigt wurde. Weiterhin wurde gefragt, ob die Krankheit in den letzten 12 Monaten aufgetreten ist oder behandelt wurde. Zu den Krankheiten zählten zum einen Krankheiten des Herzkreislaufsystems wie Schlaganfall, Herzinfarkt oder Bluthochdruck aber auch Herzoperationen und Symptome einer Angina Pectoris. Zum anderen wurden weitere chronische Erkrankungen, wie Diabetes mellitus oder die chronische Bronchitis abgefragt.

Neben den Informationen aus dem Interview wurden zur Krankheitsdefinition auch die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung mit einbezogen. So wurden die Ergebnisse des 10-Sekunden-EKG anhand des Minnesota-Codes zur Definition eines prävalenten Herzinfarktes herangezogen. Zur Definition eines Bluthochdruckes wurden die Ergebnisse der standardisierten Blutdruckmessung mit einbezogen. Folgende Definitionen für die einzelnen Erkrankungen wurden in der CARLA-Studie verwendet (Greiser et al., 2005; Greiser et al., 2009).

#### Herzinfarkt

Ein prävalenter Myokardinfarkt wurde definiert, wenn der Proband selbst angegeben hatte, einen oder mehrere Herzinfarkte jemals von einem Arzt diagnostiziert bekommen zu haben und/oder anhand des Minnesota-Codes des 10-Sekunden-EKG (National Heart Lung and Blood Institute of the National Institutes of Health, 1987) ein Myokardinfarkt festgestellt wurde. Gab ein Proband an, keinen Myokardinfarkt gehabt zu haben, der Minnesota-Code aber darauf hinwies, wurde das entsprechende EKG noch einmal von einem Studienarzt (Kardiologen) überprüft, um zu einer endgültigen Diagnose zu kommen.

#### Koronare Herzkrankheit

Alle Probanden, die einen Herzinfarkt nach den oben genannten Kriterien aufwiesen, sich einer Herzoperation (coronary artery bypass graft, CABG) bzw. einer Erweiterung der Herzkranzgefäße durch Ballondilatation bzw. Implantation eines Stents (percutaneous coronary intervention, PCI) unterzogen hatten, wurden als an koronarer Herzkrankheit erkrankt klassifiziert.

#### Herz-Kreislaufkrankung

Eine Herz-Kreislaufkrankung wurde bei all jenen Probanden definiert, welche eine koronare Herzkrankheit (Herzinfarkt oder CABG oder PCI), einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) im Interview angegeben hatten.

#### Bluthochdruck

Ein Bluthochdruck wurde bei den Probanden definiert als mittlerer systolischer Druck von  $\geq 140$  mm/Hg oder mittlerer diastolischer Druck von  $\geq 90$  mm/Hg. Die Messung wurde in sitzender Position nach einer Ruhezeit von mindestens 5 Minuten von geschulten Studienschwestern standardisiert und computerassistent durchgeführt. Zur Auswertung wurde jeweils der Mittelwert der 2. und 3. Messung herangezogen. Bei normalen Blutdruckwerten wurde anhand der Medikation der letzten 7 Tage überprüft,



ob der Proband Blutdruck-senkende Medikamente einnimmt. Die Auswertung fand anhand der anatomisch therapeutischen chemischen Klassifikation (ATC) statt und umfasste zur Definition der Bluthochdruckerkrankung alle Medikamente mit den ATC-Codes C02, C03, C07, C08 und C09. Als hyperten wurde der Proband dann klassifiziert, wenn er entweder erhöhte Blutdruckwerte während der Messung aufwies und/oder antihypertensive Medikamente einnahm.

#### Diabetes mellitus

Zur Definition des Diabetes mellitus wurde zum einen die Interviewangabe, dass ein Diabetes mellitus von einem Arzt diagnostiziert wurde, herangezogen. Darüber hinaus wurde ebenfalls die Medikation mit in die Definition einbezogen. Alle Probanden, die keinen Diabetes im Interview angegeben hatten, aber aktuell antidiabetische Medikamente einnahmen (ATC-Code A10), wurden ebenfalls als Diabetiker klassifiziert.

#### Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Zur Klassifikation der Lungenerkrankungen wurden die Selbstangaben der Probanden im standardisierten Interview herangezogen. Dabei wurden sie gefragt, ob sie an einer chronischen Bronchitis leiden ('Hatten Sie jemals eine chronische Bronchitis, d. h. Husten mit morgendlichem Auswurf an den meisten Tagen, mindestens 3 Monate im Jahr?') und ob diese Krankheit innerhalb der letzten 12 Monate aufgetreten war bzw. behandelt wurde. In die Analyse wurden nur die Fälle aufgenommen, deren Krankheit innerhalb der letzten 12 Monate diagnostiziert oder behandelt wurde.

#### Chronische Niereninsuffizienz

Die Nierenfunktion wurde bei den Probanden anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bestimmt. Diese wurde mit der verkürzten MDRD-Formel (*Modification of Diet in Renal Disease Study*) errechnet (Levey et al., 1999; Levey & Greene, 2000). Probanden mit einer GFR kleiner 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wurden als chronisch niereninsuffizient eingestuft.

Verkürzte MDRD-Formel:

$$\mathbf{eGFR \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times [(\text{Kreatinin}_{\text{Serum}} \times 0.0113)^{-1.154}] \times (\text{Alter}^{-0.203}) \times \mathbf{F}}$$

F: männlich x 1; weiblich x 0.742

#### Übergewicht und Adipositas

Teil des allgemeinen Untersuchungsprogramms war die Messung der anthropometrischen Maße Körpergewicht und -länge sowie Taillen- und Hüftumfang. Dabei wurden die Prozeduren der MONICA/KORA-Studie angewandt. Die Messung erfolgte am ste-

henden, nur mit Unterwäsche bekleideten Probanden auf 0,1 cm genau. Aus den Parametern Körpergewicht und -größe wurde der body mass index nach der Formel  $\text{Gewicht[kg]} / (\text{Körpergröße[m]})^2$  berechnet (Greiser et al., 2005). Der Taillenumfang wurde nach den WHO-Richtlinien in der Mitte zwischen dem unteren Rippenbogen und der höchsten Stelle des Darmbeinkammes gemessen. Der Hüftumfang wurde an der weitesten Stelle der Hüfte gemessen (WHO, 2011). Aus diesen beiden Messwerten wurde das Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang ermittelt. Die abdominelle Adipositas wurde dabei definiert als  $> 1,0$  bei Männern bzw.  $> 0,85$  bei Frauen (Wirth & Gohlke, 2005).

### 3.3.2. Gesundheitsbezogenes Verhalten

Zur Analyse des gesundheitsbezogenen Verhaltens wurde das Rauch- und Trinkverhalten der Probanden herangezogen. Das Rauchverhalten wurde mithilfe eines umfangreichen Fragebogens im Rahmen des Interviews erfasst. Dabei wurde neben der Erfragung des aktuellen Rauchstatus (Raucher, Nichtraucher, Ex-Raucher) auch jede Rauchphase und die jeweils konsumierte Anzahl der Tabakprodukte (Zigaretten, Pfeifen, Zigarren usw.) der Probanden erfasst. Daraus wurden dann für jeden Probanden die entsprechenden Packungsjahre berechnet.

Das Trinkverhalten wurde bei den Probanden über die Frage „*Wie viel Bier (in Litern) / Gläser Wein (0,2 l) / Gläser Schnaps (2cl) trinken Sie gewöhnlich in einer Woche?*“ erfasst. Der Alkoholkonsum in Gramm pro Tag wurde daraufhin mit dem angenommenen prozentualen Alkoholanteil der einzelnen Getränke berechnet.

Die körperliche Aktivität wurde im Rahmen der CARLA-Basisuntersuchung mit Hilfe des BAECKE-Fragebogens erhoben (Baecke et al., 1982). Dabei wird die körperliche Aktivität innerhalb des letzten Jahres erfasst. Der Fragebogen, mit seinen insgesamt 16 Fragen, deckt dabei die Aspekte Arbeit, Sport in der Freizeit und sonstige Betätigung in der Freizeit ab. Für diese drei Aspekte werden Indices gebildet, deren Werte zwischen 1 und 5 liegen können, wobei 5 der größten körperlichen Aktivität entspricht.

### 3.3.3. Bildungsjahre nach ISCED-Klassifikation

Als Indikator für den sozialen Status wurde die Bildung herangezogen. Dabei wurde die Klassifizierung der Bildungsjahre nach *der International Standard Classification of Education* (ISCED) (UNESCO, 2006) vorgenommen.

### 3.4. Statistische Methoden

Alle statistischen Auswertungen beziehungsweise grafischen Darstellungen wurden mit dem Softwarepaket SAS<sup>®</sup> (Statistical Analysis System) Version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) durchgeführt.

Zur Beschreibung der Studienpopulation wurden die Methoden der beschreibenden Statistik eingesetzt. Dabei wurden die Parameter in der Regel nach dem Geschlecht getrennt dargestellt.

Alle ermittelten Prävalenzen (z.B. die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz oder der Begleiterkrankungen) wurden, wenn nicht anders vermerkt, altersstandardisiert für 5-Jahres-Altersgruppen im Altersbereich 45 – 83 Jahre dargestellt. Als Referenzbevölkerung diente die Bevölkerung Deutschlands zum 31.12.2000. Die Konfidenzintervalle um diese Prävalenzschätzer wurden nach der Methode für altersstandardisierte Proportionen nach Fay und Feuer (1997) berechnet und dargestellt. Alle Mittelwerte (mit Ausnahme des Alters) wurden mit altersspezifischen Gewichten der Standardbevölkerung (Deutschland 31.12.2000) gewichtet.

Da die Herzinsuffizienz ein in der Stichprobe relativ häufiges Phänomen darstellt, wurde als Maß für den Zusammenhang zwischen der Herzinsuffizienz und verschiedenen Einflussfaktoren der Prävalenzquotient (*Prevalence Ratio*) (PR) geschätzt, um eine Überschätzung der wahren Effekte zu vermeiden. (Lee , 1994; Hughes , 1995). Die Interpretation des PR ist analog zu der Interpretation des relativen Risikos. Dazu wurden generalisierte lineare Modelle (GLM) mit Hilfe der Prozedur *Proc Genmod* gerechnet. Die generalisierten linearen Modelle stellen eine Erweiterung des klassischen linearen Modells dar. Zur Familie der GLM gehören bekannte Modelle wie beispielsweise das Logit-, das Probit- oder das log-lineare Modell. Ein GLM besteht aus drei Komponenten; dem linearen Prädiktor als Linearkombination der erklärenden Variable, einer Link-Funktion, welche die Verbindung zwischen dem Erwartungswert der Responsevariablen und dem linearen Prädiktor darstellt und die Dichte- bzw. Wahrscheinlichkeitsfunktion. Um das *Prevalence Ratio* für die binäre Zielgröße Herzinsuffizienz zu berechnen, wurde ein GLM als log-binomiales Modell mit binomialverteilter Zielvariable (DIST= Binomial) und einer log-link-Funktion (LINK= Log) ausgewählt. Die berechneten Regressionskoeffizienten wurden zur Basis e exponiert, um zum geschätzten *Prevalence Ratio* zu kommen (Deddens & Petersen, 2008).

Um Wechselwirkungseffekte zwischen einzelnen Kovariablen und dem Geschlecht auf die Prävalenz der Herzinsuffizienz feststellen zu können, wurden zusätzliche Regressionsmodelle gerechnet, welche neben den Haupteffekten auch einen In-

teraktionsterm (Geschlecht\*Kovariate) enthalten, der auf statistische Signifikanz geprüft wurde. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von kleiner 0,05 angenommen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Beschreibung der Studienpopulation

#### 4.1.1. Soziodemografische Charakteristika der Stichprobe

An der CARLA-Untersuchung haben 1.779 Probanden im Alter zwischen 45 und 83 Jahren teilgenommen. Tabelle 1 stellt die soziodemografischen Charakteristika der Stichprobe dar. Als Ergebnis der alters- und geschlechtsstratifizierten Stichprobenziehung sind die Altersklassen und das Geschlecht annähernd gleichmäßig besetzt, mit einem stärkeren Gewicht der beiden mittleren Altersgruppen. Ältere Frauen sind etwas weniger in der Stichprobe vertreten als ältere Männer. Das Durchschnittsalter bei den Männern beträgt 64,9 und bei den Frauen 63,8 Jahre.

**Tabelle 1: Soziodemografische Charakteristika der Stichprobe**

	Frauen (N=812)			Männer (N=967)		
	N	$\bar{x}$ oder Prozent <sup>a</sup>	(95% Konfidenzintervall)	N	$\bar{x}$ oder Prozent <sup>1</sup>	(95% Konfidenzintervall)
Alter (Jahre)	812	63.8	(63.1-64.4)	967	64.9	(64.2-65.5)
Bildungsjahre <sup>b</sup> :						
≤ 10 Jahre	122	13.7	(11.2-16.6)	36	4.2	(2.82-6.2)
11-13 Jahre	387	47.0	(42.3-52.3)	391	42.0	(37.6-46.8)
14-17 Jahre	231	29.1	(25.3-33.4)	335	32.7	(29.1-36.9)
≥ 18 Jahre	72	10.2	(7.9-13.1)	205	21.1	(18.1-24.6)
Erwerbsstatus						
Rentner	483	50,7	(46.3-55.7)	558	46,2	(42.3-50.5)
arbeitslos	74	11,3	(8.8-14.5)	97	13,3	(10.7-16.5)
erwerbstätig	232	34,8	(30.3-39.9)	300	39,1	(34.6-44.2)
Sonstige	23	2,9	(1.8-4.6)	12	1,4	(0.7-2.7)

<sup>a</sup> alle Prävalenzen altersstandardisiert auf die Bevölkerung Deutschlands vom 31.12.2000

<sup>b</sup> Bildungsjahre nach der International Standard Classification of Education (ISCED)(UNESCO, 2006)

Etwa drei Viertel aller Männer bzw. Frauen haben einen mittleren Bildungsabschluss zwischen 11 und 17 Bildungsjahren. Bei der Betrachtung der niedrigsten bzw. der höchsten Bildungskategorie fallen deutliche Geschlechtsunterschiede auf.

Bei der Betrachtung des Erwerbsstatus, wird deutlich, dass der überwiegende Teil der Probanden nicht mehr aktiv am Arbeitsleben teilnimmt. Annähernd die Hälfte der Männer (46,2 %) und genau die Hälfte der Frauen (50,7 %) sind Rentner. In diese Gruppen sind alle die eingegangen, die sowohl Rentner sind und auch keiner beruflichen Tätigkeit mehr nachgehen. Von den Männern sind 13,3 % arbeitslos und von den Frauen 11,4 %. Der Anteil der Erwerbstätigen liegt bei den Männern mit 39,1 % etwas höher als bei den Frauen mit 34,8 %.

#### 4.1.2. Anthropometrische Charakteristika der Stichprobe

Tabelle 2 stellt die anthropometrischen Merkmale der Stichprobe dar. Der größte Teil der Probanden der CARLA-Studie ist nach den Kriterien der WHO als übergewichtig einzuschätzen. Der mittlere Body Mass Index (BMI) bei den Männern beträgt 28,2 kg/m<sup>2</sup> und bei den Frauen 28,5 kg/m<sup>2</sup>. Der mittlere Taillenumfang, als Marker für die Körperfettverteilung, lag bei den Männern bei 103,5 cm und bei den Frauen bei 95,5 cm. Diese Werte sind laut WHO als deutlich erhöht einzustufen. Das Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang (waist-to-hip-ratio, WHR) gibt ebenfalls über die Körperfettverteilung Aufschluss, und sollte nach den Kriterien der WHO bei Männern unter 1 und bei Frauen unter 0,85 liegen, da es als Risikofaktor vor allem für kardiovaskuläre Erkrankungen oder das metabolische Syndrom angesehen wird. Etwa die Hälfte der Männer hat ein nach obiger Definition ungünstiges WHR. Bei den Frauen sind es mehr als 70 % mit einem WHR größer 0,85.

**Tabelle 2: Anthropometrische Charakteristika der Stichprobe**

	Frauen (N=812)			Männer (N=967)		
	N	$\bar{x}$ oder Prozent	(95% Konfidenzintervall)	N	$\bar{x}$ oder Prozent	(95% Konfidenzintervall)
Gewicht (kg) <sup>a</sup>	812	73,5	(73,1-73,8)	967	84,4	(84,1-84,7)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	812	28,5	(28,2-28,9)	967	28,2	(27,9-28,4)
BMI Gruppen						
<18,5	1	0,1	(0,0-0,1)	4	0,4	(0,1-1,3)
18,5 - 24,9	220	28,7	(24,8-33,1)	208	22,2	(19,0-25,8)
25,0 - 29,9	312	37,2	(33-41,9)	476	48,7	(44,1-53,8)
30,0 - 34,9	196	23,6	(20,3-27,5)	220	21,9	(18,9-25,4)
35,0 - 39,9	53	6,7	(4,9-8,9)	49	5,8	(4,2-7,9)
Taillenumfang (cm)	812	95,5	(94,6-96,4)	967	103,5	(102,8-104,2)
Taillen-Hüfte Quotient						
Männer <1,00 oder Frauen <0,85	208	27,7	(23,8-32,0)	460	48,9	(44,1-54,1)
Männer ≥1,00 oder Frauen ≥0,85	604	72,4	(66,4-78,8)	507	51,1	(46,4-56,2)

<sup>a</sup> alle Mittelwerte gewichtet mit altersspezifischen Gewichten der Standardbevölkerung (Deutschland 31.12.2000)

#### 4.1.3. Gesundheitsbezogenes Verhalten und Gesundheitszustand

Hinsichtlich des Rauchverhaltens bestehen deutliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Während knapp drei Viertel der Männer aktuelle Raucher bzw. Exraucher sind, haben gut zwei Drittel der Frauen angegeben, bisher nie geraucht zu haben. Der Anteil der Frauen, die angegeben haben Sport zu treiben, ist mit 42,4 % deutlich höher

als bei den Männern (31,3 %). Auch die durchschnittliche Menge an Alkohol, die täglich konsumiert wird ist bei den Frauen etwa vier Mal so niedrig wie bei den Männern.

Die Mehrzahl der Probanden schätzt ihren Gesundheitszustand selber als ‚Gut‘ ein. Bei den Männern sind es 61,7 % und bei den Frauen 60 %. Auffällig ist, dass bei den Männern ein Fünftel und bei den Frauen ein Viertel ihren Gesundheitszustand als ‚Weniger gut‘ einschätzen. Insgesamt schätzen Frauen ihren Gesundheitszustand etwas schlechter ein als Männer. Dies wird darin deutlich, dass die Männer häufiger ihren Gesundheitszustand als ‚Sehr gut‘ einschätzen, während der Anteil der Frauen, die ihren Gesundheitszustand als ‚Weniger gut‘ beschreiben höher als bei den Männern ist (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Gesundheitsbezogenes Verhalten bzw. Gesundheitszustand in der Stichprobe**

	<u>Frauen (N=812)</u>			<u>Männer (N=967)</u>		
	N	$\bar{x}$ bzw. Pro- zent	(95% Konfidenz- intervall)	N	$\bar{x}$ bzw. Pro- zent	(95% Konfidenz- intervall)
Rauchen:						
aktueller Raucher	119	17,1	(14,0-20,8)	225	27,6	(23,8-31,9)
ehemaliger Raucher	140	18,1	(15,1-21,7)	496	46,9	(42,6-51,6)
niemals geraucht	553	64,8	(59,3-70,8)	245	25,5	(22,2-29,3)
Sport: % aktiv (jeder Sport)	347	42,4	(37,8-47,4)	296	31,3	(27,6-35,5)
Alkohol g/Tag	812	4,4	(3,9-4,9)	964	18,3	(17,1-19,6)
Allgemeiner Gesundheitszustand						
Ausgezeichnet	9	1,0	(0,5-2,2)	20	2,0	(1,2-3,4)
Sehr gut	52	7,4	(5,7-10,4)	93	10,8	(8,5-13,5)
Gut	488	60,0	(54,5-65,9)	592	61,7	(56,5-67,4)
Weniger gut	228	26,6	(23,1-30,6)	223	21,0	(18,0-24,3)
Schlecht	22	3,1	(1,9-4,9)	22	2,6	(1,6-4,2)

#### 4.1.4. Medikamenteneinnahme und Krankheitsprävalenzen

Tabelle 4 stellt die altersstandardisierten Krankheitsprävalenzen und die aktuelle Medikamenteneinnahme in der Studienpopulation dar. Insbesondere fällt die sehr hohe Prävalenz der arteriellen Hypertonie auf. Knapp 80 % der Männer und gut 70 % der Frauen wurden im Rahmen der CARLA-Studie als Hypertoniker klassifiziert. Während der Anteil der Männer mit einer kardiovaskulären Erkrankung (inklusive Herzinfarkt oder Schlaganfall) höher war als der Anteil der Frauen, waren die altersstandardisierten Diabetesprävalenzen bei beiden Geschlechtern in etwa gleich groß.

