

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Angstausprägung, Inflammation und
neurohumorale Aktivierung bei diastolischer
und systolischer Dysfunktion:
Ergebnisse aus der bevölkerungsbasierten
Kohortenstudie DIAST-CHF**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Caroline Anna Pasedach
aus
Ludwigshafen am Rhein

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

1. Berichterstatter: PD Dr. med. F. Edelmann

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. mult. T. Meyer

3. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. M. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: Dienstag, 04.03.2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	<i>Definition der Herzinsuffizienz.....</i>	<i>1</i>
1.2	<i>Epidemiologie.....</i>	<i>3</i>
1.3	<i>Ätiologie.....</i>	<i>4</i>
1.4	<i>Pathophysiologie.....</i>	<i>4</i>
1.5	<i>Natriuretische Peptide bei Herzinsuffizienz.....</i>	<i>5</i>
1.5.1	<i>BNP.....</i>	<i>6</i>
1.5.2	<i>ANP.....</i>	<i>7</i>
1.6	<i>Lebensqualität.....</i>	<i>7</i>
1.7	<i>Angst.....</i>	<i>9</i>
1.8	<i>Angst bei Herzerkrankungen.....</i>	<i>10</i>
1.9	<i>Anxiogene und anxiolytische Wirkungen.....</i>	<i>11</i>
1.9.1	<i>CRH.....</i>	<i>11</i>
1.9.2	<i>ANP.....</i>	<i>11</i>
1.9.3	<i>BNP.....</i>	<i>13</i>
1.9.4	<i>CNP.....</i>	<i>13</i>
1.9.5	<i>CRP.....</i>	<i>13</i>
1.10	<i>Ziele der Studie.....</i>	<i>14</i>
2	Material und Methoden	16
2.1	<i>Patientenkollektiv.....</i>	<i>16</i>
2.2	<i>Anamnese.....</i>	<i>17</i>
2.3	<i>Klinische Untersuchungen</i>	<i>18</i>
2.4	<i>Allgemeine Labordiagnostik.....</i>	<i>19</i>
2.5	<i>Spezielle Labordiagnostik</i>	<i>19</i>
2.6	<i>Elektrokardiogramm.....</i>	<i>21</i>
2.7	<i>Echokardiographie.....</i>	<i>22</i>
2.8	<i>6-Minuten Gehstest.....</i>	<i>23</i>
2.9	<i>Herzkatheteruntersuchung.....</i>	<i>24</i>
2.10	<i>Psychosoziale Befragung.....</i>	<i>24</i>
2.11	<i>Angaben zur Statistik.....</i>	<i>27</i>
3	Ergebnisse	29

3.1	<i>Deskriptive Statistik des untersuchten Patientenkollektivs</i>	29
3.1.1	<i>Soziodemographische Daten</i>	30
3.1.2	<i>Klinische Parameter</i>	33
3.1.3	<i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</i>	34
3.1.4	<i>Symptome der Herzinsuffizienz</i>	34
3.1.5	<i>Vorerkrankungen</i>	37
3.1.6	<i>Medikamente</i>	38
3.2	<i>Spezielle Laborparameter</i>	39
3.3	<i>Angstausprägung</i>	42
3.4	<i>Angst-korrigierte Gruppenvergleiche der Laborparameter</i>	44
3.4.1	<i>Vergleich der Gruppen bezüglich aller Laborparameter</i>	44
3.4.2	<i>Vergleich der Gruppen bezüglich der einzelnen Laborparameter, Einfluss der Angst</i>	44
3.4.3	<i>Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander bezüglich der entsprechenden Biomarker und der Angstausprägung</i>	45
3.5	<i>Demographische, klinische, morphologische und soziodemographische Faktoren der Angstausprägung</i>	47
3.5.1	<i>Varianzanalysen</i>	47
3.5.2	<i>Korrelationsanalysen</i>	48
3.5.2.1	<i>Bivariate Korrelationen zwischen Laborparametern und Angst</i>	48
3.5.3	<i>Korrelationen zwischen klinischer Symptomatik, Angst und ANP</i>	52
3.6	<i>Regressionsanalysen</i>	54
4	Diskussion	57
4.1	<i>Diskussion des Studiendesigns und des Patientenkollektivs</i>	57
4.2	<i>Diskussion der deskriptiven Statistik</i>	59
4.3	<i>Diskussion der speziellen Laborparameter</i>	64
4.3.1	<i>hsCRP</i>	64
4.3.2	<i>BNP</i>	65
4.3.3	<i>NT-proBNP</i>	65
4.3.4	<i>MR-proANP</i>	66
4.4	<i>Diskussion der Angstausprägung</i>	67
4.5	<i>Diskussion der Angst-korrigierten Gruppenvergleiche der Laborparameter</i>	69
4.6	<i>Diskussion der Varianzanalysen</i>	70
4.7	<i>Diskussion der Korrelationsanalysen</i>	71
4.7.1	<i>Korrelationen zwischen Angst und hsCRP</i>	71
4.7.2	<i>Korrelationen zwischen Angst und BNP sowie NT-proBNP</i>	72
4.7.3	<i>Korrelationen zwischen Angst und MR-proANP</i>	73
4.7.4	<i>Korrelation zwischen Angst und der klinischen Symptomatik</i>	74
4.7.5	<i>Korrelation zwischen MR-proANP und der klinischen Symptomatik</i>	74
4.8	<i>Diskussion der Regressionsanalysen</i>	75

4.9	<i>Limitierung der Arbeit</i>	77
5	Zusammenfassung	79
6	Anhang	81
7	Literaturverzeichnis	83
8	Danksagung	94

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	<i>analysis of variance</i> , univariate Varianzanalyse
ANP	natriuretisches Peptid Typ A (<i>atrial</i>)
ASE	American Society of Echocardiography
BNP	natriuretisches Peptid Typ B (<i>brain</i>)
CNP	natriuretisches Peptid Typ C
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-reaktives Protein
DD	diastolische Dysfunktion
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
HADS-D	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> – Deutsche Version
HFNEF	<i>Heart failure with normal ejection fraction</i> , diastolische Herzinsuffizienz
HFREF	<i>Heart failure with reduced ejection fraction</i> , systolische Herzinsuffizienz
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystem
HKU	Herzkatheteruntersuchung
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
KHK	koronare Herzkrankheit
KNHI	Kompetenznetzwerk Herzinsuffizienz
LA (ES)	linksatrialer endsystolischer Durchmesser
LVD (ED)	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVD (ES)	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV-Funktion	linksventrikuläre Funktion
MANOVA	<i>multivariate analysis of variance</i> , multivariate Varianzanalyse
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin, mittlerer Hämoglobingehalt
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration, mittlere Hämoglobinkonzentration des Hämatokrits
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen, mittleres Erythrozyteneinzelvolumen
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MR-proANP	Mittelregion des proANP
NT-proBNP	N-terminales Ende des proBNP
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RV	rechtsventrikulär
SOP	<i>Standard Operation Procedures</i>
TNF	Tumornekrosefaktor
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

Die Herzinsuffizienz ist zunehmend ein gesundheitliches Problem der westlichen Welt (Rickenbacher 2001). Neben den erheblichen körperlichen Beschwerden und auch Einschränkungen, die diese Erkrankung mit sich bringt, kommt es begleitend zur Minderung der Lebensqualität (Juenger et al. 2002). Angst und Depression zählen zu den häufigsten komorbiden psychischen Störungen (Scherer et al. 2006). Während die meisten Studien die Ausprägung von Depressionen bei Herzkranken untersuchen, gibt es kaum Untersuchungen zum Angstepfinden.

1.1 Definition der Herzinsuffizienz

Unter Insuffizienz ganz allgemein versteht man die eingeschränkte Funktionsfähigkeit oder Minderleistung einer Körperfunktion, eines Organs oder Organsystems, meist hervorgerufen durch pathologische Veränderungen. Die Herzinsuffizienz ist demgemäß das Unvermögen des Herzens, die benötigte Blutmenge zu fördern, was eine Minderversorgung der Organe zur Folge hat. Sie ist im eigentlichen Sinn keine Krankheit, sondern ein Symptom, ausgelöst durch mannigfaltige kardiale Erkrankungen (Bauriedel et al. 2005). Klinisch manifestiert sie sich unter anderem durch Dyspnoe, Leistungsschwäche, Ödeme und Nykturie (Hoppe et al. 2005).

Eine objektivierbare Funktionsstörung des Herzens, unabhängig von klinischen Anzeichen, wird als Dysfunktion bezeichnet. Diagnostiziert wird eine systolische oder auch diastolische Dysfunktion hauptsächlich mittels der Echokardiographie (Hoppe et al. 2005). Kommen zu der reinen Funktionsstörung klinische Symptome hinzu, spricht man von einer Herzinsuffizienz.

Es existieren diverse Klassifizierungen. Man kann die Herzinsuffizienz zum Beispiel neben der Einteilung nach ihrem Verlauf in akut und chronisch noch in die systolische und diastolische Form untergliedern:

Die **systolische Herzinsuffizienz** (HFREF - heart failure with reduced ejection fraction) geht mit einer Pumpschwäche des Herzens einher; die Ejektionsfraktion (EF) ist erniedrigt auf <50 %.

Bei der **diastolischen Herzinsuffizienz** (HFNEF - heart failure with normal ejection fraction) handelt es sich um eine verminderte diastolische Dehnbarkeit (Compliance); die Relaxation des Herzmuskels ist gestört. Die systolische Pumpfunktion an sich ist nicht eingeschränkt, aber es kommt zu einem verminderten Schlagvolumen aufgrund eines zu schnellen Druckanstiegs in der Füllungsphase. Das führt zu den typischen Symptomen der Herzinsuffizienz trotz normaler prozentualer Ejektionsfraktion. Nach der europäischen Gesellschaft für Kardiologie müssen drei Kriterien erfüllt sein (Handoko and Paulus 2008, Paulus et al. 2007):

- Symptome der Herzinsuffizienz
- gute systolische Funktion (EF >50 %) und
- Nachweis einer diastolischen Dysfunktion mittels Echokardiographie (E/e' Verhältnis >15 gilt als beweisend. Ist das Verhältnis zwischen 8 und 15, aber E/A <0,5 und DT >280 ms, dann spricht das auch für eine diastolische Dysfunktion.)

Mit der NYHA (New York Heart Association)-Klassifikation wird die Herzinsuffizienz anhand der Klinik in verschiedene Stadien eingeteilt.

NYHA-Stadien	Symptome
I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina Pectoris.
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe; alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina Pectoris.
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe; geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina Pectoris.
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz nach Hoppe et al. 2005

1.2 Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz ist mittlerweile eine der häufigsten internistischen Erkrankungen. In Europa sind über 10 Millionen Menschen davon betroffen (Hoppe et al. 2005), wobei die Prävalenz und die Inzidenz stark vom Alter abhängig sind. Bei älteren Menschen trifft man sie weitaus häufiger an (Ho et al. 1993). Während weniger als 1 % der Menschen im Alter von 45-55 Jahren daran leiden, weisen 10 % der Bevölkerung über dem 80. Lebensjahr eine manifeste Herzinsuffizienz auf (McMurray und Stewart 2000). Männer sind 1,5-mal häufiger als Frauen betroffen (Hoppe et al. 2005).

Die MONICA-Studie stellte fest, dass die Prävalenz einer diastolischen Dysfunktion (DD) in der Bevölkerung viel höher ist als eine systolische Funktionsstörung (Fischer et al. 2003).

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz zeigt über die letzten Jahrzehnte hinweg eine steigende Tendenz, was vor allem durch die sich verändernde Altersstruktur und die längere Überlebenswahrscheinlichkeit bei koronarer Herzkrankheit erklärt werden kann (Rickenbacher 2001). Durch die Framingham Heart Study, eine der bisher größten Studien zur Herzinsuffizienz, fand man heraus, dass das Lebenszeitrisiko, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken, bei Männern und Frauen, die das 40. Lebensjahr erreicht haben, gleichermaßen bei 20 % liegt (Lloyd-Jones et al. 2002).

Die Herzinsuffizienz ist ein großes gesundheitliches Problem mit einer hohen Letalität. Nach den aktuellen Daten des statistischen Bundesamtes für Deutschland steht die Herzinsuffizienz an 3. Stelle der häufigsten Todesursachen des Jahres 2010, direkt hinter der chronischen ischämischen Herzkrankheit und dem akuten Myokardinfarkt.

Der Verlauf der Herzinsuffizienz wird meistens unterschätzt. Die Prognose der meisten Krebserkrankungen ist heute besser als die der Herzinsuffizienz. Nimmt man alle Ausprägungsgrade der Herzinsuffizienz zusammen, haben sie eine schlechtere Prognose als Brust- oder Prostatakrebs (Hobbs et al. 2000). In der Framingham-Studie errechnete man eine mittlere Überlebenszeit. Demnach starben Männer im Schnitt nach 1,7 Jahren und Frauen nach 3,2 Jahren und die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 25 % für Männer und 38 % für Frauen (Ho et al. 1993).

1.3 Ätiologie

Die Herzinsuffizienz ist häufig der Endpunkt vieler kardialer Erkrankungen (Rickenbacher 2001). Eine Vielzahl von Herzerkrankungen ist in der Lage, eine Herzmuskelschwäche auszulösen. Zu den Hauptrisikofaktoren zählen arterielle Hypertonie und eine koronare Herzkrankheit (KHK) (Rickenbacher 2001). Aus Daten der Framingham-Studie wurde ersichtlich, dass über die letzten Jahrzehnte hinweg vor allem die koronare Herzkrankheit als Hauptrisikofaktor für das Entstehen einer Herzinsuffizienz verantwortlich gemacht werden kann, entweder in Kombination mit einer arteriellen Hypertonie oder ohne eine solche (McMurray and Stewart 2000).

1.4 Pathophysiologie

Aufgrund einer Schädigung des Myokards unterschiedlicher Ursachen kommt es bei einer Herzinsuffizienz zu einer Beeinträchtigung der linksventrikulären Pumpfunktion; der Blutdruck und das Herzminutenvolumen sinken. Der Körper reagiert daraufhin mit Kompensationsmechanismen:

- **Sympathikusaktivierung:** Sie ist gekennzeichnet durch die Ausschüttung von Katecholaminen. Deren direkte Wirkung am Herzen hat eine Kontraktilitätssteigerung und eine Erhöhung der Herzfrequenz zur Folge. Aus der indirekten Wirkung durch Reizung der α -Rezeptoren resultiert eine periphere Vasokonstriktion (Floras 2009).
- **Frank-Starling-Mechanismus:** Durch eine erhöhte Vorlast, bedingt durch eine verstärkte diastolische Füllung, wird eine Vordehnung des Myokards verursacht, mit der Folge einer besseren Kontraktilität der Kardiomyozyten (Weil et al. 1998).
- **Kardiales Remodelling:** Es entwickelt sich eine Veränderung der kardialen Struktur, Form, Größe und Funktion (Tan and Hall 1994). Die myokardiale Masse nimmt zu. Eine exzentrische Hypertrophie entsteht bei einer Volumenbelastung, während durch eine Druckbelastung eine konzentrische Hypertrophie ausgelöst wird (Tan and Hall 1994).
- **Zentralisation:** Das Herunterfahren des Kreislaufs bewirkt eine Minderversorgung nicht lebenswichtiger Organe (Haut, Magen-Darm-Trakt, Niere und Skelettmuskulatur) mit Blut und Sauerstoff.

- **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS):** Eine verminderte Nierenperfusion ruft die Aktivierung des RAAS hervor mit einer darauffolgenden Natrium- und Wasserretention. Zusätzlich wird noch das sympathische Nervensystem stimuliert. Angiotensin II führt zu einer arteriellen Vasokonstriktion - die Nachlast steigt. Aldosteron bewirkt eine Natrium- und Wasserretention - die Vorlast steigt. Beide Hormone fördern zudem die Umbauprozesse am Herzen. Für Angiotensin II im Speziellen wurde gezeigt, dass es für Kardiomyozyten apoptotisch wirkt und fibröse Umbauprozesse in Gang setzt (Tan et al. 1991, Burniston et al. 2005). Man nimmt an, dass Aldosteron für die Entwicklung einer Linksherzhypertrophie mitverantwortlich ist (Edelmann et al. 2012, Schunkert et al. 1997).
- **Ausschüttung natriuretischer Peptide:** ANP und BNP werden vom Herzen freigesetzt (siehe Kapitel 1.5, Wei et al. 1993).

Diese Prozesse helfen kurzzeitig, die myokardiale Funktion aufrecht zu erhalten. Schreitet die Herzinsuffizienz fort und wird nicht rechtzeitig therapeutisch in den *Circulus vitiosus* eingegriffen, führt das zu einem Versagen der Kompensationsmechanismen (Rickenbacher 2001). Bei weiterer Progression der Herzinsuffizienz bleibt nicht aus, dass sowohl der Noradrenalin-Spiegel als auch der BNP-Spiegel stark ansteigen. Dies geht mit einer Prognoseverschlechterung einher (Anand et al. 2003). Außerdem zieht es eine Downregulation der Betarezeptoren nach sich, was das Herz unempfindlicher für Katecholamine macht.

1.5 Natriuretische Peptide bei Herzinsuffizienz

Natriuretische Peptide werden als Kompensationsmechanismen bei Herzinsuffizienz sezerniert (Wei et al. 1993) und liegen bei einer Herzinsuffizienz vermehrt im Blut vor (Luers et al. 2010). Initiiert wird die Ausschüttung von ANP (*atrial natriuretic peptide*) durch eine erhöhte Wandspannung der Vorhöfe (Burnett et al. 1986). Bei vermehrter Dehnung der Kammerwände wird hingegen BNP (*brain natriuretic peptide*) freigesetzt (Sudoh et al. 1988). Das Herz kann somit als eine endokrine Drüse verstanden werden. Die beiden Peptidhormone hemmen andere schädigende Kompensationsmechanismen. Jedoch sind die Konzentrationen der natriuretischen Peptide so gering, dass die positiven Effekte kaum zum Tragen kommen. Sie

unterdrücken das RAAS, das sympathische Nervensystem und das Stresshormonsystem (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystem). Der Nachweis natriuretischer Peptide, insbesondere BNP und NT-proBNP eignet sich zur Diagnostik, Prognoseabschätzung und Therapieoptimierung (Luchner et al. 2003). Während das BNP in der modernen Diagnostik einen großen diagnostischen Nutzen besitzt, ist das ANP bei Herzinsuffizienz zwar erhöht, dient aber nicht zur Diagnosesicherung. Das CNP (*c-type natriuretic peptide*) ist im Gegensatz dazu bei einer Herzerkrankung nicht verändert (Wei et al. 1993). Es hat allerdings ähnliche Wirkungen wie ANP und BNP; vorwiegend macht es eine Vasodilatation. Jedoch wird es nicht vom Herzen synthetisiert, sondern von Gefäßendothelzellen, Makrophagen und spezialisierten Zellen des ZNS und der Niere.

1.5.1 BNP

Das *brain natriuretic peptide* (BNP) besteht aus 32 Aminosäuren. Es wird hauptsächlich in den Ventrikeln des Herzens produziert und sezerniert. Seinen Namen hat es aufgrund seines ersten Fundes im Jahr 1988 in Schweinehirnen erhalten (Sudoh et al. 1988).

Das Vorläuferpeptid proBNP wird aus den Kardiomyozyten sezerniert und spaltet sich in das aktive BNP und das inaktive NT-proBNP im gleichen Mengenverhältnis auf (Luchner et al. 2003). Die biologisch aktive Form wirkt vasodilatatorisch sowie natriuretisch-diuretisch und hat demnach eine Vor- und Nachlastsenkung des Herzens zur Folge.

Die BNP-Konzentration korreliert mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (Luers et al. 2010). Steigende Werte stehen in Wechselbeziehung mit der Mortalität und Morbidität; es ist demzufolge als Marker von prognostischer Bedeutung (Anand et al. 2003). In zahlreichen Studien wurde der Nutzen der BNP-Bestimmung bei kardiovaskulären Erkrankungen nachgewiesen (hier beispielsweise Kotaska et al. 2006). Man kann BNP als einen quantitativen Marker ansehen; umso höher das BNP, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Herzinsuffizienz vorliegt (Mueller et al. 2007).

Verschiedene Faktoren beeinflussen den BNP-Spiegel; er ist folglich nicht spezifisch für eine Herzinsuffizienz. Bei Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern, Hypertonie, Leberzirrhose, COPD, Myokarditis oder starker körperlicher Belastung ist er auch erhöht. Zudem steigt der BNP-Spiegel mit dem Alter an (Hogenhuis et al. 2005). Bei Frauen kann man von einem ca. 1/3 höheren Wert als bei Männern ausgehen

(Redfield et al. 2002). Liegt eine Adipositas vor, ist er wiederum erniedrigt (Wang et al. 2004).

Aufgrund der schlechten Probenstabilität von BNP wird bevorzugt das NT-proBNP gemessen. Die Halbwertszeit für BNP beträgt 20 Minuten, die für NT-proBNP 60-120 Minuten. Die Messung des NT-proBNP hat sich im Vergleich zum BNP als genauere Marker zur Diagnostik einer Herzinsuffizienz erwiesen (Emdin et al. 2007).

Cutoff-Konzentrationen sind schwer festzulegen, da sie stark von der untersuchten Population und der Bestimmungsmethode abhängig sind (Emdin et al. 2007). Es gibt verschiedene Grenzwerte: Bei BNP >400 pg/ml ist eine Herzinsuffizienz sehr wahrscheinlich, dagegen erscheint sie bei <100 pg/ml äußerst unwahrscheinlich. Die BNP-Konzentration besitzt einen hohen negativen prädikativen Wert (McCullough et al. 2002).

Die Messung des BNP hat sich inzwischen auch in der Notfalldiagnostik bewährt. Im Rahmen der *Breathing not properly*-Studie bei akuter Atemnot zeigte es eine hohe Aussagekraft, um den Verdacht auf eine Herzinsuffizienz zu erhärten (McCullough et al. 2002).

1.5.2 ANP

Das *atrial natriuretic peptide* (ANP) wurde 1981 von de Bold als eine diuretisch und vasodilatatorisch wirkende Substanz in Vorhöfen bei Ratten entdeckt (de Bold et al. 1981). Wenige Jahre später wurde der Zusammenhang zwischen erhöhtem ANP-Spiegel und Herzinsuffizienz festgestellt (Burnett et al. 1986). Dieses Hormon setzt sich aus 28 Aminosäuren zusammen und ist dem BNP nicht nur im Aufbau, sondern auch in der Wirkung sehr ähnlich.

Das Vorläuferhormon proANP wird freigesetzt und durch eine Protease in NT-proANP sowie in das aktive c-terminale ANP gespalten. Die biologische Wirkung ist vergleichbar mit BNP; es wirkt auch vasodilatatorisch, natriuretisch und diuretisch.

ANP ist bei Herzinsuffizienz erhöht, hat aber bei der Diagnostik noch keinen Stellenwert erhalten; denn da ist nach wie vor das BNP überlegen (Richards et al. 1998).

1.6 Lebensqualität

Die Verbesserung der Lebensqualität wurde in den letzten Jahren in der medizinischen Praxis stärker berücksichtigt und die alleinige Therapie der Symptome

und Prognoseverbesserung ist als Zielsetzung nicht mehr ausreichend. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist heute neben der Verlängerung der Lebenserwartung ein Hauptziel bei der Behandlung der Herzinsuffizienz.

Von der WHO (World Health Organisation) wird die Lebensqualität als das größte Ziel der Gesundheitsförderung angesehen: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ (WHO 1993).

Die Lebensqualität steht im engen Zusammenhang mit der NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz. Umso schlechter die Lebensqualität ist, desto höher die Einstufung in die NYHA Klasse, wobei der Grad der systolischen Dysfunktion keinen Einfluss auf die Lebensqualität hat (Juenger et al. 2002, Lewis et al. 2007).

Krankheit und Psyche interagieren sehr stark miteinander. Eine Herzerkrankung kann einerseits eine Depression auslösen, andererseits kann eine Depression die Erkrankung auch negativ beeinflussen. Wie genau diese Faktoren miteinander interagieren, ist nicht bekannt. Aber man ist sich heute darüber im Klaren, dass die psychosozialen Faktoren einen bedeutenden Einfluss auf Krankheitsentstehung und -verlauf ausüben. Zum Beispiel kann eine psychosoziale Belastung als ein Risikofaktor für eine schlechtere Lebensqualität angesehen werden; hierbei nehmen emotionale Probleme mit der Schwere der Erkrankung zu (Scherer et al. 2007a). Besonders bezeichnend war in dieser Untersuchung die Tatsache, dass Frauen mit Herzinsuffizienz, die mit einem Partner zusammenleben, weniger körperliche Probleme als Alleinstehende hatten. Außerdem stellte sich heraus, dass starker sozialer Rückhalt die Psyche bei Herzkranken positiv beeinflussen kann und vor Angst und Depression schützen oder, falls bereits vorhanden, diese auflösen kann (Scherer et al. 2007b).

Die Arbeitsgruppe von Barth zeigte in einer anderen Studie, dass Depression als ein Risikofaktor bei einer koronaren Herzkrankheit angesehen werden kann. Die Mortalität war bei depressiven KHK-Patienten deutlich erhöht (Barth et al. 2004).

Eine komorbide psychische Störung bewirkt bei chronischen körperlichen Erkrankungen eine erhöhte Morbidität und Mortalität sowie eine Verschlechterung der Lebensqualität (Baumeister und Härter 2005). Das alles zeigt, dass es wichtig ist,

nicht nur die körperliche Störung zu behandeln, sondern den Menschen als Ganzes zu sehen und auch seine Psyche mit einzuschließen.

1.7 Angst

Angst ist ein Grundgefühl, das bei einer Bedrohung ausgelöst wird. Sie dient als Schutz- und Warnfunktion und bewirkt ein Vermeidungsverhalten bezüglich bestimmter Situationen. Typisch sind Ängste vor Schlangen, Höhen, Verletzung, Krankheit oder engen Räumen (Bandelow und Wedekind 2006). Körperliche Symptome der Angst resultieren aus der Aktivierung des sympathischen Nervensystems; damit soll der Körper auf eine Kampf- und Fluchtreaktion vorbereitet werden. Hierzu gehören gesteigerte Aufmerksamkeit, Anstieg der Herzfrequenz, des Blutdrucks, Hyperventilation, trockene Schleimhäute, Schwitzen, Zittern, Harndrang, Übelkeit etc.

Viele Gehirnregionen sind bei der Angstreaktion beteiligt. Bei der Angstentstehung und dem Furchtgedächtnis kann die Amygdala als ein Gehirnbereich mitverantwortlich gemacht werden (Bandelow und Wedekind 2006). Studien an Gehirnläsionen, bei epileptischen Angstsyndromen und mit stereotaktischer Reizung weisen darauf hin, dass die Angstausslösung an der Amygdala stattfindet und sich dann auf weitere Gehirnbereiche ausbreitet (Strian 1985). Die Wissenschaftler sind sich aber bisher noch nicht ganz schlüssig, wie Angst generell entsteht und was dabei genau neurophysiologisch geschieht.

Fest steht aber, dass bei Stress und somit auch bei Angst das *Corticotropin-Releasing-Hormon* (CRH) aus dem Hypothalamus ausgeschüttet wird, das die Freisetzung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen bewirkt, was wiederum zu einer vermehrten Cortisolfreisetzung aus den Nebennierenrinden führt. Neben der Aktivierung dieses HHN-Systems (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystem) wird auch das sympathische Nervensystem angeregt, wodurch darauffolgend eine Stimulierung des Nebennierenmarks erfolgt (Ströhle 2003).

Angststörungen entstehen nicht ausschließlich durch konditionierte Lernvorgänge, eine genetische Disposition spielt hier auch eine nicht zu unterschätzende Rolle (Finn und Smoller 2001). Pathologische Ängste entstehen durch eine Fehlfunktion der Stressreaktion (Strian 1985). Werden autonome Körpersignale falsch interpretiert, entstehen Panikstörungen. Sie treten anfallsweise auf und sind mit

körperlichen und psychischen Symptomen wie Angst, Unruhe, Tachykardie, Schwitzen, Luftnot und Schwindel verbunden. Die Symptome ähneln denen von akuten Herzbeschwerden, was eine Differenzierung auf den ersten Blick erschwert. Bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) konnte man z. B. auch eine Erhöhung des CRH-Spiegels feststellen (Bremner et al. 1997), was auf eine Überaktivität des Stresssystems hindeutet.

1.8 Angst bei Herzerkrankungen

Herzerkrankungen sind häufig vergesellschaftet mit Depressionen und Angststörungen (Scherer et al. 2006). Während das Vorliegen einer komorbiden Depression häufig Gegenstand der Forschung ist, weiß man über die Prävalenz von Angststörungen bei Herzinsuffizienz-Patienten bisher nicht viel. In einer etwas älteren Untersuchung von Marks und Lader im Jahr 1973 wurde angenommen, dass jeder siebte Herzpatient an einer Angststörung leidet (Marks and Lader 1973). Eine aktuelle Untersuchung bei hausärztlichen Herzinsuffizienz-Patienten ergab eine 29,2 % Wahrscheinlichkeit für erhöhte Angst- und Depressionswerte. Davon war Ängstlichkeit bei knapp 14 % der Patienten auffällig. Außerdem zeigte sich eine Verschlimmerung der Depression und Angst in Abhängigkeit von einer Zunahme der NYHA-Klassifikation (Scherer et al. 2006).

