

Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus

Stellenwert des EKGs in der Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Mirza Mutallimov
aus Baku (Aserbajdschan)

promoviert am 19. März 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. N. Gassanov
2. Gutachter: Professor Dr. med. R. Griebenow

Erklärung

Ich, Mirza Mutallimov, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgender Person erhalten:

Herr Professor Dr. med. Natig Gassanov.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Planung, Organisation und Umsetzung der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Studie wurde von mir durchgeführt. Hierbei wurde ich von Herrn Professor Dr. med. Natig Gassanov unterstützt. Die statistischen Datenanalysen der Studie wurde von mir gemeinsam mit Herrn Professor Dr. med. Natig Gassanov erstellt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 27. 11. 2023



Mirza Mutallimov

Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Fikret Er, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin III, Klinikum Gütersloh, der es mir ermöglicht hat, diese Arbeit in seiner Abteilung durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Natig Gassanov, der es mir ermöglicht hat, wissenschaftlich zu arbeiten und mich stets mit wertvollen Anregungen und Ratschlägen im Rahmen der Betreuung dieser Arbeit unterstützte.

Meiner Familie möchte ich dafür danken, dass sie mich in schwierigen Phasen immer motivieren konnte.

Für meine Mutter Manzara und meinen Vater Mutallim

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Zusammenfassung	9
2. Einleitung	11
2.1 Epidemiologie der Herzinsuffizienz.....	11
2.2 Definition der Herzinsuffizienz	11
2.3 Pathophysiologie und Ätiologie der diastolischen Herzinsuffizienz	12
2.4 Verlauf und Prognose der diastolischen Herzinsuffizienz	13
2.5 Therapie	14
2.6 Diagnostik.....	15
2.6.1 Echokardiographie	15
2.6.2 Natriuretische Peptide.....	15
2.6.3 Invasive Diagnostik	16
2.6.4 Forschungslücken in der Diagnostik der Herzinsuffizienz	17
2.7 Fragestellungen und Ziel der Arbeit.....	18
3. Material und Methoden.....	19
3.1 Patienten	19
3.1.1 Patientenkollektiv und gemessene Parameter	19
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	19
3.1.3 Erfassung von Patientendaten	20
3.2 Methodik	20
3.2.1 Herzkatheteruntersuchung.....	20
3.2.2 Auswertung des 12-Kanal Ruhe-EKGs.....	20
3.2.3 Diagnoseerfassung	22
3.2.4 Unterteilung des Patientenkollektivs.....	22
3.2.5 Statistische Auswertung.....	23
4. Ergebnisse	24
4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	24
4.1.1 Allgemeine Charakteristika.....	24
4.1.2 Komorbiditäten in den beiden Patientengruppen	27
4.1.3 Analyse der EKG-Parameter.....	29
5. Diskussion	53
5.1 Soziodemografische Charakteristika	54
5.2 Vergleich der Komorbiditäten zwischen beiden Patientengruppen	55

5.3 Dauer der P-Welle und Dispersion der P-Wellen-Dauer.....	56
5.4 Amplitude der P-Welle und P-Wellen-Amplitudendispersion	57
5.5 PQ-Zeit sowie PQ-Zeit-Dispersion.....	58
6. Literaturverzeichnis.....	60
7. Anhang	65
7.1 Abbildungsverzeichnis	65
7.2 Tabellenverzeichnis	66

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
Ard – Ad	Differenz der atrialen Kontraktionsdauer im pulmonalvenösen und im transmitralen Flussprofil
AUC	Area under curve
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BMI	body mass index
BSA	body surface area
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DHI	diastolische Herzinsuffizienz
DD	diastolische Dysfunktion
DT	Dezelerationszeit
EDV	elektronische Datenverarbeitung
EF	Ejektionsfraktion
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Herzinsuffizienz
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HLP	Hyperlipoproteinämie
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizienten
KHK	koronare Herzerkrankung
LAVI	linksatrialer Volumenindex
LV	linker Ventrikel
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDVI	linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVMl	linksventrikulärer Massenindex
ms	Millisekunden
NT-pro-BNP	N-Terminal pro B-Typ Natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
TD	Gewebedoppler
VHF	Vorhofflimmern

1. Zusammenfassung

Hintergrund / Offener Forschungsstand

In den aktuell gültigen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Diagnostik von Herzinsuffizienz sind bisher keine differenzierten EKG-Kriterien für die Diagnostik der Herzinsuffizienz definiert (McDonagh et al. 2021). Ebenfalls fehlen bisher in der einschlägigen Forschungsliteratur tragfähige Studien zu EKG-Veränderungen im Gruppenvergleich von Patienten mit und ohne diastolische Herzinsuffizienz. Obwohl also die Feststellung einer diastolischen Herzinsuffizienz ein wesentlicher Teil der täglichen kardiologischen Untersuchung ist, ist sehr wenig bekannt über die damit verbundenen elektrokardiographischen Veränderungen.

Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Studie

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die potenzielle Rolle von elektrokardiographischen Veränderungen bei der Diagnostik einer diastolischen Herzinsuffizienz zu untersuchen. Dazu sollten charakteristische EKG-Veränderungen bei Patienten mit dem erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) identifiziert und deren Bedeutung bei der Diagnostik der diastolischen Funktionsstörung evaluiert werden.

Stichprobe und Methoden

Die retrospektiv untersuchte Stichprobe umfasste 224 Patienten, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen hatten und bei denen eine relevante stenosierende KHK und eine eingeschränkte systolische linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF < 50 %) ausgeschlossen werden konnten. Die Patienten wurden retrospektiv anhand ihrer Linksherzkatheterbefunde der Verumgruppe (LVEDP \geq 15 mmHg) oder der Kontrollgruppe (LVEDP < 15 mmHg) zugeordnet. Anhand der Patientenakten wurden die folgenden ausgewählten EKG-Parameter untersucht: Dauer und Amplitude der P-Welle sowie PQ-Dauer in allen Standardableitungen. Darüber hinaus wurden Dispersionen aller drei Parameter bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz bestimmt.

Ergebnisse

Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz wiesen ein höheres Durchschnittsalter und häufiger eine arterielle Hypertonie auf im Vergleich zur Kontrollgruppe. Unseren Daten zufolge haben Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz eine signifikant längere P-Wellen-Dauer bei niedrigerer P-Wellen-Amplitude. Die PQ-Dauer war unverändert in beiden Gruppen. Darüber hinaus wurden bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz signifikant größere Dispersionen der P-Wellen-Dauer, P-Wellen-Amplitude und PQ-Dauer festgestellt.

Diskussion

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die atrialen EKG-Parameter charakteristisch für eine diastolische Herzinsuffizienz sind und daher diagnostisch relevant sein können. Diese Assoziation bestätigt eine wichtige Rolle der atrialen EKG-Befunde bei der Diagnose einer

diastolischen Herzinsuffizienz. In Übereinstimmung mit unseren Befunden ist ein vergrößerter linker Vorhof ein typisches echokardiographisches Kennzeichen einer diastolischen Dysfunktion. Diese in der Fachliteratur bisher wenig beachteten EKG-Parameter bergen das Potenzial für eine zukünftig verbesserte Diagnostik.

Im Einklang mit der Fachliteratur belegen zudem unsere Ergebnisse eine enge Korrelation zwischen diastolischer Herzinsuffizienz und arterieller Hypertonie.

Conclusion

Die ermittelten EKG-Veränderungen der P-Welle und der PQ-Zeit zeigen eine hohe diagnostische Genauigkeit für die Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz in unserem Patientenkollektiv und liefern einen potenziellen diagnostischen Mehrwert, insbesondere wenn sie mit der Komorbidität, wie arterielle Hypertonie, kombiniert auftreten. Bei der Diagnose einer arteriellen Hypertonie und Vorhandensein der typischen Herzinsuffizienzsymptomatik wie eine Belastungsdyspnoe sollte man differentialdiagnostisch an das Vorliegen einer diastolischen Herzinsuffizienz denken.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz steigt altersabhängig; da es in Deutschland aufgrund der höheren Lebenserwartung zu einem Anstieg des Anteils der älteren Menschen kommt, wird auch der Anteil der Erkrankten an Herzinsuffizienz steigen (Meinertz et al. 2016).

Herzinsuffizienz ist seit einiger Zeit der am häufigsten behandelte Grund für stationäre Krankenhausaufenthalte in Deutschland, und die Zahl der Fälle nimmt zu. Die Zahl der wegen Herzinsuffizienz behandelten Patienten in deutschen Krankenhäusern ist zwischen 2000 und 2019 um 40 % gestiegen, von 2018 auf 2019 gab es einen Anstieg um 4,8 %. Laut dem Deutschen Herzbericht wurden im Jahr 2019 insgesamt 487.247 Krankenhausaufenthalte wegen Herzinsuffizienz registriert (Deutscher Herzbericht 2020, S. 105).

Die Herzinsuffizienz wird in die systolische und die diastolische Ventrikelfunktionsstörung eingeteilt. In etwa 30-50 % der Fälle konnte eine normwertige systolische linksventrikuläre Funktion gemessen werden, obwohl die Patienten über typische Symptome der Herzinsuffizienz klagten. Daher wird angenommen, dass die primäre Ursache für die Beschwerden in einer pathologischen diastolischen Ventrikelfunktion des Herzens zu finden ist, wenn Herzklappenerkrankungen ausgeschlossen werden können (Redfield et al. 2003).

Dass es spezifische unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer diastolischen Herzinsuffizienz (DHI) gibt, haben mehrere epidemiologische Studien bewiesen. Dazu gehören höheres Alter, weibliches Geschlecht, begleitende Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlafapnoesyndrom und die koronare Herzerkrankung (KHK). Vergleicht man die Ursache für Symptome der Herzinsuffizienz und in welchem Alter diese auftreten, lässt sich Folgendes erkennen: Nur bei weniger als 10 % der <60-Jährigen findet sich eine normale systolische Ventrikelfunktion, allerdings bei bis zu 50 % der >75-Jährigen. Das zeigt, dass die Prävalenz der DHI mit höherem Alter steigt (Hasenfuss et al. 2004).

2.2 Definition der Herzinsuffizienz

In den neuen ESC-Leitlinien wird die Terminologie der Herzinsuffizienz hinsichtlich der linksventrikulären (LV) Ejektionsfraktion (EF) in drei Gruppen eingeteilt: HFpEF (Herzinsuffizienz mit erhaltener EF: EF \geq 50 %), HFrEF (Herzinsuffizienz mit reduzierter EF, EF < 40 %), und HFmrEF (Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter EF, EF zwischen 40-49 %).

Konsens besteht darin, die chronische Herzinsuffizienz in drei Subgruppen zu unterteilen, weil sich die Patienten bezüglich der klinischen Präsentation, Ätiologie und ihren Komorbiditäten unterscheiden. Die Intention der neuen Einteilung ist u.a., die Aufmerksamkeit der Ärzteschaft v.a. auf die HFpEF- und HFmrEF - Patientengruppen zu lenken und die Forschung auf diesen

Anteil zu fokussieren. Dies ist von Nöten, da bislang nur für die HFrEF eine mortalitätssenkende Therapieoption bekannt ist, nicht jedoch für die HFmrEF oder HFpEF. Außerdem ist die Diagnostik einer HFmrEF und HFpEF aufgrund einer nicht klar erkennbaren Reduktion der LV-EF sowie unspezifischer Symptome der Herzinsuffizienz bei älteren komorbiden Patienten erschwert (Ponikowski et al. 2016).

Eine Hürde, die genommen werden muss, ist die Einführung der neuen Einteilung in den klinischen Alltag: Wenn bereits die simplere Unterscheidung zwischen HFrEF und HFpEF in Allgemeinarztpraxen nicht zufriedenstellend umgesetzt wird, wie wird es sich wohl mit der Diagnose der HFmrEF verhalten? (Hirt et al. 2016). Doch das sollte uns nicht davor abschrecken, die neue Einteilung zu festigen und neue Diagnosekriterien zu etablieren.

2.3 Pathophysiologie und Ätiologie der diastolischen Herzinsuffizienz

Im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz (HFrEF) zeigen Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (HFpEF) typische strukturelle und funktionelle Veränderungen wie eine leichte oder gar keine linksventrikuläre (LV) Dilatation, ein konzentrisches Remodeling und eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) mit diastolischer Dysfunktion. Die Druckbelastung als Folge einer oft vorhandenen Hypertonie führt zur konzentrischen Hypertrophie (zunächst ohne Dilatation) und diese wiederum zu einem erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Volumen (LVEDP) und geringerem Schlagvolumen. Zusätzlich verschlechtern die Verdickung und Fibrosierung der linksventrikulären Wand, zusammengefasst als Remodeling bezeichnet, die diastolische Funktion, d.h. die aktive Relaxation und passive Steifigkeit (Maeder et al. 2009; Maeder et al. 2013).

Bei der HFpEF ist hervorzuheben, dass eine Füllungsbehinderung vorliegt, da der linke Ventrikel durch die oben genannten Umbauprozesse zu steif geworden ist. Er kann nicht auf eine suffiziente Vorlast mit einem akzeptablen niedrigen Druck gefüllt werden. Bei Belastung und erhöhtem venösen Rückfluss kommt es zu einem schnellen und zu hohen Anstieg des Füllungsdrucks, sodass das Schlagvolumen nicht ansteigen kann und schließlich abfällt (Maeder et al. 2010).

Das diastolisch funktionsunfähige Herz kann demnach natürlich dem erhöhten Versorgungsbedarf des Organismus nicht gerecht werden. Deswegen klagen Patienten über Belastungsdyspnoe und Leistungsintoleranz. Dies passiert sowohl unter Belastung (Abnahme der Diastolendauer = Tachykardie), als auch bei Erhöhung der Volumenbelastung (Preload) und Erhöhung der Druckbelastung (Afterload). Besonders angreifbar sind diese Herzen bei einem Wegfall der Vorhofkontraktion (Vorhofflimmern), da es dann zu einer zusätzlichen Einschränkung der Pumpleistung des Herzens kommt (Zile et al. 2004).

Die systolische Dysfunktion ist durch eine verminderte LV-EF definiert. In den meisten Fällen findet man eine exzentrische Hypertrophie, wodurch das Volumen der Ventrikel mit der Zeit zunimmt, die Ventrikel dilatieren und das maximal erreichbare Herzzeitvolumen absinkt.

Weitere Unterscheidungen können auch auf zellulärer Ebene und durch die Expression von Wachstumsfaktoren und Protoonkogenen und auf Basis der Aktivierung von intrazellulären Signalkaskaden gemacht werden (Katz und Zile 2004).

Neben der diastolischen linksventrikulären Dysfunktion gibt es durchaus auch Patienten, bei denen Pathologien der systolischen linksventrikulären (vor allem durch eingeschränkte Längsverkürzung) (Zile et al. 2004; Yip et al. 2002), der linksatrialen und der rechtsventrikulären (Melenovsky et al. 2015; Melenovsky et al. 2014) Funktion nachgewiesen werden konnten.

Demnach besteht hier eine „phänotypische Diversität“ bei Patienten mit HFpEF, d.h. es bestehen verschiedene Unterklassen der HFpEF, deren Abnormitäten an verschiedenen Stellen des Herzens lokalisiert sind (Senni et al. 2014).

Für die Entstehung der HFpEF spielen verschiedene Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) eine weitaus größere Rolle als bisher angenommen, denn diese führen zu koronaren mikrovaskulären Störungen, welche wiederum in kardialer Dysfunktion resultieren, wie von Paulus et al. (2013) festgestellt wurde.

2.4 Verlauf und Prognose der diastolischen Herzinsuffizienz

Patienten mit DHI werden scheinbar mit derselben Häufigkeit ins Krankenhaus eingewiesen wie Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz. Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen liegt in der Prognose: Von allen Patienten mit einer klinischen Herzinsuffizienzsymptomatik haben diejenigen mit erhaltener systolischer Herzinsuffizienz einen besseren Outcome. Dagegen ist die Letalität im Vergleich zur nicht herzinsuffizienten Vergleichsgruppen weiterhin um das Zweifache erhöht (Vasan et al. 1999).

Aus ökonomischer Sicht passt hier jedoch ein Aspekt nicht ins Bild: Nur wenig mehr als 25 % der Gesamtbehandlungskosten wegen Herzinsuffizienz fallen für die Krankenhauskosten der DHI an (Vasan und Levy 2000).

Wegen des oben schon erwähnten demografischen Wandels nähert sich die Morbidität der diastolischen Herzinsuffizienz der der systolischen Herzinsuffizienz an; jedenfalls bei älteren Patienten (hier ≥ 70 Jahre). Die 1-Jahres-Sterblichkeit bei Herzinsuffizienz und normaler Ejektionsfraktion liegt mittlerweile bei 24 %; zumindest in hohem Alter von durchschnittlich 80 Jahren (Pernenkil et al. 1997).

Die Framingham-Studie (Vasan et al. 1999) berücksichtigte auch die etwas jüngeren Patienten im mittleren Alter von 70 Jahren und verglich die Mortalität mit einer gesunden Kontrollgruppe. Während die systolische Herzinsuffizienz hier demnach die höchste 1-Jahres-Sterblichkeit von 19 % aufweist, ist diese bei DHI mit 8,7 % nur halb so hoch.

Ähnlich verhält es sich bei den über 75-jährigen Patienten, die im ersten Jahr nach ihrem Krankenhausaufenthalt eine Mortalität von 28 % zeigten (Taffet et al. 1992).

In diesem Alter kommt es nicht selten zu einer plötzlichen Progression, sodass die Patienten erneut stationär aufgenommen werden müssen. Insgesamt haben 34 % der wegen einer Herzinsuffizienz Hospitalisierten im Alter über 70 Jahren eine normale Ejektionsfraktion (Pernenkil et al. 1997).

Im Laufe des ersten Quartals nach Entlassung wurde fast ein Drittel der Patienten erneut stationär therapiert; fast 10 % sogar mehrfach. Betrachtet man einen doppelt so langen Zeitraum, wurden 43 % der Patienten mit (fast) normaler Ejektionsfraktion wieder aufgenommen, die wegen Herzinsuffizienz stationär aufgenommen wurden (Philbin et al. 2000).

Eine weitere Studie stützt die Bedeutung der DHI besonders bei den älteren Patienten betreffend: die „Cardiovascular Health Study“ bei über 65-Jährigen (Gottdiener et al. 2002). Die systolische Herzinsuffizienz hat mit 15,9 % auch hier die höchste Mortalität, gefolgt von der Rate der Patienten mit DHI, die mit 9,4 % dreifach über der gesunden Kontrollgruppe liegt. In der Altersgruppe, der über 65-Jährigen ist die Prävalenz für die DHI jedoch höher, sodass der Anteil an der Gesamtsterblichkeit für die DHI mit 7,5 % größer ist als der Anteil derer mit systolischer Herzinsuffizienz (nämlich 4,8 %) (Witthaut et al. 2005).

2.5 Therapie

Patienten mit HFpEF oder HFmrEF sind meist in höherem Alter und komorbide, wie die aktuelle Datenlage zeigt. Das oberste Ziel der bisherigen Therapie ist es daher, die Beschwerden zu verbessern und somit die Lebensqualität zu steigern. Eine Senkung der Morbidität oder Mortalität konnte leider für kein Therapieschema bisher erreicht werden.

Auf der einen Seite ist für das gesamte LVEF-Spektrum eine Beschwerdelinderung durch Diuretika bewiesen. Liegt eine Stauung vor, gehen Diuretika gezielt dagegen vor und steigern das Wohlbefinden der Patienten, ohne die Herzinsuffizienz an sich zu behandeln.

Auf der anderen Seite jedoch gibt es keine Belege, dass Betablocker oder Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten die Symptome bei DHI verbessern. So hilft nur Candesartan als Angiotensin II-Rezeptorblocker bei einem Aufstieg innerhalb der NYHA (*New York Heart Association*)-Klassen; alle weiteren, inklusive die Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE)-Hemmer, sind unbefriedigend. Candesartan hilft auch, neben Nebivolol, Digoxin und Spironolacton, bei Patienten mit einem Sinusrhythmus, die Häufigkeit ihrer Krankenhausaufenthalte zu verringern.

Liegt zusätzlich ein Vorhofflimmern vor, verschlechtert sich die Symptomatik weiter. Während die optimale Kammerfrequenz für Patienten mit HFrEF und Vorhofflimmern 60-100/min beträgt, kann keine sichere Frequenzempfehlung für HFmrEF oder HFpEF gegeben werden. Eine aggressive Frequenzkontrolle soll wegen möglicher Schädigung vermieden werden.

Daher ist besondere Achtsamkeit auf die arterielle Hypertonie geboten, die vor allem bei HFpEF und HFmrEF behandelt werden soll (Ponikowski et al. 2016).