Bei der Medikamenteneinnahme waren ebenfalls keine Geschlechtsunterschiede erkennbar. Etwa ein Drittel aller Probanden nahmen sowohl Betablocker als ACE-Hemmer ein. Knapp 9 % der Männer und 8 % der Frauen nahmen Diuretika ein.

**Tabelle 4: Medikamenteneinnahme und Krankheitsprävalenzen in der Stichprobe**

	Frauen (N=812)			Männer (N=967)		
	N	$\bar{x}$ bzw. Pro- zent	(95% Konfidenz- intervall)	N	$\bar{x}$ bzw. Pro- zent	(95% Konfidenz- intervall)
Medikamenteneinnahme						
Betablocker	279	33,2	(29,2-37,6)	307	27,6	(24,5-31,3)
Antiarrhythmika	5	0,6	(0,2-1,7)	8	0,6	(0,3-1,6)
ACE-Hemmer	254	28,6	(25,0-32,6)	340	30,3	(27,0-34,0)
Diuretika	80	8,8	(6,87-11,1)	104	8,4	(6,75-10,4)
Kalziumkanalblocker	123	13,7	(11,3-16,6)	148	12,8	(10,7-15,4)
Krankheitsprävalenz:						
Myokardinfarkt	17	1,9	(1,1-3,3)	88	7,6	(6,1-9,7)
Schlaganfall	27	2,8	(1,8-4,3)	42	3,5	(2,5-5,0)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	48	5,2	(3,8-7,2)	153	12,7	(10,7-15,2)
Bluthochdruck	608	71,3	(65,5-77,5)	789	78,7	(72,9-85,0)
Diabetes mellitus	120	13,1	(10,8-15,9)	154	14,0	(11,8-16,7)

#### 4.1.5. Echokardiografische Parameter, Blutparameter und Blutdruck

Tabelle 5 stellt ausgewählte Parameter dar, die im Rahmen der CARLA-Studie erhoben worden sind. Im ersten Teil sind die echokardiografischen Parameter dargestellt, die in den Algorithmus zur Herzinsuffizienzdiagnostik eingegangen sind. Unterschiede zwischen Männern und Frauen zeigen sich hier insbesondere bei der linksventrikulären Masse. Hier haben Männer mit 124 g/m<sup>2</sup>; 95%KI 119,3-128,3) einen deutlich höheren Wert als Frauen (106 g/m<sup>2</sup>; 95%KI 104,4-108,3). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist bei Männern mit 62 % niedriger als bei Frauen mit 66 %.

Männer haben zudem einen höheren NT-proBNP-Serumspiegel (194,9 pg/ml; 95%KI 152,0-237,8) als Frauen (163,9; 95%KI 138,1-189,8). Frauen hingegen weisen einen niedrigeren Kreatininspiegel sowie eine niedrigere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als Männer auf.

Der systolische Blutdruck liegt im Mittel bei beiden Geschlechtern über dem Grenzwert für eine Hypertonie. Der diastolische Blutdruck bei den Frauen ist etwas niedriger als bei den Männern.



**Tabelle 5: Echokardiografische Parameter, Blutparameter und systolischer bzw. diastolischer Blutdruck in der Studienpopulation**

	<u>Männer</u>			<u>Frauen</u>		
	N	Mittelwert (95%KI)		N	Mittelwert (95%KI)	
<b>Echokardiografische Parameter der systolischen Funktion</b>						
LVEF (%) <sup>a</sup>	901	0,62	(0,62-0,63)	777	0,66	(0,65-0,66)
LVDd (cm/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	916	2,5	(2,5-2,6)	788	2,7	(2,6-2,7)
<b>Echokardiografische Parameter der diastolischen Funktion</b>						
E/A-Quotient <sup>c</sup>	854	0,92	(0,90-0,94)	740	0,93	0,91-0,95)
DT (ms) <sup>d</sup>	840	234,0	(225,1-248,9)	737	215,2	211,1-219,3)
LAD (cm/m <sup>2</sup> ) <sup>e</sup>	913	2,1	(2,0-2,1)	771	2,2	(2,1-2,2)
LV mass (g/m <sup>2</sup> ) <sup>f</sup>	910	123,8	(119,3-128,3)	784	106,3	(104,4-108,3)
<b>Blutparameter</b>						
NT-proBNP (pg/ml) <sup>g</sup>	932	194,9	(152,0-237,8)	790	163,9	(138,1-189,8)
HS-CRP <sup>h</sup>	915	3,1	(2,8-3,4)	780	3,4	(3,0-3,8)
Kreatinin (µmol/l)	960	81,8	(79,5-84,1)	807	64,9	(64,0-65,8)
GFR <sub>MDRD</sub> (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) <sup>i</sup>	967	95,9	(94,5-97,3)	800	88,6	(87,2-90,0)
<b>Blutdruck</b>						
SBP (mmHg) <sup>j</sup>	966	145,5	(144,3-146,7)	812	140,4	(138,9-141,9)
DBP (mmHg) <sup>k</sup>	966	87,0	(86,3-87,7)	812	83,6	(82,9-84,3)

<sup>a</sup> linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Teichholz-Formel)<sup>b</sup> enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels<sup>c</sup> Verhältnis von früher Füllung des linken Ventrikels zum atrialen Einstrom<sup>d</sup> Dezelerationszeit<sup>e</sup> Größe des linken Vorhofes (left atrial diameter)<sup>f</sup> linksventrikuläre Masse (ASE-cub-Formel)<sup>g</sup> n-terminal brain natriuretic peptide<sup>h</sup> high sensitive C-reactive Protein<sup>i</sup> Glomeruläre Filtrationsrate (verkürzte MDRD-Formel)<sup>j</sup> systolischer Blutdruck<sup>k</sup> diastolischer Blutdruck

#### 4.2. Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz

Zur Diagnose Herzinsuffizienz lagen vollständige Informationen von 1.688 Probanden der Studienpopulation vor, welche in die Analyse eingeschlossen werden konnten. Die Probanden, welche aufgrund fehlender Informationen aus der Analyse ausgeschlossen werden mussten, waren etwa gleich alt wie die eingeschlossenen Probanden (66 vs. 64 Jahre), häufiger männlichen Geschlechts (60 % vs 54 %) und hatten einen etwa gleich hohen BMI (29 vs. 28 kg/m<sup>2</sup>). Bezüglich der Krankheitsprävalenzen waren die Ausschlüsse häufiger von einem akuten Myokardinfarkt betroffen (16 % vs. 5 %), hatten häufiger einen Diabetes mellitus (22 % vs. 15 %) und waren in etwa gleich häufig von einer Hypertonie betroffen (81 % vs 79 %).

Insgesamt wurde bei 86 Männern und 77 Frauen eine Herzinsuffizienz festgestellt. Dies entspricht einer altersstandardisierten Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz von 7,6 % (95%KI 6,0-9,6) bei den männlichen und 8,8 % (95%KI 6,9-11,3) bei den weiblichen Probanden. Die altersstandardisierte Gesamtprävalenz betrug 8,2 % (95%KI 6,9-9,7). Frauen waren etwas häufiger von einer Herzinsuffizienz betroffen. Das altersadjustierte Prävalenz Ratio (PR) für den Vergleich Frauen vs. Männer betrug 1,15 (95%KI 0,87-1,53).

Abbildung 3 stellt die altersspezifischen Prävalenzen der chronischen Herzinsuffizienz insgesamt, der HFREF und der HFNEF dar. Bei der Herzinsuffizienz insgesamt zeigt sich ein starker Altersanstieg bei beiden Geschlechtern insbesondere nach dem 70. Lebensjahr. Bei Frauen war ein leicht stärkerer Anstieg der Prävalenz zu verzeichnen als bei Männern. Die Prävalenz stieg bei Männern von 2,9 % (95%KI 0,6-5,1) in der Altersgruppe 45-54 Jahre auf 19,7 % (95%KI 14,2-25,2) bei den über 75-Jährigen an. Bei Frauen waren in der niedrigsten Altersgruppe (45-54 Jahre) 3,1 % (95%KI 0,7-5,5) von einer chronischen Herzinsuffizienz betroffen. Die Prävalenz der Frauen mit CHF stieg in der höchsten Altersgruppe auf gut ein Viertel an (25,1 % (95%KI 18,0-32,4)). Die geschlechtsspezifischen PR für den Zusammenhang zwischen der CHF und dem Alter sind in dargestellt. Hier wird noch einmal der etwas stärkere Altersanstieg bei den Frauen, insbesondere in den höheren Lebensjahren ersichtlich.

**Tabelle 6: Prevalence ratio für den Zusammenhang zwischen CHF total und Alter**

	Männer			Frauen				
	PR	95% CI	p-Wert	PR	95% CI	p-Wert		
CHF total								
45-54 Jahre	1,00	-	-	1,00	-	-		
55-64 Jahre	1,75	0,68	4,53	0,2465	2.29	0.92	5.70	0.0744
65-74 Jahre	3,90	1,65	9,23	0,0020	3.07	1.25	7.52	0.0141
75-83 Jahre	6,83	2,96	15,77	<0,0001	8.18	3.54	18.9	<0,0001
Alter (linear, pro Jahr)	1,08	1,06	1,11	<0,0001	1,08	1,06	1,11	<0,0001
<b>Test auf Effektmodifikation</b>								
Alter*Geschlecht	1,00	0,99	1,01	0,32				

#### 4.2.1. Prävalenz der Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion

Eine Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFREF) lag bei knapp der Hälfte (48 %) aller Probanden mit einer chronischen Herzinsuffizienz vor. Insgesamt wurde bei 78 Probanden eine HFREF festgestellt. Die altersstandardisierte Prävalenz der HFREF betrug in der Studienpopulation 4,2 % (95%KI 3,3-5,4). Männer waren mit 4,6 % (95%KI 3,4-6,3) etwas häufiger von einer HFREF betroffen als Frauen mit 3,7 % (95%KI 2,4-5,6). Die altersspezifischen Prävalenzen der HFREF sind ebenfalls in Abbildung 3 dargestellt. Auch hier ist wieder ein Anstieg der Prävalenz mit dem Alter, insbesondere nach dem 70. Lebensjahr zu beobachten. Tabelle 7 stellt die geschlechtsspezifischen PR für den Zusammenhang zwischen Alter und einer HFREF dar. Hier zeigt sich, dass Männer einen etwas deutlicheren Altersanstieg der Prävalenz hatten als Frauen. Ein Test auf Effektmodifikation ergab jedoch keine signifikante Interaktion zwischen Alter und Geschlecht bzgl. einer HFREF.

**Tabelle 7: Prevalence ratio für den Zusammenhang zwischen HFREF und Alter nach Geschlecht**

	Männer			Frauen				
	PR	95% CI	p-Wert	PR	95% CI	p-Wert		
CHF total								
45-54 Jahre	1,00	-	-	1,00	-	-		
55-64 Jahre	1,63	0,57	4,70	0,364	1,13	0,36	3,50	0,836
65-74 Jahre	2,70	1,01	7,26	0,048	1,37	0,44	4,25	0,583
75-83 Jahre	4,07	1,55	10,69	0,004	2,56	0,88	7,49	0,085
Alter (linear, pro Jahr)	1,11	1,07	1,15	<0,0001	1,11	1,07	1,15	<0,0001
<b>Test auf Effektmodifikation</b>								
Alter*Geschlecht	1,00	0,99	1,00	0,10				

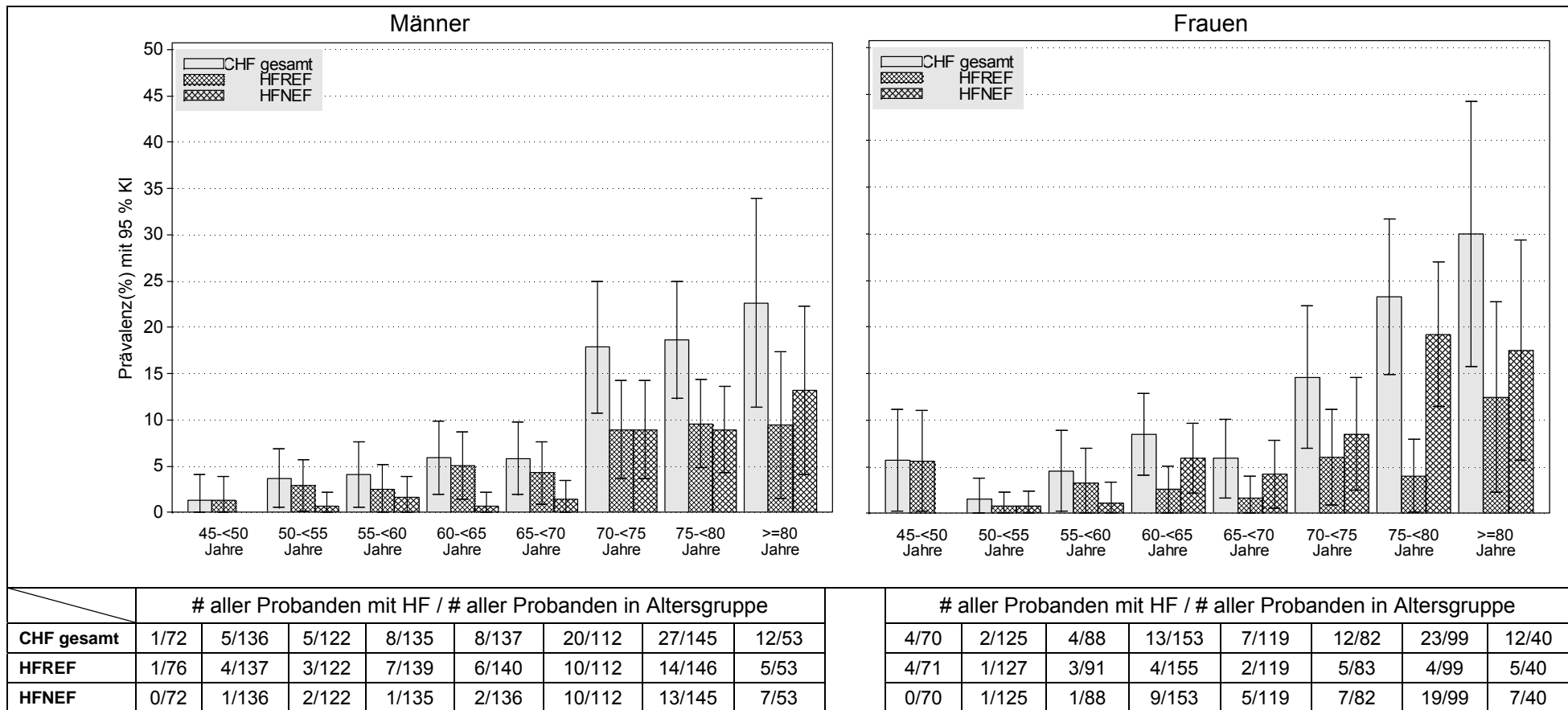
#### 4.2.2. Prävalenz der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Gut die Hälfte (52 %) aller Probanden mit CHF wies eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFNEF) auf. Bei insgesamt 85 Probanden wurde eine HFNEF diagnostiziert. Die altersstandardisierte Prävalenz betrug in der Studienpopulation 3,9 % (95%KI 3,1-4,9). Frauen waren mit 5,1 % (95%KI 3,7-7,0) deutlich häufiger von einer HFNEF betroffen als Männer mit 2,9 % (95%KI 2,0-4,3). Das altersadjustierte PR betrug 1,77 (95%KI 1,18-2,67) für Frauen im Vergleich zu männlichen Probanden. In Abbildung 3 ist ebenfalls die starke Altersabhängigkeit zu erkennen. Während in der niedrigsten Altersgruppe überhaupt kein Fall auftrat, stieg der Anteil bei den Frauen über 80 Jahre auf knapp 18 % (95%KI 5,7-29,3) und bei den Männern auf 13 % (95%KI 4,1-22,3)

**Tabelle 8: Prevalence ratio für den Zusammenhang zwischen HFNEF und Alter nach Geschlecht**

	Männer			Frauen				
	PR	95% CI	p-Wert	PR	95% CI	p-Wert		
CHF total								
45-54 Jahre	1,00	-	-	1,00	-	-		
55-64 Jahre	2,43	0,25	23,17	0,441	8,09	1,04	62,66	0,045
65-74 Jahre	10,06	1,32	76,76	0,026	11,64	1,53	88,68	0,018
75-83 Jahre	21,01	2,85	155,08	0,003	36,47	5,01	265,61	<0,0001
Alter (linear, pro Jahr)	1,11	1,07	1,15	<0,0001	1,11	1,07	1,15	<0,0001
<b>Test auf Effektmodifikation</b>								
Alter*Geschlecht	1,00	1,00	1,01	<0,93				

In Tabelle 8 sind die geschlechtsspezifischen PR für den Zusammenhang Alter und HFNEF dargestellt. Hier wird noch einmal die starke Altersabhängigkeit deutlich. Diese stellt sich erheblich stärker dar, als bei der HFREF. Während die Auswertung nach 10-Jahres-Altersgruppen einen stärkeren Alterszusammenhang bei Frauen nahelegt, zeigt die lineare Auswertung des Alters pro Jahr keinen Geschlechtsunterschied. Ein Test auf Effektmodifikation zeigte keine signifikante Interaktion zwischen Alter (linear, pro Jahr) und Geschlecht.



**Abbildung 3: Altersspezifische Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz (gesamt), der systolischen Herzinsuffizienz und der HFNEF nach Geschlecht**

### 4.3. Determinanten der Herzinsuffizienz

Der folgende Abschnitt analysiert die Determinanten der Herzinsuffizienz. Da es sich bei den Auswertungen um Querschnittsanalysen handelt, lassen sich zeitliche Abfolgen nicht definieren. Im Folgenden sollen deshalb lediglich Assoziationen beschrieben werden, die keine Aussagen über eventuell vorliegende kausale Zusammenhänge treffen können.

#### 4.3.1. Komorbiditäten und deren Assoziation zur Herzinsuffizienz

Zu den Komorbiditäten, die im Rahmen dieser Untersuchung analysiert wurden, gehören zum einen kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die Hypertonie, die koronare Herzkrankheit (KHK) oder der Myokardinfarkt. Zum anderen wurden weitere chronische Erkrankungen, wie Diabetes mellitus und die chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) aber auch das Übergewicht als mögliche Ursache für eine Linksherzbelastung untersucht.

#### Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt

Zwischen der **Hypertonie** und der chronischen Herzinsuffizienz zeigte sich ein starker Zusammenhang. Die altersadjustierten, geschlechtsspezifischen PR dazu sind in Abbildung 4 dargestellt. Probanden mit einer Hypertonie hatten eine etwa 3,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit ebenfalls eine chronische Herzinsuffizienz zu haben (alters- und geschlechtsadjustierte PR 3,41; 95%KI 1,60-7,26). Ein Test auf Interaktion zeigte bei beiden Geschlechtern einen annähernd gleich starken Effekt ( $p=0,84$ ). Der Zusammenhang zur Hypertonie war bei Probanden mit HFREF mit einem alters- und geschlechtsadjustierten PR von 2,66 (95%KI 1,06-6,67) insgesamt etwas schwächer. Auch hier zeigte der Interaktionstest keine Effektunterschiede bei Männern und Frauen ( $p=0,88$ ). Einen deutlich stärkeren Zusammenhang zur Hypertonie zeigte jedoch die HFNEF. Der Test auf Interaktion ( $p<0,01$ ) zeigte zudem eine deutliche Differenz bezüglich der Unterschiede der Effektgrößen zwischen beiden Geschlechtern. Bei den Männern mit einer HFNEF gab es in der Studienpopulation keinen Probanden, der keine Hypertonie hatte. In diesem Fall war aufgrund der fehlenden Zellbesetzung (keine Hypertonie und keine HFNEF = 0) eine Berechnung des Effektmaßes PR nicht möglich. Das altersadjustierte PR bei den Frauen betrug 3,6 (95%KI 0,9-15,2).