Depressive Symptome kommen bei Herzinsuffizienz-Patienten relativ häufig vor und verschlechtern die Prognose. Ein solcher negativer Zusammenhang konnte für Angst nicht nachgewiesen werden (Jiang et al. 2004). In einer Studie stellte sich heraus, dass Depression mit einer erhöhten Mortalität, Angst aber mit einer erniedrigten Mortalitätsrate einhergeht (Herrmann-Lingen et al. 2000). Dass Angst in gewissem Maße ein Faktor für ein längeres Überleben sein kann, wurde auch durch eine weitere Studie untermauert (Meyer et al. 2010), wobei diese zwei Studien allerdings keine Evidenz über einen kausalen Zusammenhang liefern konnten.

Die Lebensqualität der Herzpatienten ist bei einer komorbiden Angststörung stark eingeschränkt. Höhere Angstspiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Hypertonie stehen in Verbindung mit einer schlechteren Lebenszufriedenheit (Serafini et al. 2010).

1.9 Anxiogene und anxiolytische Wirkungen

1.9.1 CRH

Man vermutet, dass das *Corticotropin-Releasing-Hormon* (CRH) anxiogene Wirkung hat (Parrott et al. 2000). Van Gaalen untersuchte an transgenen Mäusen die Effekte einer CRH-Überproduktion. Es stellte sich heraus, dass CRH das Angstverhalten beeinflusst und Angst bei den transgenen Mäusen zum Teil vermehrt wahrgenommen wurde (van Gaalen et al. 2002). Dieser Verdacht wird bestärkt durch die Erkenntnis, dass CRH-Antagonisten bei Stress anxiolytisch wirken (Aloisi et al. 1999). Derartige Resultate deuten darauf hin, dass CRH als übergeordnete Einheit des HHN-Systems Einfluss auf das Angsterleben ausübt. Die Studie von Arlt et al. zeigte anhand von Herzfrequenzuntersuchungen an Menschen, dass CRH aktivierend auf den Sympathikus wirkt. Solch ein Effekt konnte jedoch durch ANP antagonisiert werden (Arlt et al. 2003). CRH scheint somit neben der Initialisierung des HHN-Systems auch direkt eine Sympathikusaktivierung zu bewirken. Vielleicht ist eine Aktivierung beider Mechanismen geradezu notwendig, um eine volle Stress-/Angstreaktion hervorzurufen.

1.9.2 ANP

Studien an Ratten, die eine anxiolytische Wirkung von ANP nachwiesen, brachten die Erforschung der Wirkung von ANP einen großen Schritt voran. Der angstlöschende Effekt ist dem von Lorazepam sehr ähnlich, wobei man aber davon ausgeht, dass ANP vermutlich nicht an den Benzodiazepinrezeptoren seine Wirkung entfaltet, sondern andere Rezeptoren nutzt (Bhattacharya et al. 1996).

Wiedemann und Kollegen untersuchten die Auswirkungen von ANP am Menschen. Sie konnten aufzeigen, dass eine Vorbehandlung mit ANP medikamentös induzierte Panikattacken deutlich mildern kann und weisen damit eine anxiolytische Wirkung von ANP auch am Menschen nach (Wiedemann et al. 2001). Ihrer Überzeugung nach wird dies durch die Hemmung des HHN-Systems und des Sympathikus durch ANP ausgelöst. Sie fanden weiter heraus, dass ANP die Kortikotropin- und Kortisollevel supprimiert (Wiedemann et al. 2001). Weitere Studien belegen, dass ANP die CRH Konzentration im Gehirn unterdrückt (Ibanez-Santos et al. 1990) und auf das HHN-System verlangsamernd wirkt (Behn 2005). Man hofft, in Zukunft die anxiolytische Wirkung von ANP als Therapiemöglichkeit für Patienten mit Panikattacken nutzen zu können. Bisher konnte es wegen der fehlenden oralen

Bioverfügbarkeit noch nicht als Medikament therapeutisch eingesetzt werden (Ströhle 2005).

Die Ausschüttung von ANP sowie auch BNP erfolgt durch einen CRH-Reiz an den Herzmuskelzellen. Tojo et al. zeigten einen Anstieg sowohl der ANP- als auch der BNP-Konzentration an isolierten Maus-Kardiomyozyten nach CRH-Gabe. Des Weiteren bewirkte die CRH-Gabe eine Hypertrophie der Kardiomyozyten (Tojo et al 1996). Diese Effekte belegen, dass ANP und BNP eine Rolle im Stresssystem spielen. Weiterhin deuten diese Ergebnisse darauf hin, das ANP und evtl. auch BNP als hemmende Komponenten ein körpereigenes Feedbacksystem darstellen und auf diese Weise eine überschießende Stressreaktion verhindern. Bei einer Herzinsuffizienz wäre solch ein Mechanismus auch von Vorteil, da eine zusätzliche Sympathikusstimulierung die Symptomatik nur weiter zuspitzen würde.

Diese Annahme wird untermauert durch die Erkenntnis, dass die anxiolytische Wirkung körperlicher Aktivität mit der ANP-Ausschüttung am Herzen korreliert. Körperliche Aktivität bewirkt eine vermehrte ANP-Sekretion und es kommt zu einer Anxiolyse bei künstlich ausgelösten Angstzuständen (Ströhle et al. 2006).

Es wurden bisher nur sehr wenige Studien zu den anxiolytischen Effekten der natriuretischen Peptide bei Herzkranken durchgeführt. Eine Studie zeigte bei schwerer Herzinsuffizienz den Zusammenhang von erhöhtem NT-proANP-Spiegel mit erniedrigter Angst. Herzkranken hatten in diesem Fall ca. 25-fach höhere ANP-Spiegel. Obwohl die Lebensqualität abfiel und die Depression mit der Schwere der Erkrankung zunahm, sank die Angstempfindung auf normale Werte ab (Herrmann-Lingen et al. 2003). Bei schwerer Herzerkrankung nimmt also das Angstempfinden ab, obwohl man annehmen müsste, dass es durch die stärkeren körperlichen Beschwerden zunehmen würde. Ob das durch anxiolytische Effekte des ANPs hervorgerufen wird, ist bisher noch nicht endgültig geklärt. Aufgrund eines kleinen Patientenkollektivs und isolierter Betrachtung von NT-proANP bei ausschließlich Patienten mit einer bestehenden Herzinsuffizienz kann die Studie von Herrmann-Lingen et al. nur als wegweisend angesehen werden. Die vorliegende Arbeit knüpft an die Arbeit von Herrmann-Lingen an und liefert durch Betrachtungen verschiedenster Parameter an einem außerordentlich großen Kollektiv fundierte Resultate.

1.9.3 BNP

Die Datenlage über eine mögliche anxiolytische Wirkung des BNP ist sehr spärlich. Für BNP nimmt man, genauso wie für ANP, sympatholytische Effekte an. Es konnte an Herzinsuffizienz-Patienten eine sympatholytische Wirkung des BNP gezeigt werden (Brunner-La Rocca et al. 2001). Welche psychologischen Auswirkungen dies aber nach sich zieht, ist bisher noch nicht untersucht worden. Man kann spekulieren, dass dies angstlöschend sein mag. An Nagetieren wurden für BNP anxiolytische Wirkungen nachgewiesen (Biro et al. 1996). Auch die Studie von Bidzseranova et al. fand heraus, dass BNP gegen ein Vermeidungsverhalten der Tiere wirkt (Bidzseranova et al. 1992), was im Entfernten mit einer Anxiolyse vergleichbar ist. Diese wenigen Untersuchungen deuten darauf hin, dass auch BNP, das ja dem ANP in Aufbau und Funktion sehr ähnlich ist, vergleichbare anxiolytische Wirkung besitzt. Eine Forschungsarbeit vertritt die Annahme, dass die mögliche anxiolytische Wirkung hier durch eine CRH-Beeinflussung zustande kommt (Gardi et al. 1997). Eine erst vor kurzem erschienene Arbeit von Brouwers und Kollegen (2012) versuchte einen Zusammenhang von erhöhten NT-proBNP-Werten und Angst aufzuzeigen; dies gelang aber nicht. Die Frage der anxiolytischen Wirkung des BNP ist noch nicht ausreichend untersucht worden und benötigt weitere Forschung.

1.9.4 CNP

Die CNP-Wirkung ist wahrscheinlich entgegengesetzt zu der von ANP und BNP. CNP wirkt fördernd auf die CRH-Ausschüttung, im Gegensatz zu ANP und BNP (Gardi et al. 1997). Montkowski et al. bestätigten dies, CNP wirkt nach ihrer Aussage eher angstfördernd (Montkowski et al. 1998). Die Forschungsarbeit an Nagetieren von Jahn und seinen Mitarbeitern unterstützt diese These und führt die anxiogene Wirkung auch auf eine CRH-Beeinflussung zurück, da die ausgelöste Angst durch einen CRH-Antagonisten komplett blockiert werden konnte (Jahn et al. 2001). Da CNP nicht vom Herzen produziert wird und eine Herzinsuffizienz keine Veränderung dieses Hormons hervorruft, wird es in dieser Studie nicht weiter untersucht.

1.9.5 CRP

Es gibt eine Verbindung zwischen Angststörungen und erhöhten Entzündungsparametern. Bei stressbedingten neuropsychiatrischen Störungen, wozu auch Angststörungen zählen, vermutet man einen gestörten Feedbackmechanismus des Stresssystems durch eine insuffiziente Glukokortikoid-

Antwort. Da Glukokortikoide dämpfend auf das Immunsystem wirken, kommt es dadurch zu erhöhten Entzündungsparametern (Raison und Miller 2003). Bei Patienten mit PTBS konnte gezeigt werden, dass es durch Stress und Angst zu einer Erhöhung von proinflammatorischen Substanzen wie TNF- α , IL-1 β und IL-4, nicht jedoch CRP kommt (Känel et al. 2007). Bisher hat man herausgefunden, dass Angst mit erhöhten inflammatorischen Markern, inklusive CRP, assoziiert ist. Die Arbeitsgruppe von Copeland berichtet über erhöhte CRP Level bei generalisierten Angststörungen, was aber in Abhängigkeit von gewissen Lebensstilfaktoren stand (Copeland et al. 2012). Eine andere Studie konnte ohne einen Hinweis auf Störfaktoren einen positiven Zusammenhang herleiten (Pitsavos et al. 2006).

Zwei aktuelle Forschungsarbeiten untersuchten die Angstaussprägung an Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Demnach ist Angst mit hohen CRP-Werten assoziiert (Bankier et al. 2009, Gegenava et al. 2011). Die KHK entsteht durch Arteriosklerose, ausgelöst durch einen Entzündungsprozess. Aufgrund dieser anderen Pathogenese haben Entzündungsparameter wie auch das CRP bei einer KHK eine abweichende Bedeutung im Vergleich zu der bei einer Herzinsuffizienz. Auch wenn das Hauptaugenmerk dieser Dissertation auf den vom Herzen ausgeschütteten Neuropeptiden liegt, ist es ratsam, diesen Parameter nicht außer Acht zu lassen. Es soll zumindest analysiert werden, ob es eine Verbindung zwischen erhöhten CRP-Serumspiegeln und einem vermehrten Angstempfinden bei Herzinsuffizienz gibt. Bestätigt sich dieser Sachverhalt, müssten dahingehend weitere Forschungsarbeiten in Angriff genommen werden. Eine Studie, die erhöhte CRP-Werte auf ihre möglicherweise anxiolytische Wirkung bei einer bestehenden Herzinsuffizienz untersucht, gibt es bisher noch nicht. Diese Lücke gilt es mit der folgenden Arbeit zu schließen.

1.10 Ziele der Studie

Ob ANP auch bei Patienten mit diastolischer oder systolischer Dysfunktion anxiolytische Wirkung besitzt und ob BNP bzw. NT-proBNP und CRP in gleicher Weise auf die Psyche wirken, ist mittels dieser Studie herauszuarbeiten. Es sollen die neuropsychologischen Auswirkungen der Hormone, die bei einer Herzschwäche ausgeschüttet werden, noch weitergehend untersucht werden, um die kardiologisch-psychologischen Zusammenhänge besser zu verstehen und um dies dann letztendlich auch bei einer Therapie nutzen zu können. Für ANP existiert derzeit eine

einzigste Studie. Die Ergebnisse sind nun an einem weitaus größeren Kollektiv zu überprüfen. Auch die Erkenntnisse über BNP und NT-proBNP resultieren aus den wenigen Arbeiten, die mittels kleiner vorselektierter Patientengruppen entstanden sind. Diese Untersuchungen erbrachten bisher kein eindeutiges Ergebnis. Zudem wird diese Arbeit meines Wissens die erste Studie sein, die CRP bei Patienten mit einer diastolischen oder systolischen Dysfunktion auf seine anxiolytischen Effekte hin untersucht.

Das Augenmerk wird dabei auf folgende Fragen gerichtet, die zentral im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen:

- 1)** Wie ist die Angstaussprägung von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren – gemessen an einem großen Gesamtkollektiv – abhängig, ob eine kardiale Symptomatik besteht oder nicht?

- 2)** Welche soziodemographischen, klinischen, psychologischen und laborchemischen Faktoren sind mit einem erhöhten Angstepfinden assoziiert?

- 3)** Wird die Angstaussprägung bei bestehender systolischer oder diastolischer Dysfunktion vom Schweregrad der klinischen Symptomatik und dem Ausmaß der neurohumoralen Aktivierung positiv oder negativ beeinflusst?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die im Folgenden erhobenen Daten stammen aus der Studie „Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz“ (Diast-CHF), durchgeführt in der Abteilung Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen. Diese Studie ist Teilprojekt 7 des Kompetenznetzwerks Herzinsuffizienz (KNHI), das ein Kooperationsbündnis von Forscher- und Arbeitsgruppen in Deutschland darstellt. Ziel dieser Vereinigung ist es, neue Erkenntnisse und Therapiemöglichkeiten für Herzinsuffizienz-Patienten zu entwickeln. Gefördert wird sie durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Neben der Universitätsmedizin Göttingen sind noch die Universitäten Berlin, Würzburg und Leipzig an dieser Studie beteiligt.

Zeitgleich wurde an demselben Patientenkollektiv das Projekt „Aufbau einer Biomaterialdatenbank für die wissenschaftliche Erforschung der Herzinsuffizienz (KNHI-Biomaterialdatenbank)“ durchgeführt. Hier wurden genetische und laborchemische Parameter von Herzinsuffizienz-Patienten erhoben.

Diast-CHF ist eine prospektive multizentrische Zwei-Kohortenstudie. Die Patientenrekrutierung erfolgte vom 05.07.2004 bis 22.12.2006 mithilfe des EDV-Systems von Hausarztpraxen und dem Behandlungsdatenträger der Abteilung Allgemeinmedizin. Als Suchkriterien wurden die im weiteren Verlauf erläuterten Risikofaktoren der diastolischen Funktionsstörung verwendet, nach denen mittels ICD-Code (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) im Freitext gesucht wurde.

Es wurden 1950 Probanden in die Studie eingeschlossen.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen begutachtete die Studie und gab ein positives Votum dafür ab (Antragsnummer 22/2/04).

Vor Einschluss in die Studie wurden die Patienten durch den Studienarzt ausführlich aufgeklärt und sie erhielten auch Erläuterungen zu eventuellen Unklarheiten. Jeder Teilnehmer bestätigte seine Einwilligung schriftlich. Für die KNHI-Biomaterialdatenbank war eine gesonderte Einwilligungserklärung zu unterzeichnen.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt; bei Gruppe A bestand mindestens ein Risikofaktor für die Entstehung einer diastolischen Dysfunktion, Gruppe B zeigte eine Herzinsuffizienz-Symptomatik nach den Framingham-Kriterien (Ho et al. 1993).

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 50 und 85 Jahren, männlich oder weiblich
- Mindestens ein Risikofaktor der diastolischen Funktionsstörung (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlafapnoesyndrom, Arteriosklerosezeichen wie symptomatische pAVK, angiographisch nachgewiesene KHK, Carotisstenose, vorangegangener Apoplex oder Myokardinfarkt)
- Ärztlich festgestellte Diagnose Herzinsuffizienz
- Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Mangelnde Compliance
- Ungenügende Kommunikationsfähigkeit
- Erkrankungen, die die Einwilligungsfähigkeit einschränken
- Geographische Gründe, die die Studienteilnahme unmöglich machen

2.2 Anamnese

Die Anamnese schloss eine ausführliche vorausgegangene Krankengeschichte sowie auch aktuelle Beschwerden mit ein. Zunächst wurden soziodemographische Daten des Patienten erhoben, die das Geburtsdatum, die ethnische Zugehörigkeit und die Anzahl der noch lebenden leiblichen Angehörigen beinhalteten. Es wurde dokumentiert, in welchem Jahr eine ggf. vorhandene Herzinsuffizienz diagnostiziert wurde. Des Weiteren wurde erfasst, wie oft in den letzten 12 Monaten diesbezüglich der Hausarzt oder ein Kardiologe aufgesucht wurde, ob Reha-, Kur- oder Krankenhausaufenthalte stattfanden und falls ja, wie viele Tage. Auch wurde ermittelt, welche NYHA-Klassifizierung derzeit vorliegt und es wurde festgehalten, welche Lokalisation (Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz oder globale Herzinsuffizienz) besteht sowie, wenn bekannt, welche Hauptursache die Herzinsuffizienz hat (z. B. KHK, Hypertonie, Herzklappenerkrankung, angeborener Herzfehler, Kardiomyopathie).

Als nächstes folgte die Befragung nach den kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Schlafapnoesyndrom, familiäre Vorbelastung (Myokardinfarkt bei den leiblichen Eltern, Geschwistern oder Kindern vor dem 60. Lebensjahr), Raucheranamnese mit ggf. Erfassung der *pack years* und des momentanen Alkoholkonsums mit durchschnittlicher wöchentlicher Dosis in *drinks per week*.

Eine detaillierte kardiologische Anamnese folgte. Sie beinhaltete die Feststellungen, ob eine koronare Herzerkrankung mit oder ohne Angina pectoris, ein Myokardinfarkt, ein paroxysmales/persistierendes/permanentes Vorhofflimmern, eine primäre Herzklappenerkrankung, ein angeborener oder ein erworbener Herzfehler oder eine familiäre/entzündliche/toxische Kardiomyopathie vorliegt. Auch die bisher stattgefundenen Therapiemaßnahmen inklusive Datum wurden aufnotiert wie koronare/periphere Revaskularisierung, Bypass-Operationen, sonstige Gefäß-Operationen, Herzklappen-Operationen, Schrittmacher- und Defibrillator-Implantationen, Assist-Devices, Herztransplantation, stattgefundenen Reanimation/Defibrillation und, falls stattgehabt, ob sich ein ICD schon adäquat entladen hat. Zudem interessierten relevante Nebendiagnosen wie pAVK mit entsprechendem Fontaine-Stadium, cerebrovaskuläre Erkrankungen (Apoplex oder transitorische ischämische Attacke), Synkope, COPD, primäre pulmonale Hypertonie, Depression, HIV-Infektion, chron. Hepatitis B/C, Leberzirrhose oder Malignom.

Bei Frauen erfolgte zusätzlich eine kurze gynäkologische Anamnese, die nach dem Zeitpunkt der Menopause fragte.

Schließlich wurde noch die aktuelle Medikation inklusive des Wirkstoffnamens, der PZN (Pharmazentralnummer)-Nummer und Dosierung in mg/d dokumentiert.

2.3 Klinische Untersuchungen

Die klinische Untersuchung umfasste die Erhebung einer Herzinsuffizienzsymptomatik und eine körperliche Untersuchung.

Es wurden zunächst die Körpergröße, das Körpergewicht sowie der Hüft- und Taillenumfang festgestellt; die Herzfrequenz und der Blutdruck wurden nach 5 Minuten Ruhe im Sitzen gemessen. Anhand der Framingham-Definition (Ho et al. 1993) der Herzinsuffizienz wurden Major- und Minorkriterien beurteilt. Zu den

Majorkriterien zählen Halsvenenstauung, pulmonale Rasselgeräusche, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, akutes Lungenödem, Kardiomegalie, dritter Herzton und hepatojugulärer Reflux. Die Minorkriterien sind wie folgt: periphere Ödeme, nächtlicher Husten, Belastungsdyspnoe, Hepatomegalie, Pleuraerguss und Tachykardie (Herzfrequenz über 120/min). Um eine Herzinsuffizienz zu diagnostizieren, müssen mindestens ein Majorkriterium oder zwei Minor-Kriterien vorliegen. Außer diesen Parametern wurde auch nach nächtlichem Wasserlassen gefragt. Bei der abdominalen Untersuchung beurteilte man, ob eine Aszitis, eine Hepatomegalie oder ein hepatojugulärer Reflux vorlag.

2.4 Allgemeine Labordiagnostik

Bei jedem Patienten wurden verschiedene Blutparameter erhoben; diese beinhalteten neben einer Basislaboruntersuchung auch besondere Marker, auf die im Kapitel spezielle Labordiagnostik näher eingegangen wird.

Mit dem kleinen Blutbild bestimmte man Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten. MCH, MCV und MCHC wurden berechnet. Die Nierenwerte wurden mittels Serumkreatinin festgestellt. Anhand der vereinfachten MDRD Formel berechnete man die GFR (glomeruläre Filtrationsrate). Zusätzlich wurden Harnsäure, Natrium und Kalium gemessen. Dazu kam die Ermittlung des Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins und HDL-Cholesterins. Den HbA1c-Wert bestimmte man bei Diabetikern. Bei Nicht-Diabetikern führte man einen oralen Glukosetoleranztest nach den aktuellen WHO-Richtlinien durch. Ergänzt wurden diese Blutuntersuchungen durch die Bestimmung des TSH-Basalspiegels.

2.5 Spezielle Labordiagnostik

Aufgrund der speziellen Laboranalytik, was BNP, NT-proBNP und MR-proANP betrifft, wurde darauf geachtet, dass das Blut erst nach ca. 30 Minuten Ruhe abgenommen wurde. Dies geschah nach der echokardiographischen Untersuchung in liegendem Zustand.

Für die Bestimmung der natriuretischen Peptide wurde das dafür benötigte EDTA-Röhrchen in der Eppendorf Centrifuge 5702R 10 Minuten lang zentrifugiert, danach

wurde der Überstand abpipettiert und sofort bei -80°C eingefroren, wie es die standardisierten Bedingungen vorschreiben.

Da ANP nur eine sehr kurze Halbwertszeit besitzt, erfolgte stattdessen die Messung des MR-proANP, also lediglich die Messung der Mittelregion des Prohormons. Das Prohormon hat eine viel längere Halbwertszeit als das eigentlich wirksame ANP. Deswegen bringt die Bestimmung des Prohormons ein zuverlässigeres Ergebnis. Hier wurde der immunoluminometrische Assay von B.R.A.H.M.S. Henningsdorf verwendet (SERISTRA®). Bei dieser Methode richten sich Antikörper gegen die mittlere Region des ANPs, speziell gegen die Aminosäuren 53-90. Die Aminosäuren 73-90 werden durch an die Gefäßwand gebundene, polyklonale Antikörper angegriffen, während freie polyklonale Antikörper auf die Aminosäuren 52-73 abzielen. Bei einem gesunden Kollektiv maß man Werte von 9,6-313 pmol/l (Morgenthaler et al. 2004). Dieses Verfahren gilt in der Diagnostik der akut dekompensierten Herzinsuffizienz als geeignet und die Aussagekraft ist mit der von BNP und NT-proBNP vergleichbar (Gegenhuber et al. 2006).

Von der Firma Bayer Diagnostics stammt der ADVIA Centaur BNP Assay, mit dem der BNP-Spiegel gemessen wurde. Es ist ein Sandwich Chemilumineszenz-Immunoassay mit zwei verschiedenen Antikörpern. Der eine Antikörper reagiert mit der Ringstruktur des BNP, während der andere spezifisch an das c-terminale Ende bindet. Es können Werte zwischen 2-5000 pg/ml ermittelt werden. Diese Messung erfolgt ohne jegliche Beeinflussung durch Hämoglobin, Bilirubin, Triglyceride, Cholesterin oder Immunglobuline und ist deshalb sehr zuverlässig und aussagekräftig. Es zeigt sich ein progressiver Anstieg der BNP-Konzentration im Verhältnis zum Herzinsuffizienz-Schweregrad (NYHA). Damit ist der Assay ein geeignetes diagnostisches Mittel für die Praxis (Wu et al. 2004).

Für die Messung des NT-proBNPs benutzte man den Elecsys® proBNP Test der Firma Roche Diagnostics GmbH aus Mannheim. Da bei BNP das Vorläuferpeptid proBNP ebenfalls eine längere Halbwertszeit aufweist und zur Messung besser geeignet ist, misst man auch da das NT-proBNP. Bei dem hier benutzten Testverfahren handelt es sich um einen nichtkompetitiven Elektrochemilumineszenz-Immunoassay. Zwei polyklonale Antikörper reagieren hierbei spezifisch auf bestimmte Teile des Peptids, und zwar gegen die Aminosäuren 1-21 und 39-50 im N-terminalen Bereich des proBNPs. Der Test hat eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 79 % (Kotaska et al. 2006). Außer einer niedrigen Nachweisgrenze für

NT-pro BNP ist diese Methode sehr stabil gegen mögliche Verfälschungen und eignet sich somit - auch wegen seiner einfachen Handhabung - besonders für die klinische Routinediagnostik (Karl et al. 1999). Emdin und Kollegen sind der Auffassung, dass NT-pro BNP im Vergleich zur BNP-Messung genauer in der Diagnostik einer leichten Herzinsuffizienz ist (Emdin et al. 2007). Sanz et al. bewerteten beide Methoden als hoch sensitiv und hoch spezifisch (Sanz et al. 2006). Das CRP (C-reaktive Protein) ist das empfindlichste Akute-Phase-Protein und bei Entzündungen ist es vermehrt zu finden. Seit Kurzem dient es zur Risikoabschätzung bei koronaren Herzkrankheiten (Liuzzo et al. 1994). Hierfür müssen geringe Erhöhungen des Proteins messbar sein, wofür die bisher gängigen Methoden hingegen zu ungenau waren. Diesbezüglich wurde ein hochempfindlicher Test entwickelt, der schon geringe Konzentrationen ermitteln kann. Das hochempfindliche C-reaktive Protein wurde aus diesem Grund mit dem Cobas Integra der Firma Roche Diagnostics bestimmt. In diesem Nachweisverfahren werden Latexpartikel mit Anti-CRP-Antikörpern versetzt, die mit humanem CRP agglutinieren. Es werden zwei verschiedene Latexpartikel mit unterschiedlicher Aktivität benutzt, zum einen große hochreaktive, zum anderen kleine niedrigaktive Partikel. Dadurch ergibt sich ein weiter Messbereich von 0-160 mg/l. Die Messung des Niederschlags erfolgt durch Turbidometrie. Mit seiner niedrigen Nachweisgrenze von 0,28 mg/l, guter Präzision im Bereich von 2-3 mg/l, weitem Messbereich und keiner Verfälschung gegenüber Bilirubin, Triglyceride und Hämoglobin wird dieser Test als adäquat angesehen (Shinichi et al. 1999). Er ist vier- bis achtmal genauer als bisherige Verfahren und gilt als geeignet zur prognostischen Risikostratifizierung bei kardiovaskulären Erkrankungen sowie auch zum konventionellen Entzündungsmonitoring (Shinichi et al. 1998). Der Referenzwert liegt bei <5 mg/l, das relative Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist bei <1 mg/l niedrig, bei 1-3 mg/l durchschnittlich und bei >3 mg/l hoch.

2.6 Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm (EKG) wurde nach Einthoven in den bipolaren Extremitätenableitungen I, II, III und nach Goldberger in den unipolaren Extremitätenableitungen aVR, aVL, aVF erfasst, ergänzt durch die Brustwandableitungen nach Wilson V1-V6. Die Aufzeichnung des EKGs erfolgte mit

einer Geschwindigkeit von 50 mm/sec. Zu Beginn sollte eine Eichzacke aufgezeichnet werden (1 cm = 1 mV).

Ermittelt wurden die Herzfrequenz und der Herzrhythmus wie Sinus-Rhythmus, Vorhofflimmern oder Schrittmacherrhythmus. Ein vorhandener Schrittmacherrhythmus wurde ggf. spezifiziert. Lag ein anderer Rhythmus vor, wurde dieser genauer definiert. Die QRS-Dauer, PQ- und QT-Zeit wurden angegeben. Das EKG beurteilte man hinsichtlich eines AV-Blocks, der in den entsprechenden Grad eingeteilt wurde. Des Weiteren schaute man nach einem Linksschenkel- oder Rechtsschenkelblock, linksanterioren oder linksposterioren Hemiblock, kompletten R-Verlust, pathologischen Q-Zacken, diskordanten T-Negativierungen und einem pathologischen Sokolow- und Lewis-Index.

2.7 Echokardiographie

Das transthorakale 2D-Echo wurde bei den Patienten im Liegen in Linksseitenlage angefertigt. Die Durchführung der Untersuchung hielt sich an die Anweisungen für einen harmonisierten Datensatz Echo-CRF (Version vom 21.11.2003), die in den Handling Guidelines 7 vom Kompetenznetz Herzinsuffizienz nachzulesen sind.

