

# Herzinsuffizienz: Epidemiologie, Pathophysiologie

P. Rickenbacher\*

## Einführung

In den letzten 30 Jahren hat die alterskorrigierte Mortalitätsrate infolge koronarer Herzkrankheit in westlichen Ländern als Folge von Massnahmen in der Primärprävention und verbesserten Behandlungsmöglichkeiten kontinuierlich abgenommen. Parallel dazu wird eine stetige Zunahme der Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz beobachtet. Neben anderen Faktoren ist dieses Phänomen vor allem durch die Änderung der Altersstruktur der Bevölkerung und durch längeres Überleben von Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu erklären. Das Syndrom der Herzinsuffizienz geht nicht nur mit einer hohen Mortalität und Morbidität einher, sondern verursacht auch enorme Kosten. In den letzten Jahren wurden wesentliche Fortschritte im Verständnis der komplexen Pathophysiologie der Herzinsuffizienz erzielt und zum Teil bereits therapeutisch umgesetzt.

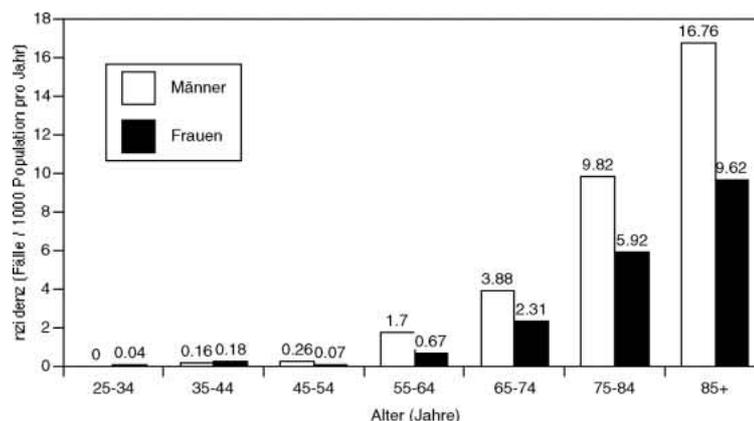
Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, die klinische Epidemiologie und aktuelle pathophysiologische Konzepte der Herzinsuffizienz zusammenzufassen.

## Epidemiologie

Epidemiologische Daten zur Herzinsuffizienz müssen mit Vorsicht interpretiert werden. Unterschiede in der Methodik, in der Definition

der Herzinsuffizienz und bezüglich der demographischen Charakteristika der untersuchten Populationen haben zu variierenden und schwer zu vergleichenden Resultaten geführt. Trotz dieser Einschränkungen können aus verschiedenen sorgfältig durchgeführten epidemiologischen Untersuchungen in Europa und den USA einige wichtige Erkenntnisse abgeleitet werden. Für die Schweiz sind wenig epidemiologische Daten zur Herzinsuffizienz verfügbar, die Situation dürfte jedoch derjenigen in anderen europäischen Ländern vergleichbar sein.

**Inzidenz und Prävalenz.** Die Inzidenz der Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung wird in verschiedenen älteren Studien mit 0,1–0,5% pro Jahr angegeben. Sie verdoppelt sich ungefähr mit jeder Altersdekade und überschreitet 3% pro Jahr bei über 75jährigen. Männer sind häufiger betroffen als Frauen [1–3]. Bei keiner dieser Untersuchungen wurde eine objektive Evidenz der kardialen Dysfunktion gefordert, eine wichtige Limitation angesichts der Schwierigkeit der klinischen Diagnose der Herzinsuffizienz. In der kürzlich publizierten «Hillingdon-Studie» aus England wurde die Herzinsuffizienz entsprechend den Kriterien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie definiert [4]. Die Inzidenz der Herzinsuffizienz in dieser Studie lag bei 0,13% mit einem Anstieg von 0,002% bei 25- bis 34jährigen auf 1,16% bei über 85jährigen. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 76 Jahre. Angaben zur Inzidenz nach Alter und Geschlecht in dieser Studie sind in Abbildung 1 dargestellt. Auch Daten zur Prävalenz der Herzinsuffizienz aus einer Vielzahl von Studien haben weite Variationen gezeigt. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz in der Gesamtbevölkerung wird auf 0,3–2,4% geschätzt mit einem Anstieg auf 3,0–13,0% bei über 65jährigen [1–3]. Zwei 1997 publizierte echokardiographische Populationsstudien haben eine Prävalenz von linksventrikulärer systolischer Dysfunktion von 2,9–3,7% ergeben. Je etwa die Hälfte dieser Patienten waren