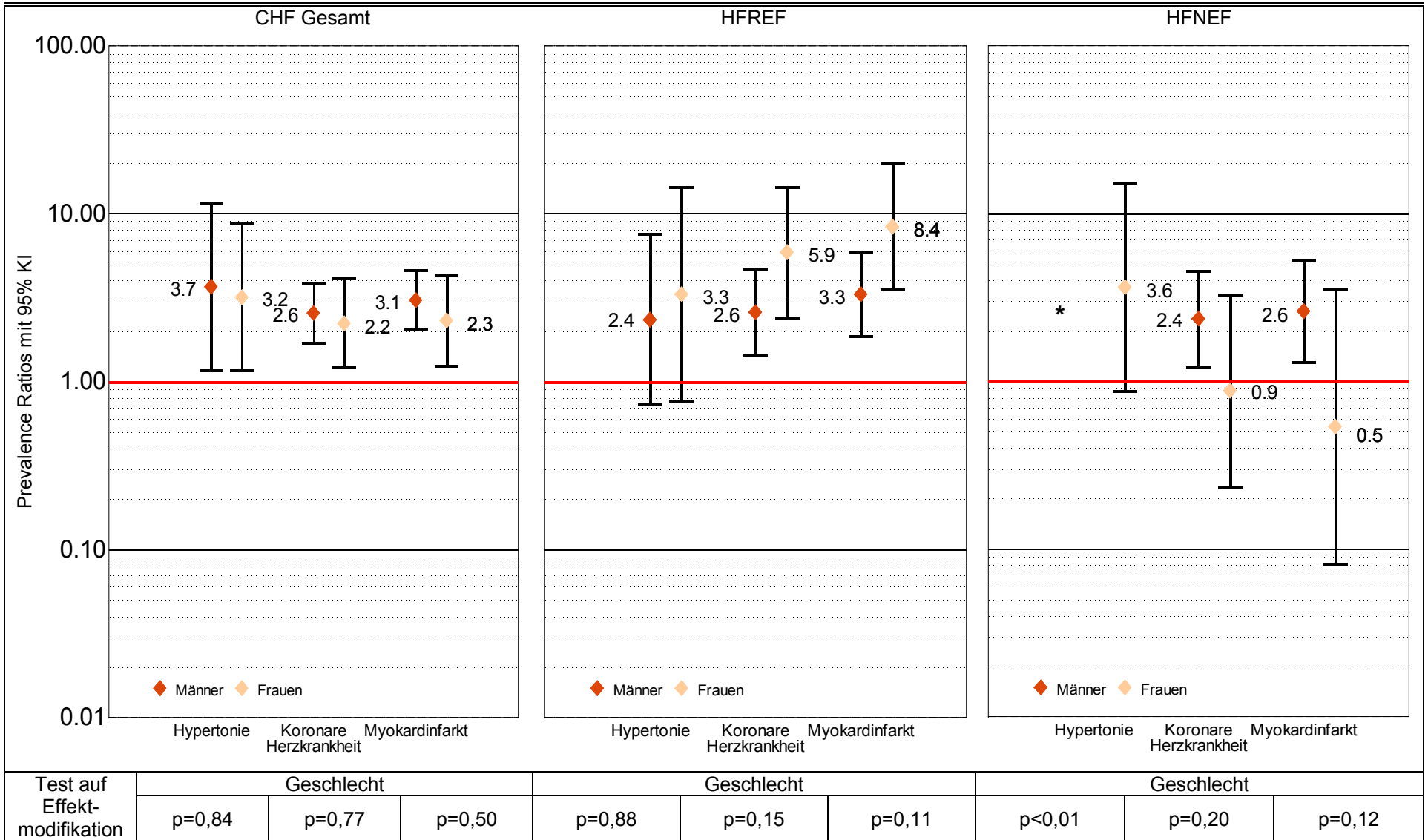


Abbildung 4: Altersadjustiertes Prevalence Ratio für den Zusammenhang zwischen CHF insgesamt, HFREF und HFNEF und ausgewählte Komorbiditäten (\*keine Effektmaßberechnung möglich!)



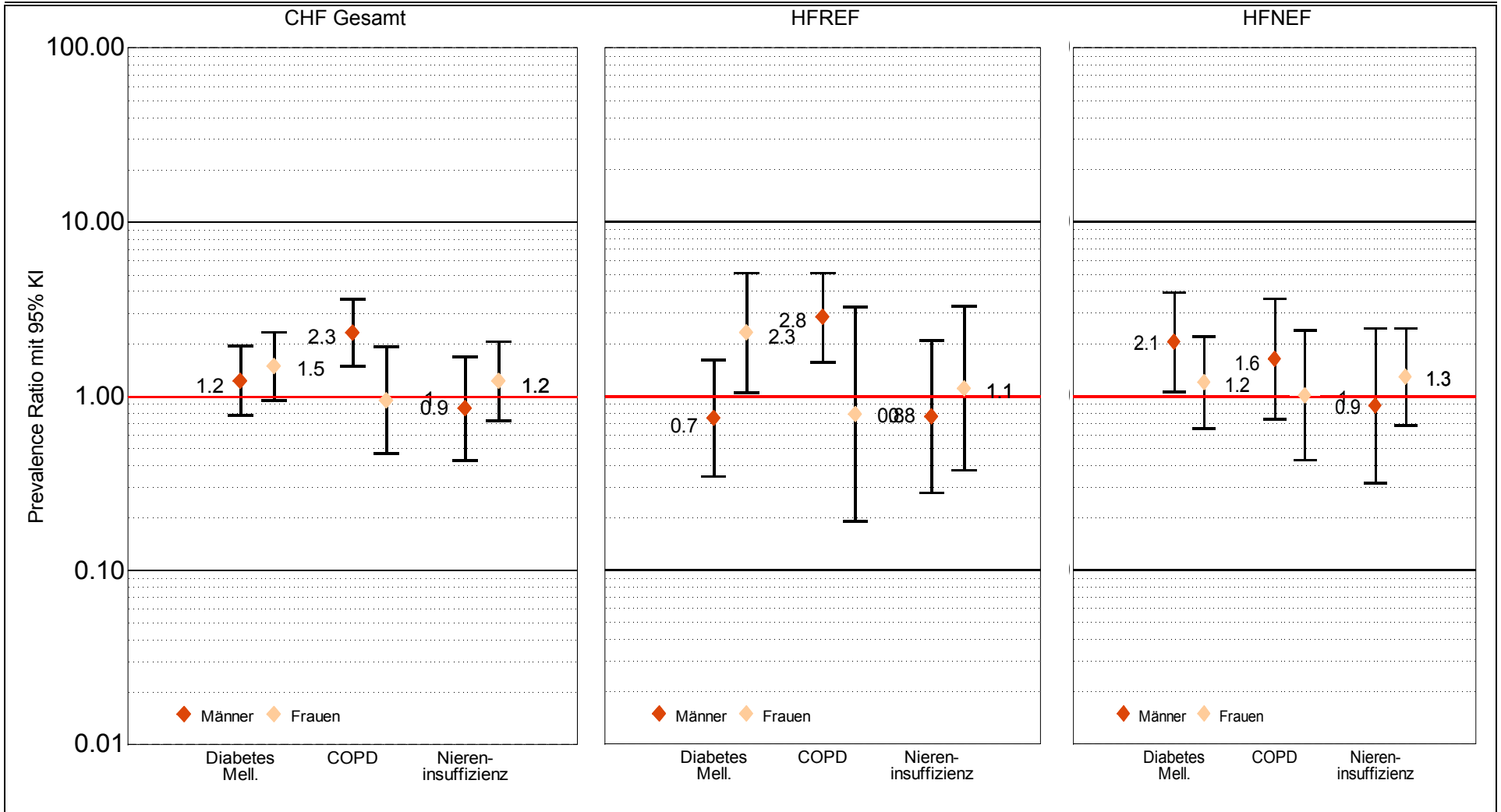
Zwischen der **KHK** und der chronischen Herzinsuffizienz ließ sich ebenfalls ein starker Zusammenhang darstellen. Bei den Männern betrug das altersadjustierte PR 2,36 (95%KI 1,56-3,56), bei den Frauen 2,06 (95%KI 1,10-3,84). Der Effekt war bei beiden Geschlechtern in etwa gleich stark. Beim Test auf Wechselwirkung zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen dem Geschlecht und der KHK ( $p=0,77$ ). Probanden mit einer KHK hatten insgesamt eine etwa 3-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit eine HFREF zu haben, als Probanden ohne KHK (alters- und geschlechtsadjustiertes PR 3,20 95%KI 1,93-5,33). Wie in Abbildung 4 ersichtlich zeigten Frauen einen deutlich stärkeren Effekt mit einem altersadjustierten PR von 5,95 (95%KI 2,43-14,54) als Männer, deren altersadjustiertes PR 2,60 (95%KI 1,45-4,66) betrug. Beim Test auf Wechselwirkung zeigte sich jedoch ebenfalls keine signifikante Interaktion zwischen dem Geschlecht und der KHK ( $p=0,15$ ). Betrachtet man den Zusammenhang zwischen einer KHK und der HFNEF so fällt auf, dass lediglich für die Männer ein Zusammenhang zu sehen ist. Die Wahrscheinlichkeit für einen männlichen Probanden mit KHK eine HFNEF zu haben ist etwa 2,5-fach erhöht gegenüber Männern ohne KHK (altersadjustiertes PR 2,34; 95%KI 1,22-4,60). Bei Frauen zeigte sich dieser Zusammenhang nicht. Hier betrug das altersadjustierte PR 0,88; (95%KI 0,24-3,30, Test auf Wechselwirkung  $p=0,20$ ).

Probanden mit einem **Myokardinfarkt** zeigten ebenfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine Herzinsuffizienz zu haben. Das alters- und geschlechtsadjustierte PR betrug 2,62 (95%KI 1,90-3,64). Der Test auf Interaktion zwischen Geschlecht und Myokardinfarkt zeigte keine signifikanten Wechselwirkungseffekte ( $p=0,51$ ). Betrachtet man jedoch den Zusammenhang zwischen einem Myokardinfarkt und der HFREF, so zeigte sich bei den Frauen ein deutlich stärkerer Effekt (altersadjustiertes PR 8,45; 95%KI 3,54-20,13) als bei Männern (altersadjustiertes PR 3,33; 95%KI 1,87-5,94). Der Test auf Interaktion zwischen Geschlecht und Myokardinfarkt zeigte jedoch keine signifikanten Wechselwirkungseffekte ( $p=0,11$ ). Bei der Betrachtung des Zusammenhanges zwischen einem HFNEF und einem Herzinfarkt zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei der KHK, während für Frauen kein eindeutiger Zusammenhang gezeigt werden konnte, hatten Männer mit einem Myokardinfarkt ein gut 2,5-fach erhöhtes Risiko eine HFNEF zu haben (altersadjustiertes PR 2,63; 95%KI 1,30-5,30).

#### Diabetes mellitus, COPD und Niereninsuffizienz

Männliche Probanden mit einem **Diabetes mellitus** hatten eine gut 2-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit eine HFNEF zu haben als Männer ohne Diabetes mellitus (altersadjustiertes PR 2,28 95%KI 1,09-4,76). Bei Frauen konnte ein Zusammenhang zwischen

einer HFNEF und Diabetes mellitus nicht gezeigt werden. Umgekehrt war bei Frauen eine HFREF mit einem Diabetes mellitus assoziiert (altersadjustiertes PR 2,33; 95%KI 1,05-5,15) während bei Männern dieser Zusammenhang nicht dargestellt werden konnte (altersadjustiertes PR 0,75 95%KI 0,34-1,63).



Test auf Effekt-modifikation	Geschlecht			Geschlecht			Geschlecht		
	p=0,57	p=0,05	p=0,33	p=0,07	p=0,09	p=0,78	p=0,23	p=0,44	p=0,57

Abbildung 5: Altersadjustiertes Prevalence Ratio für den Zusammenhang zwischen CHF insgesamt, HFREF und HFNEF und ausgewählte Komorbiditäten

Die **COPD** war nur bei Männern mit einer Herzinsuffizienz assoziiert. Für die HFREF lag das altersadjustierte PR hier bei 2,84 (95%KI 1,57-5,16) und für die HFNEF bei 1,64 (95%KI 0,74-3,62). Für Frauen konnte kein Zusammenhang zwischen einer COPD und einer Herzinsuffizienz dargestellt werden (siehe Abbildung 5).

Die **chronische Niereninsuffizienz**, definiert als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, war weder bei Frauen noch bei Männern mit einer chronischen Herzinsuffizienz assoziiert. Das altersadjustierte PR für den Zusammenhang zwischen einer chronischen Niereninsuffizienz und der chronischen Herzinsuffizienz lag hier für die gesamte Studienpopulation bei 0,97 (95%KI 0,64-1,46). Bei den Frauen zeigte sich lediglich ein schwacher Zusammenhang zur HFNEF mit einem altersadjustierten PR von 1,30 (95%KI 0,68-2,46).

#### 4.3.2. Gesundheitsbezogenes Verhalten als Determinante der chronischen Herzinsuffizienz

##### Anthropometrische Merkmale

Die Ergebnisse der Auswertung der anthropometrischen Merkmale BMI und Taillenumfang sind in Tabelle 9 dargestellt. Für die **chronische Herzinsuffizienz insgesamt** zeigte sich ein Zusammenhang zum Body Mass Index. Dieser stellte sich bei Männern stärker dar, als bei Frauen. Männer mit einem extrem starken Übergewicht (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) hatten eine gut 8-fach höhere Wahrscheinlichkeit eine Herzinsuffizienz zu haben als normalgewichtige Männer (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>). Die Auswertung des BMI als stetige Variable zeigte bei Männern nur eine leicht stärkere Assoziation zur chronischen Herzinsuffizienz als bei Frauen. Ein Test auf Effektmodifikation zeigt keine signifikante Interaktion zwischen BMI und dem Geschlecht (p=0,71). Der Taillenumfang war ebenso bei beiden Geschlechtern mit der Herzinsuffizienz assoziiert. Bei Männern stieg die Wahrscheinlichkeit eine Herzinsuffizienz pro Zentimeter Taillenumfang um relativ 3 % (95%KI 1 %-5 %) und bei Frauen um 2 % (95%KI 1 %-4 %).

Bei Frauen zeigt sich eine stärkere Assoziation zur **HFREF** als bei Männern. Hier lag das altersadjustierte PR für Frauen mit extrem hohen Übergewicht (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>) bei 18,02 (95%KI 4,99-65,07).

**Tabelle 9: Prevalence ratio für den Zusammenhang zwischen CHF total, HFREF und HFNEF und BM bzw. WHR (altersadjustiert)**

	Männer				Frauen			
	PR	95% CI	p-Wert		PR	95% CI	p-Wert	
<b>CHF gesamt</b>								
BMI (kg/m <sup>2</sup> )								
<25	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-
25,0 - 29,9	1,29	0,72	2,32	0,395	1,14	0,62	2,09	0,682
30,0 - 34,9	1,41	0,74	2,70	0,294	1,41	0,75	2,66	0,286
35,0 - 39,9	2,55	1,13	5,74	0,024	1,42	0,50	4,03	0,511
≥ 40,0	8,63	4,16	17,90	<0,001	5,10	2,58	10,08	<0,001
BMI (stetig)	1,09	1,04	1,14	<0,001	1,08	1,04	1,12	<0,001
Taillenumfang (stetig)	1,03	1,01	1,05	<0,01	1,02	1,01	1,04	<0,01
<b>Test auf Effektmodifikation</b>								
BMI*Geschlecht	1,00	0,93	1,05	0,71				
Taille*Geschlecht	1,00	0,97	1,02	0,53				
<b>HFREF</b>								
BMI (kg/m <sup>2</sup> )								
<25	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-
25,0 - 29,9	0,79	0,39	1,60	0,517	1,53	0,41	5,71	0,530
30,0 - 34,9	0,89	0,40	1,98	0,770	2,86	0,78	10,46	0,112
35,0 - 39,9	1,79	0,61	5,26	0,291	1,38	0,15	12,91	0,779
≥ 40,0	7,65	2,74	21,38	0,000	18,02	4,99	65,07	<0,001
BMI (stetig)	1,07	1,00	1,14	0,054	1,14	1,09	1,20	<0,001
Taillenumfang (stetig)	1,03	1,00	1,06	0,031	1,05	1,03	1,08	<0,001
<b>Test auf Effektmodifikation</b>								
BMI*Geschlecht	1,07	0,99	1,16	0,10				
Taille*Geschlecht	1,03	0,99	1,06	0,16				
<b>HFNEF</b>								
BMI (kg/m <sup>2</sup> )								
<25	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-
25,0 - 29,9	4,16	0,99	17,47	0,052	1,03	0,51	2,09	0,941
30,0 - 34,9	4,60	1,03	20,50	0,045	1,11	0,51	2,40	0,795
35,0 - 39,9	8,86	1,59	49,46	0,013	1,43	0,43	4,77	0,561
≥ 40,0	29,41	3,28	263,77	0,003	2,27	0,52	9,89	0,277
BMI (stetig)	1,13	1,04	1,21	0,002	1,02	0,96	1,08	0,505
Taillenumfang (stetig)	1,04	1,01	1,07	0,013	1,00	0,98	1,03	0,723
<b>Test auf Effektmodifikation</b>								
BMI*Geschlecht	0,91	0,83	1,00	0,04				
Taille*Geschlecht	0,97	0,93	1,00	0,08				

Zu den übrigen BMI-Kategorien zeigte sich jedoch kein konsistenter Zusammenhang zwischen BMI und HFREF. Die Auswertung des BMI im linearen Modell zeigte allerdings, dass die Zunahme des BMI um 1 kg/m<sup>2</sup> mit einer 14-prozentig höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert war, eine HFREF zu haben. (95%KI 9 %-20 %). Bei Männern

war dieser Zusammenhang deutlich schwächer. Hier lag das altersadjustierte PR bei 1,07 (95%KI 1,00-1,14). Auch bei den Männern war der Zusammenhang zwischen einer HFREF und dem BMI am stärksten beim Vergleich der Normalgewichtigen mit den Probanden in der höchsten BMI-Kategorie ( $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ). Der Taillenumfang war ebenfalls bei Frauen stärker mit einer HFREF assoziiert als bei Männern. Das altersadjustierte PR betrug bei Frauen 1,05 (95%KI 1,03-1,08) und bei Männern 1,03 (95%KI 1,00-1,06).

Die HFNEF war hingegen stärker mit den anthropometrischen Markern BMI und Taillenumfang bei Männern assoziiert als bei Frauen. Pro Zunahme des BMI um  $1 \text{ kg/m}^2$  nahm die Wahrscheinlichkeit eine HFNEF im Rahmen der CARLA-Studie diagnostiziert zu bekommen um relativ 13 % (95%KI 4 %-21 %) zu. Bei Frauen lag diese Wahrscheinlichkeit bei 2 % (95%KI -4 %- +8 %). Der Taillenumfang war bei den männlichen Probanden ebenfalls mit der HFNEF assoziiert (altersadjustiertes PR 1,04 95%KI 1,01-1,07). Bei den Frauen konnte dieser Zusammenhang nicht dargestellt werden.

#### Rauchverhalten und Alkoholkonsum

Die Analyse des Zusammenhanges zwischen dem Rauchverhalten und einer chronischen Herzinsuffizienz ergab bei Männern, dass die Wahrscheinlichkeit als Raucher eine HFREF zu haben auf etwa das 2,5-fache gegenüber den Nichtrauchern erhöht war (altersadjustiertes PR 2,43 95%KI 1,03-5,75). Ebenso war bei den Männern die Wahrscheinlichkeit einer HFREF um relativ 2 % pro Zigaretten-Packungsjahr erhöht (altersadjustiertes PR 1,02 95%KI 1,01-1,03). Zur HFNEF konnten diese Zusammenhänge nicht dargestellt werden. Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen einer Herzinsuffizienz und dem Rauchverhalten bei Frauen gezeigt werden. Auch zwischen dem Alkoholkonsum und einer chronischen Herzinsuffizienz konnte kein Zusammenhang gezeigt werden (siehe Tabelle 9).

Ein starker Zusammenhang konnte zwischen der sportlichen Aktivität und der HFREF bei Frauen gezeigt werden. Das altersadjustierte PR betrug 6,15 (95%KI 1,87-20,23) für Frauen, die angegeben hatten, nicht sportlich aktiv zu sein, gegenüber Frauen, die mindestens eine sportliche Aktivität angegeben hatten. Bei Männern war nur ein schwacher Zusammenhang darstellbar. Das altersadjustierte PR betrug hier 1,46 (95%KI 0,76-2,79). Zur HFNEF war lediglich bei den weiblichen Probanden ein leichter Zusammenhang zur sportlichen Aktivität darstellbar. Das altersadjustierte PR für die Frauen betrug 1,68 (95%KI 0,93-3,05). Bei Männern zeigte sich kein Zusammenhang (altersadjustiertes PR 0,98 (95%KI 0,48-2,00)).