Die Messungen wurden mit dem Philips Sonos 5500 durchgeführt und mittels VHS-Videokassette und Ausdrucken dokumentiert. Das Echo diente zur Einteilung der Patienten in die Gruppen Herzinsuffizienz mit erhaltener, normaler LV-Funktion (HFNEF) und Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-Funktion (HFREF).

Zu messende Punkte waren Aortendurchmesser in Klappenebene und LV-EF. Es wurde darüber hinaus untersucht, ob kongenitale Vitien, ein Septumdefekt, Wandbewegungsstörungen, eine RV-Dilatation, ein Perikarderguss, ein Thrombus und/oder ein Aneurysma vorlagen. Außerdem wurde der Klappenstatus erhoben und falls ein Klappendefekt erkannt wurde, spezifizierte man ihn hinsichtlich Insuffizienz oder Stenose und dem jeweiligen Grad.

Die HFREF ist definiert als $<50\%$ LVEF nach Simpson und/oder abnormale Wandbewegung zweier Segmente.

Bei HFNEF ist die LV-EF $>50\%$ und wird in 4 Schweregrade nach den ASE-Kriterien (American Society of Echocardiography) eingeteilt:

- Der **Schweregrad 0** hat ein **normales Füllungsmuster**. Der linksventrikuläre Einstrom und Pulmonalvenenfluss ist normal und kennzeichnet sich durch das Verhältnis von maximaler frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit zur Einströmgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe (E/A) ≥ 1 . Zudem müssen zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sein: Verhältnis von maximalem systolischem zum maximalen diastolischen pulmonalen Fluss (S/D) ≥ 1 , Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einströmgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenrings im Gewebedoppler (E/e') < 10 und Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einströmgeschwindigkeit zur Einströmgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe während des Vasalvamanövers (E/A_{vasalva}) ≥ 1 .
- Der **Schweregrad 1** ist charakterisiert durch eine **verzögerte Relaxation** und wird mittels (E/A) < 1 quantifiziert.
- Beim **Schweregrad 2** liegt eine **Pseudonormalisierung** vor, (E/A) $\geq 1 < 2$ und es muss eines der drei Kriterien erfüllt sein: (S/D) < 1 , (E/e') ≥ 10 , (E/A_{vasalva}) < 1 .
- **Schweregrad 3 und 4** sind gekennzeichnet durch ein **restriktives Füllungsmuster**. Ist die Restriktion reversibel, handelt es sich um Grad 3; ist sie irreversibel, dann liegt Grad 4 vor. (E/A) ≥ 2 und eines der folgenden zwei Kriterien müssen erfüllt sein: (S/D) < 1 , (E/e') ≥ 10 . Ist (E/A_{vasalva}) < 1 , hat man es mit einer reversiblen Störung und bei (E/A_{vasalva}) ≥ 1 einer irreversiblen Restriktion zu tun.

2.8 6-Minuten Gehtest

Der 6-Minuten Gehtest stellt einen submaximalen Belastungstest dar und dient als objektiver Maßstab für die Leistungsfähigkeit. Er ist leicht durchzuführen und aufgrund geringen technischen Aufwands sehr preiswert. Die Arbeitsgruppe von McGavin etablierte einen 12-Minuten Gehtest zur Messung der Belastungstoleranz bei einem Patienten mit chronischer Bronchitis (McGavin et al. 1976). Bei der vorliegenden Studie wurde der 6-Minuten Gehtest angewendet, da er sehr gut von den Probanden angenommen wird und die Aktivität im Alltag realistisch widerspiegelt (Lipkin et al. 1986).

Dem Patienten wurde zunächst der Ablauf dieses Tests erläutert. Der Proband sollte nicht rennen oder joggen; ein Fuß sollte immer den Boden berühren. Innerhalb von 6 Minuten soll der Patient so weit wie möglich gehen. Hierzu gab es eine genau 100 m lange, ebene Strecke. Der Teilnehmer durfte sein eigenes Tempo wählen und legte, falls notwendig, selbstständig Pausen ein. Nach jeweils 2 und 4 Minuten wurde die bisher erreichte Distanz vom Untersucher mitgeteilt. Er lief nicht mit, um den Patienten nicht zu beeinflussen. Der Test musste strikt standardisiert nach dem SOP04 (*Standard Operation Procedures*) von KNHI durchgeführt werden. Vor und nach der Belastung wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen. Die erreichte Gehstrecke wurde festgehalten. Falls es zu einem vorzeitigen Abbruch des Tests kam, wurde der Zeitpunkt und der Grund, wie zum Beispiel Erschöpfung, Dyspnoe, Angina pectoris oder Claudicatio, dokumentiert.

2.9 Herzkatheteruntersuchung

Wenn zuvor eine Herzkatheteruntersuchung (HKU) stattgefunden hatte, wurden, wenn dies möglich war, einige Daten dazu erhoben. Zunächst hielt man den Zeitpunkt der Untersuchung fest. Bei einem Linksherzkatheter wurde die LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) in Prozent angegeben, die LV-EDP (linksventrikulärer enddiastolischer Druck) in mmHg. Eine koronare Herzerkrankung wurde definiert als Koronarsklerose, 1-, 2- oder 3-Gefäß-KHK oder Hauptstammstenose. Des Weiteren wurde vermerkt, ob zuvor eine Biopsie entnommen und ob zuvor eine Rechtsherzkatheterisierung durchgeführt worden war. Falls vorhanden, wurden folgende Werte dokumentiert: systolischer, diastolischer, arterieller Blutdruck, Wandbewegungsstörungen, Herzwandaneurysma, bei einem Rechtsherzkatheter HZV, PA-Druck, PC-Druck, RA-Druck und RV-Druck.

2.10 Psychosoziale Befragung

Das hier verwendete Fragebogenheft umfasste verschiedene, einzelne Fragebögen. Der Patient wurde vor dem Ausfüllen darauf hingewiesen, dass es keine „richtigen“ und keine „falschen“ Antworten gibt und dass neben den klinischen Parametern auch seine Lebensumstände und seine Lebensqualität interessieren. Der Proband durfte sich mit dem Ausfüllen des Fragebogens Zeit lassen, wobei aber nicht zu lange an

einer Antwort gegrübelt werden sollte, sondern eher eine spontane Antwort gewünscht war; der erste Gedankengang wäre als der Zutreffendste zu bewerten. Es sollte möglichst jede Frage beantwortet werden, indem die Antwort eindeutig angekreuzt wird.

Das Fragebogenheft enthält unter anderem einen Fragenbogen zum Lebensstil; er nimmt Bezug auf Freizeitaktivitäten, Essgewohnheiten und auf den Blutdruck. Der PHQ-D (*Patient Health Questionnaire*) zielt auf die Diagnose einer depressiven Störung ab. Eine vitale Erschöpfung versuchte man mittels des Maastricht-Fragebogens festzustellen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des SF-36 (*36 Item Short Form Health Survey*). Der Proband wurde zudem gefragt, ob er sich wegen psychischer Probleme in Behandlung begeben habe. Des Weiteren galt es, Angaben zur Person bezüglich Familienstand, Erwerbstätigkeit, Krankenversicherung, Haushalt und Haushaltseinkommen zu machen. Weitere Fragebögen bezogen sich auf FKV, ESSI, DS 14, GKE, RSQ, MMPI-2, Z-Skala und Diabetes mellitus. Auf diese Fragebögen wird hier nicht im Detail eingegangen, da sie nicht Gegenstand dieser Arbeit sind. Untersucht wurden Determinanten der Angst mit Hilfe des HADS-D Fragebogens (*Hospital Anxiety and Depression Scale*).

HADS-D: *Hospital Anxiety and Depression Scale* – Deutsche Version: Fragebogen zu Angst und Depressivität

Der HADS-D-Selbstbeurteilungsfragebogen ist die deutsche Version des englischen Fragebogens von Snaith und Zigmond aus dem Jahr 1983. Er wurde damals entwickelt, um vorwiegend in der somatischen Medizin bei nicht-psychiatrischen Patienten psychische Probleme herauszufiltern. Ganz bewusst wurden deswegen Symptome, die sich auf physische Erkrankungen beziehen können, ausgeschlossen (Snaith and Zigmond 1988). Der Nutzen dieses Untersuchungsinstruments wurde in den letzten 25 Jahren etliche Male unter Beweis gestellt. Die deutsche Version stammt von Prof. Dr. Herrmann-Lingen der Universität Göttingen. Sie ist seit 1994 in Gebrauch.

Dieser Fragebogen soll im Klinikalltag helfen, bei Patienten, die wegen körperlicher Beschwerden in Behandlung sind, psychische Beeinträchtigungen zu erkennen. Die Prävalenz einer komorbiden psychischen Störung ist heutzutage sehr hoch, wobei besonders die Faktoren Angst und Depression überwiegen.

Es handelt sich, wie oben bereits zum Ausdruck gebracht, um einen Selbstbeurteilungsfragebogen, der vor allem zum Screening und zur Verlaufsbeobachtung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren dient. Die Bearbeitungszeit wird mit 2 bis 6 Minuten veranschlagt und er ist damit aufgrund des geringen Aufwands schnell im Wartezimmer auszufüllen, was eine große Akzeptanz bei den Patienten zur Folge hat (Herrmann-Lingen et al. 2011). Auch die Auswertung stellt für den Untersucher keine große Belastung dar, da sie innerhalb einer Minute erledigt ist. Aufgrund des Durchführungscharakters handelt es sich um eine Untersucher-unabhängige Methode mit hoher Objektivität. Zudem benötigt der Untersucher keine psychologische Erfahrung. Die Fragen nehmen Bezug auf die Symptomatik im Verlauf der letzten Woche und schließen damit akute Einflüsse, wie zum Beispiel durch einen derzeitigen Krankenhausaufenthalt, aus. Emotionale und körperliche Symptome werden nicht abgefragt, somit gibt es keine Interaktionen mit akuten Erkrankungen.

Der Fragebogen enthält je 7 Items zu Angst und Depressivität mit jeweils 4-stufiger Auswahl (0-3 Punkte) und differenziert zwischen völliger Zustimmung und absoluter Ablehnung. Die Fragen nach Depression und Angst sind in vermischter Reihenfolge angeordnet. Die Rohwerte ergeben sich durch Addition der einzelnen Werte. Ein fehlender Wert auf einer Subscala kann toleriert werden und hat keine Verfälschung des Testergebnisses zur Folge.

Ein Angstscore ≤ 7 wird als unauffällig angesehen, zwischen 8-10 könnte eventuell eine Störung vorliegen, bei einem Wert ≥ 11 wird mit Sicherheit ein Problem angenommen. In der ersten Auflage des HADS-D wurde ein *Cutoff*-Wert für Depression bei 9 und für Angst bei 11 angegeben; diese Parameter werden auch weiterhin als Richtwerte angesehen (Herrmann-Lingen et al. 2011). Der obere Bereich kann nochmals unterteilt werden in eine schwere (11-14 Punkte) und eine sehr schwere (15-21 Punkte) Symptomatik.

Der *Cutoff*-Wert beeinflusst die Sensitivität und Spezifität. Bei einem *Cutoff* von 8 erhält man eine gute Sensitivität, aber nimmt eine schlechte Spezifität in Kauf. Da der eigentliche Verwendungszweck das Screening einer psychischen Störung darstellt, ist dieser Fakt durchaus vertretbar.

Mit Hilfe des Fragebogens wird keine eindeutige Diagnose gestellt; er soll nur orientierend helfen, Patienten herauszufiltern, die dann weitergehend zu untersuchen sind. Dieses Instrument ist alleine auch nicht geeignet, eine definitive Diagnose einer

schweren Depression zu stellen (Herrmann-Lingen 1997). Die Testanalyse von Herrmann-Lingen et al. (2011) hat ergeben, dass dieser Fragebogen auf einem gleichmäßigen Testaufbau mit guter interner Beschaffenheit basiert. Er hat eine gute konvergente Validität mit ausreichender Varianz und hervorragender interner Konsistenz der Subskalen, zeugt von einer guten Stabilität sowie Änderungssensitivität und verfügt außerdem über eine gute Retest-Reliabilität.

2.11 Angaben zur Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit verschiedenen Programmen, zum einen mit SPSS Statistics Version 15, zum anderen mit der Software Statistika der Firma StatSoft. Für die Gruppenvergleiche wurde das Analyseprogramm von SAS (statistical analysis system) benutzt.

Einfache Zusammenhänge wurden mit der Varianzanalyse (ANOVA) berechnet. Hier wurden diverse Parameter der Baseline-Untersuchung mit der Angstausrprägung in Zusammenhang gebracht. Durch Vergleich der Varianzen kann man lediglich erkennen, ob es sich um einen globalen Unterschied handelt. Bei den Gruppenvergleichen wurden univariante ANOVA und multivariante MANOVA-Varianzanalysen eingesetzt.

Um Zusammenhänge zwischen zwei quantitativen Merkmalen zu analysieren, wie zum Beispiel zwischen speziellen Laborparametern und dem Angstempfinden, wurden Korrelationsanalysen nach Pearson angewendet. Die graphische Darstellung erfolgte anhand von Punktwolkediagrammen. Der Korrelationskoeffizient zeigt die Stärke des Zusammenhangs und die Regressionsgerade die Art des Zusammenhangs (positive Steigung = gleichsinniger Zusammenhang, negative Steigung = gegensinniger Zusammenhang).

Die Regressionsanalyse diente zur Herleitung der Ursache-Wirkungsbeziehung. Hiermit sollte eine Gleichung aufgestellt werden, die den Zusammenhang zwischen den Merkmalen wiedergibt. Bei positiver Steigung der Regressionsgeraden handelt es sich um einen gleichsinnigen Zusammenhang, bei negativer um einen gegensinnigen Zusammenhang.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Werte von $p < 0,05$ sind als signifikant anzusehen. Als sehr signifikante Ergebnisse wurden diejenigen Berechnungen mit einem $p < 0,01$ gewertet und als hoch signifikante solche mit

einem $p < 0,001$. Um die signifikanten Ergebnisse von den übrigen abzuheben, wurden sie in den Tabellen in Fettdruck gesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik des untersuchten Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv besteht aus 1950 Patienten. Nicht bei jedem Patienten konnten alle Daten erhoben werden, insbesondere zur Lebensqualität. Diese 325 Patienten wurden deshalb aus der vorliegenden Analyse nicht mit aufgenommen.

Das Kollektiv (N = 1625) wurde in 4 Gruppen nach dem Diagnoseschema der diastolischen Dysfunktion (DD) nach KNHI TP7 und Patienten mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion (EF) unterteilt. Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl und den Prozentsatz der einzelnen Gruppen.

Die Patienten der ersten Gruppe mit $EF \geq 50$, $DD = 0^\circ$ haben ein normales Füllungsmuster des Herzens und keine Einschränkungen; es handelt sich um gesunde Probanden mit lediglich kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Gruppen mit $DD = 1^\circ$ und $DD = 2-3^\circ$ besitzen eine diastolische Dysfunktion und die Patienten in der letzten Gruppe mit $EF < 50$ leiden an einer stark eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion.

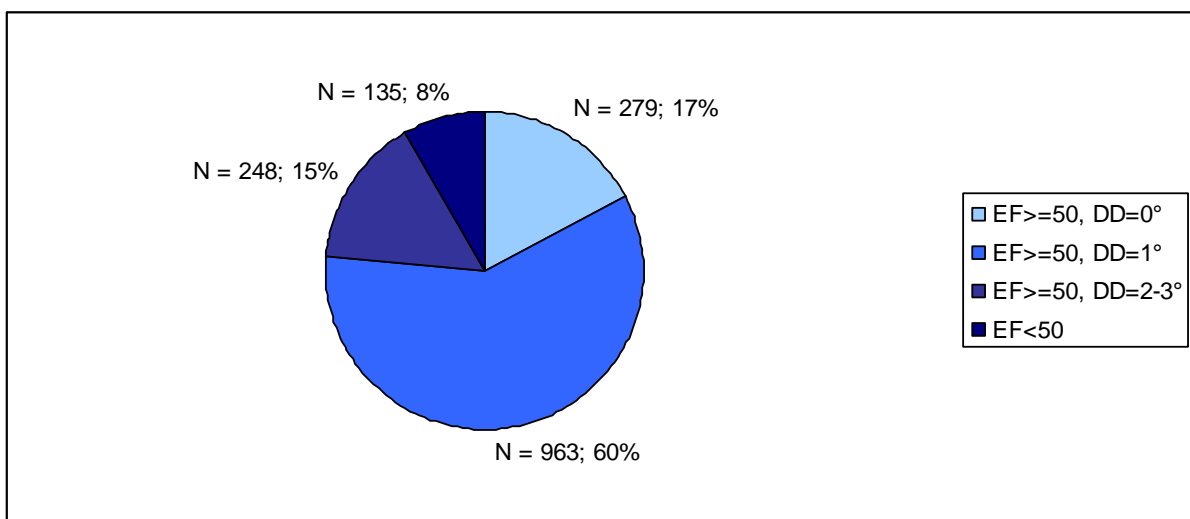


Diagramm 1: Unterteilung des Patientenkollektivs in 4 Gruppen nach dem Grad der diastolischen Dysfunktion und nach Patienten mit eingeschränkter EF; angegeben ist neben der Anzahl auch der jeweilige Prozentsatz

3.1.1 Soziodemographische Daten

Zunächst wurde die Geschlechterverteilung für die jeweiligen Gruppen vorgestellt. Dabei zeigt sich, dass ein leichtes Überwiegen von weiblichen Patienten vorliegt. Und es fiel auf, dass bei den schwerer Erkrankten mit einer EF < 50 % die Männer überwiegen. Die Daten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen. Die erste Zahl gibt die Anzahl der Patienten an und die Zahl in Klammern nennt den Prozentsatz.

	Gesamt- kollektiv N=1625	EF ≥ 50, DD=0° N=279	EF ≥ 50, DD=1° N=963	EF ≥ 50, DD=2-3° N=248	EF < 50 N=135
männlich	800 (49,2%)	126 (45,2%)	449 (46,6%)	119 (48,0%)	106 (78,5%)
weiblich	825 (50,8%)	153 (54,8%)	514 (53,4%)	129 (52,0%)	29 (21,5%)

Tabelle 2: Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs bei Unterteilung in die Schweregrade der diastolischen Dysfunktion und der eingeschränkten EF

Die nun folgende Tabelle gibt die Altersverteilung des Kollektivs wieder. Die Patienten sind im Schnitt $66 \pm 8,5$ Jahre alt. Patienten, die schwerer betroffen sind, sind im Durchschnitt auch älter. Bezüglich des Unterschieds zwischen den Gruppen wurde zunächst eine Varianzanalyse durchgeführt und es wurde für den Vergleich mit allen Gruppen ein höchst signifikanter Unterschied von $p < 0,0001$ ersichtlich. Um festzustellen, ob der Unterschied im Vergleich zur Einteilung in die Untergruppen der diastolischen Dysfunktion und die Patienten mit eingeschränkter EF linear ansteigt, wurde ein Trendtest nach Jonckheere-Terpstra angewandt, der einen signifikanten Unterschied mit einem $p < 0,0001$ feststellte. Somit steigt das Alter kontinuierlich zur Ausprägung der Funktionseinschränkung des Herzens an.

	Gesamt- kollektiv N=1929	EF ≥ 50, DD=0° N=279	EF ≥ 50, DD=1° N=963	EF ≥ 50, DD=2-3° N=248	EF < 50 N=135
Alter (Jahren) Mittelwert	66,04	59,95	67,45	64,46	68,99
Standardabweichung	8,49	7,21	7,75	8,63	8,38
Median	66,00	59,00	67,00	64,50	69,00

Tabelle 3: Altersverteilung des Gesamtkollektivs für die Untergruppen der DD sowie Patienten mit eingeschränkter EF; angegeben werden der Mittelwert, die Standardabweichung und der Median

Das Kollektiv wurde bezüglich des Familienstands, des Schulabschlusses, der Erwerbstätigkeit und des Nettogehalts befragt. Die Ergebnisse sind der Tabelle zu entnehmen.

	Gesamt- kollektiv	EF>=50, DD=0°	EF>=50, DD=1°	EF>=50, DD=2-3°	EF<50
Familienstand N=1334					
verheiratet (zus. lebend)	897 (67,2%)	161 (72,5%)	520 (65,2%)	141 (68,1%)	75 (70,1%)
verheiratet (getr. lebend)	49 (3,7%)	4 (1,8%)	32 (4,0%)	9 (4,3%)	4 (3,7%)
ledig	81 (6,1%)	17 (7,7%)	48 (6,0%)	9 (4,3%)	7 (6,5%)
geschieden	122 (9,1%)	26 (11,7%)	62 (7,8%)	24 (11,6%)	10 (9,3%)
verwitwet	185 (13,9%)	14 (6,3%)	136 (17,0%)	24 (11,6%)	11 (10,3%)
Schulabschluss N=1308					
ohne Schulabschluss	19 (1,5%)	2 (1,0%)	12 (1,5%)	5 (2,4%)	0 (0%)
Hauptschule/Volksschule	712 (54,4%)	85 (40,5%)	451 (57,4%)	114 (55,6%)	62 (57,9%)
Realschule (Mittlere Reife)	294 (22,5%)	59 (28,1%)	163 (20,7%)	49 (23,9%)	23 (21,5%)
Fachhochschulreife	81 (6,2%)	16 (7,6%)	47 (6,0%)	10 (4,9%)	8 (7,5%)
Hochschulreife/Abitur	155 (11,9%)	43 (20,5%)	82 (10,4%)	19 (9,3%)	11 (10,3%)
anderer Schulabschluss	28 (2,1%)	3 (1,4%)	15 (1,9%)	7 (3,4%)	3 (2,8%)
Erwerbstätigkeit N=1102					
Vollzeit	213 (19,3%)	79 (38,7%)	89 (13,9%)	36 (20,7%)	9 (10,5%)
Teilzeit 15 <35h/Woche	75 (6,8%)	26 (12,7%)	28 (4,4%)	18 (10,3%)	3 (3,5%)
Teilzeit <15 h/Woche	38 (3,4%)	4 (2,0%)	26 (4,1%)	5 (2,9%)	3 (3,5%)
nicht erwerbstätig	776 (70,4%)	95 (46,6%)	495 (77,6%)	115 (66,1%)	71 (82,6%)

	Gesamt- kollektiv	EF\geq50, DD=0°	EF\geq50, DD=1°	EF\geq50, DD=2-3°	EF<50
Netto Gehalt N=1210					
<2000 Euro	713 (58,9%)	91 (44,5%)	449 (62,0%)	112 (62,3%)	61 (60,5%)
>2000 Euro	497 (41,1%)	114 (55,6%)	275 (38,0%)	68 (37,9%)	40 (39,6%)

Tabelle 4: Soziodemographische Daten des Gesamtkollektivs und der Gruppen mit DD sowie der Patienten mit eingeschränkter EF; angegeben werden die Anzahl der Betroffenen mit dem jeweiligen Prozentsatz

3.1.2 Klinische Parameter

Nun folgt eine tabellarische Auflistung klinischer Parameter, die bei der Baseline-Untersuchung erhoben wurden. Angegeben werden der systolische und der diastolische Blutdruck, die Herzfrequenz, der Body-Mass-Index, die Gehstrecke des 6-Minuten-Gehtests und verschiedenen Maße, die mittels der Echokardiographie bestimmt worden sind, wie die LA(ES), LVD(ES), LVD(ED) und die LVEF.

		Gesamt- kollektiv N=1625	EF>=50, DD=0° N=279	EF>=50, DD=1° N=963	EF>=50, DD=2-3° N=248	EF<50 N=135
RR sys	Mittelwert	146,0	140,1	148,0	147,0	142,6
[mmHg]	Standardabweichung	21,5	20,5	21,5	21,2	22,0
RR dias	Mittelwert	82,9	82,0	84,1	80,8	80,3
[mmHg]	Standardabweichung	11,7	11,5	11,6	11,9	10,9
HF [bpm]	Mittelwert	70,5	68,0	72,6	65,1	69,7
	Standardabweichung	11,7	10,3	11,7	10,1	12,3
BMI	Mittelwert	28,8	27,2	29,1	29,2	29,7
	Standardabweichung	4,9	4,9	4,7	4,8	5,3
Gehtest[m]	Mittelwert	517,1	567,1	506,1	520,5	480,3
	Standardabweichung	109,8	78,5	112,0	108,5	121,6
LA(ES) [mm]	Mittelwert	41,0	39,8	40,3	42,6	46,1
	Standardabweichung	6,0	5,8	5,4	5,9	7,4
LVD(ES) [mm]	Mittelwert	31,0	30,4	30,1	30,4	39,9
	Standardabweichung	6,3	4,8	5,6	5,1	9,0
LVD(ED) [mm]	Mittelwert	49,3	49,5	48,3	49,6	55,5
	Standardabweichung	6,1	5,1	5,9	5,1	7,5
LVEF [%]	Mittelwert	59,9	62,0	61,3	61,6	42,7
	Standardabweichung	8,3	6,3	6,4	6,6	7,1

Tabelle 6: Klinische Parameter des Gesamtkollektivs und für die Untergruppen der DD sowie bei eingeschränkter EF mit dem Mittelwert und der Standardabweichung

3.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei der Baseline wurden Daten bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren erhoben. Die folgende Tabelle gibt Auskunft über die Häufigkeiten der für eine Herzerkrankung relevanten Parameter. Dazu gehört, ob eine arterielle Hypertonie oder Hyperlipidämie vorliegt, ob es sich um einen Raucher oder Ex-Raucher handelt, ob bereits in der Familie ein Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr stattgefunden hat, aber auch ob ein Schlafapnoesyndrom, eine Hyperurikämie oder ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurden.

	Gesamt- kollektiv N=1625	EF>=50, DD=0° N=279	EF>=50, DD=1° N=963	EF>=50, DD=2-3° N=248	EF<50 N=135
Hypertonie	1273 (78,3%)	176 (63,1%)	773 (80,3%)	208 (83,9%)	116 (85,9%)
Hyperlipidämie	643 (39,6%)	92 (33,0%)	380 (39,5%)	106 (42,7%)	65 (48,1%)
Raucher	185 (11,4%)	92 (33,0%)	380 (39,5%)	24 (9,7%)	12 (8,9%)
Ex-Raucher	621 (38,3%)	88 (31,7%)	346 (36,0%)	108 (43,5%)	79 (58,5%)
Myokardinfarkt i. d. Familie <60 J.	199 (12,3%)	41 (14,7%)	125 (13,0%)	22 (8,9%)	11 (8,1%)
Schlafapnoe- syndrom	93 (5,7%)	12 (4,3%)	53 (5,5%)	14 (5,6%)	14 (10,4%)
Hyperurikämie	218 (13,4%)	27 (9,7%)	127 (13,2%)	34 (13,7%)	30 (22,2%)
Diabetes mellitus	381 (23,4%)	44 (15,8%)	223 (23,2%)	67 (27,0%)	47 (34,8%)

Tabelle 6: Auflistung der kardiovaskulären Risikofaktoren für das Gesamtkollektiv und für die Gruppen der DD; angegeben sind die Anzahl der Betroffenen sowie in Klammern der jeweilige Prozentsatz

3.1.4 Symptome der Herzinsuffizienz

Diverse Symptome können auf eine Herzinsuffizienz hinweisen. In der nun folgenden Tabelle sind die abgefragten Symptome mit ihren jeweiligen Häufigkeiten aufgelistet und in Prozenten angegeben. Die erhobenen Symptome orientieren sich an den Framingham-Kriterien. Der Framingham-Summenwert ist der darauf folgenden

Tabelle zu entnehmen sowie in dem darauffolgenden Diagramm graphisch dargestellt.