**Abbildung 1.** Inzidenz der Herzinsuffizienz nach Alter und Geschlecht in der Hillingdon-Studie [4].

\* Kardiologie  
Medizinische Universitätsklinik  
Kantonsspital Bruderholz

Korrespondenz:  
PD Dr. P. Rickenbacher  
Kardiologie  
Medizinische Universitätsklinik  
Kantonsspital  
CH-4101 Bruderholz

Peter.Rickenbacher@ksbh.ch

**Tabelle 1. Wichtige Ursachen der Herzinsuffizienz.**

<b>Koronare Herzkrankheit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myokardinfarkt</li> <li>• Ischämie</li> </ul>
<b>Arterielle Hypertonie</b>	
<b>Kardiomyopathie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatativ (familiär, infektiös, toxisch, nutritiv, endokrin, Schwangerschaft, Kollagen-erkrankungen, neuromuskulär, idiopathisch)</li> <li>• Hypertroph / obstruktiv</li> <li>• Restriktiv (z. B. Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose)</li> <li>• Obliterativ</li> </ul>
<b>Valvuläre und kongenitale Herzkrankheit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitralklappenerkrankungen</li> <li>• Aortenklappenerkrankungen</li> <li>• Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt</li> </ul>
<b>Rhythmusstörungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tachykard</li> <li>• Bradykard</li> <li>• Vorhofflimmern / -flattern</li> </ul>
<b>Drogen, Medikamente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkohol</li> <li>• Kokain</li> <li>• Kardiotoxische Medikamente (z. B. Adriamycin, Doxorubicin, Zidovudine)</li> <li>• Kardiodepressorische Medikamente (z. B. Betablocker, Kalziumantagonisten)</li> </ul>
<b>«high-output» Herzinsuffizienz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämie</li> <li>• Thyreotoxikose</li> <li>• Arteriovenöse Fisteln</li> <li>• Paget Erkrankung</li> </ul>
<b>Perikarderkrankungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perikarditits konstriktiva</li> <li>• Perikarderguss</li> </ul>
<b>Primäre Rechtsherzinsuffizienz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulmonale Hypertonie</li> <li>• Trikuspidalklappeninsuffizienz</li> </ul>

Modifiziert nach [5]

**Tabelle 2. Ursachen der Herzinsuffizienz in epidemiologischen Studien.**

Ätiologie	Metaanalyse 31 Studien	Framingham-Studie*		Hillingdon-Studie
		Männer	Frauen	
Ischämisch	50	59	48	36
Nicht ischämisch	50	41	52	64
Hypertonie	4	70	78	14
Idiopathisch	18	0	0	0
Valvuläre Herzkrankheit	4	22	31	7
Andere	10	7	7	10
Unbekannt	13	0	0	34

\* Gesamtzahl über 100%, da koronare Herzkrankheit und Hypertonie gleichzeitig aufgeführt werden konnten.

Modifiziert nach [5].

asymptomatisch [3]. Die Herzinsuffizienz infolge diastolischer Dysfunktion wurde erst in den letzten 10 Jahren als eigenständige klinische Entität erkannt. Etwa ein Drittel aller Fälle von Herzinsuffizienz, vor allem in höherem Alter, dürften wesentlich durch diastolische Dysfunktion mitbedingt sein.

**Ätiologie.** Die Herzinsuffizienz ist das Endstadium vieler verschiedener Krankheitsprozesse, welche die kardiale Funktion beeinträchtigen. Koronare Herzkrankheit und arterielle Hypertonie, allein oder in Kombination, sind heute die häufigsten Ursachen der Herzinsuffizienz in westlichen Ländern [1, 2, 5]. Eine allgemeine Übersicht über die Ursachen der Herzinsuffizienz gibt Tabelle 1; die Häufigkeit der verschiedenen Ätiologien in Populationsstudien ist in Tabelle 2 aufgeführt. In grossen klinischen Studien der letzten Jahre litten bis zu 75% der Patienten an einer koronaren Herzkrankheit.

