

A. G. Schmidt
B. Pieske

Diastolische Herzinsuffizienz – Therapie

Diastolic heart failure – therapy

Die Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz verfolgt im Wesentlichen drei Therapieansätze (**Abb.1**):

- Die Behandlung der Symptome der diastolischen Herzinsuffizienz (z.B. venöse Stauung, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit).
- Die Behandlung der die diastolische Dysfunktion verursachenden Erkrankung (z.B. Hypertonie, Diabetes, Ischämie, Schlafapnoe).
- Die Behandlung der durch den Krankheitsprozess aktivierten pathologischen Mechanismen (z.B. Hypertrophieentwicklung, Myokardfibrosierung, neurohumorale Aktivierung).

In Ermangelung großer randomisierter und Plazebo-kontrollierter klinischer Studien, stützen sich Therapieempfehlungen weitgehend auf kleinere klinische Studien, klinische Erfahrung und pathophysiologische Konzepte. Einen Überblick gibt **Tab.1**.

Behandlung der akut dekompenzierten diastolischen Herzinsuffizienz

Die initiale Behandlung der akuten diastolischen Herzinsuffizienz unterscheidet sich zunächst nicht wesentlich von der der akuten Dekompensation einer systolischen Herzinsuffizienz. Die Diagnose Herzinsuffizienz muss zunächst bestätigt, andere komplizierende Begleiterkrankungen oder Differenzialdiagnosen sollten ausgeschlossen werden (dazu gehören u.a. der akute Myokardinfarkt, die Lungenembolie, die Aortendissektion und die Pneumonie). Die Prinzipien der parallel begonnenen Therapie umfassen neben einer ausreichenden Oxygenierung (u.a. frühzeitiger Einsatz einer CPAP (continuous positive airway pressure)-Maskenbeatmung), die Vor- und Nachlastsenkung, die Rhythmus- und Frequenzkontrolle sowie ggf. die Verabreichung von Morphin (18).

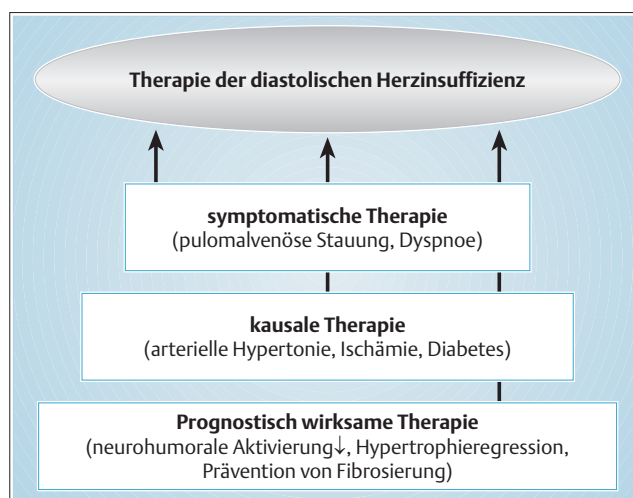


Abb. 1 Therapieansätze in der Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz.

Vorlastsenkung

Schleifendiuretika sind probate Medikamente, um effektiv den linksatrialen und pulmonalvenösen Druck im akuten Lungenödem zu senken (initial z.B. 40–80mg Furosemid i.v.). Ebenso kommt intravenöses Nitroglycerin als effektiver Vorlast-Senker in einer Dosierung von 10–50 µg/min zur Anwendung. Vorsicht ist geboten, da im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz aufgrund der charakteristischen steilen diastolischen Druck-Volumen Beziehung sehr empfindlich auf Vorlast-Änderungen in beide Richtungen reagieren können.

Nachlastsenkung

Die Mehrzahl der Patienten mit Lungenödem und diastolischer Herzinsuffizienz ist hypertensiv (9). Nitroprussid-Natrium (0,1–10 µg/kg/min, i.v.) ist das Medikament der Wahl, um eine Blut-

Institut
Universitätsklinikum Göttingen, Abteilung Kardiologie und Pneumologie

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Burkert Pieske · Universitätsklinikum Göttingen
Abteilung Kardiologie und Pneumologie · Robert Koch-Straße 40 · 37035 Göttingen · Tel.: 0551/398925 ·
Fax: 0551/3919127 · E-Mail: pieske@med.uni-goettingen.de

eingereicht: 16.2.2005 · akzeptiert: 14.4.2005

Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2005-868703

Dtsch Med Wochenschr 2005; 130:1213–1216 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Tab. 1 Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz (nach (17)).