2.6 Diagnostik

Die Schwierigkeit der Diagnostik der Herzinsuffizienz besteht darin, die zahlreichen und oft unspezifischen Symptome zu erkennen und sie von denen anderer Krankheiten zu unterscheiden. Gesichert sind die klinischen Symptome, mit denen Patienten zuallererst bei einer Hausarztpraxis oder im Krankenhaus vorstellig werden: Luftnot, Müdigkeit, Knöchelödeme. Diese gehen oft einher mit Zeichen, die Ärzte bei der ersten körperlichen Untersuchung feststellen: gestaute Halsvenen, erhöhter Jugularvenendruck, Rasselgeräusche über der Lunge oder periphere Ödeme. Für eine sichere Diagnose reichen die Befunde nicht aus, da sie einerseits bei älteren komorbiden Patienten Ursache anderer Krankheiten sein können, wie zum Beispiel Adipositas oder chronischer Lungenerkrankung. Andererseits weisen auch jüngere Patienten gravierende Unterschiede in ihrer klinischen Präsentation und sogar in ihrem Therapieansprechen auf. Daher gilt die aktuelle Empfehlung, dass Patienten, die primär über Symptome einer Herzinsuffizienz klagen, mithilfe der klinischen Anamnese, der körperlichen Befundung, des Ruhe-Elektrokardiogramms (EKG) und weiterer diagnostischer Mittel untersucht werden, um die Wahrscheinlichkeit einer Herzinsuffizienz beurteilen zu können (Ponikowski et al. 2016). Diese werde im Folgenden kurz skizziert:

2.6.1 Echokardiographie

Von großer Bedeutung ist die transthorakale Echokardiographie im diagnostischen Algorithmus der DHI. Sie bietet als nicht-invasives Verfahren eine große Bandbreite an sicheren Untersuchungsmethoden und liefert mehrere Parameter, die die Abklärung einer diastolischen Funktionsstörung in das Routineschema eingefügt hat. Es muss echokardiographisch nachgewiesen werden, dass eine verzögerte isovolumetrische Relaxation und/oder eine verlangsamte frühdiaastolische Füllung und/oder eine verminderte linksventrikuläre Dehnbarkeit und/oder eine erhöhte linksventrikuläre Steifheit vorliegen. Nur wenn alle Größen evaluiert werden, ist die diagnostische Sicherheit hoch genug (>98 %), um sichere Aussagen über den Schweregrad treffen zu können. Allerdings existiert bisher kein messbarer Normwert, der allein hinreichend für die Diagnose einer diastolischen Funktionsstörung ist (Schmidt und Pieske 2012).

2.6.2 Natriuretische Peptide

Zum Nachweis einer Herzinsuffizienz dienen BNP (ein biologisch aktives Peptid, das sogenannte natriuretische Peptid vom B-Typ) und NT-pro-BNP (ein biologisch inaktives Fragment des gemeinsamen Vorläuferhormons von BNP) als wichtige Laborparameter. Sie werden durch neurohumorale Stimuli, Dehnung und/oder Überlastung der Ventrikel von den Herzvorhöfen und dem ventrikulären Myokard freigesetzt. Stark erhöhte Werte sprechen für eine Herz-

insuffizienz, also eine verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion. Diese hohen Plasmaspiegel sind bereits bei Patienten in einem NYHA-Stadium I zu messen und steigen mit zunehmendem Schweregrad überproportional an (Witthaut et al. 2005).

Normale Werte machen eine klinisch relevante Herzinsuffizienz unwahrscheinlich, wodurch der diagnostische Nutzen von BNP und NT-proBNP bei symptomatischen herzinsuffizienten Patienten zu erklären ist. Der hohe negativ prädiktive Wert kann genutzt werden, um eine hochgradige linksventrikuläre Funktionsstörung auszuschließen. In der Notfallmedizin ist er ebenfalls hilfreich, da so Patienten mit DHI erkannt werden können. Allerdings ist es nicht möglich, nur anhand der Plasmaspiegel eine Unterscheidung zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz zu treffen, weswegen die weiteren Bildgebungen entscheidend sind (Maisel et al. 2003).

2.6.3 Invasive Diagnostik

Während einer Herzkatheteruntersuchung erfolgt der Nachweis einer abnormalen LV-Relaxation und LV-Füllung, diastolischen Dehnbarkeit und diastolischen Steifigkeit invasiv. Invasiv erfasste Beweise der diastolischen LV-Dysfunktion gelten weiterhin als aussagekräftig und als eindeutiger Beweis für eine HFpEF (Zile et al. 2004; Vasan und Levy 2000; Yturralde et al. 2005). Der relevante Parameter für die diastolische Funktionsstörung ist hierbei der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP).

Zusätzlich liefert die Rechtsherzkatheteruntersuchung den Wert des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP); ein Wert von über 12 mmHg deutet auf eine diastolische Herzinsuffizienz hin (Westermann et al. 2006, Paulus et al. 2007). In manchen Zentren kommen Konduktanzkatheter zum Einsatz, die zudem die Messung von Druck-Volumen-Kurven und der Relaxationskonstante Tau (normal <48 ms) ermöglichen (Brecht et al. 2015).

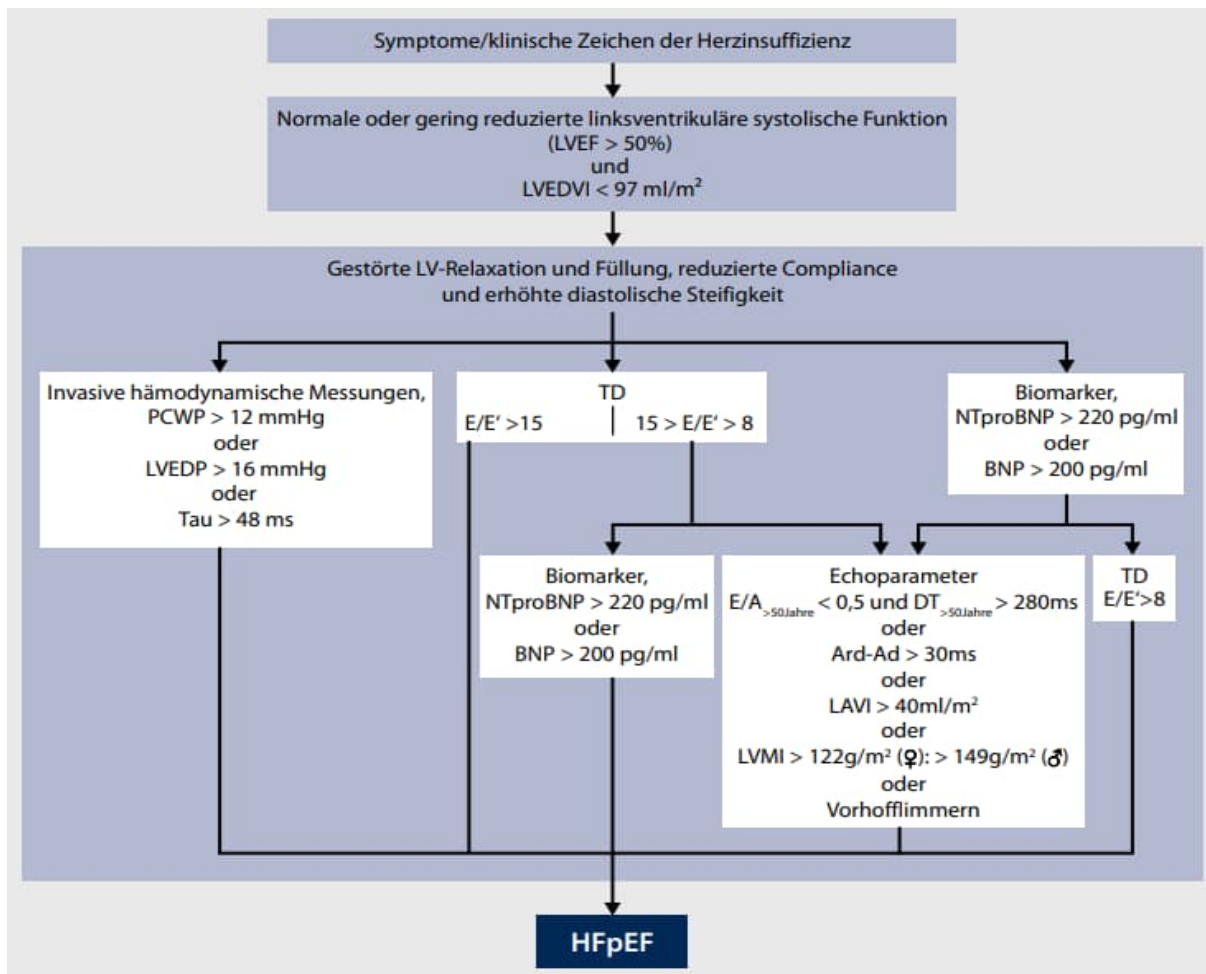


Abbildung 1: Empfohlene Schritte in der HFpEF-Diagnostik (Brecht et al. 2015; Paulus et al. 2007).

Letztendlich sprechen ein erhöhter LVEDP >15 mmHg oder ein PCWP >12 mmHg für eine reduzierte LV-Compliance und das Vorhandensein von HFpEF (Paulus et al. 2007). In der Abbildung 1 ist die von Paulus et al. empfohlene Reihenfolge für die HFpEF-Diagnose genau dargestellt.

2.6.4 Forschungslücke in der Diagnostik der Herzinsuffizienz

Die Leitlinie zur Diagnose der Herzinsuffizienz enthält einen neuen Diagnosealgorithmus für Patienten, bei denen kein akuter Verdacht auf Herzinsuffizienz besteht. Nach diesem Algorithmus wird die Wahrscheinlichkeit einer Herzinsuffizienz zunächst anhand der Anamnese (z. B. Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit), der klinischen Untersuchung (z. B. Knöchelödeme) und der EKG-Anomalien beurteilt (Ponikowski et al. 2016).

Allerdings sind bisher in den ESC-Leitlinien (McDonagh et al. 2021) zur Diagnostik von Herzinsuffizienz keine differenzierten EKG-Kriterien für die Diagnostik der Herzinsuffizienz ausformuliert, sondern lediglich unzureichend und undifferenziert als eine „EKG-Abweichung“ beschrieben. In der einschlägigen Forschungsliteratur fehlen bisher tragfähige Studien zu EKG-Veränderungen im Gruppenvergleich von Patienten mit DHI.

2.7 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, charakteristische Veränderungen im EKG bei DHI zu identifizieren, die ggf. zukünftig eine frühzeitige und vereinfachte Identifizierung von Patienten mit HFpEF erlauben und somit eine in dieser Hinsicht optimierte Diagnostik gewährleisten.

Obwohl also die Feststellung einer diastolischen Dysfunktion ein wesentlicher Teil der normalen routinekardiologischen Untersuchung ist, ist sehr wenig bekannt über die damit verbundenen elektrokardiographischen Veränderungen, vgl. Kapitel 2.6.4. Unser Ziel war es, die mögliche Rolle von elektrokardiographischen Veränderungen zu untersuchen, um zukünftig eine etwaige diastolische Dysfunktion/Herzinsuffizienz beim betroffenen Patienten zu erkennen.

3. Material und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Patientenkollektiv und gemessene Parameter

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 224 Patienten untersucht, die im Zeitraum von 2014 bis 2016 u.a. zur Abklärung einer persistierenden oder progredienten Belastungsdyspnoe im Klinikum Gütersloh einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen wurden und bei denen eine relevante stenosierende KHK bzw. eine eingeschränkte systolische LV-Pumpfunktion (PF) (LVEF<50 %) ausgeschlossen werden konnten. Die Daten wurden aus dem klinikinternen Orbis Elektronische Datenverarbeitung (EDV)-Verwaltungsprogramm und den Patientenakten herausselektiert. Es wurde eine Datenbank aus den Befunden der Herzkatheteruntersuchung, den 12-Kanal-Ruhe-EKGs, den Arztbriefen sowie anderen Parametern erstellt.

Neben dem 12-Kanal-EKG wurden folgende Patienten-Parameter erhoben: Geschlecht, Geburtsdatum, Gewicht, Körpergröße sowie BMI (Body Mass Index) und BSA (Body Surface Area). Zusätzlich haben wir Laborwerte (einschließlich Natrium, Calcium, Kalium und die glomeruläre Filtrationsrate, GFR) sowie relevante Medikamente, die sich auf unsere EKG-Parameter auswirken können, ebenfalls erfasst. Die Blutentnahme erfolgte spätestens 24 Stunden vor der EKG-Aufzeichnung, und die Informationen zu Medikamenten und BSA beziehen sich auf den Aufenthalt, während dessen die Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde.

Das EKG wurde spätestens 2 Tage vor der Herzkatheteruntersuchung geschrieben. Zu den erhobenen EKG-Parametern zählten: Dauer und Amplitude der P-Welle, die PQ-Dauer in allen Ableitungen, wo diese bei dem jeweiligen Patienten ihren minimalen bzw. maximalen Wert erreichten. Darüber hinaus wurden Dispersionen der jeweiligen drei Parameter berechnet, definiert als Differenz der maximalen und minimalen PQ-Dauer, der P-Amplitude und der P-Wellen-Dauer im 12-Kanal-EKG.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden insgesamt 224 Patienten mit LVEF>50 % und Ausschluss relevanter KHK gescreent und 188 Patienten – unter Berücksichtigung der u.a. Ausschlusskriterien – eingeschlossen. Patienten mit Ausschluss KHK und LVEDP \geq 15 mmHg wurden als DHI-Gruppe definiert. Die Kontrollpopulation bestand aus Patienten mit Ausschluss relevanter KHK und LVEDP < 15 mmHg.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten:

- a. Patienten mit permanentem Vorhofflimmern bzw. Patienten mit paroxysmalem /persistierendem Vorhofflimmern/-flattern, bei denen im EKG zum Zeitpunkt des Einschlusses eine Arrhythmie dokumentiert wurde.

- b. Artefakt-überlagertes EKG
- c. Relevante KHK (z.B. Z. n. Koronarintervention)
- d. Patienten, bei denen im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung keine zuverlässige LVEDP- Messung möglich war.
- e. Patienten, bei denen im vorliegenden EKG eine Schrittmacher-Stimulation dokumentiert wurde.

Alle Patienten wurden nach diesen Kriterien sorgfältig für die vorliegende Studie herausselektiert. Nach der Überprüfung der o.g. Kriterien konnten insgesamt 188 Patienten in die Stichprobe eingeschlossen werden.

3.1.3 Erfassung von Patientendaten

Alle eingeschlossenen Patienten wurden anonymisiert. Es wurde je eine persönliche ID-Nummer vergeben. Alle Daten wurden nach der Erfassung in Excel-Tabellen (Version 15.33) eingetragen und anschließend mit SPSS (Version 24.0, SPSS Inc., U.S.A.) verarbeitet.

3.2 Methodik

3.2.1 Herzkatheteruntersuchung

Die Befunde der durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen stammten aus dem klinikinternen Orbis EDV-Verwaltungsprogramm. Die LVEDP in mmHg wurde hieraus entnommen und dokumentiert. Alle Herzkatheteruntersuchungen wurden im Herzkatheterlabor (Fa. Philips Medical Systems, Niederlande) von den kardiologischen Fachärzten des Städtischen Klinikums Gütersloh durchgeführt und dokumentiert. Für die LVEDP-Messung wurde ein 6F-Pigtail-Katheter (Fa. Cordis, FL, USA) in den linken Ventrikel retrograd über die *A. femoralis* oder *A. radialis* gebracht und nach entsprechender Kalibrierung mittels Software (METEK GmbH, Deutschland) gemessen.

3.2.2 Auswertung des 12-Kanal Ruhe-EKGs

Für die Messung wurden die Original - 12-Kanal - EKGs (Fa. Schiller Medizintechnik AG, Deutschland) von allen Patienten aus ihren Akten entnommen. Dadurch konnte sichergestellt werden, dass es zu keinen Verzerrungen durch Kopieren kommen konnte. Die EKG-Kalibrierung lag bei 50 mm/s und 10 mm/mV. Da eine apparative Messung nicht in allen EKG-Geräten vorhanden war, wurde eine manuelle Messung mit einem EKG-Lineal vorgenommen. Zudem erlauben apparative Messungen nur die Berechnung von Durchschnittswerten für die P-Wellen-Amplitude, die P-Wellen-Dauer und die PQ-Dauer aus allen Ableitungen.

Die genannten Parameter (P-Wellen-Amplitude, P-Wellen-Dauer und PQ-Zeit bzw. Dauer) wurden in allen Ableitungen des 12-Kanal EKGs nach entsprechender fachärztlicher Anleitung

gemessen und dokumentiert. Darüber hinaus wurden die EKGs von 20 Patienten als Stichprobe von meinem Doktorvater untersucht, und die Übereinstimmung der Ergebnisse mittels des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) geprüft. Es wurde eine starke Übereinstimmung zwischen meinen Messungen und denen meines Doktorvaters festgestellt (siehe Tabelle 1).

	Intraklassen-Korrelation	95% Konfidenzintervall Untere - Obere	p--Wert
Ableitung mit maximaler P-Wellen-Dauer	0,98	0,98 - 1,00	<0,001
Maximale P-Wellen-Dauer	0,97	0,93 - 1,00	<0,001
Ableitung mit minimaler P-Wellen-Dauer	0,95	0,88 - 0,98	<0,001
Minimale P-Wellen-Dauer	0,87	0,69 - 0,95	<0,001
P-Wellen-Dauer-Dispersion	0,91	0,71 - 0,97	<0,001
Ableitung mit maximaler P-Wellen-Amplitude	0,85	0,64 - 0,94	<0,001
Maximale P-Wellen-Amplitude	0,90	0,77 - 0,96	<0,001
Ableitung mit minimaler P-Wellen-Amplitude	0,98	0,95 - 0,99	<0,001
Minimale P-Wellen-Amplitude	0,83	0,58 - 0,93	<0,001
P-Wellen-Amplitude-Dispersion	0,88	0,71 - 0,95	<0,001
Ableitung mit maximaler PQ-Dauer	0,90	0,76 - 0,96	<0,001
Maximale PQ-Dauer	0,95	0,88 - 0,98	<0,001
Ableitung mit minimaler PQ-Dauer	0,85	0,62 - 0,94	<0,001
Minimale PQ-Dauer	0,87	0,67 - 0,95	<0,001
PQ-Dauer-Dispersion	0,93	0,84 - 0,97	<0,001

Tabelle 1: Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) für EKG-Messungen

Um mögliche Messfehler zu minimieren, führten wir alle Messungen in allen 12 Ableitungen während desselben Herzschlags durch und dokumentierten sowohl die minimalen als auch die maximalen Werte. Die Dispersionen in der Studie wurden allesamt manuell gemessen, da apparative Messung dieses Parameters gar nicht möglich ist. Die dieser Arbeit zugrunde gelegten manuellen Messungen der untersuchten EKG-Parameter wurde bereits in den anderen Publikationen unserer Arbeitsgruppe (Gassanov et al. 2019; Gassanov et al. 2022) sowie in weiteren publizierten Studien validiert (Tosu et al. 2013; Prajapat et al. 2007; Yang et al. 2021; Şahin et al. 2016).

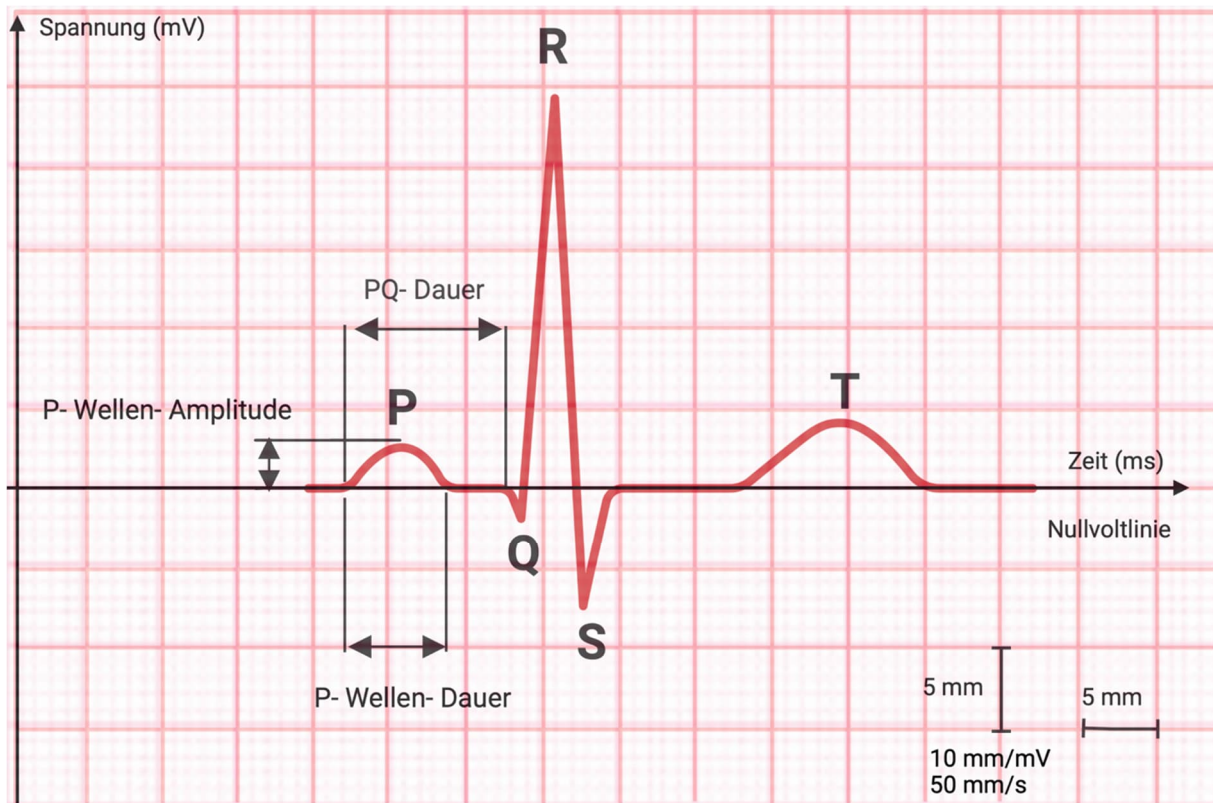


Abbildung 2: Die Genaue Bestimmung der EKG-Parameter in einem Herzschlag.