**Morbidität.** Die Lebensqualität bei Herzinsuffizienz ist stärker beeinträchtigt als bei den meisten anderen chronischen internistischen Erkrankungen. Sie verschlechtert sich zudem mit der Progression der Herzinsuffizienz. Gemäss Schätzungen aus den USA werden 85% der Herzinsuffizienzpatienten ambulant betreut, die Herzinsuffizienz ist nach der Hypertonie der zweithäufigste kardiovaskuläre Grund für eine Konsultation in der Praxis [3]. Die Hospitalisationsraten wegen Herzinsuffizienz haben sich in verschiedenen europäischen Ländern in den letzten 10–15 Jahren verdoppelt. Mindestens 5% aller Hospitalisationen in medizinischen Kliniken Englands erfolgen wegen Herzinsuffizienz, diese Diagnose ist der häufigste Hospitalisationsgrund bei über 65jährigen Patienten überhaupt. Innert 3–6 Monaten nach Spitalentlassung müssen 29–47% vor allem ältere Herzinsuffizienzpatienten rehospitalisiert werden [1–3].

**Prognose.** Die Prognose der Herzinsuffizienz ist ausgesprochen ungünstig und nicht besser als bei vielen malignen Tumoren, eine Tatsache, welche allgemein wenig wahrgenommen wird. In der Framingham-Studie zum Beispiel waren nur 25% der Männer und 38% der Frauen 5 Jahre nach Diagnosestellung der Herzinsuffizienz noch am Leben, die mediane Überlebenszeit betrug 1,7 Jahre für Männer und 3,2 Jahre für Frauen. Die meisten epidemiologischen Langzeitstudien wurden vor dem verbreiteten Einsatz von ACE-Hemmern durchgeführt. In Tabelle 3 sind klinische Charakteristika und Mortalitätsraten aus grossen klinischen und epidemiologischen Studien zusammengefasst. In den klinischen Studien konnte eine signifikante Verbesserung der Prognose unter medikamentöser Therapie belegt werden. Auffallend ist die im Vergleich mit den

**Tabelle 3. Patientencharakteristika und Einjahres-Mortalitätsraten in klinischen und epidemiologischen Studien.**

Alle Angaben in Prozent.

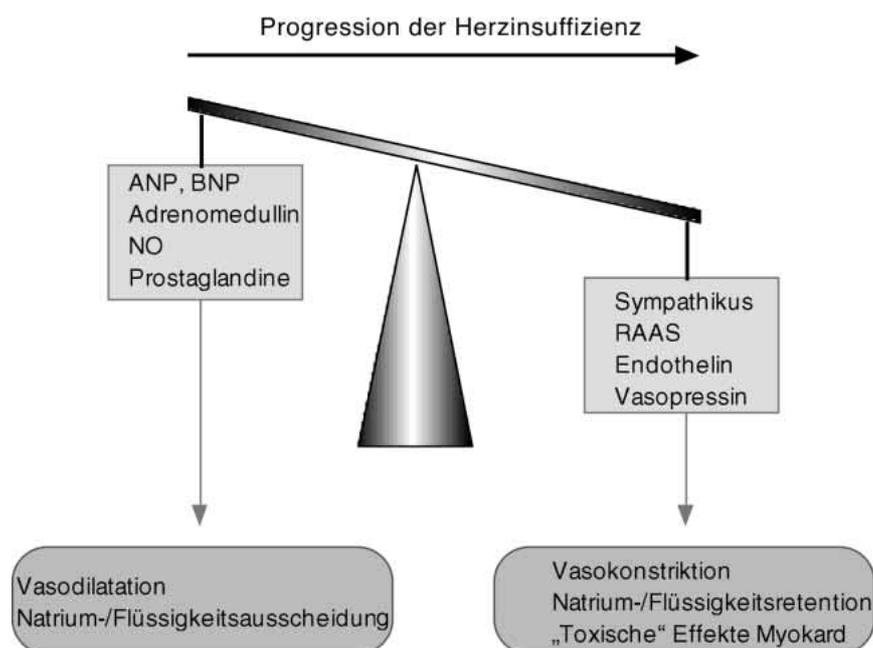
Klinische Studien									
Studie	Jahr	Therapie	NYHA*	Alter	M	EF	KHK	Mortalität	
								Pla	Th
VHeFT I	86	Hy/ISDN	2-3	58	100	30	44	19,5	12,1
CONSENSUS	87	Enalapril	4	71	71	-	73	52	36
VHeFT II	91	Enalapril	2-3	61	100	29	52	13 <sup>†</sup>	9
SOLVD-T	91	Enalapril	2-3	61	80	25	71	15,6	12
SOLVD-P	92	Enalapril	1-2	59	89	28	83	5,1	5,1
US Carvedilol	96	Carvedilol	2-3	58	77	22	47	11,2	4,8
DIG	97	Digoxin	2-3	63	78	28	70	10,2	11
CIBIS II	99	Bisoprolol	3-4	61	81	28	50	13,2	8,8
MERIT-HF	99	Metoprolol	2-3	64	77	28	65	11	7,2
RALES	99	Spiroinol.	3-4	65	73	25	54	25	19