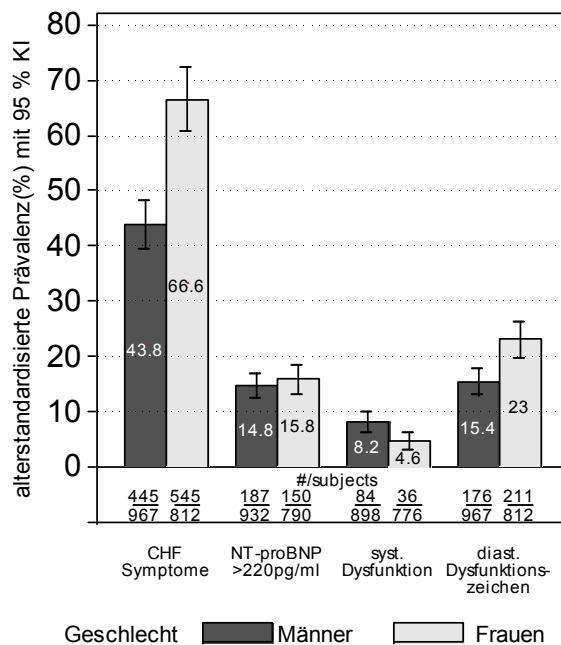
**Tabelle 9: Prevalence ratio für den Zusammenhang zwischen CHF total, HFREF und HFNEF und Rauchverhalten und Alkoholkonsum (altersadjustiert)**

	Männer				Frauen				Effekt- fekt- modifi- kation* <b>p-Wert</b>
	PR	95% CI	p-Wert		PR	95% CI	p- Wert		
	<b>CHF gesamt</b>								
Rauchstatus									<b>0,23</b>
niemals	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-	
Raucher	1,58	0,85	2,97	0,151	0,60	0,22	1,62	0,314	
Exraucher	1,19	0,71	2,00	0,499	1,21	0,74	2,00	0,444	
Packyears	1,01	1,00	1,02	0,044	0,99	0,97	1,02	0,642	<b>0,27</b>
Alkoholkonsum g/Tag	0,99	0,98	1,00	0,145	0,95	0,90	1,00	0,055	<b>0,15</b>
Sport									<b>0,03</b>
ja	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-	
nein	1,21	0,77	1,93	0,411	2,37	1,41	3,96	0,001	
	<b>HFREF</b>								
Rauchstatus									<b>0,39</b>
niemals	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-	
Raucher	2,43	1,03	5,75	0,043	1,03	0,30	3,57	0,962	
Exraucher	1,53	0,71	3,28	0,279	1,33	0,54	3,27	0,532	
Packyears	1,02	1,01	1,03	0,001	0,99	0,94	1,04	0,655	<b>0,24</b>
Alkoholkonsum g/Tag	0,98	0,96	1,00	0,075	0,95	0,87	1,03	0,214	<b>0,12</b>
Sport									<b>0,87</b>
ja	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-	
nein	1,45	0,76	2,79	0,260	6,15	1,87	20,2 3	0,003	
	<b>HFNEF</b>								
Rauchstatus									<b>0,84</b>
niemals	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-	
Raucher	0,80	0,26	2,53	0,709	0,28	0,04	2,05	0,211	
Exraucher	0,93	0,44	1,95	0,842	1,19	0,63	2,25	0,598	
Packyears	0,99	0,97	1,01	0,305	1,00	0,96	1,03	0,862	<b>0,24</b>
Alkoholkonsum g/Tag	1,00	0,98	1,02	0,999	0,95	0,89	1,02	0,151	<b>0,69</b>
Sport									<b>&lt;0,01</b>
ja	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-	
nein	0,98	0,48	2,00	0,963	1,70	0,93	3,05	0,088	

\*Geschlecht

#### 4.4. Prävalenz der einzelnen Kriterien zur Bestimmung der Herzinsuffizienz

Der folgende Abschnitt stellt die Häufigkeit der 4 Kriterien dar, die zur Diagnose der Herzinsuffizienz im Rahmen dieser Studie herangezogen worden sind. Zu diesen gehören die Herzinsuffizienzsymptomatik laut Eigenangaben der Probanden, der Serummarker NT-proBNP und die echokardiographischen Parameter der systolischen bzw. diastolischen Funktion des linken Ventrikels. Die altersstandardisierten relativen Häufigkeiten dieser vier Kriterien sind in Abbildung 6 dargestellt. Im Folgenden wird auf diese Kriterien näher eingegangen. Dabei wird sowohl auf die alters- als auch die geschlechtsspezifischen Unterschiede eingegangen, und es werden auch ausgewählte Determinanten der einzelnen Kriterien beleuchtet.



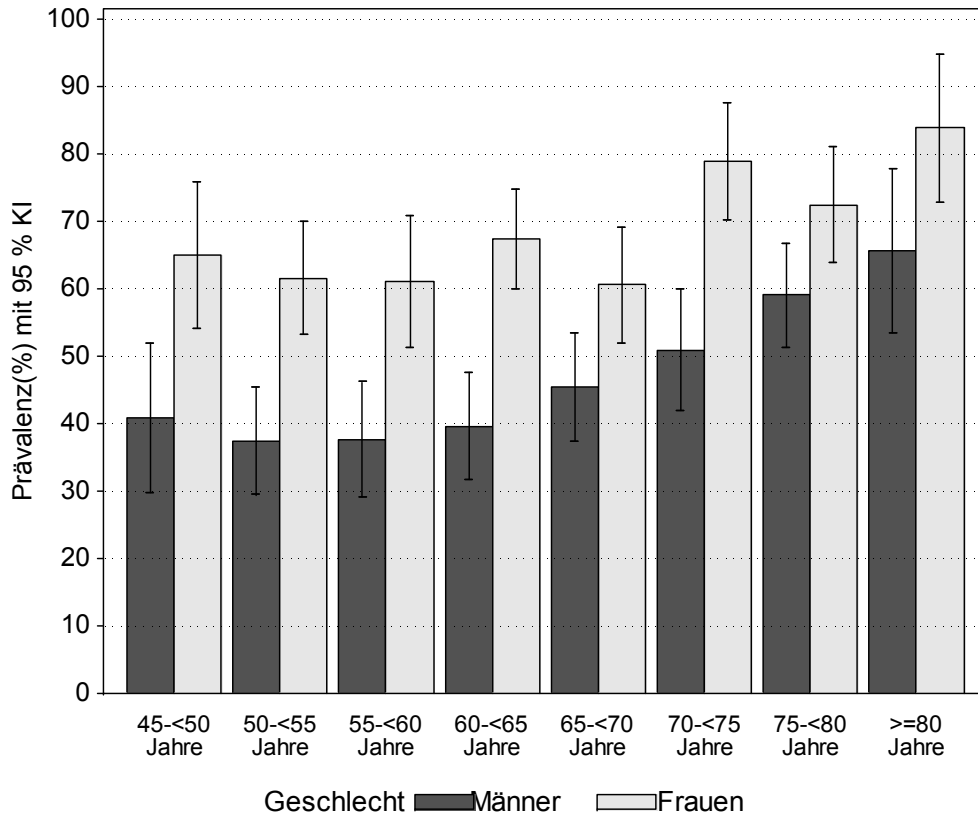
**Abbildung 6: Altersstandardisierte Prävalenz der HF-Kriterien nach Geschlecht**

##### 4.4.1. Prävalenz der Herzinsuffizienzsymptomatik

Knapp die Hälfte aller männlichen Probanden und ca. zwei Drittel der Frauen gaben im Interview an, entweder an Luftnot und/oder Abgeschlagenheit bzw. an Ödemen der unteren Extremitäten zu leiden. Dies waren die Kriterien, welche als Eingangskriterium in die Herzinsuffizienzdiagnose eingingen. Die altersstandardisierte Prävalenz der Herzinsuffizienzsymptomatik betrug 43,8 % (95%KI 39,4-48,2) bei den Männern und 66,6 % (95%KI 60,1-72,4) bei den Frauen. Abbildung 7 stellt die altersspezifischen Prävalenzen der Herzinsuffizienzsymptomatik mit den entsprechenden 95 % Konfiden-



zintervallen dar. Hier wird deutlich, dass bei den Frauen selbst in den jüngeren Altersgruppen der Anteil schon deutlich über 50 % liegt. Dieser steigt bei den Frauen in der höchsten Altersgruppe auf knapp 84 % (95%KI 72,7-94,8) an. Bei den Männern ist ebenfalls eine deutliche Altersabhängigkeit der Herzinsuffizienz zu beobachten. Hier steigt der Anteil von 41 % (95%KI 29,7-51,8) in der Altersgruppe 45-49 Jahre auf 66 % (95%KI 53,3-77,7) bei den über 80-Jährigen Probanden an.



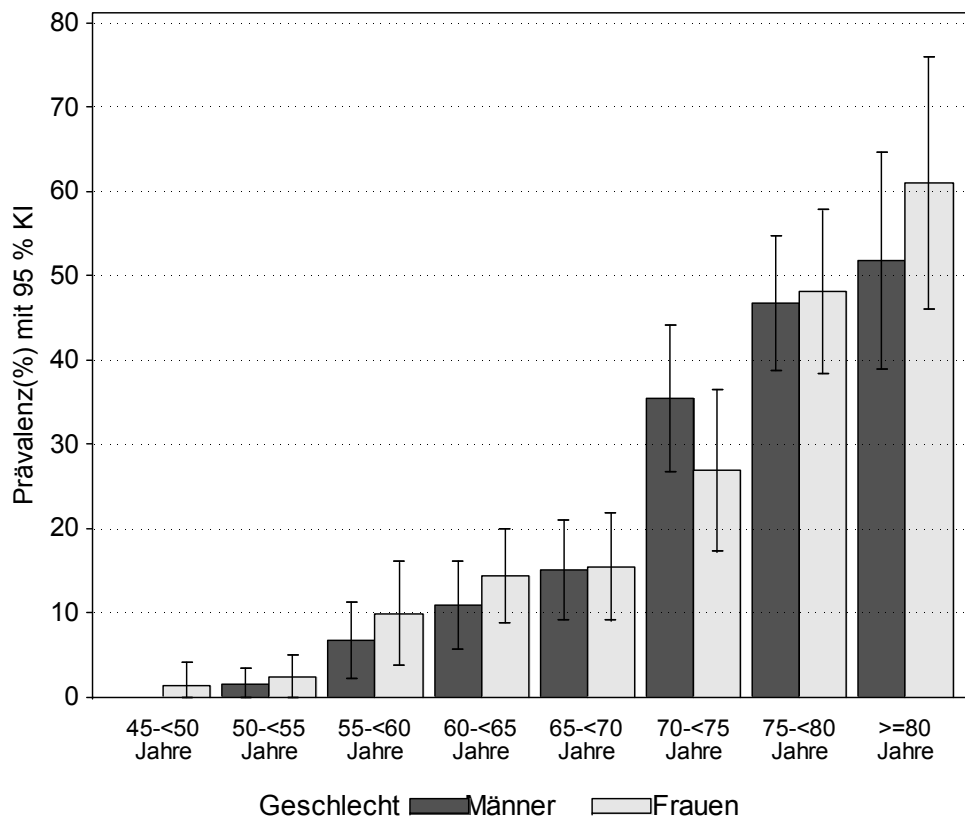
**Abbildung 7: Prävalenz der CHF-Symptomatik nach Geschlecht und 5-Jahres-Altersgruppen**

#### 4.4.2. Prävalenz der BNP-Erhöhung

Das altersstandardisierte mittlere NT-proBNP lag bei den Männern bei 195 pg/ml und bei den Frauen bei 164 pg/ml. Das NT-proBNP zeigte eine starke Altersabhängigkeit. So war das mittlere NT-proBNP der gesamten Studienpopulation in der Altersgruppe der 45-49-Jährigen 60,3 pg/ml (SD 52,3) und stieg in der höchsten Altersgruppe (80 Jahre und mehr) im Mittel auf 467 pg/ml (SD 627,6) an.

Abbildung 8 stellt die altersabhängigen Prävalenzen der NT-proBNP-Erhöhung (>220 pg/ml), welches das dritte Kriterium für die Diagnose der HFNEF darstellte, nach 5-Jahres-Altersgruppen und Geschlecht dar. Hier wird deutlich, dass es ab dem 70.

Lebensjahr zu einem sprunghaften Anstieg der Prävalenz bei beiden Geschlechtern kommt. In der Studienpopulation stieg der Anteil der Probanden mit einem NT-proBNP von  $> 220$  pg/ml von 1,5 % (95%KI 0,0-3,2) in der Altersgruppe 45-54 Jahre auf 49,6 % (95%KI 43,7-55,5) bei beiden Geschlechtern in etwa gleich stark an. Frauen waren in der höchsten Altersgruppe deutlich häufiger von einer NT-proBNP-Erhöhung betroffen als Männer.

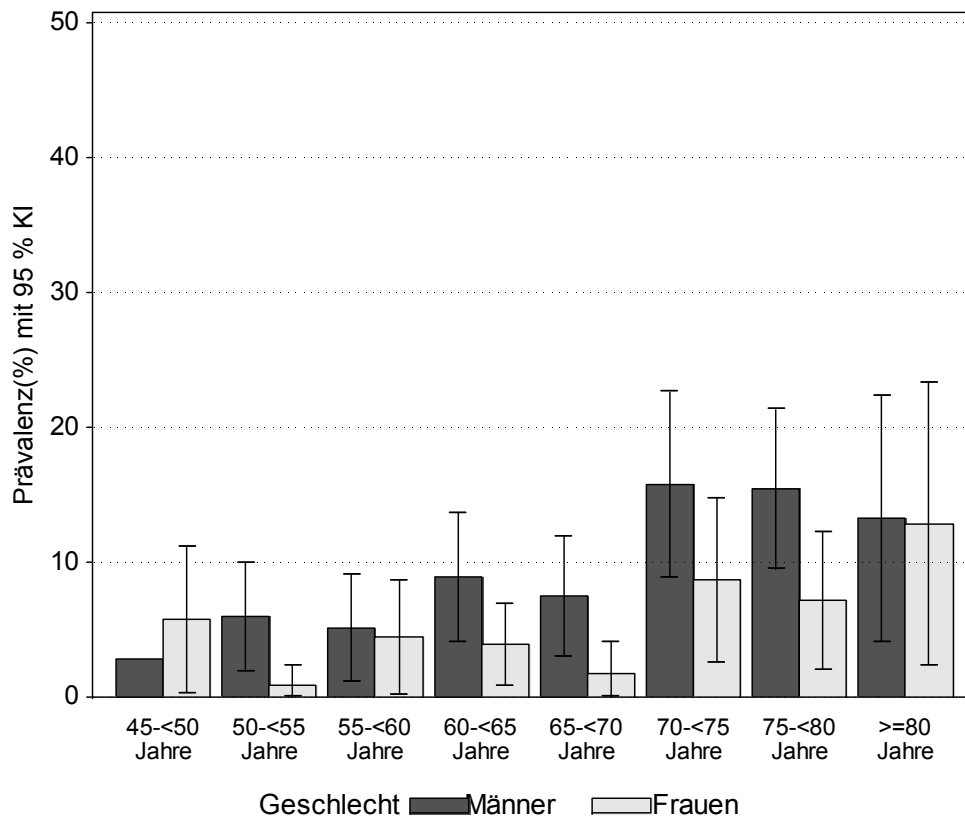


**Abbildung 8: Prävalenz der NT-proBNP-Erhöhung ( $>220$ pg/ml) nach Geschlecht und 5-Jahres-Altersgruppen**

#### 4.4.3. Prävalenz der systolischen Dysfunktion

Die systolische Dysfunktion ist hier definiert als  $LVEF \leq 50$  % oder ein LV enddiastolischer Diameter von  $\geq 3,8$  cm/m<sup>2</sup> bei Männern bzw.  $\geq 3,7$  cm/m<sup>2</sup> bei Frauen.

Die altersstandardisierte Prävalenz der systolischen Dysfunktion betrug in der Studienpopulation 6,5 % (95%KI 5,4-8,0). Männer waren mit 8,1 % (95%KI 6,4-10,4) deutlich häufiger betroffen als Frauen (4,7 (95%KI 3,2-6,8)). Das altersadjustierte PR für Frauen versus Männer bezüglich einer systolischen Dysfunktion betrug 0,51 (95%KI 0,36-0,76).



**Abbildung 9: Prävalenz der systolischen Dysfunktion nach Geschlecht und 5-Jahres-Altersgruppen**

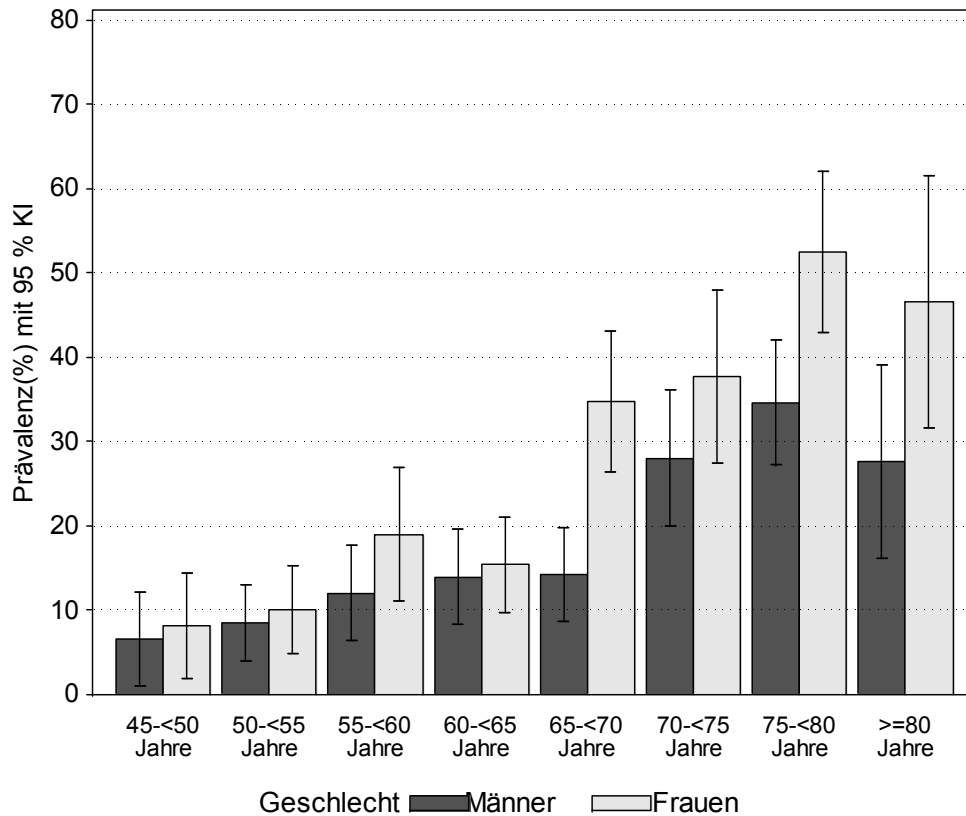
Abbildung 9 stellt die altersspezifischen Prävalenzen der systolischen Dysfunktion dar. Hier wird deutlich, dass die Prävalenzen insbesondere nach dem 70. Lebensjahr sowohl bei Männern als auch bei Frauen ansteigen. Die Prävalenz stieg von 3,7 % (95%KI 1.6-5.8) in der Altersgruppe 45-54 Jahre auf 12,3 % (95%KI 4.0-19.7) in der Altersgruppe 75 Jahre und älter. Die Prävalenz der systolischen Dysfunktion in der Altersgruppe der über 80-Jährigen ist bei Männern und Frauen annähernd gleich groß.

#### 4.4.4. Prävalenz der diastolischen Dysfunktionszeichen

Das echokardiografische Kriterium der diastolischen Funktion wird im Folgenden als (echokardiografisch) , diastolisches Dysfunktionszeichen ' bezeichnet. Die einzelnen echokardiografischen Parameter, die für die Bestimmung der diastolischen Funktion herangezogen wurden (siehe Kapitel 3, Abschnitt 3.2.4) reichen nicht aus, um von einer definitiven diastolischen Dysfunktion zu sprechen. Aus diesem Grund wird dieser Begriff in diesem Zusammenhang nicht verwendet.

Die altersstandardisierte Prävalenz der diastolischen Dysfunktionszeichen betrug in der Studienpopulation 18,8 % (95%KI 16,9-20,9). Im Gegensatz zur systoli-

schen Dysfunktion waren Frauen häufiger von diastolischen Dysfunktionszeichen betroffen. Bei Frauen betrug die altersstandardisierte Prävalenz 23,1 (95%KI 20,0-26,7), bei Männern 15,4 % (95%KI 13,1-18,2). Das altersadjustierte PR für Frauen versus Männer bezüglich der diastolischen Dysfunktionszeichen betrug 1,52 (95%KI 1,23-1,78).



**Abbildung 10: Prävalenz der diastolischen Dysfunktionszeichen nach Geschlecht und 5-Jahres-Altersgruppen**

In Abbildung 10 sind die altersspezifischen Prävalenzen der diastolischen Dysfunktionszeichen in der Studienpopulation dargestellt. Hier zeigt sich ein sehr starker Anstieg mit dem Alter bei beiden Geschlechtern. Bei den Frauen stieg die Prävalenz von 9,3 % in der Altersgruppe 45-54 Jahre auf (95%KI 5,3-13,3) auf 50,7 % (95%KI 42,6-58,7) in der Altersgruppe der über 75-Jährigen an. Bei den Männern wurde in der untersten Altersgruppe bei 7,7 % (95%KI 4,2-11,4) diastolische Dysfunktionszeichen festgestellt. In der höchsten Altersgruppe betrug die Prävalenz 32,7 % (95%KI 26,4 39,0).