Therapieziel	Therapie	Beispiele (Tagesdosierung)
Behandlung der Stauungs-symptomatik	Salzrestriktion	< 2g Kochsalz /Tag
	Diuretika	Hydrochlorothiazid: 12,5–25 mg Furosemid: 10–120 mg
	ACE-Hemmer	Enalapril: 2,5–40 mg Lisinopril: 10–40 mg
Herzfrequenz- und Rhythmuskontrolle	AT ₁ -Blocker	Candesartan: 4–32 mg Valsartan: 80–2x160 mg Losartan: 25–100 mg
	Kardioversion bei Vorhofflimmern	
	β-Blocker	Atenolol: 12,5–100 mg Metoprolol: 25–200 mg
Vermeidung von Myokardischämie	Kalzium-antagonisten	Diltiazem: 120–540 mg Verapamil: 120–360 mg
	Operative (ACVB) oder katheterinterventionelle Myokard-revaskularisation	
	Nitrate	Isosorbiddinitrat: 30–180 mg Isosorbidmononitrat: 30–90 mg
Blutdruckkontrolle	β-Blocker	Carvedilol: 25–50 mg Metoprolol: 25–200 mg
	Kalziumantagonisten	Diltiazem: 120–540 mg
	Diuretika	Hydrochlorothiazid: 12,5–50 mg
Hypertrophie-regression und Prävention von Myokardfibrosierung	β-Blocker	Carvedilol: 25–50 mg Metoprolol: 25–200 mg Atenolol: 12,5–100 mg
	Kalziumantagonisten	Amlodipin: 2,5–10 mg Felodipin: 2,5–20 mg
	ACE-Hemmer	Enalapril: 2,5–40 mg Lisinopril: 10–40 mg Ramipril: 2,5–10 mg
Hypertrophie-regression und Prävention von Myokardfibrosierung	AT ₁ -Blocker	Candesartan: 4–32 mg Valsartan: 80–160 mg Losartan: 25–100 mg
	ACE-Hemmer	Enalapril: 2,5–40 mg Lisinopril: 10–40 mg Ramipril: 2,5–10 mg
	AT ₁ -Blocker	Candesartan: 4–32 mg Losartan: 25–100 mg
	Aldosteron-Antagonist	Spironolacton: 25 mg

druckkontrolle und Nachlastsenkung zu erreichen. Bei begleitender Myokardischämie kann alternativ primär Nitroglycerin i.v. eingesetzt werden.

Rhythmus-/Herzfrequenzkontrolle

Vorhofftachyarrhythmien und selbst Sinustachykardien sind klassische Auslöser einer akuten Dekompensation bei diastolischer Herzinsuffizienz. Bei Vorhofflimmern fällt neben einer hohen Schlagfrequenz (=kurze Diastolendauer) auch die für die spätdiastolische Füllung des steifen Ventrikel enorm wichtige Vorhofkontraktion weg. Ziel ist deshalb die rasche Wiederherstellung eines normofrequenten Sinusrhythmus. Die Kontrolle der Herzfrequenz kann durch Gabe von β-Rezeptorenblockern (z.B. Metoprolol), Kalziumantagonisten (z.B. Verapamil) oder Digitalis erreicht werden. In der akuten Notfallsituation ist die unverzügliche elektrische Kardioversion indiziert.

Positiv inotrope Substanzen.

Generell erscheint der Einsatz von positiv inotropen Substanzen zur Behandlung von Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion, d.h. mit erhaltener systolischer LV-Funktion, von geringem Nutzen zu sein. Allerdings kann die Therapie mit β-Rezeptor-Agonisten und Phosphodiesterasehemmer über eine cAMP-Erhöhung und damit verbundene gesteigerte diastolische Wiederaufnahme von Kalzium in den intrazellulären Kaliumspeicher, das sarkoplasmatische Retikulum, kurzfristig zu einer verbesserten Relaxation führen. Nicht zuletzt wegen des erhöhten zellulären Energiebedarfs, sowie der ungünstigen Herzfrequenz- und Blutdrucksteigerung besteht für diese Substanzklassen jedoch keine gesicherte Indikation in der Therapie der akuten diastolischen Herzinsuffizienz; sie sollten deshalb mit großer Zurückhaltung eingesetzt werden.

kurzgefasst: Die wesentlichen Therapieprinzipien der akut dekompensierten diastolischen Herzinsuffizienz sind ausreichende Oxygenierung, Vorlast- und Nachlastsenkung (Blutdruckeinstellung!), sowie Rhythmus- und Herzfrequenzkontrolle.