	Gesamt- kollektiv N=1625	EF>=50, DD=0° N=279	EF>=50, DD=1° N=963	EF>=50, DD=2-3° N=248	EF<50 N=135
Nykturie	904 (55,7%)	107 (38,4%)	568 (59,0%)	135 (54,4%)	94 (70,1%)
Belastungsdyspnoe	440 (27,1%)	41 (14,7%)	269 (27,9%)	73 (29,4%)	57 (42,2%)
Ruhedyspnoe	37 (2,3%)	1 (,4%)	21 (2,2%)	10 (4,0%)	5 (3,7%)
Müdigkeit/Leistungs- schwäche	352 (21,7%)	55 (19,7%)	209 (21,7%)	50 (20,2%)	38 (28,1%)
Ödeme	292 (18,0%)	34 (12,2%)	173 (18,0%)	47 (19,0%)	38 (28,1%)
Pulmonale Rasselgeräusche	27 (1,7%)	0 (0%)	18 (1,9%)	3 (1,2%)	6 (4,4%)
Halsvenenstauung	17 (1,0%)	1 (,4%)	10 (1,0%)	2 (,8%)	4 (3,0%)
nächtlicher Husten	82 (5,0%)	10 (3,6%)	47 (4,9%)	15 (6,0%)	10 (7,4%)
paroxysmale nächtliche Dyspnoe	50 (3,1%)	5 (1,8%)	26 (2,7%)	13 (5,2%)	6 (4,4%)
Orthopnoe	49 (3,0%)	4 (1,4%)	28 (2,9%)	10 (4,0%)	7 (5,2%)
Hepatomegalie	21 (1,3%)	1 (,4%)	10 (1,0%)	6 (2,4%)	4 (3,0%)
Hepatojugulärer Reflux	3 (,2%)	0 (0%)	1 (,1%)	0 (,0%)	2 (1,5%)
3. Herzton	2 (,1%)	0 (0%)	1 (,1%)	0 (0%)	1 (,7%)
Aszites	1 (,1%)	0 (0%)	1 (,1%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 7: Häufigkeit und Prozentsatz der Symptome einer Herzinsuffizienz des Gesamtkollektivs und für die Gruppen der DD sowie Patienten mit eingeschränkter EF

		Gesamt- kollektiv N=1687	EF \geq 50, DD=0° N=279	EF \geq 50, DD=1° N=963	EF \geq 50, DD=2-3° N=248	EF<50 N=135
Framingham-Summe	Mittelwert	0,72	0,38	0,68	0,77	1,18
	Standardabweichung	1,15	0,73	1,05	1,12	1,33
	Median	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00

Tabelle 8: Framingham-Summe für das Gesamtkollektiv und für die Untergruppen der DD sowie für die Patienten mit eingeschränkter EF; angegeben werden der Mittelwert, die Standardabweichung und der Median

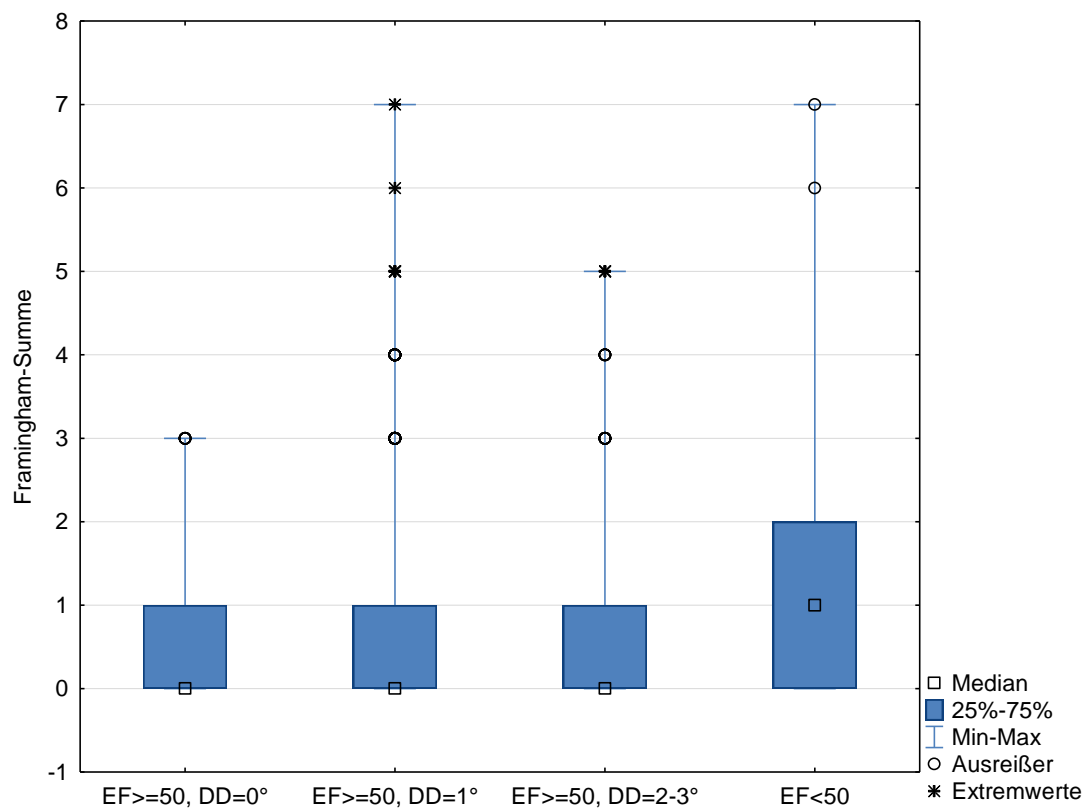


Diagramm 2: Framingham-Summe für die Gruppen der DD und Patienten mit eingeschränkter EF

3.1.5 Vorerkrankungen

Die nächste Tabelle listet die kardiologischen und sonstigen relevanten Vorerkrankungen auf.

	Gesamt- kollektiv N=1625	EF>=50, DD=0° N=279	EF>=50, DD=1° N=963	EF>=50, DD=2-3° N=248	EF<50 N=135
KHK	307 (18,9%)	31 (11,1%)	152 (15,8%)	56 (22,6%)	68 (50,4%)
Z. n. Myokardinfarkt	157 (9,7%)	14 (5,0%)	71 (7,4%)	56 (22,6%)	68 (50,4%)
Vorhofflimmern	76 (4,7%)	12 (4,3%)	23 (2,4%)	25 (10,1%)	47 (34,8%)
CABG i. Anam.	86 (5,3%)	7 (2,5%)	27 (2,8%)	26 (10,5%)	26 (19,3%)
Z. n. Synkope	212 (13,0%)	30 (10,8%)	129 (13,4%)	40 (16,1%)	13 (9,6%)
Depression	158 (9,7%)	27 (9,7%)	100 (10,4%)	21 (8,5%)	10 (7,4%)
Malignom	131 (8,1%)	14 (5,0%)	84 (8,7%)	17 (6,9%)	16 (11,9%)
Cerebrovask. Erkr.	102 (6,3%)	11 (3,9%)	57 (5,9%)	22 (8,9%)	12 (8,9%)
COPD	113 (7,0%)	8 (2,9%)	73 (7,6%)	22 (8,9%)	10 (7,4%)
PAVK	75 (4,6%)	4 (1,4%)	43 (4,5%)	16 (6,5%)	12 (8,9%)

Tabelle 9: Häufigkeiten und Prozentangaben zu den kardiovaskulären Vorerkrankungen und sonstigen relevanten Vorerkrankungen, ermittelt aus dem Gesamtkollektiv und den Gruppen mit DD sowie den Patienten mit eingeschränkter EF

3.1.6 Medikamente

Im Folgenden werden die Häufigkeiten der regelmäßig eingenommen Medikamentenarten erfasst. Die Tabelle gibt die kardiovaskuläre Medikation der Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung wieder.

	Gesamt- kollektiv N=1625	EF>=50, DD=0° N=279	EF>=50, DD=1° N=963	EF>=50, DD=2-3° N=248	EF<50 N=135
Betablocker	700 (43,5%)	110 (40,0%)	360 (37,7%)	151 (61,1%)	79 (58,5%)
ACE-Hemmer	652 (40,5%)	84 (30,5%)	389 (40,8%)	99 (40,1%)	80 (59,3%)
Thiazide	587 (36,4%)	72 (26,2%)	368 (38,6%)	98 (39,7%)	49 (36,3%)
ASS	506 (31,4%)	65 (23,6%)	296 (31,0%)	88 (35,6%)	57 (42,2%)
Statine	443 (27,5%)	51 (18,5%)	256 (26,8%)	77 (31,2%)	59 (43,7%)
Ca-Antagonisten	300 (18,6%)	36 (13,1%)	185 (19,4%)	50 (20,2%)	29 (21,5%)
AT1-Antagonisten	253 (15,7%)	28 (10,2%)	154 (16,1%)	48 (19,4%)	23 (17,0%)
Schleifendiuretika	183 (11,4%)	14 (5,1%)	98 (10,3%)	35 (14,2%)	36 (26,7%)
Nitrat	141 (8,8%)	12 (4,4%)	80 (8,4%)	20 (8,1%)	29 (21,5%)
Vit.-K-Antagonisten	71 (4,4%)	2 (,7%)	19 (2,0%)	15 (6,1%)	35 (25,9%)
andere Diuretika	79 (4,9%)	9 (3,3%)	47 (4,9%)	15 (6,1%)	8 (5,9%)
Herzglykoside	60 (3,7%)	4 (1,5%)	23 (2,4%)	7 (2,8%)	26 (19,3%)
Antiarrhythmika	47 (2,9%)	9 (3,3%)	17 (1,8%)	9 (3,6%)	12 (8,9%)
Aldosteron-Antag.	29 (1,8%)	2 (,7%)	11 (1,2%)	2 (,8%)	14 (10,4%)

Tabelle 10: Häufigkeiten und Angaben in Prozent der kardiovaskulären Medikation des Gesamtkollektivs und der Untergruppen mit DD sowie der Patienten mit eingeschränkter EF

3.2 Spezielle Laborparameter

		Gesamt- kollektiv N=1625	EF>=50, DD=0° N=279	EF>=50, DD=1° N=963	EF>=50, DD=2-3° N=248	EF<50 N=135
hsCRP [mg/l]	Mittelwert	3,55	2,86	3,49	3,49	3,60
	Standardabweichung	6,29	6,34	5,38	6,81	3,80
	Median	1,77	1,28	1,91	1,60	2,14
log(hsCRP)	Mittelwert	0,63	0,34	0,68	0,56	0,77
	Standardabweichung	1,07	1,05	1,05	1,10	1,06
	Median	0,57	0,25	0,65	0,47	0,76
BNP [pg/ml]	Mittelwert	96,69	80,05	73,61	108,89	193,10
	Standardabweichung	118,46	96,40	84,00	106,73	210,06
	Median	57,95	51,14	48,01	77,16	112,79
log(BNP)	Mittelwert	4,04	3,90	3,85	4,26	4,66
	Standardabweichung	1,11	1,03	1,01	1,10	1,20
	Median	4,07	3,95	3,88	4,35	4,73
NT-proBNP [pg/ml]	Mittelwert	238,75	120,10	141,76	228,51	727,58
	Standardabweichung	506,33	145,56	216,78	318,32	1016,12
	Median	102,70	77,67	83,65	135,05	333,80
log(NT-proBNP)	Mittelwert	4,70	4,34	4,48	4,88	5,72
	Standardabweichung	1,15	0,96	0,96	1,07	1,42
	Median	4,63	4,35	4,43	4,91	5,81
MR-proANP [pmol/l]	Mittelwert	108,73	89,90	96,22	120,37	169,19
	Standardabweichung	74,29	44,32	61,51	69,22	115,22
	Median	89,14	78,62	82,69	102,70	142,90
log(MR-proANP)	Mittelwert	1,96	1,91	1,92	2,02	2,14
	Standardabweichung	0,24	0,21	0,22	0,23	0,28
	Median	1,95	1,90	1,92	2,01	2,16

Tabelle 11: Mittelwert, Standardabweichung und Median der einzelnen Laborparameter für das Gesamtkollektiv und die Untergruppen der DD sowie für die Patienten mit eingeschränkter EF

Die zuvor angefügte Tabelle sind die Serumkonzentrationen für hsCRP, BNP, NT-proBNP und MR-proANP zu entnehmen. Die logarithmierten Werte sind hier

ebenfalls aufgeführt, da es sich um nicht normalverteilte Werte handelt. Im Anschluss zeigen nun die Diagramme die einzelnen logarithmierten Laborparameter. Den Werten ist zu entnehmen, dass jeweils in Abhängigkeit zur Schwere der Funktionsstörung des Herzens ein deutliches Ansteigen der Parameter BNP, NT-proBNP und MR-proANP erfolgt, außer für die BNP-Werte zwischen den Gruppen ohne und mit erstgradiger diastolischer Dysfunktion, bei denen ein geringer Abfall zu beobachten war. Für hsCRP ist allerdings keine eindeutige Erhöhung in Bezug zur Dysfunktion zu erkennen.

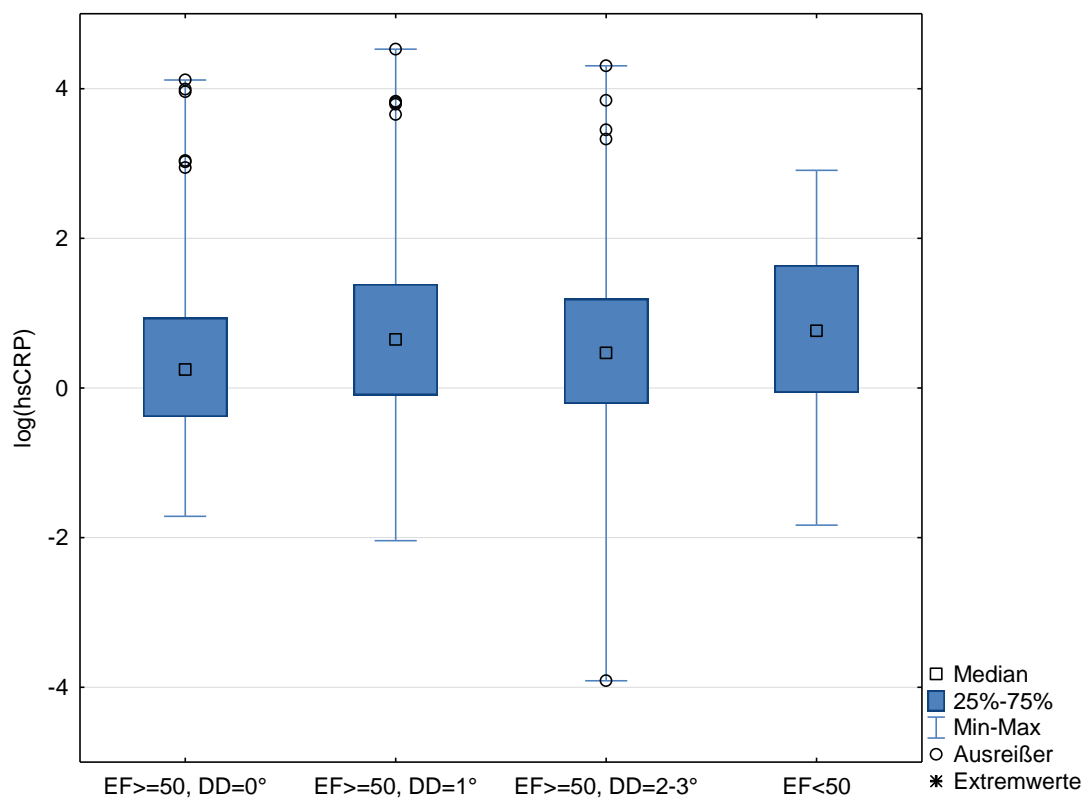


Diagramm 3: Logarithmierte Laborparameter für hsCRP, aufgeteilt nach dem Grad der DD sowie für die Patienten mit eingeschränkter EF

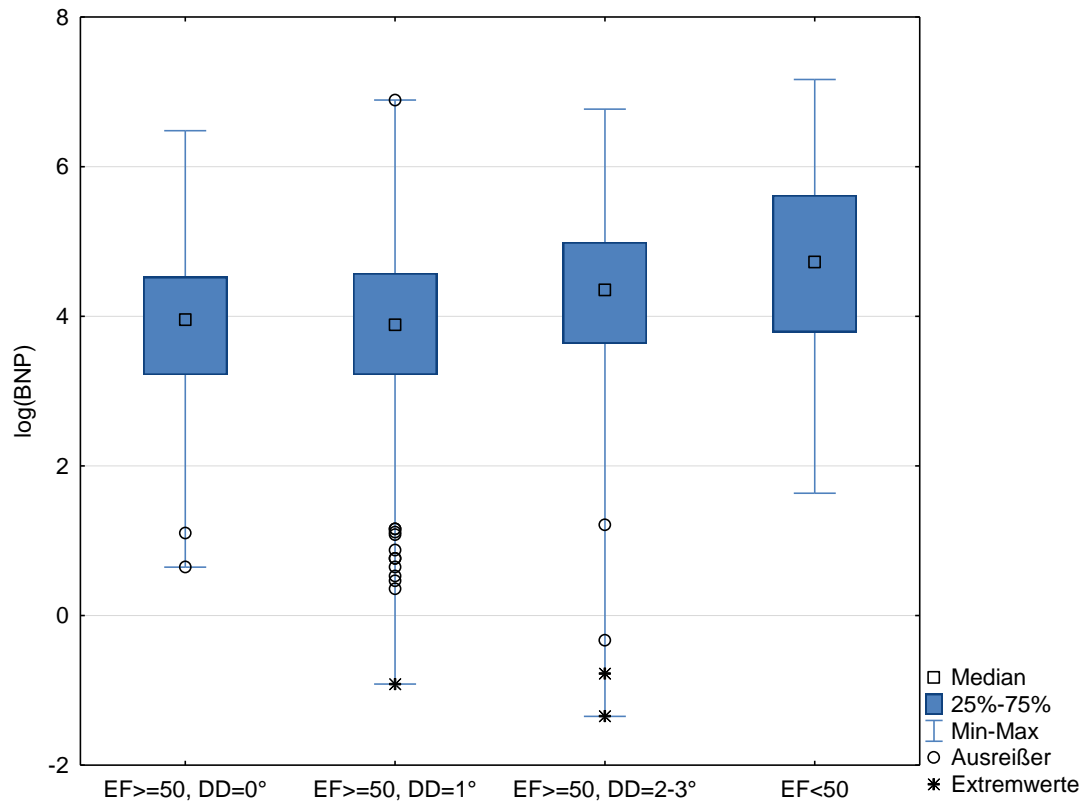


Diagramm 4: Logarithmierte Laborparameter für BNP, aufgeteilt nach dem Grad der DD sowie der Patienten mit eingeschränkter EF

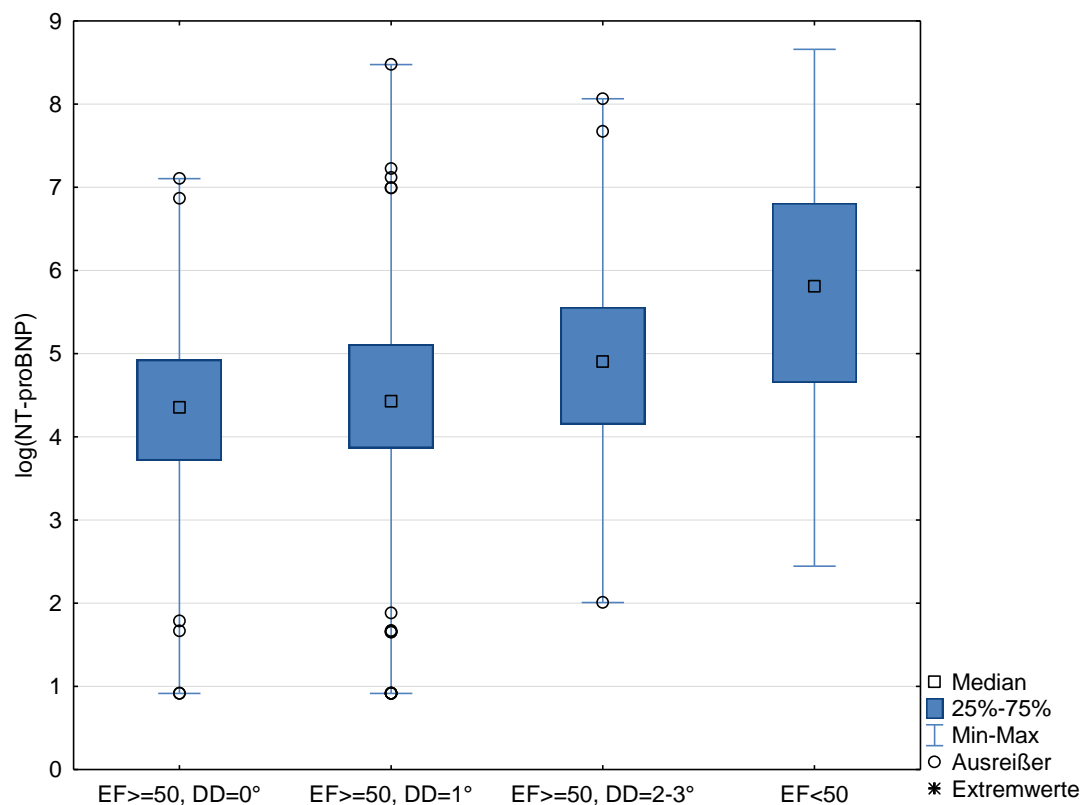


Diagramm 5: Logarithmierte Laborparameter für NT-proBNP, aufgeteilt nach dem Grad der DD sowie der Patienten mit eingeschränkter EF

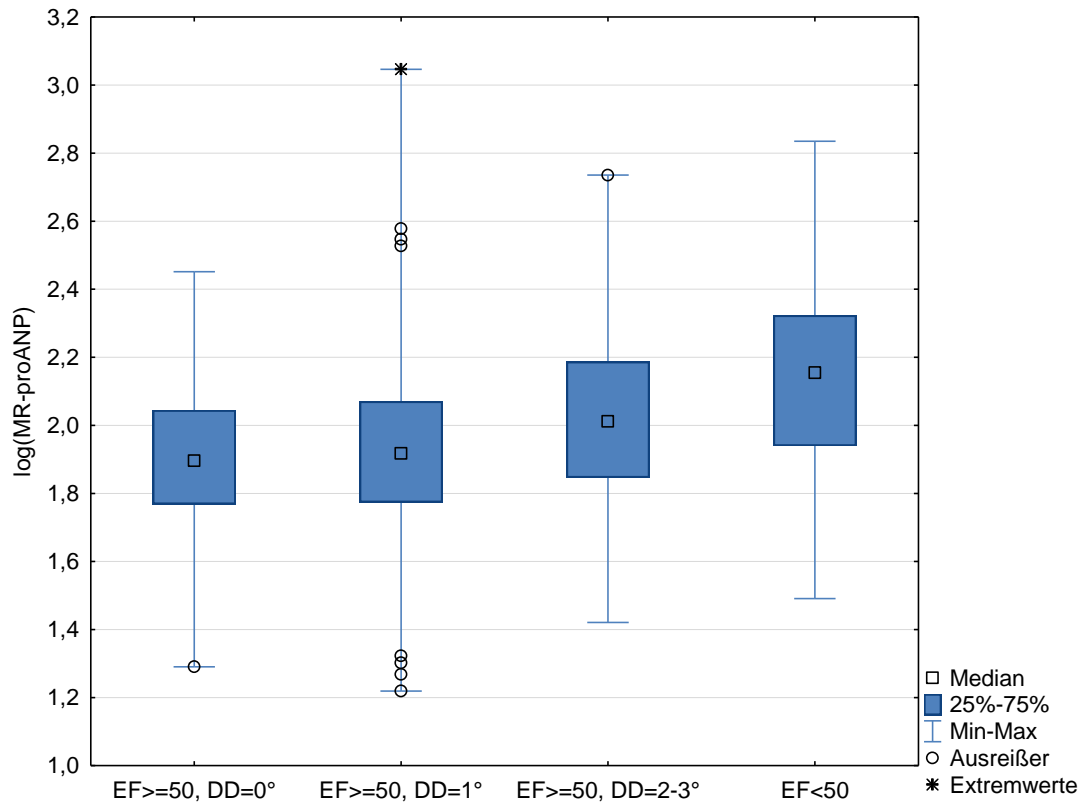


Diagramm 6: Logarithmierte Laborparameter für MR-proANP, aufgeteilt nach dem Grad der DD sowie der Patienten mit eingeschränkter EF

3.3 Angstaussprägung

Der zentrale Parameter dieser Arbeit ist das Angstempfinden. Als Maßstab dient die HADS-Angstsumme. Als auffällig gilt ein Wert ab 8 und Angst besteht ab einem Wert von 11. In der folgenden Tabelle sieht man die Summenwerte für die einzelnen Gruppen. Es ist eindeutig erkennbar, dass der Angstwert in Bezug zur Schwere der diastolischen Dysfunktion steigt, jedoch bei reduzierter EF niedriger ist, sogar niedriger als bei den gesunden Probanden (DD=0°). Dies wird insbesondere in dem dieser Tabelle folgenden Diagramm deutlich.

		Gesamt- kollektiv N=1611	EF \geq 50, DD=0° N=223	EF \geq 50, DD=1° N=817	EF \geq 50, DD=2-3° N=209	EF<50 N=111
HADS-Angstsumme	Mittelwert	5,00	4,83	5,08	5,24	4,02
	Standardabweichung	3,65	3,73	3,65	3,83	2,80
	Median	4,67	4,00	5,00	5,00	4,00

Tabelle 12: HADS-Angstsumme für das Gesamtkollektiv und für die Gruppen der diastolischen Dysfunktion sowie für die Patienten mit eingeschränkter EF

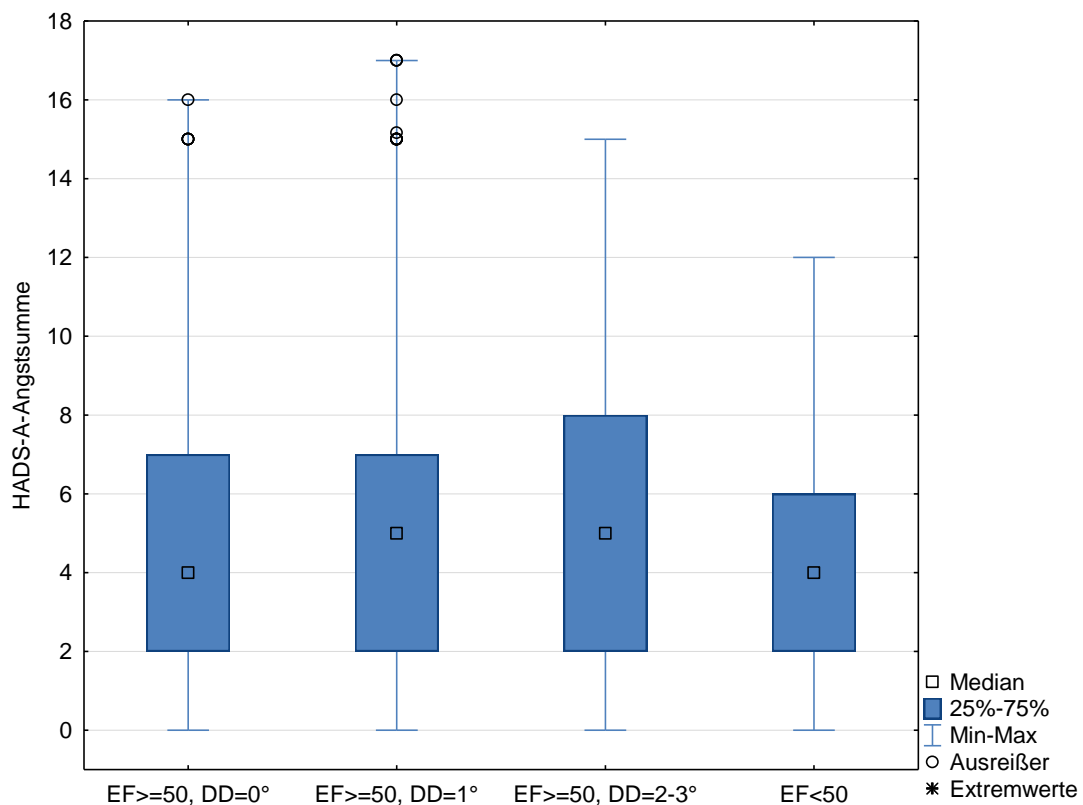


Diagramm 7: HADS-Angstsumme für die Untergruppen der DD und für die Patienten mit eingeschränkter EF

Mit der ANOVA-Varianzanalyse wurde nun für das gesamte Kollektiv untersucht, ob ein Gruppenunterschied feststellbar ist. Dabei zeigte sich ein $p=0,0199$, das als signifikant zu werten ist. Um genauer zu erkennen, zwischen welchen Gruppen ein signifikanter Unterschied besteht, wurden Paarvergleiche mittels SAS angefertigt. Die p-Werte zeigt die folgende Tabelle. Man kann erkennen, dass zwischen den Gruppen mit einer diastolischen Dysfunktion 1° und 2-3° im Vergleich zu der Gruppe mit eingeschränkter EF ein signifikanter Unterschied besteht.

	EF \geq 50, DD=0°	EF \geq 50, DD=1°	EF \geq 50, DD=2-3°	EF<50
EF \geq 50, DD=0		,8095	,6439	,2125
EF \geq 50, DD=1°	,8095		,9355	,0203
EF \geq 50, DD=2-3°	,6439	,9355		,0211
EF<50	,2125	,0203	,0211	

Tabelle 13: Paarvergleiche für die HADS-Angstsumme zwischen den Untergruppen der DD und für Patienten mit eingeschränkter EF; signifikante Ergebnisse in Fettdruck

3.4 Angst-korrigierte Gruppenvergleiche der Laborparameter

3.4.1 Vergleich der Gruppen bezüglich aller Laborparameter

Mittels der multivariaten Varianzanalyse MANOVA wurde in dieser Studie überprüft, ob ein Unterschied in Bezug auf die Höhe der Laborparameter in den einzelnen Gruppen besteht. Zunächst war in Erfahrung zu bringen, ob es überhaupt einen Gruppenunterschied zwischen den Gruppen mit diastolischer Dysfunktion und der Gruppe mit reduzierter EF gibt. Für alle Biomarker zusammen ergab sich mit dem Wilks' Lambda Test ein $p < 0,0001$. Dieses Ergebnis bedeutet, dass ein signifikanter Unterschied der Biomarkerhöhe im Blut zwischen den Gruppen besteht.