## **5. Diskussion**

Das folgende Kapitel diskutiert die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Kontext der aktuellen Literatur. Neben der Diskussion der Ergebnisse im Vergleich mit anderen Studien wird auch eine kritische Einschätzung der angewendeten Methodik durchgeführt. Dabei wird insbesondere auf die einzelnen Komponenten des Algorithmus zur Bestimmung der Herzinsuffizienz in der CARLA-Studienpopulation eingegangen. Zum Abschluss wird ein Ausblick auf weitere geplante Analysen gegeben.

### **5.1. Diagnose der Herzinsuffizienz**

Das Ziel dieser Arbeit war, einen Algorithmus zu identifizieren, der dem klinischen Verständnis der Diagnose Herzinsuffizienz ebenso gerecht werden kann, wie den Anforderungen und Bedingungen in bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studien (Rose & Blackburn, 1969). Dazu wurde auf ein Konsens-Papier der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (Paulus et al., 2007) zurückgegriffen, welches einen gut nachvollziehbaren Leitfaden für die Diagnose der HFNEF darstellt. Dieser orientiert sich sowohl an den aktuellen Empfehlungen der ESC als auch an den Empfehlungen der europäischen und amerikanischen Gesellschaften für Echokardiographie (ASE, EAE) (Lang et al., 2006). Dieser klinisch orientierte Leitfaden lässt sich gut in epidemiologischen Studien umsetzen und auch reproduzieren. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass alle Probanden eine entsprechende echokardiografische Untersuchung erhalten, dass die Symptome einer Herzinsuffizienz standardisiert erfasst werden, und dass die Serummarker NT-proBNP bzw. BNP laborchemisch bestimmt werden. Die Bestimmung der echokardiografischen Parameter erfordert darüber hinaus ein standardisiertes Vorgehen bei der Echokardiografieuntersuchung, welche einen nicht unbeträchtlichen Schulungsaufwand für die Untersucher bedeutet.

#### **5.1.1. Stärken und Schwächen des Algorithmus in der CARLA-Studie**

Der oben angeführte Algorithmus erlaubt es, in einer populationsbezogenen Kohorte der älteren Allgemeinbevölkerung eine Abschätzung der Herzinsuffizienz vorzunehmen, die auch dem klinischen Verständnis an die Diagnose Herzinsuffizienz genügt. In der vorliegenden Studie konnte der Algorithmus bis auf wenige Einschränkungen umgesetzt werden. Diese Einschränkungen werden im Folgenden für die einzelnen Kriterien diskutiert:

### Symptomatik

Die klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz, welche im Algorithmus als Eingangskriterium dienen, beschränken sich im Rahmen der CARLA-Studie auf die von den Probanden angegebene Symptomatik. Diese wurde im standardisierten Interview für jeden Probanden erfasst. Dazu gehören Atemnot, Abgeschlagenheit und Ödeme der unteren Extremitäten. Klinische Zeichen, wie Rasselgeräusche in der Lunge, Lungenödeme oder erhöhter Jugularisvenendruck konnten im Rahmen der CARLA-Studie nicht erfasst werden, da diese eine ärztliche durchgeführte Auskultation des Probanden beziehungsweise eine Röntgen-Thorax-Untersuchung erfordern würden. Letztere wäre aufgrund der Strahlenbelastung in einer epidemiologischen Studie mit freiwilligen Probanden aus ethischen Gründen fragwürdig. Die Luftnot und Abgeschlagenheit wird jedoch zu den Kardinalsymptomen einer Herzinsuffizienz gezählt (Witte & Clark, 2007).

In dieser Arbeit wurde nicht berücksichtigt, ob eine Herzinsuffizienzmedikation eingenommen wurde. Dies könnte dazu führen, dass Probanden mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz nicht erfasst wurden sind, da die Symptome aufgrund der Medikation nicht mehr präsent waren. Dies würde zu einer Unterschätzung der wahren Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz führen.

### NT-proBNP

Das Vorliegen des Blutmarkers NT-proBNP in der CARLA-Studie ist eine eindeutige Stärke dieser Studie. Das NT-proBNP bzw. das BNP stellen einen wichtigen Marker dar, um einen Stauungszustand diagnostizieren zu können. Dieser weist, in Verbindung mit der (echokardiografischen) Evidenz einer linksventrikulären Fehlfunktion auf eine Herzinsuffizienz hin. Dabei ist er besonders gut geeignet, eine kardiale Ursache für das Symptom Luftnot von einer pulmonalen Ursache zu unterscheiden (Yturralde & Gaasch, 2005). Der Algorithmus von Paulus et.al. (2007) verlangt deshalb zur Diagnostik der diastolischen Dysfunktion entweder die Bestimmung des linksventrikulären Füllungsdrucks im Gewebedoppler (siehe übernächsten Abschnitt) in der Echokardiografieuntersuchung oder die Serummarker NT-proBNP beziehungsweise BNP. In den Richtlinien der ESC zugrunde liegenden Studie zur diagnostischen Genauigkeit des NT-proBNP wird der Serummarker sogar gegenüber dem Gewebedoppler aus der Herzultraschalluntersuchung als leicht überlegen dargestellt (Tschoepe et al., 2005).

### Linksventrikuläre systolische Funktion

Die Bestimmung der systolischen Funktion wurde mithilfe der echokardiografischen Parameter linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Durchmesser des linken Ventrikels

vorgenommen. Dabei wurde von dem vorgeschlagenen Algorithmus insoweit abgewichen, als das für die Größe des linken Ventrikels nicht das Volumen in ml/m<sup>2</sup> verwendet werden konnte, sondern der Durchmesser in cm/m<sup>2</sup> (Lang et al., 2006; Buck et al., 2009). Dabei wurde der Schwellenwert für Frauen (3,7 cm/m<sup>2</sup>) beziehungsweise für Männer (3,8 cm/m<sup>2</sup>) für den Durchmesser gewählt, welcher laut Algorithmus dem Volumen (97 ml/m<sup>2</sup>) eines dilatierten Ventrikels entspricht. Die Ejektionsfraktion wurde nach der Teichholz-Formel bestimmt (Teichholz et al., 1976). Diese Methode wird jedoch aufgrund verschiedener, nicht immer zutreffender Annahmen bezüglich der Geometrie der Herzkammer gegenüber der neueren Simpson-Methode als unterlegen angesehen (Lang et al., 2006).

#### Linksventrikuläre diastolische Funktion

Als Parameter der Wahl zur Bestimmung der linksventrikulären diastolischen Funktion wird heute der linksventrikuläre Füllungsdruck im Gewebedoppler betrachtet (Ommen et al., 2000; Oh et al., 2006). Dieser Parameter lag in der vorliegenden Studie jedoch nicht vor. Deshalb wurden zur Bestimmung der diastolischen Funktion in der CARLA-Studie die Parameter aus dem Blutflussdoppler, die linksventrikuläre Masse und die Größe des linken Vorhofes genutzt. Während die beiden erstgenannten Parameter entsprechend dem Algorithmus von Paulus et al. eingesetzt werden konnten, lag für den Parameter Vorhofgröße nicht das vorgeschlagene Volumen, sondern der Durchmesser des linken Vorhofs vor. Auch hier wurde, analog zu der Vorgehensweise bei der Ventrikelgröße (siehe oben), der dem vorgeschlagenen Volumen von 40 ml/m<sup>2</sup> entsprechende Schwellenwert (3,0 cm/m<sup>2</sup>) verwendet (Lang et al., 2006). Dieses Vorgehen entspricht jedoch nicht mehr den internationalen Richtlinien, da Studien gezeigt haben, dass mit der linearen Bestimmung die Vorhofgröße nicht korrekt abgebildet, sondern eher unterschätzt wird (Wade et al., 1987; Lester et al., 1999). Für die CARLA-Studie bedeutet dies, dass der Anteil der Probanden mit Herzinsuffizienz und speziell mit HFNEF eher unterschätzt würde. Tatsächlich ist der Anteil der Probanden mit HFNEF, die ausschließlich aufgrund eines vergrößerten Vorhofes als herzinsuffizient klassifiziert wurden, mit 4,7 % (n=4) gering. Insgesamt hatten in der CARLA-Studienpopulation 20 (1,2 %) Probanden nach dieser Definition einen vergrößerten Vorhof, unabhängig von einer Herzinsuffizienzdiagnose.

#### **5.2. Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz**

Die altersstandardisierte Prävalenz der Herzinsuffizienz betrug in der Studienpopulation 8,2 %. Frauen waren mit 8,8 % häufiger von einer Herzinsuffizienz betroffen als

Männer (7,6 %). Im Vergleich zu anderen Studien ist die Prävalenz in der CARLA-Studie deutlich höher. Wie im 2. Kapitel schon beschrieben, gibt es bisher noch keine Festlegung, wie die Herzinsuffizienz in epidemiologischen Studien zu definieren ist, so dass auch methodische Ursachen für die Unterschiede in der Prävalenz infrage kommen. Legt man einen klinischen Score (z.B. anhand der Framingham-Kriterien) zugrunde, liegen die Angaben der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung etwa zwischen 2 % (Daten der NHANES-Studie (Schocken et al., 1992); Probanden zwischen 24 und 75 Jahren) und 2,5 % (Daten der Framingham-Studie, Probanden über 45 Jahren) (Ho et al., 1993b). Aktuellere Daten, welche neben den Selbstangaben und klinischen Zeichen auch echokardiografische Parameter mit in die Diagnose einbeziehen, berichten ebenfalls eine Prävalenz von etwa 2,2 % (Mosterd et al., 1999; Redfield et al., 2003). Tabelle 10 stellt noch einmal die altersspezifischen Prävalenzen der CARLA-Studie den Ergebnissen weiterer populationsbezogener Studien gegenüber.

**Tabelle 10: Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz in der CARLA-Studie verglichen mit andern populationsbezogenen Studien**

Studie	CARLA-Studie	Rotterdam-Studie (Mosterd et al., 1999)	Olmsted-County-Studie (Redfield et al., 2003)
Alter	(Deutschland)	(Niederlande)	(USA)
45-54 Jahre	3,0		0.7%
55-64 Jahre	6,0	0.7%	1.3%
65-74 Jahre	10,4	2.7%	1.5%
75-84 Jahre	22,0	13%	8.4%

Die Daten der Framingham-Studie bzw. der NHANES-Studie haben keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Prävalenz einer Herzinsuffizienz und dem Geschlecht zeigen können. In der NHANES-Studie waren 2 % der 24-75-Jährigen Männer und 1,9 % der Frauen in der gleichen Altersgruppe von einer Herzinsuffizienz betroffen. Die Gesamtprävalenz in der Framingham-Studie lag bei den über 45-Jährigen Männern bei 2,4 % und bei den Frauen bei 2,5 %. Hier zeigte sich jedoch schon, dass Frauen in der höchsten Altersgruppe (80-89 Jahre) mit 7,9 % deutlich häufiger eine Herzinsuffizienz aufwiesen als Männer mit 6,6 %. Auch in der Rotterdam-Studie zeigte sich bei den über 85-Jährigen ein deutlich höherer Anteil an Frauen mit Herzinsuffizienz gegenüber den Männern. Die Gesamtprävalenz in der Altersgruppe 55-94 Jahre lag dagegen bei beiden Geschlechtern jeweils bei etwa 3 %. Dies lässt den Schluss zu, dass Frauen mit Herzinsuffizienz eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als Männer. Dies bestätigen zahlreiche Studien, die sowohl das Überleben mit Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung als auch in Patientenpopulationen untersucht haben (Levy

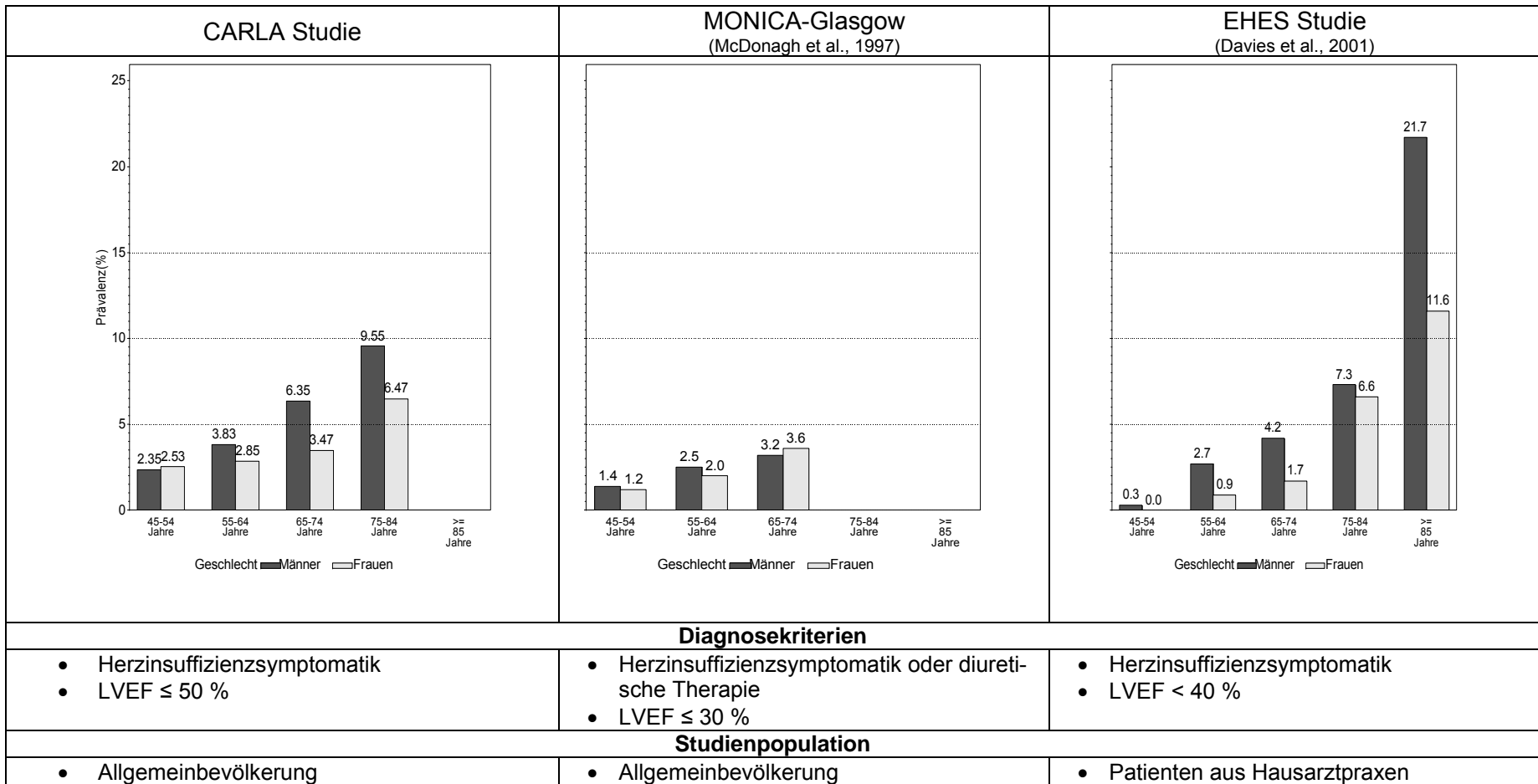


et al., 2002; Roger et al., 2004; Taylor et al., 2012). Die Ursache für das bessere Überleben bei Frauen wird darin gesehen, dass bei Männern häufiger eine Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Funktion vorliegt, während bei Frauen mit Herzinsuffizienz die systolische Funktion häufiger noch erhalten ist (Vasan et al., 1999). Darüber hinaus haben Frauen mit HFREF im Mittel eine höhere Ejektionsfraktion als Männer mit HFREF (Galvao et al., 2006). Eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion ist, trotz teilweise gegensätzlicher Studienergebnisse (siehe dazu Kapitel 2) mit einer besseren Prognose assoziiert, als eine Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Weiterhin werden Unterschiede in der Ätiologie der Herzinsuffizienz bei Männern und Frauen für die Unterschiede in der Prognose verantwortlich gemacht. So haben Frauen weniger eine koronare Herzerkrankung als Ursache für die Herzinsuffizienz als Männer, welche mit einer schlechteren Prognose der Herzinsuffizienz assoziiert ist (Ghali et al., 2003). Vielmehr ist bei Frauen die Ursache der Herzinsuffizienz häufiger in einer Hypertonie zu finden, welche grundsätzlich mit einer besseren Prognose assoziiert ist (Hsich & Piña, 2009). Trotz alledem ist die Ursache für das bessere Überleben bei Frauen noch nicht gänzlich geklärt, da sich gezeigt hat, dass bei Frauen auch unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache einer Herzinsuffizienz eine besser Prognose gegenüber Männern besteht (O'Meara et al., 2007).

#### 5.2.1. Prävalenz der Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion

Die altersstandardisierte Prävalenz der Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFREF) betrug in der Studienpopulation 4,2 %. Männer waren mit 4,6 % häufiger von einer HFREF betroffen als Frauen mit 3,7 %. Daten zur symptomatischen systolischen Herzinsuffizienz liegen aus verschiedenen Studien vor, welche zum Teil aus der Allgemeinbevölkerung oder aus Patientenkollektiven stammen (McDonagh et al., 1997; Davies et al., 2001; Bursi et al., 2006). Unterschiede in der berichteten Prävalenz sind zum Teil auch wieder auf unterschiedliche methodische Zugänge zur Diagnostik zurückzuführen. So besteht bisher noch kein Konsens darüber, welcher Schwellenwert für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion angewendet werden soll (Mahadevan et al., 2008). Darüber hinaus werden unterschiedliche echokardiografische Methoden zur Bestimmung der LVEF angewendet, die mit unterschiedlichen Ergebnissen einhergehen.

Abbildung 11 stellt die Prävalenz der HFREF in der CARLA-Studie im Vergleich mit anderen epidemiologischen Studien dar. Auch hier erschweren wieder methodisch unterschiedliche Zugänge den Vergleich.



**Abbildung 11: Prävalenz der HFREF in der CARLA-Studie verglichen mit anderen epidemiologischen Studien.**

Während bei der MONICA-Glasgow-Studie Probanden aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert und untersucht wurden, handelt es sich bei der *Echocardiographic Heart of England Screening Study* (EHES) um Patienten aus Allgemeinarztpraxen. In Anbetracht der Tatsache, dass unterschiedliche Schwellenwerte für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion angewendet wurden, erklärt sich auch der höhere Anteil der HFREF im Rahmen der CARLA-Studie. Auffällig ist der besonders hohe Anteil der HFREF im Rahmen der EHES-Studie in der Altersgruppe über 85 Jahre. Des Weiteren fällt auf, dass es in der Altersgruppe 45-54 Jahre in der EHES-Studie praktische keine Fälle gibt, während der Anteil in der gleichen Altersgruppe im Rahmen der MONICA-Glasgow-Studie bei gut einem Prozent liegt. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass der Schwellenwert für die LVEF in dieser Studie mit 30 % am niedrigsten gewählt wurde. Im Rahmen der CARLA-Studie lag der Anteil der Probanden mit einer HFREF bei gut 2 %. Würde man als Schwellenwert für die LVEF 30 %, wie in der MONICA-Glasgow-Studie annehmen, dann läge der Anteil der Probanden mit HFREF in der CARLA-Studienpopulation in der Altersgruppe 45-54 Jahre bei null. Insgesamt war der Anteil der Probanden mit einer LVEF von  $\leq 30\%$  in der Studienpopulation mit 0,4 % (n=6) sehr gering. Dies deutet darauf hin, dass die schwereren Formen der Herzinsuffizienz im Rahmen der CARLA-Studie eher untererfasst worden sind. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Probanden mit einer schwereren Form der Herzinsuffizienz aus gesundheitlichen Gründen nicht in der Lage waren, an der Studie teilzunehmen.