Epidemiologische Studien									
Studie	Jahr	Therapie	NYHA*	Alter	M	EF	KHK	Mortalität	
Framingham	93	-	-	70	51	-	54	17	
MacIntyre	00	-	-	75	47	-	-	44,5	

NYHA: überwiegende NYHA Klassen der eingeschlossenen Patienten, M = Männer, EF = linksventrikuläre Auswurfraction, KHK = koronare Herzkrankheit, Pla = Plazebo, Th = aktive Therapie, Hy/ISDN = Hydralazin/Isosorbiddinitrat, † Hydralazin/Isosorbiddinitrat, Spiroinol. = Spironolacton.

Literaturverzeichnis der zitierten Arbeiten beim Autor erhältlich.



**Abbildung 2.** Neurohormonale Aktivierung bei Herzinsuffizienz. Mit zunehmender Progression der Erkrankung dominieren die vasokonstriktorisches und antinatriuretischen Systeme.

randomisierten klinischen Studien höhere Mortalität in den epidemiologischen Untersuchungen, obwohl eine Prädominanz von leichter Herzinsuffizienz in der Bevölkerung zu erwarten wäre. Diese Unterschiede sind durch die Selektionskriterien der randomisierten Studien (jüngere Patienten, weniger akute koronare und valvuläre Herzkrankheit, geringere Komorbidität) zu erklären. Immerhin gibt es erste Hinweise, dass die therapeutischen Fortschritte auch ausserhalb von kontrollierten Studien, im klinischen Alltag, zu einer Verbesserung der Prognose geführt haben [6]. Die oben aufgeführten Resultate beziehen sich nur auf Patienten mit systolischer Dysfunktion, die Prognose scheint bei vorwiegend diastolischer Dysfunktion mit einer jährlichen Mortalitätsrate von etwa 8% günstiger zu sein.

**Kosten für das Gesundheitswesen.** Die Herzinsuffizienz verursacht eine erhebliche ökonomische Belastung, indem in westlichen Ländern 1-2% des gesamten Gesundheitsbudgets für die Behandlung dieser Krankheit aufgewendet werden müssen. Etwa zwei Drittel dieser Kosten werden durch Spitalaufenthalte verursacht. Erwartungsgemäss steigen die Behandlungskosten mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz [3].

## Pathophysiologie

Die Herzinsuffizienz ist eine Multisystemerkrankung mit Beeinträchtigung der Funktion vor allem von Herz, Kreislauf, Nieren und Skelettmuskulatur. Aus hämodynamischer Sicht kann sie definiert werden als das Unvermögen des Herzens, bei genügendem Volumenangebot und unter normalen Füllungsbedingungen, Blut mit genügendem Druck in der für den Organismus notwendigen Menge zu fördern. Eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion mit Abnahme von Herzminutenvolumen und Blutdruck führt unabhängig von der Art der Schädigung über erhöhte kardiale Wandspannung, Barorezeptorenaktivierung und Gewebsminderperfusion zur Aktivierung von verschiedenen Gegenregulationen. Diese kompensatorischen Mechanismen – Vasokonstriktion zur Erhaltung des systemischen Blutdrucks und Verbesserung der Herzleistung durch erhöhte myokardiale Kontraktilität und Volumexpansion – erlauben kurzfristig eine Stabilisierung der Myokardfunktion und der Perfusion vitaler Organe. Bei chronischer Aktivierung tragen dieselben Mechanismen jedoch wesentlich zur Progression der Herzinsuffizienz bei, es entsteht ein *circulus vitiosus*. Früher wurde die chronische Herzinsuffizienz als ein primär kardiorenales Problem angesehen, entsprechend wurden Diuretika zur Ver-

