

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

**Neurohumorale Aktivierung und Ein-Jahres-Verlauf
der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36)
Ergebnisse aus der bevölkerungsbasierten**

Diast-CHF-Studie

INAUGURAL – DISSERTATION

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

vorgelegt von

Christoph Disque

aus

Bremerhaven

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. Heyo K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. Frank Edelmann

II. Berichterstatter: Prof. Dr. mult. Thomas Meyer

Tag der mündlichen Prüfung: 14.09.2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
1 Einleitung.....	1
1.1 <i>Definition und Klassifikation der Herzinsuffizienz</i>	1
1.2 <i>Definition der diastolischen Dysfunktion/Herzinsuffizienz.....</i>	2
1.3 <i>Epidemiologie und Ätiologie.....</i>	3
1.4 <i>Pathophysiologie</i>	4
1.5 <i>Therapie der diastolischen Dysfunktion und Herzinsuffizienz.....</i>	5
1.6 <i>Neurohumorale Regulation und diastolische Dysfunktion/Herzinsuffizienz.....</i>	6
1.6.1 <i>Die natriuretischen Peptide BNP und ANP</i>	6
1.6.2 <i>Das vasodilatierende Hormon Adrenomedullin</i>	8
1.6.3 <i>Die vasokonstriktierenden Hormone Vasopressin und Endothelin.....</i>	8
1.7 <i>Lebensqualität</i>	9
1.7.1 <i>Einführung.....</i>	9
1.7.2 <i>Konzepte, Definitionsansätze und Forschungsziele</i>	9
1.7.3 <i>Methoden zur Erfassung von Lebensqualität bei Erwachsenen.....</i>	11
1.7.4 <i>Diastolische Dysfunktion und Lebensqualität – bisherige Erkenntnisse.....</i>	12
1.8 <i>Fragestellung/Zielsetzung.....</i>	14
2 Material und Methoden.....	15
2.1 <i>Allgemein.....</i>	15
2.2 <i>Patientenkollektiv.....</i>	15
2.3 <i>Basisuntersuchung</i>	16
2.4 <i>Basislabordiagnostik.....</i>	17
2.5 <i>Elektrokardiogramm.....</i>	17
2.6 <i>6-Minuten-Gehtest.....</i>	17
2.7 <i>Herzkatheteruntersuchung.....</i>	18

2.8	<i>Echokardiographie</i>	18
2.9	<i>Spezielle Laboranalytik</i>	20
2.9.1	Blutproben.....	20
2.9.2	Bestimmung des Brain Natriuretic Peptide und des NT-proBNP	20
2.9.3	Bestimmung des Atrial Natriuretic Peptide und des MR-proANP	21
2.9.4	Bestimmung von Adrenomedullin und MR-proADM	21
2.9.5	Bestimmung von Endothelin-1 und CT-proET-1	21
2.9.6	Bestimmung von Vasopressin und CT-proAVP.....	22
2.10	<i>Psychosoziale Untersuchungsinstrumente</i>	22
2.10.1	Der SF-36.....	23
2.10.2	Der SF-12.....	24
2.10.3	Statistik.....	24
3	Ergebnisse	24
3.1	<i>Studienpopulation</i>	24
3.2	<i>Allgemeine klinisch-somatische Charakteristika der Studienpopulation</i>	27
3.2.1	Grundlegende klinisch-somatische Parameter	27
3.2.2	Risikofaktoren und Vorerkrankungen in der Studienpopulation	27
3.2.3	Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz in der Studienpopulation	29
3.2.4	Medikation.....	30
3.2.5	Echokardiographie	31
3.3	<i>Lebensqualität der Studienpopulation</i>	32
3.3.1	Ergebnisse der acht Subskalen und der zwei Summenskalen des SF-36-Fragebogens	32
3.4	<i>Ergebnisse der speziellen Laboranalytik</i>	33
3.4.1	Verteilung der Werte im untersuchten Kollektiv.....	33
3.4.2	Graphische Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 8 (Boxplots)	34
3.4.3	Korrelationen zwischen der neurohumoralen Aktivierung und einer Veränderung der körperlichen Funktion.....	39
3.4.4	Korrelationen zwischen ausgewählten klinisch-somatischen Parametern, relevanten Komorbiditäten und einer Veränderung der körperlichen Funktion	40
3.4.5	Korrelationen zwischen ausgewählten Echo-Parametern und einer Veränderung der körperlichen Funktion.....	41
3.4.6	Graphische Darstellung der signifikanten bivariaten Korrelationen zwischen der neurohumoralen Aktivierung und der Veränderung der körperlichen Funktion	42
3.4.7	Lineare Regression	45
3.4.8	Logistische Regression	46
4	Diskussion	48

4.1	<i>Diskussion des Studiendesigns und des Patientenkollektivs</i>	49
4.2	<i>Diskussion der Ergebnisse der Korrelations- und Regressionsanalysen</i>	58
4.2.1	Diskussion der Ergebnisse der bi- und multivariaten Analysen – Einführung	58
4.2.2	Diskussion der Ergebnisse der bi- und multivariaten Analysen zwischen einer Veränderung der körperlichen Funktion und klinisch-somatischen Parametern	58
4.2.3	Diskussion der Ergebnisse der bi- und multivariaten Analysen zwischen einer Veränderung der körperlichen Funktion und echokardiographischen Parametern	60
4.2.4	Diskussion der Ergebnisse der bi- und multivariaten Analysen zwischen einer Veränderung der körperlichen Funktion und der neurohumoralen Aktivierung	61
4.3	<i>Limitierungen</i>	63
5	Zusammenfassung	63
6	Literaturverzeichnis	66

Abkürzungsverzeichnis

τ	(tau) Zeitkonstante der Relaxation
A	Spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADH	Antidiuretisches Hormon
AHA	American Heart Association
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANP	Atrial Natriuretic Peptide
AS	Aminosäure(n)
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT1-Antagonisten	Angiotensin-1-Antagonisten
aVF	Ableitung nach Goldberger (augmented Voltage Foot)
aVL	Ableitung nach Goldberger (augmented Voltage Left)
AVP	Vasopressin
aVR	Ableitung nach Goldberger (augmented Voltage Right)
Big ET-1	BigEndothelin-1
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase Muscle-Brain

COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankungen
cPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
CT-pro-AVP	C-terminaler Teil des proVasopressins
CT-proET-1	C-terminaler Teil des proEndothelins-1
Diast-CHF	Studie zu Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und diastolischen Herzinsuffizienz
DD	Diastolische Dysfunktion
DHF	Diastolische Herzinsuffizienz
DS14	Type-D Scale-14
DT	Dezelerationszeit
e'	Frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit
E	Frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit
ECE-1	ET-1 Converting Enzyme
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
E/A	Verhältnis aus früh- und spätdiastolischer Myokardgeschwindigkeit
E/A _{Valsalva}	Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe während des Valsalvamanövers
E/e'	Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler
ESC	European Society of Cardiology
ESSI	ENRICHD-Social-Support-Instrument
ET	Endothelin
ET-1	Endothelin-1

ET-2	Endothelin-2
ET-3	Endothelin-3
FKV	Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung
GD	Gewebedoppler
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKE	Generalisierte Kompetenzerwartung
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HbA _{1c}	Glykohämoglobin
HFNEF	Heart Failure with Normal Ejection Fraction
HF	Herzfrequenz
HFREF	Heart Failure with Reduced Ejection Fraction
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD	International Statistical Classification of Disease and Health Problems
INR	International Normalized Ratio
IVS	Interventrikuläres Septum
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
KHK	Koronare Herzkrankheit
KNHI	Kompetenznetz Herzinsuffizienz
LAVI	Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LV	Linker Ventrikel, linksventrikulär
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex

max	maximal
MI	Myokardinfarkt
MID	Minimal important difference
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMP	Matrixmetalloproteinasen
mPCW	Mittlerer pulmonaler Verschlussdruck
MR-proADM	Mittlere Region des pro-Adrenomedullin
MR-proANP	Mittlere Region der Vorform des Atrial Natriuretic Peptide
ms	Millisekunde
N	Anzahl
NLVHI	Nationale Versorgungleitlinie Chronische Herzinsuffizienz
NEADL	Nottingham Extended Activities of Daily Living
nmol	Nanomol
NT-proANP	N-terminales Fragment der Vorform des Atrial Natriuretic Peptide
NT-proBNP	N-terminales Fragment der Vorform des Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
p	statistische Signifikanz
Parox.	Paroxysmal
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCS	Physical component score des SF-36
pg	Picogramm
PHQ-D	Fragebogen zur Depressivität

pmol	Picomol
PQ-Dauer	Abstand vom Beginn der P-Welle bis zum Beginn der Q-Zacke
PRO	Patient-Reported Outcomes
proADM	Vorform des Adrenomedullin
proANP	Vorform des Atrial Natriuretic Peptide
proBNP	Vorform des Brain Natriuretic Peptide
proET-1	Vorform des Endothelin-1
PV	Pulmonalvene
PWED	Enddiastolische Hinterwanddicke
QOL	Quality of life
QRS-Dauer	Kammererregung im EKG
QT-Zeit	Abstand vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle
r	Korrelationskoeffizient
R ²	Bestimmtheitsmaß
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RSQ	Relationship Scales Questionnaire
s	Sekunde
SAS	Specific Activity Scale
S/D	Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss
SD	Systolische Dysfunktion
SF-36	36-Item Short-Form Health Survey
SF-12	12-Item Short-Form Health Survey
SHF	Systolische Herzinsuffizienz
SOP	Standard Operating Procedure

STBW	Standardabweichung
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TIMP	Tissue inhibitors of metalloproteinases
TP7	Teilprojekt 7 im Rahmen des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Z. n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart zur Zusammensetzung der Studienpopulation aus anfänglich 1935 rekrutierten Patienten	26
Abbildung 2: NT-proBNP-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und körperliche Funktion (SF-36) im Verlauf	34
Abbildung 3: MR-proADM-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und körperliche Funktion (SF-36) im Verlauf	35
Abbildung 4: MR-proANP-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und körperliche Funktion (SF-36) im Verlauf	36
Abbildung 5: CT-proAVP-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und körperliche Funktion (SF-36) im Verlauf	37
Abbildung 6: CT-proET1-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und körperliche Funktion (SF-36) im Verlauf	38
Abbildung 7: Darstellung der Korrelation zwischen dem NT-proBNP-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und der Veränderung der körperlichen Funktion	42
Abbildung 8: Darstellung der Korrelation zwischen dem MR-proANP-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und der Veränderung der körperlichen Funktion	42
Abbildung 9: Darstellung der Korrelation zwischen dem MR-proADM-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und der Veränderung der körperlichen Funktion	43
Abbildung 10: Darstellung der Korrelation zwischen dem CT-proET1-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und der Veränderung der körperlichen Funktion	43
Abbildung 11: Darstellung der Korrelation zwischen delta-MR-proADM und der Veränderung der körperlichen Funktion	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades der diastolischen Dysfunktion nach KNHI TP 7...	20
Tabelle 2: Allgemeine klinisch-somatische Angaben der Studienpopulation aus der Baseline-Untersuchung.....	27
Tabelle 3: Risikofaktoren und Vorerkrankungen in der Studienpopulation in % aus der Baseline-Untersuchung.....	28
Tabelle 4: Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz in der Studienpopulation aus der Baseline-Untersuchung.....	29
Tabelle 5: Absolute und prozentuale Verteilung der eingenommenen Medikamente aus der Baseline-Untersuchung.....	30
Tabelle 6: Übersicht über die Ergebnisse der Echokardiographie in der Studienpopulation aus der Baseline-Untersuchung.....	31
Tabelle 7: Scores des SF-36 aus der Baseline-Untersuchung.....	32
Tabelle 8: Neurohumorale Aktivierung in der Studienpopulation aus der Baseline-Untersuchung.....	33
Tabelle 9: Resultate der Korrelationen zwischen der neurohumoralen Aktivierung und einer Veränderung der körperlichen Funktion.....	39
Tabelle 10: Resultate der Korrelationen zwischen ausgewählten klinisch-somatischen Parametern, relevanten Komorbiditäten und einer Veränderung der körperlichen Funktion.....	40
Tabelle 11: Resultate der Korrelationen zwischen ausgewählten Echo-Parametern und einer Veränderung der körperlichen Funktion.....	41
Tabelle 12: Lineare Regression der Veränderung der körperlichen Funktion im Verlauf unter Berücksichtigung der signifikanten Parameter aus der bivariaten Korrelation.....	45
Tabelle 13: Logistische Regression einer Veränderung der körperlichen Funktion in mindestens „gleichgeblieben“ vs. verschlechtert laut vorgenommener Klassifikation unter Berücksichtigung der signifikanten klinisch-somatischen und echokardiographischen Parameter aus der bivariaten Korrelation.....	46
Tabelle 14: Logistische Regression einer Veränderung der körperlichen Funktion in mindestens „gleichgeblieben“ vs. verschlechtert laut vorgenommener Klassifikation unter Berücksichtigung der signifikanten Neurohormone aus der bivariaten Korrelation.....	47

1 Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation der Herzinsuffizienz

Eine umfassende 1995 durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) gelieferte Definition der Herzinsuffizienz charakterisiert diese anhand zweier Komponenten: Aus pathophysiologischer Sicht beschreibt sie dabei das Unvermögen des Herzens, die Gewebe mit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen. Klinisch existiert dann eine Herzinsuffizienz, wenn klassische Symptome (Dyspnoe, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention) bestehen, denen ursächlich eine kardiale Funktionsstörung zugrunde liegt (Hoppe et al. 2005, zit. n. WHO 1995). Verschiedene Begriffe sind geprägt worden, um die Herzinsuffizienz anhand diverser Gesichtspunkte zu unterteilen: Nach dem zeitlichen Verlauf unterscheidet man eine akute von einer chronischen Herzinsuffizienz, nach dem Herzzeitvolumen ein *Low-output-failure* von einem *High-output-failure*, nach der betroffenen Kammerlokalisierung eine Links-, Rechts- oder globale Herzinsuffizienz. Hinsichtlich der Pumpphase grenzt man eine systolische von einer diastolischen Herzinsuffizienz ab (Dickstein et al. 2008). Der klinische Schweregrad kann zudem durch zwei gängig angewandte Klassifikationen erfasst werden. Dabei teilen die NYHA-Stadien der New York Heart Association den funktionellen Schweregrad der Herzinsuffizienz in vier Stadien von 0 Beschwerdefreiheit bis 4 Luftnot bereits in Ruhe ein. Die Leitlinien der *American Heart Association* und des *American College of Cardiology* (AHA/ACC) betrachten hingegen mehr den strukturellen Schweregrad der Herzinsuffizienz und deren Ätiologie. Hierbei weisen die Patienten im Stadium A keine nachweisbare strukturelle Herzerkrankung oder klinische Symptomatik auf, sind jedoch Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz ausgesetzt. Das Stadium B zeichnet sich ebenfalls durch das Fehlen einer klinischen Symptomatik bei jedoch vorhandener struktureller Herzerkrankung und dem Ausgesetztsein von Risikofaktoren aus. Eine strukturelle Herzerkrankung in Verbindung mit Symptomen einer Herzinsuffizienz liegt im Stadium C vor. Im Stadium D, der terminalen Herzinsuffizienz, ist eine besondere Therapie erforderlich, da hier eine therapierefraktäre Herzinsuffizienz vorliegt (Hunt et al. 2005).

1.2 Definition der diastolischen Dysfunktion/Herzinsuffizienz

Bei der diastolischen Dysfunktion (DD) handelt es sich um eine asymptotische Störung der passiven Dehnbarkeit (*Compliance*) des Myokards. Die Ejektionsfraktion ist dabei nicht eingeschränkt. Mithilfe von sowohl invasiven als auch nicht-invasiven Methoden können Anhaltspunkte für eine DD erhoben werden. Eine Erhöhung der Konstante der linksventrikulären Relaxation (τ) > 48 ms, des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP) auf >16 mmHg oder des mittleren pulmonalen Verschlussdruckes (mPCW) auf >12 mmHg gelten als Kriterien für das Vorliegen einer DD (Paulus et al. 2007). In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Echokardiographie als kostengünstiges, vielerorts verfügbares und nicht-invasives Verfahren in der Diagnostik der DD festgesetzt. Garcia et al. (1998) entwickelten 1998 ein Schema zur nicht-invasiven Diagnose einer DD. Dabei wird das Verhältnis von frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit- (E) zur vorhofkontraktionsbedingten, spätdiastolischen oder atrialen Einstromgeschwindigkeit (A) transmitral betrachtet. Über diesen E/A-Quotienten kann anschließend eine Schweregradeinteilung der DD vorgenommen werden. Zur Diagnosesicherung und der weiteren Abschätzung des Schweregrades werden weiterhin die Dezelerationszeit (DT), die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) und das Verhältnis von systolischem zu diastolischem pulmonalvenösem Fluss (S/D) erfasst (Garcia et al. 1998). Die Bestimmung des Verhältnisses von E zur frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit e' stellt den Inhalt neuerer Konzepte dar. Ein Quotient größer als 15 gilt als sicherer Indikator für das Vorliegen einer DD (Paulus et al. 2007).

Die diastolische Herzinsuffizienz (DHF) hingegen ist ein klinisches Syndrom mit Symptomen und Zeichen der Herzinsuffizienz, die auf einer isolierten DD basieren und daher von dieser abgegrenzt werden muss. Bei dem Entwurf einer Definition der DHF hat es in der Vergangenheit verschiedene Konzepte und Ansätze gegeben. Epidemiologische Daten haben in den letzten Jahren beispielsweise zu einem Gewinn an Relevanz der DHF in der klinischen Herzinsuffizienzforschung beigetragen. Damit einhergehend und aufgrund der sich weiterentwickelnden pathophysiologischen Einsichten haben sich in der Begriffsdefinition und den einzubeziehenden Kriterien viele Neuorientierungen ergeben. Eine durchaus etablierte und in der Literatur vielfach zitierte Definition ist die von Paulus et. al aus dem Jahre 2007.

Danach bedarf es zur Diagnose der DHF der folgenden drei Kriterien:

1. Zunächst einmal weisen konkrete Symptome auf das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz hin (Rasselgeräusche beim Auskultieren der Lunge, Ödeme, Hepatomegalie, Belastungsluftnot und Müdigkeit). Zur objektiven Beurteilung einer verminderten Belastbarkeit werden folgende Kriterien herangezogen: Eine Einschränkung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) auf < 25 ml/kg/min in der Spiroergometrie

oder eine verminderte Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (< 300 m).

2. Außerdem gilt es, eine normale oder höchstens minimal eingeschränkte linksventrikuläre EF von $\geq 50\%$ und einen linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex (LAVI) von $< 97 \text{ ml/m}^2$ zu bestätigen.
3. Schließlich muss eine DD nachgewiesen werden.

Da die DD auch mit einer systolischen Herzinsuffizienz (SHF) vergesellschaftet sein kann (Zile und Brutsaert 2002a), wurde in den letzten Jahren eine neue Nomenklatur vorgeschlagen. Diese beinhaltet die Begriffe *Heart Failure with Reduced Ejection Fraction* (HFREF) für die SHF und *Heart Failure with Normal Ejection Fraction* (HFNEF) anstelle der DD (Paulus et al. 2007).

1.3 Epidemiologie und Ätiologie

Als eine der häufigsten Erkrankungen westlicher Länder weist die chronische Herzinsuffizienz durch den demographischen Wandel eine steigende Inzidenz und Prävalenz auf (Campbell 2003). Zahlreiche Studien haben belegen können, dass die Prävalenz der DHF sowohl alters- als auch populationsabhängigen Komponenten unterliegt. So steigt diese etwa von 2,8 % bei 25- bis 35-Jährigen auf bis zu 15,8 % bei über 65-Jährigen (Fischer et al. 2003). Pieske und Wachter (2008) fanden in einer im Rahmen des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI) durchgeführten Studie heraus, dass der relative Anstieg der DHF im Vergleich zur SHF auch im Zusammenhang mit Risikofaktoren steht. Hierbei konnte veranschaulicht werden, dass unter 1735 untersuchten Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) in der Gruppe der Hypertoniker im Alter von 50 bis 85 Jahren die Prävalenz einer DHF 72 % betrug (Pieske und Wachter 2008). Vor einiger Zeit nahm man noch an, dass es weitaus weniger Patienten mit DHF als mit SHF gibt (Vasan et al. 1995). Neuere Studien konnten dies allerdings widerlegen. Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Prävalenz ist die Datenlage widersprüchlich. Während beispielsweise bei Fischer et al. (2003) häufiger Männer als Frauen betroffen sind, leiden bei Owan et al. eher Frauen unter einer DD (Fischer et al. 2003, Owan et al. 2006). Die Ein-Jahres-Hospitalisierungsrate liegt bei bis zu 50 % (Zile und Brutsaert 2002a). Darüber hinaus haben neueste Studien gezeigt, dass die Prognose dieser Patienten bei einer Ein-Jahres-Mortalität von 22 % der von SHF-Patienten ähnlich ist (Bhatia et al. 2006). Eben solche Erkenntnisse lieferte die über fünf Jahre angelegte Studie von Tribouilloy et al. (2008). Selbst die asymptotische DD geht bereits mit einer schlechteren Überlebensprognose gegenüber der altersgleichen Allgemeinbevölkerung einher (Okura et al. 2007).

Zusammenfassend lässt sich aus epidemiologischer Sicht also erkennen, dass es sich bei der DD und der DHF um Krankheitsbilder mit hoher Prävalenz, steigender Inzidenz und geringerer

Überlebensrate handelt, die auch aufgrund der sich weiter verändernden Bevölkerungsstruktur für wachsende Gesundheitsausgaben verantwortlich ist. Im Hinblick auf die Ätiologie können eine Reihe von kardialen sowie systemischen Erkrankungen eine DD hervorrufen. Überdies sind einige mit der Entwicklung einer DD einhergehende Risikofaktoren, darunter auch die linksventrikuläre Hypertrophie, in der Literatur beschrieben. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren, namentlich arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Übergewicht (Fischer et al. 2003). Hinsichtlich der systemischen Grunderkrankungen, die zu einer DD führen können, findet aufgrund seiner immensen Bedeutung vor allem der Diabetes mellitus Beachtung (Stahrenberg et al. 2010). In einer von Wachter et al. (2007) veröffentlichten Studie zum Einfluss von Diabetes mellitus auf die linksventrikuläre diastolische Funktion bei Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten konnte gezeigt werden, dass bei bis zu 80 % der untersuchten Diabetiker eine DD vorlag. Auch ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) als ein weiterer unabhängiger Risikofaktor kann in unbehandelter Form mit dem Auftreten einer DHF und SHF vergesellschaftet sein (Naughton 2003). Als Mittel der Wahl kann hier die cPAP-Beatmung einer Progredienz der DD entgegenwirken und somit eine Besserung der diastolischen Funktion erreichen (Arias et al. 2005).

1.4 Pathophysiologie

Der DD liegt eine Störung der Relaxations-, Füllungs- und Dehnbarkeitseigenschaften des Ventrikels zugrunde. Die Mechanismen erschweren die Füllung des Ventrikels basierend auf einer sich entwickelnden konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie. Im Arbeitsdiagramm des Herzens hat dies eine Verschiebung der Druck-Volumen-Kurve nach oben und links zur Folge. Dementsprechend ergibt sich bei einem nur geringen Anstieg des Volumens ein inadäquater Anstieg des diastolischen Füllungsdruckes im Ventrikel. Diese Störung mechanischer Natur beeinträchtigt die Wirksamkeit des Frank-Starling-Mechanismus (Zile et al. 2004, Kitzman et al. 1991, Katz und Zile 2006). Verschiedene Einflussfaktoren myokardialer oder extramyokardialer Ursache können mit dieser Pathophysiologie der DD einhergehen (Zile und Brutsaert 2002b). Zu den myokardialen Ursachen zählen beispielsweise eine Änderung der zellulären Calcium-Homöostase, die zu einer gesteigerten Calciumempfindlichkeit der kontraktilen Proteine und einer Erhöhung der Calciumkonzentrationen während der Diastole führt (Hasenfuss und Pieske 2002, Zile und Brutsaert 2002b) sowie eine vermehrte Expression von Strukturproteinen wie das Isoform des Zytoskelettproteins Titin, welche die Steifheit der Kardiomyozyten erhöhen (van Heerebeek et al. 2006). Eine Veränderung der Zusammensetzung der Kollagenmatrix, die zu interstitiellen Fibrosierungen führt, ist ebenfalls den myokardialen Ursachen zuzurechnen (Borbely et al. 2005). In diesem Zusammenhang ist die Gleichgewichtsstörung zwischen den kollagenabbauenden Enzymen der Familie der Matrixmetallopro-

teinasen (MMP) und ihren Inhibitoren (TIMP) zu nennen. Erhöhte TIMP-1 Werte und erniedrigte Werte der Matrixmetalloproteinasen sind dabei mit einer DD assoziiert (Ahmed et al. 2006). Eine zentrale Rolle in der durch hormonelle Dysregulation und damit extramyokardial hervorgerufenen Beeinflussung der DD spielt die chronische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Auch hier kommt es aldosteronvermittelt zu einer Kollagen-einlagerung am Herzen und infolgedessen zu einer erhöhten Steifigkeit des Ventrikels (Schunkert et al. 1997). Weitere Studien haben den Nachweis erbracht, dass Angiotensin-II, ein weiteres Hormon in der Kaskade des RAAS, mit einer Hypertrophie des Myokards assoziiert ist (Paradis et al. 2000).

1.5 Therapie der diastolischen Dysfunktion und Herzinsuffizienz

Bis zur Veröffentlichung der Ergebnisse der ALDO-DHF- und TOPCAT-Studie stützen sich die Therapieempfehlungen insbesondere auf kleinere klinische Studien, Erkenntnisse aus der Therapie der SHF und auf sich aus der Pathophysiologie ergebende Ansätze. Eckpfeiler sind hierbei die kausale Therapie ursächlicher Grunderkrankungen (KHK, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Schlafapnoe), die optimale Kontrolle der Risikofaktoren (z. B. Gewichtsabnahme und Raucherentwöhnung) sowie die Behandlung der aus dem Krankheitsprozess hervorgehenden Pathomechanismen (z. B. Hypertrophieentwicklung, neurohumorale Aktivierung, myokardiale Fibrosierung) (Hunt et al. 2005, Angeja und Grossman 2003, Dickstein et al. 2008). Aus den zahlreichen Forschungsansätzen zur pharmakologischen Therapie einer DD oder DHF ist zwar noch kein einheitliches Konzept, wie es für die SHF besteht, hervorgegangen, es sind allerdings sehr wohl diverse Maximen zur empirischen, individuell adaptierten Therapie entwickelt worden. Verschiedene Wirkstoffgruppen kommen hierbei zum Einsatz. Beispielsweise hat sich der Einsatz von ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten, um der Entwicklung einer Hypertrophie bei gleichzeitiger Blutdrucksenkung entgegenzuwirken, gegenüber der Anwendung von Kalziumkanalblockern als effektiv herauskristallisiert (Devereux et al. 2004). Des Weiteren weisen AT1-Antagonisten einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität und körperliche Belastbarkeit bei Patienten mit DD auf (Warner et al. 1999). Betablocker zeichnen sich durch einen frequenzbremsenden Effekt und damit einhergehende Verlängerung der Diastolendauer aus, sodass sich eine Verbesserung der echokardiographisch ermittelbaren diastolischen Funktion ergibt (Bergström et al. 2004). Zwei prospektiv angelegte randomisierte und doppel-blind durchgeführte Studien befassten sich zuletzt mit der Gruppe der Aldosteronantagonisten. Im Februar 2013 wurden die Ergebnisse der ALDO-DHF-Studie veröffentlicht. In der Gruppe, die Spironolacton erhielt, zeigten sich nach einem Jahr eine verbesserte diastolische Funktion und erniedrigte Neurohormon-Werte. Bezüglich der physischen

Belastbarkeit, der Symptome der Herzinsuffizienz und der gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen der Placebo-Gruppe und der, die das Spironolacton erhielt (Edelmann et al. 2013). Die im April 2014 publizierten Ergebnisse der TOPCAT-Studie zeigten, dass das Spironolacton die Rate definierter klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, überlebter Herzstillstand) im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht reduzierte. Die Rate der Klinikeinweisungen aufgrund einer Herzinsuffizienz war hingegen signifikant geringer in der Spironolacton-Gruppe (Pitt et al. 2014). Der letzte Teil der Therapie der DHF findet seine Anwendung in körperlichem Training zur Verbesserung der diastolischen Funktion, körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität (Gary et al. 2004).