### 5.2.2. Prävalenz der HFNEF

Die altersstandardisierte Prävalenz der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion betrug in der CARLA-Studienpopulation 3,9 %. Vergleiche mit anderen Studien sind bei der HFNEF deutlich schwieriger, da die Definition der HFNEF wesentlich komplexer ist, als die der Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion. Als vergleichende Studien bieten sich hier die Studien an, die echokardiografisch die diastolische Funktion des linken Ventrikels untersucht haben. Dies geschah beispielsweise in der schon zitierten Olmsted-County-Studie (Redfield et al., 2003) und in der deutschen MONICA-Studie in der Studienregion Augsburg (Fischer et al., 2003a). Bei diesen beiden populationsbezogenen Studien wurde aber nicht die symptomatische von der asymptomatische Form der HFNEF unterschieden, sondern die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion beschrieben. Im Rahmen der MONICA-Augsburg-Studie wurde dazu im Wesentlichen die erste Auflage des auch in dieser Arbeit verwendeten Algorithmus zur Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz der *European Study Group on Diastolic*

*Heart Failure* (1998) der ESC angewandt. Eine diastolische Dysfunktion wurde dann definiert, wenn neben den echokardiografischen Parametern E/A-Quotient und IVRT bei gleichzeitig erhaltener systolischer Funktion (LVEF < 45 %) eine diuretische Medikation erfolgte oder der rechte Vorhof vergrößert war. Waren die beiden letztgenannten Bedingungen nicht erfüllt, so wurde von ‚diastolischer Abnormalität‘ ausgegangen. Die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion lag hier in der Altersgruppe 25 bis 75 Jahren bei 3,1 %. Der Anteil der Frauen lag mit 2,3 % unter dem Anteil der Männer (3,9 %). Die Prävalenz der diastolischen Abnormalität lag insgesamt bei 11,1 %. Auch hier waren die Männer mit 13,8 % deutlich mehr betroffen als die Frauen mit 8,6 %. Vergleicht man die Gesamtprävalenz der HFNEF in der CARLA-Studienpopulation, so liegt sie mit 3,9 % etwas über der Prävalenz der diastolischen Dysfunktion in der MONICA-Studie. Hier ist jedoch zu beachten, dass sich die Altersbereiche unterscheiden und in der CARLA-Studie nur Probanden mit Symptomen als HFNEF klassifiziert wurden. Darüber hinaus war in der CARLA-Studie das NT-proBNP ein diagnostisches Kriterium, welches in der MONICA-Studie nicht bestimmt wurde. In Kontrast zu den Ergebnissen der CARLA-Studie waren Männer in der MONICA-Studie häufiger von einer diastolischen Dysfunktion als auch von diastolischen Auffälligkeiten betroffen. In der CARLA-Studienpopulation waren Frauen sowohl häufiger von einer HFNEF betroffen als auch von den echokardiografischen Zeichen einer diastolischen Dysfunktion.

In der Olmsted-County-Studie wurden die echokardiografischen Parameter des Blutflussdopplers und des Gewebedopplers sowie des Pulmonalvenenflusses zur Bestimmung der diastolischen Funktion herangezogen. Wenn zwei der Dopplerkriterien mindestens einen moderaten Schweregrad (siehe dazu Kapitel 2) aufwiesen, dann wurde eine diastolische Dysfunktion diagnostiziert. Die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion lag hier bei 5,6 % (95%KI 4,5-6,7). Im Gegensatz zu der oben vorgestellten MONICA-Studie waren Männer und Frauen hier in etwa gleich stark betroffen. Man schätzt, dass ähnlich wie bei der systolischen Dysfunktion, etwa 50 % aller Personen mit diastolischer Dysfunktion noch keine Symptome einer Herzinsuffizienz zeigen und sich deshalb im präklinischen Stadium befinden (Redfield et al., 2003; Deswal, 2005). Die altersstandardisierte Rate eine diastolischen Auffälligkeit in der Echokardiografieuntersuchung beträgt in der CARLA-Studie etwa 19 % (95%KI 16,8-20,1). Frauen sind hier mit 23 % (95%KI 20,0-26,7) deutlich stärker betroffen als Männer mit 15,4 % (95%KI 13,1-18,2). Diese Parameter sind jedoch noch nicht ausreichend, um von einer diastolischen Dysfunktion zu sprechen. Nimmt man jedoch das NT-proBNP, wie im Algorithmus beschrieben, als weiteren diagnostischen Parameter der diastolischen Dysfunktion hinzu, so kommt man in der CARLA-Studienpopulation auf eine alters-

standardisierte Prävalenz von 7,3 % (95%KI 6,2-8,5). Dies entspricht im Großen und Ganzen dem aktuellen Stand der Literatur, wonach etwa die Hälfte aller Personen mit diastolischer Dysfunktion noch keine Herzinsuffizienzsymptomatik aufweisen.

### 5.3. Komorbiditäten und deren Assoziationen zur Herzinsuffizienz

#### 5.3.1. Hypertonie und akuter Myokardinfarkt

Zu den bisher bekannten und wichtigsten Determinanten einer Herzinsuffizienz zählt die Hypertonie (Vasan et al., 1996). Ein möglicher Mechanismus ist dabei, dass die Hypertonie zu einer Erhöhung der linksventrikulären Masse bzw. linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) führt. Diese Veränderung der Wandeigenschaften, welche mit einer erhöhten Steifigkeit einhergeht, ist wiederum für eine eingeschränkte diastolische Funktion des linken Ventrikels verantwortlich (Hess et al., 1981). Mit der systolischen Dysfunktion hingegen ist eine Hypertonie eher dann assoziiert, wenn der Patient sich körperlich anstrengt, während in Ruhe die systolische Funktion bei Hypertonikern häufig noch normal ist (Blake et al., 1990; Sobue et al., 1995).

Insgesamt hat sich in der CARLA-Studie ein deutlicher und starker Zusammenhang zwischen einer **chronischen Herzinsuffizienz** und einer Hypertonie gezeigt. Das alters- und geschlechtsadjustierte PR lag bei 3,4 (95%KI 1,6-7,3) und war bei beiden Geschlechtern in etwa gleich stark. Andere bevölkerungsbasierte Studien haben ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der CHF und der Hypertonie zeigen können (Levy et al., 1996; Mosterd et al., 1999; Gottdiener et al., 2000). In der Framingham-Studie lag beispielsweise das relative Risiko bei den Männern bei 2,1 (95%KI 1,3-3,2) und bei den Frauen bei 3,4 (95%KI 1,7-6,7).

Die Hypertonie war insgesamt stärker mit der **HFNEF** assoziiert als mit der **HFREF**. Das alters- und geschlechtsadjustierte PR lag bei 5,2 (95%KI 1,3-21,1). für Personen mit Hypertonie eine HFNEF zu haben gegenüber Probanden ohne Hypertonie. Für die HFREF zeigte sich dagegen ein PR von 2,7 (95%KI 1,1-6,7).

In der MONICA-Augsburg-Studie wurden ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der diastolischen Dysfunktion und der Hypertonie berichtet. Als Effektmaß für den Zusammenhang zwischen der Hypertonie und der diastolischen Dysfunktion wurde hier das Odds Ratio (OR) angegeben. Das OR lag hier bei 2,8 (95%KI 1,5-5,5) für eine diastolische Dysfunktion und bei 1,9 (95%KI 1,3-2,9) für eine diastolische Auffälligkeit der echokardiografischen Parameter (Fischer et al., 2003a). Im Rahmen der gleichen Studie wurde auch der Zusammenhang zwischen einer Hypertonie und der systolischen Dysfunktion untersucht. Hier lag das OR bei 2,0 (keine Konfidenzintervallangabe

in Publikation) (Fischer et al., 2003b). Der vergleichsweise kleinere Effekt in der Querschnittsauswertung der MONICA-Augsburg-Studie bei der diastolischen Dysfunktion ist sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass hier zur Definition nicht die linksventrikuläre Masse (LVM) herangezogen wurde, wie in der CARLA-Studie, welche in besonderem Maße von der Hypertonie beeinflusst wird. Die linksventrikuläre Hypertrophie war in der MONICA-Augsburg-Studie sehr stark mit der Hypertonie assoziiert (OR 7,6 95%KI 3,3-16,7).

Eine weitere wichtige Determinante der Herzinsuffizienz ist der **akute Myokardinfarkt (AMI)**. Die durch einen AMI ausgelösten Veränderungen des Herzmuskels, auch *left ventricular remodeling* genannt, können zum Einen bewirken, dass das Herz dilatiert und nicht mehr genügend Blut auswerfen kann und es so zu einer systolischen Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz kommen kann (Vasan et al., 1996). Zum anderen kann es durch das *left ventricular remodeling* nach einem AMI aber auch zu einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) kommen, welches dann zu einer Einschränkung der diastolischen Funktion führen kann (Vasan et al., 1996). Sowohl die Ergebnisse der CARLA-Studie als auch anderer bevölkerungsbezogener Studien bestätigen diese Zusammenhänge.

Im Rahmen der CARLA-Studie konnte ein starker Zusammenhang des AMI zur **HFREF** gezeigt werden. Dieser war bei Frauen mit einem PR von 8,4 (95%KI 3,5-20,1) deutlich höher als bei Männern. Bei den männlichen Probanden lag das altersadjustierte PR bei 3,3 (95%KI 1,9-5,9). Der AMI hingegen war nur bei den Männern mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine **HFENF** assoziiert. Das altersadjustierte PR lag bei den Männern bei 2,7 (95%KI 1,3-5,3). Bei den Frauen lag das PR bei 0,5, allerdings war die Schätzung mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,1-3,6 zu unpräzise, um Aussagen über einen Zusammenhang treffen zu können. Es ist jedoch denkbar, dass es zwischen dem AMI und der HFNEF keinen Zusammenhang bei Frauen gibt, da wie weiter oben schon erwähnt, die Ursache der Herzinsuffizienz bei Frauen weniger eine koronare Herzkrankheit, sondern vielmehr die Hypertonie ist.

Andere, schon in dieser Arbeit erwähnte Studien konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der CHF und dem AMI darstellen. In einer Längsschnittauswertung im Rahmen der Framingham-Studie (Levy et al., 1996) zeigte sich bei den Männern ein relatives Risiko (RR) von 6,3 (95%KI 4,6-8,7) und bei den Frauen von 6,0 (95%KI 4,4-8,3) für den Zusammenhang zwischen einer inzidenten CHF und dem AMI. Im Rahmen der Rotterdam-Studie (Mosterd et al., 1999) hingegen zeigte sich ein deutlich schwächerer Zusammenhang zwischen dem AMI und der CHF mit einem RR von etwa 2,0. (♂ RR 1,9 (95%KI 1,1-3,6); ♀ RR 1,8 (95%KI 0,9-3,5)). In beiden Studien war

der Effekt bei Männern und Frauen, im Gegensatz zur CARLA-Studie, in etwa gleich stark. In der MONICA-Glasgow-Studie (McDonagh et al., 1997) zeigte sich, ähnlich wie in der CARLA-Studienpopulation, ein starker Zusammenhang zwischen der HFREF (definiert als symptomatische systolische Dysfunktion mit einer LVEF  $\leq 30\%$ ). Das OR für den Zusammenhang zwischen einem AMI und der HFREF betrug 5,4 (95%KI 2,6-11,1). In der deutschen MONICA-Augsburg-Studie (Fischer et al., 2003a) betrug das Odds Ratio für den Zusammenhang zwischen einer systolischen Dysfunktion (unabhängig von Symptomen) 7,9 (keine Konfidenzintervallangabe). Die diastolische Dysfunktion war im Rahmen der gleichen Studie mit dem AMI ebenfalls assoziiert. Das OR betrug 4,3 (95%KI 1,1-26,5). Eine Unterscheidung in beide Geschlechter wurde hier nicht vorgenommen, so dass Geschlechtsunterschiede nicht berichtet werden können. Da die linksventrikuläre Hypertrophie nicht Bestandteil der Definition der diastolischen Funktion in dieser Studie war, ist es denkbar, dass der akute Myokardinfarkt mit der diastolischen Dysfunktion einhergeht (beide haben als gemeinsamen Risikofaktor die Hypertonie), ohne dass er direkt auf die diastolische Funktion einwirkt. Einen ähnlichen Zusammenhang zwischen dem AMI und der diastolischen Dysfunktion berichtet auch die schon zitierte Olmstedt-County-Studie (Redfield et al., 2003).

### 5.3.2. Chronische obstruktive Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz

Im Rahmen der CARLA-Studie zeigte sich, dass die **COPD** lediglich bei Männern mit einer chronischen Herzinsuffizienz assoziiert war. Das altersadjustierte PR lag bei den Männern bei 2,3 (95%KI 1,5-3,6). In der Rotterdam-Studie wurde hingegen ein relatives Risiko für eine Herzinsuffizienz von 0,8 (95%KI 0,3-2,6) für Männer und 3,2 (95%KI 1,7-7,4) berichtet (Mosterd et al., 2007). In der deutschen ebenso wie in der schottischen MONICA-Studie wurden keine Zusammenhangsmaße zur COPD berichtet. Interessanterweise ist der Anteil der Frauen mit Symptomen einer Herzinsuffizienz in der CARLA-Studienpopulation mit etwa 2 Dritteln besonders hoch. Zu diesen Symptomen gehört in erster Linie die auch für die COPD typische Atemnot. Trotz dieser Symptomüberschneidung scheint es keinen Zusammenhang bei den Frauen bezüglich beider Krankheitsbilder zu geben, was den Schluss nahelegt, dass die nachgeschalteten Kriterien ECHO-Parameter und NT-proBNP eine Diskriminierung zwischen beiden Krankheitsbildern erlauben. Die Ursache für den deutlich höheren Anteil an Frauen mit den Symptomen einer Herzinsuffizienz ist unklar. Betrachtet man jedoch die Ergebnisse des SF12-Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL) (eigene unpublizierte Vorabauswertung), so kann man feststellen, dass der eigene Gesund-

heitszustand von den Frauen in der CARLA-Studienpopulation deutlich schlechter eingeschätzt wird, als von den Männern. Dies ist insofern interessant, als dass die Frauen der CARLA-Studienpopulation, bis auf wenige Ausnahmen, niedrigere Prävalenzen bei den chronischen Erkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren aufweisen.

Der **Diabetes mellitus** war in der CARLA-Studienpopulation lediglich bei den Männern mit einer HFNEF assoziiert. Das altersadjustierte PR lag bei 2,1 (95%KI 1,1-4,0). Bei den Frauen gab es nur einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und einer HFREF. Hier betrug das altersadjustierte PR 2,3 (95%KI 1,1-5,2). In der Framingham-Studie konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und einer Herzinsuffizienz gezeigt werden. Dieser war bei den Frauen (RR 3,7 (95%KI 2,7-5,2) deutlich stärker ausgeprägt, als bei den Männern (RR 1,8 (95%KI 1,3-2,6) (Levy et al., 1996). In der deutschen MONICA-Augsburg-Studie zeigte sich ein Zusammenhang sowohl zur systolischen Dysfunktion mit einem OR von 1,8 (keine 95%KI-Angabe) (Fischer et al., 2003b) als auch zur diastolischen Dysfunktion mit einem OR von 2,3 (95%KI 1,0-6,9) (Fischer et al., 2003b). Weitere Studien haben ebenfalls zeigen können, dass der Diabetes mellitus mit einer inzidenten Herzinsuffizienz assoziiert ist (Aurigemma et al., 2001; Leung et al., 2009). Der Zusammenhang zwischen einer chronischen Herzinsuffizienz und dem Diabetes mellitus scheint in erster Linie durch das kardiovaskuläre Risiko erklärbar zu sein, welches Personen mit Diabetes mellitus haben. Verschiedene Mechanismen (Hyperinsulinämie, endotheliale Dysfunktion usw.) werden darüber hinaus diskutiert, die sich als „diabetische Kardiomyopathie“ charakterisieren lassen (Leung et al., 2009). Ob diese diabetische Kardiomyopathie einen eigenständigen Beitrag zur Entwicklung der Herzinsuffizienz leistet, ist hingegen noch nicht geklärt (Schneider et al., 2010). Auch hier ist wieder denkbar, dass der Diabetes mellitus und die chronische Herzinsuffizienz als Erkrankungen alternder Populationen koexistieren, ohne dass es einen direkten Zusammenhang geben muss.

### 5.3.3. Adipositas, Rauchverhalten und Alkoholkonsum

Etwa ein Drittel (31,1 %) aller Probanden in der CARLA-Studienpopulation hatten einen BMI von  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Die chronische Herzinsuffizienz war sowohl mit dem BMI als auch mit dem Taillenumfang assoziiert. Lediglich bei den Frauen konnte kein Zusammenhang zwischen BMI bzw. Taillenumfang und einer HFNEF dargestellt werden. Der Zusammenhang zwischen dem BMI und der Herzinsuffizienz konnte schon in verschiedenen Studien dargestellt werden. In der Framingham-Studie betrug das relative Risiko für eine inzidente Herzinsuffizienz 1,08 (95%KI 1,06-1,11) pro kg/m<sup>2</sup> (Kenchiah et al., 2002). In der deutschen MONICA-Augsburg-Studie zeigte sich sowohl ein Zusammen-



hang zwischen der Adipositas (definiert als BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$ ) und der systolischen Dysfunktion (OR 2,3) als auch zwischen der Adipositas (definiert als BMI bei Männern von  $\geq 27,3 \text{ kg/m}^2$  und bei Frauen von  $\geq 27,8 \text{ kg/m}^2$ ). Hier lag das Odds Ratio bei 1,6 (95%KI 1,0-3,0) (Fischer et al., 2003a; Fischer et al., 2003b).

Atemnot unter Belastung ist ein typisches Symptom bei Personen mit, vor allem starkem, Übergewicht (Gibson, 2000). Von allen Probanden der CARLA-Studienpopulation mit den eingangs beschriebenen Symptomen einer Herzinsuffizienz hatten 40 % einen BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Bei den Probanden ohne diese Symptome waren es lediglich 22 %. Bei den Frauen war der Anteil der stark Übergewichtigen bei den Probanden mit Herzinsuffizienzsymptomatik höher als bei den Männern (42 % vs. 34 %).

Bezüglich des Rauchverhaltens war in der CARLA-Studienpopulation lediglich ein Zusammenhang bei den Männern zwischen einer HFREF und dem Rauchen zu erkennen. Zigarettenrauch zählt zu den wesentlichen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen insbesondere für die Hypertonie und die ischämische Herzkrankheit, welche wiederum Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz darstellen. Allerdings scheint der Zusammenhang zwischen Rauchen und CHF bei jüngeren Probanden stärker ausgeprägt zu sein, als bei älteren (Ho et al., 1993a).

Zum Alkoholkonsum konnte weder bei Männern noch bei Frauen ein Zusammenhang zu einer der Herzinsuffizienzformen dargestellt werden. Dies hat sich auch schon in vorangegangenen Studien gezeigt (Walsh et al., 2002). Obwohl man weiß, dass exzessiver Alkoholgenuss kardiotoxisch wirken kann, gibt es Hinweise aus bevölkerungsbasierten Studien, dass moderater Alkoholgenuss eher protektiv auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz wirkt (Abramson et al., 2001).

#### **5.4. Stärken und Limitationen der Studie**

Die Stärken und Schwächen des eingesetzten Algorithmus wurden im Abschnitt 5.1.1 dieses Kapitels schon diskutiert.

Die Stärke der CARLA-Studie allgemein liegt in der Auswahl der Stichprobe, welche als repräsentativ für die ältere Allgemeinbevölkerung angesehen werden kann. Diese Stichprobenerhebung ermöglicht es, die Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung (in der entsprechenden Altersklasse) zu übertragen. Eine weitere Stärke der Studie ist zum einen der Umfang der erhobenen Daten, welcher detaillierte Auswertungen, wie beispielsweise die hier vorgestellte, erst ermöglicht. Zum anderen ist die hochstandardisierte Erhebung der Daten eindeutig eine weitere Stärke der Studie. Dadurch werden Fehlerquellen minimiert, so dass die Schätzungen (Prävalenzen, Assoziationsmaße usw.) eine hohe Güte haben. In Bezug auf die hier vorgestellte Auswertung

ist als besondere Stärke der Umfang der erhobenen Daten zur Bestimmung der Herzinsuffizienz hervorzuheben. Bisher können nur wenige bevölkerungsbezogenen Studien diesen Umfang, bestehend aus den Echokardiografieparametern, standardisiert erfragten Symptomen und dem Serummarker NT-proBNP aufweisen.

Zu den Schwächen dieser Studie zählt in erster Linie die, für eine Prävalenzschätzung doch eher als gering einzuschätzende Fallzahl der Probanden. Dies führt gerade bei den alters- und geschlechtsspezifischen Auswertungen zu unpräzisen Schätzungen mit weiten Konfidenzintervallen. Ebenso sind die Schätzungen der Zusammenhangsmaße zwischen der Herzinsuffizienz und deren Determinanten bzw. Komorbiditäten eher unpräzise. Des Weiteren lässt die Auswertung aufgrund des Querschnittsdesigns keine Rückschlüsse auf kausale Zusammenhänge zu, so dass die Aussagen lediglich Hypothesen generieren aber nicht bestätigen bzw. verwerfen können.