Behandlung der chronischen diastolischen Herzinsuffizienz

Zur medikamentösen Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz liegen derzeit wenige Daten aus großen, kontrollierten Studien vor. Einen ersten Anhaltspunkt für einen symptomatischen Nutzen durch AT₁-Rezeptorblockade lieferte CHARM Preserved (s.u.). Derzeit laufende große Endpunktstudien, wie beispielsweise I-Preserve (AT₁-Rezeptorantagonist Irbesartan vs. Placebo) oder die durch das Kompetenznetz Herzinsuffizienz (www.KNHI.de) geplante Aldo-DHF-Studie (Aldosteronrezeptorblockade vs. Placebo) müssen hier abgewartet werden. Solange gelten die allgemeinen Regeln: Therapie der Grundkrankheit, optimale Blutdruckeinstellung, Hypertrophie-regression, Erhalt des Sinusrhythmus, Frequenzkontrolle und symptomatische Therapie durch Diuretika. Diese Aspekte werden im Folgenden näher beschrieben (1).

Therapie der Grundkrankheit

Beispiele für kausale Therapien der Grunderkrankung sind die Revaskularisation bei der koronaren Herzerkrankung, eine Perikardresektion bei Perikarditis constrictiva oder eine Klappenrekonstruktion oder Klappenersatzoperation. Die arterielle Hypertonie, aber auch der Diabetes mellitus, der unabhängig von Mikro- oder Makroangiopathie eine eigenständige Form der diabetischen Kardiomyopathie verursachen kann, sind Domänen der medikamentösen Therapie. Neben der Ursachenbehandlung müssen auslösende Faktoren einer akuten Herzinsuffizienzverschlechterung vermieden werden.

Reduktion der pulmonalvenösen Stauung durch Diuretika

Eine Restriktion der Salzzufuhr (2–4 g/d) und der Flüssigkeitsaufnahme (1–2l/Tag) ist ratsam, aber oft nicht ausreichend. Eine zusätzliche diuretische Therapie kann mit Thiazid-Diuretika (z.B. Hydrochlorothiazid 25mg/d), bei unzureichender Symptom- und Ödemkontrolle durch zusätzliche Schleifendiuretika durchgeführt werden. Die diuretische Therapie kann die Stauungssymptomatik eindrucksvoll lindern, vermag jedoch nicht, den eigentlichen Krankheitsverlauf der diastolischen Herzinsuffizienz positiv zu beeinflussen.

Erhalt der atrialen Kontraktion und Frequenz-Kontrolle

Um ausreichend Zeit für die diastolische Füllung zu gewährleisten, wird auch von der European Society of Cardiology die Bedeutung eines normofrequenten Sinusrhythmus für die diastolische Ventrikelfunktion unterstrichen und der Einsatz von Herzfrequenzverlangsamenden Kalziumantagonisten (z.B. Verapamil) oder β -Rezeptorenblockern (z.B. Metoprolol) empfohlen (12). In Einzelfällen kann zum Erhalt des Sinusrhythmus die Einstellung auf Amiodaron notwendig sein.

Therapie myokardialer Ischämien

Neben der operativen oder katheterinterventionellen Myokardrevaskularisation können medikamentös Nitrate (z.B. Isosorbiddinitrat), β -Blocker (z.B. Metoprolol) oder Kalziumantagonisten (z.B. Diltiazem, Verapamil) eingesetzt werden.

Behandlung der Hypertonie und Hypertrophie

In den Therapierichtlinien der European Society of Cardiology (12) wie auch der American Heart Association und des American College of Cardiology wird der antihypertensiven Therapie mit einem Zielwert von unter 130/80 mmHg besondere Bedeutung beigemessen (10). Dabei ist die Hypertonie häufig mit einer linksventrikulären Hypertrophie („hypertensive Herzerkrankung“) verbunden, auf deren Boden sich schließlich die diastolische Funktionsstörung entwickelt. Der enge Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Hypertrophie und gesteigertem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen ist in mehreren epidemiologischen Studien belegt. Somit stellt die Verhinderung einer linksventrikulären Hypertrophie oder die Regression einer bestehenden Hypertrophie bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz ein klares Therapieziel dar. Da die Hypertrophieentwicklung eng mit einer Aktivierung der neurohumoralen Systeme, wie z.B. dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) assoziiert ist, führt eine Blockade des RAAS möglicherweise zu einer Regression der Hypertrophie und verhindert die Fibrosierung des Myokards.