1.6 Neurohumorale Regulation und diastolische Dysfunktion/Herzinsuffizienz

Die Erkenntnis, dass die Aktivierung natriuretischer Peptide sowie vasokonstringierender und vasodilatierender Hormone eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der DD/DHF einnimmt, führte in der Vergangenheit zu zahlreichen, jedoch bislang noch nicht hinreichenden Forschungsansätzen hinsichtlich ihres Nutzens in der Diagnostik, Prognoseabschätzung und Therapiekontrolle.

1.6.1 Die natriuretischen Peptide BNP und ANP

Im Jahre 1988 lokalisierte man BNP erstmalig in Gehirnen von Schweinen (Sudoh et al. 1988). Bald darauf konnte man höhere Konzentrationen von BNP, das aus 32 Aminosäuren besteht, in den ventrikulären Kardiomyozyten des Menschen nachweisen (Nakamura et al. 1991).

Zur Freisetzung von BNP führt dabei ein Dehnungsreiz im Myokard. Dabei wird zunächst prä-proBNP (134 Aminosäuren) in die Hormonvorstufe proBNP (108 Aminosäuren) zerlegt. Durch Spaltung des proBNP entstehen das biologisch aktive C-terminale Fragment BNP und das inaktive aminoterminal Peptid NT-proBNP. Die Halbwertszeiten dieser beiden Spaltprodukte unterscheiden sich deutlich voneinander: Während BNP eine Halbwertszeit von nur ca. 20 Minuten hat, verbleibt NT-proBNP mit einer Halbwertszeit von etwa 60-120 Minuten sehr viel länger im Blut. Aus diesem Grund wird letzteres auch zum quantitativen Nachweis im Blut gegenüber BNP favorisiert (Piechota et al. 2008).

Tschöpe et al. (2005) fanden bei einer Untersuchung von Patienten mit einer DHF heraus, dass ihre NT-proBNP-Werte, verglichen mit denen von Patienten mit normaler diastolischer Funktion, anstiegen. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen den NT-proBNP-Werten und dem Schweregrad der DHF verzeichnet werden. Eine höhere NYHA-Klasse ging folglich mit höheren Werten einher. Lubien et al. (2002) konstatierten nach ihren Analysen, dass ein

Schwellenwert von 62 pg/ml zur Diagnosestellung einer DD mit hoher Sensitivität und Spezifität assoziiert ist.

Ein anderes natriuretisches Peptid ist das atriale natriuretische Peptid genannte ANP, welches in Wirkung und Freisetzung Ähnlichkeiten zum BNP aufweist (Piechota et al. 2008). Es wurde erstmals 1981 durch Experimente an Ratten entdeckt (de Bold et al. 1981). ANP entstammt hauptsächlich dem rechten Vorhofmyokard (Gama und de Souza 2006). Bei der Synthese wird anfangs das 151 Aminosäuren umfassende präproANP synthetisiert (Vesely 2002). Durch Spaltung entsteht das biologisch inaktive Propeptid proANP (126 Aminosäuren). Dann erfolgt die Abspaltung des biologisch aktiven C-terminalen und des N-terminalen Fragments durch eine Endoprotease (Piechota et al. 2008). Laut Buckley et al. (1999) ist der N-Terminale Teil des ANP, das NT-proANP, bei Raumtemperatur wesentlich stabiler als das ANP selbst und wurde demzufolge auch als der geeignetere Marker vorgeschlagen.

An der Niere erzeugt es eine Diurese und Natriurese. Außerdem erzeugt es eine Vasodilatation (Piechota et al. 2008). Letztere unterscheidet ANP von den Vasokonstriktoren Endothelin-1 (ET-1) und Vasopressin, wobei zwischen den natriuretischen Peptiden und ET-1 eine wechselseitige Beziehung besteht. Während ANP und BNP die ET-1 Synthese inhibieren, stimuliert letzteres die Produktion von natriuretischen Peptiden (Emori et al. 1993, Fukuda et al. 1989, Suzuki et al. 1992). Die kardiale Funktion des ANP besteht in der Senkung der Vor- und Nachlast. Ferner bewirkt es eine verringerte Hormonfreisetzung (z. B. von Aldosteron) aus der Nebennierenrinde (Piechota et al. 2008).

In klinischen Studien kam man zu dem Ergebnis, dass ANP mit der Existenz eines idiopathischen arteriellen Hypertonus in Verbindung steht. Zudem konnte bei zusätzlichem Vorhandensein einer Hypertrophie eine weitere Steigerung der Werte gegenüber der Population mit nur vorhandenem Bluthochdruck verzeichnet werden (Irzanski et al. 2007), eine Erkenntnis, die darauf hinweist, dass erhöhte ANP-Werte auf das Vorliegen einer Hypertrophie des linken Ventrikels schließen lassen, die letztlich oftmals mit einer DD verknüpft ist (Fischer et al. 2003). Auch zahlreiche weitere Studien belegen eine Korrelation zwischen ANP und kardialen Erkrankungen. In einer Studie von Lerman et al. (1993) wies das Fragment NT-proANP eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 92 % betreffend einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion auf, welche anhand einer Radionuklidangiografie ermittelt worden waren. Handelte es sich jedoch um eine manifeste Herzinsuffizienz, war es bereits im Jahre 1986 möglich, erhöhte NT-proANP-Werte zu messen, welche erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke anzeigten (Burnett et al. 1986). Aktuellere Studien befassten sich mit den BNP- und ANP-Werten bei Patienten mit Hypertonie und einer LVEF \leq 40 % der NYHA-Klassen III-IV und dilatativer Kardiomyopathie. Gegenüber den Werten von gesunden Kontrollpatienten waren die ANP-Werte der erkrankten Patienten bedeutsam erhöht und korrelierten negativ mit der LVEF. Durch den Einsatz des Angiotensinrezeptorblockers Irbesartan gelang es nach

sechs Monaten schließlich, die ANP-Konzentration zu senken, die NYHA-Klasse zu verbessern und die LVEF zu erhöhen (Falcao et al. 2004).

1.6.2 *Das vasodilatierende Hormon Adrenomedullin*

Das aus 52 Aminosäuren bestehende und hypotensiv wirkende Adrenomedullin wurde erstmals von Kitamura et al. (1993) in menschlichen Phäochromozytom-Gewebe entdeckt. Weitere Untersuchungen konnten belegen, dass auch in anderen Geweben, wie beispielsweise dem Mark der Nebenniere, dem Herzkreislaufsystem und der Lunge, mehr oder weniger Adrenomedullin synthetisiert wird (Hinson et al. 2000, Ichiki et al. 1994). Synthese und Sekretion finden dabei hauptsächlich im Gefäßendothel statt (Sugo et al. 1994). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurden dabei höhere Spiegel als bei gesunden Kontrollprobanden gemessen (Kobayashi et al. 1996). Yu et al. konnten dies in einer 2001 veröffentlichten Studie für die diastolische Herzinsuffizienz bestätigen. Die Erhöhung des Plasma-Adrenomedullins schien dabei im Wesentlichen von dem Vorhandensein einer DD abzuhängen (Yu et al. 2001).

1.6.3 *Die vasokonstriktierenden Hormone Vasopressin und Endothelin*

Endotheline (ET) sind vasoaktive Polypeptide, von denen man bislang die drei Endothelin-Isopeptide, ET-1, -2 und -3 kennt. ET-1 wurde erstmals 1988 von Yanagisawa et al. (1988) aus Endothelzellen der Schweineaorta isoliert und sequenziert. Bei diesem aus 21 Aminosäuren bestehenden ET-1 handelt es sich um einen äußerst potenten Vasokonstriktor, der eine Hypertension verursachen kann (Yanagisawa et al. 1988, Inoue et al. 1989). ET-1 wird vorwiegend in Endothelzellen sezerniert aber auch durch andere Zelltypen, wie die Neuronen, Hepatozyten und Mesangiumzellen der Nieren. Während ET-3 vor allem im Gehirn synthetisiert wird, wird ET-2 überwiegend im Gastrointestinaltrakt und der Niere produziert (Shah 2007, Kähler et al. 1997).

Beginnend mit dem aus 212 Aminosäuren bestehenden präproET-1, einem größerem Propeptid, entsteht durch eine Endopeptidase das biologisch inaktive Prohormon BigET-1 (38 AS), welches anschließend mithilfe des ET-1 Converting Enzyme (ECE-1) in die biologisch aktive Form des ET-1 überführt wird (Kähler et al. 1997, Barton und Yanagisawa 2008). ET-1 vermittelt über zwei G-protein gekoppelte ET-Rezeptoren, dem ETA- und ETB-Rezeptor seine Wirkung (Davenport 2002). Dabei wird der vasokonstriktorische Effekt durch ET-A und ET-B-Rezeptoren der Gefäßwandmyozyten vermittelt. Während ET-A-Rezeptoren vor allem an den Myozyten von Herz und Gefäßen lokalisiert sind, befinden sich die ET-B-Rezeptoren vorwiegend an den Endothelzellen (Iglarz und Schiffrin 2003, Kähler et al. 1997).

Das in großzelligen Neuronen des Nucleus supraopticus und paraventricularis synthetisierte

Polypeptidhormon Vasopressin, das auch den Namen antidiuretisches Hormon (ADH) trägt, wird in der Hypophyse gespeichert. Seine beiden namensgebenden Funktionen bilden die periphere Vasokonstriktion sowie die Wasserretention in der Niere (Caldwell et al. 2008, Johnston 1985).

Darüber hinaus illustrierte eine von Tahara et al. (1998) veröffentlichte Studie, dass Vasopressin zu einer Hypertrophie des Herzens beitragen kann. Freisetzungstimuli sind eine erhöhte Osmolalität, ein Abfall des Blutvolumens und ein niedriger Blutdruck. Zusammen mit zwei anderen Peptiden, dem Neurophysin-II und dem Copeptin entsteht das Vasopressin durch Abspaltung von dem Vorläuferpeptid, dem präproVasopressin. Das aus 39 AS bestehende Copeptin bildet dabei den C-terminalen Teil des Vorläuferhormons und wird CT-proAVP genannt (Bolignano et al. 2014).

1.7 Lebensqualität

1.7.1 Einführung

Die Weltgesundheitsorganisation definierte Gesundheit in dem Sinne, dass darunter sowohl ein Zustand ohne Krankheit als auch gleichsam die Präsenz von physischem, geistigem und sozialem Wohlbefinden zu verstehen sei (WHO 2006, Bullinger et al. 2000). Diese explizite Einbeziehung der subjektiven Gesundheitswahrnehmung bildet das Fundament für eine Forschungsentwicklung in der Medizin, die heute international vorangetrieben wird und Ursprung eines in den letzten Jahrzehnten stattgefundenen „Paradigmenwechsel“ in der Bewertung medizinischer Therapieverfahren ist. Die *Outcome*-Parameter wie Besserung klinischer Symptome, Laborwerte und verlängerte Überlebenszeiten werden mittlerweile als ineffiziente Bewertungskriterien einer adäquaten Behandlung angesehen. Durch die Hinwendung nicht mehr nur zu körperlichen, sondern auch zur psychischen und sozialen Dimensionen von Gesundheit und Krankheit hat sich in diesem Zusammenhang der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität etabliert. In der englischsprachigen Literatur ist zudem die Bezeichnung *Patient-Reported Outcomes* (PRO) geläufig (Bullinger 1997, Najman und Levine 1981, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research et al. 2006).

1.7.2 Konzepte, Definitionsansätze und Forschungsziele

Die Problematik, den Begriff Lebensqualität zu definieren, liegt in der multidimensionalen Natur dieses komplexen Konzepts begründet. Der Terminus Lebensqualität ist als universeller Be-

griff aufzufassen und nicht nur einer Wissenschaftsdisziplin zuzuordnen (Radoschewski 2000). Dabei konzentrieren sich die verschiedenen Forschungseinrichtungen (wie Soziologie, Psychologie, Ökonomie) auch auf unterschiedliche Schwerpunkte im Hinblick auf die für ihre Definitionen von Lebensqualität relevanten einzubeziehenden Dimensionen. Daher ist eine Differenzierung zwischen der allgemein gefassten Bezeichnung Lebensqualität und des für die Medizin wichtigen Konzepts der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unerlässlich (Radoschewski 2000). Auch innerhalb des Konzepts der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herrscht Uneinigkeit über eine verbindliche Definition, was laut Radoschewski (2000) nicht zuletzt dem Mangel an theoretisch-konzeptioneller Arbeit zuzurechnen ist. Und obwohl also keine einvernehmliche Definition der Lebensqualität existiert, gibt es laut WHOQOL Group ein generelles Agreement der QOL-Forscher über folgende Eigenschaften des Konstruktes Lebensqualität (Radoschewski 2000):

- Lebensqualität ist eine subjektive Domäne.
- Lebensqualität ist multidimensional und beinhaltet folgende Dimensionen:
 - Physische Dimension: Individuelle Wahrnehmung der eigenen physischen Verfassung
 - Psychologische Dimension: Individuelle Wahrnehmung der eigenen kognitiven und affektiven Verfassung
 - Soziale Dimension: Individuelle Wahrnehmung der zwischenmenschlichen Beziehungen und der sozialen Rolle im Leben
 - geistige Dimension: Sinn/Bedeutung des Lebens
- Lebensqualität umfasst sowohl positive als auch negative Dimensionen und muss die individuelle Wahrnehmung beinhalten.

Basierend auf diesen Annahmen hat die WHOQOL Group den Begriff Lebensqualität folgendermaßen determiniert: „Quality of life was defined [...] as *individuals' perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns*“ (The WHOQOL Group 1995: 1405).

Seit dem Bestehen der Lebensqualitätsforschung setzt sich diese mit drei wichtigen Fragen und Zielsetzungen auseinander. Zunächst stellt sich die Frage, inwiefern sich Lebensqualität überhaupt definieren und operational greifbar machen lässt (Kilian 1995). Des Weiteren gilt es, die Verdächtigungen einer zu subjektiven und für Beurteilungsfehler empfänglichen Konstruktion der Verfahren zur Erfassung der Lebensqualität zu hinterfragen und Verbesserungen zu erforschen. Letztlich berührt die dritte Frage den Benefit einer Erhebung von Lebensqualität, also die Frage nach der gesundheitspolitischen Bedeutung sowie nach dem Gewinn für das individuelle ärztliche Handeln (Lydick und Epstein 1993, Bullinger 1997).

Ziel ist insofern das Aufdecken der Lebensqualität eines spezifischen Bevölkerungskollektivs, wobei die ermittelten Ergebnisse von der Gesundheitsforschung, Politik und Epidemiologie zur gesundheitspolitischen Planung und Qualitätssicherung medizinischer Einrichtungen herangezogen werden. In der Folge könnte somit eine Optimierung und Individualisierung ärztlicher Behandlungsentscheidungen vorgenommen werden. Dies, aber nicht zuletzt auch die Evaluation von Therapien mittels der Durchführung randomisierter kontrollierter klinischer Studien, sind Vorsätze der Lebensqualitätsforschung (Bullinger 1997).

Zusammenfassend lässt sich schließlich konstatieren, dass es sich beim Terminus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ein vages, dennoch für Therapie und Diagnostik bedeutendes, dynamisches Phänomen handelt, dessen Erforschung durch die Vielfalt der wissenschaftlichen Fragestellungen wohl noch lange andauern wird.

1.7.3 Methoden zur Erfassung von Lebensqualität bei Erwachsenen

Im Verlaufe der Lebensqualitätsforschung hat sich ein vielfältiges Instrumentarium zur Messung von Lebensqualität entwickelt (Bullinger et al. 2000). In Abhängigkeit von der jeweiligen Zielsetzung kam es dabei im Hinblick auf den Umfang, die Differenziertheit und die Gewichtung der in die Operationalisierung einzubeziehenden Domänen von Lebensqualität zu einer starken Abweichung der verwendeten Maße. Im Sinne einer praktikablen Eingrenzung erschien es daher sinnvoll, zwischen krankheitsspezifischen und krankheitsübergreifenden (generischen) Verfahren zur Erfassung von Lebensqualität zu unterscheiden (Radoschewski 2000). Generische Messinstrumente zeichnen sich durch eine breite Anwendbarkeit aus. Mit ihrer Hilfe kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit verschiedenen Erkrankungen und Gesundheitsinterventionen mit gesunden Personen verglichen und in der zeitlichen Veränderung sowie im Querschnittsvergleich erfasst werden. Diesen Beurteilungs- und Vergleichsmöglichkeiten durch generische Maße steht die weniger sensitive Messung der krankheitsspezifischen Veränderung gegenüber. Dieses Problem findet in der Anwendung krankheitsspezifischer Messinstrumente seine Lösung. Außerdem dient dieses Verfahren der Bewertung und dem Vergleich von Therapieoptionen bei spezifischen Patienten und Krankheiten. Die selten ausreichende Erfassung von Medikamentennebenwirkungen, die ebenfalls einen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten haben können, stellt einen Nachteil dieses Instrumentes dar (Guyatt 1993). Die wohl bekanntesten und gebräuchlichsten Messverfahren sind der WHOQOL (The WHOQOL Group 1995), das *Sickness Impact Profile* (Bergner et al. 1981), das *Nottingham Health Profile* (Hunt et al. 1981), der *SF-36 Health Survey* (Ware und Sherbourne 1992), und der *Health Assessment Questionnaire* (Ramey et al. 1996).

1.7.4 Diastolische Dysfunktion und Lebensqualität – bisherige Erkenntnisse

Im Rahmen einer Studie von Jaarsma et al. (1999) zur Erfassung der Lebensqualität älterer Menschen mit SHF und DHF wurden 186 Patienten auf der Basis von drei Dimensionen von Lebensqualität (funktionelle Fähigkeiten, Symptome, psychosoziale Anpassung an die Krankheit) befragt. Zusätzlich wurden klinische, demographische und die Selbstfürsorge betreffende Aspekte erhoben. Ein 6-Minuten-Gehtest komplettierte die Untersuchungen. Im Vergleich der beiden Patientengruppen bezüglich der in dieser Studie erfassten Lebensqualitätsdomänen stellte man fest, dass Patienten mit DHF häufiger über das Auftreten von Fussgelenksödemen berichteten, die Orientierung der Gesundheitsfürsorge als ein Punkt der psychosozialen Adaptation an die Krankheit sich hingegen bei den Patienten mit SHF als besser erwies (Jaarsma et al. 1999). 2002 publizierten Kitzmann et al. die Ergebnisse ihrer Studie zur Erfassung pathophysiologischer Charakteristika der isolierten DHF im Vergleich zur SHF. Ausgangspunkt hierfür war die bis zu diesem Zeitpunkt nur unzulänglich charakterisierte diastolische Herzinsuffizienz und die Fragestellung, ob diese überhaupt als echte Herzinsuffizienz anzuerkennen sei. Das Patientenkollektiv bestand aus 147 mindestens 60-jährigen Patienten und wurde weiter aufgespaltet in gesunde Patienten (28), Patienten mit isolierter DHF (59) oder SHF (60). Patienten mit einer LVEF < 50 % oder einer signifikanten Herzklappen-, Koronargefäß- oder Lungenerkrankung wurden von der Studie ausgeschlossen. Es kam heraus, dass Patienten mit isolierter DHF und Patienten mit SHF im Hinblick auf folgende pathophysiologische Aspekte vergleichbar sind: Neuroendokrine Aktivierung, verminderte Trainingskapazität und beeinträchtigte Lebensqualität. Lediglich die Ausprägung war bei den DHF-Patienten nicht so stark. Es ergab sich somit, dass die DHF eine echte Herzinsuffizienz ist und dass Teile der Therapie für SHF ggf. auch in der DHF-Therapie genutzt werden können (Kitzman et al. 2002). Ein Jahr später beschäftigten sich O'Mahony et al. (2003) mit dem Einfluss der DHF auf die Lebensqualität. Hierzu ließen sie 26 DHF-Patienten die *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), den SF-36 und den *Nottingham Extended Activities of Daily Living* (NEADL) Fragebogen ausfüllen. Als Resultat zeigte sich, dass die Personen mit DHF im Vergleich zu denen ohne DHF im SF-36 (PCS), im NEADL und im HADS erheblich niedrigere Scores hatten. Allerdings waren diese mit denen der SHF-Patienten vergleichbar. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass Patienten mit DHF in ihrer Lebensqualität ähnlich eingeschränkt sind wie Patienten mit SHF.

In den darauffolgenden Jahren befassten sich einige Arbeiten mit der Fragestellung, welchen Stellenwert körperliches Training als mögliche Therapie einer eingeschränkten Lebensqualität bei Patienten mit DHF haben könnte. Aus den Ergebnissen sämtlicher Arbeiten etablierte sich der Ansatz, dass regelmäßiges körperliches Training eine positive Wirkung auf die Lebensqualität älterer Patienten mit DHF hat (Gary et al. 2004, Smart et al. 2007, Gary und Lee 2007).

In einer in Göttingen durchgeführten prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie, namens Ex-DHF, wurde dieser Ansatz aufgegriffen und durch relevante Endpunkte ergänzt. Es wurde erforscht, ob strukturiertes körperliches Training die Belastbarkeit, spezielle Aspekte der Lebensqualität sowie die diastolische Funktion selbst beeinflusst. Die Ergebnisse demonstrierten, dass strukturiertes körperliches Training bei Patienten mit DHF zu einer signifikanten Verbesserung der physischen Komponente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führte (Edelmann et al. 2011a).

2008 untersuchten Ohno et al. in einer in Japan durchgeführten Studie den Einfluss einer isolierten DD und einer systolischen Dysfunktion (SD) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Patienten wurden dabei nach Diagnosestellung zwei Jahre lang zuvor behandelt. Im Zuge der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität füllten 66 Patienten mit einer isolierten DD und 91 mit einer SD den SF-36 und die *Specific Activity Scale* (SAS) aus. Die Untersuchung ergab, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit einer kardialen Dysfunktion trotz einer sich nach der Behandlung ergebenden Verbesserung echokardiographischer Parameter eingeschränkt war. Im Vergleich der Patienten mit einer isolierten DD zu denen mit einer SD zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Ausprägtheit der Beeinträchtigung der Lebensqualität. Frauen wiesen dabei allerdings eine höhergradige Einschränkung der Lebensqualität auf als männliche Patienten. Die Werte der eingeschränkten Lebensqualität korrelierten hierbei positiv mit der körperlichen Belastbarkeit in beiden Patientengruppen (Ohno et al. 2008).

Edelmann et al. haben in einer 2011 veröffentlichten Arbeit zeigen können, dass körperliche Funktionsfähigkeit, gemessen mit dem SF-36-Fragebogen, in einem Patientenkollektiv mit diastolischer Dysfunktion weniger vom Grad der Dysfunktion, sondern vielmehr vom erhöhten Füllungsdruck des linken Ventrikels abhängt. Überdies konnte hervorgehoben werden, dass die Neurohormone Nt-proBNP sowie insbesondere das Adrenomedullin stärker mit einer eingeschränkten körperlichen Funktionsfähigkeit assoziiert sind als gemessene echokardiographische Parameter und folglich als adäquatere Surrogatparameter in der Bewertung der körperlichen Funktion bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion angesehen werden können (Edelmann et al. 2011b). Aus den im Februar 2013 veröffentlichten Ergebnissen der ALDO-DHF-Studie geht hervor, dass sich die diastolische Funktion der Patienten unter Einnahme von Spironolacton im Vergleich zur Placebo-Gruppe besserte. Für die physische Belastbarkeit sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich hingegen keine Verbesserungen im Verlauf. Auch die Symptome der Herzinsuffizienz gingen nicht mehr zurück (Edelmann et al. 2013).

Eine weitere Medikamentenstudie von Rector et al. (2012) befasste sich mit dem Einfluss von Irbesartan auf die Lebensqualität von Patienten mit HFNEF. Hierbei konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Veränderung der Lebensqualität zwischen der mit Irbesartan

behandelten Kohorte im Vergleich zur Placebo-Gruppe ermittelt werden (Rector et al. 2012).

1.8 Fragestellung/Zielsetzung

Bisherige Forschungsarbeiten haben sich noch nicht der Untersuchung einer Assoziation von neurohumoraler Aktivierung und dem Langzeit-Verlauf der körperlichen Funktionsfähigkeit, gemessen mit dem SF-36, in einem Patientenkollektiv mit Risikofaktoren für eine diastolische Dysfunktion oder bereits diagnostizierter Herzinsuffizienz gewidmet. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, folgende Fragen zu untersuchen:

1. Eignen sich Neurohormone als Surrogat-Parameter für eine im Ein-Jahres-Verlauf erhobene Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36)?
2. Besteht eine Assoziation zwischen der Änderung der neurohumoralen Aktivierung und dem Langzeit-Verlauf der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36) auch unabhängig von anderen klinisch-somatischen und echokardiographischen Einflussgrößen?

2 Material und Methoden

2.1 Allgemein

Die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen fanden im Rahmen der Studie „Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz“ (Diast-CHF) an der Universitätsmedizin Göttingen statt. Diese Studie wird im Zuge des Teil-Projektes 7 (TP7) Diastolische Dysfunktion des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI) durchgeführt und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Es handelt sich dabei um eine prospektive, multizentrische Zwei-Kohortenstudie im Quer- und Längsschnitt. Als weitere Studienzentren neben Göttingen sind Würzburg, Marburg, Essen, Lübeck und Berlin zu nennen. Die Patienten wurden vom 05.07.2004 bis zum 22.12.2006 rekrutiert. Eine Follow-up-Untersuchungsreihe begann jeweils ein, zwei, fünf und zehn Jahre nach der Baseline-Analyse. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Göttingen geprüft und genehmigt. Alle Patienten wurden ausführlich über die Durchführung und Maßnahmen der Untersuchungen aufgeklärt und haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben.

2.2 Patientenkollektiv

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die Praxis-EDV der teilnehmenden Hausärzte. Hierzu wurde auf den entsprechenden ICD-Schlüssel sowie den Freitext des BDT-Datenbanksatzes der Abteilung Allgemeinmedizin zurückgegriffen. Für die Studienpopulation kamen Patienten im Alter von 50-85 Jahren in Frage, bei denen entweder ein Risikofaktor für das Auftreten einer diastolischen Funktionsstörung vorlag oder bei denen eine Herzinsuffizienz von ärztlicher Seite diagnostiziert wurde. Zu den Risikofaktoren zählten ein arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, ein Schlafapnoe-Syndrom sowie Zeichen der Arteriosklerose. Diese waren definiert als eine angiografisch nachgewiesene koronare Herzkrankheit (KHK), eine symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), eine Carotisstenose sowie ein bereits vorgekommener Myokardinfarkt oder ein Apoplex. Mangelnde Kooperationsbereitschaft, unzureichende Kommunikationsfähigkeit, geographische sowie gesundheitliche Kriterien, die eine Studienteilnahme unmöglich machten, führten dazu, dass der Patient als Studienteilnehmer ausgeschlossen wurde.