Die genaue Bestimmung der EKG-Parameter wurde wie folgt durchgeführt (siehe Abbildung 2):

- PQ-Dauer: Die Messung erfolgte vom Beginn der P-Welle bis zum Beginn der Q-Welle oder, bei Fehlen der Q-Welle, bis zum Beginn des QRS-Komplexes.
- P-Wellen-Dauer: Die Messung erfolgte vom Beginn der P-Welle bis zum Ende der P-Welle, um die Dauer der P-Welle im EKG zu bestimmen.
- Amplitude der P-Welle: Die Amplitude der P-Welle wurde durch Messung des vertikalen Abstands zwischen der Nullvoltlinie des EKGs und dem höchsten Punkt der P-Welle bestimmt.

3.2.3 Diagnoseerfassung

Die relevanten kardiovaskulären Erkrankungen von allen eingeschlossenen Patienten wurden dem klinikinternen Orbis EDV-Verwaltungsprogramm entnommen und erfasst.

3.2.4 Unterteilung des Patientenkollektivs

Die Patienten wurden anhand ihrer Linksherzkatheterbefunde in 2 Gruppen unterteilt. In die erste Gruppe wurden die Patienten mit LVEDP ≥ 15 mmHg (Verum-Gruppe) und in die zweite Gruppe Patienten mit LVEDP < 15 mmHg (Kontroll-Gruppe) eingeschlossen.

3.2.5 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mithilfe von SPSS für Windows, Version 24.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der metrischen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane, während die Streumaße als Standardabweichungen und Quartile angegeben wurden. Die kategorisierten bzw. nominalen Daten wurden als absolute und relative Häufigkeit genannt.

Die metrischen Variablen wurden mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Die getesteten Variablen wiesen keine Normalverteilung auf (Kolmogorow-Smirnow-Test: $p < 0,05$). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden daher durchgehend nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Beim Vergleich von zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Die kategorisierten Daten hingegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet.

Die Übereinstimmung der Ergebnisse der EKG-Messungen wurde mittels des Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) geprüft.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p -Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

Die Grafiken wurden mit Microsoft Excel oder SPSS erstellt. Zur Darstellung der Mediane und Quartilsabstände wurden Boxplots angefertigt. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen $1\frac{1}{2}$ bis 3 Boxlängen außerhalb der Box lagen. Diese sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte, die mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden, als Kreuze aufgetragen sind. Die kategorisierten bzw. nominalen Daten wurden grafisch mit Hilfe von gruppierten Balkendiagrammen dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

4.1.1 Allgemeine Charakteristika

Die Patienten wurden, wie in Kapitel 3.2.4 dargestellt, anhand ihrer Linksherzkatheterbefunde in 2 Gruppen unterteilt. In die Fallgruppe wurden 101 Patienten mit DHI (LVEDP \geq 15 mmHg) und in die Kontroll-Gruppe 87 Patienten ohne DHI (LVEDP $<$ 15 mmHg) eingeschlossen. Die allgemeinen Charakteristika der Patienten mit und ohne DHI sind in Tabelle 2 abgebildet.

	Alle	Keine DHI	DHI	p-Wert
	N= 188	n= 87	n= 101	
Alter, Jahre	65 (54 – 74)	61 (52 – 72)	66 (58 – 76)	0,04
Männliches Geschlecht, %	79 (42)	40 (46)	39 (39)	0,37
BMI, kg/m ²	29 (25 – 32)	28 (25 – 33)	29 (26 – 31)	0,56
BSA, m ²	2,0 \pm 0,3	2,0 \pm 0,3	2,0 \pm 0,2	0,25
Diabetes mellitus Typ 2, %	26 (14)	11 (13)	15 (15)	0,68
Arterielle Hypertonie, %	165 (88)	71 (82)	94 (93)	0,02
Hyperlipoproteinämie, %	44 (23)	17 (20)	27 (27)	0,30
Vorhofflimmern, %	44 (23)	22 (25)	22 (22)	0,61
LVEF, %	60 \pm 6	60 \pm 6	60 \pm 6	0,78
GFR, ml/min./KO	0,88 \pm 0,24	0,85 \pm 0,24	0,82 \pm 0,22	0,11
Hyponatriämie (< 136 mmol/l)	17 (9)	9 (10)	8 (8)	0,62
Hypernatriämie (> 144 mmol/l)	3 (2)	1 (1)	2 (2)	1,00
Hypokaliämie (< 3,6 mmol/l)	7 (4)	3 (3)	4 (4)	1,00
Hyperkaliämie (> 5,1 mmol/l)	5 (3)	3 (3)	2 (2)	0,66
Hypokalzämie (< 2,2 mmol/l)	4 (2)	2 (2)	2 (2)	1,00
Hyperkalzämie (> 2,6 mmol/l)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	--
RAAS- Inhibitoren, %	139 (74)	65 (75)	74 (73)	0,87
Diuretika, %	88 (47)	33 (38)	55 (55)	0,03
Aldosteronantagonisten, %	8 (4)	4 (5)	4 (4)	1,00
Betablocker, %	124 (66)	51 (59)	73 (72)	0,06
Kalziumantagonisten, %	31 (17)	16 (18)	15 (15)	0,56
Die Werte sind entweder die Anzahl (%), der Mittelwert \pm SD oder der Median (Interquartilbereich). DHI: Diastolische Herzinsuffizienz, BMI: Body-Mass-Index, BSA: Body Surface Area, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron				

Tabelle 2: Allgemeine Charakteristika der Studienpatienten

Von den insgesamt 188 Patienten waren 109 weiblich und 79 männlich. Dies entspricht einem Prozentanteil von 58 % Frauen und 42 % Männern (siehe Tabelle 3).

Innerhalb der DHI-Gruppe waren 38,6 % männlich und 61,4 % weiblich. In der Kontroll-Population waren 54 % männlich und 46 % weiblich. Zwischen den Geschlechtern in beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,308$, siehe Abbildung 3).

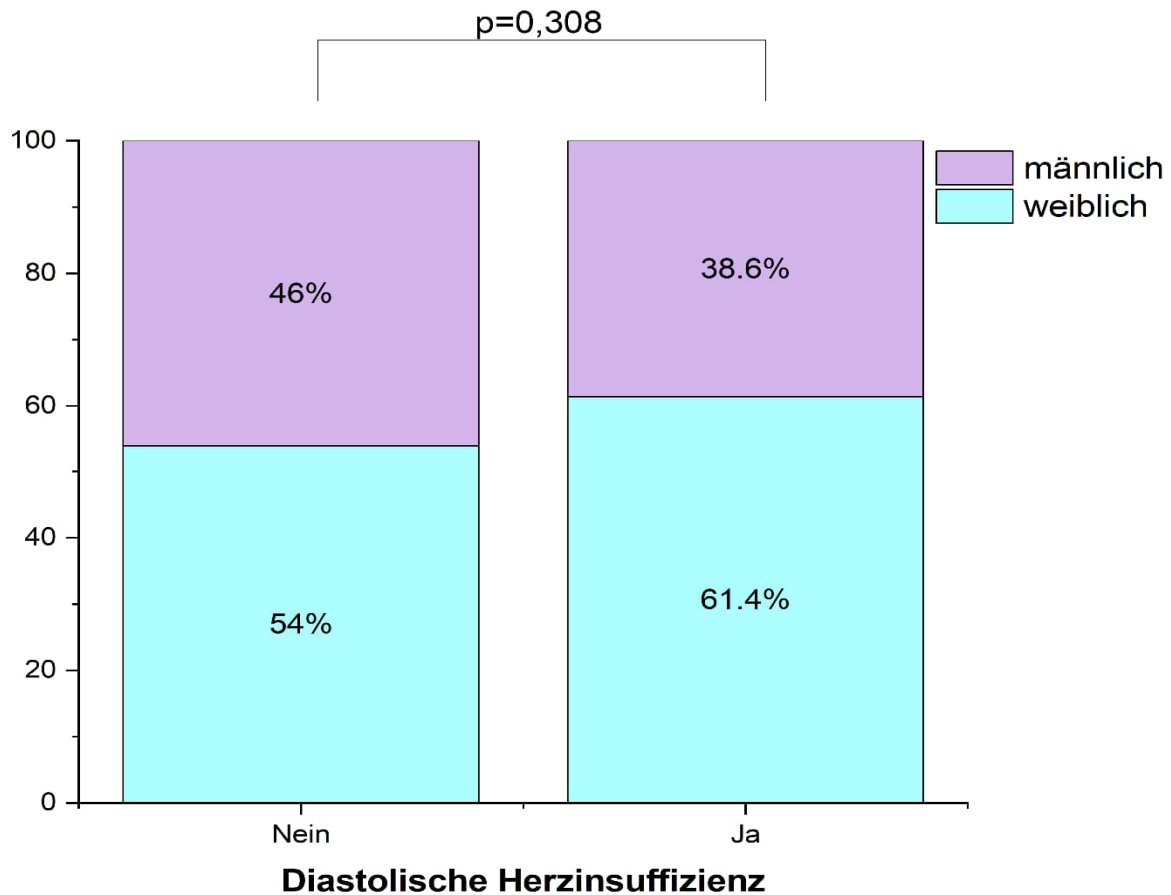


Abbildung 3: Geschlecht der Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.

			Diastolische Herzinsuffizienz		Gesamtsumme
			nein	ja	
Geschlecht	weiblich	Anzahl	47	62	109
		% in Geschlecht	43,1 %	56,9 %	100,0 %
		% in DHI	54,0 %	61,4 %	58,0 %
	männlich	Anzahl	40	39	79
		% in Geschlecht	50,6 %	49,4 %	100,0 %
		% in DHI	46,0 %	38,6 %	42,0 %
Gesamtsumme	Anzahl		87	101	188
	% in Geschlecht		46,3 %	53,7 %	100,0 %
	% in DHI		100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 3: Geschlecht der Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung betrug $63,9 \pm 12,3$ Jahre. Der jüngste Patient war 32 Jahre alt, der älteste Patient 90 Jahre alt (siehe Abbildung 4).

Das Durchschnittsalter der Patienten in der DHI-Gruppe lag bei $65,54 \pm 11,96$ Jahren. Bei dem Patientenkollektiv ohne DHI lag das Durchschnittsalter bei $62,03 \pm 12,04$ Jahren. Bezüglich des Durchschnittsalters bestand somit ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,04$), mit gehäufte Prävalenz der DHI bei den älteren Studienteilnehmern (siehe Abbildung 3).

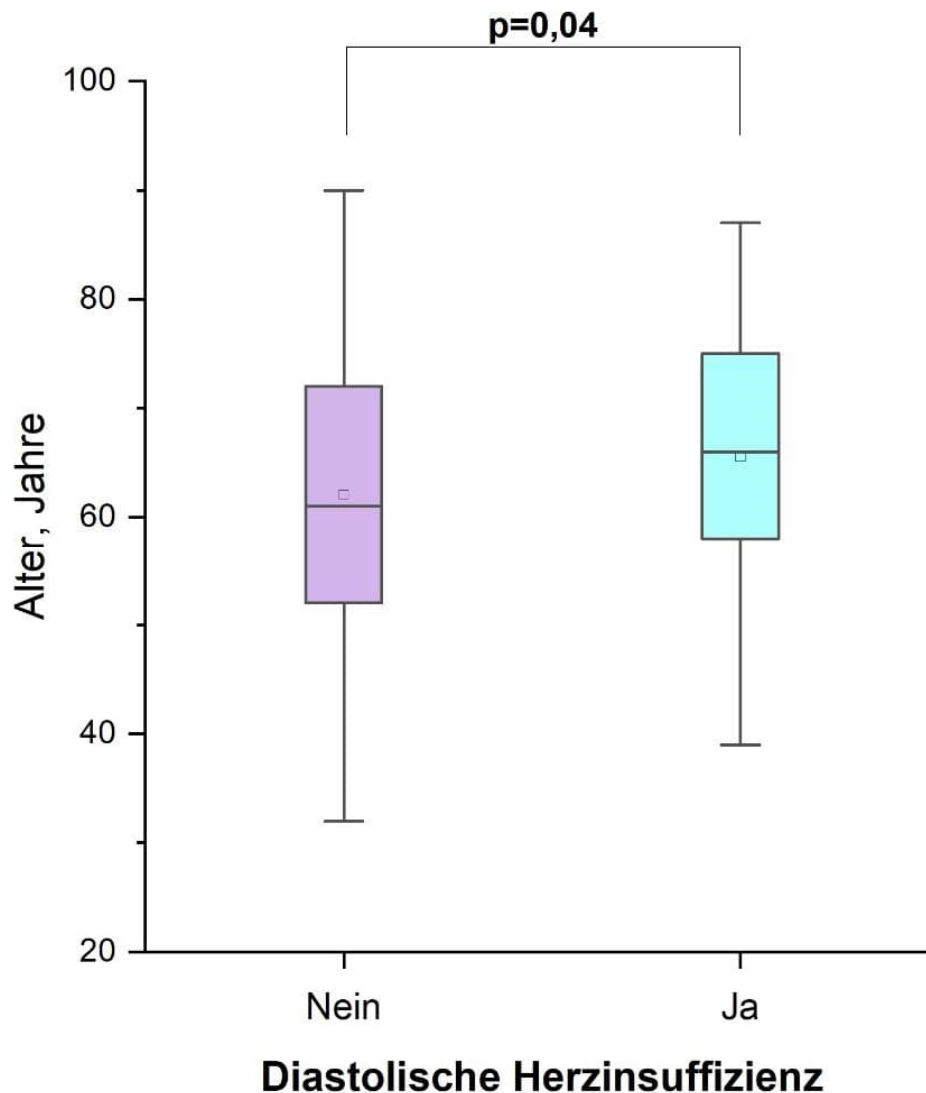


Abbildung 4: Alter der Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.

4.1.2 Komorbiditäten in den beiden Patientengruppen

Unter anderem wurde der Anteil der Patienten mit arterieller Hypertonie zwischen den beiden Patientengruppen verglichen. Die Anzahl der Patienten mit arterieller Hypertonie war in der Gruppe mit DHI signifikant größer als in der Gruppe der Patienten ohne DHI ($p=0,024$, siehe Abbildung 5).

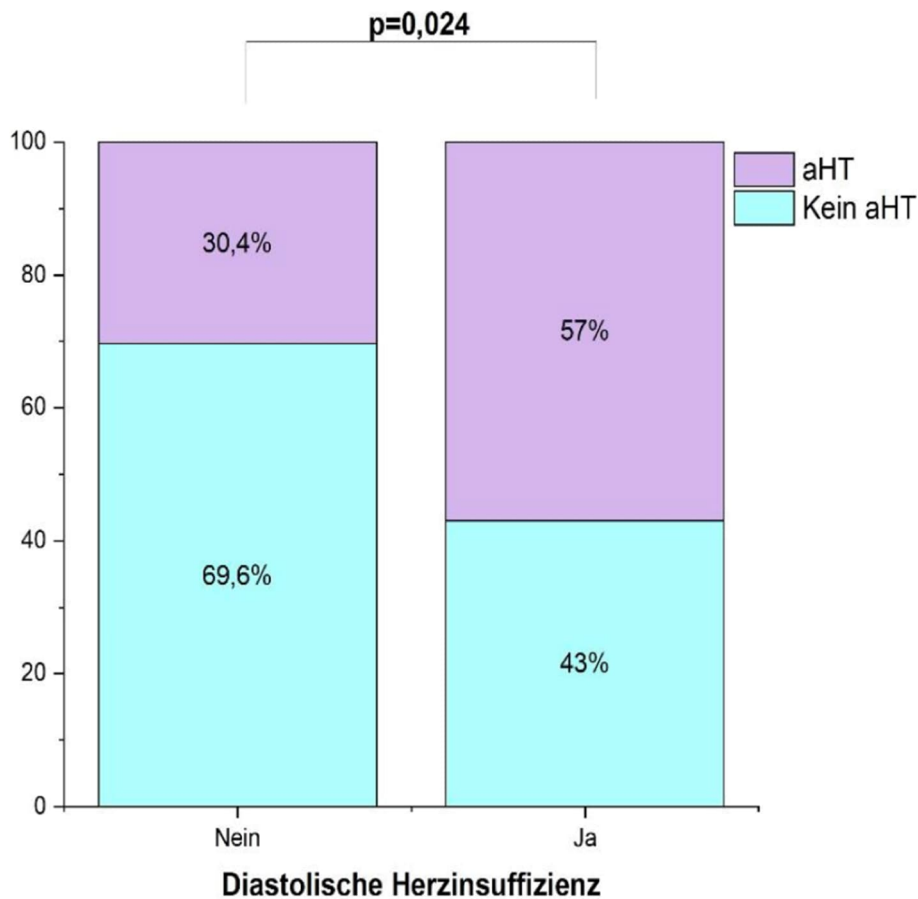


Abbildung 5: Arterielle Hypertonie bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz

Des Weiteren wurde der Anteil der Patienten mit Hyperlipoproteinämie und Vorhofflimmern in den zwischen den beiden Patientengruppen verglichen. Es zeigte sich jedoch jeweils kein signifikanter Unterschied in den Prävalenzen zwischen Patienten mit und ohne DHI (siehe Abbildungen 6 und 7).

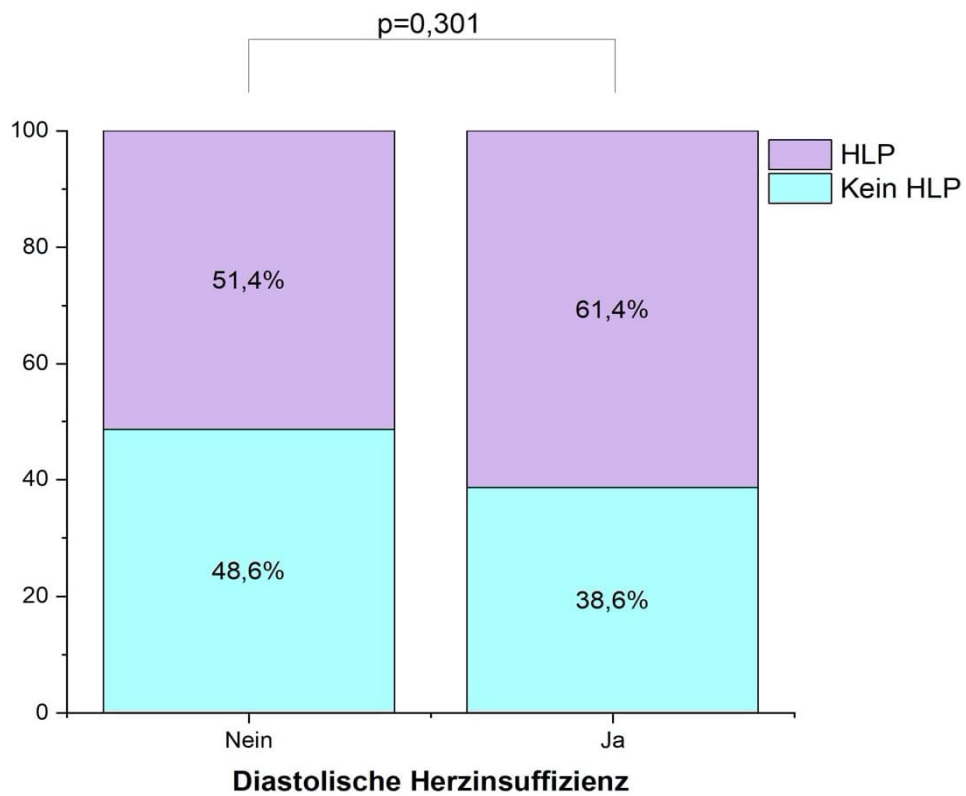


Abbildung 6: Hyperlipoproteinämie bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz

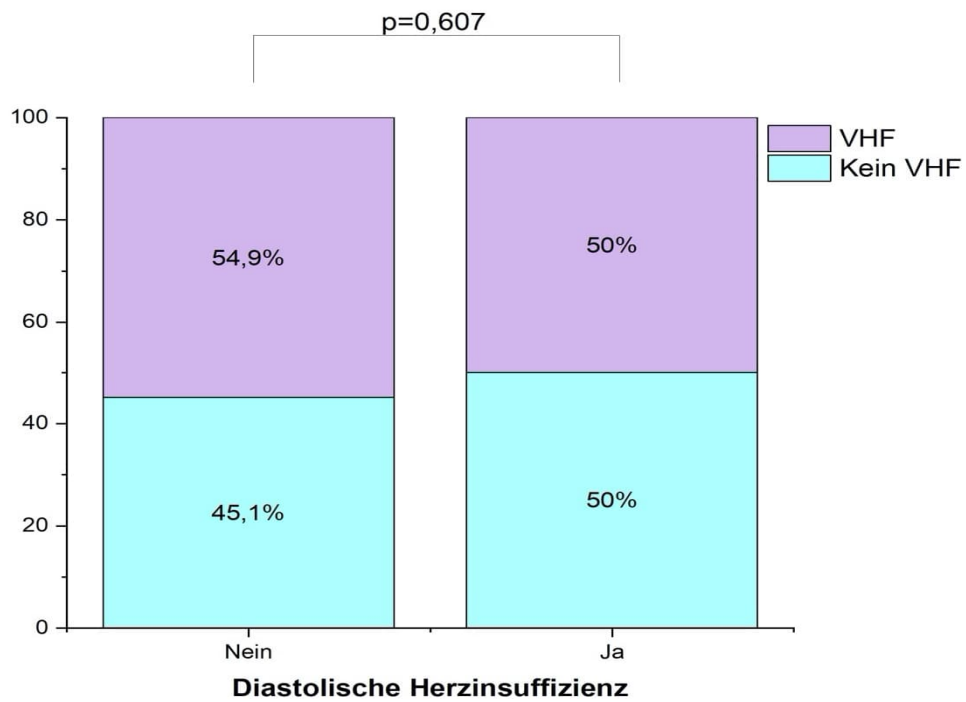


Abbildung 7: Prävalenz von Vorhofflimmern bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz

4.1.3 Analyse der EKG-Parameter

4.1.3.1 P-Welle

4.1.3.1.1 P-Wellen-Dauer

Zunächst untersuchten wir die Verum- und die Kontrollgruppe auf systematische Unterschiede bezüglich der Dauer der P-Welle. Dazu wurde die kürzeste und längste P-Wellen-Dauer sowie deren Häufigkeit in den zugehörigen Ableitungen bestimmt (siehe Abbildungen 8 und 9).