Um einen Einfluss der Angstsymptomatik auszuschließen, wurden die Daten mit der HADS-Angstsumme zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung korrigiert. Nach Wilks' Lambda ergab sich hierfür ein $p=0,0941$. Da dieser Wert nicht signifikant ist, lässt sich daraus folgern, dass die Angstaussprägung nicht mit den Plasmaspiegeln der Biomarker interagiert und demnach keinen Einfluss auf den Gruppenunterschied hat.

3.4.2 Vergleich der Gruppen bezüglich der einzelnen Laborparameter, Einfluss der Angst

Der Vergleich der Gruppen, unterteilt nach den einzelnen Biomarkern, wurde anhand der ANOVA-Analyse vorgenommen. In der folgenden Tabelle sind die p-Werte für die Gruppenvergleiche angegeben. Auch hier wurde die Berechnung durch die HADS-Angstsumme adjustiert, um einen diesbezüglichen Einfluss auszuschließen. Somit ist davon auszugehen, dass der Gruppenunterschied, außer für die Berechnung mit MR-proANP, durch die Angstsymptomatik nicht beeinflusst wird.

	p-Werte der Gruppenvergleiche ohne Korrektur durch HADS-Angstsumme	p-Werte der Gruppenvergleiche mit Korrektur durch HADS-Angstsumme
HADS	,0199	
hsCRP	,8365	,3862
BNP	<,0001	,8394
NT-proBNP	<,0001	,7045
MR-proANP	<,0001	,0410

Tabelle 14: p-Werte der Gruppenvergleiche der einzelnen Laborparameter sowie Berechnung mit der Angstsumme, signifikante Ergebnisse in Fettdruck

Für hsCRP ist kein signifikanter Gruppenunterschied nachzuweisen; für die anderen Biomarker hingegen schon. Das bedeutet, dass die Höhe des BNP, NT-proBNP und MR-proANP signifikant unterschiedlich in Bezug auf die Gruppeneinteilung ist.

3.4.3 Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander bezüglich der entsprechenden Biomarker und der Angstaussprägung

In der anschließenden Tabelle sind die einzelnen p-Werte der Gruppenvergleiche untereinander für die einzelnen Biomarker dargestellt. Bei den p-Werten handelt es sich um bereits adjustierte Zahlen nach Turkey-Kramer. Für das hsCRP ergeben sich keine signifikanten Werte, für BNP, NT-proBNP und MR-proANP allerdings schon und diese sind unabhängig von der HADS-Angstsumme. Also erweist sich die Einteilung in diastolische Dysfunktion und eingeschränkte EF als sinnvoll. Dies erwies sich als unabhängig von der Angstaussprägung.

	p-Werte der Gruppenvergleiche ohne Korrektur durch HADS-Angstsumme				p-Werte der Gruppenvergleiche mit Korrektur durch HADS-Angstsumme
	hsCRP	BNP	NT-proBNP	MR-proANP	
1 vs. 2	,9931	<,0001	<,0001	<,0001	,2125
1 vs. 3	,9999	<,0001	<,0001	<,0001	,0203
1 vs. 4	,9642	<,0001	<,0001	<,0001	,0211
2 vs. 3	,9901	,9835	,9599	,9968	,8095
2 vs. 4	,8249	,0567	,0190	,0011	,6439
3 vs. 4	,8567	,0016	,0066	<,0001	,9355

Tabelle 15: p-Werte für die Gruppenvergleiche, aufgesplittet entsprechend der einzelnen Laborparameter; Gruppe 1 entspricht EF<50, Gruppe 2 EF≥50 und DD=0°, Gruppe 3 EF≥50 und DD=1° und Gruppe 4 EF≥50 und DD=2-3°; signifikante Ergebnisse in Fettdruck

3.5 Demographische, klinische, morphologische und soziodemographische Faktoren der Angstausrprägung

3.5.1 Varianzanalysen

Mit einer univariaten Varianzanalyse ANOVA untersucht man den Unterschied zwischen zwei Gruppen, zum Beispiel die Angstsumme und das Alter. Zur Berechnung dient der Mittelwert. Wenn sich dieser signifikant unterscheidet, zeigt dies der p-Wert an. Eta² beschreibt die Stärke des Zusammenhangs. Beträgt Eta² 0,14, ist der Zusammenhang stark; mittel ist er bei einem Wert von 0,06 und wenn er bei 0,01 liegt, ist er gering.

	Eta ²	p-Wert		Eta ²	p-Wert
Alter	,030	,167	Ruhedyspnoe	,011	<,001
Geschlecht	,014	<,001	Müdigkeit/Leistungsminderung	,075	<,001
BMI [kg/m²]	,161	,252	Ödeme	<,001	,780
RR sys [mmHg]	,055	,974	Pulmonale Rasselgeräusche	<,001	,958
RR dia [mmHg]	,055	,071	Halsvenenstauung	,001	,481
HF [1/min]	,033	,947	Nächtl. Husten	,018	<,001
6' Gehstrecke[m]	,305	,022	Paroxysmale nächtl. Dyspnoe	,023	<,001
Hypertonie	,001	,321	Orthopnoe	,004	,045
Hyperlipidämie	<,001	,425	Hepatomegalie	,001	,310
Diabetes mellitus	<,001	,822	Hepatojugulärer Reflux	,001	,409
Hyperurikämie	,001	,274	3. Herzton	,001	,337
Raucher	,003	,113	Aszitis	<,001	,858
Fam. Myokardinfarkt	,015	<,001	Betablocker	,001	,275
Schlafapnoe	<,001	,608	ACE-Hemmer	<,001	,432
KHK	<,001	,716	Thiazide	,001	,339
Z. n. Myokardinfarkt	<,001	,727	ASS	<,001	,481
Vorhofflimmern	,001	,276	Statine	<,001	,780
CABG (Bypass)	,002	,058	Ca-Antagonisten	,001	,255
Z. n. Synkope	,008	<,000	AT1-Antagonisten	<,001	,981
Depression	,081	<,000	Schleifendiuretika	<,001	,602
MDS	,093	<,000	Nitrate	<,001	,817

	Eta ²	p-Wert		Eta ²	p-Wert
Malignom	,003	,018	Vit. K Antagonisten	,002	,083
cerebrovaskuläre Erkr.	<,001	,565	Andere Diuretika	,001	,263
COPD	,004	,012	Herzglykoside	,001	,175
PAVK	,001	,206	Antiarrhythmika	<,001	,912
LVEF [%]	,045	,954	Aldosteron-Antagonisten	<,001	,568
LA(ES) [mm]	,033	,433	Familienstand	,003	,423
LVD(ES) [mm]	,072	,698	Schulabschluss	,003	,577
LVD (ED) [mm]	,048	,239	Erwerbstätigkeit	,012	,008
Nykturie	,004	,046	Nettohaushaltseinkommen	,036	<,001
Belastungsdyspnoe	,033	<,001			

Tabelle 16: ANOVA-Berechnungen von diversen Parametern mit der HADS-Angstsumme; signifikante p-Werte in Fettdruck

Ein signifikanter Zusammenhang, mit der Angstaussprägung, allerdings mit einem gemäß Eta² schwachen Zusammenhang, bestand für das Geschlecht, die Belastungsdyspnoe, die Ruhedyspnoe, den nächtlichen Husten und die paroxysmale nächtliche Dyspnoe. Ein mittelstarker Zusammenhang war bei Depression, MDS, Müdigkeit/Leistungsminderung und Erwerbstätigkeit festzustellen, wobei ein starker Zusammenhang bei den Faktoren 6-Minuten-Gehstrecke, familiärer Myokardinfarkt und Nettohaushaltseinkommen abzulesen war.

Diese Varianzanalysen können einen ersten Hinweis darauf geben, welche Faktoren mit dem Angstempfinden assoziiert sein könnten, über die Art des Zusammenhangs kann jedoch nichts ausgesagt werden.

3.5.2 Korrelationsanalysen

3.5.2.1 Bivariate Korrelationen zwischen Laborparametern und Angst

Um einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Laborparametern wie hsCRP, BNP, NT-proBNP und MR-proANP mit der HADS-Angstsumme zu berechnen, wurden Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt.

Es folgen vier Punktwolke-Graphiken zu den einzelnen Laborparametern. Die r-, p- und r²-Werte sind rechts oben in der Graphik vermerkt (r=Pearson-Korrelationskoeffizient).

Für die Korrelationen von hsCRP, BNP und NT-proBNP mit der Angstsumme konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Die Korrelation zwischen

MR-proANP und Angst ist signifikant; hier kann von einer schwach negativen Korrelation ausgegangen werden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei einem hohen MR-proANP-Spiegel das Angstepfinden niedriger ist.

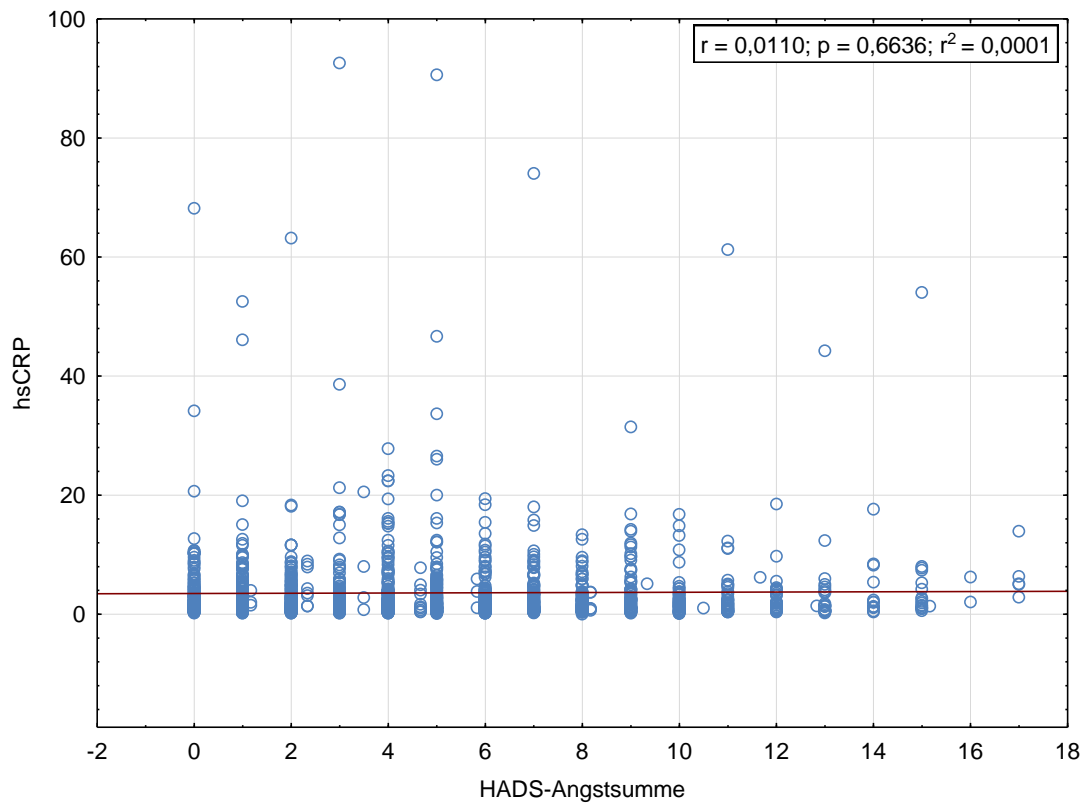


Diagramm 8: Korrelation nach Pearson mit hsCRP und der HADS-Angstsumme; es zeigen sich keine signifikanten Werte; ein Zusammenhang ist hier nicht festzustellen

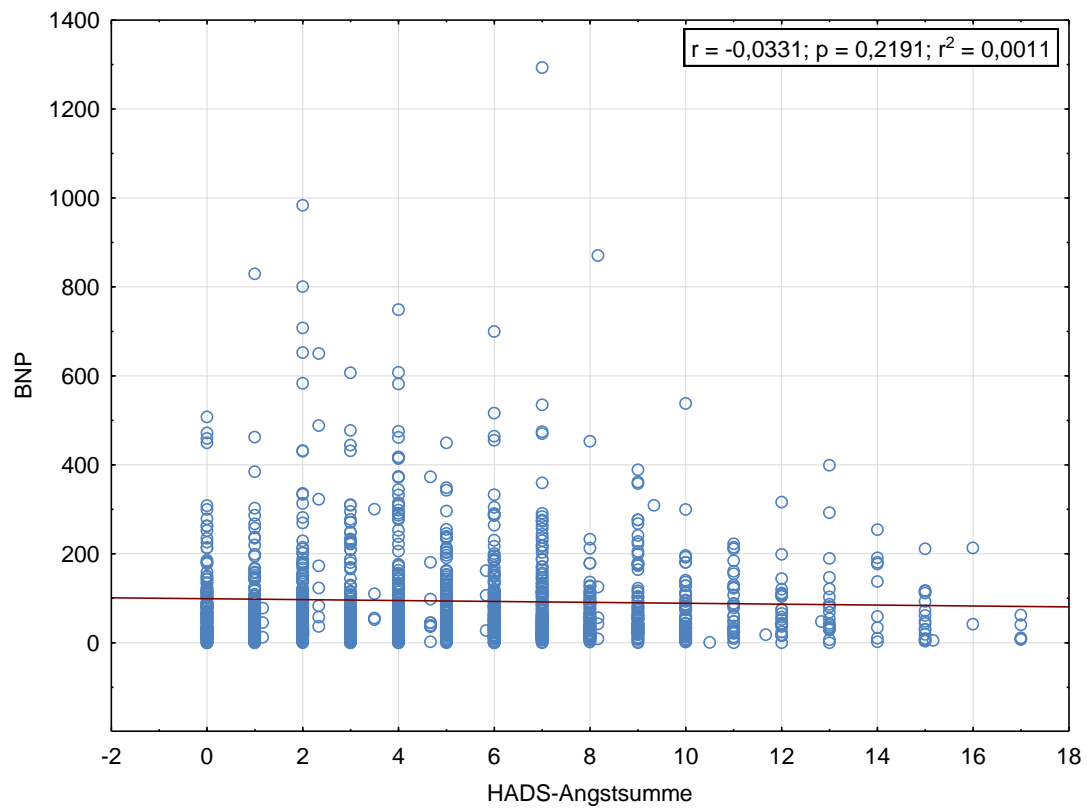


Diagramm 9: Korrelation nach Pearson mit BNP und der HADS-Angstsumme; es zeigen sich keine signifikanten Werte; ein Zusammenhang ist hier nicht festzustellen

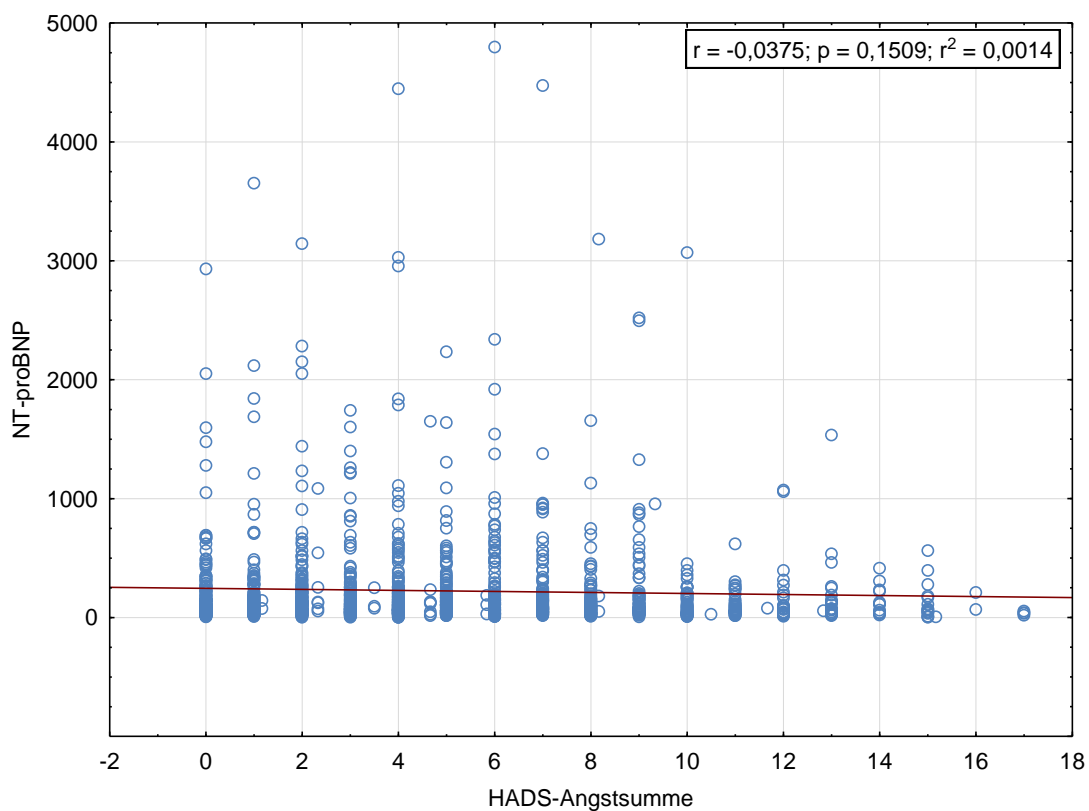


Diagramm 10: Korrelation nach Pearson mit NT-proBNP und der HADS-Angstsumme; es zeigen sich keine signifikanten Werte; ein Zusammenhang ist hier nicht festzustellen

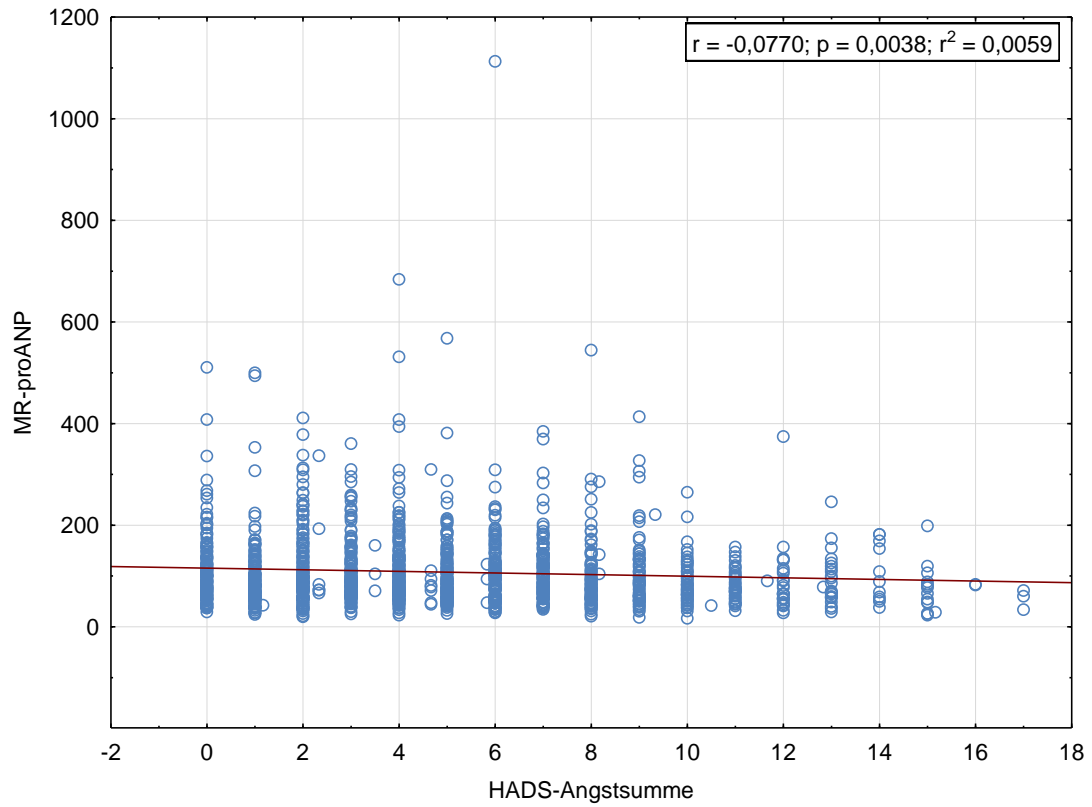


Diagramm 11: Korrelation nach Pearson mit MR-proANP und der HADS-Angstsumme; hier zeigen sich signifikante Werte; der p-Wert ist mit 0,0038** signifikant; der Korrelationskoeffizient ist negativ mit -0,0770 und deutet auf eine negative Korrelation hin; da aber r sehr nahe 0 liegt, handelt es sich um einen schwachen Zusammenhang

3.5.3 Korrelationen zwischen klinischer Symptomatik, Angst und ANP

Die nächste Graphik zeigt den Zusammenhang der Framingham-Summe mit der Angstsumme auf. Die Framingham-Summe kennzeichnet die Ausprägung der klinischen Symptomatik des Patienten. Da der p-Wert signifikant ist, kann von einer Korrelation ausgegangen werden. Es handelt sich dabei um eine schwach positive Korrelation. Demnach ist das Angstepfinden bei ausgeprägter Symptomatik stärker.

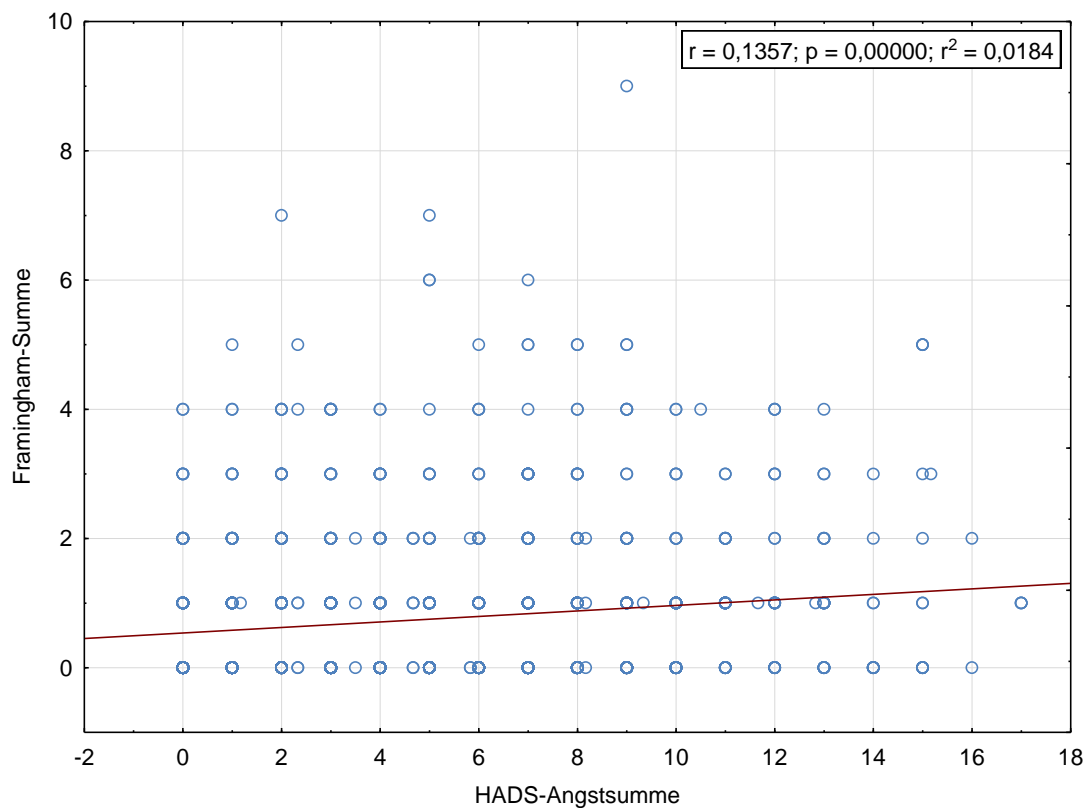


Diagramm 12: Pearson-Korrelation der Framingham-Summe mit der HADS-Angstsumme; der p-Wert beträgt $<,0001^{***}$; R ist positiv aber weit von 1 entfernt; somit handelt es sich um eine gleichsinnige schwache Korrelation

Als nächstes wurde der Zusammenhang der Framingham-Summe auf den MR-proANP-Spiegel untersucht. Hierbei wurde eine positive signifikante Korrelation offensichtlich. Umso höher die klinische Symptomatik ist, desto höher ist auch der MR-proANP-Serumspiegel.

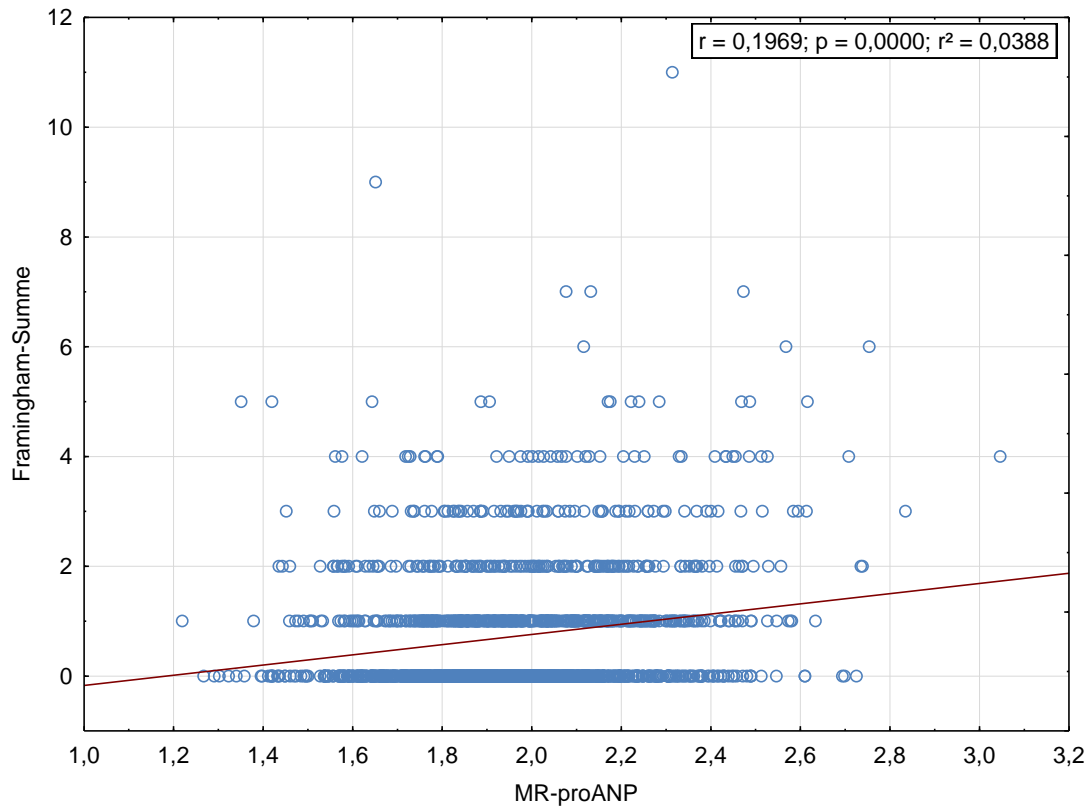


Diagramm 13: Pearson-Korrelation von Framingham-Summe und MR-proANP; der p-Wert von $<,0001^{***}$ ist hoch signifikant; der Korrelationskoeffizient $r=,1969$ zeigt einen schwachen gleichsinnigen Zusammenhang

3.6 Regressionsanalysen

Mit einer Regression untersucht man die Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen verschiedenen Merkmalen. Es wird eine mathematische Gleichung hergeleitet, die die Art des Zusammenhangs beschreiben soll. Das korrigierte r^2 ist das Bestimmtheitsmaß für die Regressionsanalyse und besagt, dass es sich jeweils nicht um optimale Modelle handelt (optimal wäre ein Wert nahe der 1). Mittels der SAS Analyse wurden die optimalen Faktoren ermittelt, aber sie konnten auf Grund von fehlenden Werten nicht für alle Gruppen berechnet werden. Mit den hier angegebenen Merkmalen kommen wir indessen der Berechnung am nächsten.

Die abhängige Variable ist die HADS-Angstsumme. Die folgenden Tabellen geben die b-Werte für die Merkmale Geschlecht, Alter, Framingham-Summe und jeweils mit bzw. ohne MR-proANP an. Es erfolgt eine Aufteilung in gesunde Patienten (DD 0°), Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion (DD 1-3°) und in die Gruppe der Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (EF<50 %). Es wird insbesondere untersucht, ob der Zusammenhang schwächer oder stärker wird, wenn MR-proANP mit in die Analyse eingeschlossen wird. Signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben durch eine fette Schrift.