2.3 Basisuntersuchung

Zentraler Ausgangspunkt waren eine ausführliche Anamnese und eine klinische Untersuchung. Auf Basis dieser erhobenen Werte und Angaben konnte sich der Untersucher unter der Verwendung der Major- und Minor-Kriterien der Framingham-Definition ein Bild über das Vorhandensein einer symptomatischen Herzinsuffizienz machen (Ho et al. 1993) machen sowie den Schweregrad der Herzinsuffizienz entsprechend der jeweiligen Leistungsfähigkeit anhand der *New York Heart Association* (NYHA) abschätzen (Hoppe et al. 2005). Die Anamnese erfasste sowohl die Krankengeschichte als auch die aktuelle Symptomatik. Sie begann mit der Abfrage allgemeiner soziodemographischer Aspekte (z. B. Familienstand und Sozialanamnese). An aktuellen klinischen Symptomen und Zeichen der Herzinsuffizienz wurden Belastungs-, Ruhe-, paroxysmale nächtliche Dyspnoe sowie Orthopnoe, nächtlicher Husten, Müdigkeit und Leistungsschwäche und Nykturie erfragt. Des Weiteren wurde der Patient bezüglich der Anzahl der Kontakte zum Hausarzt, zum Kardiologen, der Krankenhaus- und stationären Reha- oder Kuraufenthalte in den letzten zwölf Monaten infolge einer bestehenden Herzinsuffizienz befragt. Darüber hinaus wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, ein Schlafapnoe-Syndrom, familiärer Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr, Raucherstatus sowie Alkoholkonsum ermittelt. Die Krankengeschichte erfasste neu aufgetretene oder das vergangene Vorhandensein von Herzkrankungen, namentlich ein Myokardinfarkt, primäre Herzklappenerkrankungen, eine koronare Herzerkrankung, angeborene oder erworbene Herzfehler sowie Kardiomyopathien und deren Ätiologie. Bisher durchgeführte kardiologische Interventionen wie koronare oder periphere Revaskularisationen, Bypass-, Herzklappen- oder sonstige Gefäßoperationen, Schrittmacher- und Defibrillatorimplantation, Herztransplantation oder Reanimationsmaßnahmen wurden ferner registriert. Die Patienten wurden zudem zu eventuellen Komorbiditäten beziehungsweise Nebendiagnosen befragt. Konkret ging es hierbei um die pAVK inklusive des klinischen Stadiums, zerebrovaskuläre Erkrankungen wie die transitorische ischämische Attacke (TIA) oder den Apoplex, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, primäre pulmonale Hypertonie, Infektionen wie das humane Immundefizienz-Virus (HIV) sowie Hepatitis B oder C, Depressionen, Leberzirrhose und maligne Erkrankungen. Frauen wurden zusätzlich darum gebeten, Auskunft über Themen wie Zeitpunkt der Menarche und der Menopause, die Anzahl der Schwangerschaften und Lebendgeburten, Zyklusregelmäßigkeit und schließlich bisherige gynäkologische Operationen zu geben. Die gegenwärtige Medikation wurde unter Aufnahme des Wirkstoffnamens und der Dosis in mg pro Tag erhoben. Die sich anschließende klinische Untersuchung bestand aus der Messung der Körpergröße, des Gewichts, des Blutdrucks, der Herzfrequenz sowie des Tailen- und Hüftumfangs. In der körperlichen Untersuchung wurde ein besonderes Augenmerk auf periphere Ödeme, Halsvenenstauung, pulmonale Rasselge-

räusche, hepatojugulären Reflux, Hepatomegalie, Aszitis und einen pathologischen dritten Herzton gerichtet. Eventuell vorhandene Arztbriefe mit Röntgen-Thorax-Befunden konnten Aufschluss über weitere Zeichen der Herzinsuffizienz (z. B. Lungenödem, Lungenstauung, Pleuraerguss oder Kardiomegalie) geben.

2.4 Basislabordiagnostik

Im Rahmen der Basislabordiagnostik wurden folgende Werte erfasst: Hämoglobin, Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl sowie die Gerinnungsparameter Fibrinogen, Quick-Wert und International Normalized Ratio (INR). Weiterhin wurden Serumkreatinin, Harnsäure und Harnstoff, Albumin, Natrium und Kalium, das Cholesterin mit seinen Unterformen sowie die Leberwerte Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT), und Gammaglutamyltransferase (γ -GT) ermittelt. Weitere Laborwerte waren Kreatinkinase (CK) und die Unterform Kreatinkinase Muscle-Brain (CK-MB), die Troponine sowie das C-reaktive Protein (CRP) als Entzündungswert, das Glykohämoglobin (HbA_{1c}) und das basale Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH).

2.5 Elektrokardiogramm

Über bipolare Extremitätenableitungen wurde ein Elektrokardiogramm nach Einthoven abgeleitet. Darüber hinaus wurden die unipolaren Ableitungen nach Goldberger erhoben, die in der Mitte zwischen den Einthoven-Ableitungen liegen. Hierbei wurden aVR, aVL und aVF aufgezeichnet. Schließlich erfolgte die Anlegung der präkordialen Ableitungen nach Wilson (V1-V6). Die Herzströme wurden mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/s aufgezeichnet. Ausgewertet wurden die Frequenz, der Rhythmus und die Leitungszeiten, zu nennen als PQ-, QT- und die QRS-Dauer. Des Weiteren wurde das EKG auf etwaige Blockbilder wie den atrioventrikulären Block und den Schenkelblock untersucht. Erregungsrückbildungsstörungen wurden in dem Nachweis von diskordanten T-Negativierungen sowie St-Senkungen und Hebungen analysiert. Ein kompletter R-Verlust, pathologische Q-Zacken, der Sokolow-Lyon- und der Lewis-Index wurden ebenfalls dokumentiert.

2.6 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest eignet sich als ein einfaches und doch valides Verfahren zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit und auch des *Outcome* von Patienten mit Herzinsuffizienz (Guyatt

et al. 1985). Außerdem hat er sich auch als bewährtes Instrument herauskristallisiert, mit dessen Hilfe die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion besser eingeschätzt werden können (Bittner et al. 1993). Im Falle der Standardisierung stellt er einen Test dar, der sich äußerst gut reproduzieren lässt (Demers et al. 2001). Beim 6-Minuten-Gehetest wird die innerhalb von sechs Minuten auf einer ebenen Fläche zurückgelegte Wegstrecke gemessen. Vor Beginn des Tests wurden alle Patienten über Sinn und Zweck der Untersuchung informiert. Anschließend wurden sie gebeten, in einem Zeitrahmen von 6 Minuten gehend, d.h. nicht rennend oder joggend, die größtmögliche Strecke zurückzulegen. Die Patienten durften, falls nötig, Pausen einlegen, wobei die Zeit während der Pause weiterlief. Der Untersucher blieb während des gesamten Versuchsablaufs in der Mitte der 100-meter-langen Wegstrecke stehen, um keinen Einfluss auf das Ergebnis zu nehmen. Dem Patienten wurde alle zwei Minuten die Restzeit mitgeteilt und ca. alle 30 Sekunden animierte ihn der Versuchsleiter verbal. Nach Ablauf der 6 Minuten wurde die insgesamt erreichte Entfernung in ganze Meter gerundet und schriftlich festgehalten. Falls die Patienten den Test nicht beenden konnten, wurden der Abbruchgrund, die bis dahin zurückgelegte Wegstrecke und die dafür benötigte Zeit notiert.

2.7 Herzkatheteruntersuchung

Anamnestisch oder durch vorliegende Befunde wurden folgende Daten hinsichtlich einer in der Vergangenheit durchgeführten Herzkatherintervention dokumentiert: Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP), der Grad einer gegebenenfalls existenten koronaren Herzkrankheit sowie das Vorliegen von Sklerosen. Zudem wurden die Durchführung eines Rechtsherzkatheters und einer Biopsie schriftlich festgehalten.

2.8 Echokardiographie

Im Rahmen der Diast-CHF-Studie erhielt jeder Patient ein standardisiertes, detailliertes, transthorakales, zweidimensionales Echo. Ausgangspunkt dafür waren die Echokardiographie-Richtlinien für den harmonisierten Datensatz des KNHI (Version vom 21.11.2003). VHS-Videokassetten oder Compact Discs dienten zur Archivierung der Messungen. Jede Einstellung, die Messwerte enthält, wurde mittels eines aussagekräftigen Ausdrucks festgehalten. Die Patienten wurden in Linksseitenlage untersucht. Nach Simpson galt für das Vorliegen einer SHF eine LVEF < 50 %. Die DD wurde in vier Schweregrade eingeteilt. Außerdem galten folgende Kriterien zu ihrer Feststellung: Das normale Füllungsmuster (Schweregrad 0) zeichnet sich durch einen normalen linksventrikulären Einstrom und Pulmonalvenenfluss aus. Es wird eine

Messung des Verhältnisses der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe ($E/A \geq 1$) durchgeführt. Außerdem galt es, alle drei der nachfolgenden Voraussetzungen zu erfüllen: Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss ($S/D \geq 1$), Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler ($E/e' < 10$) und das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe während des Valsalvamanövers ($E/A_{\text{Valsalva}} \geq 1$). Der Schweregrad I (die verzögerte Relaxation) ist mit $E/A < 1$ festgelegt. Hierbei überwiegt die Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion im Vergleich zur maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit. Bei dem Schweregrad II (Pseudonormalisierung) liegt das E/A -Verhältnis bei ≥ 1 und < 2 . Darüber hinaus muss einer der nachstehenden Grundsätze erfüllt sein: Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss ($S/D < 1$), Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler ($E/e' \geq 10$) und das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe während des Valsalvamanövers ($E/A_{\text{Valsalva}} < 1$). Die Schweregrade III und IV (restriktives Füllungsmuster) liegen vor, wenn $E/A \geq 2$ und eine der folgenden Voraussetzungen erfüllt ist: Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss ($S/D < 1$), Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler ($E/e' \geq 10$). Nach Durchführung des Valsalva-Manövers kann die DD schließlich in die Schweregrade III und IV eingeteilt werden. Wenn $E/A_{\text{Valsalva}} < 1$ ist, liegt ein reversibles restriktives Füllungsmuster (Grad III) vor. Ein irreversibles restriktives Füllungsmuster (Grad IV) besteht, wenn $E/A_{\text{Valsalva}} \geq 1$ ist. Bei dem Valsalva-Manöver soll der Patient nach tiefer Einatmung eine Bauchpresse durchführen und bei geschlossener Glottis die Expirationsmuskulatur anspannen. Durch diese Druckerhöhung in Thorax und Abdomen kommt es zu einer erheblichen Reduktion des venösen Rückflusses zum Herzen und folglich auch des Schlagvolumens.

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades der diastolischen Dysfunktion nach KNHI TP 7

Diastolische Funktion	Normal	Verzögerte Relaxation	Pseudonormale Füllung	Restriktion reversibel/irreversibel
	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III/IV
E/A	≥ 1	< 1	≥ 1 und < 2	≥ 2
	sowie 3 von 3 Kriterien		sowie 1 von 3 Kriterien	sowie 1 von 2 Kriterien UND Valsalva
E/e'	< 10		≥ 10	≥ 10
PV: S/D	≥ 1		< 1	< 1
E/A _{Valsalva}	≥ 1		< 1	< 1 ≥ 1

2.9 Spezielle Laboranalytik

2.9.1 Blutproben

Jedem Patienten wurde Blut nach einer 30 Minuten andauernden Ruhephase (im Liegen) entnommen. Ausschließlich das Plasma von in EDTA-Röhrchen gefülltem Blut wurde zur Analyse herangezogen. Im Anschluss wurden diese Proben umgehend mit der Eppendorf-Zentrifuge 5702R für zehn Minuten zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und bei -80°C eingefroren. Bis zur endgültigen Auswertung wurde von einem Auftauen und erneuten Einfrieren abgesehen. Während des Transports wurde darauf geachtet, dass die Kühlkette nicht unterbrochen wurde.

2.9.2 Bestimmung des Brain Natriuretic Peptide und des NT-proBNP

Die Messung der NT-proBNP-Werte erfolgte mittels des vollautomatisierten Elecsys® proBNP-Tests der Firma Roche Diagnostics, welcher auf Basis einer Sandwichreaktion mit einer nicht-kompetitiven Elektrochemilumineszenzdetektion arbeitet. Hierbei werden spezifische polyklonale Antikörper gegen N-terminale (1-21) und zentrale Aminosäuren (39-50) verwendet. Ein biotinylierter Antikörper detektiert dabei die Aminosäuren 1-21, ein mit einem Ruthenium-Komplex markierter Antikörper die Aminosäuren 39–50. Die Detektion erfolgte nun nach Zugabe von mit Streptavidin beschichteten Mikropartikeln, die mit dem Biotin eine Wechselwirkung eingehen. Laut Hersteller liegen der Messbereich des Assays bei 5-35000 pg/ml

und die Zeit der Messung bei 18 Minuten (Karl et al. 1999, Collinson et al. 2004 und Mueller et al. 2003).

2.9.3 Bestimmung des Atrial Natriuretic Peptide und des MR-proANP

In dieser Arbeit wird ein immunoluminometrischer Assay der Firma B.R.A.H.M.S. AG (Hennigsdorf, Deutschland) verwendet. Die Antikörper des SERISTRA® genannten Tests sind gegen die Aminosäuren 53-90 in der mittleren Region des proANP gerichtet (Morgenthaler et al. 2004). Dabei reagiert ein polyklonaler Antikörper mit der Region der Aminosäuren 73-90 des proANP, während der als Marker fungierende polyklonale Antikörper gegen die Regionen 53-72 gerichtet ist. Die untere Nachweisgrenze wird mit 6.0 pmol/l angegeben. Ein Medianwert bei gesunden Individuen von 45 pmol/l wurde bei einer Messbreite von 9,6 bis 313 pmol/l durch den Hersteller erfasst. Dieser differierte kaum bei Männern und Frauen und zeigte somit keinen signifikanten Unterschied (Morgenthaler et al. 2004).

2.9.4 Bestimmung von Adrenomedullin und MR-proADM

Sowohl die sehr kurze Halbwertszeit von ca. 22 Minuten (Meeran et al. 1997) als auch die Bindung an den Komplementfaktor H (Pio et al. 2001) beeinträchtigen die genaue Bestimmung von Adrenomedullin. Aus dem Vorläufer präproAdrenomedullin entsteht während der Synthese des Adrenomedullins stöchiometrisch das proAdrenomedullin (proADM). Das Ziel des in der vorliegenden Arbeit verwendeten immunoluminometrischen Assays ist die mittlere Region des proAdrenomedullins (MR-proADM). Der Test zur Bestimmung von MR-proADM im EDTA-Plasma von der Firma B.R.A.H.M.S. AG (Hennigsdorf, Deutschland) trägt den Namen SEVADIL LIA®. Die beiden dabei verwendeten polyklonalen Antikörper tragen jeweils einen N-terminalen Cysteinrest und sind gegen die Aminosäuren 68-86 beziehungsweise 83-94 des proAdrenomedullins gerichtet. Der Messbereich des Tests liegt zwischen 0,12 und 25 nmol/l, wobei die Sensitivität 0,12 nmol/l beträgt (Morgenthaler et al. 2005).

2.9.5 Bestimmung von Endothelin-1 und CT-proET-1

In dieser Arbeit wird die Messung des C-terminalen Fragments von proEndothelin-1 (proET-1) bestimmt (CT-proET-1), da sich die Bestimmung des ET-1 aufgrund seiner Instabilität und seiner Bindung an Rezeptoren und Proteine als schwierig erwiesen hat. Hierbei wird ein Verfahren der Firma B.R.A.H.M.S. AG (Hennigsdorf, Deutschland) angewendet, das sich B.R.A.H.M.S. SEVACON LIA® nennt. Gegenstand dieses Sandwich-Assays sind zwei poly-

klonale Antikörper gegen die Aminosäuren 168-212 des präpro-ET-1. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 0,4 pmol/l. Ein Medianwert bei gesunden Individuen von 44,3 pmol/l wurde bei einer Messbreite von 10,5 bis 77,4 pmol/l durch den Hersteller ermittelt. Patienten, die an chronischer Herzinsuffizienz oder Sepsis leiden, zeigen merklich erhöhte Werte (Papassotiriou et al. 2006).

2.9.6 Bestimmung von Vasopressin und CT-proAVP

Die Bindung von bis zu 90 % des Vasopressins an Thrombozyten (Preibisz et al. 1983) und das Problem der Instabilität erschweren die Messung der Konzentration des auch als antidiuretisches Hormon (ADH) bezeichneten Vasopressins im Blut. Demzufolge wird in dieser Arbeit das Copeptin als stöchiometrisches Äquivalent des ADH erhoben. Copeptin zeigt somit die Sezernierung von Vasopressin an (Morgenthaler et al. 2006). Für die Bestimmung der Werte in dieser Arbeit kam ebenfalls ein Sandwich-Assay der Firma B.R.A.H.M.S. AG (Hennigsdorf, Deutschland) zum Einsatz. Hierbei sind zwei polyklonale Antikörper gegen die Regionen der Aminosäuren 132-164 des präproVasopressins gerichtet. Der markierte Antikörper anti-PLAY17 ist gegen die Region 149-164 gerichtet. Der Antikörper anti-PATV17 ist gegen die Region 132-147 gerichtet und wird an die Röhrchenwand gebunden. Der Messbereich liegt laut Hersteller zwischen 2,25 bis 1215 pmol/l. Ein Medianwert bei gesunden Individuen von 4,2 pmol/l, der dem von Robertson et al. (1973) angegebenen Wert ähnelt, wurde bei einer Messbreite von 1 bis 13,8 pmol/l durch den Hersteller ermittelt (Morgenthaler et al. 2006).

2.10 Psychosoziale Untersuchungsinstrumente

Im Rahmen der Erfassung psychosozialer und soziodemographischer Daten kam ein 14 Seiten (DINA 4) umfassender Selbstbeurteilungsfragebogen zum Einsatz. Der Schwerpunkt lag dabei auf den folgenden Subthemen mit der in Klammern eingegrenzten offiziellen Überschrift des jeweiligen Themenkomplexes: Gesundheitszustand (SF-36), Depressivität (PHQ-D), Vitale Erschöpfung (Maastricht Fragebogen), Ängstlichkeit (HADS), Krankheitsverarbeitung (FKV), soziale Unterstützung (ESSI), Typ-D-Persönlichkeit (DS 14), Generalisierte Kompetenzerwartung (GKE), Bindungsstil (RSQ), Zynismus (MMPI-2-Skala). Mit der Überschrift „Zusatzangaben zur Person“ wurden auf der letzten Seite des Fragebogens dem Patienten Standardfragen zur erweiterten soziodemographischen Charakterisierung vorgelegt. Während der Follow-up-I-Erfassung blieben bei den meisten Patienten dabei die Themen Typ-D-Persönlichkeit (DS 14), Generalisierte Kompetenzerwartung (GKE), Bindungsstil (RSQ) und Zynismus (MMPI-2-Skala) ausgespart. Kürzungen blieben ferner bei den anderen oben vorgestellten

Subthemen nicht aus. Ursache hierfür war oftmals das Widerstreben der Patienten, den Fragebogen nach einem Jahr erneut auszufüllen. Beweggrund für die mangelnde Akzeptanz war nicht zuletzt die Tatsache, dass viele Studienteilnehmer den Fragebogen als zu lang und somit zu zeitaufwendig empfanden. Es wurde daher in vielen Fällen eine Kurzversion des originalen Fragebogens vorgelegt, die 9 Seiten (DINA 4) umfasste. Die Anzahl der ablehnenden Patienten konnte so deutlich reduziert werden. Die Fragebögen sollten möglichst spontan, alleine und vollständig ausgefüllt werden. Des Weiteren wurden die Patienten darauf aufmerksam gemacht, dass die Beantwortung freiwillig, alle gemachten Angaben selbstverständlich der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen und diese somit nach dem Datenschutzgesetz anonym ausgewertet werden. Es schließt sich nun eine ausführliche Erläuterung der Fragebögen an, die in den weiterführenden Analysen eine Rolle spielen werden.

2.10.1 Der SF-36

Der Fragebogen wurde 1989 von John Ware entwickelt und in der großen *Medical Outcome Study* evaluiert (Ware und Sherbourne 1992). Die deutsche Übersetzung und Evaluation des SF-36 erfolgte durch Bullinger (1995). Im Bundesgesundheitsurvey von 1998 wurden erstmals Werte für die SF-36 Subskalen an einer deutschen Normstichprobe durch Ellert und Belach erhoben (1999). Der *36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) dient der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Als krankheitsübergreifendes Instrument ist sein Einsatzbereich in Bezug auf die Population breit. Sowohl erkrankte Populationen unterschiedlicher Erkrankungsgruppen als auch gesunde Personen im Alter von 14 bis zum höchsten Lebensalter können untersucht werden. Es handelt sich bei dem SF-36 um eine Selbsteinschätzungs-Skala, in der die Befragten über ihre subjektive Befindlichkeit und Leistungsfähigkeit selbst Auskunft geben. Diese setzt sich aus insgesamt 36 Items zusammen, die sich in acht Subskalen gliedern lässt und folgende Bereiche umfasst: Körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Die ersten vier Unterskalen sind Indikatoren für die Hautdimension der körperlichen Gesundheit und die zuletzt genannten vier für die Hauptdimension der psychischen Gesundheit. Die Items sind (teils innerhalb einer Subskala) unterschiedlich skaliert: Dichotom, drei-, fünf-, oder sechsstufig. Über die Addition der angekreuzten Item-Beantwortungen pro Skala sowie der Bestimmung eines Gesamt-Summenscores für die Gesamtskala wird die Auswertung erhoben. Die Transformation aller im SF-36 erfassten Skalen in Prozentwerte von 0 bis 100 ermöglicht die bessere Vergleichbarkeit von verschiedenen Patientengruppen (Bullinger und Kirchberger 1998).

2.10.2 Der SF-12

Wie bereits erwähnt, wurde im Rahmen der Follow-up-I-Erfassung teilweise eine Kurzversion des SF-36-Fragebogens eingeführt (SF-12). Der SF-12 bildet analog zu diesem zwei Hauptdimensionen der Lebensqualität, die körperliche und psychische Gesundheit, mittels 12 Items ab. Wenngleich die zu beantwortenden Items auf ein Drittel gekürzt sind, ermöglicht der SF-12 eine solide Reproduktion der Varianz wie sie mit dem SF-36 erfasst wird, jedoch mit nur einem Drittel Zeitaufwand und ohne schwerwiegenden Verlust an Informationen zu erleiden (Bullinger und Kirchberger 1998 und Ware et al. 1996).

2.10.3 Statistik

Für die statistische Analyse wurde das Programm SPSS Statistics 19 eingesetzt. In der deskriptiven Analyse wurden mittels des t-Tests Gruppenvergleiche vorgenommen. Zur Analyse der Korrelationen zwischen den Laborparametern, den Ergebnissen aus der Echokardiographie, klinisch-somatischen Angaben sowie der körperlichen Funktionsfähigkeit wurde eine bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Die Gewichtung der Zusammenhänge unter den signifikanten Parametern aus der Korrelationsanalyse erfolgte über eine lineare sowie logistische Regressionsanalyse.

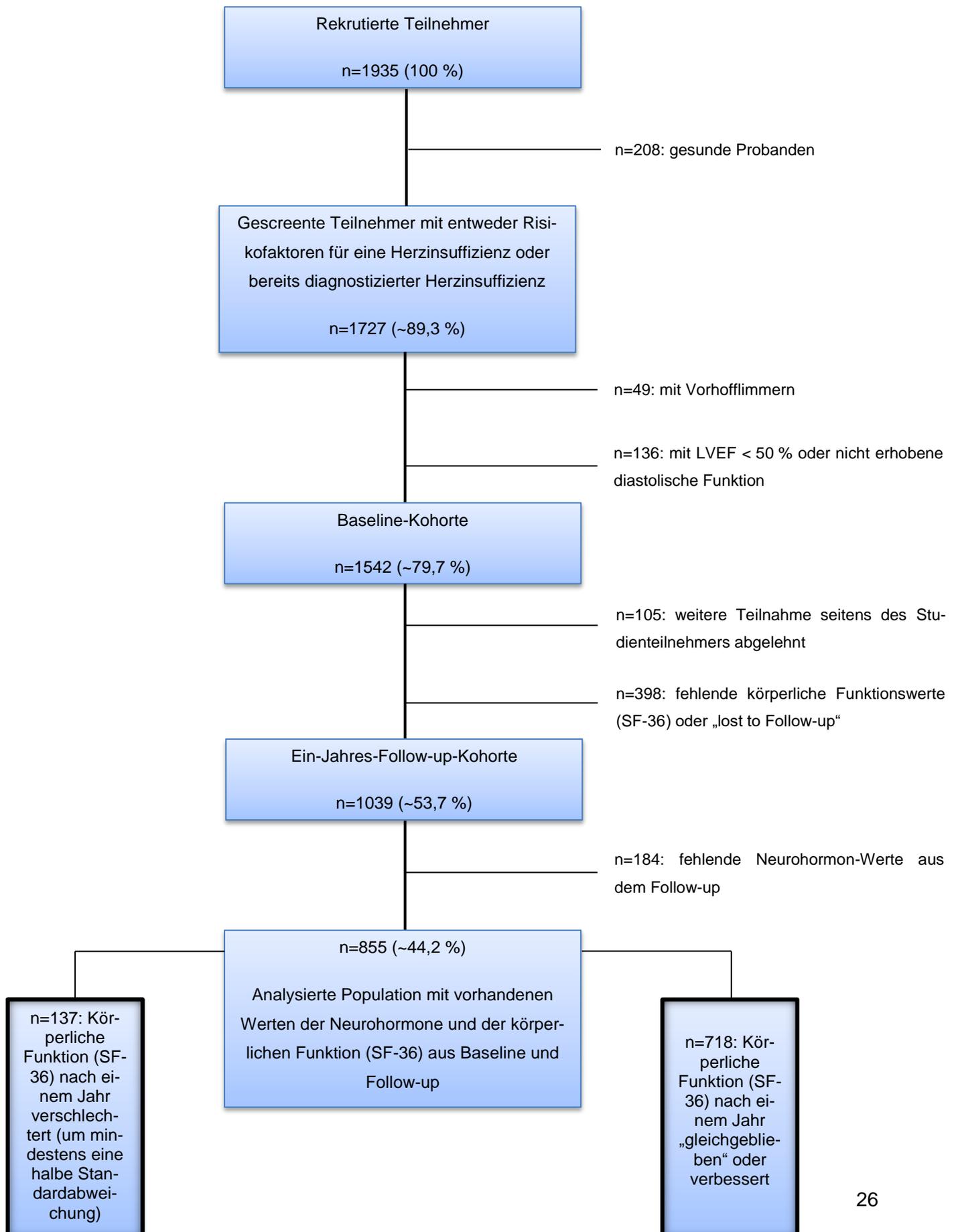
3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Das Patientenkollektiv bestand aus anfänglich 1935 Teilnehmern, die zwischen Juli 2004 und Dezember 2006 in die DIAST-CHF-Studie rekrutiert werden konnten. Nach dem Ausschluss von 208 gesunden Kontrollen verblieben 1727 gescreente Patienten. Davon wurden 49 durch bekanntes Vorhofflimmern und 136 aufgrund fehlender echokardiographischer Parameter oder einer LV-EF < 50% für die weitere Auswertung ausgeschlossen. Somit ergab sich eine Anzahl von 1542 Patienten, die an der Baseline-Untersuchung teilnahmen. Von diesen erschienen 1039 zur Ein-Jahres-Follow-up-Untersuchung. Die Ergebnisse der Kohorte betreffend, die zur Baseline-Untersuchung erschienen ist, zeigten in einer im Januar 2011 veröffentlichten Arbeit von Edelmann et al. (2011b), dass dieses Patientenkollektiv vornehmlich in seiner körperlichen Funktionsfähigkeit, gemessen mit dem SF-36-Fragebogen, beeinträchtigt ist.