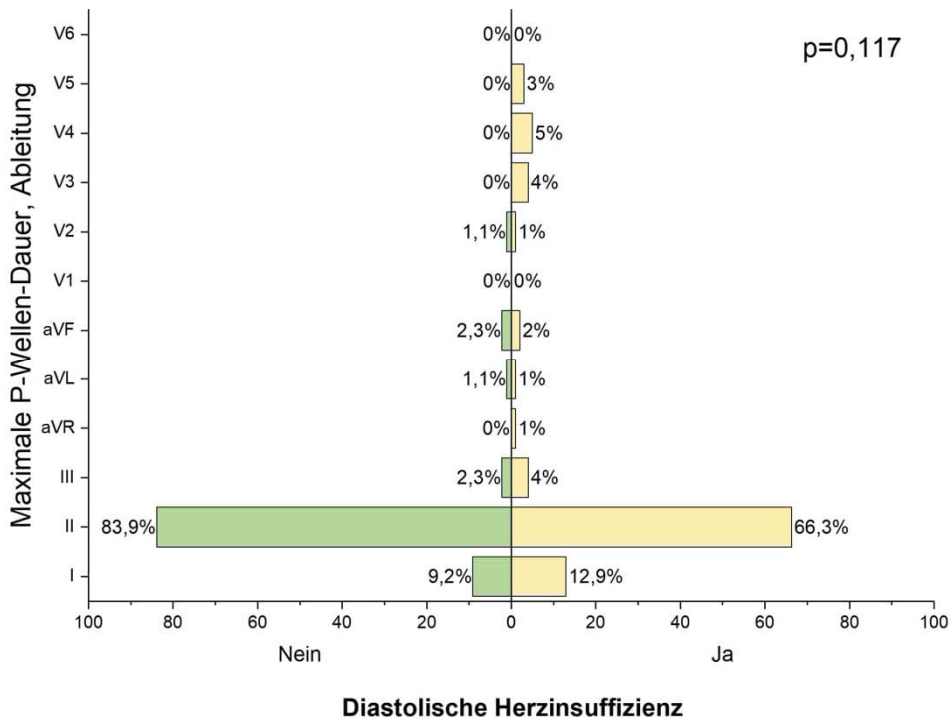


Abbildung 8: Maximale P-Wellen Dauer in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.

Das Vorkommen der max. PQ-Dauer in den entsprechenden Ableitungen (vgl. Tabelle 4) wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests auf Unterschiede getestet, der allerdings für keine der überprüften Ableitungen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ergab, vgl. Tabelle 5.

			Diastolische Herzinsuffizienz		Gesamtsumme
			Nein	ja	
P (max/Abl)	I	Anzahl	8	13	21
		% in P (max/Abl)	38,1%	61,9%	100,0%
		% in DHI	9,2%	12,9%	11,2%
	II	Anzahl	73	67	140
		% in P (max/Abl)	52,1%	47,9%	100,0%
		% in DHI	83,9%	66,3%	74,5%
	III	Anzahl	2	4	6
		% in P (max/Abl)	33,3%	66,7%	100,0%
		% in DHI	2,3%	4,0%	3,2%
	aVL	Anzahl	1	1	2
		% in P (max/Abl)	50,0%	50,0%	100,0%
		% in DHI	1,1%	1,0%	1,1%
	aVF	Anzahl	2	2	4
		% in P (max/Abl)	50,0%	50,0%	100,0%
		% in DHI	2,3%	2,0%	2,1%
	aVR	Anzahl	0	1	1
		% in P (max/Abl)	0,0%	100,0%	100,0%
		% in DHI	0,0%	1,0%	0,5%
	V2	Anzahl	1	1	2
		% in P (max/Abl)	50,0%	50,0%	100,0%
% in DHI		1,1%	1,0%	1,1%	
V3	Anzahl	0	4	4	
	% in P (max/Abl)	0,0%	100,0%	100,0%	
	% in DHI	0,0%	4,0%	2,1%	
V4	Anzahl	0	5	5	
	% in P (max/Abl)	0,0%	100,0%	100,0%	
	% in DHI	0,0%	5,0%	2,7%	
V5	Anzahl	0	3	3	
	% in P (max/Abl)	0,0%	100,0%	100,0%	
	% in DHI	0,0%	3,0%	1,6%	
Gesamtsumme	Anzahl	87	101	188	
	% in P (max/Abl)	46,3%	53,7%	100,0%	
	% in DHI	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 4: Häufigkeit der maximalen P-Wellen-Dauer in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	14,150	9	0,117
Anzahl der gültigen Fälle	188		

Tabelle 5: Chi-Quadrat-Test bei maximaler P-Wellen-Dauer in den zugehörigen Ableitungen zwischen den beiden Patientengruppen

Anschließend untersuchten wir die Verum- und die Kontrollgruppe auf systematische Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der minimalen der P-Wellen-Dauer in den zugehörigen Ableitungen (siehe Abbildung 9).

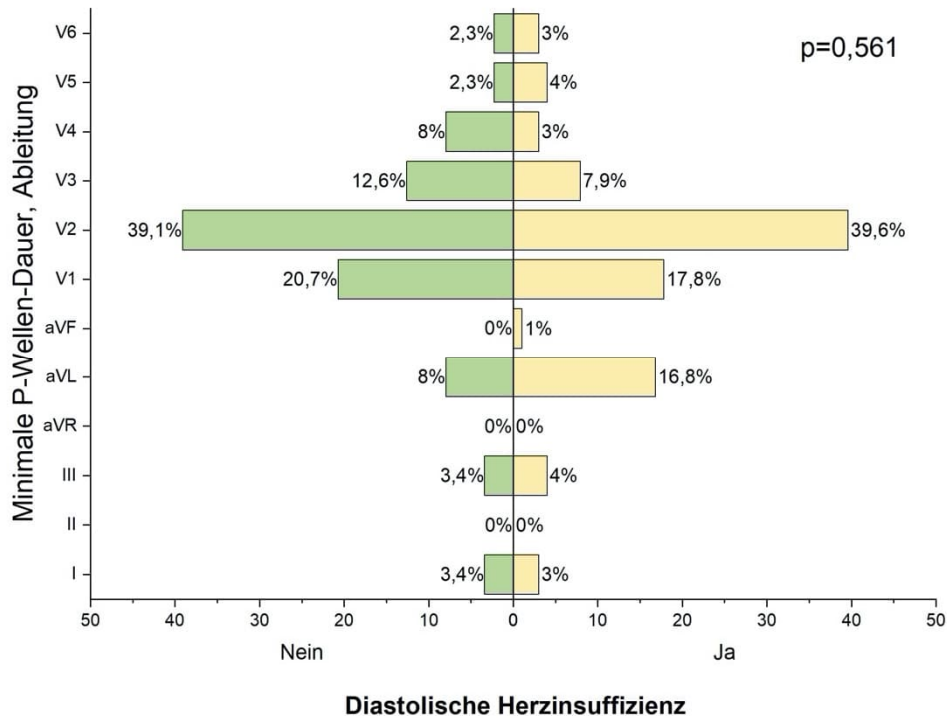


Abbildung 9: Minimale P-Wellen-Dauer in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.

Die Messwerte der minimalen P-Wellen-Dauer in zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit DHI (siehe Tabelle 5) wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests auf Unterschiede getestet, der allerdings für keine der überprüften Ableitungen einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit zwischen den beiden Patientengruppen ergab (siehe Tabelle 7).

			Diastolische Herzinsuffizienz		Gesamtsumme
			nein	ja	
P (min/Abl)	I	Anzahl	3	3	6
		% in P (min/Abl)	50,0 %	50,0 %	100,0 %
		% in DHI	3,4 %	3,0 %	3,2 %
	III	Anzahl	3	4	7
		% in P (min/Abl)	42,9 %	57,1 %	100,0 %
		% in DHI	3,4 %	4,0 %	3,7 %
	aVL	Anzahl	7	17	24
		% in P (min/Abl)	29,2 %	70,8 %	100,0 %
		% in DHI	8,0 %	16,8 %	12,8 %
	aVF	Anzahl	0	1	1
		% in P (min/Abl)	0,0 %	100,0 %	100,0 %
		% in DHI	0,0 %	1,0 %	0,5 %
	V1	Anzahl	18	18	36
		% in P (min/Abl)	50,0 %	50,0 %	100,0 %
		% in DHI	20,7 %	17,8 %	19,1 %
	V2	Anzahl	34	40	74
		% in P (min/Abl)	45,9 %	54,1 %	100,0 %
		% in DHI	39,1 %	39,6 %	39,4 %
	V3	Anzahl	11	8	19
		% in P (min/Abl)	57,9 %	42,1 %	100,0 %
		% in DHI	12,6 %	7,9 %	10,1 %
	V4	Anzahl	7	3	10
		% in P (min/Abl)	70,0 %	30,0 %	100,0 %
		% in DHI	8,0 %	3,0 %	5,3 %
V5	Anzahl	2	4	6	
	% in P (min/Abl)	33,3 %	66,7 %	100,0 %	
	% in DHI	2,3 %	4,0 %	3,2 %	
V6	Anzahl	2	3	5	
	% in P (min/Abl)	40,0 %	60,0 %	100,0 %	
	% in DHI	2,3 %	3,0 %	2,7 %	
Gesamtsumme		Anzahl	87	101	188
		% in P (min/Abl)	46,3 %	53,7 %	100,0 %
		% in DHI	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 6: Minimale P-Wellen-Dauer in zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	7,737	9	,561
Anzahl der gültigen Fälle	188		

Tabelle 7: Chi-Quadrat-Test bei minimaler P-Wellen-Dauer in den zugehörigen Ableitungen zwischen den beiden Patientengruppen.

Im nächsten Schritt wurde die längste P-Wellen-Dauer bei Patienten mit und ohne DHI berechnet. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Patientengruppen diesbezüglich. Die maximale P-Wellen-Dauer war signifikant länger bei Patienten mit DHI ($110,9 \pm 16,8$ vs. $104,7 \pm 12,6$ ms; $p=0,008$, siehe Tabelle 8 und Abbildung 10).

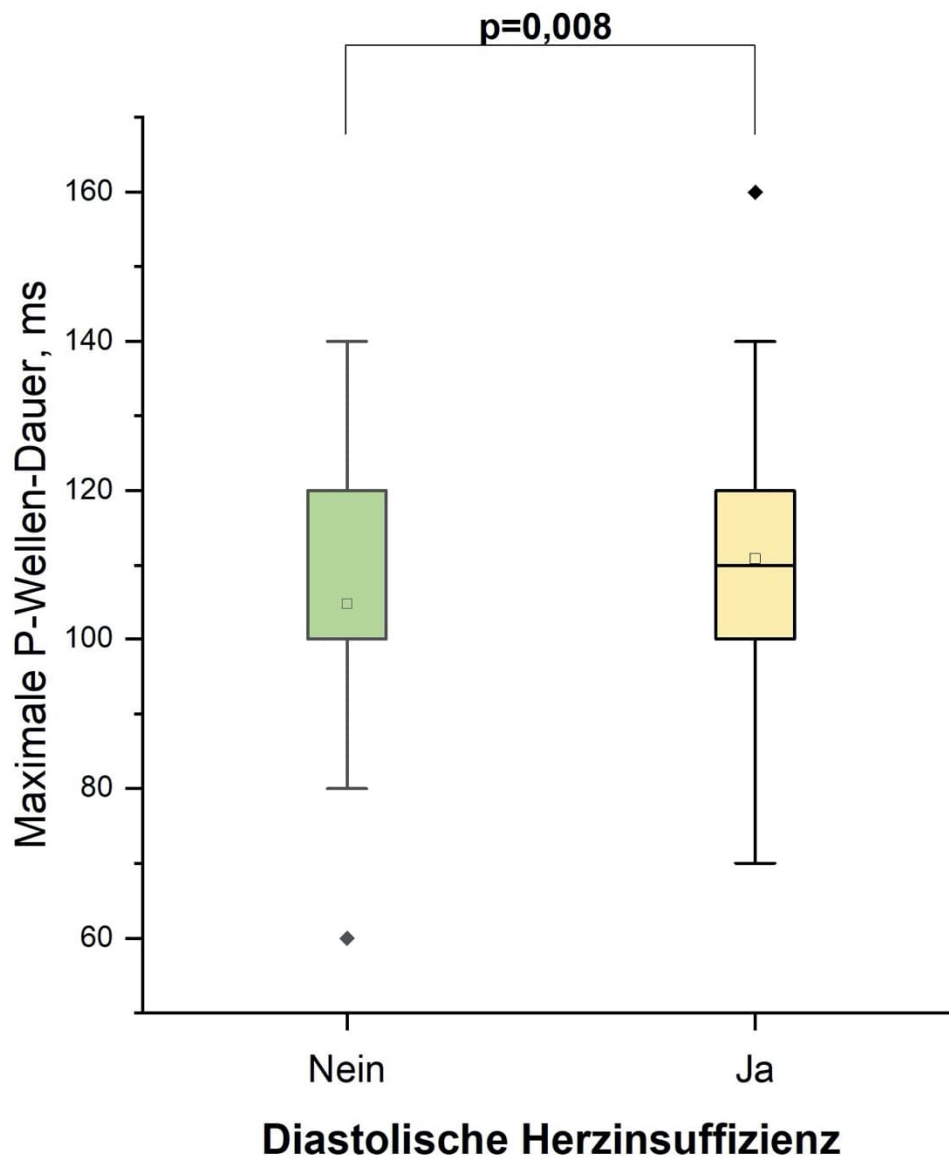


Abbildung 10: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung der maximalen P-Wellen-Dauer zwischen den beiden Patientengruppen

	maximales P (ms)		
	Diastolische Herzinsuffizienz		
	nein	ja	gesamt
Mittelwert	104,71	110,89	108,03
Standardabweichung	12,56	16,80	15,26
Perzentil 25	100,00	100,00	100,00
Median	100,00	110,00	100,00
Perzentil 75	120,00	120,00	120,00
Minimum	60	70	60
Maximum	140	160	160
Anzahl	87	101	188
Gültige Anzahl	87	101	188

Tabelle 8: Auswertung vom maximaler P-Wellen-Dauer zwischen den beiden Patientengruppen

Dagegen ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der minimalen P-Wellen-Dauer zwischen den beiden Patientengruppen ($44,55 \pm 11,53$ vs. $48,05 \pm 14,53$ ms; $p=0,09$, siehe Tabelle 9 und Abbildung 11).

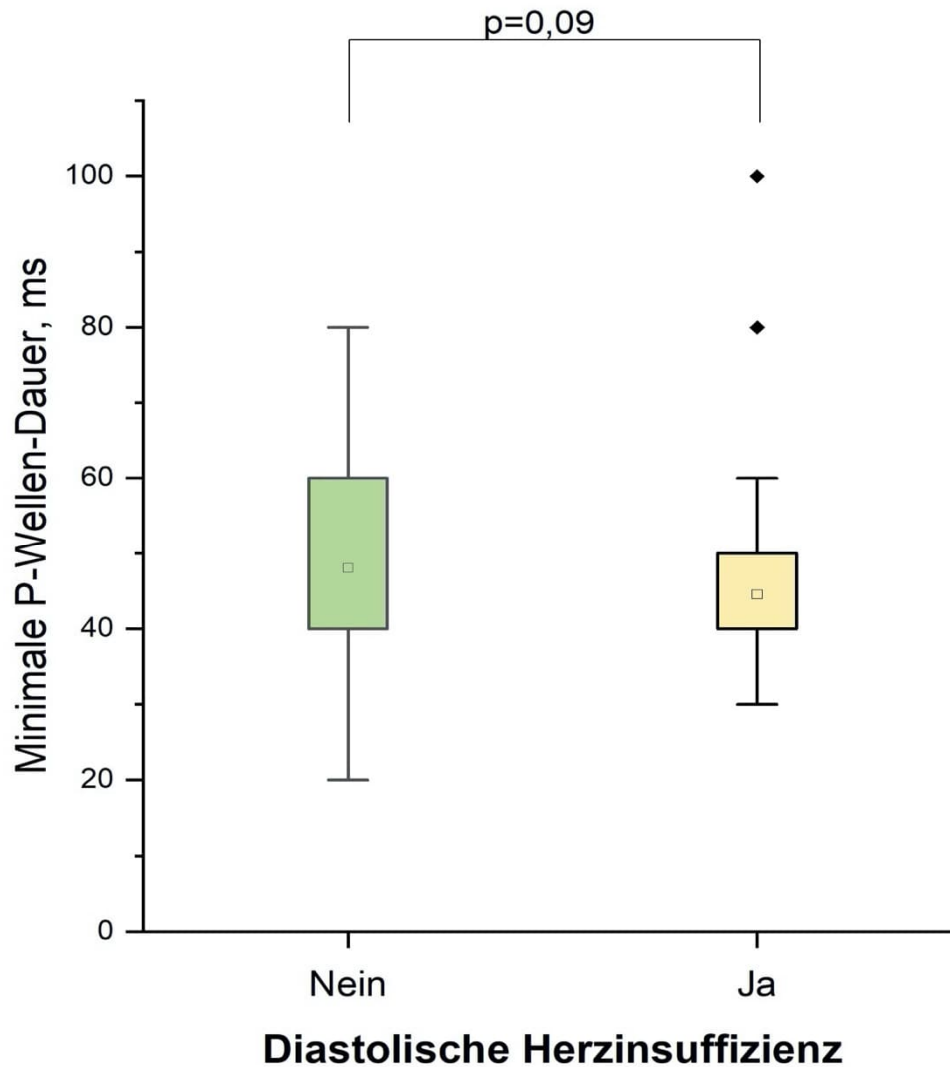


Abbildung 11: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung der minimalen P-Wellen-Dauer zwischen den beiden Patientengruppen

	minimales P (ms)		
	Diastolische Herzinsuffizienz		
	nein	ja	gesamt
Mittelwert	48,05	44,55	46,17
Standardabweichung	14,53	11,53	13,09
Perzentil 25	40,00	40,00	40,00
Median	40,00	40,00	40,00
Perzentil 75	60,00	50,00	60,00
Minimum	20	30	20
Maximum	80	100	100
Anzahl	87	101	188
Gültige Anzahl	87	101	188

Tabelle 9: Auswertung der minimalen P-Wellen-Dauer zwischen den beiden Patientengruppen

Des Weiteren wurde die P-Wellen-Dispersion mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests zwischen beiden Gruppen verglichen. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen mit größerem Dispersionswert bei den DHI- Patienten ($65,94 \pm 19,24$ vs. $56,9 \pm 17,3$ ms; $p=0,003$) (siehe Tabelle 10 und Abbildung 12).

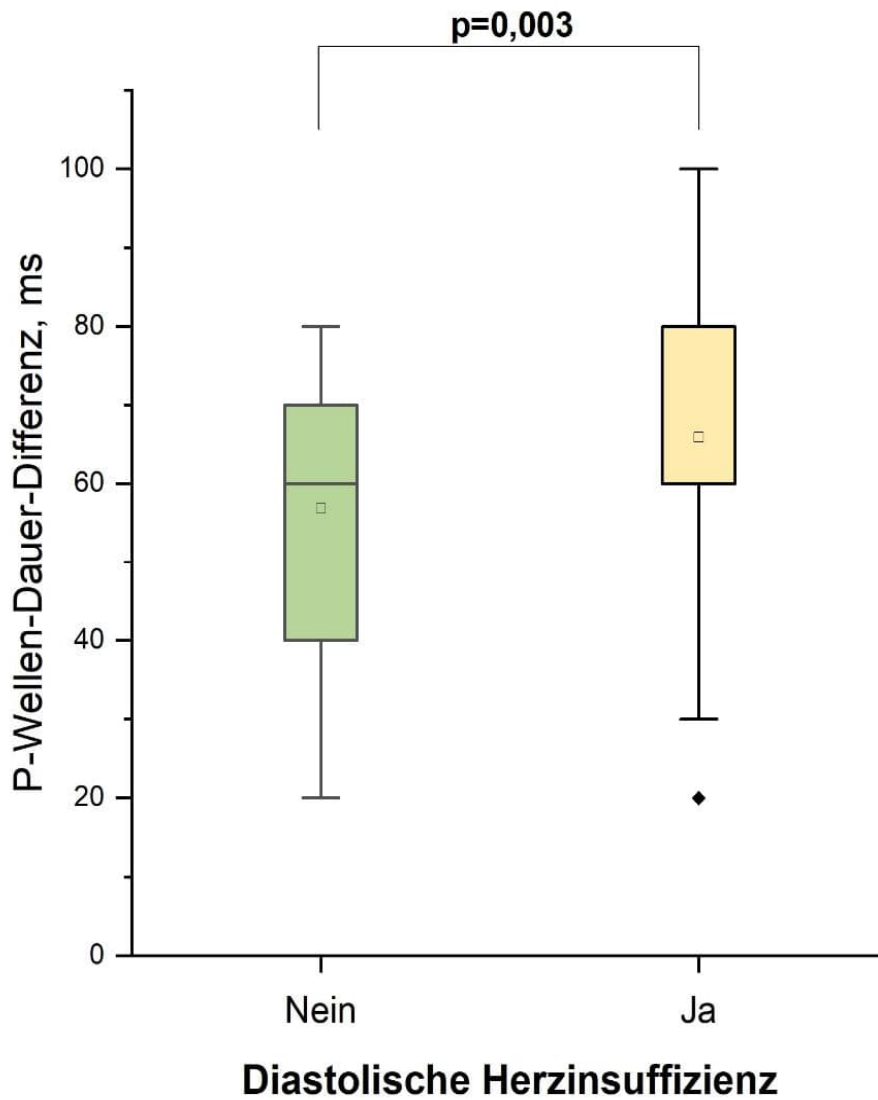


Abbildung 12: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung bei der P-Wellen-Dauer-Differenz zwischen den beiden Patientengruppen

	PWD (ms)		
	Diastolische Herzinsuffizienz		
	nein	ja	gesamt
Mittelwert	56,90	65,94	61,76
Standardabweichung	17,34	19,24	18,89
Perzentil 25	40,00	60,00	50,00
Median	60,00	60,00	60,00
Perzentil 75	70,00	80,00	80,00
Minimum	20	20	20
Maximum	80	120	120
Anzahl	87	101	188
Gültige Anzahl	87	101	188

Tabelle 10: Auswertung der P-Wellen-Dauer-Differenz zwischen den beiden Patientengruppen

4.1.3.1.2 P-Wellen-Amplitude

Im nächsten Schritt untersuchten wir, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Amplitude der P-Welle in den zugehörigen Ableitungen gab. Es ergab sich kein signifikanter Häufigkeitsunterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der maximalen Amplitude der P-Welle und der minimalen Amplitude der P- Welle in den zugehörigen Ableitungen (siehe Tabelle 12;13 und Abbildung 13; 14).