Tatsächlich führte bei Patienten mit arterieller Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie im EKG die Behandlung mit dem **AT₁-Blocker** Losartan zu einer stärkeren Reduktion klinischer Endpunkte und einer deutlicheren Regression der linksventrikulären Hypertrophie als die Therapie mit dem β -Blocker Atenolol (LIFE-Studie) (8). Im Rahmen der CHARM-Preserved-Studie konnte bei Herzinsuffizienzpatienten mit einer Ejektionsfraktion >40% durch Therapie mit dem AT₁-Antagonisten Candesartan zwar nicht die Prognose, aber zumindest die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz reduziert werden (16). Obwohl der therapeutische Gewinn von **ACE-Hemmern** in der Therapie der systolischen Herzinsuffizienz eindeutig belegt ist, steht dieser Nachweis für die Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz noch aus (4,11) Allerdings werden schon jetzt ACE-Hemmer zur Therapie der oftmals begleitenden Hypertonie erfolgreich eingesetzt. ACE-Hemmer senken sowohl die Vor- als auch die Nachlast und führen aufgrund ihrer Eigenschaft als NO-Donatoren eventuell zu einer direkten Abnahme der diastolischen Ventrikelsteifigkeit. Eine progressive interstitielle Fibrosierung begleitet parallel die Entwicklung einer druckbelastungsinduzierten Hypertrophie (z. B. infolge einer arteriellen Hypertonie oder bei Aortenstenose), was zu einer weiteren Zunahme der Versteifung des linken Ventrikel führt. Neben ACE-Hemmern wirken vor allem **Aldosteronantagonisten**, wie Spironolacton oder Eplerenon, einer

Fibrosierung entgegen, führen zu einer Regression der Hypertrophie und bewirken eine deutliche Mortalitätsreduktion bei der systolischen Herzinsuffizienz (15,17). Als häufigste Nebenwirkung erfordert die Neigung zur Hyperkaliämie regelmäßige laborchemische Kontrollen. Die Effektivität von Aldosteronrezeptorblockade bei diastolischer Herzinsuffizienz ist noch nicht belegt, soll aber im Rahmen des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz getestet werden. **β -Rezeptorenblocker** werden mittlerweile sowohl für die Therapie der systolischen als auch der diastolischen Herzinsuffizienz empfohlen (10,12). In der SWEDIC-Studie bewirkte eine Therapie mit Carvedilol (25–50 mg) eine signifikante Verbesserung der echokardiographisch ermittelten diastolischen Funktion (3). Insbesondere die Herzfrequenzverlangsamung, die Verlängerung der Diastole und die günstige Beeinflussung der hämodynamischen Anpassungen während körperlicher Belastung scheinen sich positiv auf die diastolische Herzinsuffizienz auszuwirken. Eine Hypertrophie regression kann jedoch auch bei guter Blutdruckeinstellung durch β -Rezeptorenblocker weniger gut erreicht werden. Im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz, wo **Kalziumantagonisten**, wie Diltiazem, Nifedipin und Verapamil aufgrund ihrer negativ-inotropen Nebenwirkung keine therapeutische Indikation haben, hat sich diese Substanzgruppe in der Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz, vor allem im Rahmen der hypertrophen Kardiomyopathie, durch eine Verbesserung von diastolischen Funktionsparametern und klinischen Symptomen (Dyspnoe, körperliche Belastbarkeit), zumindest in kleineren Studien, als nützlich erwiesen (13).

Digitalis

Trotz einer möglichen Besserung von Symptomen und Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen bei Patienten, die an einer Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion erkrankt waren und mit Digitalis behandelt wurden, ist der Nutzen von Digitalis in der Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz umstritten. Da Digitalis zu einer Kalziumüberladung und einem erhöhten zellulären Energiebedarf führen kann und darüber eine diastolische Dysfunktion weiter verschlechtert wird, sollte Digitalis lediglich unterstützend bei nicht kontrollierbarem Vorhofflimmern eingesetzt werden (5,14).

Behandlung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS)

Eine zunehmende Zahl von bisher noch kleineren klinischen Studien stellt einen Zusammenhang zwischen diastolischer Dysfunktion und obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom fest. Der negative Einfluss von Schlafapnoe auf die diastolische Funktion ist größtenteils über eine Erhöhung des Blutdruckes (insbesondere des diastolischen) zu erklären. Allerdings induziert Schlafapnoe auch eine Anzahl anderer Mechanismen, die sich schädigend auf Myokard, Gefäßsystem und diastolische Funktion auswirken können (vermehrte Katecholamin-Freisetzung, die Aktivierung pro-inflammatorischer Signalkaskaden, verminderte Glukose-Toleranz). Wichtig ist durch gezielte Fragen unter Einbeziehung des Lebenspartners Risiko-Patienten zu identifizieren und einer Schlaf-Labor-Diagnostik zuzuführen (19,20). Neben der Empfehlung zur Gewichtsreduktion ist für Schlafapnoe-Patienten die Indikation zur nächtlichen CPAP (continuous positive airway pressure)-Beatmung über eine Nasenmaske zu prüfen, die in kleinen Patientenkollektiven nachweislich zu einer Verbesserung der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion geführt hat (2).