Diese Erkenntnis sowie weitere Vorberechnungen gaben Anlass für die nachstehenden Auswertungen diejenigen Teilnehmer zu betrachten, von denen ermittelte Werte der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36) und der Neurohormone im Verlauf existierten. Insgesamt konnte somit eine 855 Teilnehmer umfassende Gruppe betrachtet werden. Unter Berücksichtigung der zentralen Fragestellung wurde diese, über die Hälfte einer Standardabweichung des Wertes für die körperliche Funktionsfähigkeit aus der Baseline-Untersuchung, in zwei Subgruppen aufgeteilt. Die erste 137 Teilnehmer umfassende Subgruppe beinhaltet diejenigen Patienten, bei denen sich der Wert für die körperliche Funktion im Verlauf um mindestens 12 Punkte auf der Transformationsskala des SF-36-Fragebogens verschlechtert hat (Körperliche Funktion verschlechtert). In der zweiten Subgruppe finden sich die übrigen 718 Teilnehmer, bei denen sich entweder keine „klinisch relevanten“ Veränderungen oder aber gar Verbesserungen (um mindestens 12 Punkte auf der Transformationsskala) ergeben haben (Körperliche Funktion „gleichgeblieben“ oder verbessert). Somit werden unter „gleichgeblieben“ fortan diejenigen Patienten gefasst, deren Wert für die körperliche Funktion sich im Verlauf um 11 Punkte auf der Transformationsskala des SF-36-Fragebogens verbessert oder verschlechtert hat (Abbildung 1).

Abbildung 1: Flowchart zur Zusammensetzung der Studienpopulation aus anfänglich 1935 rekrutierten Patienten



3.2 Allgemeine klinisch-somatische Charakteristika der Studienpopulation

3.2.1 Grundlegende klinisch-somatische Parameter

In der nachfolgenden Tabelle sind die grundlegenden klinischen Patientendaten aufgeführt.

Tabelle 2: Allgemeine klinisch-somatische Angaben der Studienpopulation aus der Baseline-Untersuchung

Gruppen	Körperliche Funktion im Gesamtkollektiv	Körperliche Funktion mindestens „gleichgeblieben“ oder verbessert	Körperliche Funktion verschlechtert um mindestens eine halbe STBW	Signifikanz (2-seitig)*
Anzahl	n=855	n=718	n=137	
Männlich	410 (48,0%)	348 (48,5%)	62 (45,3%)	0,491
Weiblich	445 (52,0%)	370 (51,5%)	75 (54,7%)	
Alter (Jahr)	66,2 (±7,5)	65,6 (±7,3)	69,4 (±7,7)	< 0,001
Körpergröße (cm)	167,5 (±8,8)	167,8 (±8,8)	166,0 (±8,4)	0,028
Gewicht (kg)	81,2 (±15,2)	80,7 (±15,1)	84,0 (±15,1)	0,020
BMI (kg/m²)	28,9 (±4,7)	28,6 (±4,6)	30,4 (±5,1)	< 0,001
RR syst. (mmHg)	149,0 (±20,9)	149,8 (±21,2)	147,6 (±18,8)	0,257
RR diast. (mmHg)	84,2 (±11,9)	84,5 (±12,1)	82,8 (±10,6)	0,135
HF (/min)	70,1 (±12,1)	70,0 (±11,7)	70,7 (±13,7)	0,566
eGFR (ml/min)	73,5 (±17,4)	73,9 (±16,8)	71,3 (±19,8)	0,105
NYHA-Klasse	0,16 (±0,560)	0,15 (±0,552)	0,19 (±0,601)	0,470
6-Min-Gehtest (m)	518,3 (±107,1)	524,4 (±109,5)	486,0 (±86,8)	< 0,001

*Signifikanzniveau (hinsichtlich des Gruppenvergleichs „Körperliche Funktion gleichgeblieben oder verbessert“ vs. „Körperliche Funktion verschlechtert“): $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ sehr signifikant und $p < 0,001$ hoch signifikant

Die Tabelle 2 zeigt signifikante Unterschiede im Hinblick auf Alter, Körpergröße, Gewicht, BMI sowie 6-Minuten-Gehtest zwischen den untersuchten Patientengruppen auf.

3.2.2 Risikofaktoren und Vorerkrankungen in der Studienpopulation

In Tabelle 3 sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der anamnestisch erfassten Risikofaktoren und Vorerkrankungen aufgeführt. Überdies finden sich weitere Häufigkeitsangaben zu eventuell stattgefundenen Myokardinfarkten und zu der Frage nach Familienmitgliedern,

die in der Anamnese einen Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr aufwiesen. Andere Vorerkrankungen (periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Hyperurikämie, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Depressionen) sind ebenfalls aufgeführt.

Tabelle 3: Risikofaktoren und Vorerkrankungen in der Studienpopulation in % aus der Baseline-Untersuchung

Gruppen	Körperliche Funktion im Gesamtkollektiv	Körperliche Funktion „gleichgeblieben“ oder verbessert	Körperliche Funktion verschlechtert um mind. eine halbe STBW	Signifikanz (2-seitig)*
Anzahl	n=855	n=718	n=137	
Hypertonie	741 (86,7%)	618 (86,1%)	123 (89,8%)	0,203
Diabetes mellitus	228 (26,7%)	185 (25,8%)	43 (31,4%)	0,193
KHK	146 (17,1%)	119 (16,6%)	27 (19,7%)	0,372
Raucher	86 (10,1%)	76 (10,6%)	10 (7,3%)	0,912
COPD	66 (7,7%)	50 (7,0%)	16 (11,7%)	0,107
Hyperlipidämie	393 (46,0%)	329 (45,8%)	64 (46,7%)	0,848
Z.n. MI	64 (7,5%)	53 (7,4%)	11 (8,0%)	0,792
Hyperurikämie	134 (15,7%)	109 (15,2%)	25 (18,2%)	0,366
Depression	99 (11,6%)	77 (10,7%)	22 (16,1%)	0,114
pAVK	38 (4,4%)	32 (4,5%)	6 (4,4%)	0,968
MI in der Familie	126 (14,7%)	108 (15,0%)	18 (13,1%)	0,586
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	59 (6,9%)	46 (6,4%)	13 (9,5%)	0,114

*Signifikanzniveau (hinsichtlich des Gruppenvergleichs „Körperliche Funktion gleichgeblieben oder verbessert“ vs. „Körperliche Funktion verschlechtert“): $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ sehr signifikant und $p < 0,001$ hoch signifikant

3.2.3 Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz in der Studienpopulation

Anhand von Tabelle 4 werden die absoluten und relativen Häufigkeiten der Symptome der Herzinsuffizienz, orientierend an den Framingham-Kriterien, der untersuchten Patienten ersichtlich.

Tabelle 4: Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz in der Studienpopulation aus der Baseline-Untersuchung

Gruppen	Körperliche Funktion im Gesamtkollektiv	Körperliche Funktion „gleichgeblieben“ oder verbessert	Körperliche Funktion verschlechtert um mind. eine halbe STBW	Signifikanz (2-seitig)*
Anzahl	n=855	n=718	n=137	
Belastungsdyspnoe	223 (26,1%)	171 (23,8%)	52 (28,0%)	0,002
Nykturie	498 (58,2%)	399 (55,6%)	99 (72,3%)	< 0,001
Ödeme	158 (18,5%)	125 (17,4%)	33 (24,1%)	0,261
Müdigkeit/Leistungsschwäche	174 (20,4%)	140 (19,5%)	34 (24,8%)	0,173
Nächtlicher Husten	40 (4,7%)	29 (4,0%)	11 (8,0%)	0,104
Orthopnoe	28 (3,3%)	21 (2,9%)	7 (5,1%)	0,384
Ruhedyspnoe	19 (2,2%)	17 (2,4%)	2 (1,5%)	0,509
Parox. nächtliche Dyspnoe	29 (3,4%)	27 (3,8%)	2 (1,5%)	0,087
Stauung der Halsvenen	8 (0,9%)	7 (1,0%)	1 (0,7%)	0,717
Hepatomegalie	8 (0,9%)	6 (0,8%)	2 (1,5%)	0,631
Aszites	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	0,480
Framingham-Summe	0,67 (1,0%)	0,63 (1,0%)	0,89 (1,1%)	0,013

*Signifikanzniveau (hinsichtlich des Gruppenvergleichs „Körperliche Funktion gleichgeblieben oder verbessert“ vs. „Körperliche Funktion verschlechtert“): p < 0,05 signifikant, p < 0,01 sehr signifikant und p < 0,001 hoch signifikant

Belastungsdyspnoe, Nykturie und Framingham-Summe spiegeln Zeichen der Herzinsuffizienz wider, in denen sich die Gruppen laut vorgenommener Klassifikation signifikant unterscheiden.

3.2.4 Medikation

In diesem Abschnitt wird die jeweilige aktuelle Medikation dargestellt. Die Auswahl beschränkt sich auf kardiovaskulär relevante Medikamente.

Tabelle 5: Absolute und prozentuale Verteilung der eingenommenen Medikamente aus der Baseline-Untersuchung

Gruppen	Körperliche Funktion im Gesamtkollektiv	Körperliche Funktion „gleichgeblieben“ oder verbessert	Körperliche Funktion verschlechtert um mind. eine halbe STBW	Signifikanz (2-seitig)*
Anzahl	n=855	n=718	n=137	
ACE-Hemmer	347 (40,6%)	281 (39,1%)	66 (48,2%)	0,039
AT1-Antagonisten	159 (18,6%)	131 (18,2%)	28 (20,4%)	0,498
Betablocker	404 (47,0%)	338 (47,1%)	66 (48,2%)	0,705
Thiazide	360 (42,1%)	301 (41,9%)	59 (43,1%)	0,707
Schleifendiuretika	88 (10,3%)	59 (8,2%)	29 (21,2%)	< 0,001
Aldosteron-Antagonisten	7 (0,8%)	6 (0,8%)	1 (0,7%)	0,901
Andere Diuretika	50 (5,8%)	44 (6,1%)	6 (4,4%)	0,444
Herzglykoside	16 (1,9%)	14 (1,9%)	2 (1,5%)	0,712
Nitrate	67 (7,8%)	52 (7,2%)	15 (10,9%)	0,182
Ca-Antagonisten	158 (18,5%)	129 (18,0%)	29 (21,2%)	0,338
Antiarrhythmika	16 (1,9%)	13 (1,8%)	3 (2,2%)	0,750
Statine	248 (29%)	206 (28,7%)	42 (30,7%)	0,574
ASS	282(33,0%)	217 (30,2%)	65 (47,4%)	< 0,001

*Signifikanzniveau (hinsichtlich des Gruppenvergleichs „Körperliche Funktion gleichgeblieben oder verbessert“ vs. „Körperliche Funktion verschlechtert“): $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ sehr signifikant und $p < 0,001$ hoch signifikant

Die Angabe zur Einnahme von ACE-Hemmern, Schleifendiuretika und ASS liefert signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Patienten.

3.2.5 Echokardiographie

Parameter der Echokardiographie in der Studienpopulation sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Übersicht über die Ergebnisse der Echokardiographie in der Studienpopulation aus der Baseline-Untersuchung

Gruppen	Körperliche Funktion im Gesamtkollektiv	Körperliche Funktion „gleichgeblieben“ oder verbessert	Körperliche Funktion verschlechtert um mind. eine halbe STBW	Signifikanz (2-seitig)*
Anzahl	n= 855	n=718	n=137	
LVEF (%)	61,6 (±6,1)	61,6 (±6,2)	61,9 (±5,8)	0,646
LVEDD (mm)	48,8 (±5,7)	48,9 (±5,6)	48,6 (±5,9)	0,588
LVESD (mm)	30,2 (±5,3)	30,2 (±5,2)	30,2 (±5,8)	0,913
LAVI (ml/m ²)	24,3 (±7,2)	23,9 (±7,2)	26,3 (±6,9)	0,007
LVMI (g/m ²)	115,8 (±25,9)	115,1 (±25,4)	120,2 (±28,2)	0,045
PWED (mm)	11,2 (±6,0)	11,2 (±6,0)	11,6 (±1,5)	0,016
IVS (mm)	12,2 (±1,8)	12,1 (±1,7)	12,6 (±2,1)	0,013
E/e [´]	10,0 (±3,9)	9,8 (±4,0)	10,9 (±3,5)	0,003
E/A	0,9 (±0,3)	0,9 (±0,3)	0,9 (±0,3)	0,380
S/D	1,46 (±0,38)	1,46 (±0,38)	1,47 (±0,4)	0,883
IVRT (ms)	104 (±20,9)	104 (±20,9)	103,9 (±20,5)	0,951
DIAST-CHF-Grade der DD				
Keine DD	130 (15,2%)	119 (16,6%)	11 (8,0%)	0,085
DD Grad I	529 (61,9%)	440 (61,3)	89 (65,0%)	0,085
DD Grad II	129 (15,1%)	105 (14,6%)	24 (17,5%)	0,085
DD Grad III	8 (0,9%)	8 (1,1%)	0 (0,0%)	0,090

*Signifikanzniveau (hinsichtlich des Gruppenvergleichs „Körperliche Funktion gleichgeblieben oder verbessert“ vs. „Körperliche Funktion verschlechtert“): p < 0,05 signifikant, p < 0,01 sehr signifikant und p < 0,001 hoch signifikant

Statistisch relevante Unterschiede zwischen den Gruppen laut vorgenommener Klassifikation ergaben sich bei folgenden Werten aus der Echokardiographie: LAVI (ml/m²), LVMI (g/m²), IVS (mm), PWED (mm) und E/e'.

3.3 Lebensqualität der Studienpopulation

3.3.1 Ergebnisse der acht Subskalen und der zwei Summenskalen des SF-36-Fragebogens

Der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median der acht Subskalen und der zwei Summenskalen des SF-36 auf der Transformationsskala zwischen 0 und 100 sind in Tabelle 7 veranschaulicht.

Tabelle 7: Scores des SF-36 aus der Baseline-Untersuchung

Gruppen		Körperliche Funktion im Gesamtkollektiv	Körperliche Funktion „gleichgeblieben“ oder verbessert	Körperliche Funktion verschlechtert um mind. eine halbe STBW	Signifikanz (2-seitig)
Anzahl		n=855	n=718	n=137	
Subskala/Summenskala des SF-36					
körperliche Rollenfunktion	Mittelwert	69,1 (± 40,2)	71,0 (± 39,6)	59,4 (± 41,9)	0,003
	Median	100	100	75	
körperliche Funktionsfähigkeit	Mittelwert	75,8 (± 22,7)	76,1 (± 23,4)	74,6 (± 18,7)	0,416
	Median	80	85	75	
körperlicher Schmerz	Mittelwert	70,3 (± 28,7)	70,3 (± 28,9)	70,7 (± 27,9)	0,881
	Median	74	74	74	
allg. Gesundheitswahrnehmung	Mittelwert	61,9 (± 17,4)	62,4 (± 17,3)	59,1 (± 17,5)	0,048
	Median	62	62	61	
körperliche Summenskala	Mittelwert	46,2 (± 10,1)	46,5 (± 10,2)	44,9 (± 9,4)	0,122
	Median	49,3	49,7	47,1	
Vitalität	Mittelwert	60,8 (± 18,8)	61,4 (± 18,6)	57,5 (± 19,5)	0,127
	Median	65	65	55	
soziale Funktionsfähigkeit	Mittelwert	83,3 (± 20,4)	83,0 (± 20,8)	85,0 (± 18,1)	0,241
	Median	87,5	87,5	87,5	
emotionale Rollenfunktion	Mittelwert	77,9 (± 37,2)	78,9 (± 36,5)	73,2 (± 40,2)	0,146

	Median	100	100	100	
psychisches Wohlbefinden	Mittelwert	72,3 (\pm 18,1)	72,6 (\pm 17,9)	71,0 (\pm 19,3)	0,338
	Median	76	76	72	
psychische Summenskala	Mittelwert	50,4 (\pm 10,1)	50,6 (\pm 9,9)	49,5 (\pm 11,0)	0,313
	Median	53,2	53,3	52,9	

*Signifikanzniveau (hinsichtlich des Gruppenvergleichs „Körperliche Funktion gleichgeblieben oder verbessert“ vs. „Körperliche Funktion verschlechtert“): $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ sehr signifikant und $p < 0,001$ hoch signifikant

3.4 Ergebnisse der speziellen Laboranalytik

3.4.1 Verteilung der Werte im untersuchten Kollektiv

Im folgenden Abschnitt wird die neurohumorale Aktivierung des Patientenkollektivs dargestellt. Eine erste Übersicht über die Verteilung der Serumkonzentrationen dieser Peptide als Messwerte in der Studienpopulation liefert die untenstehende Tabelle, gefolgt von Boxplots zur weiteren Illustration der Verteilung der jeweiligen Parameter. Aufgrund der nicht normalverteilten Werte basieren diese im Gegensatz zur Tabelle auf logarithmierten Werten.

Tabelle 8: Neurohumorale Aktivierung in der Studienpopulation aus der Baseline-Untersuchung

Gruppen	Körperliche Funktion im Gesamtkollektiv	Körperliche Funktion „gleichgeblieben“ oder verbessert	Körperliche Funktion verschlechtert um mind. eine halbe STBW	Signifikanz (2-seitig)
Anzahl	n=855	n=718	n=137	
NT-proBNP (pg/ml)	143,9 (\pm 226,7)	129,8 (\pm 147,8)	220,3 (\pm 454,0)	0,030
MR-proADM (nmol/l)	0,60 (\pm 0,21)	0,58 (\pm 0,17)	0,69 (\pm 0,34)	0,001
MR-proANP (pmol/l)	99,2 (\pm 63,1)	95,1 (\pm 49,3)	121,51 (\pm 109,0)	0,009
CT-proAVP (pmol/l)	5,7 (\pm 6,0)	5,6 (\pm 6,0)	6,3 (\pm 6,3)	0,183
CT-proET-1 (pmol/l)	55,9 (\pm 16,6)	54,6 (\pm 14,5)	62,4 (\pm 24,1)	0,001

*Signifikanzniveau (hinsichtlich des Gruppenvergleichs „Körperliche Funktion gleichgeblieben oder verbessert“ vs. „Körperliche Funktion verschlechtert“): $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ sehr signifikant und $p < 0,001$ hoch signifikant

Hinsichtlich der neurohumoralen Aktivierung liefert der Vergleich der untersuchten Patientenkollektive das Ergebnis, dass die Mittelwerte der Gruppe mit verschlechterter körperlicher Funktion im Verlauf durchweg höher sind und sich mit Ausnahme des CT-proAVP signifikant von den Mittelwerten der Gruppe mit mindestens „gleichgebliebener“ körperlicher Funktion unterscheiden.

3.4.2 Graphische Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 8 (Boxplots)

Abbildung 2: NT-proBNP-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und körperliche Funktion (SF-36) im Verlauf

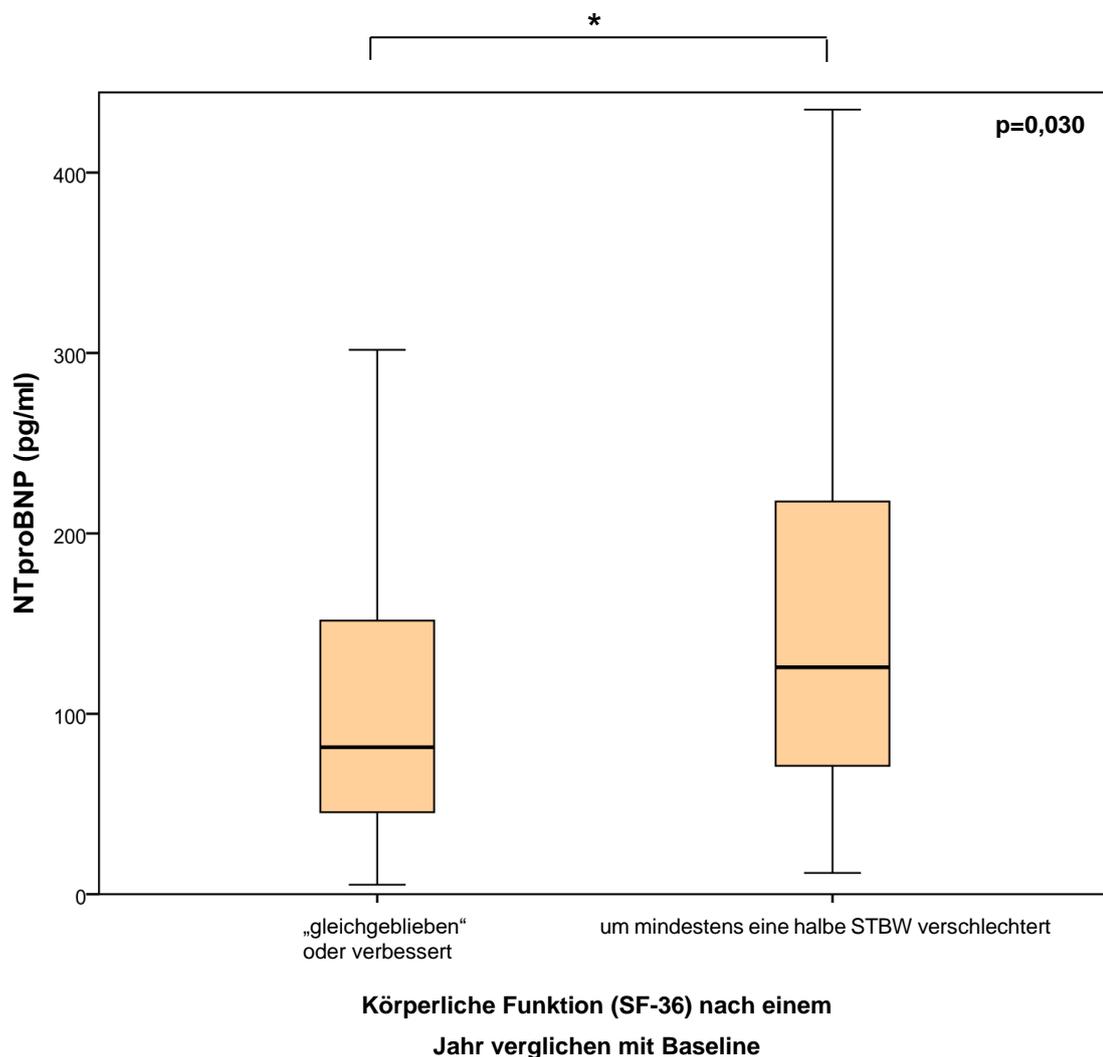


Abbildung 3: MR-proADM-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und körperliche Funktion (SF-36) im Verlauf

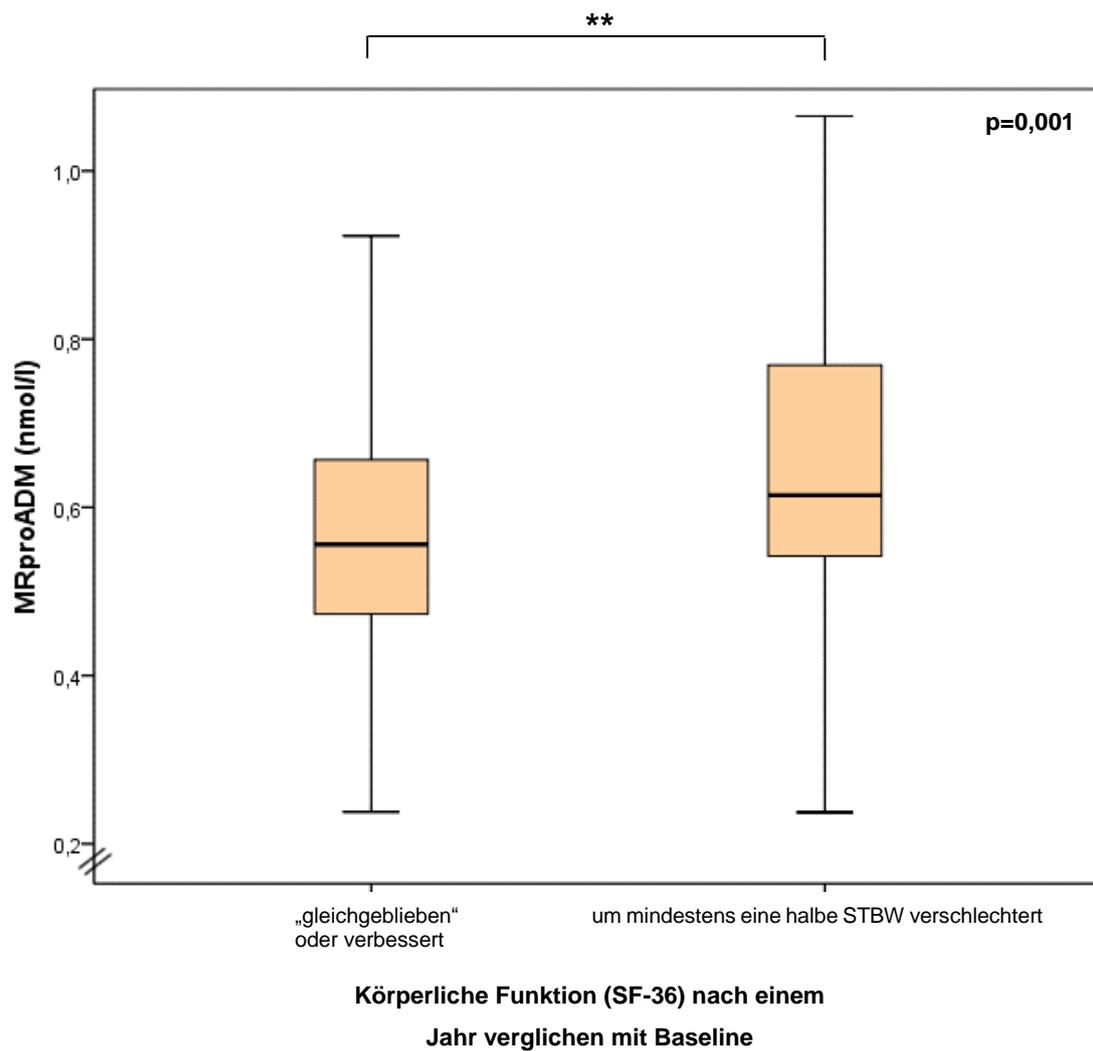


Abbildung 4: MR-proANP-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und körperliche Funktion (SF-36) im Verlauf