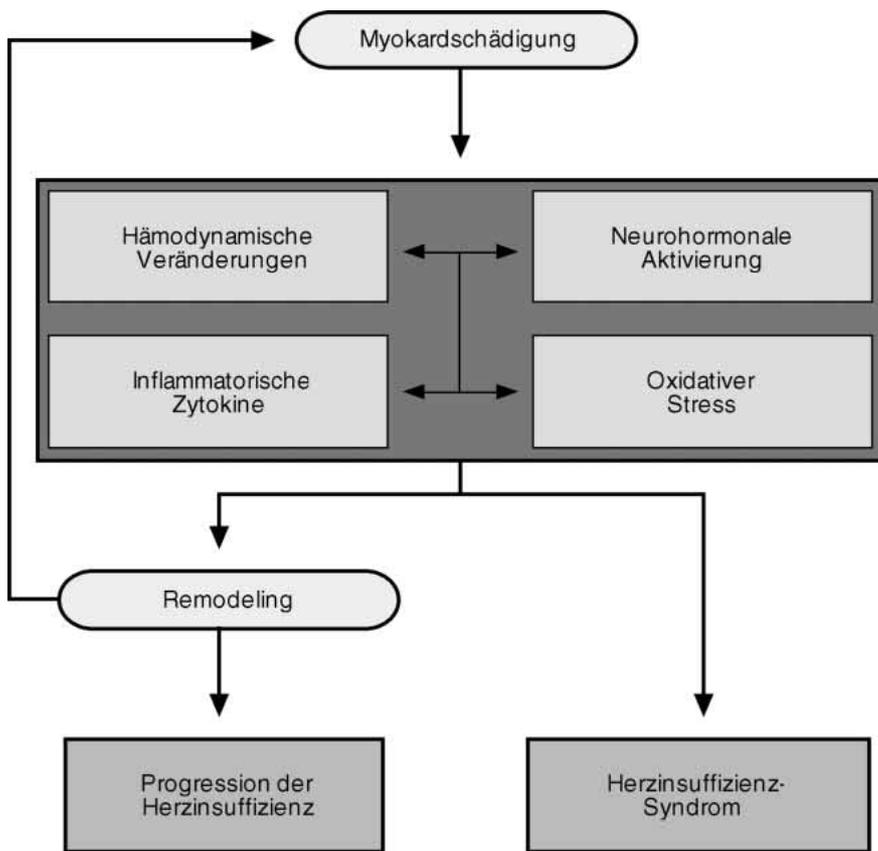


Abbildung 3.

Circulus vitiosus bei chronischer Herzinsuffizienz. Für weitere Erklärungen siehe Text.

besserung der Flüssigkeitsretention und positiv inotrope Medikamente zur Steigerung der kardialen Kontraktilität eingesetzt. In den 80er Jahren rückte mit besserem Verständnis der Hämodynamik die periphere Vasokonstriktion ins Zentrum des Interesses, und die Pharmakotherapie hatte eine Vasodilatation zum Ziel. Während diese Massnahmen zu symptomatischer Verbesserung führten, gelang es nicht, die Progression und Prognose der Herzinsuffizienz günstig zu beeinflussen.

**Neurohormonale Aktivierung.** Das Konzept der neurohormonalen Aktivierung hat das pathophysiologische Verständnis der Progression der Herzinsuffizienz in den letzten 10 Jahren revolutioniert und bildet die Basis der modernen medikamentösen Therapie [7]. Verschiedene Hinweise unterstreichen die klinische Relevanz dieses Konzepts. Erhöhte Plasmaspiegel verschiedener Hormonsysteme werden selbst bei asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion beobachtet, sie steigen mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz weiter an. Diese Hormone sind von prognostischer Bedeutung, und schliesslich wird unter Therapie eine Abnahme der Plasmaspiegel mit Verbesserung der Mortalität und Morbidität beobachtet. Die wichtigsten neurohormonalen Systeme sind mit ihren hauptsächlichen Effekten in Abbildung 2 zusammengefasst.