Es ist davon auszugehen, dass die Prävalenz der Herzinsuffizienz in der CARLA-Studienpopulation eher unterschätzt, als überschätzt wurde. Dies liegt zum einen an den in Abschnitt 5.1.1 schon erwähnten methodischen Limitationen der Echokardiografieuntersuchung. Zum anderen ist aber auch ein Selektionsbias in der Studienpopulation in Richtung einer eher gesünderen Bevölkerung nicht auszuschließen. Dies liegt darin begründet, dass Teilnehmer von der Untersuchung ausgeschlossen werden mussten, wenn sie aus gesundheitlichen Gründen nicht daran teilnehmen konnten. Nur in Einzelfällen wurden Untersuchungen bei Probanden zu Hause durchgeführt. Diese bekamen dann in der Regel keine Echokardiografieuntersuchung, so dass eine Auswertung bezüglich der Herzinsuffizienz nicht möglich war. Die Ergebnisse der vorgelegten Studie zeigen, dass die Probanden eher den leichteren Schweregraden der Erkrankung einzuordnen sind. So ist beispielsweise der Anteil der Probanden mit einer LVEF von  $\leq 30\%$  mit  $0,4\%$  ( $n=6$ ) in der gesamten Studienpopulation gering. Eine im Rahmen der CARLA-Studie an 373 potentiellen Teilnehmern durchgeführte Nonresponder-Analyse zeigt, dass die Prävalenz chronischer Erkrankungen bei den Nichtteilnehmern höher war als bei den Teilnehmern. Weiterhin zeigt sich in der Gruppe der Nichtteilnehmer eine höhere Prävalenz an Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (Greiser et al., 2009). Die Analyse der Probanden, die aufgrund fehlender Werte aus der Auswertung in dieser Arbeit ausgeschlossen werden mussten, gibt ebenfalls Hinweise darauf, dass die Prävalenz der CHF eher unterschätzt wurde. So war der Anteil der Probanden mit Herzinfarkt in der Gruppe der Ausschlüsse deutlich höher als bei den Einschlüssen. Dies würde nach den bisherigen Ergebnissen sich sehr wahrscheinlich eher auf die Prävalenz der HFREF als auf die HFNEF auswirken.

Weiterhin ist davon auszugehen, dass trotz hoher Standardisierung der Datenerhebung Ungenauigkeiten nicht zu vermeiden sind. So geht die Erhebung von Expositionsvariablen, wie beispielsweise das Rauchen oder die körperliche Aktivität häufig mit einem Recall-Bias einher. Dies bedeutet, dass Expositionen, insbesondere wenn sie weit in die Vergangenheit reichen, nur noch ungenau erinnert werden, bzw. in Abhängigkeit des Gesundheitszustandes erinnert werden. Dies kann zu einer differenziellen Missklassifikation und damit einer Unterschätzung des wahren Zusammenhangs führen. Weiterhin ist das Phänomen der sozialen Erwünschtheit nicht auszuschließen. Hier kann es vorkommen, dass die Angaben des Probanden an den gesellschaftlichen Konsens zu bestimmten Gesundheitsfragestellungen angepasst werden.

### **5.5. Zusammenfassung und Ausblick**

Eines der Hauptziele der bevölkerungsbezogenen CARLA-Studie war die Beschreibung der Prävalenz verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen und insbesondere der chronischen Herzinsuffizienz in der älteren Allgemeinbevölkerung (Greiser et al., 2005). Bei den Auswertungen der Daten der CARLA-Studie zeigte sich, dass die Probanden einer Population entstammen, in welcher eine hohe Prävalenz von Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen vorherrscht. Studien, welche regionale Vergleiche der Krankheitsprävalenzen bzw. Prävalenzen der Risikofaktoren vorgenommen haben, bestätigen diesen Befund (Stang et al., 2011; Schipf et al., 2012). Auch in anderen Studien, in denen regionale Vergleiche von Risikofaktoren vorgenommen wurden, zeigte sich in Ostdeutschland eine höhere Prävalenz der Risikofaktoren als in Westdeutschland (Meisinger et al., 2006; Völzke et al., 2006). Auswertungen, die noch nicht veröffentlicht wurden, zeigen, dass die Probanden der CARLA-Studienpopulation eine der höchsten Bluthochdruckprävalenzen in Deutschland aufweisen. Die hohe Prävalenz der Risikofaktoren ist vermutlich für die hohe Prävalenz der Herzinsuffizienz verantwortlich. Die Ursache für das Risikoprofil in dieser Population ist nach wie vor ungeklärt. Die Beantwortung dieser Frage könnte einen wesentlichen Beitrag zur Prävention kardiovaskulärer bzw. weiterer chronischer Erkrankungen leisten.

Die vorliegende Studie ist eine der ersten Studien, die in Deutschland die Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz beschreiben. Darüber hinaus gibt es in Europa bzw. weltweit kaum Studien, die das NT-proBNP als diagnostischen Marker mit in die Definition der Herzinsuffizienz eingeschlossen haben.

Die in dieser Arbeit vorgelegten Daten bilden die Grundlage für weitere spezifischere Analysen, die das Verständnis über die Mechanismen der Herzinsuffizienz verbessern sollen. Die weiteren Auswertungen zur Herzinsuffizienz werden sich im We-

sentlichen darauf konzentrieren, die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, im speziellen der HFNEF, im Längsschnitt zu dokumentieren und Determinanten zu identifizieren. Des Weiteren wird ein wesentlicher Aspekt die Auswertung der Entwicklung von der präklinischen linksventrikulären Dysfunktion zur klinisch manifesten Form der Herzinsuffizienz sein. Hierzu können die Daten der ersten Folgeuntersuchung der CARLA-Studienpopulation verwendet werden. Hier wurde analog zur Basisuntersuchung an 1.436 Probanden nach einer mittleren Follow-up-Zeit von 4 Jahren neben der Symptomerfassung eine Echokardiografieuntersuchung durchgeführt und das NT-proBNP im Serum bestimmt.

Um effektive Präventionsansätze entwickeln zu können, ist ein tiefergehendes Verständnis der Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung notwendig. Die Forschung auf diesem Gebiet wird aber aufgrund der Komplexität des Themas auch in Zukunft eine Herausforderung für die epidemiologische und biomedizinische Forschung sein. Diese Herausforderung lässt sich nur im Miteinander der verschiedenen Disziplinen, wie die Biomedizin, die Epidemiologie usw. meistern.

## 6. Literaturverzeichnis

Abramson, J.L., Williams, S.A., Krumholz, H.M., & Vaccarino, V. (2001). Moderate Alcohol Consumption and Risk of Heart Failure Among Older Persons. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 285(15), 1971-1977.

Armstrong, P.W., & Moe, G.W. (1993). Medical Advances in the Treatment of Congestive-Heart-Failure. *Circulation* 88(6), 2941-2952.

Aurigemma, G.P., Gottdiener, J.S., Shemanski, L., Gardin, J., & Kitzman, D. (2001). Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 37(4), 1042-1048.

Azevedo, A., Bettencourt, P., Pimenta, J., Frioies, F., Abreu-Lima, C., Hense, H.W., & Barros, H. (2007). Clinical syndrome suggestive of heart failure is frequently attributable to non-cardiac disorders--population-based study. *Eur.J.Heart Fail.* 9(4), 391-396.

Baecke, J.A., Burema, J., & Frijters, J.E. (1982). A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *American Journal of Clinical Nutrition* 36(5), 936-942.

Bhatia, R.S., Tu, J.V., Lee, D.S., Austin, P.C., Fang, J., Haouzi, A., Gong, Y., & Liu, P.P. (2006). Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *The New England Journal of Medicine* 355(3), 260-269.

Blake, J., Devereux, R.B., Borer, J.S., Szulc, M., Pappas, T.W., & Laragh, J.H. (1990). Relation of obesity, high sodium intake, and eccentric left ventricular hypertrophy to left ventricular exercise dysfunction in essential hypertension. *The American Journal of Medicine* 88(5), 477-485.

Bobak, M., Room, R., Pikhart, H., Kubinova, R., Malyutina, S., Pajak, A., Kurilovitch, S., Topor, R., Nikitin, Y., & Marmot, M. (2004). Contribution of drinking patterns to differences in rates of alcohol related problems between three urban populations. *Journal of Epidemiology and Community Health* 58(3), 238-242.

Bonneux, L., Barendregt, J.J., Meeter, K., Bonsel, G.J., & Vandermaas, P.J. (1994). Estimating Clinical Morbidity Due to Ischemic-Heart-Disease and Congestive-Heart-Failure - the Future Rise of Heart-Failure. *American Journal of Public Health* 84(1), 20-28.

Brutsaert, D.L., & De Keulenaer, G.W. (2006). Diastolic heart failure: a myth. *Current Opinion in Cardiology* 21(3), 240-248.

Buck, T., Breithardt, O.A., Faber, L., Fehske, W., Flachskampf, F., Franke, A., Haggendorff, A., Hoffmann, R., Kruck, I., Kücherer, H., Menzel, T., Pethig, K., Tiemann, K., Voigt, J.U., Weidemann, F., & Nixdorff, U. (2009). Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology Supplements* 4(0), 1-2.

Bursi, F., Weston, S.A., Redfield, M.M., Jacobsen, S.J., Pakhomov, S., Nkomo, V.T., Meverden, R.A., & Roger, V.L. (2006). Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 296(18), 2209-2216.

Caruana, L., Petrie, M.C., Davie, A.P., & McMurray, J.J.V. (2000). Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic

heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ: British Medical Journal* 321(7255), 215-218.

Clark,A.L., & Coats,A.J.S. (1994). New Evidence for Improved Survival in Chronic Heart-Failure. *Clinical Cardiology* 17(2), 55-58.

Cohn,J. (1988). Is neurohormonal activation deleterious to the long-term outcome of patients with congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 12 554-558.

Correa de Sa,D.D., Hodge,D.O., Slusser,J.P., Redfield,M.M., Simari,R.D., Burnett,J.C., & Chen,H.H. (2010). Progression of preclinical diastolic dysfunction to the development of symptoms. *Heart* 96(7), 528-532.

Cowie,M.R., Mosterd,A., Wood,D.A., Deckers,J.W., Poole-Wilson,P.A., Sutton,G.C., & Grobbee,D.E. (1997). The epidemiology of heart failure. *Eur.Heart J.* 18(2), 208-225.

Davies,M., Hobbs,F., Davis,R., Kenkre,J., Roalfe,A.K., Hare,R., Wosornu,D., & Lancashire,R.J. (2001). Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 358(9280), 439-444.

Deddens,J.A., & Petersen,M.R. (2008). Approaches for estimating prevalence ratios. *Occupational and Environmental Medicine* 65(7), 501-506.

Deswal,A. (2005). Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Mechanisms and epidemiology. *Current Cardiology Reports* 7(3), 178-183.

Devereux,R.B., Alonso,D.R., Lutas,E.M., Gottlieb,G.J., Campo,E., Sachs,I., & Reichek,N. (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *The American Journal of Cardiology* 57(6), 450-458.

Devereux,R.B., Roman,M.J., Palmieri,V., Liu,J.E., Lee,E.T., Best,L.G., Fabsitz,R.R., Rodeheffer,R.J., & Howard,B.V. (2003). Prognostic implications of ejection fraction from linear echocardiographic dimensions: the strong heart study. *American Heart Journal* 146(3), 527-534.

Dickstein,K., Cohen-Solal,A., Filippatos,G., McMurray,J.J.V., Ponikowski,P., Poole-Wilson,P.A., Stromberg,A., van Veldhuisen,D.J., Atar,D., Hoes,A.W., Keren,A., Mebazaa,A., Nieminen,M., Priori,S.G., & Swedberg,K. (2008). 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). *European Journal of Heart Failure* 10(10), 933-989.

Dubois,D., & Dubois,E.F. (1916). A Formula to Estimate the Approximate Surface-Area If Height and Weight be Known. *Arch Internal Med*(17), 863-871.

European Study Group on Diastolic Heart Failure (1998). How to diagnose diastolic heart failure. *European Heart Journal* 19(7), 990-1003.

Fay,M., & Feuer,E. (1997). Confidence intervals for directly standardized rates: a method based on the gamma distribution. *Statistics in Medicine* 16(7), 791-801.

- Fischer, M., Baessler, A., Hense, H.W., Hengstenberg, C., Muscholl, M., Holmer, S., Döring, A., Broeckel, U., Riegger, G., & Schunkert, H. (2003a). Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community - Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *European Heart Journal* 24(4), 320-328.
- Fischer, M., Baessler, A., Holmer, S.R., Muscholl, M., Bröckel, U., Luchner, A., Hense, H.W., Döring, A., Riegger, G., & Schunkert, H. (2003b). Epidemiologie der linksventrikulären systolischen Dysfunktion in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands. *Zeitschrift für Kardiologie* 92(4), 294-302.
- Galvao, M., Kalman, J., Demarco, T., Fonarow, G.C., Galvin, C., Ghali, J.K., & Moskowitz, R.M. (2006). Gender Differences in In-Hospital Management and Outcomes in Patients With Decompensated Heart Failure: Analysis From the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Journal of cardiac failure* 12(2), 100-107.
- Ghali, J.K., Krause-Steinrauf, H.J., Dams Jr, K.F., Khan, S.S., Rosenberg, Y.D., Yancy Jr, C.W., Young, J.B., Goldman, S., Peberdy, M.A., & Lindenfeld, J. (2003). Gender differences in advanced heart failure: insights from the BEST study. *Journal of the American College of Cardiology* 42(12), 2128-2134.
- Gibson, G.J. (2000). Obesity, respiratory function and breathlessness. *Thorax* 55(suppl 1), S41-S44.
- Gottdiener, J.S., Arnold, A.M., Aurigemma, G.P., Polak, J.F., Tracy, R.P., Kitzman, D.W., Gardin, J.M., Rutledge, J.E., & Boineau, R.C. (2000). Predictors of congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *Journal of the American College of Cardiology* 35(6), 1628-1637.
- Greiser, K.H., Kluttig, A., Schumann, B., Kors, J.A., Swenne, C.A., Kuss, O., Werdan, K., & Haerting, J. (2005). Cardiovascular disease, risk factors and heart rate variability in the elderly general population: design and objectives of the CARdiovascular disease, Living and Ageing in Halle (CARLA) Study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 5 33.
- Greiser, K.H., Kluttig, A., Schumann, B., Swenne, C.A., Kors, J.A., Kuss, O., Haerting, J., Schmidt, H., Thiery, J., & Werdan, K. (2009). Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly general population: the CARLA study 2002-2006. *European Journal of Epidemiology* 24(3), 123-142.
- Hense, H.W., Filipiak, B., Döring, A., Stieber, J., Liese, A., & Keil, U. (1998). Ten-Year Trends of Cardiovascular Risk Factors in the MONICA Augsburg Region in Southern Germany. Results from the 1984/1990, and 1994/1995 Surveys. *CVD Prevention* 1(4), 318-327.
- Hense, H.W., Neuner B, Weikert C, Boening H, Stritzke, J., Markus M, Schunkert, H., Störk S, & Angermann C. Fact Sheet Herzinsuffizienz. 2008. Kompetenznetz Herzinsuffizienz.
- Hess, O.M., Schneider, J., Koch, R., Bamert, C., Grimm, J., & Krayenbuehl, H.P. (1981). Diastolic function and myocardial structure in patients with myocardial hypertrophy. Special reference to normalized viscoelastic data. *Circulation* 63(2), 360-371.
- Ho, K.K., Anderson, K.M., Kannel, W.B., Grossman, W., & Levy, D. (1993a). Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 88(1), 107-115.

- Ho, K.K.L., Pinsky, J.L., Kannel, W.B., & Levy, D. (1993b). The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology* 22(4, Supplement 1), A6-A13.
- Hsieh, E.M., & Piña, I.L. (2009). Heart Failure in Women: A Need for Prospective Data. *Journal of the American College of Cardiology* 54(6), 491-498.
- Hughes, K.E.N.N. (1995). Odds Ratios in Cross-Sectional Studies. *International Journal of Epidemiology* 24(2), 463-464.
- Hunt, S.A., Abraham, W.T., Chin, M.H., Feldman, A.M., Francis, G.S., Ganiats, T.G., Jessup, M., Konstam, M.A., Mancini, D.M., Michl, K., Oates, J.A., Rahko, P.S., Silver, M.A., Stevenson, L.W., Yancy, C.W., Antman, E.M., Smith, S.C., Jr., Adams, C.D., Anderson, J.L., Faxon, D.P., Fuster, V., Halperin, J.L., Hiratzka, L.F., Hunt, S.A., Jacobs, A.K., Nishimura, R., Ornato, J.P., Page, R.L., & Riegel, B. (2005). ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 112(12), e154-e235.
- John, U., Greiner, B., Hensel, E., Ludemann, J., Piek, M., Sauer, S., Adam, C., Born, G., Alte, D., Greiser, E., Haertel, U., Hense, H.W., Haerting, J., Willich, S., & Kessler, C. (2001). Study of Health in Pomerania (SHIP): a health examination survey in an east German region: objectives and design. *Sozial-und Präventivmedizin* 46(3), 186-194.
- Kannel, W.B. (2000). Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail. Rev.* 5(2), 167-173.
- Kenchaiah, S., Evans, J.C., Levy, D., Wilson, P.W., Benjamin, E.J., Larson, M.G., Kannel, W.B., & Vasan, R.S. (2002). Obesity and the risk of heart failure. *N.Engl.J.Med.* 347(5), 305-313.
- Kilter, H., & Boehm, M. (2005). Die systolische Herzinsuffizienz des Älteren. *Dtsch med Wochenschr* 130(12), 698-703.
- Krum, H., & Abraham, W.T. (2009). Heart failure. *Lancet* 373(9667), 941-955.
- Lang, R.M., Bierig, M., Devereux, R.B., Flachskampf, F.A., Foster, E., Pellikka, P.A., Picard, M.H., Roman, M.J., Seward, J., Shanewise, J., Solomon, S., Spencer, K.T., John Sutton, M., & Stewart, W. (2006). Recommendations for chamber quantification. *European Journal of Echocardiography* 7(2), 79-108.
- Lee, J.A.M.E. (1994). Odds Ratio or Relative Risk for Cross-Sectional Data? *International Journal of Epidemiology* 23(1), 201-203.
- Lester, S.J., Ryan, E.W., Schiller, N.B., & Foster, E. (1999). Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *The American Journal of Cardiology* 84(7), 829-832.



- Leung,A.A., Eurich,D.T., Lamb,D.A., Majumdar,S.R., Johnson,J.A., Blackburn,D.F., & McAlister,F.A. Risk of Heart Failure in Patients With Recent-Onset Type 2 Diabetes: Population-Based Cohort Study. *Journal of cardiac failure* 15 (2), 152-157. 1-3-2009.
- Levey,A.S., Bosch,J.P., Lewis,J.B., Greene,T., Rogers,N., Roth,D., & Modification of Diet in Renal Disease Study Group (1999). A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Annals of Internal Medicine* 130(6), 461-470.
- Levey,A.S., & Greene,T. (2000). A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 11 155A.
- Levy,D., Kenchaiah,S., Larson,M.G., Benjamin,E.J., Kupka,M.J., Ho,K.K., Mura-bito,J.M., & Vasan,R.S. (2002). Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N.Engl.J.Med.* 347(18), 1397-1402.
- Levy,D., Larson,M.G., Vasan,R.S., Kannel,W.B., & Ho,K.K.L. (1996). The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 275(20), 1557-1562.
- Lloyd-Jones,D., Adams,R.J., Brown,T.M., Carnethon,M., Dai,S., De Simone,G., Ferguson,T.B., Ford,E., Furie,K., Gillespie,C., Go,A., Greenlund,K., Haase,N., Hailpern,S., Ho,P.M., Howard,V., Kissela,B., Kittner,S., Lackland,D., Lisabeth,L., Marelli,A., McDermott,M.M., Meigs,J., Mozaffarian,D., Mussolino,M., Nichol,G., Roger,V.r.L., Rosamond,W., Sacco,R., Sorlie,P., Stafford,R., Thom,T., Wasserthiel-Smoller,S., Wong,N.D., Wylie-Rosett,J., & on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2010). Heart Disease and Stroke Statistics 2010 Update. *Circulation* 121(7), e46-e215.
- Luchner,A., Burnett,J.C., Jougasaki,M., Hense,H.W., Heid,I.M., Muders,F., Riegger,G.A.J., & Schunkert,H. (2000). Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *Journal of Hypertension* 18(8), 1121-1128.
- Luchner,A., Holmer,S., Schunkert,H., & Riegger,G.A. (2003). Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Dtsch Arztebl* 100(50), A-3314.
- Mahadevan,G., Davis,R.C., Frenneaux,M.P., Hobbs,F.D.R., Lip,G.Y.H., Sanderson,J.E., & Davies,M.K. (2008). Left ventricular ejection fraction: are the revised cut-off points for defining systolic dysfunction sufficiently evidence based? *Heart* 94(4), 426-428.
- Maisel,A.S., Krishnaswamy,P., Nowak,R.M., McCord,J., Hollander,J.E., Duc,P., Omland,T.r., Storrow,A.B., Abraham,W.T., Wu,A.H.B., Clopton,P., Steg,P.G., Westheim,A., Knudsen,C.W., Perez,A., Kazanegra,R., Herrmann,H.C., & McCullough,P.A. (2002). Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *The New England Journal of Medicine* 347(3), 161-167.
- McDonagh,T.A., Holmer,S., Raymond,I., Luchner,A., Hildebrandt,P., & Dargie,H.J. (2004). NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *European Journal of Heart Failure* 6(3), 269-273.