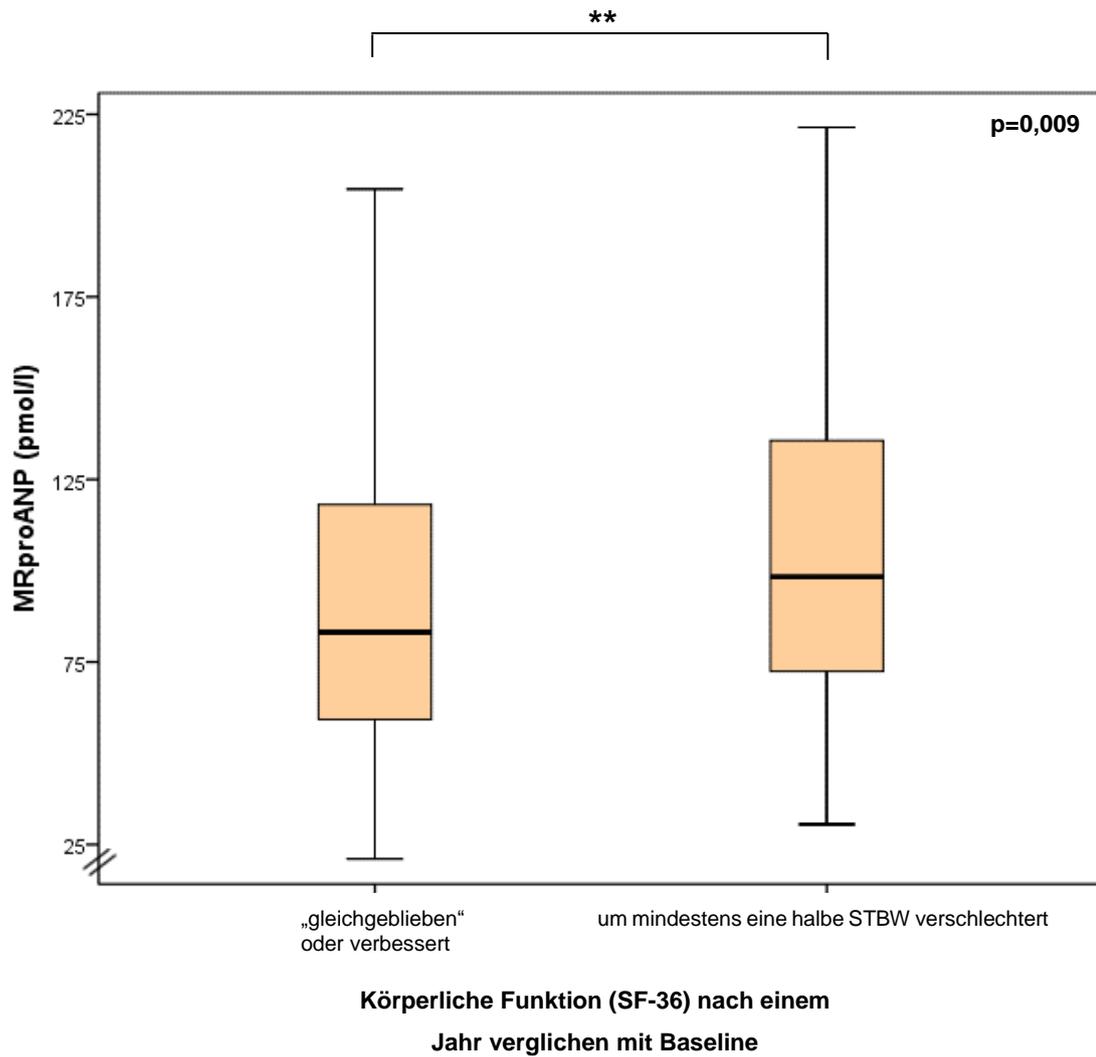


Abbildung 5: CT-proAVP-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und körperliche Funktion (SF-36) im Verlauf

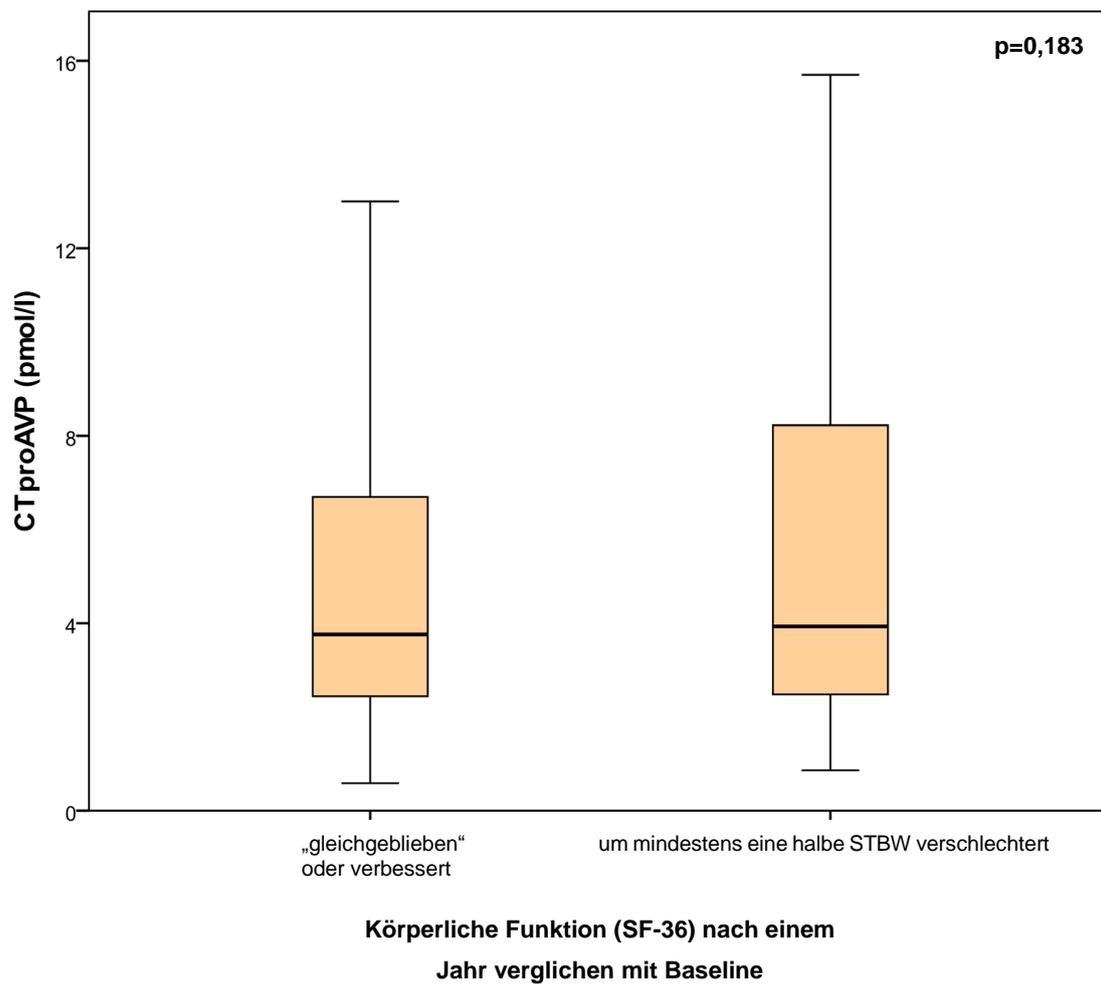
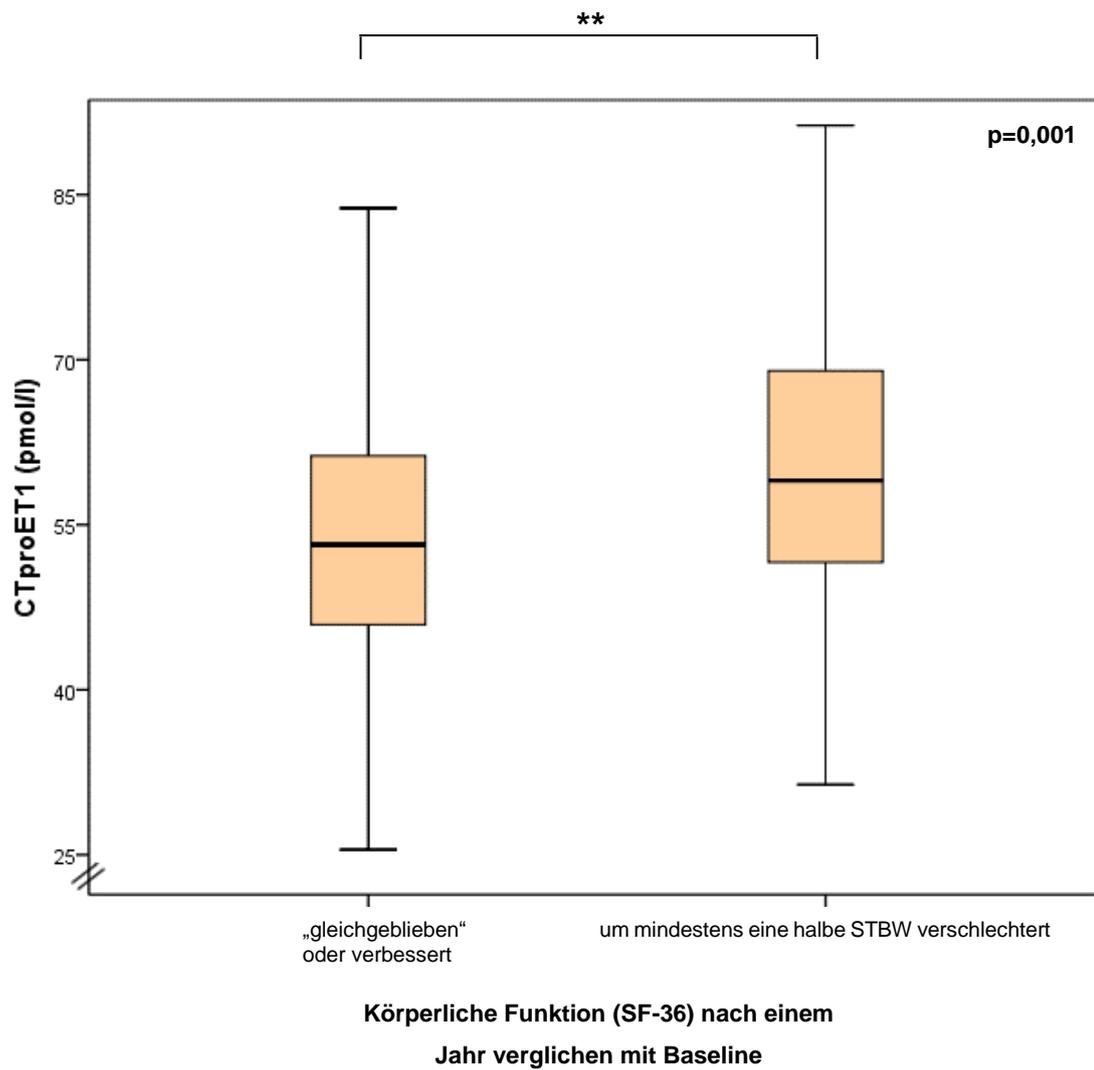


Abbildung 6: CT-proET1-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und körperliche Funktion (SF-36) im Verlauf



3.4.3 Korrelationen zwischen der neurohumoralen Aktivierung und einer Veränderung der körperlichen Funktion

Tabelle 9: Resultate der Korrelationen zwischen der neurohumoralen Aktivierung und einer Veränderung der körperlichen Funktion

			Veränderung der körperlichen Funktion im Verlauf gemessen mit dem SF-36 Fragebogen			
			Spalte 1:		Spalte 2:	
			Änderung der körperlichen Funktion des Gesamtkollektivs im Verlauf (Follow-up minus Baseline)		Änderung der körperlichen Funktion dichotomisiert in mindestens „gleichgeblieben“ vs. verschlechtert laut vorgenommener Klassifikation*	
			r	p	r	p
Neurohormone	Baseline-Untersuchung	NT-proBNP	-0,077	0,031	0,162	< 0,001
		MR-proADM	-0,114	0,001	0,180	< 0,001
		MR-proANP	-0,074	0,037	0,122	0,001
		CT-proAVP	< 0,001	0,993	0,022	0,535
		CT-proET1	-0,122	0,001	0,167	< 0,001
	Verlauf	Δ NT-proBNP	-0,070	0,055	0,083	0,023
		Δ MR-proADM	-0,148	< 0,001	0,102	0,005
		Δ MR-proANP	-0,032	0,376	0,053	0,144
		Δ CT-proAVP	-0,001	0,968	0,028	0,443
		Δ CT-proET1	-0,041	0,255	0,044	0,229

r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanz (2-seitig) nach Spearman mit folgendem Signifikanzniveau: p < 0,05 signifikant, p < 0,01 sehr signifikant, p < 0,001 hoch signifikant, *Im Statistikprogramm SPSS war bei den Berechnungen die vorgenommene Klassifikation wie folgt kodiert: 0=Körperliche Funktion mindestens „gleichgeblieben“ und 1=Körperliche Funktion verschlechtert

3.4.4 Korrelationen zwischen ausgewählten klinisch-somatischen Parametern, relevanten Komorbiditäten und einer Veränderung der körperlichen Funktion

Tabelle 10: Resultate der Korrelationen zwischen ausgewählten klinisch-somatischen Parametern, relevanten Komorbiditäten und einer Veränderung der körperlichen Funktion

		Veränderung der körperlichen Funktion im Verlauf gemessen mit dem SF-36 Fragebogen				
		Spalte 1:		Spalte 2:		
		Änderung der körperlichen Funktion des Gesamtkollektivs im Verlauf (Follow-up minus Baseline)		Änderung der körperlichen Funktion dichotomisiert in mindestens „gleichgeblieben“ vs. verschlechtert laut vorgenommener Klassifikation		
		r	p	r	p	
klinisch-somatische Parameter/relevante Komorbiditäten	Baseline-Untersuchung	Alter	-0,125	< 0,001	0,188	< 0,001
		Geschlecht	-0,013	0,695	0,024	0,491
		BMI	-0,036	0,289	0,143	< 0,001
		6-Min-Gehtest	0,081	0,022	-0,173	< 0,001
		RRsystolisch	< 0,001	0,997	-0,033	0,331
		Framingham-Summe	-0,040	0,263	0,108	0,002
		hsCRP	0,017	0,640	0,062	0,083
		GFR	0,028	0,427	-0,052	0,135
		NYHA-Klasse	-0,010	0,777	0,031	0,359
		Diabetes mellitus	-0,004	0,900	-0,047	0,173
		Raucher	0,003	0,933	0,014	0,682
		Hypertonie	0,018	0,594	0,040	0,242
		Verlauf	Δ BMI	-0,091	0,011	0,043
	Δ 6-Min-Gehtest		0,018	0,646	-0,087	0,024
	Δ RRsystolisch		-0,003	0,931	0,053	0,139
	Δ GFR		0,068	0,159	-0,047	0,330

r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanz (2-seitig) nach Spearman mit folgendem Signifikanzniveau: p < 0,05 signifikant, p < 0,01 sehr signifikant, p < 0,001 hoch signifikant,*Im Statistikprogramm SPSS war bei den Berechnungen die vorgenommene Klassifikation wie folgt kodiert: 0=Körperliche Funktion mindestens „gleichgeblieben“ und 1=Körperliche Funktion verschlechtert

3.4.5 Korrelationen zwischen ausgewählten Echo-Parametern und einer Veränderung der körperlichen Funktion

Tabelle 11: Resultate der Korrelationen zwischen ausgewählten Echo-Parametern und einer Veränderung der körperlichen Funktion

		Veränderung der körperlichen Funktion im Verlauf gemessen mit dem SF-36 Fragebogen				
		Spalte 1:		Spalte 2:		
		Änderung der körperlichen Funktion des Gesamtkollektivs im Verlauf (Follow-up minus Baseline)		Änderung der körperlichen Funktion dichotomisiert in mindestens „gleichgeblieben“ vs. verschlechtert laut vorgenommener Klassifikation		
		r	p	r	p	
Echo-Parameter	Baseline-Untersuchung	LVEF	-0,045	0,188	0,017	0,629
		LVMI	-0,007	0,834	0,066	0,064
		LAVI	-0,059	0,195	0,127	0,005
		PWED	-0,003	0,922	0,091	0,008
		IVS	-0,009	0,795	0,074	0,032
		E/e'	-0,069	0,043	0,140	< 0,001
		E/A	0,017	0,621	-0,040	0,239
		Grad der diastolischen Funktion	0,017	0,629	0,069	0,051
	Verlauf	Δ LVEF	-0,039	0,278	-0,013	0,715
		Δ LVMI	0,003	0,927	0,024	0,511
		Δ LAVI	-0,046	0,348	0,056	0,252
		Δ PWED	-0,044	0,225	-0,003	0,927
		Δ IVS	0,029	0,427	-0,022	0,548
		Δ E/e'	0,028	0,430	-0,018	0,612
		Δ E/A	0,051	0,158	-0,025	0,489

r=Korrelationskoeffizient, p=Signifikanz (2-seitig) nach Spearman mit folgendem Signifikanzniveau: p < 0,05 signifikant, p < 0,01 sehr signifikant, p < 0,001 hoch signifikant, *Im Statistikprogramm SPSS war bei den Berechnungen die vorgenommene Klassifikation wie folgt kodiert: 0=Körperliche Funktion mindestens „gleichgeblieben“ und 1=Körperliche Funktion verschlechtert

3.4.6 Graphische Darstellung der signifikanten bivariaten Korrelationen zwischen der neuro-humoralen Aktivierung und der Veränderung der körperlichen Funktion

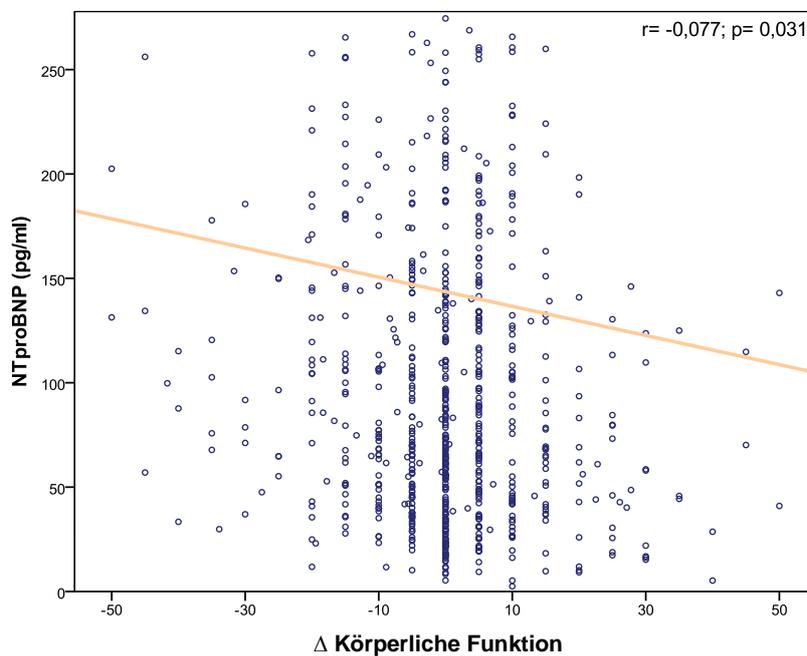


Abbildung 7: Darstellung der Korrelation zwischen dem NT-proBNP-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und der Veränderung der körperlichen Funktion

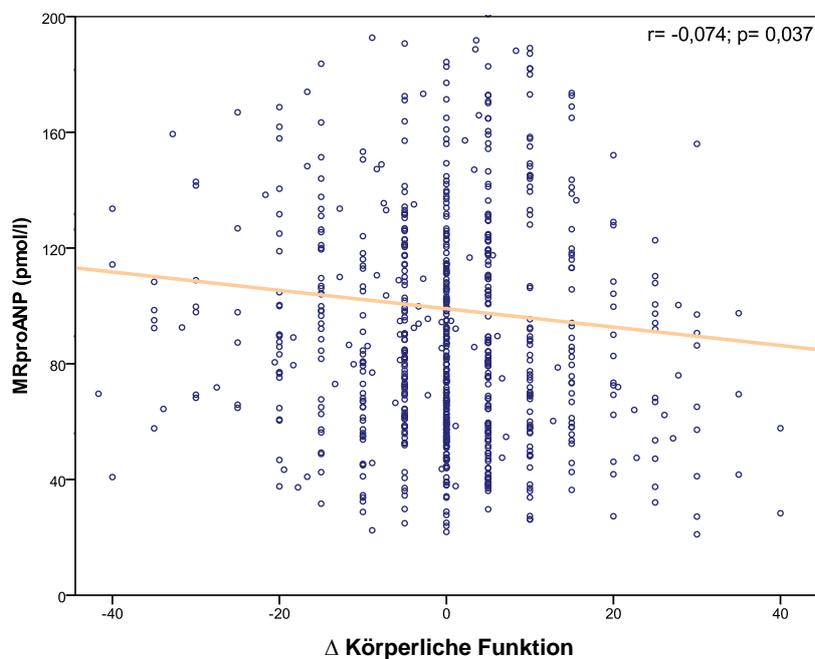


Abbildung 8: Darstellung der Korrelation zwischen dem MR-proANP-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und der Veränderung der körperlichen Funktion

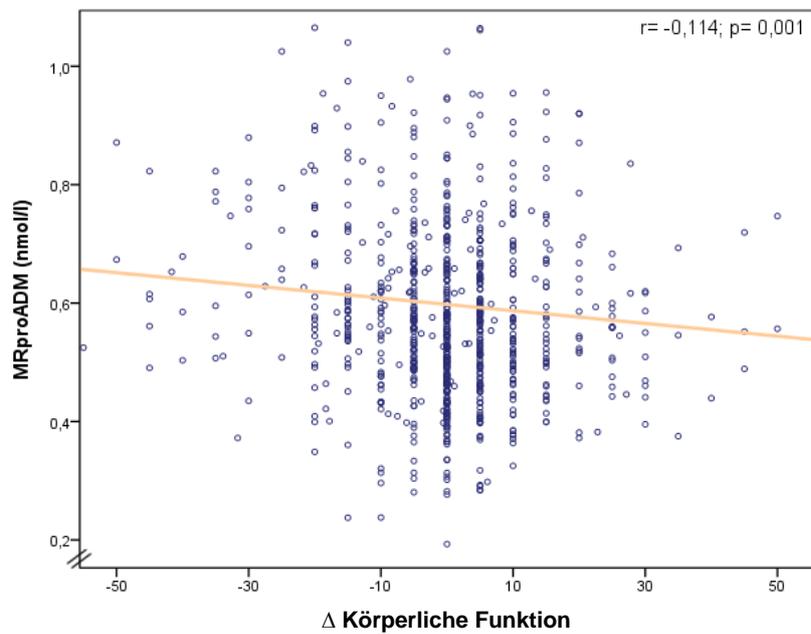


Abbildung 9: Darstellung der Korrelation zwischen dem MR-proADM-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und der Veränderung der körperlichen Funktion

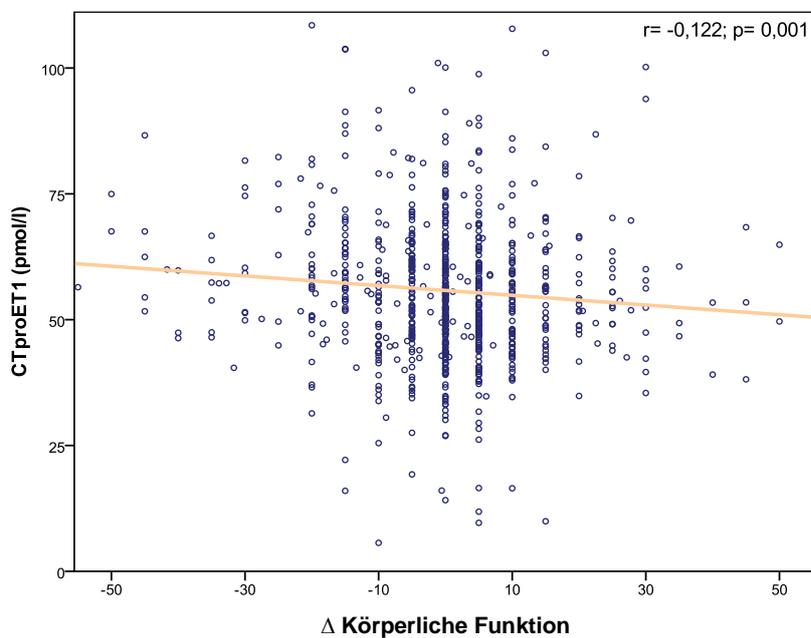


Abbildung 10: Darstellung der Korrelation zwischen dem CT-proET1-Spiegel aus der Baseline-Untersuchung und der Veränderung der körperlichen Funktion

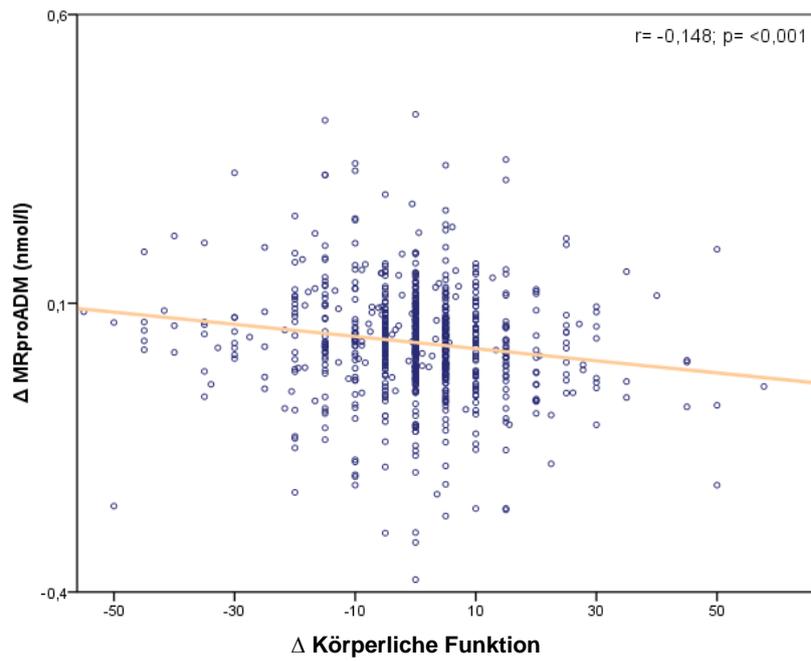


Abbildung 11: Darstellung der Korrelation zwischen delta-MR-proADM und der Veränderung der körperlichen Funktion

3.4.7 Lineare Regression

Tabelle 12: Lineare Regression der Veränderung der körperlichen Funktion im Verlauf unter Berücksichtigung der signifikanten Parameter aus der bivariaten Korrelation (vgl. jeweils Spalte 1 aus den Tabellen 9,10 und 11). Auf die Einbeziehung des MR-proADM (aus der Baseline) in die Analyse wurde verzichtet. Stattdessen wurde nur das delta-MR-proADM betrachtet, da dies die stärkste Assoziation zur Veränderung der körperlichen Funktion aufwies. Der 6-Minuten-Gehtest wurde ebenfalls nicht einbezogen, da dieser als objektives Maß für die körperliche Funktionsfähigkeit gilt (Juenger et al. 2002). Die Aufnahme dieses Parameters in die untenstehende Analyse erscheint demzufolge wenig zielführend.