Regressionsanalyse mit HADS-Angstsumme als abhängiger Variablen		Gesamtkollektiv mit MR-proANP	Gesamtkollektiv ohne MR-proANP
	Korr r^2	,056	,054
Geschlecht	B	,746	,765
	p-Wert	<,001	<,001
Alter	B	-,061	-,0,72
	p-Wert	<,001	<,001
Framingham-Summe	B	,530	,512
	p-Wert	<,001	<,001
MR-proANP	B	-,888	
	p-Wert	,043	

Tabelle 17: Regressionsanalyse mit HADS-Angstsumme als abhängiger Variablen unter Einschluss aller Patienten für die Faktoren Geschlecht, Alter, Framingham-Summe und einmal mit MR-proANP bzw. einmal ohne

Regressionsanalyse mit HADS-Angstsumme als abhängiger Variablen		EF>50%, DD 0° mit MR-proANP	EF>50%, DD 0° ohne MR-proANP
	Korr r ²	,051	,055
Geschlecht	B	,748	,732
	p-Wert	,132	,139
Alter	B	-,036	-,043
	p-Wert	,365	,216
Framingham-Summe	B	1,141	1,128
	p-Wert	,001	,001
MR-proANP	B	-,0554	
	p-Wert	,690	

Tabelle 18: Regressionsanalyse mit HADS-Angstsumme als abhängiger Variablen unter Einschluss nur der Patienten mit einer DD 0° für die Faktoren Geschlecht, Alter, Framingham-Summe und einmal mit MR-proANP bzw. einmal ohne

Regressionsanalyse mit HADS-Angstsumme als abhängiger Variablen		EF>50%, DD 1-3° mit MR-proANP	EF>50%, DD 1-3° ohne MR-proANP
	Korr r ²	,059	,059
Geschlecht	B	,650	,654
	p-Wert	,004	,004
Alter	B	-,090	-,093
	p-Wert	<,001	<,001
Framingham-Summe	B	,510	,504
	p-Wert	<,001	<,001
MR-proANP	B	-,560	
	p-Wert	,311	

Tabelle 19: Regressionsanalyse mit HADS-Angstsumme als abhängiger Variablen unter Einschluss nur der Patienten mit einer DD 1-3° für die Faktoren Geschlecht, Alter, Framingham-Summe und einmal mit MR-proANP und einmal ohne

Regressionsanalyse mit HADS-Angstsumme als abhängiger Variablen		EF<50% mit MR-proANP	EF<50% ohne MR-proANP
	Korr r ²	,019	,027
Geschlecht	B	1,088	1,124
	p-Wert	,113	,096
Alter	B	-,029	-,034
	p-Wert	,421	,299
Framingham-Summe	B	,361	,347
	p-Wert	,097	,102
MR-proANP	B	-,366	
	p-Wert	,736	

Tabelle 20: Regressionsanalyse mit HADS-Angstsumme als abhängiger Variablen unter Einschluss nur der Patienten mit eingeschränkter EF für die Faktoren Geschlecht, Alter, Framingham-Summe und einmal mit MR-proANP und einmal ohne

Für das Gesamtkollektiv sind alle Werte signifikant, unabhängig ob MR-proANP mit eingeschlossen wird oder nicht. Dabei ist der korrigierte r²-Wert bei der Berechnung mit MR-proANP der 1 etwas näher und stellt somit die bessere Analyse dar. Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen konnte kein Vorteil durch die Berechnungen unter Einschluss von MR-proANP gezeigt werden.

Beim Geschlecht (1=männlich, 2=weiblich) zeigen sich im Gesamtkollektiv und bei den Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion signifikante Werte. Dabei kann jeweils von einer gleichsinnigen Beziehung ausgegangen werden, d. h. dass Frauen hiernach mehr Angst empfinden als Männer.

Das Alter ist auch für das Gesamtkollektiv sowie für die Gruppe mit diastolischer Dysfunktion signifikant. Hier zeigt sich ein negativer Zusammenhang: Je älter die Patienten sind, desto niedriger ist ihre Angst.

Die Framingham-Summe ist ein Maß für die klinische Symptomatik, sie ist bis auf die Patienten mit eingeschränkter EF immer aussagekräftig. Es besteht eine positive Verbindung; demnach haben Menschen mit ausgeprägter Klinik auch mehr Angst.

Die Werte für MR-proANP sind nur bei dem Gesamtkollektiv signifikant. Es zeigt sich jedoch in jeder Gruppe ein entgegengesetzter Zusammenhang. Das bedeutet, Patienten mit mehr Angst haben einen niedrigeren MR-proANP-Serumspiegel.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Gesamtaufklärung des Regressionsmodells durch den Einschluss von MR-proANP nicht höher wird.

4 Diskussion

Die Herzinsuffizienz sowie die diastolische Dysfunktion im Speziellen haben heute eine sehr hohe Prävalenz. Viele Patienten sind dadurch von erheblichen Einschränkungen ihrer Lebensqualität betroffen und leiden sehr oft unter Angst und Depressionen.

Während Depressionen häufig untersuchte Begleiterscheinungen sind, gibt es nur wenige Studien zum Angstepfinden bei Herzpatienten. Auf Grund dessen wurde in dieser Arbeit die Angstaussprägung bei Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion sowie bei einer systolischen Dysfunktion ermittelt und versucht, beeinflussende Faktoren zu finden. Demzufolge wurde nach einer Korrelation von Angst mit den Laborparametern hsCRP, BNP, NT-proBNP und MR-proANP gesucht. Es galt, mögliche anxiolytische Effekte bei diesen Laborparametern aufzudecken.

Versuche an Ratten zeigten bereits eine angstlöschende Wirkung von ANP. Ob bei einer Herzinsuffizienz beim Menschen, bei der das ANP bekanntlich vermehrt ausgeschüttet wird, dies auch nachzuweisen ist, galt es zu klären. Da BNP dem ANP in Aufbau und Wirkung sehr ähnlich ist, sollte auch dieses Neurohormon bezüglich seines anxiolytischen Effekts geprüft werden. Außerdem sollte den Hinweisen nachgegangen werden, dass hsCRP mit reduzierter Angst in Verbindung steht.

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse dieser Studie bewertet und mit den bisherigen Erkenntnissen der klinischen Forschung verglichen.

4.1 Diskussion des Studiendesigns und des Patientenkollektivs

Die Patientendaten stammen aus der prospektiven multizentrischen Kohortenstudie „Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz“ (Diast-CHF), durchgeführt in der Abteilung Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen. Dies ist Teilprojekt 7 des Kompetenznetzwerks Herzinsuffizienz (KNHI). Die Patientenrekrutierung erfolgte mithilfe des EDV-Systems von Hausarztpraxen und des Behandlungsdaträgers der Abteilung Allgemeinmedizin. Diese Studie erfasst 1950 Probanden, bei denen das Vorliegen der Diagnose einer schon bestehenden Herzinsuffizienz oder

mindestens eines Risikofaktors der diastolischen Funktionsstörung wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlafapnoesyndrom, Arteriosklerosezeichen wie symptomatische pAVK, angiographisch nachgewiesene KHK, Carotisstenose, vorangegangener Apoplex oder Myokardinfarkt ausschlaggebend war. Es handelt sich also um ein Risikokollektiv, das nicht vorselektiert ist. Die Auswahl der Patienten spiegelt den klinischen Alltag wider und ist gekennzeichnet von einer überdurchschnittlich hohen Patientenzahl. Zudem konnten gesunde Probanden mit lediglich bestehenden Risikofaktoren mit kranken Patienten verglichen werden. Herrmann-Lingen et al. untersuchten in ihrer Studie zum NT-proANP 119 Patienten. Sie hatten somit eine weitaus geringere Population begutachtet. Diese ist dennoch mit der hier untersuchten Kohorte sehr gut zu vergleichen, da in seiner Studie 73 Personen mindestens einen Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz besaßen, aber weder eine Herzinsuffizienz bekannt war, noch irgendwelche Anzeichen einer solchen bestanden. Die restlichen 46 Probanden litten an einer bestehenden Herzinsuffizienz mit einer $EF < 45\%$ (Herrmann-Lingen et al. 2003).

Rautenstrauch et al. (2010) untersuchten 544 Patienten mit mindestens einem Risikofaktor der diastolischen Dysfunktion (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK oder positive Familienanamnese) ab 18 Jahren. Jedoch wurden Patienten mit einer vorbekannten Herzinsuffizienz nicht eingeschlossen. Bei ihnen fehlten also die schwerer Erkrankten, genau die, die eine höhere neurohumorale Aktivierung besitzen und bei denen die anxiolytischen Effekte theoretisch am Größten sein könnten.

94 Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz wurden bei der prospektiven Studie von Brouwers et al. (2012) befragt; eingeschlossen wurden nur Patienten mit einer $EF < 40\%$ und < 75 Jahren. Hier wurden wiederum nur stark beeinträchtigte Patienten befragt; ein Vergleich zu einem gesunden Kollektiv bestand nicht.

Tsuchihashi-Makaya et al. (2009) betrachtete 139 Patienten mit einer milden Herzinsuffizienz; sie schlossen Patienten ab dem vollendeten 18. Lebensjahr ein. Wie bei der Studie von Rautenstrauch et al. wurden hier die Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz nicht berücksichtigt.

Bankier et al. (2009) führten ihre Querschnittsstudie an 85 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit durch; davon hatten 43 Patienten eine Angststörung, die restlichen 42 hatten keine psychiatrische Vorgeschichte. Es gab bei ihnen im Gegensatz zu Diast-CHF keine Altersbeschränkung. Außerdem waren bei ihnen

Patienten mit instabiler KHK und einer bestehenden Herzinsuffizienz NYHA-Stadium IV ausgeschlossen.

Auf ein Patientenkollektiv mit koronarer Herzkrankheit griff auch Gegenava und seine Arbeitsgruppe (2011) zurück; es wurden 80 Patienten eingeschlossen, die sich prä- oder postoperativ einer Bypassoperation (40 Patienten) oder einer Herzkatheteruntersuchung (40 Patienten) unterzogen hatten, also genau solche Patienten, die bei Bankier et al. ausgeschlossen wurden.

Es wurden im Vergleich zu Diast-CHF relativ kleine Patientengruppen untersucht und in jeder Studie gab es andere Ein- bzw. Ausschlusskriterien, so dass jeweils nur bedingt Vergleiche möglich sind.

4.2 Diskussion der deskriptiven Statistik

Während bei der Studie von Herrmann-Lingen et al. lediglich eine Unterteilung in ein Risikokollektiv und ein Kollektiv mit manifester Herzinsuffizienz erfolgte, wurde bei Diast-CHF das Patientenkollektiv nach den Schweregraden der diastolischen Dysfunktion und Patienten mit eingeschränkter EF unterteilt. Bei 17,2 % von Diast-CHF war keine Funktionsstörung zu finden, während der Hauptteil der Patienten mit 59,3 % eine DD 1° (verzögerte Relaxation) aufwies. 15,3 % hatten eine DD 2-3° (Pseudonormalisierung, restriktives Füllungsmuster) und wurden aufgrund der geringen Anzahl in eine Gruppe zusammengefasst. Nur 8,3 % wiesen eine eingeschränkte EF auf. Die Einteilung der diastolischen Dysfunktion wurde anhand der ASE-Kriterien durchgeführt. Beurteilt wurde hierbei das Verhältnis von E/A und von E/e', die LVEF, sowie S/D und E/A bei Vasalva-Manöver. Derzeit gibt es noch keine einheitlichen Richtlinien für die Diagnose der diastolischen Dysfunktion.

Rautenstrauch et al. (2010) unterteilten ihr Kollektiv ebenfalls nach Gruppen der diastolischen Dysfunktion. Es wurden hierzu gleichermaßen die ASE-Kriterien der American Society of Echokardiology benutzt. Grad 0 hatten 20,5 %, Grad 1 65,1 %, Grad 2 14,0 % und Grad 3 0,4 %. Die Verteilung gleicht sehr stark der von Diast-CHF und ist damit, was die DD betrifft, sehr gut vergleichbar.

In dem Patientenkollektiv mit 1950 Patienten der vorliegenden Arbeit waren 49,2 % Männer und 50,8 % Frauen vertreten. Leicht überwog demzufolge das weibliche Geschlecht, was aber den aktuellen Bevölkerungsstand von 2010 des Statistischen Bundesamtes widerspiegelt. Im Vergleich zu den Schweregraden der diastolischen

Dysfunktion und zu den Patienten mit eingeschränkter EF zeigte sich bei der diastolischen Dysfunktion, dass der Anteil der Frauen überwog, wobei bei einer $EF < 50\%$ deutlich mehr Männer, nämlich $78,5\%$, betroffen waren als Frauen, von denen lediglich $21,5\%$ tangiert waren. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Herrmann-Lingen und Kollegen: Bei ihnen waren 87% der Personen mit einer schlechten EF männlichen Geschlechts (Herrmann-Lingen et al. 2003). Folglich sind bei diesen beiden Untersuchungen von einer schweren Herzinsuffizienz eher Männer betroffen. Rautenstrauch et al. (2010) betrachteten in ihrer Studie $42,3\%$ Frauen und $57,7\%$ Männer. Wodurch sich die ungleiche Verteilung ergibt, ist nicht ersichtlich. Es kann sich in diesem Fall auch durch die geringere Anzahl an Probanden um einen Zufall handeln.

Während bei Tsuchihashi-Makaya et al. (2009) gerade mal $65,5\%$ der Probanden männlich waren, gab es bei Brouwers et al. (2012) mit 80% ein deutliches Dominieren des männlichen Geschlechts. Bankier et al. (2009) befragte dementsprechend überwiegend männliche Probanden (72% Männer mit einer Angststörung, 76% Männer ohne psychiatrische Erkrankung). Auch Gegenava et al. (2011) untersuchte mehr Männer als Frauen ($56,3\%$ Männer gegenüber $43,7\%$ Frauen). Dies entspricht nicht exakt dem Verteilungsmuster in der Bevölkerung. Das Überwiegen der Männer bei den Studien Gegenava et al. und Bankier et al. kann aber von der Konzentrierung auf KHK-Patienten herrühren, da diesbezüglich die Krankheitsprävalenz bei Männern höher ist.

Das mittlere Alter der Probanden bei Diast-CHF betrug $66 \pm 8,5$ Jahre. Während gesunde Probanden im Durchschnitt 60 Jahre alt waren, belief sich im Schnitt das Alter bei Patienten mit eingeschränkter EF auf 69 Jahre. Dabei gilt zu beachten, dass nur Patienten im Alter zwischen 50 - 85 Jahren eingeschlossen wurden. Ein wenig jünger waren die Patienten von der Studie von Herrmann-Lingen und Kollegen; sie waren im Schnitt $62,4$ Jahre alt (Herrmann-Lingen et al. 2003). Fast genau der gleiche Altersdurchschnitt fand sich mit 62 ± 9 Jahren bei Brouwers et al. (2012). Patienten der Studie von Bankier et al. waren durchschnittlich 70 ± 10 und 68 ± 13 Jahre alt und somit etwas älter, obwohl bei ihnen keine Altersbeschränkungen bezüglich des Einschlusses in die Studie vorlagen. Aber diese Unterschiede sollte man als nicht besonders gravierend ansehen und die Studie dennoch zu Vergleichen heranziehen. 60 ± 15 Jahre war der Altersdurchschnitt bei Gegenava et al. (2011) und $67,6 \pm 12,9$ bei Tsuchihashi-Makaya et al. (2009). Es handelt sich bei jeder

Untersuchung um einen Altersdurchschnitt zwischen 60 und 70 Jahren. Das liegt daran, dass jüngere Patienten sehr selten von einer Herzmuskelschwäche bzw. KHK betroffen sind.

Die soziodemographischen Untersuchungen von Diast-CHF zeigten, dass 67,2 % verheiratet waren und mit einem Partner zusammenlebten. Der häufigste Schulabschluss war mit 54,4 % die Haupt-/Volksschule, danach mit 22,5 % die Realschule, 11,9 % besaßen eine Hochschulreife (Abitur) und 6,2 % eine Fachhochschulreife. 70,4 % des Gesamtkollektivs waren nicht mehr erwerbstätig, was aufgrund des hohen durchschnittlichen Alters erklärbar ist. Das Nettogehalt betrug bei 58,9 % <2000 Euro. Diese Daten decken sich bis auf das Nettohaushaltseinkommen, zu dem keine Angaben gemacht wurden, in etwa mit denen von Herrmann-Lingen et al. (2003). Auch bei Rautenstrauch et al. (2010) wurden erstaunlicherweise fast identische Prozentwerte für das jeweilige Merkmal ermittelt.

Der mittlere Blutdruck betrug bei Diast-CHF im Gesamtkollektiv 146 mmHg systolisch und 83 mmHg diastolisch. Die Herzfrequenz lag im Schnitt bei 70,5 Schlägen/min. Bei Betrachtung der Gruppen zeigte sich hier keine Tendenz in Abhängigkeit zur Schwere der Erkrankung.

Der BMI bemisst sich im Gesamtkollektiv im Mittel auf 28,8. Es zeigte sich allerdings eine lineare Tendenz zu höheren Werten bei schwerer Erkrankten. Das mag eventuell daran liegen, dass sich schwerer Erkrankte weniger bewegen und damit eher zu Übergewicht neigen. Ein erhöhter BMI wurde bei 63 % der Patienten von Bankier et al. (2009) gemessen. 27,5 war durchschnittlich der gemessene BMI in der Studie von Brouwers et al. (2012).

Beim Gehstest wurde im Mittel eine Gehstrecke von 517,1 m zurückgelegt. In Abhängigkeit von der Schwere der Funktionsstörung des Herzens zeigte sich eine kontinuierliche Verkürzung der Gehstrecke. Während gesunde Probanden durchschnittlich 567,1 m mühelos bewältigten, schafften Patienten mit eingeschränkter EF im Mittel nur 480,3 m. Diese Ergebnisse entsprechen den Erwartungen, denn eine Herzschwäche schränkt die körperliche Leistungsfähigkeit ein.

Bei den Echoparametern betrug der LA(ES) im Schnitt 41,0 mm, der LVD(ES) 31,0 mm und der LVD(ED) 49,3 mm. Bei Patienten mit eingeschränkter EF wurden grundsätzlich höhere Messwerte ermittelt, was durch die verstärkte Herzhypertrophie

erklärbar ist. Der Mittelwert der LVEF lag bei 59,9 %. Während Herrmann-Lingen et al. die mittlere LVEF bei den Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion mit 28 % angaben, belief sie sich in der vorliegenden Studie auf 42,7 %. Die Arbeitsgruppe von Herrmann-Lingen verglich zwei Kollektive miteinander und schloss im Vergleich zu Diast-CHF deutlich mehr Probanden mit eingeschränkter EF ein. Bei Brouwers et al. (2012) war die LVEF mit 26,1 % genauso wie bei Herrmann-Lingen et al. deutlich erniedrigt. Dies ist aber aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien zu erklären; die Studie von Brouwers et al. berücksichtigte nur Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion. Bei Tsuchihashi-Makaya et al. (2009) machte die mittlere LVEF 48,2 % aus, da hier wiederum nur Patienten mit einer leichten Herzinsuffizienz einbezogen waren. Rautenstrauch et al. (2010) ermittelten eine mittlere LVEF von 60,2 %; diese Ergebnisse decken sich am ehesten mit den hier gefundenen Werten. Es gilt bei ihnen zu berücksichtigen, dass keiner der Patienten eine vorbekannte Herzinsuffizienz, sondern lediglich Risikofaktoren aufwies.

Der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor bei Diast-CHF war die arterielle Hypertonie mit 78,3 %. An zweiter Stelle fand sich die Hyperlipidämie mit 39,6 %. Je schwerer die Funktionsstörung ausgeprägt war, umso höher bezifferte sich auch der Anteil der Risikofaktoren in der entsprechenden Gruppe. In der Arbeitsgruppe von Bankier befanden sich im Patientenkollektiv mit koronarer Herzkrankheit 81 % mit manifester Hypertonie und 85 % mit Hyperlipidämie (Bankier et al. 2009). Brouwers et al. (2012) fanden bei 38 % eine Hypercholesterinämie. 41 % der Patienten litten bei Tsuchihashi-Makaya et al. (2009) an einer Hypertonie, 23,7 % an einer Hyperlipidämie. Auch wenn die Prozentangaben bei Letzterem niedriger angegeben werden, so ist davon auszugehen, dass es auch bei ihnen die häufigsten Vorerkrankungen waren. Demnach ist die Prävalenz dieser beiden Risikofaktoren sehr hoch. Man darf aber nicht außer Acht lassen, dass bei Diast-CHF ausschließlich Patienten mit Risikofaktoren eingeschlossen wurden.

Die Symptome der Herzinsuffizienz entsprechend den Framingham-Kriterien (Ho et al. 1993) waren bei 55,7 % der Patienten die Nykturie, bei 27,1 % die Belastungsdyspnoe; 21,7 % der Probanden litten unter Müdigkeit und Leistungsschwäche; bei 18 % wurden Ödeme festgestellt. Die Nykturie wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls als das häufigste Herzinsuffizienz-Zeichen ermittelt. Dabei sollte man gleichwohl bedenken, dass dieses Symptom auch von anderen

Ursachen herrühren kann und nicht spezifisch auf eine Herzinsuffizienz hindeutet. Es kann schon allein durch zu viel Trinken am Abend auftreten.

Die Framingham-Summe bei Diast-CHF fasst die Herzinsuffizienzsymptome in einem Score zusammen; dieser betrug im Mittel 0,72. Bei der Betrachtung der unterschiedlichen Funktionseinschränkungen des Herzens zeigte sich eine deutliche Zunahme des Zahlenwertes. Folglich war das subjektive Empfinden der körperlichen Einschränkungen stärker bei schlechterer Herzleistung. Bei den gesunden Probanden wurde ein mittlerer Wert von 0,38 berechnet. Die Patienten dagegen hatten bereits bei einer DD 1° einen deutlich erhöhten Wert von 0,68, bei DD 2-3° lag der Wert bei 0,77 und bei eingeschränkter EF belief er sich sogar auf 1,18. Wie zu erwarten war, treten bei Patienten mit schlechterer Herzfunktion auch mehrere Symptome gleichzeitig auf. In zu vergleichenden Studien wird die Einteilung der Symptomatik nach den NYHA-Kriterien durchgeführt. Sie kamen aber hier nicht zur Anwendung, da letztendlich bei zu wenigen Patienten diese Klasseneinteilung vorgenommen werden konnte. Herrmann-Lingen et al. benutzte z. B. die NYHA-Klassifikation und gruppierte 40 % in Klasse III und IV (Herrmann-Lingen et al. 2003). Bei Brouwers et al. (2012) befanden sich 3 % in NYHA-Klasse I, 65 % in Klasse II und 32 % in Klasse III. Tsuchihashi-Makaya und Kollegen (2009) gruppierten 32,4 % in NYHA I, 52,8 % in NYHA II und 15,8 % in NYHA III. Ein direkter Vergleich der NYHA-Stadien ist aufgrund der abweichenden Bestimmungsmethode der klinischen Symptomatik hier also nicht möglich.

Die KHK war in der vorliegenden Studie mit 18,9 % die häufigste bekannte Vorerkrankung. 13 % hatten zuvor eine Synkope und 9,7 % einen Myokardinfarkt erlitten. Unter Depressionen litten 9,7 %. Patienten mit einer EF <50 % hatten prozentual betrachtet mehr Vorerkrankungen: 50 % dieser Gruppe waren schon von einer KHK und/oder einem Myokardinfarkt betroffen. Da die Arbeitsgruppe von Herrmann-Lingen Vergleichbares eruierte, indem sie bei 50 % der Patienten mit einer manifesten Herzinsuffizienz als Vorerkrankung eine KHK feststellte, sind folglich die ermittelten Daten recht konkordant zu den Ergebnissen, die hier bei Diast-CHF gewonnen wurden. Brouwers et al. kamen auf einen ähnlichen Prozentsatz von 42 % für eine KHK bei Patienten mit eingeschränkter EF (Brouwers et al. 2012), während es bei Tsuchihashi-Makaya et al. (2009) nur 30,9 % waren. Die Studien von Gengenava et al. und Bankier et al. sind hier nicht vergleichbar, da es sich bei deren Studien ausschließlich um KHK-Patienten handelte.

Als kardiovaskulär wirkende Medikamente nahmen 43,5 % Betablocker und 40,5 % ACE-Hemmer ein. Während bei Herrmann-Lingen et al. (2003) deutlich erkennbar war, dass Patienten mit einer manifesten Herzinsuffizienz häufiger kardiovaskuläre Medikamente verabreicht wurden, war das bei Diast-CHF nicht ersichtlich. Bei Brouwers et al. (2012) erhielten 98 % Betablocker und 86 % ACE-Hemmer. Sie untersuchten auch ausschließlich Patienten mit manifester systolischer Herzinsuffizienz. Tsuchihashi-Makaya et al. (2009) ermittelten 56,1 % Patienten, bei denen Betablocker verordnet wurden, und 78,4 %, die mit ACE-Hemmern eingestellt waren.

4.3 Diskussion der speziellen Laborparameter

Im Einzelnen wurden die Serumspiegel für hsCRP, BNP, NT-proBNP und MR-proANP betrachtet.

4.3.1 hsCRP

Das hochsensitive C-reaktive Protein wurde mit dem Cobas Integra Test der Firma Roche Diagnostics bestimmt. Mit seiner niedrigen Nachweisgrenze von 0,28 mg/l, guter Präzision im Bereich von 2-3 mg/l, weitem Messbereich und keiner Verfälschung gegenüber Bilirubin, Triglyceride und Hämoglobin wird dieser Test als adäquat eingeschätzt (Shinichi et al. 1999). Er ist vier- bis achtmal genauer als bisherige Verfahren und gilt als geeignet zur prognostischen Risikostratifizierung bei kardiovaskulären Erkrankungen sowie auch zum konventionellen Entzündungsmonitoring (Shinichi et al. 1998).

Der Mittelwert für hsCRP betrug bei Diast-CHF im Gesamtkollektiv 3,55 mg/l. Es zeigte sich eine Tendenz zu höheren Werten bei stärker ausgeprägter Herzerkrankung. Dabei war aber keine lineare Steigerung der Werte bezüglich des Grades der diastolischen Dysfunktion festzustellen. Patienten mit eingeschränkter EF wiesen dennoch im Schnitt einen höheren Entzündungswert mit 3,60 mg/l im Vergleich zu gesunden Probanden mit 2,86 mg/l auf.

Bankier et al. (2009) bestimmten auch das hsCRP mit einem turbidometrischen Immunoassay. Sie benutzen das Verfahren der Firma Dade-Behring, das ebenso sehr sensitiv im unteren Messbereich arbeitet. Bei ihnen ergaben sich im Mittel Messwerte von 4,04 mg/l bei KHK-Patienten ohne Angststörung, 6,1 mg/l bei Patienten mit Angststörung und 8,6 mg/l bei Patienten mit erhöhter Angst. Auffällig

ist, dass bei ihnen das hsCRP bei Angst deutlich höhere Werte aufwies. Außerdem waren die von ihnen ermittelten CRP-Werte im Schnitt sehr viel höher, was aber im Zusammenhang damit gesehen werden muss, dass bei allen seinen Patienten eine KHK zugrunde lag; und das erklärt die differierenden Messergebnisse dieses Kollektivs.

Gegenava und Kollegen (2011) untersuchten das CRP mittels dem HUMATEX CRP. Diese Methode misst CRP-Werte ab 6 mg/l zuverlässig und ist damit nicht sensitiv genug, um niedrigere Level zu bestimmen. Es ist für eine solche Untersuchung eigentlich nicht das richtige Verfahren, Vergleiche können jedenfalls hiermit nicht gezogen werden.

4.3.2 BNP

Von der Firma Bayer Diagnostics stammt der ADVIA Centaur BNP Assay, mit dem in der vorliegenden Arbeit der BNP-Spiegel gemessen wurde. Im Zusammenhang mit der BNP-Messung meinte die Arbeitsgruppe von Emdin, dass NT-pro BNP genauer in der Diagnostik einer leichten Herzinsuffizienz ist (Emdin et al. 2007). Sanz und Kollegen wiederum sahen beide Methoden als hoch sensitiv und hoch spezifisch an (Sanz et al. 2006). Die BNP-Konzentration korreliert mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation (Anand et al. 2003). Umso höher das BNP, desto höher die Wahrscheinlichkeit für eine Herzinsuffizienz (Mueller et al. 2007).

Der BNP-Wert betrug bei Diast-CHF im Mittel bei allen Probanden 96,7 pg/ml. Hier zeigt sich eine lineare Zunahme im Bezug zur DD. Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion hatten unverkennbar höhere Werte (193,2 pg/ml) als Patienten mit keiner oder einer diastolischen Dysfunktion.

Tsuchihashi-Makaya et al. (2009) errechneten einen Mittelwert des gemessenen BNPs von 227,1 pg/ml und bei 40,4 % der Patienten lag der Wert >200 pg/ml. Welches Verfahren sie benutzten, ist allerdings nicht ersichtlich. Der Mittelwert verhält sich ähnlich dem von Diast-CHF, er ist lediglich geringfügig höher; das mag daran liegen, dass Tsuchihashi-Makaya et al. in ihrer Studie nur Patienten mit milder Herzinsuffizienz, aber kein gesundes Kollektiv einbezog.

4.3.3 NT-proBNP

NT-proBNP wurde mit dem Elecsys® pro BNP Test der Firma Roche Diagnostics aus Mannheim gemessen. Dies ist ein hoch sensitiver und spezifischer Test mit einer

sehr niedrigen Nachweisgrenze für das natriuretische Peptid. Folglich stellt er ein geeignetes Verfahren zur Routinediagnostik dar (Karl et al. 1999). Im Vergleich zum Test der Firma Biomedica ist das Untersuchungsverfahren der Firma Roche als überlegener anzusehen, da sich die Bestimmung der Werte bei Biomedica als weniger sensitiv und spezifisch herausstellte (Mueller et al. 2003).