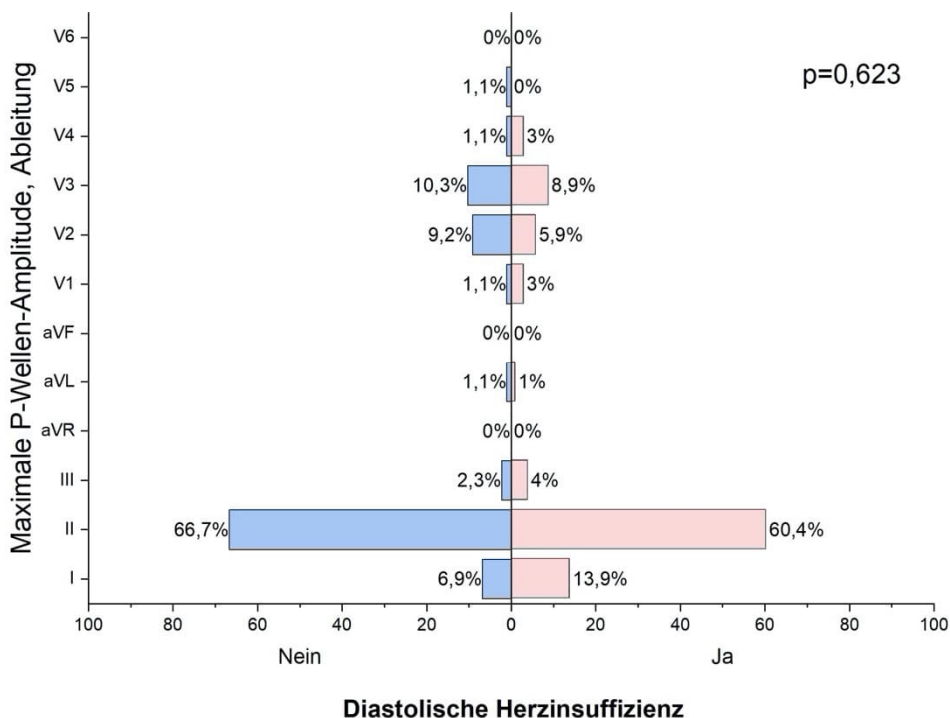


Abbildung 13: Maximale Amplitude der P-Welle in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.

			Diastolische Herzinsuffizienz		Gesamtsumme
			nein	ja	
Pampl (max/Abl)	I	Anzahl	6	14	20
		% in Pampl (max/Abl)	30,0 %	70,0 %	100,0 %
		% in DHI	6,9 %	13,9 %	10,6 %
	II	Anzahl	58	61	119
		% in Pampl (max/Abl)	48,7 %	51,3 %	100,0 %
		% in DHI	66,7 %	60,4 %	63,3 %
	III	Anzahl	2	4	6
		% in Pampl (max/Abl)	33,3 %	66,7 %	100,0 %
		% in DHI	2,3 %	4,0 %	3,2 %
	aVL	Anzahl	1	1	2
		% in Pampl (max/Abl)	50,0 %	50,0 %	100,0 %
		% in DHI	1,1 %	1,0 %	1,1 %
	V1	Anzahl	1	3	4
		% in Pampl (max/Abl)	25,0 %	75,0 %	100,0 %
		% in DHI	1,1 %	3,0 %	2,1 %
	V2	Anzahl	8	6	14
		% in Pampl (max/Abl)	57,1 %	42,9 %	100,0 %
		% in DHI	9,2 %	5,9 %	7,4 %
	V3	Anzahl	9	9	18
		% in Pampl (max/Abl)	50,0 %	50,0 %	100,0 %
		% in DHI	10,3 %	8,9 %	9,6 %
	V4	Anzahl	1	3	4
		% in Pampl (max/Abl)	25,0 %	75,0 %	100,0 %
		% in DHI	1,1 %	3,0 %	2,1 %
V5	Anzahl	1	0	1	
	% in Pampl (max/Abl)	100,0 %	0,0 %	100,0 %	
	% in DHI	1,1 %	0,0 %	0,5 %	
Gesamtsumme	Anzahl	87	101	188	
	% in Pampl (max/Abl)	46,3 %	53,7 %	100,0 %	
	% in DHI	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Tabelle 11: Maximale Amplitude der P-Welle in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	6,220	8	,623
Anzahl der gültigen Fälle	188		

Tabelle 12: Chi-Quadrat-Test der maximalen Amplitude der P-Wellen in den zugehörigen Ableitungen zwischen den beiden Patientengruppen

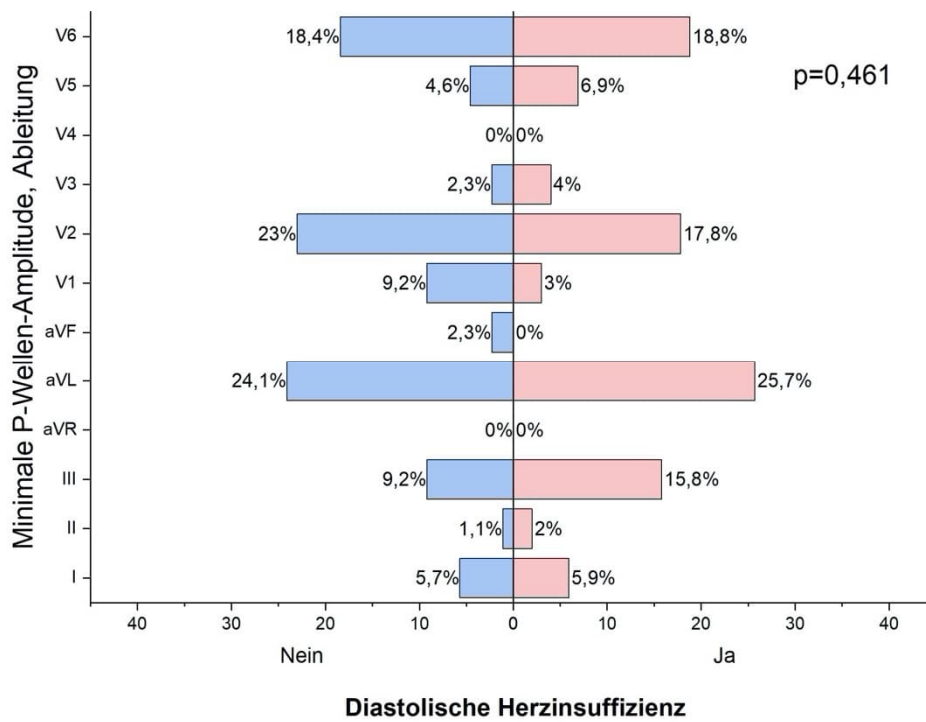


Abbildung 14: Minimale Amplitude der P-Welle in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.

			Diastolische Herzinsuffizienz		Gesamtsumme
			nein	ja	
Pampl (min/Abl)	I	Anzahl	5	6	11
		% in Pampl (min/Abl)	45,5 %	54,5 %	100,0 %
		% in DHI	5,7 %	5,9 %	5,9 %
	II	Anzahl	1	2	3
		% in Pampl (min/Abl)	33,3 %	66,7 %	100,0 %
		% in DHI	1,1 %	2,0 %	1,6 %
	III	Anzahl	8	16	24
		% in Pampl (min/Abl)	33,3 %	66,7 %	100,0 %
		% in DHI	9,2 %	15,8 %	12,8 %
	aVL	Anzahl	21	26	47
		% in Pampl (min/Abl)	44,7 %	55,3 %	100,0 %
		% in DHI	24,1 %	25,7 %	25,0 %
	aVF	Anzahl	2	0	2
		% in Pampl (min/Abl)	100,0 %	0,0 %	100,0 %
		% in DHI	2,3 %	0,0 %	1,1 %
	V1	Anzahl	8	3	11
		% in Pampl (min/Abl)	72,7 %	27,3 %	100,0 %
		% in DHI	9,2 %	3,0 %	5,9 %
	V2	Anzahl	20	18	38
		% in Pampl (min/Abl)	52,6 %	47,4 %	100,0 %
		% in DHI	23,0 %	17,8 %	20,2 %
	V3	Anzahl	2	4	6
		% in Pampl (min/Abl)	33,3 %	66,7 %	100,0 %
		% in DHI	2,3 %	4,0 %	3,2 %
V5	Anzahl	4	7	11	
	% in Pampl (min/Abl)	36,4 %	63,6 %	100,0 %	
	% in DHI	4,6 %	6,9 %	5,9 %	
V6	Anzahl	16	19	35	
	% in Pampl (min/Abl)	45,7 %	54,3 %	100,0 %	
	% in DHI	18,4 %	18,8 %	18,6 %	
Gesamtsumme		Anzahl	87	101	188
		% in Pampl (min/Abl)	46,3 %	53,7 %	100,0 %
		% in DHI	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 13: Minimale Amplitude der P-Welle in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	8,749	9	,461
Anzahl der gültigen Fälle	188		

Tabelle 14: Chi-Quadrat-Test bei minimaler Amplitude der P-Wellen in den zugehörigen Ableitungen zwischen den beiden Patientengruppen

Des Weiteren wurden die maximale und die minimale Amplitude der P-Welle sowie die Differenz der P-Wellen-Amplituden zwischen beiden Gruppen verglichen.

Zwischen den beiden Patientengruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der maximalen P-Wellen-Amplitude ($0,13 \pm 0,05$ vs. $0,12 \pm 0,03$ mV; $p=0,587$) (Tabelle 15 und Abbildung 15).

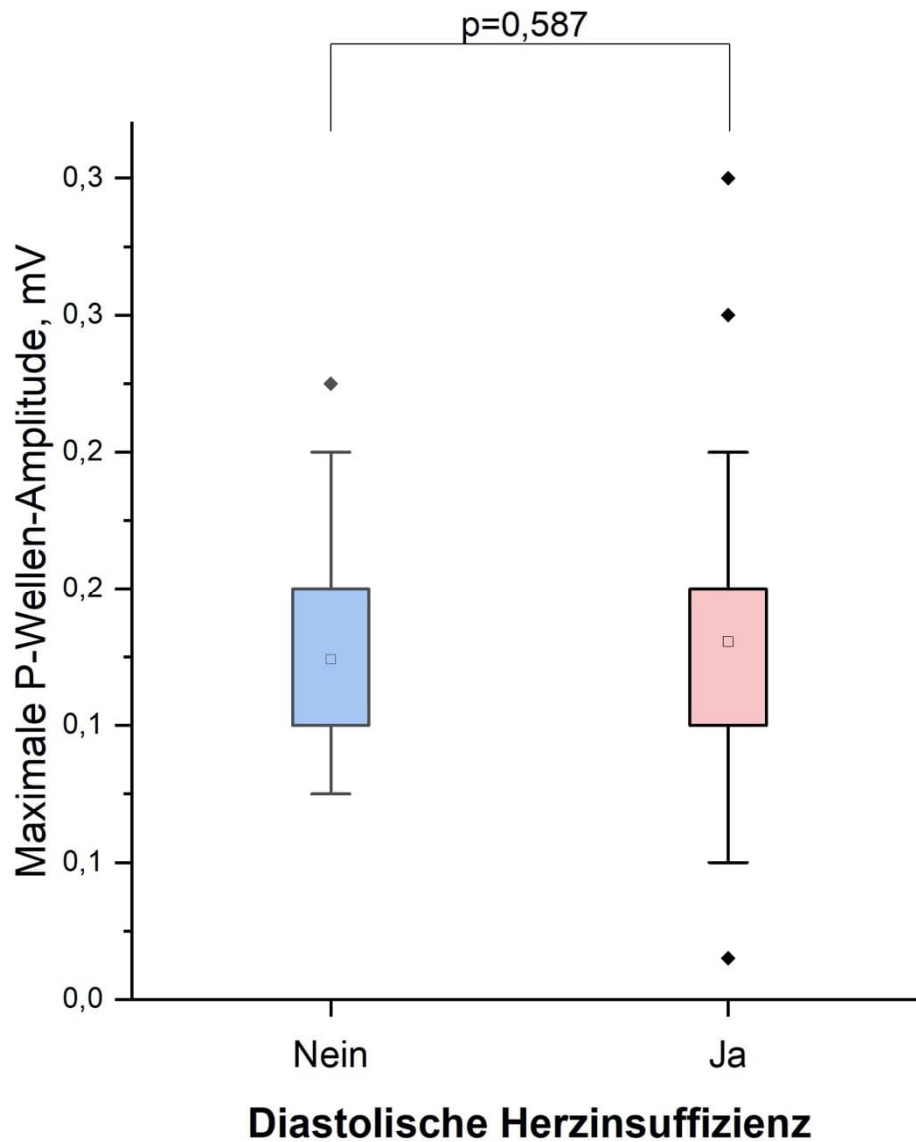


Abbildung 15: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung der maximalen Amplitude der P-Welle zwischen den beiden Patientengruppen

	maximales PampI (mV)		
	Diastolische Herzinsuffizienz		
	nein	ja	gesamt
Mittelwert	,12	,13	,13
Standardabweichung	,03	,05	,04
Perzentil 25	,10	,10	,10
Median	,10	,10	,10
Perzentil 75	,15	,15	,15
Minimum	,1	,0	,0
Maximum	,2	,3	,3
Anzahl	87	101	188
Gültige Anzahl	87	101	188

Tabelle 15: Auswertung bei der maximalen Amplitude der P-Welle zwischen den beiden Patientengruppen

Nach dem Mann-Whitney-U-Test wurde zwischen den beiden Patientengruppen hinsichtlich der minimalen P-Wellen-Amplitude ein signifikanter Unterschied festgestellt. Die minimale P-Wellen-Amplitude war in der Kontroll-Gruppe signifikant höher ($0,04 \pm 0,04$ mV vs. $0,04 \pm 0,03$) (siehe Tabelle 16 und Abbildung 16).

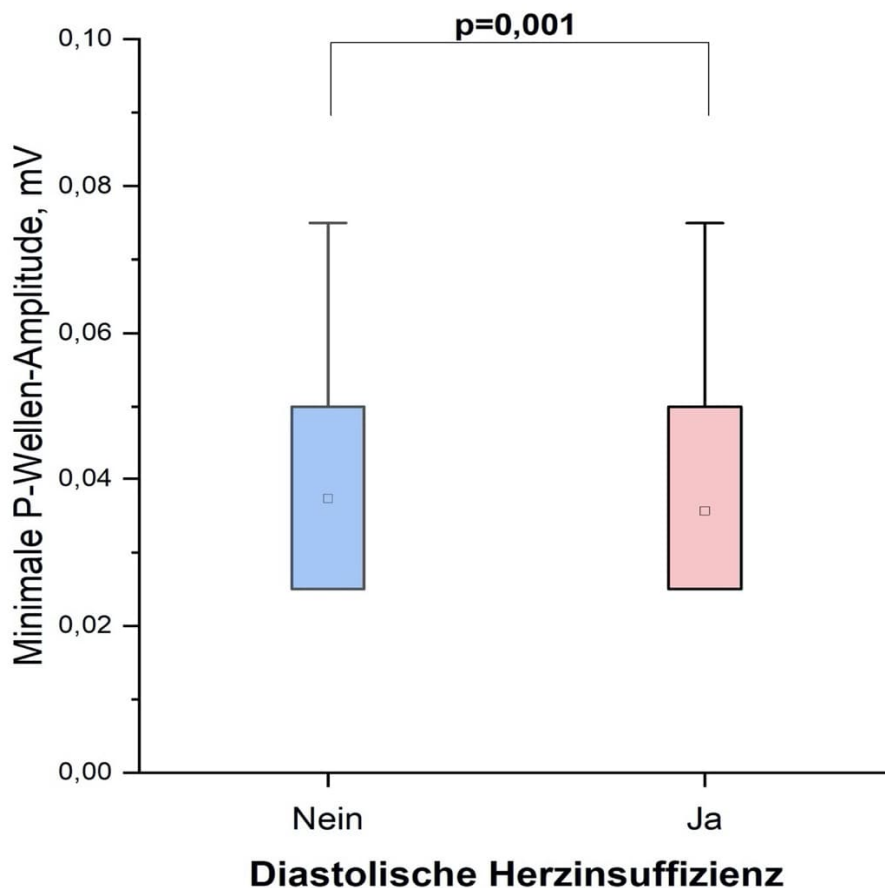


Abbildung 16: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung der minimalen Amplitude der P-Welle zwischen den beiden Patientengruppen

	minimales PampI (mV)		
	Diastolische Herzinsuffizienz		
	nein	ja	gesamt
Mittelwert	,04	,04	,04
Standardabweichung	,03	,04	,04
Perzentil 25	,03	,03	,03
Median	,05	,03	,05
Perzentil 75	,05	,05	,05
Minimum	-,200	-,050	-,200
Maximum	,075	,250	,250
Anzahl	87	101	188
Gültige Anzahl	87	101	188

Tabelle 16: Tabelle Auswertung der minimalen Amplitude der P-Welle zwischen den beiden Patientengruppen

Außerdem wurde die Dispersion der P-Wellen-Amplituden beider Testgruppen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test verglichen. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Patientengruppen; die P-Wellen-Amplitudendispersion war bei Patienten mit DHI größer ($0,11 \pm 0,08$ mV vs. $0,09 \pm 0,05$; $p=0,002$) (siehe Tabelle 17 und Abbildung 17).