	Stufenmodell											
	Basismodell		Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4		Modell 5	
	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
Alter	-0,104	0,003	-0,095	0,009	-0,109	0,006	-0,100	0,013	-0,094	0,015	-0,087	0,021
Δ BMI	-0,116	0,001	-0,116	0,001	-0,131	<0,001	-0,131	<0,001	-0,129	<0,001	-0,128	0,001
E/e'			-0,032	0,380	-0,031	0,419	-0,026	0,488	-0,026	0,496	-0,014	0,703
NT-proBNP					0,016	0,689						
MR-proANP							-0,301	0,764				
CT-proET1									-0,040	0,297		
Δ MR-proADM											-0,125	0,001
Konstante		0,005		0,005		0,003		0,005		0,002		0,016
R ²	0,025		0,025		0,031		0,031		0,032		0,047	

p=Signifikanzniveau: p < 0,05: signifikant, p < 0,01: sehr signifikant, p < 0,001: hoch signifikant

3.4.8 Logistische Regression

Tabelle 13: Logistische Regression einer Veränderung der körperlichen Funktion in mindestens „gleichgeblieben“ vs. verschlechtert laut vorgenommener Klassifikation unter Berücksichtigung der signifikanten klinisch-somatischen und echokardiographischen Parameter aus der bivariaten Korrelation (vgl. Spalte 2 aus Tabellen 10 und 11). Für den Verzicht auf den 6-Minuten-Gehtest gilt das Gleiche wie für die lineare Regression (vgl. Tabelle 12)

		Stufenmodell									
	Basismodell		Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4		
	Exp(β)	p	Exp(β)	p	Exp(β)	p	Exp(β)	p	Exp(β)	p	
Alter	1,089	< 0,001	1,090	< 0,001	1,085	< 0,001	1,077	< 0,001	1,076	< 0,001	
BMI	1,088	0,003	1,089	0,003	1,082	0,006	1,071	0,002	1,070	0,003	
Framingham-Summe	0,960	0,737	0,962	0,754	0,955	0,709	1,061	0,531	1,064	0,517	
E/e'			0,995	0,850							
LAVI					1,024	0,174					
PWED							1,093	0,168			
IVS									1,095	0,116	
Konstante		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001	
R ²	0,097		0,098		0,111		0,096		0,097		

p=Signifikanzniveau: p < 0,05: signifikant, p < 0,01: sehr signifikant, p < 0,001: hoch signifikant

Tabelle 14: Logistische Regression einer Veränderung der körperlichen Funktion in mindestens „gleichgeblieben“ vs. verschlechtert laut vorgekommener Klassifikation unter Berücksichtigung der signifikanten Neurohormone aus der bivariaten Korrelation (vgl. Spalte 2 aus Tabelle 9). Im Hinblick auf die echokardiographischen Parameter wurde in die nachfolgenden Berechnungen lediglich das E/e' aufgenommen, da es zum einen in der bivariaten Analyse die stärkste Korrelation und die höchste Signifikanz aufwies. Zum anderen gilt dieser Echo-Parameter, bezogen auf die diastolische Dysfunktion, als einer der Kernparameter der Echokardiographie (Paulus et al. 2007). Für den Verzicht auf den 6-Minuten-Gehtest gilt das Gleiche wie für die lineare Regression (vgl. Tabelle 12).

		Stufenmodell														
	Basismodell		Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4		Modell 5		Modell 6		Modell 7	
	Exp(β)	p	Exp(β)	p	Exp(β)	p	Exp(β)	p	Exp(β)	P	Exp(β)	p	Exp(β)	p	Exp(β)	p
Alter	1,081	< 0,001	1,078	< 0,001	1,073	< 0,001	1,070	< 0,001	1,069	< 0,001	1,071	< 0,001	1,080	< 0,001	1,074	< 0,001
BMI	1,084	< 0,001	1,082	< 0,001	1,086	< 0,001	1,085	< 0,001	1,070	0,002	1,077	0,001	1,080	0,001	1,082	0,001
Framingham-Summe	1,044	0,647	1,038	0,692	1,005	0,960	1,020	0,835	1,001	0,988	0,988	0,906	1,030	0,775	1,048	0,642
E/e'			1,018	0,396	1,012	0,594	1,013	0,542	1,020	0,368	1,017	0,433	1,007	0,760	1,005	0,831
NT-proBNP					1,001	0,047										
MR-proANP							1,003	0,044								
MR-proADM									2,646	0,035						
CT-proET1											1,015	0,011				
Δ NT-proBNP													1,001	0,038		
Δ MR-proADM															7,694	0,030
Konstante		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001
R ²	0,096		0,098		0,109		0,107		0,107		0,111		0,109		0,108	

p=Signifikanzniveau: p < 0,05: signifikant, p < 0,01: sehr signifikant, p < 0,001: hoch signifikant

4 Diskussion

Die Bedeutsamkeit der Erforschung der DHF ergibt sich unter anderem aus ihrer Epidemiologie. Demnach ist die DHF charakterisiert als eine Erkrankung mit steigender Prävalenz und geringer Überlebensrate (Campbell 2003, Bhatia et al. 2006). Sogar das Vorliegen einer asymptomatischen DD geht bereits mit einer reduzierten Prognose einher (Okura et al. 2007). Abgesehen davon konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, die an einer DHF oder einer DD leiden, gegenüber der gesunden Allgemeinbevölkerung erheblich in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind (O'Mahony et al. 2003, Edelmann et al. 2011b). Wie bereits in der Einleitung skizziert, nimmt letztere nicht nur im Hinblick auf eine effiziente und ganzheitliche Versorgung von Patienten, sondern auch im Zusammenhang mit gesundheitsökonomischen Kosten-Nutzen-Diskussionen eine entscheidende Rolle in der Forschung und der klinischen Versorgung ein. Die wachsende Bedeutsamkeit von Lebensqualität kann damit erklärt werden, dass sich derzeitige Therapien nicht mehr nur die Verlängerung des Lebens oder die Verbesserung der Symptome und Leistungsfähigkeit zum Ziel setzen. Der Fokus liegt heutzutage vielmehr auch auf der Art und Weise, wie Patienten ihr Befinden wahrnehmen (Bullinger 1997, Najman und Levine 1981). Des Weiteren ist die Frage nach der Lebensqualität von Patienten aus dem heutigen Klinikalltag nicht mehr wegzudenken. So stellt sie sich beispielsweise bei der Entscheidung über Rehabilitations- oder gar lebensverlängernde Maßnahmen. Im Kontext der Lebensqualitätsforschung konnten Edelmann et al. (2011b) zeigen, dass die Neurohormone NT-proBNP und Adrenomedullin im Vergleich zu gemessenen echokardiographischen Parametern als die geeigneteren Surrogat-Parameter in der Beurteilung der körperlichen Funktion, gemessen mit dem SF-36, bei Patienten mit einer DD betrachtet werden können.

Die Rolle der neurohumoralen Aktivierung im Hinblick auf die zu erwartende Entwicklung der körperlichen Funktionsfähigkeit im Ein-Jahres-Verlauf in einem Patientenkollektiv mit Risikofaktoren für eine DD oder diagnostizierter DHF haben bisherige Forschungsarbeiten noch nicht betrachtet. Daher wurden in der vorliegenden Arbeit die Hormone beziehungsweise Hormonfragmente NT-proBNP, MR-proANP, MR-proADM, CT-proET-1 und CT-proAVP in Abgrenzung zu klinischen und echokardiographischen Parametern hinsichtlich ihrer Bedeutung für eine Verschlechterung der körperlichen Funktion im Ein-Jahres-Verlauf untersucht. In den nachstehenden Unterkapiteln sollen diesbezüglich die Ergebnisse evaluiert und in den aktuellen Stand der Forschung eingeordnet werden. Das folgende Kapitel wird sich zunächst der Präsentation des Studiendesigns sowie der Patientencharakteristik widmen. Ein Schwerpunkt wird dabei auf den Vergleich der demographischen und klinisch-somatischen Daten der untersuchten Patienten mit den Daten aus anderen Studien gelegt, um zu veranschaulichen, dass

es sich bei dem vorzustellenden Kollektiv um ein für die DD typisches handelt.

4.1 Diskussion des Studiendesigns und des Patientenkollektivs

Die vorliegende Arbeit basiert auf dem Teilprojekt 7 (TP7) der prospektiven und multizentrischen Kohortenstudie „Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz“ (Diast-CHF) Diastolische Dysfunktion des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI). Die Rekrutierung der insgesamt 1935 Patienten erfolgte über die Praxis-EDV von Hausärzten unter Rückgriff auf den Basisdatensatz der Abteilung Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Göttingen. Voraussetzung war das Vorhandensein mindestens eines Risikofaktors (z. B. arterielle Hypertonie) für die Entwicklung einer DHF oder eine bereits ärztlich diagnostizierte Herzinsuffizienz. Die Studie wurde in den Jahren 2004 bis 2015 durchgeführt, wobei nach ein, zwei, fünf und zehn Jahren jeweils Follow-up-Untersuchungen stattfanden. Dieser Arbeit liegen dabei Daten aus der Baseline-Untersuchung und dem Ein-Jahres-Follow-up zugrunde, welche neben einer ausführlichen Anamnese auch weiterführende Untersuchungen wie EKG, Echokardiographie, die Ermittlung relevanter Laborwerte sowie die Erfassung der körperlichen Funktion (SF-36) beinhaltete. Darüber hinaus wurde ein weiterer Fokus auf die Bestimmung der oben bereits angesprochenen Neurohormone gelegt.

Wie oben bereits erwähnt, geht aus einer von Edelmann et al. (2011b) veröffentlichten Arbeit hervor, dass das Patientenkollektiv, das zur Baseline-Untersuchung (n=1542) erschienen ist, überwiegend in seiner körperlichen Funktionsfähigkeit, gemessen mit dem SF-36, eingeschränkt ist. Basierend auf dieser Erkenntnis sowie auf weiteren Vorberechnungen wurden für die vorliegende Arbeit lediglich diejenigen 855 Teilnehmer betrachtet, von denen Werte der körperlichen Funktion und der Neurohormone im Verlauf vorlagen. Somit ergibt sich eine *Response-Rate* von 55,4 %. Dies bedeutet, dass etwas weniger als die Hälfte des ursprünglichen Kollektivs, bezogen auf die Baseline-Kohorte, nicht in die nachfolgenden Analysen einbezogen werden konnten, da entweder der Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität nicht ausgefüllt wurde oder keine Erfassung der Neurohormone im Verlauf stattfand. Die fehlende Bereitschaft, den Fragebogen erneut auszufüllen, könnte unter anderem darauf zurückgeführt werden, dass einige Teilnehmer diesen als zu lang empfanden oder z. B. in einen anderen Ort gezogen sind und nicht bereit waren, ein Telefoninterview durchzuführen. Außerdem wurden keine Anreize in Form einer finanziellen Aufwandsentschädigung oder medikamentösen Therapie angeboten. Laut Coste et al. (2013) stellt die Problematik von fehlenden Daten bei der Messung von Lebensqualität bereits in der Allgemeinbevölkerung ein Problem dar, wobei *Non-Responder* sich beispielsweise durch ein niedrigeres Bildungsniveau auszeichneten. Van Jaarsveld et al. (2002) stellen ferner fest, dass *Non-Response* bei älteren Studienpopulationen unausweichlich sei, insbesondere bei der Untersuchung von Patienten mit einer kardiovasku-

lären Erkrankung. Trotz dieser postulierten Unvermeidbarkeit sollte nicht vernachlässigt werden, dass mehr oder weniger hohe *Drop-out*-Raten einen gewissen Verzerrungseffekt auf die Ergebnisse und damit auf die Übertragbarkeit letzterer auf die Gesamtbevölkerung haben können. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit eines Vergleichs der *Responder* mit den *Non-Respondern*. Auf der Basis eines Gruppenvergleichs der Daten aus der Baseline-Untersuchung konnten für diese Studie folgende signifikante Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern herausgearbeitet werden: Die Gruppe der *Non-Responder* war charakterisiert durch einen etwas niedrigeren Anteil an Frauen (42 %) gegenüber der Gruppe der *Responder* (48 %). Darüber hinaus waren die Nichtteilnehmer mit einem Altersdurchschnitt von 64,8 Jahren nur um 1,4 Jahre jünger als die Teilnehmer. Auch die erhobenen Echo-Parameter, die ermittelte physische Funktion (SF-36: 72,3 auf Seiten der *Responder* zu 69,7 auf Seiten der *Non-Responder*) sowie die PHQ-D-Summe unterschieden sich in den beiden Gruppen nur geringfügig. Größere Divergenzen zeigten sich hingegen bei näherer Betrachtung der vorliegenden Risikofaktoren und der psychischen Funktion (SF-36), wobei letztere in der *Non-Responder* Gruppe geringer war. Es ergab sich zudem, dass das Kollektiv der *Non-Responder* im Gros durchschnittlich weniger Risikofaktoren aufwies. Dies wird in erster Linie bei dem Vergleich der Anteile an Hypertonikern sowie Diabetikern deutlich. Während 86,7 % der *Responder* an Hypertonie und 26,7 % an Diabetes mellitus litten, traf dies nur auf 67,1 % beziehungsweise 18,8 % der *Non-Responder* zu. Demzufolge sind für die vorliegende Untersuchung *Non-Response-Bias* nicht völlig auszuschließen. Dessen ungeachtet lässt sich feststellen, dass die Nichtteilnehmer insgesamt nicht älter oder in einem gesundheitlich schlechteren Zustand waren. Dies stellt jedoch häufig ein Problem in Lebensqualitätsstudien dar, das sich als prekär erweist, da insbesondere die fehlenden Daten der gesundheitlich eingeschränkteren Patienten von großer Wichtigkeit sind (Stephens 2004). Von einer *imputation* oder Schätzung der fehlenden Daten wurde in der vorliegenden Arbeit abgesehen, da es sich nicht um einzelne fehlende Fragebogenitems handelte, sondern die Fragebögen gänzlich fehlten. Abgesehen davon erschien es auch wenig sinnvoll, den wenigen verstorbenen Patienten den niedrigsten Score auf der Skala des SF-36 zuzuordnen, da der Tod eines Patienten nicht zwangsläufig mit schlechterer Lebensqualität einhergeht, besonders dann, wenn der Tod plötzlich eintritt (Al-Kaade und Hauptman 2001). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass tendenziell die Möglichkeit einer Verzerrung der Resultate besteht, sodass nicht von einer Generalisierbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden kann. Nichtsdestoweniger sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass die Gruppe der *Responder* 855 Teilnehmer umfasst und damit noch eine annähernd hinreichend große Stichprobe aus der Gesamtbevölkerung abbildet. Methodisch sei an dieser Stelle noch angemerkt, dass als Instrument zur Erfassung der Lebensqualität der *SF-36 Health Survey* verwendet wurde. Dieser ist für das hier untersuchte Kollektiv am besten geeignet, da er sich durch seine Anwendbarkeit auf eine breite und nicht-

vorselektierte Studienpopulation auszeichnet (Bullinger und Kirchberger 1998). Darüber hinaus haben ca. ein Zehntel der Teilnehmer aufgrund von Zeitmangel die nur 12 Items umfassende Kurzversion des SF-36 (SF-12) ausgefüllt. Da dies jedoch einen relativ kleinen Anteil der Studienpopulation betrifft, kann davon ausgegangen werden, dass sich daraus wahrscheinlich keine relevanten Verzerrungseffekte ergeben. Außerdem bietet der SF-12 zum Beispiel laut Bullinger und Kirchberger (1998) eine zuverlässige Reproduktion der Varianz der physischen und psychischen Gesundheitsdomänen, wie sie mit dem SF-36 erhoben wird. Alternativ wäre es auch denkbar gewesen, den krankheitsspezifischeren *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* einzusetzen, da ein Teil des untersuchten Kollektivs unter einer manifesten DHF leidet. Da dieser Teil gegenüber denjenigen Patienten, die lediglich Risikofaktoren für eine DHF aufweisen, jedoch sehr gering ist, wurde für die vorliegende Studie die Verwendung des allgemeineren SF-36 für sinnvoller erachtet.

Grundlage weiterer Analysen war die retrospektive Einteilung der erwähnten 855 Teilnehmer in zwei Subgruppen auf Basis der ermittelten Werte für die körperliche Funktionsfähigkeit in der Baseline-Untersuchung. Dabei wurde die Hälfte einer Standardabweichung als *minimal important difference* (MID) festgelegt. Obwohl in der Forschungsliteratur kein einheitliches Verfahren zur Festlegung der MID bei gesundheitsbezogener Lebensqualität existiert (Schünemann und Guyatt 2005), besteht tendenziell ein Konsens darüber, dass sich eine halbe Standardabweichung bei der Interpretation von Veränderungen hinsichtlich der Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen als geeigneter Schwellenwert erwiesen hat (Norman et al. 2003, Sloan und Dueck 2004). In diesem Zusammenhang konnten Hoekstra et al. (2013) in ihrer Studie zur Assoziation von Lebensqualität und Mortalität aufzeigen, dass eine Verschlechterung der physischen Funktion um 10 Punkte, was annähernd einer halben Standardabweichung im vorliegenden Kollektiv entspricht, mit einer acht- bis fünfzehnprozentigen Erhöhung der Mortalität – in Abhängigkeit vom jeweiligen Regressionsmodell – einhergeht.

In der vorliegenden Arbeit resultiert eine Subpopulation mit 137 Teilnehmern, bei der sich die körperliche Funktion um mindestens 12 Punkte auf der Transformationsskala des SF-36 verschlechtert hat. Die zweite Subgruppe beinhaltet 718 Patienten, bei denen sich entweder keine „klinisch relevanten“ Veränderungen, d.h. höchstens Verschlechterungen/Verbesserungen um 11 Punkte im Verlauf bezüglich ihrer physischen Funktionsfähigkeit oder gar Verbesserungen (um mindestens 12 Punkte) ergeben haben. Um nun im Einzelnen evaluieren zu können, ob das Kollektiv der *Responder* ein für die DD ausreichend repräsentatives darstellt, wird dieses im Verlauf des Kapitels mit ähnlichen Kollektiven anderen Studien verglichen.

Während Diast-CHF ein nicht-vorselektiertes Risikokollektiv untersucht, haben Tschöpe et al. (2005) bei der Erforschung der Eignung von NT-proBNP als diagnostisches Mittel zur Detektion einer DD lediglich Patienten mit bereits bekannter DD in ihre Studie eingeschlossen und diese mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Hoekstra et al. (2011) gingen bei der

Auswahl ihrer Teilnehmer sogar noch selektiver vor, indem sie zwei exakt gleich große Kohorten mit demselben Durchschnittsalter und deckungsgleicher Geschlechterverteilung untersuchten. Die eine Gruppe bestand dabei aus Herzinsuffizienz-Patienten mit normaler LVEF, wohingegen sich in der anderen Gruppe ausschließlich Patienten mit reduzierter LVEF befanden. Das erklärte Ziel war der Vergleich der beiden Kohorten in Bezug auf ihre subjektiv wahrgenommene Lebensqualität. Ganz anders gingen beispielsweise Redfield et al. (2004) bei der Rekrutierung ihrer Teilnehmer im Rahmen ihrer Studie zur Verwendbarkeit von BNP als Biomarker für eine präklinische DD oder SD vor. Sie wählten ihre Studienpopulation zufällig aus dem *Rochester Epidemiology Project* aus, einer Kartei, die der Erfassung der Inzidenz von Erkrankungen bei Bewohnern des US-amerikanischen Bundesstaates Minnesota dient.

Im Hinblick auf den Anteil von Männern und Frauen im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit kann von einer annähernd gleichen Verteilung gesprochen werden, wobei die weiblichen Patienten mit 52 % und die männlichen mit 48 % vertreten waren. Diese Geschlechterverteilung deckt sich mit dem von Redfield et al. (2004) untersuchten Kollektiv, das insgesamt 2042 Patienten umfasste. Auch in der von Badano et al. (2004) durchgeführten Studie, die sich unter anderem der Untersuchung der Prävalenz von SD und DD im Vergleich und der Beurteilung des klinischen Wertes von echokardiographischen Diagnostikkriterien für die DD widmete, findet sich keine eindeutige Geschlechtspräferenz (48 % weibliche und 52 % männliche Patienten).

Darüber hinaus kann bezüglich des Durchschnittsalters der Gesamtpopulation konstatiert werden, dass die Patienten von Diast-CHF mit einem Mittelwert von 66,2 Jahren deutlich älter sind als das von Tschöpe et al. (2005) untersuchte Kollektiv, das im Durchschnitt ca. 49 Jahre alt war. Dies könnte unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass Tschöpe et al. (2005) kein klares Einschlussalter definiert und somit auch sehr junge Studienteilnehmer zugelassen haben, während für die vorliegende Studie ein Mindestalter von 50 Jahren festgesetzt wurde. Bei Redfield et al. (2004) liegt das durchschnittliche Alter der Studienpopulation mit 62 Jahren deutlich näher an dem von Diast-CHF, wobei sich die hier feststellbare Differenz von rund 4 Jahren vermutlich ebenfalls mit den Rekrutierungskriterien erklären lässt, da das untere Einschlussalter bei Redfield et al. (2004) mit 45 Jahren etwas unter dem von Diast-CHF liegt. Ein wesentlich älteres Kollektiv als die oben vorgestellten haben beispielsweise Ohno et al. in ihrer 2008 veröffentlichten Studie zum Einfluss von DD und SD auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Hier lag das Durchschnittsalter der diastolischen Dysfunktionskohorte bei 72,6 Jahren. Entscheidend ist hierbei jedoch, dass die von Ohno et al. (2008) festgelegte untere Altersgrenze von 60 Jahren erkennbar über der von Diast-CHF liegt. Auch hinsichtlich des BMI lassen sich Unterschiede zwischen den verschiedenen Studien feststellen. So haben die Studienteilnehmer von Redfield et al. (2004) mit einem durchschnittlichen Wert von 28,4 kg/m² einen der vorliegenden Studie ähnlichen Body Mass Index, welcher bei 28,9 kg/m² liegt.

Die Patienten von Tschöpe et al. (2005) weisen mit einem mittleren BMI von 26,1 kg/m² wesentlich niedrigere Werte auf. Ein erklärender Faktor könnte bei Tschöpe et al. (2005) die Tatsache sein, dass sie neben Teilnehmern mit DD ebenfalls gesunde Kontrollpatienten mit normaler diastolischer Funktion einschlossen, die in deutlich geringerem Maße kardiovaskulären Risikofaktoren ausgesetzt waren und demzufolge auch niedrigere BMI-Werte besaßen.

Neben den bereits beschriebenen demographischen Daten und den BMI-Werten wurden im Rahmen dieser Arbeit zudem die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sowie die Herzfrequenz des Patientenkollektivs bestimmt. Demnach wiesen die Studienteilnehmer von Diast-CHF die folgenden mittleren Werte auf: Einen systolischen Blutdruck von 149 mmHg, einen diastolischen Blutdruck von 84,2 mmHg und eine Herzfrequenz von 70,1 Schlägen pro Minute. Tschöpe et al. (2005) ermittelten lediglich den mittleren arteriellen Druck (MAP) ihres Kollektivs, sodass hier keine sinnvollen Vergleiche gezogen werden können. Hinsichtlich der Herzfrequenz ist ihre Population mit einem durchschnittlichen Wert von 71/min der von Diast-CHF sehr ähnlich. Redfield et al. (2004) machen in diesem Kontext weder Angaben zu den Blutdruckwerten noch zu der Herzfrequenz ihrer Patienten. Ohno et al. (2008) haben diesbezüglich lediglich die entsprechenden Blutdruckwerte ermittelt und angegeben. Ihre Teilnehmer im diastolischen Dysfunktionskollektiv hatten einen durchschnittlichen systolischen Blutdruck von 134,4 mmHg sowie einen diastolischen Blutdruck von 74,8 mmHg. Zur Erklärung sei erwähnt, dass der Anteil der Hypertoniker bei Diast-CHF mit 86,7 % mehr als doppelt so hoch als bei Ohno et al. (2008) war, in deren Patientenkollektiv 40,9 % an Bluthochdruck leiden.

Ferner wurden die entsprechenden Risikofaktoren der Studienpopulation erhoben. Dabei fällt auf, dass die arterielle Hypertonie bei Diast-CHF am häufigsten vertreten war (86,7 %). Des Weiteren litten 46 % an Hyperlipidämie und 26,7 % an Diabetes mellitus. Im Gesamtkollektiv von Tschöpe et al. (2005) waren deutlich seltener Hypertoniker vertreten (37 %). Und auch in der Dysfunktionskohorte war der Anteil mit 43 % nur wenig höher. In Bezug auf den Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus zeigt sich ein ähnliches Bild, da lediglich 9 % in der Gesamtpopulation und 13 % in der Gruppe der DD an dieser Krankheit litten. Dies ist wahrscheinlich auf das Durchschnittsalter zurückführbar, welches bei Tschöpe et al. (2005), wie oben bereits erläutert, um etwa 17 Jahre niedriger ist. Im Hinblick auf den Risikofaktor Hyperlipidämie sind beide Kollektive miteinander vergleichbar, wobei der Anteil bei Tschöpe et al. (2005) mit 41 % im Gesamtkollektiv etwas niedriger ist. Bei Redfield et al. (2004) gibt es trotz des vergleichbaren Alters ebenfalls geringere Fallzahlen für Hypertonie (29,5 %) und Diabetes mellitus (7,5 %) als in dieser Arbeit. Angaben über die Prävalenz von Dyslipidämie werden nicht gemacht. Die hier ersichtlichen Unterschiede lassen sich vermutlich mit der Art der Rekrutierung erklären. Während das Vorliegen mindestens eines Risikofaktors die Voraussetzung für den Einschluss in die vorliegende Studie bildete, wählten Redfield et al. (2004) ihre Patienten zufällig aus einem Krankenregister aus. Davon abgesehen stellten Redfield et al. (2004) zudem ein sepa-

rates Hochrisikokollektiv auf, in dem Patienten ≥ 65 Jahre mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung erfasst wurden. Die hier anzutreffende Gruppe an Hypertonikern und Diabetikern ist mit 78,9 % beziehungsweise 14,2 % dementsprechend höher und eher mit dem von Diast-CHF vergleichbar. In der Dysfunktionskohorte von Badano et al. (2004) ist der Anteil an Patienten mit einem Hypertonus (76 %) ebenfalls höher als bei Tschöpe et al. (2005) oder Redfield et al. (2004) im Gesamtkollektiv. Außerdem finden sich mit 31 % wesentlich mehr Diabetiker, was eine bessere Vergleichbarkeit mit der Studienpopulation von Diast-CHF nahelegt.

Zum Zwecke der Analyse der physischen Fitness des Patientenkollektivs wurde in der vorliegenden Studie der 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. Der durchschnittlich zurückgelegte Weg der Gesamtpopulation lag hier bei 518,3 m in 6 Minuten. Paulus et al. (2007) konstatieren in diesem Zusammenhang, dass eine zurückgelegte Strecke von < 300 m bei Patienten mit Herzinsuffizienz auf eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit hinweise. Es fällt folglich auf, dass der bei Diast-CHF durchschnittlich erzielte Wert mehr als 200 m über dem von Paulus et al. (2007) postulierten Grenzwert liegt. Dies lässt sich vermutlich damit begründen, dass in der vorliegenden Studie neben DHF-Patienten auch Teilnehmer eingeschlossen wurden, bei denen lediglich ein Risikofaktor für eine DD vorlag. Letztere zeigen noch keine Symptome für eine DHF wie Dyspnoe und haben dementsprechend auch ein besseres physisches Leistungspotenzial als bereits erkrankte Patienten. Da sich die Arbeiten von Tschöpe et al. (2005) und Redfield et al. (2004) unter anderem mit der Diagnostik der DD beziehungsweise der DD und der SD mittels der Bestimmung von NT-proBNP auseinandersetzen, haben beide im Rahmen ihrer Studien keinen derartigen Test durchgeführt. Obwohl Hoekstra et al. (2011), Ohno et al. (2008) sowie Badano et al. (2004) allesamt die Untersuchung von Lebensqualität als einen ihrer Endpunkte definieren und hierbei unter anderem die körperliche Fitness von Bedeutung ist, findet auch bei ihnen der 6-Minuten-Gehtest keine Anwendung. Juenger et al. (2002) befassten sich in ihrer Studie mit der Untersuchung von Lebensqualität bei 205 Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen wie chronische Hepatitis C. Darüber hinaus erforschten sie den Zusammenhang von Lebensqualität und relevanten somatischen Variablen (z. B. NYHA-Klasse). Auch den 6-Minuten-Gehtest führten sie durch. Dabei ergab sich, dass das Herzinsuffizienzkollektiv eine durchschnittliche Wegstrecke von 470 m zurücklegte. Allerdings wurden ausschließlich Patienten mit einer LVEF $< 45\%$ eingeschlossen, sodass sich ein Vergleich mit Diast-CHF schwierig gestaltet, da hier ausschließlich Teilnehmer mit DD (LVEF $\geq 50\%$) betrachtet wurden.