Das sympathische Nervensystem ist bei Herzinsuffizienz sehr früh aktiviert. Erhöhte zirkulierende Katecholamine führen zu systemischer und renaler Vasokonstriktion, positiv inotroper und chronotroper Wirkung, gesteigerter Natrium-Reabsorption in der Niere und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Anstieg von Renin, Angiotensin II und Aldosteron. Angiotensin II bewirkt an Gefässen und Niere (zum Teil über Freisetzung von Aldosteron) ähnliche Effekte wie Noradrenalin. Neben der systemischen Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurde eine lokale Synthese von Angiotensin II mit auto- und parakrinen Wirkungen des Hormons an verschiedenen Organen, so auch dem Herzen, dokumentiert. Studien der letzten Jahre haben zudem gezeigt, dass auch Aldosteron neben der bekannten mineralokortikoiden Aktivität direkte Effekte auf Myokard und Gefässe hat. Endothelin, ein potenter Vasokonstriktor, wird vom vaskulären Endothel und Myokard produziert und ist ebenfalls an der Regulation von Myokardfunktion, Gefässonus und peripherem Widerstand bei Herzinsuffizienz wesentlich beteiligt. Schliesslich ist, vermittelt über Barorezeptoren, auch die Freisetzung von Vasopressin bei Herzinsuffizienz erhöht und trägt zu Flüssigkeitsretention und peripherer Widerstandserhöhung bei. Neben den oben beschriebenen Wirkungen wurden für alle diese Hormonsysteme zumindest experimentell direkte «kardiotoxische» Effekte (siehe auch Abschnitt «Remodeling») nachgewiesen.

Diese endogenen vasokonstriktorischen und flüssigkeitsretinierenden Systeme werden unter physiologischen Bedingungen durch antagonistische Systeme über komplexe Interaktionen in einem empfindlichen Gleichgewicht gehalten. Aus der Gruppe der natriuretischen Peptide scheinen vor allem das «atrial natriuretic peptide» (ANP) und das «brain natriuretic peptide» (BNP) bei Herzinsuffizienz eine Rolle zu spielen. ANP wird primär aus den Vorhöfen, BNP aus den Ventrikeln bei Vorhofdehnung bzw. erhöhtem Füllungsdruck freigesetzt. Natriuretische Peptide bewirken eine Vasodilatation, erhöhen die renale Natrium-Ausscheidung und haben antiproliferative Effekte am Myokard. Sie werden deshalb als physiologische Antagonisten von Angiotensin II angesehen. Die chronische Herzinsuffizienz geht mit endothelialer Dysfunktion und verminderter, endothelvermittelter Vasodilatation einher, welche zumindest teilweise durch verminderte Synthese und Freisetzung als auch durch erhöhte Deaktivierung von Stickstoffmonoxid («nitric oxide», NO) zu erklären ist. Im Gegensatz dazu scheint die NO-Synthese in Myokard und Skelettmuskulatur erhöht zu sein. Am insuffizienten Myokard kann NO konzentrationsabhängig über verschiedene Mechanismen zu

Apoptose, zytotoxischen Effekten und Veränderungen der Kontraktilität führen. Adrenomedullin ist ein 1993 erstmals beschriebenes Peptid mit weiter Verbreitung im kardiovaskulären System. Adrenomedullin hat potente vasodilatatorische und natriuretische Wirkungen und hemmt sowohl das Renin-Angiotensin- wie auch das Endothelin-System. Die Plasmaspiegel dieses Peptids sind bei Herzinsuffizienz erhöht, die genaue Rolle in der Pathophysiologie ist wie für andere involvierte Hormonsysteme wie zum Beispiel Prostaglandine noch unklar.

Die Herzinsuffizienz ist zusammenfassend charakterisiert durch neurohormonale Aktivierung und Imbalanz mit Dominanz der vaso-konstriktorischen, antinatriuretischen über die antagonistischen Systeme. Neben den renalen und hämodynamischen Effekten scheinen für die Progression der Herzinsuffizienz vor allem auch die direkten myokardialen Wirkungen dieser Systeme von kritischer Bedeutung zu sein.

**Inflammatorische Zytokine.** Die chronische Herzinsuffizienz ist charakterisiert durch erhöhte Plasmaspiegel von einigen proinflammatorischen Zytokinen (Tumor necrosis factor alpha, Interleukin-1-beta, -2 und -6) sowie deren lösliche Rezeptoren/Rezeptor-Antagonisten. Inflammatorische Zytokine werden im insuffizienten Myokard exprimiert. Neben der bekannten negativen inotropen Wirkung dieser Zytokine dürften längerfristig vor allem ausgeprägte Effekte auf den Myozyten-Phänotyp und die extrazelluläre Matrix bei chronischer Herzinsuffizienz von pathophysiologischer Bedeutung sein. Zumindest ein Teil der zytokininduzierten Wirkungen wird über NO vermittelt [8].