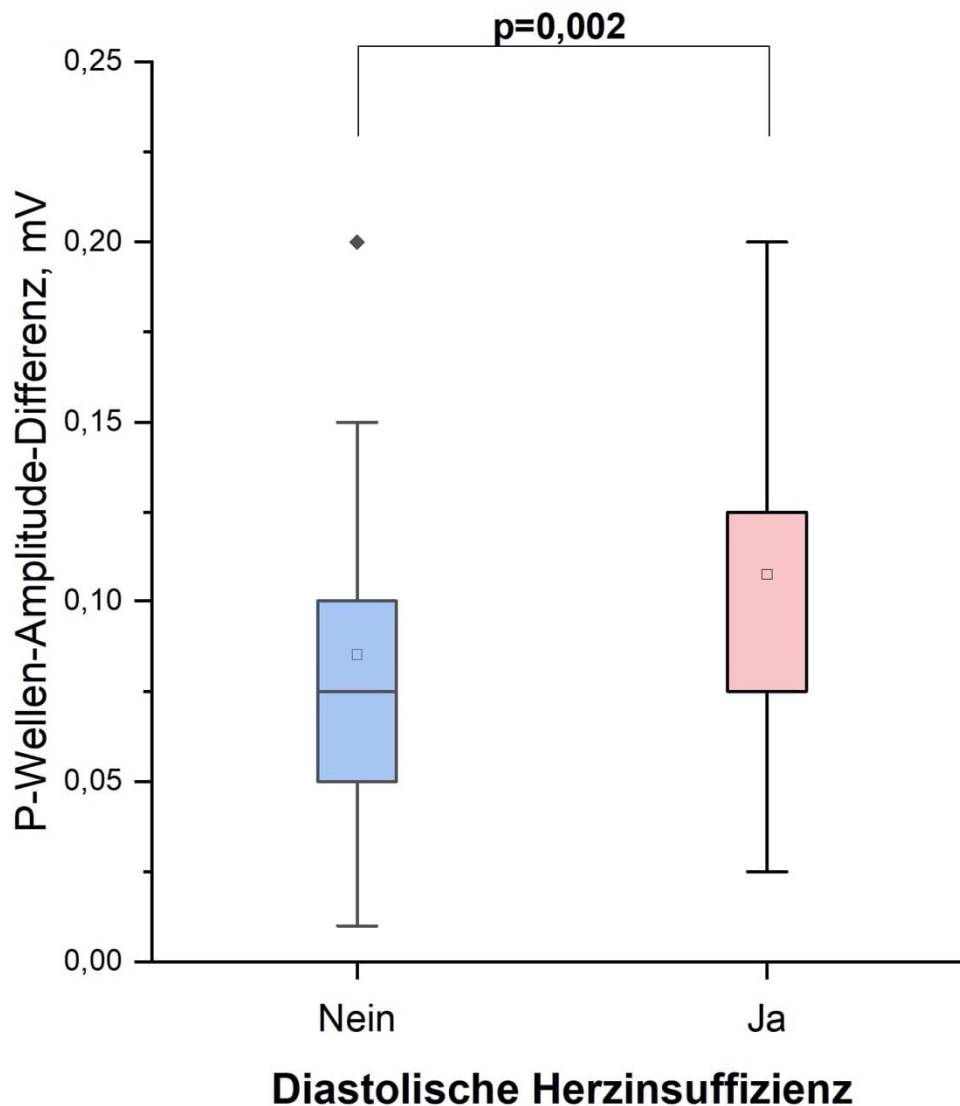


Abbildung 17: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung bei der P-Wellen-Amplituden-Differenz zwischen den beiden Patientengruppen

	PAMPLD (mV)		
	Diastolische Herzinsuffizienz		
	nein	ja	gesamt
Mittelwert	,09	,11	,10
Standardabweichung	,05	,08	,07
Perzentil 25	,05	,08	,05
Median	,08	,08	,08
Perzentil 75	,10	,13	,10
Minimum	,010	,025	,010
Maximum	,400	,750	,750
Anzahl	87	101	188
Gültige Anzahl	87	101	188

Tabelle 17: Auswertung der P-Wellen-Amplituden-Differenz zwischen den beiden Patientengruppen

4.1.3.2 PQ-Dauer

4.1.3.2.1 Maximale und minimale Dauer der PQ-Zeit sowie PQ-Zeit-Dispersion

Als nächstes wurden die maximale und minimale Dauer der PQ- Zeit und die PQ-Zeit-Dispersion zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der maximalen PQ-Zeit in den entsprechenden Ableitungen konnte nicht festgestellt werden ($p=0,116$, siehe Tabelle 19 und Abbildung 18). Es gab auch keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der minimalen PQ-Zeit in den zugehörigen Ableitungen ($p=0,615$, siehe Tabelle 21 und Abbildung 19).

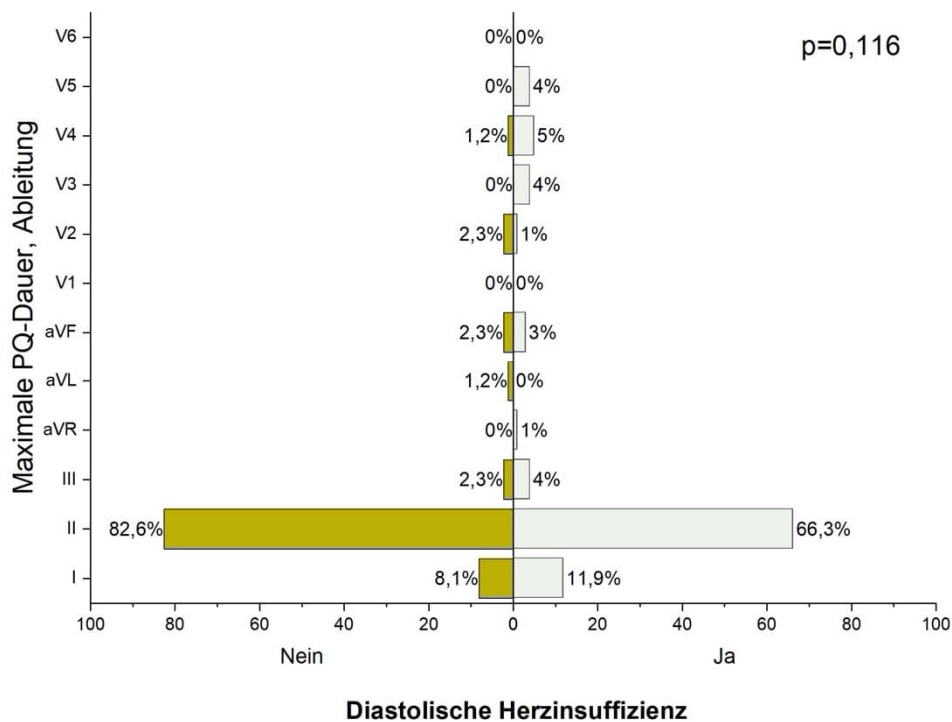


Abbildung 18: Maximale Dauer der PQ-Zeit in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.

			Diastolische Herzinsuffizienz		Gesamtsumme
			nein	ja	
PQ (max/Abl)	I	Anzahl	7	12	19
		% in PQ (max/Abl)	36,8 %	63,2 %	100,0 %
		% in DHI	8,0 %	11,9 %	10,2 %
	II	Anzahl	72	67	139
		% in PQ (max/Abl)	51,8 %	48,2 %	100,0 %
		% in DHI	82,6 %	66,3 %	73,8 %
	III	Anzahl	2	4	6
		% in PQ (max/Abl)	33,3 %	66,7 %	100,0 %
		% in DHI	2, %	4,0 %	3,2 %
	aVL	Anzahl	1	0	1
		% in PQ (max/Abl)	100,0 %	0,0 %	100,0 %
		% in DHI	1,1 %	0,0 %	0,5 %
	aVF	Anzahl	2	3	5
		% in PQ (max/Abl)	40,0 %	60,0 %	100,0 %
		% in DHI	2,4 %	3,0 %	2,7 %
	aVR	Anzahl	0	1	1
		% in PQ (max/Abl)	0,0 %	100,0 %	100,0 %
		% in DHI	0,0 %	1,0 %	0,5 %
	V2	Anzahl	2	1	3
% in PQ (max/Abl)		66,7 %	33,3 %	100,0 %	
% in DHI		2,4 %	1,0 %	1,6 %	
V3	Anzahl	0	4	4	
	% in PQ (max/Abl)	0,0 %	100,0 %	100,0 %	
	% in DHI	0,0 %	4,0 %	2,1 %	
V4	Anzahl	1	5	6	
	% in PQ (max/Abl)	16,7 %	83,3 %	100,0 %	
	% in DHI	1,1 %	5,0 %	3,2 %	
V5	Anzahl	0	4	4	
	% in PQ (max/Abl)	0,0 %	100,0 %	100,0 %	
	% in DHI	0,0 %	4,0 %	2,1 %	
Gesamtsumme	Anzahl	87	101	188	
	% in PQ (max/Abl)	46,3 %	53,7 %	100,0 %	
	% in DHI	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Tabelle 18: Maximale Dauer der PQ-Zeit in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	14,186	9	,116
Anzahl der gültigen Fälle	187		

Tabelle 19: Chi-Quadrat-Test bei maximaler Dauer der PQ-Zeit in den zugehörigen Ableitungen zwischen den beiden Patientengruppen

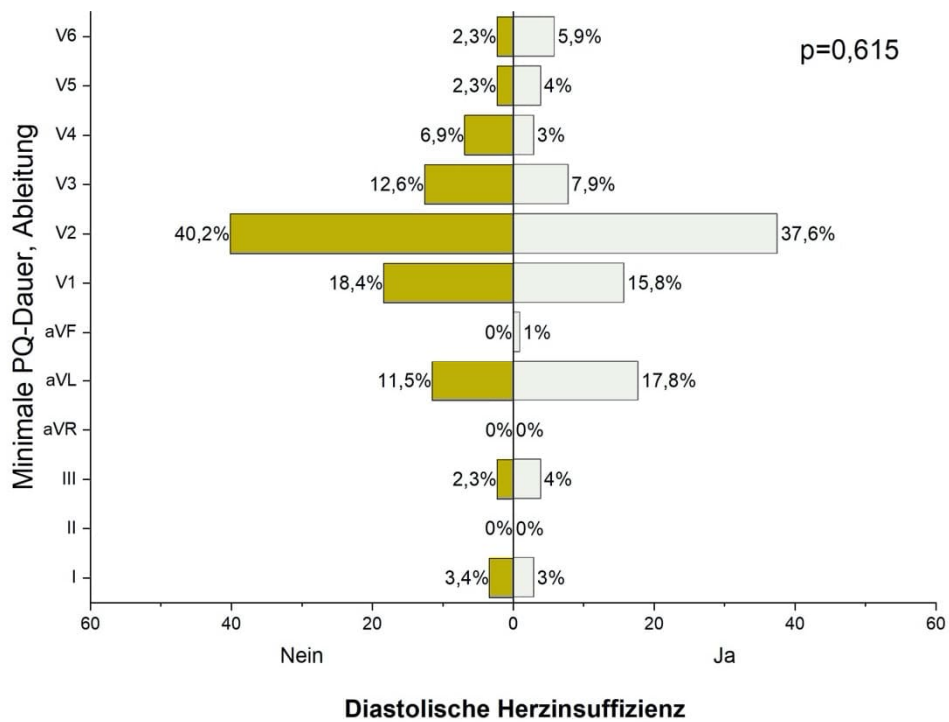


Abbildung 19: Minimale Dauer der PQ-Zeit in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.

			Diastolische Herzinsuffizienz		Gesamtsumme
			nein	ja	
PQ (min/Abl)	I	Anzahl	3	3	6
		% in PQ (min/Abl)	50,0 %	50,0 %	100,0 %
		% in DHI	3,4 %	3,0 %	3,2 %
	III	Anzahl	2	4	6
		% in PQ (min/Abl)	33,3 %	66,7 %	100,0 %
		% in DHI	2,3 %	4,0 %	3,2 %
	aVL	Anzahl	10	18	28
		% in PQ (min/Abl)	35,7 %	64,3 %	100,0 %
		% in DHI	11,5 %	17,8 %	14,9 %
	aVF	Anzahl	0	1	1
		% in PQ (min/Abl)	0,0 %	100,0 %	100,0 %
		% in DHI	0,0 %	1,0 %	0,5 %
	V1	Anzahl	16	16	32
		% in PQ (min/Abl)	50,0 %	50,0 %	100,0 %
		% in DHI	18,4 %	15,8 %	17,0 %
	V2	Anzahl	35	38	73
		% in PQ (min/Abl)	47,9 %	52,1 %	100,0 %
		% in DHI	40,2 %	37,6 %	38,8 %
V3	Anzahl	11	8	19	
	% in PQ (min/Abl)	57,9 %	42,1 %	100,0 %	
	% in DHI	12,6 %	7,9 %	10,1 %	
V4	Anzahl	6	3	9	
	% in PQ (min/Abl)	66,7 %	33,3 %	100,0 %	
	% in DHI	6,9 %	3,0 %	4,8 %	
V5	Anzahl	2	4	6	
	% in PQ (min/Abl)	33,3 %	66,7 %	100,0 %	
	% in DHI	2,3 %	4,0 %	3,2 %	
V6	Anzahl	2	6	8	
	% in PQ (min/Abl)	25,0 %	75,0 %	100,0 %	
	% in DHI	2,3 %	5,9 %	4,3 %	
Gesamtsumme		Anzahl	87	101	188
		% in PQ (min/Abl)	46,3 %	53,7 %	100,0 %
		% in DHI	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 20: Minimale Dauer der PQ-Zeit in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	7,213	9	,615
Anzahl der gültigen Fälle	188		

Tabelle 21: Chi-Quadrat-Test bei minimaler Dauer der PQ-Zeit in den zugehörigen Ableitungen zwischen den beiden Patientengruppen

Des Weiteren wurden der Mittelwert der maximalen und minimalen Dauer der PQ-Zeit sowie die PQ-Zeit-Dispersion zwischen beiden Gruppen verglichen.

Zwischen den beiden Patientengruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der maximalen ($184,26 \pm 26,05$ vs. $181,72 \pm 35,48$; $p=0,115$) und minimalen ($146,14 \pm 24$ vs. $147,14 \pm 37,34$; $p=0,907$) Dauer der PQ-Zeit (siehe Tabelle 22; 23 und Abbildung 20; 21).

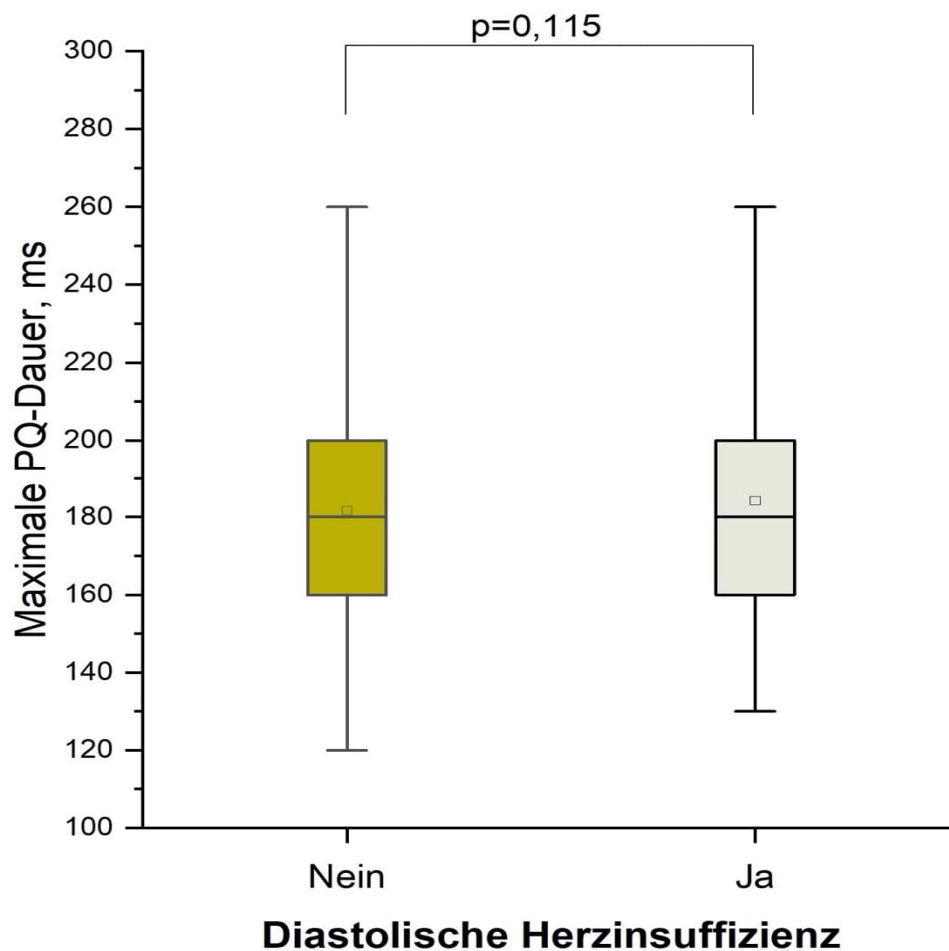


Abbildung 20: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung bei der maximalen Dauer der PQ-Zeit zwischen den beiden Patientengruppen

	maximale PQ-Zeit (ms)		
	Diastolische Herzinsuffizienz		
	nein	ja	gesamt
Mittelwert	181,72	184,26	183,09
Standardabweichung	35,48	26,05	30,71
Perzentil 25	160,00	160,00	160,00
Median	180,00	180,00	180,00
Perzentil 75	200,00	200,00	200,00
Minimum	120	130	120
Maximum	360	260	360
Anzahl	87	101	188
Gültige Anzahl	87	101	188

Tabelle 22: Auswertung der maximalen Dauer der PQ-Zeit zwischen den beiden Patientengruppen

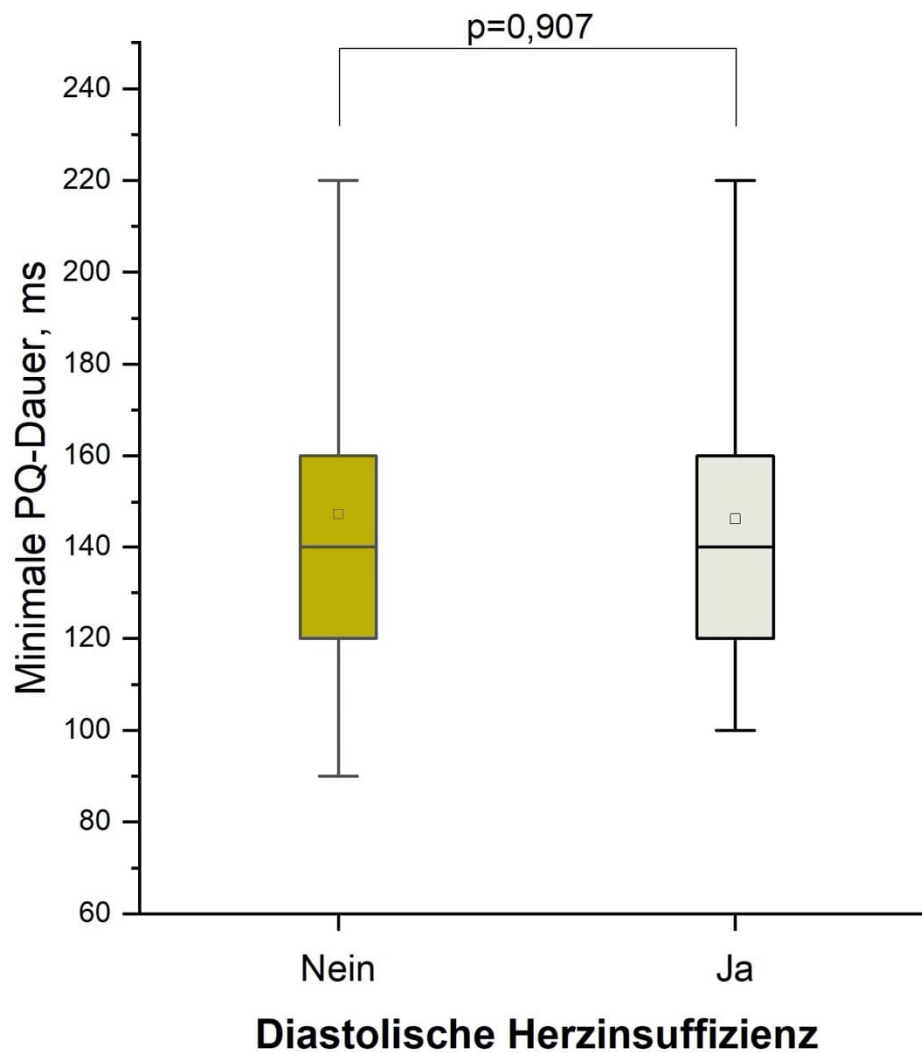


Abbildung 21: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung der minimalen Dauer der PQ-Zeit zwischen den beiden Patientengruppen

	minimale PQ-Zeit (ms)		
	Diastolische Herzinsuffizienz		
	nein	ja	gesamt
Mittelwert	147,14	146,14	146,60
Standardabweichung	37,34	24,00	30,81
Perzentil 25	120,00	120,00	120,00
Median	140,00	140,00	140,00
Perzentil 75	160,00	160,00	160,00
Minimum	11	100	11
Maximum	320	220	320
Anzahl	87	101	188
Gültige Anzahl	87	101	188

Tabelle 23: Auswertung der minimalen Dauer der PQ-Zeit zwischen den beiden Patientengruppen

Dagegen ergab die Berechnung der PQ-Zeit-Dispersion mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests einen signifikant erhöhten Wert für die Patienten mit DHI ($37,92 \pm 17,96$ ms vs. $32,3 \pm 13,95$; $p=0,039$) (siehe Tabelle 24 und Abbildung 22).