Bei NT-proBNP zeigt sich bei Diast-CHF eine lineare Zunahme der Serumspiegel in Abhängigkeit zur Funktionsstörung des Herzens. Für das Gesamtkollektiv konnte ein Wert von 238,8 pg/ml ermittelt werden. Patienten mit eingeschränkter EF hatten auch hier deutlich höhere Spiegel (727,6 pg/ml) als Patienten mit lediglich bestehenden Risikofaktoren (120,1 pg/ml).

Bankier et al. (2009) und Brouwers et al. (2012) untersuchten gleichfalls den NT-proBNP-Spiegel mit einem chemischen Immunoassay der Firma Roche Diagnostics. Somit sind die Werte direkt vergleichbar. In der Studie von Brouwers und Kollegen betragen die mittlere Serumspiegel bei der Baseline-Untersuchung 927,0 pg/ml und nach 9 Monaten 614 pg/ml (Brouwers et al. 2012). Man muss beachten, dass in letztgenannter Studie nur Patienten mit einer linksventrikulären EF <40 % eingeschlossen wurden, was also der letzten Gruppe von Diast-CHF mit 727,6 pg/ml entspricht.

Rautenstrauch et al. (2010) benutzten den gleichen Enzymimmunoassay der Firma Roche und ermittelten einen Median von 114,6 pg/ml. Dieser weicht nur gering von dem Median von 102,7 pg/ml von Diast-CHF ab. Der Mittelwert des logarithmierten NT-proBNP ist mit 4,7 sogar identisch.

4.3.4 MR-proANP

MR-proANP wurde bei Diast-CHF mittels des immunoluminometrischen Assays von B.R.A.H.M.S. Henningsdorf gemessen (SERISTRA®). Die MR-proANP-Spiegel stiegen auch hier linear von gesunden Probanden (89,9 pmol/l) über Patienten mit eingeschränkter Dysfunktion (96,2 pmol/l und 120,4 pmol/l) bis hin zum Kollektiv mit eingeschränkter EF (169,2 pmol/l) an. Der Mittelwert des Gesamtkollektivs betrug 108,73 pmol/l.

Herrmann-Lingen et al. bestimmten NT-proANP mit einem Microtiter Immunoassay und sie berechneten einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit schlechter Pumpfunktion und dem Risikokollektiv. Demnach waren mit einem Faktor von 25 deutlich höhere proANP-Werte bei manifester Herzinsuffizienz zu finden

(Herrmann-Lingen et al. 2003). Die Rohwerte der ANP-Messungen sind aufgrund der differierenden Messmethoden nicht direkt vergleichbar.

4.4 Diskussion der Angstaussprägung

Angst wurde mittels des Selbstbeurteilungsfragebogens HADS-D untersucht, der von dem Göttinger Psychosomatiker Herrmann-Lingen in der deutschen Version entwickelt wurde. Er basiert auf dem englischen Fragebogen von Snaith. Die Testanalyse von Herrmann-Lingen et al. (2011) hat ergeben, dass es sich um einen gleichmäßigen Testaufbau handelt mit guter interner Beschaffenheit. Das bedeutet, der Test besitzt eine fundierte konvergente Validität mit effektiver Varianz und interner Konsistenz der Subkategorien. Außerdem verfügt er über eine angemessene Stabilität und Änderungssensitivität sowie gute Retest-Reliabilität. Er weist eine geringe Spezifität auf, weswegen er einzig als Screeningmethode dient (Herrmann-Lingen 1997). Aufgrund seines Charakters der Selbstbeurteilung zeichnet sich dieser Test durch eine hohe Objektivität aus. Der HADS Fragebogen (englische Version) wird als adäquat geeignetes Screeningverfahren für Angststörungen und Depressionen angesehen (Bjelland et al. 2002).

Die durchschnittliche HADS-Angstsumme betrug bei Diast-CHF 5,0 +/- 3,7. Im Zusammenhang mit der Betrachtung der Funktionsstörung des Herzens anhand der DD und eingeschränkten EF zeigte sich mit zunehmendem Grad der DD auch ein linearer Anstieg des Angstempfindens. Bei eingeschränkter EF jedoch, also bei den am stärksten eingeschränkten Patienten, lag der Angstwert bei 4,0 und damit sogar deutlich niedriger als bei Patienten ohne Funktionsstörung des Herzens, welche einen Wert von 4,8 aufwiesen. Man würde ja eigentlich denken, dass gerade schwerkranke Patienten mehr Angst empfinden würden. Dies ist aber nicht der Fall und untermauert die Hypothese, dass es bei einer schweren Herzinsuffizienz zu anxiolytischen Effekten kommt. Um die gefunden Unterschiede zu verifizieren und nachzuweisen, dass es sich hierbei um signifikante Gruppenunterschiede handelt, wurde dies mittels ANOVA-Varianzanalyse geprüft. Es konnte ein signifikanter Gruppenunterschied mit einem $p = 0,0199$ festgestellt werden. Des Weiteren wurden Paarvergleiche mittels SAS angefertigt, hierbei sah man einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit einer diastolischen Dysfunktion zu den Patienten mit eingeschränkter EF.

Herrmann-Lingen et al. (2003) benutzten bei ihrer Studie auch den HADS-Fragebogen. Insofern sind Vergleiche hierzu möglich. Bei ihnen kam es zu keinem signifikanten Unterschied der Angstwerte zwischen Patienten mit Herzinsuffizienz (6,4 +/- 4,0) und der Vergleichsgruppe (5,8 +/- 4,0). Sie differenzierten das Kollektiv nicht in die Grade der diastolischen Dysfunktion, aber gruppierten die Herzinsuffizienz-Patienten nach NYHA-Stadien. Dabei sahen sie einen Anstieg der Angstwerte von asymptomatischen Patienten (5,7) bis hin zu moderat Betroffenen (7,6). Schwerkranke dagegen zeigten fast normale Werte (5,9). Auch wenn hier die NYHA-Klassifikation den Berechnungen zu Grunde liegt, zeichnet sich dennoch deutlich das gleiche Muster ab. Patienten, die also schwer betroffen sind und eine eingeschränkte Pumpfunktion haben, empfinden weniger Angst als die mittelschwer Erkrankten.

Dieses Ergebnis entspricht zwar nicht einer ersten Einschätzung. Aber es ist von wesentlicher Bedeutung und legt nahe, dass bei einer Herzinsuffizienz Mechanismen ablaufen, die gewisse emotionale Abläufe beeinflussen. Ob sie durch eine negative Rückkopplung des ANPs beim Stresssystem zustande kommen, ist bisher noch nicht bewiesen. Dass es sich um einen Zufall handelt, der eine vermeintliche Anxiolyse bei einer Herzinsuffizienz auslöst, ist auszuschließen. Denn immerhin kommen zwei unabhängige Studien zu dem gleichen Ergebnis. Es ist dennoch Vorsicht bei der Interpretation geboten, da ein kausaler Zusammenhang nicht sicher ist, selbst wenn es durch die Pathophysiologie schlüssig erklärt werden könnte.

Brouwers und Kollegen (2012) nutzen ebenfalls den HADS-Fragebogen. Bei der Baseline-Untersuchung hatten bei ihnen 23,4 % der Getesteten erhöhte HADS-Angstwerte (>8). Der Mittelwert in ihrer Untersuchung betrug 5,0 +/- 4,5 und liegt sehr nahe an den von Diast-CHF gemessenen Werten (5,0 +/- 3,65). Es wurde hier aber kein Vergleich der HADS-Werte in Bezug zur Schwere der Herzerkrankung durchgeführt.

Die Studie von Rautenstrauch et al. (2010) verwendete gleichfalls den HADS-Fragebogen. Ermittelt wurde ein Median von 6. Auffällige Werte mit einem Score >11 bestanden bei 12,5 % der Patienten.

Bankier et al. (2009) griffen zur Messung der Angst auf den DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4. Auflage) zurück. Der Spielberg-Trait Anxiety Inventory (STAI) wiederum diente der Arbeitsgruppe von Gegenava (2011) zur Messung der Angstwerte. Diesen benutzte auch Tsuchihashi-Makaya et al.

(2009). Der Score betrug im Schnitt 36,6. 37,4 % der Patienten hatten erhöhte Angstwerte. Ein direkter Vergleich der Rohwerte mit dem HADS-Score ist aufgrund der unterschiedlichen Fragebögen nicht möglich.

Jiang et al. untersuchten in ihrer Arbeit die Angstaussprägung an 291 Patienten mit Herzinsuffizienz anhand des Spielberg-Trait Anxiety Inventory (STAI) und fanden bei 28 % der Getesteten erhöhte Werte für das State-A-Merkmal (Angst als Zustand) und bei 29 % erhöhte Werte für das Trait-A-Merkmal (Angst als Eigenschaft). In dieser Studie konnte aber nicht belegt werden, dass Angst mit der LVEF, NYHA-Klasse oder Ätiologie der Herzinsuffizienz assoziiert ist. Sie zeigt auch keine erhöhte 1-Jahres Mortalität (Jiang et al. 2004).

Eine Untersuchung an 363 hausärztlich versorgten Herzinsuffizienz-Patienten mit dem HADS-Fragebogen ergab eine Wahrscheinlichkeit von 29,2 % für erhöhte Angst- und Depressionswerte. Davon war Ängstlichkeit bei knapp 14 % der Patienten auffällig. Außerdem zeigte sich eine Verschlimmerung der Depression und Angst in Abhängigkeit mit einer höheren Einstufung bei der NYHA-Klassifikation (Scherer et al. 2006). Demnach ergaben die Untersuchungen einmal eine Assoziation mit der NYHA-Klassifikation und einmal wurde dies nicht festgestellt. Die Frage, ob eine Verbindung tatsächlich vorliegt, kann durch die zwei unterschiedlichen Ergebnisse, nicht beantwortet werden.

Meyer et al. fanden heraus, dass ein höherer Angst-Score bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Mortalität verbunden ist (Meyer et al. 2010). Dies könnte mithilfe der Ergebnisse von Diast-CHF eventuell so erklärt werden, dass Patienten mit mehr Angst eine noch bessere Herzfunktion aufweisen und deshalb länger leben.

4.5 Diskussion der Angst-korrigierten Gruppenvergleiche der Laborparameter

Zur Validierung der gemessenen Serumspiegel wurden Gruppenvergleiche angestellt, die die Höhe der Laborparameter in Abhängigkeit von der Funktionsstörung des Herzens untersuchten. Es sollte geprüft werden, ob sich die Höhe der Werte zwischen den Gruppen signifikant unterscheidet und ob eine bestehende Angstsymptomatik die Höhe der Laborparameter beeinflusst. Hierbei zeigten sich eindeutig unterschiedliche Werte für BNP, NT-proBNP und MR-proANP. Das bedeutet, dass sich die Laborwerte in ihrer Höhe deutlich zwischen den

Gruppen unterscheiden, allerdings nicht für das hsCRP. Bei Adjustierung der Berechnungen mit der HADS-Angstsumme konnte unter allen Gruppen kein Einfluss auf die Höhe der Werte nachgewiesen werden und somit kann man davon ausgehen, dass es die Messung durch die Angstsymptomatik nicht verfälscht. Daraus lässt sich folgern, dass die Höhe der gemessenen Werte von der Einteilung in die Grade der diastolischen Dysfunktion und der reduzierten EF abhängig ist. Dass das hsCRP keinen signifikanten Unterschied gezeigt hat, liegt vermutlich daran, dass es bei einer Herzinsuffizienz nicht zwangsläufig erhöht sein muss; schließlich handelt es sich nicht um ein Entzündungsgeschehen. Während die anderen Neuropeptide bei zunehmender Herzinsuffizienz vermehrt produziert werden, ausgenommen dem Abfall der BNP-Werte bei den Patienten mit erstgradiger diastolische Dysfunktion, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die CRP-Werte.

4.6 Diskussion der Varianzanalysen

Um Faktoren herausfiltern zu können, welche mit einem erhöhten Angstempfinden assoziiert sind, wurde das Gesamtkollektiv von Diast-CHF mittels der ANOVA-Analyse untersucht. Hierbei zeigten sich schwache Zusammenhänge für das Geschlecht, die Belastungsdyspnoe, die Ruhedyspnoe, den nächtlichen Husten und die paroxysmale nächtliche Dyspnoe. Mittelstarke Zusammenhänge fand man für Depression, MDS, Müdigkeit und Leistungsminderung sowie Erwerbstätigkeit. Starke Zusammenhänge waren zwischen dem 6-Minuten-Gehtest, dem Myokardinfarkt in der Familie vor dem 60. Lebensjahr und dem Nettohaushaltseinkommen auszumachen.

In der Arbeit von Herrmann-Lingen et al. (2003) wurden bivariate Analysen durchgeführt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen NT-proANP und dem Angstspiegel aufzudecken. Als relevante Faktoren wurden Lebensalter, Geschlecht, Depression und vitale Erschöpfung gefunden. Die Daten bezüglich Geschlecht und Depression decken sich mit dem hier ermittelten Ergebnis. Die vitale Erschöpfung wurde bei Diast-CHF nicht betrachtet. Bezüglich des Alters gibt es in dieser Hinsicht nun unterschiedliche Aussagen: Während durch die ANOVA-Analyse bei Diast-CHF kein Zusammenhang hergestellt werden konnte, war dies aber bei der

Regressionsanalyse der Fall. Auf Grund der statistischen Aussagekraft dieser beiden Methoden wäre eher anzunehmen, dass ein Zusammenhang besteht. Somit deckt sich die Assoziation zwischen Angst und fortgeschrittenem Alter auch mit den Ergebnissen von Herrmann-Lingen et al. (2003).

Tsuchihashi-Makaya et al. (2009) fertigten eine lineare Regressionsanalyse an und fanden als unabhängige Faktoren Alkoholkonsum, BNP >200 pg/ml und geringen sozialen Rückhalt. Alter und Geschlecht sowie die NYHA-Klassifikation in Verbindung zum Angstempfinden waren nicht signifikant. In ihrer Studie zeigt sich bereits eine Abhängigkeit von BNP, was später noch genauer betrachtet wird.

4.7 Diskussion der Korrelationsanalysen

Für die Korrelationen nach Pearson für hsCRP, BNP und NT-proBNP mit der Angstsumme konnten keine signifikanten Werte nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang dieser Parameter mit dem Angstempfinden ist folglich nicht relevant. Für MR-proANP zeichnete sich demgegenüber eine signifikante Korrelation ab und deutete infolgedessen auf einen Zusammenhang hin.

4.7.1 Korrelationen zwischen Angst und hsCRP

In der Studie von Bankier und Kollegen (2009), die die Angstaussprägung an Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersuchten, zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen erhöhter Angst und CRP-Level ($\beta=0,265$, $p=0,01$). Die Herzkatheter-Patienten in der Studie von Gegenava et al. (2011) ließen ebenso eine signifikante Assoziation zwischen erhöhten Angstwerten (Angst als Charaktermerkmal) und hohem CRP-Level erkennen. Sie wiesen nach, dass bei Angststörungen das CRP häufiger erhöht ist als ohne eine solche. In Diast-CHF konnte an Patienten mit einer Pumpfunktionsstörung des Herzens kein Zusammenhang zwischen der Angstaussprägung und dem Maß der Entzündung gefunden werden. Vermutlich liegt dies an der differentiellen Pathophysiologie der zwei doch sehr unterschiedlichen Herzerkrankungen. Nicht zu vernachlässigen ist der Sachverhalt, dass verschiedene Methoden zur Messung der Angstaussprägung benutzt wurden und aus diesem Grund die Ergebnisse nicht direkt miteinander vergleichbar sind. Vielleicht sind bei länger bestehender oder besonders schwerer KHK, wobei es zu stärker erhöhten CRP-Werten kommt, die Patienten ängstlicher. Dann würde es sich nicht um eine kausale Korrelation handeln. Andererseits kann

auch eine Angststörung einen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit darstellen, da Patienten mit PTBS erhöhte Entzündungsparameter aufweisen (Känel et al. 2007) und Angst löst einen erhöhten CRP-Spiegel aus. Ob nun Angst die KHK bewirkt oder die KHK die Angst bedingt, ist schwer zu beurteilen. Vermutlich spielen beide Mechanismen eine Rolle und beeinflussen sich gegenseitig.

Es wird zwar spekuliert, dass bei stressbedingten neuropsychiatrischen Störungen, wozu auch die Angststörungen zählen, durch einen gestörten Feedbackmechanismus des Stresssystems erhöhte Entzündungsparameter nachzuweisen sind (Raison et Miller 2003). Aber dies konnte hier nicht verifiziert werden. Es wäre dennoch überlegenswert, diese These speziell an Patienten mit Angststörungen nochmals zu überprüfen.

4.7.2 Korrelationen zwischen Angst und BNP sowie NT-proBNP

Die Datenlage zu einer möglichen anxiolytischen Wirkung des BNP's ist sehr spärlich. Es konnte an Herzinsuffizienz-Patienten eine sympatholytische Wirkung des BNP's festgestellt werden (Brunner-La Rocca et al. 2001). An Nagetieren wurden für BNP anxiolytische Wirkungen nachgewiesen (Biro et al. 1996). Auch die Arbeitsgruppe von Bidzseranova fand heraus, dass BNP gegen ein Vermeidungsverhalten der Tiere wirkt (Bidzseranova et al. 1992), was im Entfernten mit einer Anxiolyse vergleichbar ist. Diese wenigen Untersuchungen deuten darauf hin, dass BNP, das ja dem ANP in Aufbau und Funktion sehr ähnlich ist, vergleichbare anxiolytische Wirkung besitzen könnte.

Tsuchihashi-Makaya et al. (2009) fanden in einer linearen Regressionsanalyse einen BNP-Wert >200 pg/ml als unabhängigen Faktor für Angst. Dies allerdings konnte bei Diast-CHF nicht bestätigt werden. Zum einen mag das an der andersartigen Bestimmung der Angst mittels STAI-Score liegen, zum anderen kann es eventuell mit der differierenden statistischen Auswertung zusammenhängen.

Bankier et al. (2009) konnten in ihrer Studie an Koronarpatienten ($\beta=0,061$) genauso wie in der hier vorliegenden Arbeit an Patienten mit einer diastolischen oder systolischen Dysfunktion keine Korrelation von erhöhten NT-proBNP-Werten und Angst finden. Brouwers et al. (2012) bestätigten diese Ergebnisse. Bei Diast-CHF untersuchten Patienten zeigt sich kaum ein Unterschied der NT-proBNP-Konzentrationen zwischen bestehender Angststörung oder ohne eine solche Störung. In der Studie von Brouwers et al. ergab die Berechnung nach Pearson mit dem HADS-Angstscore und den NT-proBNP in der Baseline-Untersuchung $r=0,109$

und $p=0,296$ und nach 9 Monaten $r=-0,065$ und $p=0,581$. Bei Diast-CHF wurde auch eine Berechnung nach Pearson angestellt, in der folgende Werte ermittelt wurden: $r=-0,038$ und $p=0,151$.

Tsuchihashi-Makaya et al. (2009) stellten mittels der Berechnung einer linearen Regression einen signifikanten Zusammenhang für erhöhte BNP-Werte und Angst ($\beta=0,35$ und $p<0,01$) fest. Abweichende Ergebnisse von Diast-CHF mögen dadurch zustande gekommen sein, dass die Messung der Angst mit einem anderen Verfahren durchgeführt wurde.

Die Arbeit von Rautenstrauch et al. (2010) sollte mit Berechnungen nach Pearson den Zusammenhang von $\log(\text{NT-proBNP})$ und Angst ($r=-0,081$ $p=0,063$) unter Beweis stellen; es zeichneten sich aber, wie bei Diast-CHF, ebenfalls keine signifikanten Werte ab. Mittels Pfadanalyse vermochten sie jedoch nachzuweisen, dass erhöhte NT-proBNP-Werte jeweils mit einer geringgradigen Angst einhergehen. Dem ist zu entnehmen, dass es keinen direkten Zusammenhang zwischen Angst und NT-proBNP gibt, sondern nur indirekt über zwischengeschaltete Faktoren anxiolytische Wirkungen zum Tragen kommen. Eine Pfadanalyse wurde bei Diast-CHF nicht durchgeführt.

Eine direkte Korrelation der NT-proBNP-Werte mit dem Angstepfinden kann aufgrund der hier vorliegenden Studien sowie auch anderer Studien weitestgehend verneint werden. Ein Zusammenhang scheint dennoch nicht ausgeschlossen, wie z. B. die Studie von Rautenstrauch et al. zeigte. Eine anxiolytische Wirkung des NT-proBNP ist nicht undenkbar. Es besteht durchaus die Möglichkeit, dass dieses Neurohormon nur über eine sehr geringe angstlöschende Wirkung verfügt. Dies allerdings nachzuweisen, gestaltet sich sehr schwierig.

4.7.3 Korrelationen zwischen Angst und MR-proANP

MR-proANP korreliert bei Diast-CHF, wenn auch schwach negativ (Pearson $p=0,0038$, $r=-0,0770$), so doch signifikant mit der Angstsumme. Das Angstepfinden ist also bei hohem MR-proANP niedriger, was die Hypothese bekräftigt, dass ANP anxiolytisch wirken könnte. Leider handelt es sich hier nur um eine schwache Korrelation. Diese ist trotzdem signifikant, da die Werte an einem sehr großen Patientenkollektiv erhoben wurden.

Versuche an Ratten zeigten bereits die anxiolytische Wirkung von intrazerebral infundiertem ANP (Bhattacharya et al. 1996). Auch bei Menschen, bei denen künstlich Panikattacken erzeugt wurden, kam es durch ANP-Infusion zu signifikanten

angstlöschenden Effekten (Wiedemann et al. 2001). Die Studie von Herrmann-Lingen et al. (2003) ist die Einzige, die das NT-proANP auf seine möglichen anxiolytischen Effekte an Herzinsuffizienz-Patienten untersuchte. Sie konnte dagegen am gesunden Vergleichskollektiv keine Verbindung zwischen Angst und NT-proANP-Spiegel nachweisen. Bei manifester Herzinsuffizienz stellte sich aber eine signifikante negative Korrelation heraus ($p=0,30$, $p=0,41$) und deckt sich damit sinngemäß mit den bei Diast-CHF gefundenen Resultaten.

Infolgedessen ist zu vermuten, dass ANP als Feedbackmechanismus auf das Stresssystem wirkt und dieses unterdrückt. Bei einer Herzinsuffizienz kommt es zu einer erhöhten ANP-Ausschüttung. Ob diese gezielt die Angst reduziert, ist nicht klar. Von Vorteil für diese Prozesse wäre es auf jeden Fall, da eine starke Angstreaktion die Herzfrequenz und den Blutdruck zusätzlich steigern würde und das wiederum könnte der Auslöser sein, von einer kompensierten zu einer dekompensierten Herzinsuffizienz zu gelangen.

4.7.4 Korrelation zwischen Angst und der klinischen Symptomatik

Die Korrelationsuntersuchung der Framingham-Summe, die die klinische Symptomatik in einem Zahlenwert widerspiegelt, mit der Angstsumme lässt erkennen, dass eine signifikante positive Korrelation vorliegt (Pearson $p<0,0001$, $r=0,1356$). Demzufolge ist anzunehmen, dass sich das Angstempfinden bei Verschlimmerung der Symptomatik verstärkt. Die Framingham-Summe eignet sich gut zur Berechnung, da sie durch ihr breiteres Wertespektrum Abstufungen besser aufzeigen kann. Die NYHA-Klassifikation wurde aufgrund fehlender Bestimmung nicht benutzt. Es ist also bei dieser Studie eine deutliche Zunahme der Angst bei verschlimmernder Klinik zu erkennen.

4.7.5 Korrelation zwischen MR-proANP und der klinischen Symptomatik

Die Korrelationsanalyse, die die Framingham-Summe mit dem MR-proANP-Serumspiegel untersucht, eruiert eine signifikante positive Korrelation ($p<0,0001$, $r=0,1969$). Umso stärker die klinische Symptomatik ausgeprägt ist, desto höher ist auch der MR-proANP-Spiegel. Interessant ist an diesen Ergebnissen, dass bei zunehmender Symptomatik die Angst verstärkt wird. Jedoch konnte schon zuvor gezeigt werden, dass Patienten, die eine verminderte Herzfunktion besaßen, weniger Angst wahrnahmen. Die Framingham-Summe ist nur ein subjektives Maß. Wenn ein Patient starke klinische Beschwerden hat, muss das nicht heißen, dass dies von

einer schlechten Pumpfunktion des Herzens herrührt. Es leuchtet andererseits ein, dass Patienten mit einer ausgeprägten Symptomatik mehr Angst entwickeln.

4.8 Diskussion der Regressionsanalysen

Anhand der Regressionsanalyse wurde versucht, eine Ursache-Wirkungsbeziehung zwischen den verschiedenen Merkmalen aufzudecken, die einen Einfluss auf das Angstempfinden haben könnten. Die HADS-Angstsumme stellte die abhängige Variable dar. Leider ist für alle Berechnungen kein optimales r^2 erreicht worden: Das besagt, es handelt sich um keine idealen Konstellationen. Die Regressionsanalysen wurden dann jeweils mit und ohne MR-proANP durchgeführt, um abschätzen zu können, ob das Modell durch den Einschluss von MR-proANP besser oder schlechter erklärt werden kann.

Für das Gesamtkollektiv sind jeweils alle Parameter wie Geschlecht, Alter, Framingham-Summe und MR-proANP in Bezug zum Angstempfinden signifikant gewesen.

Beim Geschlecht zeigten sich im Gesamtkollektiv signifikante Werte in Bezug auf Angst. Gleiches konnte bei den Patienten mit einer DD Grad 1 nachgewiesen werden. Bei beiden Gruppen kann jeweils von einer gleichsinnigen Beziehung ausgegangen werden, was bedeutet, dass Frauen hiernach mehr Angst empfinden als Männer. Jedoch konnte keine signifikante Verbindung zwischen den Gruppen der DD=0° und bei einer EF <50 % gefunden werden. Die Studie von Rautenstrauch und Kollegen (2010) maß bei Frauen gleichfalls höhere Angstwerte als bei Männern. Hinz et al. untersuchten die Angstaussprägung in der Allgemeinbevölkerung anhand des HADS-Fragebogens an 2037 Patienten und sie fanden heraus, dass Frauen im Mittel ängstlicher sind als Männer (Hinz und Schwarz 2001). Herrmann-Lingen et al. (2003) konnten das Geschlecht nicht als unabhängigen Faktor identifizieren. Die Daten weichen folglich voneinander ab und eine verallgemeinernde Aussage, dass Frauen stets ängstlicher sind als Männer, kann man demzufolge nicht machen. Aber es kann sehr wohl festgehalten werden, dass eine diesbezügliche Tendenz zu erkennen ist.

Das Alter ist hinsichtlich der Angst sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für alle Gruppen der DD ein wesentlicher Faktor. Bezeichnend ist, dass sich ein negativer Zusammenhang ($\beta=-0,61$) ergibt: Je älter die Patienten sind, desto geringer ist ihre Angst. Diese Aussage bestätigt auch die Arbeitsgruppe von Hinz (2001). Sie fand

nämlich eine fast lineare Beziehung zwischen Alter und Angstempfinden heraus ($r=0,14$). Eine unverkennbare Verbindung dieser beiden Faktoren stellten in gleicher Weise Herrmann-Lingen et al. (2003) fest. In ihrer multifaktoriellen Regressionsanalyse mit den Faktoren Alter, vitale Erschöpfung, Depression und Geschlecht korrelierte das Alter negativ mit der Angst ($\beta=-0,24$). Dies ist insofern von Bedeutung, als damit die in dieser Studie ermittelten Werte untermauert werden.

Die Framingham-Summe ist ein Maß für die klinische Symptomatik; sie ist – außer bei den Patienten mit eingeschränkter EF – in Verbindung zum Angstscore stets aussagekräftig. Man spricht von einer positiven Verbindung. Demnach haben die Menschen mit ausgeprägter Klinik mehr Angst.

Mit Einschluss von MR-proANP ergab sich für das Gesamtmodell ein etwas höherer r^2 -Wert gegenüber dem alternativen Modell bei dem dieser Prädiktor nicht als unabhängige Variable aufgeführt war. Überdies zeigte dieses Modell eine von der Framingham-Summe unabhängige prädiktive Rolle von MR-proANP in der Vorhersage der HADS-Angstsumme. Aus Korrelationsanalysen ergab sich, dass man bei Patienten mit mehr Angst einen niedrigeren MR-proANP-Serumspiegel misst. Dies bekräftigt die Theorie der anxiolytischen Wirkung des ANPs. Bei weiteren Regressionsanalysen, bei denen man einzeln die Untergruppen der DD sowie mit eingeschränkter EF betrachtete, waren die Ergebnisse für MR-proANP nicht signifikant und das Modell konnte zudem ohne MR-proANP meist besser beschrieben werden. Dies entspricht nicht den Erwartungen und lässt die Frage offen, ob MR-proANP tatsächlich eine anxiolytische Wirkung bei Patienten mit einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion ausübt. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Angst und ANP, aber anhand der Ergebnisse der Regressionsanalysen scheint es sich nicht um einen kausalen Faktor zu handeln. Womöglich spielen hier noch weitere Einflussgrößen eine Rolle.