Aus der oben erwähnten Tatsache, dass sich das dieser Arbeit zugrundeliegende Kollektiv nicht nur aus Patienten mit einer manifesten DHF, sondern auch aus Teilnehmern mit mindestens einem Risikofaktor für eine DD zusammensetzt, ergibt sich zudem, dass in diesem Kollektiv wesentlich seltener und weniger gravierende Symptome der DHF beobachtet werden

konnten als in Studienpopulationen, die ausschließlich Patienten mit einer klinischen DHF untersuchten. Während Orthopnoe (3,3 %), paroxysmale nächtliche Dyspnoe (3,4 %) sowie Ruhedyspnoe (2,2 %) bei den Patienten von Diast-CHF nur vereinzelt auftraten, stellten sie zum Beispiel bei Lewis et al. (2007) einen großen Teil der Symptome dar. Lewis et al. (2007) widmeten sich in ihrer Studie der Erforschung von Lebensqualität bei Patienten mit manifester DHF und SHF sowie der Detektion von Faktoren, die mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert sind. 70,2 % ihrer Teilnehmer litten an Ödemen, 67,2 % an Orthopnoe, 54,2 % an paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe und 52,2 % an Ruhedyspnoe. Die häufigsten Symptome bei Diast-CHF waren hingegen Nykturie (58,2 %), Belastungsdyspnoe (26,1 %) sowie Müdigkeit beziehungsweise Leistungsschwäche (20,4 %).

Im Hinblick auf die Medikation fällt auf, dass Diuretika mit 58,2 % im vorliegenden Patientenkollektiv die am häufigsten verordnete Substanzgruppe mit kardiovaskulärer Indikation darstellt. Diese sind weiter aufgegliedert in Thiazide (42,1 %), Schleifendiuretika (10,3 %) sowie andere Diuretika (5,8 %). Am zweit- beziehungsweise dritthäufigsten fanden sich Betablocker (47 %) und ACE-Hemmer (40,6 %) in der Vormedikation der Studienteilnehmer. Bei dem Kollektiv von Redfield et al. (2004) zeigt sich ein etwas anderes Bild. In der Gesamtpopulation nahmen lediglich 17 % Diuretika, 14,5 % Betablocker und 9 % ACE-Hemmer. Der Grund dafür ist vermutlich in der Art der Rekrutierung zu finden. Redfield et al. (2004) wählten ihre Teilnehmer zufällig aus einem Krankenregister aus, das nicht nur kardiovaskuläre Erkrankungen erfasst. Betrachtet man hingegen ihr Hochrisikokollektiv, welches nur Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung umfasst, findet man wesentlich höhere Anteile der oben erwähnten Substanzen. Diuretika wurden hier 42,5 %, Betablocker 37,4 % und ACE-Hemmer 22,7 % der eingeschlossenen Teilnehmer verordnet.

Bezüglich der echokardiographischen Einteilung der Studienpopulation lässt sich für Diast-CHF feststellen, dass der größte Anteil der erfassten Patienten (61,9 %) eine DD Grad I hat. Ferner haben 15,2 % der Teilnehmer eine normale diastolische Funktion, weitere 15,1 % weisen eine DD Grad II auf und weniger als 1 % der Patienten können den Graden III und IV zugeordnet werden. Der Vergleich der echokardiographischen Klassifikation zwischen den Studien gestaltet sich aufgrund der unterschiedlichen Diagnostikschemata schwierig. Das in dieser Arbeit zugrunde gelegte Schema zur Einteilung der DD wurde eigens für Diast-CHF entwickelt. Die Zuweisung der verschiedenen Grade der DD erfolgte hierbei auf Basis der Ermittlung folgender Werte: E/A-, E/e'- und S/D-Verhältnis sowie E/A-Verhältnis unter Valsalva-Manöver. Tschöpe et al. (2005) legen zwar ähnliche Einteilungskriterien bezüglich des E/A- und S/D-Verhältnisses zugrunde, werten jedoch anstelle des E/e'- das E'/A'-Verhältnis aus. Darüber hinaus beziehen sie unter anderem noch die Dezelerationszeit (DT) in ihre Diagnostik ein. Demzufolge erscheint es sinnvoller, einzelne echokardiographische Parameter und nicht die Verteilung der Stadien der DD miteinander zu vergleichen. Die durchschnittliche LVEF bei

Diast-CHF beträgt 61,6 %, wobei an dieser Stelle nochmals erwähnt sei, dass eine LVEF $\geq 50\%$ bereits ein Einschlusskriterium für das untersuchte Kollektiv darstellte. Dies traf ebenfalls auf die Studienpopulationen von Tschöpe et al. (2005) und Ohno et al. (2008) zu. Hier waren die jeweiligen Werte für die LVEF in den Dysfunktionskollektiven mit 68 % beziehungsweise 68,5 % nur etwas höher als bei der vorliegenden Studie. Der bei Diast-CHF gemessene LVMI von $115,8 \text{ g/m}^2$ ist mit dem von Tschöpe et al. (2005) vergleichbar, der 114 g/m^2 betrug. Bei Ohno et al. (2008) ist dieser mit $122,9 \text{ g/m}^2$ etwas höher. Die entsprechenden Werte für den erfassten LAVI betragen bei Diast-CHF $24,3 \text{ ml/m}^2$ und bei Tschöpe et al. (2005) 21 ml/m^2 und sind somit annähernd vergleichbar. Ohno et al. (2008) machen diesbezüglich keine Angaben. Der ermittelte LVEDD lag in der vorliegenden Studie bei $48,8 \text{ mm}$. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei Ohno et al. (2008). Der durchschnittliche LVEDD betrug hier $49,3 \text{ mm}$. Auch bei Tschöpe et al. (2005) findet sich ein etwas größerer aber dennoch vergleichbarer LVEDD von 51 mm . Das E/A-Verhältnis von $0,9$ in der vorzustellenden Arbeit stimmt gänzlich mit dem von Tschöpe et al. (2005) überein. Bei Ohno et al. (2008) liegt es mit $1,3$ etwas höher. Auch in Bezug auf das S/D-Verhältnis lassen sich bei Diast-CHF ($1,46$) und Tschöpe et al. (2005) ($1,3$) Ähnlichkeiten feststellen. Ohno et al. (2008) machen in dieser Hinsicht keine genauen Angaben. Es wird lediglich bemerkt, dass in 53% der Fälle $S/D < 1$ ist. Der Durchschnittswert von E/e' , der bei Diast-CHF 10 betrug, wurde weder von Tschöpe et al. (2005) noch von Ohno et al. (2008) erhoben. Bei AlJaroudi et al. (2012), die den Einfluss der Progression von DD auf die Mortalität bei Patienten mit normaler LVEF untersucht haben, findet sich mit einem E/e' -Verhältnis von $8,8$ ein ähnlicher, etwas niedrigerer Wert.

Wie oben bereits erwähnt, wurde im Rahmen der vorzustellenden Arbeit die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des SF-36-Fragebogens erhoben. Hierbei hat sich herauskristallisiert, dass sich die durchschnittlichen Werte für die physische Funktionsfähigkeit sowie jene, die das psychische Wohlbefinden repräsentieren, nahezu mit den Daten aus dem Bundes-Gesundheitssurvey aus dem Jahre 1998 decken (Ellert und Bellach 1999). Die Patienten in Diast-CHF haben ihre körperliche Funktionsfähigkeit im Mittel mit $75,8$ und ihr psychisches Wohlbefinden mit $72,3$ von 100 Punkten bewertet. In der altersgleichen Normstichprobe des Gesundheitssurvey ergab sich für die physische Funktion ein durchschnittlicher Wert von ebenfalls $75,8$ und für das psychische Wohlbefinden ein Wert von $73,2$ (Ellert und Bellach 1999). Bei Hoekstra et al. (2011) finden sich im diastolischen Dysfunktionskollektiv mit 66 beziehungsweise 70 von 100 Punkten zwar ähnliche Werte für das psychische Wohlbefinden, jedoch wesentlich niedrigere Werte für die körperliche Funktionsfähigkeit. Die Einschätzung seitens der Studienteilnehmer lag hier bei 35 beziehungsweise 43 von 100 Punkten. Der jeweils erste Wert bezieht sich hierbei auf die Baseline-Untersuchung, die am Ende der Hospitalisierung stattfand, wohingegen der zweite Wert der Follow-up-Messung entstammt, welche einen Monat nach Verlassen des Krankenhauses durchgeführt wurde. In der Hospitalisierung

liegt vermutlich auch der Grund für den eklatanten Unterschied in der physischen Funktion. Während Hoekstra et al. (2011) ausschließlich Patienten aus 17 niederländischen Krankenhäusern rekrutierten, die eine manifeste Herzinsuffizienz hatten, wurden in Diast-CHF auch Teilnehmer eingeschlossen, die lediglich Risikofaktoren für eine DD hatten und noch keine Symptome zeigten. Dies spiegelte sich auch in den Symptomen wider, da gravierende Formen der Dyspnoe wie Orthopnoe oder Ruhedyspnoe nur selten vorkamen. Somit erscheint es schlüssig, dass das vorliegende Kollektiv seine körperliche Funktionsfähigkeit subjektiv besser einschätzt als das Kollektiv von Hoekstra et al. (2011), das sich zur Zeit der Messung im Krankenhaus befand beziehungsweise erst seit kurzem entlassen worden ist. Allein das Bewusstsein über die Tatsache, dass man sich aufgrund einer Erkrankung in stationärer Behandlung befindet, kann einen großen Einfluss auf die subjektiv eingeschätzte Lebensqualität haben. Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass sich die vorgestellten Studien teilweise sowohl in ihrer Fragestellung als auch in der Art der Rekrutierung ihrer Patienten unterscheiden. Nichtsdestotrotz konnten neben Divergenzen auch zahlreiche Gemeinsamkeiten herausgearbeitet werden. Es wurde beispielsweise festgestellt, dass sich in keiner der Studien eine eindeutige Geschlechtspräferenz findet. Außerdem fanden sich bei Redfield et al. (2004) mit Diast-CHF vergleichbare BMI-Werte. Ferner wies die Arbeit von Badano et al. (2004) ähnlich hohe Anteile an Hypertonikern und Diabetikern wie die vorliegende Studie auf. Schließlich konnten zudem wesentliche Übereinstimmungen zwischen Diast-CHF und den Kollektiven von Tschöpe et al. (2005) und Ohno et al. (2008) hinsichtlich der erhobenen echokardiographischen Parameter herausgestellt werden. Insgesamt kann somit festgehalten werden, dass es sich beim vorliegenden Patientenkollektiv um ein für die DD repräsentatives handelt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse der Korrelations- und Regressionsanalysen

4.2.1 Diskussion der Ergebnisse der bi- und multivariaten Analysen – Einführung

In den folgenden Unterkapiteln sollen nun die einzelnen Ergebnisse der bi- und multivariaten Analysen diskutiert werden. Um zu zeigen, dass die signifikanten Parameter der Korrelationsanalysen auch unabhängige Einflussgrößen hinsichtlich der untersuchten abhängigen Variablen sind, wurden drei multivariate Regressionsanalysen gerechnet.

Die Ergebnisse dieser Analysen sollen ferner im Rahmen eines Vergleichs mit den Resultaten anderer thematisch relevanter Publikationen evaluiert werden. Hierbei sei angemerkt, dass es nach bestem Wissen des Verfassers keine direkt vergleichbare Studie gibt, die die Assoziation neurohumoraler Aktivierung mit dem Ein-Jahres-Verlauf der körperlichen Funktion in dem bereits beschriebenen Risikokollektiv untersucht hat. Diese Tatsache ist einerseits positiv zu bewerten, da mithilfe der vorliegenden Arbeit neue Erkenntnisse in diesem noch unerforschten Bereich gewonnen werden, die wiederum Anlass zu weitergehender Forschung geben können. Andererseits erwächst hieraus die Schwierigkeit eines Vergleichs mit anderen Untersuchungen.

4.2.2 Diskussion der Ergebnisse der bi- und multivariaten Analysen zwischen einer Veränderung der körperlichen Funktion und klinisch-somatischen Parametern

Die Ergebnisse der bi- und multivariaten Analysen haben ergeben, dass ein höheres Alter mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion im Ein-Jahres-Verlauf assoziiert ist (vgl. Tabellen 10, 12 und 14). Diese Assoziation besteht auch unabhängig von anderen Einflussgrößen (BMI, E/e', Framingham-Summe, Geschlecht, Neurohormone). Die jeweiligen Regressionsmodelle besitzen eine zu vernachlässigende Erklärungskraft (lineare Regression: 4,7 % und logistische Regression: ca. 10 %).

Eine ähnlich geringe Erklärungskraft (5,3 %) wies das Modell 1 von Scherer et al. (2013) auf, in welchem gar eine weitaus größere Anzahl unabhängiger Variablen einbezogen wurde. Ziel der Studie war es, Prädiktoren zu ermitteln, die zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führen. Hierzu analysierte man klinische und psychosoziale Parameter aus der Baseline-Untersuchung und deren Veränderung im Verlauf. Es handelt sich um eine multizentrische prospektive randomisierte Doppelblindstudie, bei der die eine Gruppe Bisoprolol und die andere Carvedilol (im Sinne eines *Head-to-Head*-Vergleichs) bekam. Die Follow-up Untersuchung fand nach 10 Wochen statt. Eine Verbesserung der Lebensqualität im Verlauf, gemessen mit dem SF-36-Fragebogen, ging mit folgenden Baseline-Variablen ein-

her: Mit einem geringeren Alter ($p=0,044$ und $\beta=-0,071$), einem besseren Ergebnis im 6-Minuten-Gehtest, einem niedrigeren Score auf der NYHA-Skala, dem Fehlen einer COPD oder KHK sowie mit einer geringeren Einnahme antidepressiver Medikamente. In einem zweiten Modell nahm man nun die physische Lebensqualität sowie Depression aus der Baseline-Untersuchung hinzu. Die Erklärungskraft konnte so um 20 % gesteigert werden. Daraus könnte man für die vorliegende Arbeit schließen, dass in der linearen Regression mutmaßlich Variablen fehlen, die zu einer Erhöhung der Erklärungskraft hätten beitragen können.

Hinsichtlich des Zusammenhangs von Alter und körperlicher Funktion haben die bisherigen Forschungsarbeiten zu Herzinsuffizienz weitestgehend divergente Ergebnisse hervorgebracht. Während Gott et al. (2006), ähnlich wie Diast-CHF, festgestellt haben, dass ein höheres Alter mit einer verminderten physischen Lebensqualität einhergeht, trifft dies für Hou et al. (2004) nicht zu. Ein Grund hierfür könnte in der Stichprobengröße liegen, die bei Hou et al. (2004) mit einer Gesamtanzahl von 165 Patienten gegenüber 542 Patienten bei Gott et al. (2006) vergleichsweise gering ausfällt, sodass statistisch signifikante Unterschiede eventuell nicht aufgedeckt werden konnten. Außerdem unterscheiden sich die beiden Studienpopulationen auch qualitativ voneinander. Die von Hou et al. (2004) rekrutierten Patienten waren im Durchschnitt lediglich 57,6 Jahre alt. Die hiermit eventuell einhergehende *Selection bias* könnte möglicherweise dazu geführt haben, dass sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Alter und physischer Lebensqualität ergeben haben, da ältere Patienten mit potentiell schlechterer Lebensqualität hier unterrepräsentiert waren. Der Altersdurchschnitt des Kollektivs von Gott et al. (2006) fiel dagegen deutlich höher aus, da sie von vorn herein Probanden unter 60 Jahren aus ihrer Studie ausschlossen. So waren ca. 80 % ihrer Patienten 70 Jahre oder älter. Abgesehen davon verwendeten Hou et al. (2004) zur Erfassung der Lebensqualität ihres Patientenkollektivs den *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* sowie den *Chronic Heart Failure Questionnaire*, wohingegen Gott et al. (2006) in ihrer Untersuchung, ebenso wie Diast-CHF, mit dem SF-36-Fragebogen arbeiteten. Auch diese Tatsache kann zu abweichenden Ergebnissen geführt haben. Unterschiede in den Studienpopulationen, der Schwere der Erkrankung, der Komorbiditäten, des sozialen Supports und der Sensitivität des Fragebogens im Hinblick auf den Veränderungen der Lebensqualität im Verlauf, tragen überdies zu inkongruenten Ergebnissen bei (Franzen et al. 2007, Hou et al. 2004).

In Bezug auf den Zusammenhang zwischen BMI und körperlicher Funktion lässt sich für die vorliegende Studie feststellen, dass ein höherer BMI mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion im Ein-Jahres-Verlauf assoziiert ist (vgl. Tabellen 10, 12 und 14). Diese Assoziation besteht auch unabhängig von anderen Einflussgrößen (Alter, E/e', Framingham-Summe, Geschlecht, Neurohormone). Die jeweiligen Regressionsmodelle besitzen eine geringe Erklärungskraft (lineare Regression: 4,7 % und logistische Regression: ca. 10 %).

In diesem Kontext haben zum Beispiel Müller-Nordhorn et al. (2014) in ihrer Studie mit Diast-

CHF vergleichbare Ergebnisse hervorgebracht. So fanden sie mittels Regressionsanalysen heraus, dass ein höherer Baseline-BMI bei Patienten mit Hypercholesterinämie und hohem kardiovaskulären Risiko mit einer geringeren physischen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-12, einhergeht ($\beta = -0,36$; $p < 0,001$). Dieser Effekt bleibt auch unter Aufnahme weiterer Variablen wie Alter, Geschlecht, Bildungsstatus, Diagnose von Diabetes oder Hypertonie und Schlaganfall in der Vergangenheit etc. stabil. Darüber hinaus traf diese umgekehrte Assoziation ebenfalls für die Verlaufsbeobachtung zu, das heißt, dass eine Erhöhung des BMI mit einer Verminderung der physischen Lebensqualität einhergeht ($\beta = -0,09$; $p = 0,004$). Dies gilt allerdings nur für Frauen und adipöse Patienten. Ähnliche Ergebnisse lieferte die im Jahr 2012 von Cameron et al. veröffentlichte Studie. Anhand einer großen Stichprobe der australischen Bevölkerung wurde die Assoziation des BMIs mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Es konnte sogar eine bidirektionale Beziehung nachgewiesen werden. Ein erhöhter Baseline-BMI war unter anderem mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36) assoziiert. Auf der anderen Seite war die Lebensqualität ein Prädiktor für eine Gewichtszunahme innerhalb von fünf Jahren (Cameron et al. 2012).

Die in der vorliegenden Untersuchung festgestellte signifikante Korrelation des 6-Minuten-Gehtests mit einer Veränderung der körperlichen Funktion erscheint plausibel, da dieser Test ein objektives Maß für die physische Funktion ist. Dies konnten auch Juenger et al. (2002) in ihrer Studie zum Vergleich der Lebensqualität von Herzinsuffizienz-Patienten mit der von Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen sowie der Normbevölkerung bestätigen.

4.2.3 Diskussion der Ergebnisse der bi- und multivariaten Analysen zwischen einer Veränderung der körperlichen Funktion und echokardiographischen Parametern

Aus den bi- und multivariaten Analysen ergibt sich, dass keiner der Echo-Parameter unabhängig von anderen Einflussgrößen mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion im Ein-Jahres-Verlauf assoziiert ist (vgl. Tabellen 12, 13 und 14).

Dem Verfasser sind keine Studien bekannt, die den Einfluss aller in der vorliegenden Arbeit betrachteten echokardiographischen Parameter auf die körperliche Funktion im Verlauf untersucht haben. Einige Forscher wie Juenger et al. (2002) oder Lewis et al. (2007) haben lediglich herausfinden können, dass die LVEF im Querschnitt, die bei Diast-CHF aufgrund fehlender statistischer Signifikanz im t-Test kein Teil der bi- und multivariaten Analysen war, keine signifikante Determinante von physischer Lebensqualität war. Darüber hinaus ergaben die Studien von Ohno et al. (2008) und Edelmann et al. (2013), dass eine medikamentöse Verbesserung der echokardiographischen Parameter im Verlauf nicht unmittelbar mit einer Verbesserung der physischen Lebensqualität bzw. der körperlichen Funktion einhergeht. Bei Ohno et al. (2008) galt dies sogar für Patienten, bei denen keine Anzeichen mehr für eine DD im Echo nachge-

wiesen werden konnten. Daraus könnte möglicherweise indirekt geschlossen werden, dass es keine Assoziation zwischen Echo-Werten und körperlicher Funktion gibt. Ob diese fehlende Assoziation auch auf lange Sicht beobachtbar ist, könnte Teil zukünftiger Untersuchungen sein.

4.2.4 *Diskussion der Ergebnisse der bi- und multivariaten Analysen zwischen einer Veränderung der körperlichen Funktion und der neurohumoralen Aktivierung*

Aus den im Rahmen dieser Dissertationsschrift vorgenommenen bi- und multivariaten Berechnungen geht hervor, dass die Neurohormone mit dem Ein-Jahres-Verlauf der körperlichen Funktion assoziiert sind (vgl. Tabellen 9, 12 und 14). Unabhängig von anderen Einflussgrößen wie Alter, BMI, E/é und Framingham-Summe, scheint insbesondere eine Erhöhung des MR-proADM mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit assoziiert zu sein (vgl. Tabellen 12 und 14). Auch die Aufnahme des Geschlechts verhinderte diese erhobene Assoziation nicht (aus methodischen Gründen wurde darauf verzichtet, die Variable Geschlecht in die Tabellen 12 und 14 aufzunehmen). Die Erklärungskraft der jeweiligen Regressionsmodelle (lineare Regression: 4,7 % und logistische Regression: ca. 10 %) ist insgesamt eher als schwach einzustufen.

Ein möglicher Grund für die geringe Erklärungskraft in den Regressionsanalysen der vorliegenden Studie könnte sein, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein sehr komplexes und multifaktorielles Konzept ist. Dies postulieren unter anderem Wilson und Cleary (1995), indem sie zum Zwecke des Aufzeigens der Vielschichtigkeit von Lebensqualität ein Modell konzipiert haben, das sich nicht auf die physische Dimension allein beschränkt. Es spielen zum Beispiel auch motivationale, soziale und psychologische Faktoren eine Rolle, die auch untereinander und mit anderen Variablen in Wechselbeziehung treten können. Ähnlich wie Wilson und Cleary (1995) kommt auch Herrmann-Lingen (2011) zu dem Schluss, dass Herzinsuffizienz-Patienten nicht nur unter körperlichen Einschränkungen leiden, sondern vielmehr auch psychosoziale Faktoren, im Sinne eines Wechselspiels, ihr Wohlbefinden beeinflussen. Dazu zählen zum Beispiel auch Depressionen, wie Dekker et al. (2011) herausstellen. In ihrer Längsschnittstudie zum Verlauf der Symptomatik von Depressionen als Prädiktor von Lebensqualitätsveränderung, gemessen mit dem *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*, zeigte sich unter anderem, dass Patienten mit persistierenden Depressionen oder neu entwickelter Depressionssymptomatik nach einem Jahr eine schlechtere Lebensqualität aufwiesen. Die Entwicklung der Depressionssymptomatik über ein Jahr erklärte dabei fast 40 % der Varianz der Veränderung der Lebensqualität. Herrmann-Lingen (2011) zeigte in diesem Zusammenhang zudem auf, dass Patienten mit Herzinsuffizienz und Depressionen eine schlechtere körperliche Funktion als Patienten ohne zusätzliche Depressionen haben.

In der vorliegenden Arbeit wurden mit den statistisch signifikanten Variablen aus den bivariaten Analysen hingegen nur wenige unabhängige Variablen betrachtet, sodass vermutlich weitere die Varianz erklärende Faktoren fehlen. Möglichweise hätte die Aufnahme weiterer subjektiver Determinanten von Lebensqualität, wie beispielsweise die im Rahmen der Untersuchung von Janz et al. (2001) herausgearbeiteten Faktoren (z. B. Baseline-LQ, Zufriedenheit mit sozialen oder mentalen Aktivitäten, Depressionen), die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie erhöht. Diese Vermutung könnte durch die Ergebnisse von Scherer et al. (2013) untermauert werden. So konnten die Autoren in diesem Zusammenhang aufzeigen, dass die Hinzunahme des physischen Lebensqualitäts- sowie des Depressions-Scores aus der Baseline-Untersuchung die Erklärungskraft ihres vorherigen Modells (bezüglich der Prädiktoren für einer Verbesserung der physischen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36) um fast 20 % steigerte. In einem dritten Modell kristallisierte sich weiterhin die augenscheinliche Bedeutsamkeit der Depression als Prädiktor für eine Veränderung der physischen Lebensqualität im Verlauf heraus. Die Mutmaßung, dass die Hinzunahme weiterer subjektiver Faktoren eventuell mit einer besseren Erklärungskraft einhergeht, korrespondiert auch mit der Schlussfolgerung von Scherer et al. (2007). Derzufolge korrelieren subjektive Variablen aufgrund von „Interkorrelationen“ untereinander meist stärker als mit objektiven Messwerten.

Die Tatsache, dass es sich streng genommen um ein sehr gesundes Kollektiv handelte, hat möglicherweise ebenfalls die Erklärungskraft beeinflusst. Wären mehr gesundheitlich beeinträchtigte Studienteilnehmer eingeschlossen worden (z. B. ab NYHA ≥ 2), wären die potenziellen Faktoren, die mit einer Verschlechterung der physischen Lebensqualität assoziiert sind, eher krankheitsspezifischer gewesen. Diesbezüglich hätte eine andere retrospektive Einteilung der 855 Teilnehmer mit einer deutlich höheren Abweichung als nur einer halben Standardabweichung hinsichtlich der vorgenommenen Klassifikation eventuell robustere Ergebnisse geliefert. Hier wurde jedoch aus Gründen der Stichprobengröße davon abgesehen, da nach Anlegen des Kriteriums von beispielsweise einer ganzen Standardabweichung als MID nur noch eine sehr geringe Anzahl an Patienten zur Analyse bereitstand.

Wie in der Einführung bereits erwähnt wurde, hat der Verfasser keine Kenntnis von Studien, die die Assoziation zwischen all den in Diast-CHF betrachteten Neurohormonen und der körperlichen Funktion im Verlauf untersucht haben. Frühere Querschnittsstudien konnten zeigen, dass die Neurohormone NT-proBNP, MR-proADM und NT-proANP mit einer schlechten physischen Lebensqualität assoziiert sind (Edelmann et al. 2011b, Herrmann-Lingen et al. 2003). Bhardwaj et al. haben in einer 2012 veröffentlichten Studie den Einfluss von (Baseline- und delta-) NT-proBNP auf den Verlauf der Lebensqualität, gemessen mit dem *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*, erforscht. Der Endpunkt ihrer Arbeit war es herauszufinden, inwiefern sich die Lebensqualität von Patienten mit systolischer Dysfunktion, die eine spezielle Therapie mit dem Ziel der Senkung des NT-proBNP-Spiegels erhalten, von denjenigen Pati-

enten unterscheidet, die eine „Standardtherapie“ erhalten. Dabei hat sich herauskristallisiert, dass eine Verbesserung des NT-proBNP-Spiegels mit einer Verbesserung der Lebensqualitätsscores, insbesondere in der physischen Domäne, einhergeht. Darüber hinaus stellten Bhardwaj et al. (2012) fest, dass sich die Lebensqualität von Patienten mit geringerer Senkung des NT-proBNP-Spiegels auch nur geringfügig verbesserte oder gar verschlechterte. Das delta-NTproBNP korrelierte dabei moderat mit dem Delta der erhobenen Lebensqualität ($r=0,234$, $p=0,006$). Hierbei wurde jedoch der Gesamtscore des *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* betrachtet. Insgesamt lässt sich mutmaßlich extrapolieren, dass, ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit, eine Erhöhung des Neurohormonspiegels mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion assoziiert ist.