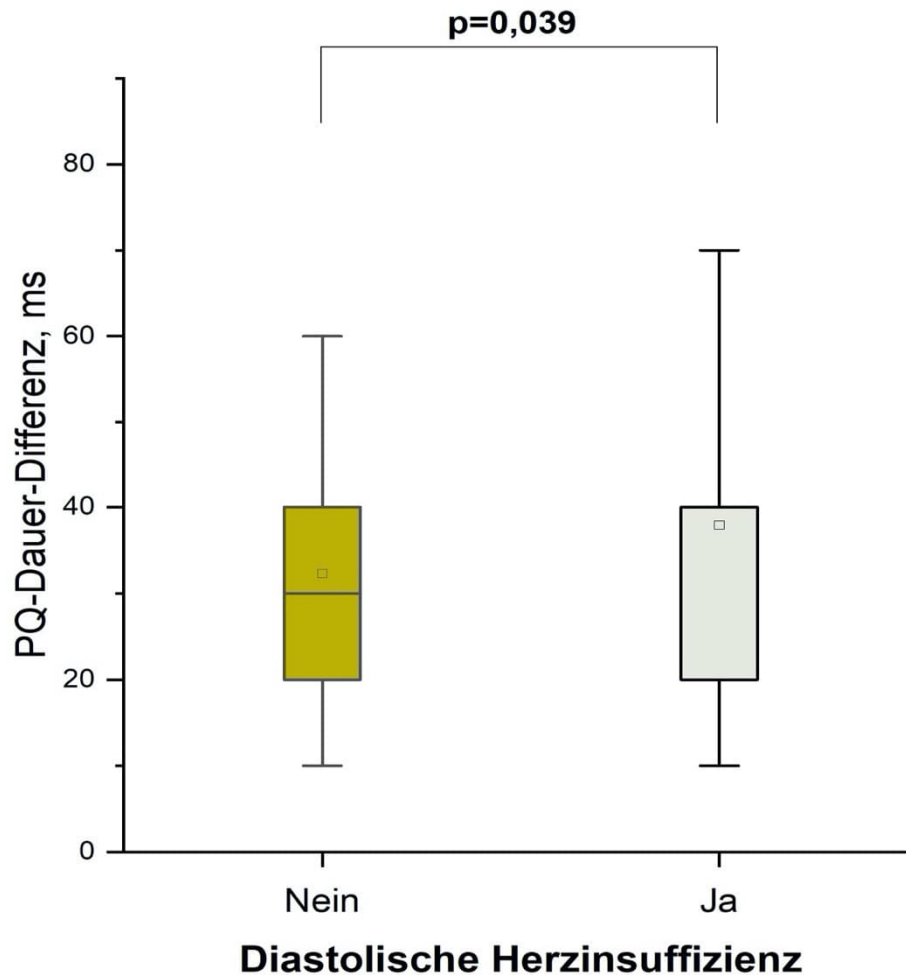


Abbildung 22: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung bei der PQ-Zeit-Differenz zwischen den beiden Patientengruppen

	PQD (ms)		
	Diastolische Herzinsuffizienz		
	nein	ja	gesamt
Mittelwert	32,30	37,92	35,32
Standardabweichung	13,95	17,96	16,43
Perzentil 25	20,00	20,00	20,00
Median	30,00	40,00	40,00
Perzentil 75	40,00	40,00	40,00
Minimum	10	10	10
Maximum	80	90	90
Anzahl	87	101	188
Gültige Anzahl	87	101	188

Tabelle 24: Auswertung der PQ-Zeit-Differenz zwischen den beiden Patientengruppen

4.1.4 Die Prädiktoren für die diastolische Herzinsuffizienz

Eine monovariablen Regressionsanalyse hat ergeben, dass sich die PQ-Dauer-Dispersion, die maximale P-Wellen-Dauer, die P-Wellen-Dauer-Dispersion und die P-Wellen-Amplitude-Dispersion als signifikante Prädiktoren für diastolische Herzinsuffizienz sein konnten (siehe Tabelle 25).

	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall Untere - Obere	p-Wert
Alter, Jahre	1,02	1,00 - 1,05	0,05
Männliches Geschlecht	0,74	0,41 - 1,32	0,31
BMI, kg/m ²	1,00	0,96 - 1,05	0,96
Arterielle Hypertonie	3,03	1,18 - 7,75	0,02
Diabetes mellitus Typ 2	1,21	0,52 - 2,78	0,66
Vorhofflimmern	0,82	0,42 - 1,62	0,57
Hyperlipoproteinämie	1,50	0,75 - 2,99	0,25
LVEF, %	1,01	0,95 - 1,07	0,78
RAAS- Inhibitoren	0,93	0,48 - 1,78	0,82
Aldosteronantagonisten	0,86	0,21 - 3,53	0,83
Natrium, mmol/l	1,042	0,95 - 1,15	0,40
Calcium, mmol/l	0,37	0,02 - 5,98	0,49
Kalium, mmol/l	1,48	0,80 - 2,76	0,22
Maximale P-Wellen-Dauer, ms	1,03	1,01 - 1,05	0,007
Minimale P-Wellen-Dauer, ms	0,98	0,96 - 1,00	0,07
P-Wellen-Dauer-Dispersion, ms	1,03	1,01 - 1,05	< 0,001
Maximale P-Wellen-Amplitude, mV	144,1	0,09 - 227085,04	0,19
P-Wellen-Amplitude-Differenz, mV	1160,89	1,76 - 768037,28	0,03
Maximale PQ-Dauer, ms	1,00	0,99 - 1,01	0,57
Minimale PQ-Dauer, ms	1,00	0,99 - 1,01	0,43
PQ-Dauer-Differenz, ms	1,02	1,00 - 1,04	0,02
BMI: Body-Mass-Index, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System			

Tabelle 25: Prädiktoren für DHI in monovariabler Regressionsanalyse

In der multivariablen Regressionsanalyse blieben sowohl arterielle Hypertonie als auch die P-Wellen-Dauer-Differenz als signifikante Prädiktoren für diastolische Herzinsuffizienz erhalten (siehe Tabelle 26).

	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall Untere - Obere	p-Wert
Arterielle Hypertonie	0,33	0,13 - 0,883	0,027
P-Wellen-Dauer-Dispersion, ms	1,03	1,01 - 1,05	0,001

Tabelle 26: Prädiktoren für DHI in multivariabler Regressionsanalyse

In Tabelle 27 ist die Vorhersage der EKG-Variablen für die diastolische Herzinsuffizienz mit einer ROC (Receiver operating characteristic) -Kurve dargestellt.

	Fläche unter der Kurve	95% Konfidenzintervall Untere - Obere	p-Wert
Maximale P-Wellen-Dauer	0,60	0,52 - 0,68	0,015
Minimale P-Wellen-Dauer	0,44	0,35 - 0,52	0,126
P-Wellen-Dauer-Dispersion	0,62	0,54 - 0,70	0,004
Maximale P-Wellen-Amplitude	0,53	0,45 - 0,61	0,486
Minimale P-Wellen-Amplitude	0,35	0,28 - 0,43	0,001
P-Wellen-Amplitude-Dispersion	0,63	0,55 - 0,71	0,002
Maximale PQ-Dauer	0,57	0,48 - 0,65	0,122
Minimale PQ-Dauer	0,49	0,41 - 0,57	0,811
PQ-Dauer-Dispersion	0,58	0,50 - 0,66	0,051

Tabelle 27: Ergebnisse der ROC-Kurve für die gemessenen EKG-Parameter

5. Diskussion

Die Diagnostik der diastolischen Funktion des Herzens ist komplex und bedarf oft eines multiplen Ansatzes von verschiedenen Verfahren (Westermann et al. 2006). Das EKG spielt hierbei in der klinischen Praxis derzeit eher eine untergeordnete Rolle; diesem einfachen und ubiquitär vorhandenen Untersuchungsmittel wird vielmehr eine differentialdiagnostische Bedeutung zum Ausschluss anderer Herzkrankheiten zugeschrieben. Auch in der Fachliteratur ist wenig bekannt zum Stellenwert des EKGs bei der Diagnose einer DHI. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Bedeutung des EKGs bei diesem Patientenkollektiv systematisch zu untersuchen.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden routinemäßig erhobene Patientendaten ausgewertet. Es wurden die folgenden statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz festgestellt:

- DHI-Patienten haben ein höheres Durchschnittsalter.
- DHI-Patienten leiden häufiger unter arterieller Hypertonie.
- DHI-Patienten haben im Durchschnitt eine niedrigere P-Wellen-Amplitude neben der verlängerten maximalen P-Wellen-Dauer im EKG
- Signifikant größere Dispersionen der P-Wellen-Amplitude, der P-Wellen-Dauer und der PQ-Zeit lassen sich bei DHI nachweisen.

Die DHI wurde in dieser Arbeit basierend auf einer invasiv während einer Herzkatheteruntersuchung gemessenen erhöhten LVEDP ≥ 15 mmHg definiert. Der LVEDP – als Ausdruck einer verringerten Compliance und erhöhten Steifigkeit des linken Ventrikels – gilt nach wie vor als der zentrale hämodynamische Parameter bei der DHI. Trotz beachtlicher technischer Fortschritte in der nicht-invasiven kardiologischen Diagnostik, wie z.B. Echokardiographie, kann dieser Parameter genau ausschließlich invasiv mittels eines Katheters im linken Ventrikel gemessen werden. Trotzdem ist die in unserer Arbeit benutzte Definition nur bedingt korrekt und weicht von der neuesten ESC-Empfehlung ab, die – neben der LVEDP-Erhöhung – auch den Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung bzw. erhöhter Spiegel der natriuretischen Peptide fordert (McDonagh et al. 2021).

In der vorliegenden Studie wurden routinemäßig erhobene Patientendaten retrospektiv ausgewertet. Informationen über die Ergebnisse aus der radiologischen oder Labordiagnostik waren nicht vollständig, so wurde z.B. auf eine routinemäßige Laboranalyse der natriuretischen Peptide aus Kostengründen verzichtet. Zudem war nicht bei allen Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses ein aktueller Echokardiographiebericht verfügbar, so dass hier die Echokardiographieparameter zwischen den beiden Gruppen nicht verglichen werden konnten. Insofern ist die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse mit Einschränkungen verbunden. Eine vollständigere Kombination von klinischen, Labor- und anderen Parametern könnte daher zu einer

höheren Genauigkeit beitragen und evtl. bisher nicht nachweisbare signifikante EKG-Veränderungen zu Tage fördern.

Die überwiegende Mehrzahl der in dieser Studie eingeschlossenen DHI-Patienten wiesen jedoch echokardiographisch – sofern die Echokardiographie periinterventionell dokumentiert war – zumindest eine relevante Myokardhypertrophie auf. In Anlehnung auch an die bereits publizierten Studien, die die LVEDP-Erhöhung als ein ausschließliches Kriterium für die Diagnose einer DHI festgelegt hatten (Westermann et al. 2006), wurde die LVEDP-Erhöhung ≥ 15 mmHg schließlich für die Zuteilung in die DHI-Kohorte in dieser Arbeit zugrunde gelegt.

5.1 Soziodemografische Charakteristika

In den von uns untersuchten Patientendaten fand sich ein signifikant höheres Durchschnittsalter bei Patienten mit DHI. Damit reproduzieren unsere Daten die Befunde mehrerer Studien, die ebenfalls zeigten, dass Patienten mit DHI nicht nur älter sind als Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz, sondern auch als Patienten ohne Herzinsuffizienz. Die Inzidenz und Prävalenz von DHI steigen mit dem Alter (Bursi et al. 2006, Ho et al. 2016 und Senni et al. 1998). Bezüglich des Geschlechts unterschieden sich die beiden Patientengruppen in unserer Studie nicht signifikant voneinander. Interessanterweise bestätigt der hohe Frauenanteil unter unseren DHI-Patienten frühere Befunde, wobei der Frauen unter DHI häufiger leiden als Männer (Benjamin et al. 2018, Goyal et al. 2017 und Harada et al. 2018).

Goyal et al. (2017) untersuchten 1.889.608 Hospitalisierungen aufgrund von DHI und zeigte, dass die Prävalenz von Krankenhausaufenthalten bei Frauen deutlich höher ist als bei Männern (64% gegenüber 36 %). Dies könnte im Wesentlichen darauf zurückzuführen sein, dass Nebenerkrankungen wie arterielle Hypertonie, Adipositas und Anämie, die potenzielle Risikofaktoren für HFpEF darstellen, bei Frauen deutlich häufiger vorkamen als bei Männern (Goyal et al. 2017).

Auch Harada et al. (2018) fanden einen hohen Frauenanteil in einer vergleichsweise kleinen Studie mit 733 DHF-Patienten, darunter 529 Frauen und 204 Männer, ausnahmslos stabile DHF-Patienten (New York Heart Association-Klassifikation (NYHA) II-III; Alter 80,9 \pm 9,0 Jahre), die aus ursprünglich 973 Patienten mit Verdacht auf eine kardiovaskuläre Erkrankung in das Krankenhaus eingeliefert oder überwiesen worden waren und sich zwischen Mai 2012 und April 2015 einer echokardiographischen Untersuchung unterzogen.

DHI ist die häufigste Form der Herzinsuffizienz bei Frauen und mit ungünstigen klinischen Ergebnissen verbunden. DHI hat bei Frauen eine spezifische Pathophysiologie, die mit bestimmten Begleiterkrankungen und einem spezifischen kardiovaskulären Remodeling zusammenhängt (Tadic et al. 2019). So beschrieben Beale et al. (2019), dass Frauen mit HFpEF eine schlechtere diastolische Reserve mit höheren echokardiographischen und invasiven

Messungen des linksventrikulären Füllungsdrucks bei Belastung aufweisen, begleitet von einer geringeren systemischen und pulmonal-arteriellen Compliance und einer schlechteren peripheren Sauerstoffkinetik.

Obwohl Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern für ein besonderes phänotypisches Profil bei Frauen mit DHI verantwortlich sein könnten (Tadic et al. 2019), ließen die Mehrzahl der verfügbaren Studien zum Outcome oder zur Behandlung von DHI-Patienten die Unterschiede zwischen den Geschlechtern unberücksichtigt. Daher sind Langzeitstudien mit geschlechtsspezifischen Ergebnissen als primäre Outcomevariable dringend erforderlich, wie u.a. Tadic et al. (2019) forderten.

5.2 Vergleich der Komorbiditäten zwischen beiden Patientengruppen

In der vorliegenden Stichprobe wiesen DHI-Patienten signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie auf als Patienten ohne Herzinsuffizienz.

Unter den epidemiologisch gesicherten Begleiterkrankungen mit hoher Prävalenz bei DHI gilt insbesondere die arterielle Hypertonie vor Adipositas, Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, koronarer Herzkrankheit und Vorhofflimmern als die häufigste Komorbidität (Shah et al. 2012), die bei etwa 75 % der DHI-Patienten diagnostiziert wird. Dies wird von den Ergebnissen der vorliegenden Studie gestützt. Obwohl die verfügbare Evidenz zum Einfluss einer Blutdruckkontrolle auf die Ergebnisse bei hypertensiven Patienten mit DHI (z.B. Tsujimoto et al. 2018) bisher begrenzt ist, wird die Kontrolle des Blutdrucks weithin als zentral für die Prävention und klinische Versorgung von DHI angesehen (Kasiakogias et al. 2021).

Eine Reihe von Studien zeigte zudem eine höhere Prävalenz von Endothelfunktionsstörungen bei DHI im Vergleich zu Kontrollpersonen (Lam et al. 2012 und Akiyama et al. 2012). Interessanterweise hatten Borlaug et al. (2010) zuvor bereits eine endotheliale Dysfunktion sowohl bei DHI-Patienten als auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie beobachtet. Unsere Daten belegen in Einklang mit diesen bisher durchgeführten Studien, dass die arterielle Hypertonie eng mit der DHI korreliert ist. Unsere Schlussfolgerung für die Praxis: Wenn die Diagnose einer arteriellen Hypertonie gestellt wird, sollte daher auch die Diagnose einer DHI bei Patienten mit entsprechender Symptomatik, wie z.B. Belastungsdyspnoe, ausgeschlossen oder der Krankheitsverlauf der arteriellen Hypertonie genauer überwacht werden.

In der vorliegenden Stichprobe unterschied sich dagegen der Anteil der Patienten mit Hyperlipoproteinämie (HLP) und Vorhofflimmern (VHF) nicht signifikant zwischen den beiden Patientengruppen. In der kürzlich von Deichl et al. (2022) publizierten Arbeit zu Komorbiditäten bei DHI-Patienten wurde die Hyperlipoproteinämie als potenzielle Risikofaktor – unseren Daten zufolge zu Recht – nicht einmal genannt; wohingegen Vorhofflimmern – ebenfalls zu Recht – als die wichtigste Begleiterkrankung fokussiert wurde (Deichl et al. 2022). Epidemiologischen Studien zufolge besteht ein erheblicher Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und DHI:

Vorhofflimmern ist einer der wichtigsten Prädiktoren für die Entwicklung der DHI, und auch umgekehrt entwickeln die meisten Menschen mit DHF ein Vorhofflimmern, wenn die Rhythmusstörung nicht bereits vorhanden ist (Zakeri et al. 2013). Beide Erkrankungen sind mit einer progressiven linksatrialen Myopathie verbunden, die durch das Vorhandensein gemeinsamer kardiovaskulärer Risikofaktoren bedingt ist (Kotecha et al. 2016). Die Parallelität von Vorhofflimmern und DHI wird in der klinischen Praxis häufig unterschätzt, vermutlich weil unerkanntes Vorhofflimmern Jahre vor der Diagnose auftritt und die Patienten unter Belastungsdyspnoe leiden, bevor die Ärzte das Vorliegen einer Herzinsuffizienz feststellen (Werhahn et al. 2022). Möglicherweise liegt hier auch der wichtigste Grund, warum wir in unserer Teilstichprobe der DHI-Patienten vergleichsweise wenig Fälle von Vorhofflimmern beobachteten.

Mit Ausnahme von Diuretika gab es keine statistisch relevanten Unterschiede in der Medikation zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Tatsächlich weisen viele DHI-Patienten arterielle Hypertonie und Zeichen einer klinischen Überwässerung auf, was die höhere Inzidenz der Diuretika-Einnahme bei den DHI-Patienten erklären kann.

5.3 Dauer der P-Welle und Dispersion der P-Wellen-Dauer

Die Untersuchung der EKG-basierten Parameter der atrialen Funktion (P-Welle) bzw. der atrioventrikulären Überleitung (PQ-Zeit) wurde ausgewählt, da die Dilatation des linken Atriums oft in der Routine-Echokardiographie mit einer diastolischen Dysfunktion assoziiert ist. Pathophysiologisch führt die reduzierte linksventrikuläre Compliance und erhöhte Steifigkeit der Ventrikelwand, z.B. auf dem Boden einer ausgeprägten Myokardhypertrophie, zur gesteigerten Volumenbelastung der Vorhöfe und folgerichtig zur Vorhofdilatation im weiteren Verlauf.

Unsere Daten zeigen für Patienten mit erhöhtem LVEDP eine signifikant längere P-Wellen-Dauer sowie eine signifikant größere Dispersion der P-Wellen-Dauer. Damit reproduzieren unsere Befunde die von Van Ommen et al. (2021), die ebenfalls nachwies, dass Patienten mit diastolischer Dysfunktion (DD) bzw. HFpEF sowohl eine signifikant längere P-Wellen-Dauer als auch eine signifikant größere Dispersion der P-Wellen-Dauer haben.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die P-Wellen-Dauer und die P-Wellen-Dispersion charakteristisch für die DHI sind, so dass ihnen deshalb eine besondere diagnostische Bedeutung zukommt. Dies entspricht auch den Ergebnissen von Taha et al. (2016) und Tsai et al. (2013), die einen besonderen Stellenwert der P-Wellen-Dauer zur EKG-basierten Diagnostik einer DHI konstatierten. Allerdings basierte die Diagnose einer DHI bei den o.a. Studien auf echokardiographischen Parametern; eine systematische Korrelation zwischen LVEDP und EKG-Parametern wurde in den beiden publizierten Studien nicht untersucht. Taha et al. (2016) zeigten, dass Patienten mit beginnender DHI eine signifikant größere P-Wellen-Dispersion aufweisen, und legten in ihrer Validierungsstudie einen Cut-off-Wert von etwa 0,045 ms mit der

höchsten Sensitivität (Sensitivität 98%, Spezifität 64%) fest. Und auch Namdar et al. (2013) fanden in ihrer retrospektiven Studie mit 172 Probanden (89 Patienten mit beginnender DHI und eine 83 Personen umfassende Kontrollgruppe mit normaler diastolischer Funktion), dass die P-Wellen-Dispersion bei Patienten mit beginnender DHI signifikant länger ist als in der in dieser Hinsicht gesunden Kontrollgruppe. Außerdem sahen Namdar et al. in der ausgeprägten P-Wellen-Dispersion bei Patienten mit DHI einen Zusammenhang mit Remodeling-Prozessen des linken Vorhofs, die als Risikofaktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern diskutiert wurden. Der Nutzen der P-Wellen-Dispersion als Prädiktor für Vorhofflimmern ist jedoch nach wie vor umstritten; die hohe Variabilität der P-Wellen-Parameter bei gesunden Personen und deren Überschneidung mit denen von Patienten mit erhöhtem Risiko für Vorhofflimmern spricht für eine niedrige Sensitivität und Spezifität (Nussinovitch et al. 2012).

5.4 Amplitude der P-Welle und P-Wellen-Amplitudendispersion

Unseren Daten zufolge zeigen DHI-Patienten eine signifikant niedrigere minimale P-Wellen-Amplitude und gleichzeitig eine signifikant größere Dispersion der P-Wellen-Amplitude als Patienten ohne DHI. Offensichtlich kann nicht nur die P-Wellen-Dauer bzw. -Dispersion, sondern auch eine P-Wellen-Amplitude bzw. -Dispersion als relevantes EKG-Zeichen bei DHI gewertet werden.

Bereits Namdar et al. (2013) hatten beschrieben, dass DD-Patienten Grad 1 und Grad 2 im Vergleich zu in dieser Hinsicht gesunden Patienten ($0,11 \pm 0,04$ mV) zwar keinen signifikanten Unterschied zeigen, aber bei zunehmender LV-Dysfunktion oder bei beginnender Herzinsuffizienz niedrigere (aber nicht relevant niedrigere) P-Wellen-Amplituden haben (Namdar et al. 2013). Anders als in unserer Studie hatten Namdar et al. nur Patienten bis zu einer DD zweiten Grades eingeschlossen; Patienten mit einer DD dritten Grades waren ausgeschlossen. Interessanterweise nahm die P-Wellen-Amplitude bereits bei DD zweiten Grades ($0,08 \pm 0,03$ mV) ab. In unserer Studie wurden dagegen Patienten mit DHI mit Patienten ohne DHI verglichen. Wenn wir dennoch unsere Ergebnisse und die von Namdar et al. zusammen interpretieren dürfen, legt dies nahe, dass eine signifikant niedrige P-Wellen-Amplitude ein DHI bereits im Stadium einer schweren DD ankündigen kann.