Körperliche Belastbarkeit und Ausdauertraining

Patienten, die an einer diastolischen Herzinsuffizienz erkrankt sind, haben typischerweise eine deutlich eingeschränkte körperliche Belastbarkeit. Eine wichtige und häufig vernachlässigte Behandlungsmodalität richtet sich gegen die Dekonditionierung, die in vielen Fällen der diastolischen Herzinsuffizienz schon eingesetzt hat. Sportliche Ausdauerbetätigung im aeroben Bereich wirken dieser Dekonditionierung entgegen und erhalten die Herz- und Skelettmuskelfunktion.

Fazit

Die Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz ist bisher nicht evidenzbasiert. Eine erste große Studie (CHARM-Preserved) weist auf einen potenziellen Nutzen von AT₁-Rezeptor-Blockade hin, hier müssen weitere derzeit laufende Studien (I-Preserve mit Valsartan, DDD mit Irbesartan) abgewartet werden.

Klinisch empirisch berücksichtigt das Management der **akuten diastolischen Herzinsuffizienz** fünf wesentliche Therapieprinzipien:

1. ausreichende Oxygenierung,
2. Senkung der Vorlast durch forcierte Diurese,
3. effektive Senkung der Nachlast, z.B. durch Nitroprussid,
4. Kontrolle von Herzfrequenz- und Rhythmus,
5. zurückhaltender Einsatz positiv inotroper Substanzen.

Neben der Flüssigkeitsbilanz- und Herzfrequenzkontrolle steht bei der **chronischen diastolischen Herzinsuffizienz** die kausale Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. Dazu gehören:

1. leitliniengerechte intensiviertere antihypertensive Therapie,
2. Vermeidung von Ischämien, falls erforderlich durch katherinterventionelle oder chirurgische Behandlung einer koronaren Herzerkrankung,
3. Diagnose und Behandlung eines Schlafapnoe-Syndroms,
4. optimale Diabetes-Einstellung.

Eine Pharmakotherapie, die blockierend auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und das β -adrenerge System wirkt, erscheint vom pathophysiologischen Standpunkt her für die Prävention von Remodelingprozessen und die Regression der linksventrikulären Hypertrophie indiziert, muss aber bezüglich ihrer Effektivität zur Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz in großen, randomisierten Therapie-Studien noch verifiziert werden.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- Die primäre Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz richtet sich gegen die zu Grunde liegende Ursache (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlafapnoe-Syndrom).
- Dem Erhalt eines normofrequenten Sinusrhythmus zur Vermeidung akuter Dekompensationen kommt eine wichtige Bedeutung zu.
- Eine Blockade der neurohumoralen Aktivierung zur Hypertrophie-Prävention/-Regression erscheint aus pathophysiologischen Erwägungen sinnvoll.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 1097–1105
- 2 Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kosmas EN et al. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2002; 20: 1239–1245
- 3 Bergstrom A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlstrom U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function: Results of the Swedish Doppler-echocardiography study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 453–461
- 4 Böger RH. Wie wird die chronische Herzinsuffizienz heute tatsächlich behandelt. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; H34: 1764
- 5 Böhm M. Werden Herzglykoside zur Therapie der Herzinsuffizienz noch benötigt? *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 41: 2133
- 6 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206
- 7 Colucci WS. Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. *J Card Fail* 2001; 7: 92–100
- 8 Devereux RB, Dahlof B, Gerds E et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110: 1456–1462
- 9 Gandhi SK, Powers JC, Nomeier AM et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 17–22
- 10 Hunt SA, Baker DW, Chin MH et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *Circulation* 2001; 104: 2996–3007
- 11 Kindermann M, Janzen I, Hennen B, Böhm M. Chronische Herzinsuffizienz – Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; H21: 1139
- 12 Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527–1560
- 13 Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS et al. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990; 66: 981–986
- 14 The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–533
- 15 Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone-system. *Circulation* 1991; 83: 1849–1865
- 16 Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–781
- 17 Zannad F, Allo F, Dousset B et al. Limitation of the extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Rales Investigators. Circulation* 2000; 102: 2700–2706
- 18 Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II. Causal Mechanisms and Treatment. *Circulation* 2002; 105: 1503–1508
- 19 Hader C, Sanner B, Rasche K. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom – Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 11: 566–569
- 20 Sanner B, Hader C, Rasche K. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom – Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 11: 570–572