**Oxidativer Stress.** Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist der «oxidative Stress» durch verminderte Aktivität antioxidativer Systeme und vermehrte Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies erhöht. Ähnlich wie die Zytokine scheint oxidativer Stress funktionelle und strukturelle Veränderungen am Myokard auszuüben und am Prozess des Remodeling beteiligt zu sein.

**Remodeling.** Unter dem Begriff des «Remodeling» werden die fundamentalen Mechanismen, welche der progredienten myokardialen Dysfunktion bei Herzinsuffizienz zugrundeliegen, zusammengefasst. Kardiales Remodeling kann definiert werden als genexpressorische, molekulare, zelluläre und interstitielle Veränderungen, welche sich klinisch als Änderungen von Grösse, Form und Funktion des Herzens nach einer Schädigung manifestieren [9]. Diese Veränderungen betreffen sowohl Myozyten (Phänotypänderung mit Hypertrophie und verminderter Kontraktilität, Nekrose, Apoptose) als auch die Extrazellulärmatrix (Kollagenabbau und Fibrose unter dem Einfluss von Metalloproteinasen). Ursprünglich für die Situation nach Myokardinfarkt geprägt, werden in diesem Modell heute gemeinsame molekulare, biochemische und mechanische Prozesse unabhängig von der Ätiologie der initialen Myokardschädigung zusammengefasst. Das kardiale Remodeling wird beeinflusst durch hämodynamische Veränderungen, neurohormonale Aktivierung, inflammatorische Zytokine und andere Prozesse (Abb. 3). Für eine aktuelle Übersicht über zelluläre und molekulare Mechanismen bei Herzinsuffizienz muss auf die weiterführende Literatur verwiesen werden [10].

## Quintessenz

- Die chronische Herzinsuffizienz ist häufig, invalidisierend, teuer und tödlich.
- Inzidenz und Prävalenz in der Bevölkerung liegen bei 0,1–0,5% pro Jahr bzw. 0,3–2,4% und steigen in höherem Alter exponentiell an.
- Koronare Herzkrankheit und arterielle Hypertonie sind die häufigsten Ursachen in westlichen Ländern. Die Prognose bleibt trotz Fortschritten in der Behandlung sehr ernst.
- Die Herzinsuffizienz ist eine Multisystemerkrankung. Sie ist charakterisiert durch hämodynamische Veränderungen, Aktivierung und Dysbalanz neurohormonaler Systeme, Zytokinausschüttung und oxidativen Stress.
- Im pathophysiologischen Konzept des Remodeling werden die komplexen zellulären und molekularen Vorgänge, welche unter dem Einfluss der obengenannten Mechanismen zu progredienter myokardialer Dysfunktion führen, zusammengefasst.

## Ausschau

Bedingt durch die zunehmend höhere Lebenserwartung in der Bevölkerung werden Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz weiter zunehmen. Die Herzinsuffizienz wird deshalb auch im neuen Jahrtausend eine der zentralen Herausforderungen für das Gesundheitswesen darstellen. Rasch wachsende Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung dürften das Verständnis der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz in nächster Zeit erneut beträchtlich erweitern und zu neuen therapeutischen Ansätzen führen.

## Verdankung

Herrn Dr. med. P. E. Schlageter, Innere Medizin FMH, Habshagstr. 13, 4153 Reinach, wird für die kritische Durchsicht des Manuskripts und wertvolle Hinweise gedankt.

## Literatur

- 1 Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers, JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-25.
- 2 Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997;133:703-12.
- 3 McMurray JJV, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure. Public and private health burden. *Eur Heart J* 1998;19 (Suppl P):P9-P16.
- 4 Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V et al. Incidence and aetiology of heart failure. A population based study. *Eur Heart J* 1999;20:421-8.
- 5 Lip GYH, Gibbs CR, Beevers DG. ABC of heart failure. *Aetiology. Br Med J* 2000;320:104-7.
- 6 MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. *Circulation* 2000;102:1126-31.
- 7 Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248-54.
- 8 Feldman AM, Combes A, Wagner D, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:537-44.
- 9 Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N, on behalf of an international forum on cardiac remodeling. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-82.
- 10 Hunter JJ, Grace AA, Chien KR. Molecular and cellular biology of cardiac hypertrophy and failure. In: Chien KR, ed. *Molecular basis of heart disease: a companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999: 211-50.