Kürzlich hatten auch Hayiroglu et al. (2020) die Amplitude der P-Welle bei DD-Patienten untersucht und stellten insbesondere die P-Wellen-Amplitude in der Ableitung V1 als eine besonders starke prädiktive Variable für das generelle Vorhandensein einer DHI heraus. In diesem retrospektiv untersuchten Kollektiv aus 204 Patienten ohne KHK oder andere schwerwiegende kardiale Pathologien zeigte dieser Parameter bei einem Cut-off-Wert von $\geq 0,102$ mV eine Sensitivität von 67%, eine Spezifität von 60 % und eine AUC von 0,69, bei einer Prävalenz von DD von 42 % in dieser Population (Hayiroglu et al. 2020).

Trotz dieser bedeutsamen Hinweise erbrachte auch eine erweiterte Literaturrecherche keine weiteren Studien speziell zur P-Wellen-Amplituden-Differenz. Entsprechend wertvoll sind die von uns hier vorgelegten Daten, die signifikante Zusammenhänge mit einer DHI belegen. Unseren Erkenntnissen zufolge birgt die P-Wellen-Amplituden-Differenz das Potenzial für eine zukünftig verbesserte Diagnostik.

DHI ist eine multifaktorielle Erkrankung mit einem erhöhten Vorhofflimmern-Risiko. Der enge Zusammenhang zwischen DHI und Vorhofflimmern wurde mit gemeinsamen Risikofaktoren wie fortgeschrittenes Alter, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie erklärt (Andrade et al. 2014). Aufgrund dieses engen Zusammenhangs zwischen Vorhofflimmern und DHI ist es daher sinnvoll, die mit der Entwicklung von Vorhofflimmern assoziierten EKG-Parameter für die Beurteilung von DHI-Patienten heranzuziehen; wie erwartet hat sich dies hier für die P-Wellen-Amplitudendifferenz in unseren Daten bestätigt. Ein wichtiger Grund für die Einbeziehung der P-Wellen-Amplitude in unsere Studie war, dass die P-Wellen-Amplitude stark mit der Entwicklung von Vorhofflimmern verbunden ist (Alexander et al. 2017).

5.5 PQ-Zeit sowie PQ-Zeit-Dispersion

Die DHI-Patienten unserer Stichprobe hatten eine signifikant größere PQ-Zeit-Dispersion als Patienten ohne Herzinsuffizienz, vgl. Kapitel 3.1.3.3.

Namdar et al. (2013) hatten bereits gezeigt, dass die Dauer der PQ-Zeit bei Patienten mit schwerer DD bzw. beginnender DHI im Vergleich zu Patienten ohne DD signifikant länger ist (169±28 und 171±38 vs. 153±22, $p < 0,005$). Dasselbe galt übrigens auch für die P-Wellendauer, was in erster Linie auf die Veränderungen der PQ-Zeit zurückzuführen ist, da die P_{end} -Q-Zeit nicht signifikant unterschiedlich war. In der Literatur finden sich zudem Belege für eine signifikant längere PQ-Zeit bei Patienten mit schwerer DD bzw. beginnender DHI bei Wilcox et al. (2011).

Erwähnenswert ist, dass die Dauer der PQ-Zeit bei den oben erwähnten Studien einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit beginnender DHI und ohne HF darstellt, obwohl die vorliegenden Daten aus unseren Studien keine signifikanten Unterschiede in der Dauer der PQ-Zeit zeigen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass sowohl in der Kontroll- als auch in der Verumgruppe mehrere Patienten mit AV-Block I° ($PQ > 200$ ms) eingeschlossen waren. Die in der Kontrollgruppe eingeschlossenen Patienten mit AV-Block I° wiesen eine durchschnittlich lange PQ-Zeit auf (Kontrollgruppe 244 ms und Verumgruppe 229 ms).

Auch hier gilt: Obwohl sich die PQ-Zeit-Differenz bei Patienten mit und ohne DHI signifikant voneinander unterscheidet, finden sich in der Fachliteratur keine weiteren einschlägigen Studien, so dass auch hier ein möglicherweise wertvoller Parameter bisher unbeachtet blieb. Die

hier vorgestellten Daten belegen einen signifikanten Zusammenhang mit DHI, so dass unseren Erkenntnissen zufolge auch die PQ-Zeit-Differenz das Potenzial für eine verbesserte Diagnostik in der Praxis birgt.

Zudem war die PQ-Zeit für die Erkennung einer DD doppelt so sensitiv wie das indexierte linke Vorhofvolumen, was die Spekulation nahelegt, dass sich hier Veränderungen der PQ-Zeit-Dauer als Ausdruck linksatrialer Umbauprozesse möglicherweise früher und empfindlicher manifestieren und detektiert werden können (Namdar et al. 2013).

Die Analyse mittels Regression ergab, dass die arterielle Hypertonie, die maximale P-Wellen-Dauer, die P-Wellen-Dauer-Dispersion und die P-Wellen-Amplitude-Dispersion als signifikante Prädiktoren für das Auftreten von diastolischer Herzinsuffizienz identifiziert wurden. In der multivariablen Regressionsanalyse behielten sowohl arterielle Hypertonie als auch die Differenz in der P-Wellen-Dauer ihre signifikante Vorhersagekraft für das Vorkommen von diastolischer Herzinsuffizienz bei (siehe Tabelle 25). Zur Validierung dieses Modells zur Vorhersage von diastolischer Herzinsuffizienz anhand der zuvor signifikant geprüften EKG-Variablen wurde Tabelle 26 verwendet, wobei die ROC-Kurve als Evaluationsmethode diente. Selbst bei der Durchführung der Studie in einem einzelnen Zentrum ist die Aussagekraft der Arbeit aufgrund der begrenzten Anzahl der untersuchten Patienten begrenzt. Um diese Ergebnisse zu bestätigen und geeignete Cut-off Values zu finden, sind in der Zukunft multizentrische Studien mit einer größeren Anzahl von Patienten erforderlich.

6. Literaturverzeichnis

- Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Konishi M, Suzuki H, Nozaki T, Ohba K, Matsubara J, Maeda H, Horibata Y, Sakamoto K, Sugamura K, Yamamuro M, Sumida H, Kaikita K, Iwashita S, Matsui K, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1778– 1786.
- Alexander B, Haseeb S, van Rooy H, Tse G, Hopman W, Martinez-Selles M, de Luna AB, Çinier G, Baranchuk A. Reduced P-wave Voltage in Lead I is Associated with Development of Atrial Fibrillation in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atr Fibrillation*. 2017 Dec 31;10(4):1657.
- Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014 Apr 25;114(9):1453-68.
- Beale AL, Nanayakkara S, Segan L, Mariani JA, Maeder MT, van Empel V, Vizi D, Evans S, Lam CSP, Kaye DM. Sex Differences in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Pathophysiology: A Detailed Invasive Hemodynamic and Echocardiographic Analysis. *JACC Heart Fail*. 2019 Mar; 7(3):239-249.
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12): e67-e492.
- Brecht, A.; Stangl, V.; Knebel, F. Diastolische Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe*, 2015; 9(4), 315–328.
- Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*. 2006 Nov 8;296(18):2209-16.
- Deichl A, Wachter R, Edelmann F. Comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz*. 2022 Aug;47(4):301-307.
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e.V. (Hrsg.). *Deutscher Herzbericht 2020*, Frankfurt am Main, 2020, S.105.
- Gassanov, N., Le, M. T., Caglayan, E., Hellmich, M., Erdmann, E., & Er, F. (2019). Novel ECG-based scoring tool for prediction of takotsubo syndrome. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*, 108(2), 222.
- Gassanov, N., Mutallimov, M., Caglayan, E., Erdmann, E., & Er, F. (2022). ECG as a risk stratification tool in patients with wearable cardioverter-defibrillator. *Journal of cardiology*, 80(6), 573–577.
- Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, Cushman M, Polak J, Gardin JM, Gersh BJ, Aurigemma GP, Manolio TA. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002; 137: 631–639

- Goyal P, Paul T, Almarzooq ZI, Peterson JC, Krishnan U, Swaminathan RV, Feldman DN, Wells MT, Karas MG, Sobol I, Maurer MS, Horn EM, Kim LK. Sex- and Race-Related Differences in Characteristics and Outcomes of Hospitalizations for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017 Mar 29;6(4): e003330.
- Harada, E.; Mizuno, Y.; Kugimiya, F.; Shono, M.; Maeda, H.; Yano, N.; Yasue, H. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction reflected by B-type natriuretic peptide level. *Am. J. Med. Sci.* 2018, 356, 335–343.
- Hasenfuss G, Hermann HP, Pieske B. Dyspnoe bei normaler systolischer Funktion [Dyspnea and normal systolic function]. *Herz.* 2004 Sep;29(6):602-8.
- Hayırođlu Mİ, Çınar T, Çiçek V, Asal S, Kılıç Ş, Keser N, Uzun M, Orhan AL. A simple formula to predict echocardiographic diastolic dysfunction-electrocardiographic diastolic index. *Herz.* 2021 Sep;46(Suppl 2):159-165.
- Hirt MN, Muttardi A, Helms TM, van den Bussche H, Eschenhagen T. General practitioners' adherence to chronic heart failure guidelines regarding medication: the GP-HF study. *Clin Res Cardiol.* 2016 May;105(5):441-50.
- Ho, J. E. et al. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction: the International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ. Heart Fail.* 9, e003116 (2016).
Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, Bartz TM, Santhakrishnan R, Lee DS, Chan C, Liu K, Blaha MJ, Hillege HL, van der Harst P, van Gilst WH, Kop WJ, Gansevoort RT, Vasani RS, Gardin JM, Levy D, Gottdiener JS, de Boer RA, Larson MG. Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail.* 2016 Jun;9(6):10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003116 e003116.
- Kasiakogias A, Rosei EA, Camafort M, Ehret G, Faconti L, Ferreira JP, Brguljan J, Januszewicz A, Kahan T, Manolis A, Tsioufis K, Weber T, von Lueder TG, Smiseth OA, Wachtell K, Kjeldsen SE, Zannad F, Mancia G, Kreutz R. Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: position paper by the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2021 Aug 1; 39(8):1522-1545.
- Katz AM, Zile MR. New molecular mechanism in diastolic heart failure (editorial). *Circulation* 2006; 113: 1922–1925.
- Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Nov 15;68(20):2217-2228.
- Lam CS, Brutsaert DL. Endothelial dysfunction: a pathophysiologic factor in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1787– 1789.
- Maeder MT, Rickli H. Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Auswurfraction [Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. *Praxis (Bern 1994).* 2013 Oct 16;102(21):1299-307.
- Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca HP, Kaye DM. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Sep 7;56(11):855-63.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilarde M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.

- Meinertz T, Hamm C, Papoutsis K, Fleck E, Bestehorn K, Bestehorn M, Cremer J, Beckmann A, Diegeler A, Stiller B, Grabitz R, Schmaltz AA, Guha M, Ritter P, Veith C, Tewes C, Meyer R (2016) Deutscher Herzbericht 2015 - 27. Bericht/ Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland. Deutsche Herzstiftung e. V., Frankfurt a.M.
- Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014 Dec 21;35(48):3452-62.
- Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015 Mar;8(2):295-303.
- Namdar M, Biaggi P, Stähli B, Büttler B, Casado-Arroyo R, Ricciardi D, Rodríguez-Mañero M, Steffel J, Hürlimann D, Schmied C, de Asmundis C, Chierchia GB, Sarkozy A, Lüscher TF, Jenni R, Duru F, Paulus WJ, Brugada P. A novel electrocardiographic index for the diagnosis of diastolic dysfunction. *PLoS One*. 2013 Nov 5;8(11): e79152.
- Nussinovitch U. Meta-analysis of p-wave dispersion values in healthy individuals: the influence of clinical characteristics. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012 Jan;17(1):28-35.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, LeiteMoreira AF, Borbély A, E' des I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:2539–2550
- Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 23;62(4):263-71.
- Pernenkil R, Vinson JM, Shah AS, Beckham V, Wittenberg C, Rich MW. Course and prognosis in patients > or = 70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 1997 Jan 15;79(2):216-9.
- Philbin EF, Jr. Rocco TA, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000; 109: 605–613
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200.
- Prajapat, L., Ariyarajah, V., Frisella, M. E., Apiyasawat, S., & Spodick, D. H. (2007). Association of P-wave duration, dispersion, and terminal force in relation to P-wave axis among

- outpatients. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 12(3), 210–215.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):194-202.
- Şahin, B. D., Yıldırım, E., Ipek, E., Cengiz, M., Aslan, K., Poyraz, E., Demirelli, S., Bayantemur, M., Ermis, E., & Ciftci, C. (2016). The Relationship between P & QT Dispersions and Presence & Severity of Stable Coronary Artery Disease. *Korean circulation journal*, 46(4), 522–529.
- Schmidt AG, Pieske B. Die diastolische Herzinsuffizienz - Pathophysiologische Grundlagen diagnostische Strategien therapeutische Optionen. *J Kardiol* 2012; 19 , 107-117.
- Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, Smiseth OA, Guazzi M, Lam CS, Maggioni AP, Tschöpe C, Metra M, Hummel SL, Edelmann F, Ambrosio G, Stewart Coats AJ, Filippatos GS, Gheorghiade M, Anker SD, Levy D, Pfeffer MA, Stough WG, Pieske BM. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 2014 Oct 21;35(40):2797-815.
- Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. 1998 Nov 24;98(21):2282-9.
- Shah SJ, Heitner JF, Sweitzer NK, Anand IS, Kim HY, Harty B, Boineau R, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Lewis EF, Markov V, O'Meara E, Kobulia B, Shaburishvili T, Solomon SD, Pitt B, Pfeffer MA, Li R. Baseline characteristics of patients in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circ Heart Fail*. 2013 Mar;6(2):184-92.
- Tadic M, Cuspidi C, Plein S, Belyavskiy E, Heinzl F, Galderisi M. Sex and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Pathophysiology to Clinical Studies. *J Clin Med*. 2019 Jun 4;8(6):792.
- Taffet GE, Teasdale TA, Bleyer AJ, Kutka NJ, Luchi RJ. Survival of elderly men with congestive heart failure. *Age Ageing* 1992; 21: 49–55
- Taha T, Sayed K, Saad M, Samir M. How accurate can electrocardiogram predict left ventricular diastolic dysfunction? *Egypt Hear J*. (2016) 68:117–23.
- Tosu, A. R., Demir, S., Kaya, Y., Selcuk, M., Asker, M., Ozdemir, M., & Tenekecioglu, E. (2013). Increased QT dispersion and P wave dispersion in major depressive disorder. *Experimental and clinical cardiology*, 18(2), 110–112.
- Tsai WC, Lee KT, Wu MT, Chu CS, Lin TH, Hsu PC, Su HM, Voon WC, Lai WT, Sheu SH. Significant correlation of P-wave parameters with left atrial volume index and left ventricular diastolic function. *Am J Med Sci*. 2013 Jul;346(1):45-51.
- Van Ommen AM, Kessler EL, Valstar G, Onland-Moret NC, Cramer MJ, Rutten F, Coronel R, Den Ruijter H. Electrocardiographic Features of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Dec 17; 8: 772803.
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948–1955
- Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101:2118–2121

- Werhahn SM, Becker C, Mende M, Haarmann H, Nolte K, Laufs U, Zeynalova S, Löffler M, Dagues N, Husser D, Dörr M, Gross S, Felix SB, Petersmann A, Herrmann-Lingen C, Binder L, Scherer M, Hasenfuß G, Pieske B, Edelmann F, Wachter R. NT-proBNP as a marker for atrial fibrillation and heart failure in four observational outpatient trials. *ESC Heart Fail.* 2022 Feb; 9(1):100-109.
- Westermann D, Kasner M, Schultheiss HP, Tschöpe C. Die diastolische Herzinsuffizienz – No Time to Relax. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2006; 13 (7-8), 246-251
- Wilcox JE, Rosenberg J, Vallakati A, Gheorghiade M, Shah SJ. Usefulness of electrocardiographic QT interval to predict left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 2011 Dec 15;108(12):1760-6.
- Witthaut R. Die diastolische Herzinsuffizienz – Eine Erkrankung des. Älteren. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 704–709.
- Yang, Y., Chen, C., Duan, P., Thapaliya, S., Gao, L., Dong, Y., Yin, X., Yang, X., Zhang, R., Tan, R., Hui, S., Wang, Y., Sutton, R., & Xia, Y. (2021). The ECG Characteristics of Patients With Isolated Hypomagnesemia. *Frontiers in physiology*, 11, 617374.
- Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart.* 2002 Feb;87(2):121-5.
- Yturralde RF, Gaasch WH. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47:314–319.
- Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation.* 2013 Sep 3;128(10):1085-93.
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350: 1953–1959.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Empfohlene Schritte in der HFpEF-Diagnostik (Brecht et al. 2015; Paulus et al. 2007).....	17
Abbildung 2: Die Genaue Bestimmung der EKG-Parameter in einem Herzschlag.....	22
Abbildung 3: Geschlecht der Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.	25
Abbildung 4: Alter der Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.....	26
Abbildung 5: Arterielle Hypertonie bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz	27
Abbildung 6: Hyperlipoproteinämie bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz	28
Abbildung 7: Prävalenz von Vorhofflimmern bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.....	28
Abbildung 8: Maximale P-Wellen Dauer in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.	29
Abbildung 9: Minimale P-Wellen-Dauer in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.....	31
Abbildung 10: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung der maximalen P-Wellen-Dauer zwischen den beiden Patientengruppen	33
Abbildung 11: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung der minimalen P-Wellen-Dauer zwischen den beiden Patientengruppen	34
Abbildung 12: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung bei der P-Wellen-Dauer-Differenz zwischen den beiden Patientengruppen.....	35
Abbildung 13: Maximale Amplitude der P-Welle in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.	36
Abbildung 14: Minimale Amplitude der P-Welle in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.	38
Abbildung 15: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung der maximalen Amplitude der P-Welle zwischen den beiden Patientengruppen.....	40
Abbildung 16: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung der minimalen Amplitude der P-Welle zwischen den beiden Patientengruppen.....	41
Abbildung 17: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung bei der P-Wellen-Amplituden-Differenz zwischen den beiden Patientengruppen.....	43
Abbildung 18: Maximale Dauer der PQ-Zeit in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.	44
Abbildung 19: Minimale Dauer der PQ-Zeit in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.	46
Abbildung 20: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung bei der maximalen Dauer der PQ-Zeit zwischen den beiden Patientengruppen.....	48
Abbildung 21: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung der minimalen Dauer der PQ-Zeit zwischen den beiden Patientengruppen	49
Abbildung 22: Box-Plot-Diagramm zur Auswertung bei der PQ-Zeit-Differenz zwischen den beiden Patientengruppen	50

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) für EKG-Messungen	21
Tabelle 2: Allgemeine Charakteristika	24
Tabelle 3: Geschlecht der Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz	25
Tabelle 4: Häufigkeit der maximalen P-Wellen-Dauer in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz.....	30
Tabelle 5: Chi-Quadrat-Test bei maximaler P-Wellen-Dauer in den zugehörigen Ableitungen zwischen den beiden Patientengruppen	30
Tabelle 6: Minimale P-Wellen-Dauer in zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz	32
Tabelle 7: Chi-Quadrat-Test bei minimaler P-Wellen-Dauer in den zugehörigen Ableitungen zwischen den beiden Patientengruppen.....	32
Tabelle 8: Auswertung vom maximaler P-Wellen-Dauer zwischen den beiden Patientengruppen.....	33
Tabelle 9: Auswertung der minimalen P-Wellen-Dauer zwischen den beiden Patientengruppen	34
Tabelle 10: Auswertung der P-Wellen-Dauer-Differenz zwischen den beiden Patientengruppen	36
Tabelle 11: Maximale Amplitude der P-Welle in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz	37
Tabelle 12: Chi-Quadrat-Test der maximalen Amplitude der P-Wellen in den zugehörigen Ableitungen zwischen den beiden Patientengruppen.....	37
Tabelle 13: Minimale Amplitude der P-Welle in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz	39
Tabelle 14: Chi-Quadrat-Test bei minimaler Amplitude der P-Wellen in den zugehörigen Ableitungen zwischen den beiden Patientengruppen.....	39
Tabelle 15: Auswertung bei der maximalen Amplitude der P-Welle zwischen den beiden Patientengruppen.....	41
Tabelle 16: Tabelle Auswertung der minimalen Amplitude der P-Welle zwischen den beiden Patientengruppen.....	42
Tabelle 17: Auswertung der P-Wellen-Amplituden-Differenz zwischen den beiden Patientengruppen.....	43
Tabelle 18: Maximale Dauer der PQ-Zeit in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz	45
Tabelle 19: Chi-Quadrat-Test bei maximaler Dauer der PQ-Zeit in den zugehörigen Ableitungen zwischen den beiden Patientengruppen.....	45

Tabelle 20: Minimale Dauer der PQ-Zeit in den zugehörigen Ableitungen bei Patienten ohne vs. mit diastolischer Herzinsuffizienz	47
Tabelle 21: Chi-Quadrat-Test bei minimaler Dauer der PQ-Zeit in den zugehörigen Ableitungen zwischen den beiden Patientengruppen	47
Tabelle 22: Auswertung der maximalen Dauer der PQ-Zeit zwischen den beiden Patientengruppen.....	48
Tabelle 23: Auswertung der minimalen Dauer der PQ-Zeit zwischen den beiden Patientengruppen.....	49
Tabelle 24: Auswertung der PQ-Zeit-Differenz zwischen den beiden Patientengruppen.....	50
Tabelle 25: Prädiktoren für DHI in monovariabler Regressionsanalyse	51
Tabelle 26: Prädiktoren für DHI in multivariabler Regressionsanalyse.....	52
Tabelle 27: Ergebnisse der ROC-Kurve für die gemessenen EKG-Parameter.....	52