Der Nachweis einer anxiolytischen Wirkung von ANP könnte eine neue Behandlungsoption für Patienten mit einer Herzinsuffizienz, die darüber hinaus unter starken Ängsten leiden, darstellen. Cadoxatril ist beispielsweise ein Endopeptidase-Hemmer, der den Abbau von ANP hemmt, so dass sich ANP im Organismus anreichern kann. ANP selber besitzt keine orale Bioverfügbarkeit und kann nicht als Medikament eingesetzt werden. Bei Herzinsuffizienz ergeben sich unter Verabreichung von Cadoxatril zudem positive Effekte bezüglich Diurese, da Aldosteron supprimiert wird. Ferner werden die Füllungsdrücke des Herzens gesenkt

(Elsner et al. 1992). Aufgrund der in dieser Arbeit zuletzt gewonnenen Ergebnisse ist der Nutzen von Cadoxatril in Bezug auf die Angstsymptomatik ungewiss.

4.9 Limitierung der Arbeit

Die vorliegende Studie profitiert von einem sehr großen Patientenkollektiv von 1950 Patienten. Dennoch sind die Daten nicht deckungsgleich auf andere ethnische Gruppen übertragbar, denn es wird trotz der großen Anzahl an Probanden vorwiegend die weiße Population betrachtet.

Bei dem HADS-Fragebogen handelt es sich um ein Selbstbeurteilungsinstrument. Dementsprechend sind die Ergebnisse subjektiv. Bei den Aussagen kann nämlich deren Richtigkeit im Hinblick auf ihren Wahrheitsgehalt nicht festgestellt werden. Es lässt sich nicht hinreichend klären, inwieweit die Patienten ehrlich zu sich selbst waren oder sich selbst realistisch eingeschätzt und wiedergegeben haben. Der Fragebogen dient nur als Screeninginstrument, ersetzt hingegen nicht den erfahrenen Psychologen. Indes ist die Selbsteinschätzung der Goldstandard zur Messung der Lebensqualität. Des Weiteren darf in der Betrachtung nicht außer Acht gelassen werden, dass die Messung der Angst durchweg subjektiv geprägt ist. Auch ist nicht zu vernachlässigen, dass sich oft als schwierig erweist, wo die Grenze zwischen noch normal und pathologisch zu ziehen ist.

Genauso wie bei der Angst sind die Framingham-Kriterien rein subjektiv und erfassen nicht die objektive Leistungsminderung des Patienten. Eine Tachykardie, die beispielsweise zu den Framingham-Kriterien gehört, kann entweder von Angst oder auch von einer Herzinsuffizienz herrühren. Die Interpretation ist oft schwierig, da die psychische Symptomatik von der körperlichen überlagert wird und umgekehrt, so dass sich diese Faktoren somit gegenseitig beeinflussen und letztlich nicht getrennt voneinander zu betrachten sind. Ob nun die Symptomatik psychisch oder organisch bedingt ist, ist kaum zu unterscheiden.

Die in Diast-CHF gemessenen Biomarker wie das NT-proBNP und das MR-proANP sind Prohormone und haben keine aktive Wirkung. Sie selbst lösen keine Wirkung im Organismus aus, stehen aber bemerkenswerter Weise im gleichen Mengenverhältnis wie ihre aktive Form.

Abschließend ist noch einmal darauf hinzuweisen, dass Korrelationsanalysen nie einen kausalen Zusammenhang bestätigen. Denn es handelt sich um ein

statistisches Verfahren, das nicht in der Lage ist, einen ursächlichen Sachverhalt eindeutig zu bekunden.

5 Zusammenfassung

Angst begleitet oftmals als komorbide psychische Störung Patienten mit einer Herzinsuffizienz. Diese Arbeit analysierte sowohl die Häufigkeit als auch die Ausprägung einer Angsterkrankung bei Patienten mit einem kardiovaskulären Risikoprofil. Im Speziellen wurde die Hypothese einer anxiolytischen Wirkung der natriuretischen Peptide wie MR-proANP, BNP und NT-proBNP sowie dem Akute-Phase Protein hsCRP bei Patienten mit einer diastolischen oder systolischen Dysfunktion überprüft. Ob bei einer Funktionsstörung des Herzens, bei der es bekanntlich zur vermehrten Ausschüttung von natriuretischen Peptiden kommt, zudem eine Anxiolyse stattfindet, galt es mit dieser Arbeit zu klären.

Das untersuchte Kollektiv umfasste 1950 Patienten im Alter zwischen 50 und 87 Jahren. Die Patienten rekrutierten sich aus der prospektiven multizentrischen Kohortenstudie Diast-CHF. Einschlusskriterium war das Vorliegen von mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor für eine diastolische Funktionsstörung oder einer bereits diagnostizierten Herzinsuffizienz. Zur Laboranalytik diente für das BNP der ADVIA Centaur BNP Assay, für das Nt-proBNP der Elecsys®, für das MR-proANP der SERISTRA® und für das hsCRP der Cobas Integra Test. Die Messung der Angststärke erfolgte anhand des HADS-D Fragebogens.

Das mittlere Alter lag bei 66 +/- 8,5 Jahre. Der häufigste Risikofaktor war die Hypertonie mit 78,3 %. Die Symptome der Herzinsuffizienz, gemessen mit der Framingham-Summe betrug im Mittel 0,72. Als häufigste Vorerkrankung bestand in 18,9 % der Fälle eine KHK. Die echokardiographisch bestimmten Stadien der diastolischen Dysfunktion (DD) sahen wie folgt aus: 279 (17,2 %) Patienten mit EF >50 % u. DD=0°, 963 (59,3 %) mit EF >50 % u. DD=1°, 248 (15,3 %) mit EF >50 % u. DD=2-3°, 135 (8,3 %) mit EF <50 %. Im Gesamtkollektiv fand sich mit zunehmendem Schweregrad der kardialen Funktionsstörung ein Anstieg der Biomarker BNP (Mittelwert im Gesamtkollektiv 97 pg/ml), NT-proBNP (239 pg/ml) und MR-proANP (109 pmol/l), außer bei BNP zwischen den Gruppen ohne und mit erstgradiger DD und bei hsCRP (3,55 mg/l). Die Gruppenvergleiche ergaben, dass die Einteilung in die Gruppen der DD und EF <50 % einen Einfluss auf die Biomarker-Höhe unabhängig des HADS-Scores hatten (ausgenommen hsCRP). Die HADS-Angstsumme im Gesamtkollektiv betrug 5. Sie stieg von DD=0° (4,83) über

DD=1° (5,08) zu DD=2-3°(5,24) kontinuierlich an, wobei sie aber bei EF <50 % wieder abfiel (4,02). Mittels der ANOVA-Analyse wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestätigt; insbesondere konnte dies für die Gruppen mit einer DD zu der Gruppe mit eingeschränkter EF gezeigt werden. Dieses Resultat ist beachtenswert. Denn danach empfanden gerade Patienten mit einer eingeschränkten Pumpfunktion des Herzens weniger Angst. Dies deutet auf einen anxiolytischen Mechanismus hin. Die ANOVA Varianzanalyse wies starke Assoziationen zwischen Angst und den Faktoren 6-Minuten-Gehstrecke, familiärer Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr und Nettohaushaltseinkommen nach.

Bei den Korrelationsanalysen nach Pearson mit den Biomarkern und der HADS-Angstsumme waren nur die Berechnungen für das MR-proANP signifikant und belegten einen negativen Zusammenhang. Somit ist ein hoher ANP-Spiegel mit einem niedrigen Angstwert assoziiert. Weitere Korrelationen zeigten eine signifikante Verbindung von Framingham-Summe und Angstsumme sowie MR-proANP-Serumspiegel. Bei stärkerer klinischer Symptomatik empfanden die Patienten mehr Angst und die Labordiagnostik erbrachte einen höheren MR-proANP-Wert.

Die Regressionsanalysen jedoch zeigten mit MR-proANP keine höhere Gesamtaufklärung des Modells. Auch eine eindeutige Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen MR-proANP und der empfundenen Angst konnte nicht festgestellt werden. Folglich kann man aus den hier gewonnenen Daten nicht auf eine direkte anxiolytische Wirkung durch das ANP schließen. Es bleibt ungewiss, ob MR-proANP tatsächlich eine anxiolytische Wirkung bei Patienten mit einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion auslöst. Aber es konnte dargestellt werden, dass ein Zusammenhang zwischen Angst und ANP besteht. Allerdings scheint es, als handle es sich hierbei nicht um einen kausalen Faktor. Möglicherweise spielen noch weitere unbekannte Einflussgrößen eine Rolle, die es gilt, in weiteren Forschungsarbeiten aufzudecken.

Mit dieser Arbeit konnte jedenfalls gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer diastolischen oder systolischen Dysfunktion hsCRP, BNP und NT-proBNP nicht mit dem Angstepfinden assoziiert sind. MR-proANP korreliert dagegen negativ. Demnach empfinden Patienten weniger Angst bei erhöhtem MR-proANP. Die These, dass ANP den anxiolytischen Faktor darstellen könnte, konnte nicht bestätigt werden.

6 Anhang

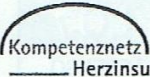
Framingham-Kriterien nach Ho et al. 2003

Major-Kriterien:

Paroxysmale nächtliche Dyspnoe
Gestaute Halsvenen
Pulmonale Rasselgeräusche
Radiographischer Nachweis einer Kardiomegalie
Akutes pulmonales Ödem
3. Herzton
Hepatojugulärer Reflux

Minor-Kriterien:

Beidseitige Knöchelödeme
Nächtlicher Husten
Luftnot bei normaler Belastung
Hepatomegalie
Pleuraerguß
Tachykardie (Frequenz >120/min)

 Kompetenznetz Herzinsuffizienz	Teil F HADS	LQ-6 LEBENSQ
<p>Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen so, wie es für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrif. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint!</p>		
<p>1. Ich fühle mich angespannt oder überreizt</p> <p> <input type="radio"/> meist <input type="radio"/> oft <input type="radio"/> von Zeit zu Zeit / gelegentlich <input type="radio"/> überhaupt nicht </p>		
<p>2. Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</p> <p> <input type="radio"/> ganz genau so <input type="radio"/> nicht ganz so sehr <input type="radio"/> nur noch wenig <input type="radio"/> kaum oder gar nicht </p>		
<p>3. Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte</p> <p> <input type="radio"/> ja, sehr stark <input type="radio"/> ja, aber nicht allzu stark <input type="radio"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen <input type="radio"/> überhaupt nicht </p>		
<p>4. Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</p> <p> <input type="radio"/> ja, so viel wie immer <input type="radio"/> nicht mehr ganz so viel <input type="radio"/> inzwischen viel weniger <input type="radio"/> überhaupt nicht </p>		
<p>5. Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</p> <p> <input type="radio"/> einen Großteil der Zeit <input type="radio"/> verhältnismäßig oft <input type="radio"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft <input type="radio"/> nur gelegentlich / nie </p>		
<p>6. Ich fühle mich glücklich</p> <p> <input type="radio"/> überhaupt nicht <input type="radio"/> selten <input type="radio"/> manchmal <input type="radio"/> meistens </p>		
<p>7. Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen</p> <p> <input type="radio"/> ja, natürlich <input type="radio"/> gewöhnlich schon <input type="radio"/> nicht oft <input type="radio"/> überhaupt nicht </p>		
<p>8. Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</p> <p> <input type="radio"/> fast immer <input type="radio"/> sehr oft <input type="radio"/> manchmal <input type="radio"/> überhaupt nicht </p>		
<p>9. Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend</p> <p> <input type="radio"/> überhaupt nicht <input type="radio"/> gelegentlich <input type="radio"/> ziemlich oft <input type="radio"/> sehr oft </p>		
<p>10. Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</p> <p> <input type="radio"/> ja, stimmt genau <input type="radio"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte <input type="radio"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum <input type="radio"/> ich kümmere mich soviel darum wie immer </p>		
<p>11. Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein</p> <p> <input type="radio"/> ja, tatsächlich sehr <input type="radio"/> ziemlich <input type="radio"/> nicht sehr <input type="radio"/> überhaupt nicht </p>		
<p>12. Ich blicke mit Freude in die Zukunft</p> <p> <input type="radio"/> ja, sehr <input type="radio"/> eher weniger als früher <input type="radio"/> viel weniger als früher <input type="radio"/> kaum bis gar nicht </p>		
<p>13. Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</p> <p> <input type="radio"/> ja, tatsächlich sehr oft <input type="radio"/> ziemlich oft <input type="radio"/> nicht sehr oft <input type="radio"/> überhaupt nicht </p>		
<p>14. Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen</p> <p> <input type="radio"/> oft <input type="radio"/> manchmal <input type="radio"/> eher selten <input type="radio"/> sehr selten </p>		

7 Literaturverzeichnis

Aloisi A, Bianchi M, Lupo C, Sacerdote P, Farabollini F (1999): Neuroendocrine and behavioral effects of CRH blockade and stress in male rats. *Physiol Behav* 66, 523-528

Anand I, Fisher L, Chiang Y, Latini R, Masson S, Maggioni A, Glazer R, Tognoni G, Cohn J (2003): Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 107, 1278-1283

Arlt J, Jahn H, Kellner M, Ströhle A, Yassouridis A, Wiedemann K (2003): Modulation of sympathetic activity by corticotropin-releasing hormone and atrial natriuretic peptide. *Neuropeptides* 37, 362-368

Bandelow B, Wedekind W: Angst – Neurobiologie in: *Neurobiologie psychischer Störungen*; hrsg. v. Förstl H, Hautzinger M, Roth G; Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006, 483-521

Bankier B, Barajas J, Martinez-Rumayor A, Januzzi J (2009): Association between anxiety and C-reactive protein levels in stable coronary heart disease patients. *Psychosomatics* 50, 347-353

Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C (2004): Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis. *Psychosom Med* 66, 802-813

Baumeister H, Härter M (2005): Auswirkungen komorbider psychischer Störungen bei chronischen körperlichen Erkrankungen. *Z Med Psychol* 14, 175-189

Bauriedel G, Skowasch D, Lüderitz B (2005): Die chronische Herzinsuffizienz. *Dtsch Arztlbl* 9, 592-600

Behn B: Atriales Natriuretisches Peptid (ANP) hemmt die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse nach intranasaler Applikation bei gesunden Männern. Med. Diss. Lübeck 2005

Bhattacharya S, Chakrabarti A, Sandler M, Glover V (1996): Anxiolytic activity of intraventricularly administered atrial natriuretic peptide in the rat. *Neuropsychopharmacology* 15, 199-206

Bidzseranova A, Gueron J, Telegdy G (1992): Effects of brain natriuretic peptide-32 on the extinction of active avoidance behavior in rats. Transmitter-mediated action. *Physiol Behav* 52, 227-229

Biro E, Toth G, Telegdy G (1996): Effect of receptor blockers on brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide caused anxiolytic state in rats. *Neuropeptides* 30, 59-65

Bjelland I, Dahl A, Haug T, Neckelmann D (2002): The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale – An updated literature review. *J Psychosom Res* 52, 69-77

Bremner J, Licinio J, Darnell A, Krystal J, Owens M, Southwick S, Nemeroff C, Charney D (1997): Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 154, 624-629

Brouwers C, Spindler H, Larsen M, Eiskjaer H, Videbaek L, Pedersen M, Aagard B, Pedersen S (2012): Association between psychological measures and brain natriuretic peptide in heart failure patients. *Scand Cardiovasc J* 46, 154-162

Brunner-La Rocca H, Kaye D, Woods R, Hastings J, Esler M (2001): Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 37, 1221-1227

Burnett J, Kao P, Hu D, Hesser D, Heublein D, Granger J, Opgenorth T, Reeder G (1986): Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 231, 1145-1147

Burniston J, Saini A, Tan L, Goldspink D (2005): Angiotensin II induces apoptosis in vivo in skeletal, as well as cardiac, muscle of the rat. *Exp Physiol* 90.5, 755-761

Copeland W, Shanahan L, Worthman C, Angold A, Costello E (2012): Generalized anxiety and C-reactive protein levels: a prospective, longitudinal analysis. *Psychol Med* 2012, 1-10

De Bold A, Borenstein H, Veress A, Sonnenberg H (1981): A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28, 89-94

Edelmann F, Tomaschitz A, Wachter R, Gelbrich G, Knoke M, Dungen H, Pilz S, Binder L, Stahrenberg R, Schmidt A (2012): Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 33, 203-212

Elsner D, Müntze A, Kromer E, Riegger G (1992): Effectiveness of endopeptidase inhibition (Candoxatril) in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 70, 494-498

Emdin M, Passino C, Prontera C, Fontana M, Poletti R, Gabutti A, Mammini C, Giannoni A, Zyw L, Zucchelli G, Clerico A (2007): Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP for early diagnosis of heart failure. *Clin Chem* 53, 1289-1297

Finn C, Smoller J (2001): The genetics of panic disorder. *Curr Psychiatry Rep* 3, 131-137

Fischer M, Baessler A, Hense H, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, Döring A, Broeckel U, Riegger G, Schunkert H (2003): Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. *Eur Heart J* 24, 320-328

Floras JS (2009): Sympathic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol* 54, 375-385

Gardi J, Biro E, Vecsernyes M, Julesz J, Nyari T, Toth G, Telegdy G (1997): The effects of brain and c-type natriuretic peptides on corticotropin-releasing factor in brain of rats. *Life Sci* 60, 2111-2117

Gegenava T, Gegenava M, Kavtaradze G (2011): C-reactive protein level correlation with depression and anxiety among patients with coronary artery disease. *Georgian Med News* 194, 34-36

Gegenhuber A, Struck J, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler N, Bergmann A, Haltmayer M, Mueller T (2006): Midregional pro-a-type natriuretic peptide measurements for diagnosis of acute destabilized heart failure in short-of-breath patients: Comparison with b-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP. *Clin Chem* 52, 827-831

Handoko M, Paulus W (2008): New statement of the European Society of Cardiology on diagnosing diastolic heart failure: What are the key messages. *Pol Arch Med Wewn* 118, 100-101

Herrmann-Lingen C (1997): International Experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale – a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 42, 17-41

Herrmann C, Brand-Driehorst S, Buss U, Rüger U (2000): Effects of anxiety and depression on 5-year mortality in 5057 patients referred for exercise testing. *J Psychosom Res* 48, 455-462

Herrmann-Lingen C, Binder L, Klinge M, Sander J, Schenker W, Beyermann B, Lewinski D, Pieske B (2003): High plasma levels of n-terminal pro-atrial natriuretic peptide associated with low anxiety in severe heart failure. *Psychosom Med* 65, 517-522

Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith R: Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D), 3. Auflage; Verlag Hans Huber, Bern 2011

Hinz A, Schwarz R (2001): Angst und Depression in der Allgemeinbevölkerung. Eine Normierungsstudie zur Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychother Psychosom Med Psychol* 51, 193-200

Ho K, Pinsky J, Kannel W, Levy D (1993): The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22, 6A-13A

Hobbs F, Jones M, Allan T, Wilson S, Tobias R (2000): European survey of primary care physician perceptions on heart failure diagnosis and management (Euro-HF). *Eur Heart J* 21, 1877-1887

Hogehuis J, Voors A, Jaarsma T, Hillege H, Boomsma F, van Veldhuisen D (2005): Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure: a comparison between ANP/NT-ANP and BNP/NT-proBNP. *Eur J Heart Fail* 7, 81-86

Hoppe U, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer H, Osterspey A, Schmaltz A, Erdmann E (2005): Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 94, 488-509

Ibanez-Santos J, Tsagarakis S, Rees L, Besser G, Grossman A (1990): Atrial natriuretic peptides inhibit the release of corticotrophin-releasing factor-41 from the rat hypothalamus in vitro. *J Endocrinol* 126, 223-228

Jahn H, Montkowski A, Knautt K, Ströhle A, Kiefer F, Schick M, Wiedemann K (2001): α -Helical-corticotropin-releasing hormone reverses anxiogenic effects of C-type natriuretic peptide in rats. *Brain Res* 893, 21-28

Jiang W, Kuchibhatla M, Cuffe M, Christopher E, Alexander J, Clary G, Blazing M, Gaulden L, Califf R, Krishnan R, O'Connor C (2004): Prognostic value of anxiety and depression in patients with chronic heart failure. *Circulation* 110, 3452-3456

Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, Haass M (2002): Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart* 87, 235-241

Känel R, Hepp U, Kraemer B, Traber R, Keel M, Mica L, Schnyder U (2007): Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 41, 744-752

Karl J, Borgya A, Gallusser A, Huber E, Krueger K, Rollinger W, Schenk J (1999): Development of a novel, N-Terminal-proBNP (NT-proBNP) assay with a low detection limit. *Scand J Clin Lab Invest* 59, 177-181

Kotaska K, Popelova J, Tiserova M, Telekes P, Vrzanova M, Bronsky J, Halacova M, Kukacka J, Prusa R (2006): The relevance of brain natriuretic peptides investigation in various cardiovascular diseases. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 150, 285-288

Lewis E, Lamas G, Meara E, Granger C, Dunlap M, McKelvie R, Probstfield J, Young J, Michelson E, Halling K (2007): Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail* 9, 83-91

Lipkin D, Scriven A, Crake T, Poole-Wilson P (1986): Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *BMJ* 292, 653-655

Liuzzo G, Biasucci J, Gallimore J, Grillo R, Rebuffi A, Pepys M, Maseri A (1994): The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 331, 417-424

Lloyd-Jones D, Larson M, Leip E, Beiser A, D'Angostino R, Kannel W, Murabito J, Vasan R, Benjamin E, Levy D (2002): Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure: The Framingham Study. *Circulation* 106, 3068-3072

Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger G (2003): Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. Dtsch Arztebl 50, 3314-3321

Luers C, Wachter R, Kleta S, Uhlir M, Koschak J, Scherer M, Binder L, Herrmann-Lingen C, Zapft A, Kulle B (2010): Natriuretic peptides in the detection of preclinical diastolic and systolic function. Clin Res Cardiol 99, 217-226

Marks I, Lader M (1973): Anxiety states (anxiety neurosis): A review. J Nerv Ment Dis 156, 3-18

McCullough P, Nowak R, McCord J, Hollander J, Herrmann H, Steg P, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen C (2002): B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: Analysis from Breathing Not Properly (BNP) multinational study. Circulation 106, 416-422

McGavin C, Gupta S, McHardy G (1976): Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. BMJ 1, 822-823

McMurray J, Stewart S (2000): Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. Heart 83, 596-602

Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C (2010): Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. Psychosom Med 72, 9-15

Montkowski A, Jahn H, Ströhle A, Poettig M, Holsboer F, Wiedemann K (1998): C-type natriuretic peptide exerts effects opposing those of atrial natriuretic peptide on anxiety-related behaviour in rats. Brain Res 792, 358-360

Morgenthaler N, Struck J, Thomas B, Bergmann A (2004): Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma. Clin Chem 50, 234-236

Mueller C, Breidthardt T, Laule-Kilian K, Christ M, Perruchoud A (2007): The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine. *Swiss med Wkly* 137, 4-12

Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M (2003): Comparison of the Biomedica NT-proBNP Enzyme Immunoassay and the Roche NT-proBNP Chemiluminescence Immunoassay. *Clin Chem* 49, 976-979

Parrott R, Vellucci S, Goode J (2000): Behavioral and hormonal effects of centrally injected "anxiogenic" neuropeptides in growing pigs. *Pharmacol Biochem and Behav* 65, 123-129

Paulus W, Tschöpe C, Sanderson J, Rusconi C, Flachskampf F, Rademakers F, Marino P, Smiseth O, Keulenaer G, Leite-Moreira A (2007): How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28, 2539-2550

Pitsavos C, Panagiotokos D, Tsetsekou E, Soldatos C, Stefanadis C (2006): Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: The ATTICA Study. *Atherosclerosis* 186, 320-326

Raison C, Miller A (2003): When not enough is too much: The role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 160, 1554-1565

Rautenstrauch N: Kardiale Funktionsstörung, Persönlichkeit und körperliches Befinden als Determinanten der Angst bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Med. Diss. Göttingen 2010

Redfield M, Rodeheffer R, Jacobson S, Mahoney D, Bailey K, Burnett J (2002): Plasma brain natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 40, 976-982

Richards A, Nicholls M, Yandle T, Frampton C, Espiner E, Turner J, Buttimore R, Lainchbury J, Elliott J, Ikram H (1998): Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: New neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 97, 1921-1929

Rickenbacher P (2001): Herzinsuffizienz: Epidemiologie, Pathophysiologie. *Swiss Medical Forum* 12, 4-9

Sanz M, Borque L, Rus A, Vicente B, Ramirez Y, Lasa L (2006): Comparison of BNP and NT-proBNP assays in the approach to the emergency diagnosis of acute dyspnea. *J Clin Lab Anal* 20, 227-232

Scherer M, Stanske B, Wetzel D, Koschack J, Kochen M, Herrmann-Lingen C (2006): Psychische Kosymptomatik von hausärztlichen Patienten mit Herzinsuffizienz. *Herz* 31, 347-354

Scherer M, Stanske B, Wetzel D, Koschack J, Kochen M, Herrmann-Lingen C. (2007a): Die krankheitsspezifische Lebensqualität von hausärztlichen Patienten mit Herzinsuffizienz. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 101, 185-193

Scherer M, Himmel W, Stanske B, Scherer F, Koschack J, Kochen M, Herrmann-Lingen C (2007b): Psychological distress in primary care patients with heart failure: A longitudinal study. *Br J Gen Pract* 57, 801-807

Schunkert H, Hense H, Muscholl M, Luchner A, Kürzinger S, Danser A, Riegger G (1997): Associations between circulation components of the renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass. *Heart* 77, 24-31

Serafini G, Pompili M, Innamorati M, Iacorossi G, Cuomo I, Della Vista M, Lester D, De Biase L, Girardi P, Tatarelli R (2010): The impact of anxiety, depression, and suicidality on quality of life and functional status of patients with congestive heart failure and hypertension: An observational cross-sectional study. *J Clin Psychiatry* 12

Shinichi E, Kaufmann J, Roos W, Pohl S (1998): Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range. *J Clin Lab Anal* 12, 137-144

Shinichi E, Kaufmann J, Molwitz M, Vorberg E (1999): A new method of measuring C-reactive protein, with low limit of detection, suitable for risk assessment of coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest* 59, 32-35

Snaith P, Zigmond AS (1988): Anxiety and depression in general medical settings. *BMJ* 297, 1544

Strian F (1985): Neuropsychologie der Angst. *Dtsch Med Wochenschr* 110, 889-895

Ströhle A (2003): Die Neuroendokrinologie von Stress und die Pathophysiologie und Therapie von Depression und Angst. *Nervenarzt* 74, 279-292

Ströhle A (2005): Experimentelle Provokation von Panikattacken. *Psychoneuro* 31, 145-153

Ströhle A, Feller C, Strasburger C, Heinz A, Dimeo F (2006): Anxiety modulation by the heart? Aerobic exercise and atrial natriuretic peptide. *Psychoneuroendocrinology* 31, 1127-1130

Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1988): A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332, 78-81

Tan L, Hall A (1994): Cardiac remodelling. *Br Heart J* 72, 315-316

Tan L, Jalil J, Pick R, Janicki J, Weber K (1991): Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 69, 1185-1195

Tojo K, Sato S, Tokudome G, Ohta M, Kawaguchi Y, Sakai O, Nakagawa O, Nakao K (1996): Stimulation by corticotropin-releasing factor of atrial natriuretic peptide and

brain natriuretic peptide secretions from cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 225, 340-346

Tsuchihashi-Makaya M, Kato N, Chishaki A, Takeshita A, Tsutsui H (2009): Anxiety and poor social support are independently associated with adverse outcomes in patients with mild heart failure. *Circ J* 73, 280-287

Van Gaalen M, Stenzel-Poore M, Holsboer F, Steckler F (2002): Effects of transgenic overproduction of CRH on anxiety-like behaviour. *Eur J Neurosci* 15, 2007-2015

Wang T, Larson G, Levy M, Benjamin E, Leip E, Wilson P, Vasan R (2004): Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 109, 594-600

Wei CM, Heublein D, Perrella M, Lerman A, Rodeheffer R, McGregor C, Edwards W, Schaff H, Burnett J (1993): Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 88, 1004-1009

Weil J, Eschenhagen T, Hirt S, Magnussen O, Mittmann C, Remmers U, Scholz H (1998): Preserved Frank-Starling mechanism in human end stage heart failure. *Cardiovasc Res* 37, 541-548

Wiedemann K, Jahn H, Yassouridis A, Kellner M (2001): Anxiolyticlike effects of atrial natriuretic peptide on cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks. *Arch Gen Psychiatry* 58, 371-377

Wu A, Packer M, Smith A, Bijou R, Fink D, Mair J, Wallentin L, Johnston N, Feldcamp C, Haverstick D (2004): Analytic and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: A multisite study. *Clin Chem* 50, 867-873

8 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. med. Frank Edelmann für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie sein Engagement, seine fortwährende freundliche Unterstützung und Geduld während der gesamten klinischen und theoretischen Arbeitsphase der Dissertationsschrift.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Christoph Herrmann-Lingen für die freundliche Mithilfe bedanken.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Dr. Frank Konietschke und Herrn Markus Harden von der Abteilung Medizinische Statistik Göttingen, die mich tatkräftig bei der statistischen Auswertung unterstützt haben.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an die Study Nurse Frau Doris von Grünhagen. Sie stand mir bei der Durchführung der klinischen Studie stets tatkräftig zur Seite.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern für den Rückhalt während der gesamten wissenschaftlichen Arbeitsphase bedanken.