- McDonagh, T.A., Robb, S.D., Murdoch, D.R., Morton, J.J., Ford, I., Morrison, C.E., Tunstall-Pedoe, H., McMurray, J.J.V., & Dargie, H.J. (1998). Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *The Lancet* 351(9095), 9-13.
- McDonagh, T.A., Morrison, C.E., Lawrence, A., Ford, I., Tunstall-Pedoe, H., McMurray, J.J., & Dargie, H.J. (1997). Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *The Lancet* 350(9081), 829-833.
- McKee, P.A., Castelli, W.P., McNamara, P.M., & Kannel, W.B. (1971). The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N.Engl.J Med* 285(26), 1441-1446.
- Meisinger, C., Heier, M., Völzke, H., Lowel, H., Mitusch, R., Hense, H.W., & Ludemann, J. (2006). Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. *Journal of Hypertension* 24(2), 293-299.
- Mosterd, A., & Hoes, A.W. (2007). Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93(9), 1137-1146.
- Mosterd, A., Hoes, A.W., de Bruyne, M.C., Deckers, J.W., Linker, D.T., Hofman, A., & Grobbee, D.E. (1999). Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur.Heart J.* 20(6), 447-455.
- Mosterd, A., Reitsma, J.B., & Grobbee, D.E. (2002). Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in the Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? *Heart* 87(1), 75-76.
- Mosterd, A., Deckers, J.W., Hoes, A.W., Nederpel, A., Smeets, A., Linker, D.T., & Grobbee, D.E. (1997). Classification of heart failure in population based research: An assessment of six heart failure scores. *European Journal of Epidemiology* 13(5), 491-502.
- National Heart Lung and Blood Institute of the National Institutes of Health. ARIC Manuals of Operation. Manual 5 Electrocardiography. 5. 1987. Chapel Hill, NC, ARIC Coordinating Center, School of Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill.
- O'Meara, E., Clayton, T., McEntegart, M.B., McMurray, J.J.V., Piñón, I.L., Granger, C.B., Åstergren, J., Michelson, E.L., Solomon, S.D., Pocock, S., Yusuf, S., Swedberg, K., & Pfeffer, M.A. (2007). Sex Differences in Clinical Characteristics and Prognosis in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure. *Circulation* 115(24), 3111-3120.
- Oh, J.K., Hatle, L., Tajik, A.J., & Little, W.C. (2006). Diastolic Heart Failure Can Be Diagnosed by Comprehensive Two-Dimensional and Doppler Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 47(3), 500-506.
- Ommen, S.R., Nishimura, R.A., Appleton, C.P., Miller, F.A., Oh, J.K., Redfield, M.M., & Tajik, A.J. (2000). Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures : A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study. *Circulation* 102(15), 1788-1794.
- Owan, T.E., Hodge, D.O., Herges, R.M., Jacobsen, S.J., Roger, V.L., & Redfield, M.M. (2006). Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine* 355(3), 251-259.

Paulus,W.J., Tschöpe,C., Sanderson,J.E., Rusconi,C., Flachskampf,F.A., Rademakers,F.E., Marino,P., Smiseth,O.A., De Keulenaer,G., Leite-Moreira,A.F., Borbely,A., Edes,I., Handoko,M.L., Heymans,S., Pezzali,N., Pieske,B., Dickstein,K., Fraser,A.G., & Brutsaert,D.L. (2007). How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 28(20), 2539-2550.

Purcell,I.F., & Poole-Wilson,P.A. (1999). Heart failure: why and how to define it? *European Journal of Heart Failure* 1(1), 7-10.

Raymond,I., Pedersen,F., Steensgaard-Hansen,F., Green,A., Busch-Sorensen,M., Tuxen,C., Appel,J., Jacobsen,J., Atar,D., & Hildebrandt,P. (2003). Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart* 89 1422-1429.

Redfield,M.M., Jacobsen,S.J., Burnett,J.C., Jr., Mahoney,D.W., Bailey,K.R., & Rodeheffer,R.J. (2003). Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 289(2), 194-202.

Redfield,M.M., Rodeheffer,R.J., Jacobsen,S.J., Mahoney,D.W., Bailey,K.R., & Burnett,J.C., Jr. (2004). Plasma Brain Natriuretic Peptide to Detect Preclinical Ventricular Systolic or Diastolic Dysfunction: A Community-Based Study. *Circulation* 109(25), 3176-3181.

Roger,V.L., Weston,S.A., Redfield,M.M., Hellermann-Homan,J.P., Killian,J., Yawn,B.P., & Jacobsen,S.J. (2004). Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 292 344-350.

Rose,G.A., & Blackburn,H. (1969). Cardiovascular survey methods. *East Afr.Med J* 46(5), 220-227.

Rutten,F.H., Grobbee,D.E., & Hoes,A.W. (2003). Differences between general practitioners and cardiologists in diagnosis and management of heart failure: a survey in every-day practice. *European Journal of Heart Failure* 5(3), 337-344.

Schopf,S., Werner,A., Tamayo,T., Holle,R., Schunk,M., Maier,W., Meisinger,C., Thorand,B., Berger,K., Mueller,G., Moebus,S., Bokhof,B., Kluttig,A., Greiser,K.H., Neuhäuser,H., Ellert,U., Icks,A., Rathmann,W., & Völzke,H. (2012). Regional differences in the prevalence of known type 2 diabetes mellitus in 45-74 years old individuals: Results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *Diabetic Medicine* no.

Schneider,C., Pfister,R., & Erdmann,E. (2010). Diabetes und Herzinsuffizienz. *Herz* 35(3), 140-146.

Schocken,D.D., Arrieta,M.I., Leaverton,P.E., & Ross,E.A. (1992). Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *Journal of the American College of Cardiology* 20(2), 301-306.

Silver,M.A., Maisel,A., Yancy,C.W., McCullough,P.A., Burnett,J.C., Francis,G.S., Mehra,M.R., Fonarow,G., Gibler,W.B., Morrow,D.A., & Hollander,J. (2004). BNP Con-

- sensus Panel 2004: A Clinical Approach for the Diagnostic, Prognostic, Screening, Treatment Monitoring, and Therapeutic Roles of Natriuretic Peptides in Cardiovascular Diseases. *Congestive Heart Failure* 10 1-30.
- Sobue, T., Yokota, M., Iwase, M., & Ishihara, H. (1995). Influence of left ventricular hypertrophy on left ventricular function during dynamic exercise in the presence or absence of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 25(1), 91-98.
- Sokoll, L.J., Baum, H., Collinson, P.O., Gurr, E., Haass, M., Luthe, H., Morton, J.J., Nowatzke, W., & Zingler, C. (2004). Multicenter analytical performance evaluation of the Elecsys® proBNP assay. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 42(8), 965-972.
- Somarathne, J.B., Berry, C., McMurray, J.J.V., Poppe, K.K., Doughty, R.N., & Whalley, G.A. (2009). The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. *European Journal of Heart Failure* 11(9), 855-862.
- Stang, A., Döring, A., Völzke, H., Moebus, S., Greiser, K.H., Werdan, K., Berger, K., Ellert, U., & Neuhauser, H. (2011). Regional differences in body fat distributions among people with comparable body mass index: a comparison across six German population-based surveys. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 18(1), 106-114.
- Stevenson, R., Ranjadayalan, K., Wilkinson, P., Roberts, R., & Timmis, A.D. (1993). Short and long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis. *British Medical Journal* 307(6900), 349-353.
- Szucs, T.D., & Sokolovic, E. (2000). Oekonomische Bedeutung der Herzinsuffizienz. *Herz* 25(5), 538-546.
- Taylor, C.J., Roalfe, A.K., Iles, R., & Hobbs, F.D.R. (2012). Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic Heart of England Screening (ECHOES) study. *European Journal of Heart Failure* 14(2), 176-184.
- Teichholz, L.E., Kreulen, T., Herman, M.V., & Gorlin, R. (1976). Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *The American Journal of Cardiology* 37(1), 7-11.
- Tendera, M. (2004). The epidemiology of heart failure. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 5(1 suppl), S2-S6.
- Torp-Pedersen, C., Hildebrandt, P., Kober, L., Nielsen, F.E., Jensen, G., Melchior, T., Joen, T., Ringsda, V., Nielsen, U., & Ge, M. (1995). Improving long-term survival of patients with acute myocardial infarction from 1977-1988 in a region of Denmark. *European Heart Journal* 16(1), 14-20.
- Tsang, T.S.M., Abhayaratna, W.P., Barnes, M.E., Miyasaka, Y., Gersh, B.J., Bailey, K.R., Cha, S.S., & Seward, J.B. (2006). Prediction of Cardiovascular Outcomes With Left Atrial Size: Is Volume Superior to Area or Diameter? *Journal of the American College of Cardiology* 47(5), 1018-1023.
- Tschoepe, C., Kassner, M., Westermann, D., Gaub, R., Poller, W.C., & Schultheiss, H.P. (2005). The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: cor-

relation with echocardiographic and invasive measurements. *European Heart Journal* 26(21), 2277-2284.

UNESCO. International Standard Classification of Education -ISCED 1997. 2006. UNESCO.

Vasan,R.S., Benjamin,E.J., & Levy,D. (1995). Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 26(7), 1565-1574.

Vasan,R.S., Benjamin,E.J., Larson,M.G., Leip,E.P., Wang,T.J., Wilson,P.W.F., & Levy,D. (2002). Plasma Natriuretic Peptides for Community Screening for Left Ventricular Hypertrophy and Systolic Dysfunction. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 288(10), 1252-1259.

Vasan,R.S., Larson,S., Benjamin,E.J., Evans,J.C., Reiss,C.K., & Levy,D. (1999). Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population-based cohort. *Journal of the American College of Cardiology* 33(7), 1948-1955.

Vasan,R.S., & Levy,D. (2000). Defining Diastolic Heart Failure : A Call for Standardized Diagnostic Criteria. *Circulation* 101(17), 2118-2121.

Vasan,R.S., & Levy,D. (1996). The Role of Hypertension in the Pathogenesis of Heart Failure: A Clinical Mechanistic Overview. *Archives of Internal Medicine* 156(16), 1789-1796.

Völzke,H., Neuhauser,H., Möbus,S., Baumert,J., Berger,K., Stang,A., Ellert,U., Werner,A., & Döring,A. (2006). Rauchen: Regionale Unterschiede in Deutschland. *Dtsch Arztebl* 103(42), A-2784.

Wade,M.R., Chandraratna,P.A., Reid,C.L., Lin,S.L., & Rahimtoola,S.H. (1987). Accuracy of nondirected and directed M-mode echocardiography as an estimate of left atrial size. *The American Journal of Cardiology* 60(14), 1208-1211.

Walsh,C.R., Larson,M.G., Evans,J.C., Djousse,L., Ellison,R.C., Vasan,R.S., & Levy,D. (2002). Alcohol Consumption and Risk for Congestive Heart Failure in the Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine* 136(3), 181-191.

WHO. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. 2011. World Health Organization.

Wirth,A., & Gohlke,H. (2005). Rolle des Körpergewichts für die Prävention der koronaren Herzkrankheit. *Zeitschrift für Kardiologie* 94(0), iii22-iii29.

Witte,K.K., & Clark,A.L. (2007). Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Progress in Cardiovascular Diseases* 49(5), 366-384.

Wood,P. (1950). *Diseases of the heart and circulation*. London: Eyre and Spottiswoode.

Yamamoto,K., Burnett,J.C., Jr., Jougasaki,M., Nishimura,R.A., Bailey,K.R., Saito,Y., Nakao,K., & Redfield,M.M. (1996). Superiority of Brain Natriuretic Peptide as a Hormo-

nal Marker of Ventricular Systolic and Diastolic Dysfunction and Ventricular Hypertrophy. *Hypertension* 28(6), 988-994.

Yturralde,R.F., & Gaasch,W.H. (2005). Diagnostic Criteria for Diastolic Heart Failure. *Progress in Cardiovascular Diseases* 47(5), 314-319.

Zile,M.R., Baicu,C.F., & Gaasch,W.H. (2009). Diastolic Heart Failure – Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *The New England Journal of Medicine* 350(19), 1953-1959.

Zile,M.R., & Brutsaert,D.L. (2002). New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I: Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function. *Circulation* 105(11), 1387-1393.

## 7. Thesen

- 1) Die chronische Herzinsuffizienz (CHF) gehört aufgrund steigender Prävalenz und Inzidenz zu den bedeutendsten Public-Health-Problemen in der industrialisierten Welt.
- 2) Die Diagnostik der CHF ist sehr komplex, und die Angaben zur Prävalenz variieren stark aufgrund unterschiedlicher methodischer Herangehensweisen bei der Diagnose.
- 3) Das Ziel dieser Arbeit ist die Bestimmung der Prävalenz und deren Determinanten in der älteren Allgemeinbevölkerung anhand eines geeigneten Algorithmus zur Definition der Herzinsuffizienz.
- 4) Es wurden Daten von 1.688 Probanden der älteren Allgemeinbevölkerung analysiert, welche im Rahmen der CARLA-Studie (Cardiovascular disease, living and ageing in Halle) untersucht worden sind.
- 5) Zur Definition der CHF wurde ein Algorithmus der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) verwendet. Die CHF wurde dabei in die Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFREF) und die Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion (HFNEF) eingeteilt.
- 6) Die altersstandardisierte Gesamtprävalenz der CHF lag in der Studienpopulation bei 8,2 % (95%KI 6,9-9,7). Frauen waren insgesamt häufiger von einer CHF betroffen als Männer.
- 7) Die altersstandardisierte Gesamtprävalenz der HFREF lag bei 4,2 % (95%KI 3,3-5,4). Männer waren häufiger von einer HFREF betroffen als Frauen.
- 8) Die altersstandardisierte Gesamtprävalenz der HFNEF lag bei 3,9 % (95%KI 3,1-4,9). Frauen hatten deutlich häufiger eine HFNEF als Männer.
- 9) Es zeigte sich ein starker Zusammenhang der CHF zum Alter. Dieser war bei beiden Unterformen der CHF (HFREF und HFNEF) in etwa gleich stark. Bei den Frauen zeigte sich ein stärkerer Zusammenhang zum Alter als bei Männern.
- 10) Neben dem Alter war das Vorliegen einer Hypertonie am stärksten mit einer CHF assoziiert. Dieser Zusammenhang war am stärksten zur HFNEF darstellbar. Bei der HFREF zeigte sich ein sehr starker Zusammenhang zum Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes (AMI).

- 11) Die Adipositas (gemessen als BMI bzw. als Taillenumfang) war bei den Frauen sehr stark mit einer HFREF assoziiert. Bei den Männern hingegen konnte ein starker Zusammenhang zur HFNEF dargestellt werden.
- 12) Männliche Probanden mit einem Diabetes mellitus hatten eine gut 2-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit eine HFNEF zu haben als Männer ohne Diabetes mellitus (altersadjustiertes PR 2,28 95%KI 1,09-4,76). Bei Frauen konnte ein Zusammenhang zwischen einer HFNEF und Diabetes mellitus nicht gezeigt werden. Umgekehrt war bei Frauen eine systolische Herzinsuffizienz mit einem Diabetes mellitus assoziiert (altersadjustiertes PR 2,33; 95%KI 1,05-5,15) während bei Männern dieser Zusammenhang nicht dargestellt werden konnte (altersadjustiertes PR 0,75 95%KI 0,34-1,63).
- 13) Die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz ist in der CARLA-Studienpopulation höher, als in anderen vergleichbaren Populationen. Unterschiedliche methodische Zugänge erschweren jedoch den Vergleich.
- 14) Der von der ESC vorgestellte Algorithmus zur Definition der HFNEF konnte in der CARLA-Studienpopulation bis auf wenige Einschränkungen zur Schätzung der CHF-Prävalenz angewendet werden. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass aufgrund von Selektionsmechanismen die wahre Prävalenz in dieser älteren Allgemeinbevölkerung noch unterschätzt wurde.
- 15) Die hohe Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Region ist vermutlich für die hohe Prävalenz der Herzinsuffizienz verantwortlich. Die Ursache für das Risikoprofil in dieser Population ist nach wie vor ungeklärt. Weitere Forschung in dieser Richtung könnte einen wesentlichen Beitrag zur Senkung der Herz-Kreislauf-Morbidität und -Mortalität leisten.



## 8. Anlagen

### Interviewfragen zur Herzinsuffizienzsymptomatik im Rahmen der CARLA-Untersuchung

Herzinsuffizienz / Herzmuskelschwäche				
HK1 9	Haben Sie am Abend oft geschwollene Beine?	<input type="checkbox"/>	Ja	
		<input type="checkbox"/>	Nein	
HK2 0	Müssen Sie nachts regelmäßig zum Wasserlassen aufstehen?	<input type="checkbox"/>	Ja	
		<input type="checkbox"/>	Nein	HK 22
HK2 1	Wie oft ist das in der Regel pro Nacht?		_  mal	
HK2 2	Haben Sie bei körperlicher Belastung Luftnot oder Schwächegefühl oder beides?	<input type="checkbox"/>	Nur Luftnot	
		<input type="checkbox"/>	Nur Schwächegefühl	
		<input type="checkbox"/>	beides	
		<input type="checkbox"/>	Weder Luftnot noch Schwächegefühl	HK 24
HK2 3	Bei welcher Belastungsstärke treten Luftnot oder Schwächegefühl auf?  <b>INT: Liste 8</b>	<input type="checkbox"/>	Geringe Belastung	
		<input type="checkbox"/>	Mittlere Belastung	
		<input type="checkbox"/>	Schwere Belastung	
HK2 4	Schlafen Sie normalerweise mit erhöhtem Oberkörper?	<input type="checkbox"/>	Ja	
		<input type="checkbox"/>	Nein	HK 26
HK2 5	Wie hoch liegt dabei etwa Ihr Oberkörper?	<input type="checkbox"/>	15 - 30 Grad	

	<b>INT: Liste Z (Zeichnung) zeigen</b>	<input type="checkbox"/>	31 – 45 Grad	
		<input type="checkbox"/>	> 45 Grad	

## Tabellarischer Lebenslauf

<b>Geburtsdatum:</b>	21.01.1974
<b>Geburtsort:</b>	Vacha
<b>Familienstand:</b>	verheiratet (2 Kinder)
<b>Schul- und Berufsausbildung:</b>	<b>1980 – 1990</b> Polytechnische Oberschule Geisa (POS) mit Realschulabschluss <b>1990 – 1994</b> Berufsausbildung zum Krankenpfleger am Katholischen Krankenhaus St. Johann Nepomuk Erfurt
<b>Studium:</b>	<b>2003 – 2006</b> Studium des Faches „Gesundheitskommunikation“ (Bachelorestudiengang) an der Universität Bielefeld <b>Abschluss:</b> Bachelor of Science in Health Communication <b>Prädikat:</b> „Sehr Gut“ <b>2006 – 2008</b> Studium des Faches Public Health/Gesundheitswissenschaften <b>Abschluss:</b> Magister Public Health (MPH) <b>Prädikat:</b> „Sehr Gut“
<b>Beruflicher Werdegang:</b>	<b>1994 – 1999</b> Tätigkeit als Krankenpfleger im Katholischen Krankenhaus Erfurt <b>1999 – 2002</b> Tätigkeit als Entwicklungshelfer in einem lokalen Gesundheitsprojekt in Ecuador <b>seit 15.11.2007</b> Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Universität Halle

---

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, Daniel Tiller, geboren am 21.01.1974, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Alle Zitate, die in dieser Arbeit Verwendung fanden, wurden von mir als solche kenntlich gemacht.

Halle, den

Daniel Tiller

---

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass ich keine früheren Promotionsversuche unternommen habe.

Halle, den

Daniel Tiller

---

## **Danksagung**

Hiermit möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt in erster Linie den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik (IMEBI) der medizinischen Fakultät der Martin Luther Universität Halle, insbesondere allen Mitarbeitern der CARLA-Studie. Namentlich möchte ich hier Frau Dr. Karin Halina Greiser, Herrn Dr. Alexander Kluttig und Frau Dr. Barbara Schumann für ihre sowohl fachliche als auch menschliche Unterstützung besonders erwähnen. Des Weiteren danke ich auch den Mitarbeitern des Studiensekretariats für ihre vielfältige organisatorische Unterstützung.

Ein herzlicher Dank geht an Herrn Prof. Dr. Johannes Haerting, welcher sich bereit erklärt hat, die Betreuung für diese Arbeit zu übernehmen und mir sowohl fachlich als auch menschlich seine Unterstützung zuteilwerden ließ.

Ein besonderer Dank geht weiterhin an die ärztlichen Mitarbeiter der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale) unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Karl Werdan, die durch ihre fachliche Expertise ebenfalls wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Namentlich möchte ich hier erwähnen Herrn Dr. Russ, Herrn Dr. Nuding sowie Herrn PD Dr. Ebelt.

Herrn PD Dr. Dörr danke ich für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Abschließend möchte ich mich noch bei meiner Familie bedanken, und insbesondere bei meiner Frau Annett, die mir immer wieder den Rücken für diese Arbeit freigehalten und sie mit viel Geduld begleitet hat.

Die CARLA Studie wird gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, sowie durch das Kultusministerium des Landes Sachsen-Anhalt.