4.3 Limitierungen

Die vorliegende Arbeit weist eine Reihe von Limitierungen auf, die sich im Wesentlichen auf zwei Aspekte reduzieren lassen. Auf der einen Seite kann nicht von einer unbestrittenen Generalisierbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden. Das liegt zum einen an der oben bereits beschriebenen hohen *Drop-out-Rate* und der ermittelten Unterschiede zwischen *Respondern* und *Non-Respondern*. Zum anderen kann dies auf die Zusammensetzung der Studienpopulation zurückgeführt werden, die vornehmlich aus einem Risikokollektiv und nur zu einem sehr geringen Anteil aus Patienten mit manifester DHF besteht, sodass potentiell stärker beeinträchtigte Teilnehmer eventuell unterrepräsentiert sind. Auf der anderen Seite sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass die statistischen Auswertungen eher weiche Ergebnisse liefern. So ist lediglich von schwachen Assoziationen auszugehen und es bedarf weiterer Forschungsarbeiten, um diese aufgezeigten Tendenzen zu untermauern.

5 Zusammenfassung

Aufgrund der steigenden Prävalenz, auch bedingt durch die demographische Entwicklung, kann auch in Zukunft von einer steigenden Relevanz der HFNEF ausgegangen werden. Die Herzinsuffizienz geht mit einer erheblichen Beeinträchtigung der körperlichen, psychischen und sozialen Lebensqualität einher, was in nahezu allen Subskalen des SF-36 im Vergleich zur Normbevölkerung abgebildet wird (Herrmann-Lingen 2011). Auch die Praxisrelevanz von Lebensqualität wird dadurch verdeutlicht, dass in den Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz (NLVHI) (Bundesärztekammer et al. 2009) die Lebensqualität von Herzinsuffizienz-Patienten sowohl initial als auch im Verlauf erfasst und als

Verlaufsinstrument der Erkrankung genutzt werden sollte.

Im Querschnitt konnten Studien in der Vergangenheit zeigen, dass die neurohumorale Aktivierung mit einer eingeschränkten körperlichen Funktionsfähigkeit als Teilaspekt der Lebensqualität assoziiert ist. Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals umfassend, ob dieser Zusammenhang auch im Verlauf der Erkrankung gegeben ist. Folgende Fragen wurden untersucht:

- 1) Eignen sich Neurohormone als Surrogat-Parameter für eine im Ein-Jahres-Verlauf zu beobachtende Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36)?
- 2) Besteht eine Assoziation zwischen der Änderung der neurohumoralen Aktivierung und dem Langzeit-Verlauf der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36) auch unabhängig von anderen klinisch-somatischen und echokardiographischen Einflussgrößen?

Zur Klärung der Fragen wurden von insgesamt $n=1727$ Patienten der prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie Diast-CHF des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz $n=1542$ Patienten mit erhaltener LV-Funktion ($LVEF > 50\%$), aktuell nicht bestehendem Vorhofflimmern, einem Alter zwischen 50 und 85 Jahren und mit mindestens einem Risikofaktor (z. B. Hypertonus, Diabetes mellitus etc.) für das Auftreten einer DHF oder mit bereits gestellter Diagnose einer Herzinsuffizienz eingeschlossen. Von diesen wurden wiederum die $n=855$ Patienten (*Responder*), von denen Werte verschiedener Neurohormone (NT-proBNP, CT-proAVP, CT-proET1, MR-proANP und MR-proADM) und die physische Funktionsfähigkeit, gemessen mit dem SF-36-Fragebogen, sowohl zur Basis- als auch zur Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr vorlagen, betrachtet. Alle Patienten wurden anhand von SOPs standardisiert und umfassend kardio-vaskulär phänotypisiert. Für die vorliegende Analyse wurden die Patienten mittels einer etablierten Methode (die Hälfte einer Standardabweichung des Wertes für die körperliche Funktionsfähigkeit aus der Baseline-Untersuchung entsprach dabei der *minimal important difference*) in zwei Gruppen dichotomisiert: Eine Gruppe mit „gleichgebliebener“ oder verbesserter physischer Funktion (vgl. 3.1 auf S. 25) und eine mit verschlechterter physischer Funktion (um mindestens eine halbe Standardabweichung) im Verlauf.

Diese beiden Gruppen wurden statistisch in einem ersten Schritt mittels eines t-Tests verglichen, gefolgt von einer bivariaten Korrelationsanalyse nach Spearman bezüglich der Assoziation des Langzeit-Verlaufs der körperlichen Funktionsfähigkeit mit den Biomarkern, klinisch-somatischen Parametern und echokardiographischen Werten aus Baseline und deren Änderung im Verlauf. Die Gewichtung der Zusammenhänge erfolgte in einem letzten Schritt über eine lineare sowie logistische Regressionsanalyse.

Das mittlere Alter des Gesamtkollektivs betrug $66 \pm 7,5$ Jahre. Der häufigste Risikofaktor war ein arterieller Hypertonus (86,7 %). Das häufigste Symptom war eine Nykturie (58,2 %).

In Bezug auf Geschlecht, Alter, erhobene Echo-Parameter, Depression (PHQ-D Summe) sowie die mittels SF-36 ermittelte physische Funktion unterschied sich die Gruppe der *Respon-*

der (n=855) nur geringfügig von der Gruppe der *Non-Responder* (n=687). Größere Divergenzen zeigten sich hingegen bei näherer Betrachtung der vorliegenden Risikofaktoren. Es ergab sich, dass das Kollektiv der *Non-Responder* durchschnittlich weniger häufig Risikofaktoren aufwies. Die psychische Funktion, gemessen mit dem SF-36, hingegen fiel in der *Non-Responder* Gruppe geringer aus. Im 1-Jahres Verlauf der n=855 *Responder* (unterteilt in „Körperliche Funktion gleichgeblieben oder verbessert“ vs. „Körperliche Funktion verschlechtert“) zeigte sich mit Ausnahme des CT-proAVP, dass die Baseline-Werte aller anderen erhobenen Neurohormone signifikant unterschiedlich waren, wobei der Wert in der Gruppe „Körperliche Funktion verschlechtert“ durchgängig höher war. Auch die Korrelationsanalysen nach Spearman zeigten eine Assoziation (Neurohormon-Baseline-Wert korreliert mit Änderung der körperlichen Funktionsfähigkeit: NT-proBNP: $r = -0,077$ $p = 0,031$, MR-proADM: $r = -0,114$ $p = 0,001$, MR-proANP: $r = -0,074$ $p = 0,037$, CTproET1: $r = -0,122$ $p = 0,001$). Korrelierte man dagegen die Änderung der Neurohormone im Verlauf mit der Änderung der physischen Funktion, zeigte sich nur für das MR-proADM eine nennenswerte signifikante Assoziation (Δ MR-proADM: $r = -0,148$ $p = < 0,001$). Nach Adjustierung bekannter Einflussfaktoren waren in der logistischen Regression alle Neurohormone signifikant mit der vorgenommenen Gruppeneinteilung assoziiert, wobei das MR-proADM die stärkste Assoziation aufwies ($\text{Exp}(\beta) = \sim 7,7$; $p = 0,030$). In der linearen Regression war nur das delta-MR-proADM mit dem Langzeit-Verlauf assoziiert. Im Gegensatz dazu zeigten echokardiographische Parameter zur Charakterisierung einer diastolischen Funktion keine signifikante Assoziation zum Ein-Jahres-Verlauf der körperlichen Funktion.

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift zeigen eine Assoziation der neurohumoralen Aktivierung, insbesondere des MR-pro-ADM, mit dem Ein-Jahres-Verlauf der körperlichen Funktionsfähigkeit. Aufgrund der geringen Korrelationskoeffizienten in den bivariaten Berechnungen und der niedrigen Erklärungskraft in den Regressionsanalysen scheinen die Neurohormone allerdings nur bedingt als Surrogat-Parameter für eine Verschlechterung der physischen Lebensqualität im Verlauf geeignet zu sein. Weitere Studien zur Bestätigung der aufgezeigten Ergebnisse bezüglich der Assoziation von Biomarkern und dem Langzeit-Verlauf der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36) sind somit notwendig.

6 Literaturverzeichnis

Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH, McClure CD, Spinale FG, Zile MR (2006): Matrix Metalloproteinases/Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Relationship Between Changes in Proteolytic Determinants of Matrix Composition and Structural, Functional, and Clinical Manifestations of Hypertensive Heart Disease. *Circulation* 113(117), 2089-2096

AlJaroudi W, Alraies MC, Halley C, Rodriguez L, Grimm RA, Thomas JD, Jaber WA (2012): Impact of Progression of Diastolic Dysfunction on Mortality in Patients With Normal Ejection Fraction. *Circulation* 125(6), 782-788

Al-Kaade S, Hauptman PJ (2001): Health-related Quality of Life Measurement in Heart Failure: Challenges for the New Millennium. *J Card Fail* 7(2), 194-201

Angeja BG, Grossman W (2003): Evaluation and Management of Diastolic Heart Failure. *Circulation* 107(5), 659-663

Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J (2005): Obstructive Sleep Apnea Syndrome Affects Left Ventricular Diastolic Function: Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Men. *Circulation* 112(3), 375-383

Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P, Rozbowski P, Miani D, Fresco C, Fioretti PM (2004): Prevalence, Clinical Characteristics, Quality of Life, and Prognosis of Patients with Congestive Heart Failure and Isolated Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Am Soc Echocardiog* 17(3), 253-261

Barton M, Yanagisawa M (2008): Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Can J Physiol Pharmacol* 86(8), 485-498

Bergner M, Bobbit RA, Carter WB, Gilson BS (1981): The Sickness Impact Profile: Development and Final Revision of a Health Status Measure. *Med Care* 19(8), 787-805

Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlstrom U (2004): Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail* 6(4), 453-461

- Bhardwaj A, Rehman SU, Mohammed AA, Gaggin HK, Barajas L, Barajas J, Moore SA, Sullivan D, Januzzi JL (2012): Quality of life and chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: Results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *Am Heart J* 164(5), 793-799
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP (2006): Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N Engl J Med* 355(3), 260-269
- Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM, Guillothe M (1993): Prediction of Mortality and Morbidity With a 6-Minute Walk Test in Patients With Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 270(14), 1702-1707
- Bolignano D, Cabassi A, Fiaccadori E, Ghigo E, Pasquali R, Peracino A, Peri A, Plebani M, Santoro A, Settanni F (2014): Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology. *Clin Chem Lab Med* 52(10), 1447-1456
- Borbely A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JG, Edes I, Stienen GJ, Paulus WJ (2005): Cardiomyocyte Stiffness in Diastolic Heart Failure. *Circulation* 111(6), 774-781
- Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH (1999): Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature: importance for assessing cardiac function in clinical practice. *Clin Sci (Lond)* 97(6), 689-695
- Bullinger M (1995): German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *Soc Sci Med* 41(10), 1359-1366
- Bullinger M (1997): Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit. *Psychother Psych Med* 47, 76-91
- Bullinger M, Kirchberger I: SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand, 1. Auflage; Hogrefe, Göttingen 1998
- Bullinger M, Ravens-Sieberer U, Siegrist J: Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Medizin – eine Einführung; in: Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und -soziologischer Perspektive - Jahrbuch der medizinischen Psychologie, Band 18; hrsg. v. Bullinger M, Ravens-Sieberer U, Siegrist J; Hogrefe, Göttingen 2000, 11-24
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2009): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, zitiert am 14.12.2014. verfügbar unter:

<http://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>

Burnett JC Jr, Kao PC, Hu DC, Hesser DW, Heublein D, Granger JP, Opgenorth TJ, Reeder GS (1986): Atrial Natriuretic Peptide Elevation in Congestive Heart Failure in the Human. *Science* 231(4742), 1145-1147

Caldwell HK, Lee HJ, Macbeth AH, Young WS 3rd (2008): Vasopressin: Behavioral roles of an "original" neuropeptide. *Prog Neurobiol* 84(1), 1-24

Cameron AJ, Magliano DJ, Dunstan DW, Zimmet PZ, Hesketh K, Peeters A, Shaw JE (2012): A bi-directional relationship between obesity and health-related quality of life: evidence from the longitudinal AusDiab study. *Int J Obes (London)* 36(2), 295-303

Campbell DJ (2003): Heart failure: how can we prevent the epidemic? *Med J Aust* 179(8), 422-425

Collinson PO, Barnes SC, Gaze DC, Galasko G, Lahiri A, Senior R (2004): Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys 1010 and 2010 analysers. *Eur J Heart Fail* 6(3), 365-368

Coste J, Quinquis L, Audureau E, Pouchot J (2013): Non-response, incomplete and inconsistent responses to self-administered health-related quality of life measures in the general population: patterns, determinants and impact on the validity of estimates – a population-based study in France using the MOS SF-36. *Health Qual Life Outcomes* 11(44)

Davenport AP (2002): International Union of Pharmacology. XXIX. Update on Endothelin Receptor Nomenclature. *Pharmacol Rev* 54(2), 219-226

de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H (1981): A Rapid and Potent Natriuretic Response to Intravenous Injection of Atrial Myocardial Extract in Rats. *Life Sci.* 28(1), 89-94

Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S (2001): Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J* 142(4), 698-703

Dekker RL, Lennie TA, Albert NM, Rayens MK, Chung ML, Wu JR, Song EK, Moser DK (2011): Depressive Symptom Trajectory Predicts One-Year Health-Related Quality of Life in Patients with Heart Failure. *J Card Fail* 17(9), 755-763

Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K (2004): Regression of Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Compared With Atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Trial. *Circulation* 110(11), 1456-1462

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW (2008): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 29(19), 2388–2442

Edelmann F, Gelbrich G, Düngen H-D, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Lashki DJ, Schwarz S (2011a): Exercise Training Improves Exercise Capacity and Diastolic Function in Patients With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 58(17), 1780-1791

Edelmann F, Stahrenberg R, Polzin F, Kockskämper A, Düngen HD, Duvinage A, Binder L, Kunde J, Scherer M, Gelbrich G (2011b): Impaired physical quality of life in patients with diastolic dysfunction associates more strongly with neurohumoral activation than with echocardiographic parameters: Quality of life in diastolic function. *Am Heart J* 161(4), 797-804

Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, Duvinage A, Stahrenberg R, Durstewitz K, Löffler M (2013): Effect of Spironolacton on Diastolic Dysfunction and Exercise Capacity in Patients with Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Aldo-DHF Randomized Controlled Trial. *JAMA* 309(8), 781-791

Ellert U, Bellach BM (1999): Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey- Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe. *Gesundheitswesen* 61, 184-190

Emori T, Hirata Y, Imai T, Eguchi S, Kanno K and Marumo F (1993): Cellular Mechanism of Natriuretic Peptides-Induced Inhibition of Endothelin-1 Biosynthesis in Rat Endothelial Cells. *Endocrinology* 133(6), 2474-2480

Falcao LM, Pinto F, Ravara L and van Zwieten PA (2004): BNP and ANP as diagnostic and predictive markers in heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 5(3), 121-129

Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, Doring A, Broeckel U, Riegger G, Schunkert H (2003): Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 24(4), 320-328

Franzen K, Saveman BI, Blomqvist K (2007): Predictors for Health Related Quality of Life in Persons 65 Years or Older with Chronic Heart Failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 6(2), 112-120

- Fukuda Y, Hirata Y, Taketani S, Kojima T, Oikawa S, Nakazato H, Kobayashi Y (1989): Endothelin stimulates accumulations of cellular atrial natriuretic peptide and its messenger RNA in rat cardiocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 164(3), 1431-1436
- Gama EF, de Souza RR (2006): Atrial natriuretic peptide (ANP)-granules: ultrastructure, morphology and function. *Afr J Biotechnol* 5(25), 2534-2539
- Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL (1998): New Doppler Echocardiographic Applications for the Study of Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol* 32(4), 865-875
- Gary R, Lee SY (2007): Physical Function and Quality of Life in Older Women With Diastolic Heart Failure: Effects of a Progressive Walking Program on Sleep Patterns. *Prog Cardiovasc Nurs* 22(2), 72-80
- Gary RA, Sueta CA, Dougherty M, Rosenberg B, Cheek D, Preisser J, Neelon V, McMurray R (2004): Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. *Heart Lung* 33(4), 210-218
- Gott M, Barnes S, Parker C, Payne S, Seamark D, Gariballa A, Small N (2006): Predictors of the quality of life of older people with heart failure recruited from primary care. *Age and Ageing* 35(2), 172-177
- Guyatt GH (1993): Measurement of Health-Related Quality of Life in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 22, 185-191
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB (1985): The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 132(8), 919-923
- Hasenfuss G, Pieske B (2002): Calcium Cycling in Congestive Heart Failure. *J Mol Cell Cardiol* 34(8), 951-969
- Herrmann-Lingen C (2011): Psychosomatik der Herzinsuffizienz – Alles nur Depression? *Herz* 36(2), 135-141
- Herrmann-Lingen C, Binder L, Klinge M, Sander J, Schenker W, Beyermann B, von 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(4), 517-522
- Hinson JP, Kapas S, Smith DM (2000): Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptide. *Endocr Rev* 21(2), 138-167
- Hoekstra T, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I

- (2013): Quality of life and survival in patients with heart failure. *Eur Heart Fail* 15(1), 94-102
- Hoekstra T, Lesmann-Leegte I, van Veldhuisen DJ, Sanderman R, Jaarsma T (2011): Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 13(9), 1013-1018
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D (1993): The Epidemiology of Heart Failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 22, 6A-13A
- Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E (2005): Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 94(8), 488-509
- Hou N, Chui MA, Eckert GJ, Oldridge NB, Murray MD, Bennett SJ (2004): Relationship of Age and Sex to Health-Related Quality of Life in Patients With Heart Failure. *Am J Crit Care* 13(2), 153-161
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K (2005): ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 112(12), 154-235
- Hunt SM, Mc Ewen J, Mc Kenna SP, Williams J, Papp E (1981): The Nottingham Health Profile: Subjective Health Status and Medical Consultations. *Soc Sci Med* 15A(3), 221-229
- Ichiki Y, Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Matsuo H, Eto T (1994): Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *FEBS Lett* 338(1), 6-10
- Iglarz M, Schiffrin EL (2003): Role of Endothelin-1 in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 5(2), 144-148
- Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyachi T, Goto K, Masaki T (1989): The human endothelin family: Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(8), 2863-2867
- Irzmanski R, Banach M, Piechota M, Kowalski J, Barylski M, Cierniewski C, Pawlicki L (2007): Atrial and Brain Natriuretic Peptide and Endothelin-1 Concentration in Patients with Idiopathic Arterial Hypertension: The Dependence on the Selected Morphological Parameters. *Clin Exp*

Hypertens 29(3), 149-164

Jaarsma T, Halfens R, Huijjer H, Dracup K, Stappers J, van Ree J (1999): Quality of life in older patients with systolic and diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 1(2) 151-160

Janz NK, Janevic MR, Dodge JA, Fingerlin TE, Schork MA, Mosca LJ, Clark NM (2001): Factors Influencing Quality of Life in Older Women With Heart Disease. *Med Care* 39(6), 588-598

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(3), 235-241

Johnston C (1985): Vasopressin in Circulatory Control and Hypertension. *J Hypertens* 3(6), 557-569

Kähler J, Köster R, Paul M, Hamm CW, Meinertz T (1997): Endotheline bei kardiovaskulären Erkrankungen. *Z Kardiol* 86(6), 406-416

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 Suppl* 230, 177-181

Katz AM, Zile MR (2006): New Molecular Mechanism in Diastolic Heart Failure. *Circulation* 113(16), 1922-1925

Kilian R (1995): Ist Lebensqualität messbar? Probleme der quantitativen und Möglichkeiten der qualitativen Erfassung von Lebensqualität in der Psychiatrie. *Psychiatrische Praxis* 22, 97-101

Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T (1993): Adrenomedullin: A Novel Hypotensive Peptide Isolated From Human Pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 192(2), 553-560

Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ (1991): Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Systolic Function: Failure of the Frank-Starling Mechanism. *J Am Coll Cardiol* 17(5), 1065-1072

Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, Morgan TM, Stewart KP (2002): Pathophysiological Characterization of Isolated Diastolic Heart Failure in Comparison to Systolic Heart Failure. *JAMA* 288(17), 2144-2150

Kobayashi K, Kitamura K, Etoh T, Nagatomo Y, Takenaga M, Ishikawa T, Imamura T, Koiwaya Y, Eto T (1996): Increased plasma adrenomedullin levels in chronic congestive heart failure.

Am Heart J 131(5), 994-998

Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, Bailey KR, McKinley LJ, Heublein DM, Burnett JC Jr (1993): Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 341(8853), 1105-1109

Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL, Young JB, Michelson EL, 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(1), 83-91

Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS (2002): Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recordings. *Circulation* 105(5), 595-601

Lydick E, Epstein RS (1993): Interpretation of quality of life changes. *Qual Life Res* 2(3), 221-226

Meeran K, O'Shea D, Upton PD, Small CJ, Ghatei MA, Byfield PH, Bloom SR (1997): Circulating Adrenomedullin Does Not Regulate Systemic Blood Pressure but Increases Plasma Prolactin after Intravenous Infusion in Humans: A Pharmacokinetic Study. *J Clin Endocrinol Metab* 82(1), 95-100

Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, Bergmann A (2004): Immunoluminometric Assay for the Midregion of Pro-Atrial Natriuretic Peptide in Human Plasma. *Clin Chem* 50(1), 234-236

Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C and Bergmann A (2005): Measurement of Midregional Proadrenomedullin in Plasma with an Immunoluminometric Assay. *Clin Chem* 51(10), 1823-1829

Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A (2006): Assay for the Measurement of Copeptin, a Stable Peptide Derived from the Precursor of Vasopressin. *Clin Chem* 52(1), 112-119

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

Müller-Nordhorn J, Muckelbauer R, Englert H, Grittner U, Berger H, Sonntag F, Völler H, Prugger C, Wegscheider K, Katus HA (2014): Longitudinal Association between Body Mass Index and Health-Related Quality of Life. *PLoS ONE* 9(3), e93071

- Najman JM, Levine S (1981): Evaluating the impact of medical care and technology on quality of life: A review and critique. *Soc Sci Med F* 15(2-3), 107-115
- Nakamura S, Naruse M, Naruse K, Kawana M, Nishikawa T, Hosoda S, Tanaka I, Yoshimi T, Yoshihara I, Inagami T (1991): Atrial Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic Peptide Coexist in the Secretory Granules of Human Cardiac Myocytes. *Am J Hypertens* 4(11), 909-912
- Naughton MT (2003): Sleep disorders in patients with congestive heart failure. *Curr Opin Pulm: Med* 9(6), 453-458
- Norman GR, Sloan JA, Wywrich, KW (2003): Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life: The Remarkable Universality of Half a Standard Deviation. *Med Care* 41(5), 582-592
- Ohno Y, Okura Y, Ramadan MM, Taneda K, Suzuki K, Tomita M, Hao K, Kimura S, Hoyano M, Mitsuma W (2008): Health-Related Quality of Life of Outpatients With Systolic and Isolated Diastolic Dysfunction: Sado Heart Failure Study. *Circ J* 72(9), 1436-1442
- Okura Y, Ohno Y, Ramadan MM, Suzuki K, Taneda K, Obata H, Tanaka K, Kashimura T, Ishizuka O, Kato K (2007): Characterization of Outpatients With Isolated Diastolic Dysfunction and Evaluation of the Burden in a Japanese Community: Sado Heart Failure Study. *Circ J* 71(7), 1013-1021
- O'Mahony MS, Sim MFV, Steward JA, Buchhalter M, Burr M (2003): Diastolic heart failure in older people. *Age Ageing* 32(5), 519-524
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM (2006): Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 355(3), 251-259
- Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A (2006): Immunoluminometric Assay for Measurement of the C-Terminal Endothelin-1 Precursor Fragment in Human Plasma. *Clin Chem* 52(6), 1144-1151
- Paradis P, Dali-Youcef N, Paradis FW, Thibault G, Nemer M (2000): Overexpression of angiotensin II type I receptor in cardiomyocytes induces cardiac hypertrophy and remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(2), 931-936
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF (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(20), 2539-2550

Piechota M, Banach M, Jacon A and Rysz J (2008): Natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Cell Mol Biol Lett* 13(2), 155-181

Pieske B, Wachter R (2008): Impact of diabetes and hypertension on the heart. *Curr Opin Cardiol* 23(4), 340-349

Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, Kowalak JA, Bengoechea JA, Zipfel PF, Elsasser TH, Cuttitta F (2001): Complement Factor H Is a Serum-binding Protein for Adrenomedullin, and the Resulting Complex Modulates the Bioactivities of Both Partners. *J Biol Chem* 276(15), 12292-12300

Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL (2014): Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 370(15), 1383-1392

Preibisz JJ, Sealey JE, Laragh JH, Cody RJ, Weksler BB (1983): Plasma and Platelet Vasopressin in Essential Hypertension and Congestive Heart Failure. *Hypertension* 5, 129-138

Radoschewski, M (2000): Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 43(3), 165-189

Ramey DR, Fries JF, Singh G: The Health Assessment Questionnaire 1995 – Status and Review; in: *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*; hrsg. v. Spilker B; Lipicott-Raven, Philadelphia 1996, 227-238

Rector TS, Carson PE, Anand IS, McMurray JJ, Zile MR, McKelvie RS, Komajda M, Kuskowski M, Massie BM (2012): Assessment of Long-Term Effects of Irbesartan on Heart Failure With Preserved Ejection Fraction as Measured by the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function (I-PRESERVE) Trial. *Circ Heart Fail* 5(2), 217-225

Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC (2004): Plasma Brain Natriuretic Peptide to Detect Preclinical Ventricular Systolic or Diastolic Dysfunction. *Circulation* 109(25), 3176-3181

Robertson GL, Mahr EA, Athar S, Sinha T (1973): Development and Clinical Application of a New Method for the Radioimmunoassay of Arginine Vasopressin in Human Plasma. *J Clin Invest* 52(9), 2340-2352

- Scherer M, Stanske B, Wetzel D, Koschack J, Kochen MM, Herrmann-Lingen C (2007): Die krankheitsspezifische Lebensqualität von hausärztlichen Patienten mit Herzinsuffizienz. *ZaeFQ* 101(3), 185-190
- Scherer M, Düngen HD, Inkrot S, Tahirovic´ E, Lashki DJ, Apostolović S, Edelmann F, Wachter R, Loncar G, Haverkamp W (2013): Determinants of Change in Quality of Life in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly (CIBIS-ELD). *Eur J Intern Med* 24(4), 333-338
- Schünemann HJ, Guyatt GH (2005): Commentary – Goodbye M(C)ID! Hello MID, Where Do You Come From? *Health Serv Res* 40(2), 593-597
- Schunkert H, Hense HW, Muscholl M, Luchner A, Kurzinger S, Danser AH, Riegger GA (1997): Associations between circulating components of the renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass. *Heart* 77(1), 24-31
- Shah R (2007): Endothelins in health and disease. *Eur J Intern Med* 18(4), 272-282
- Sloan JA, Dueck A (2004): Issues for Statisticians in Conducting Analyses and Translating Results for Quality of Life End Points in Clinical Trials. *J Biopharm Stat* 14(1), 73-96
- Smart N, Haluska B, Jeffriess L, Marwick TH (2007): Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: Effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. *Am Heart J* 153(4), 530-536
- Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskamper A, Düngen HD, Scherer M, Kochen MM, Binder L, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G (2010): Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 53(7), 1331-1340
- Stephens R (2004): The Analysis, Interpretation, and Presentation of Quality of Life Data. *J Biopharm Stat* 14(1), 53-71
- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1988): A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332(6159), 78-81
- Sugo S, Minamino N, Kangawa K, Miyamoto K, Kitamura K, Sakata J, Eto T, Matsuo H (1994): Endothelial Cells Actively Synthesize and Secrete Adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun* 201(3), 1160-1166
- Suzuki E, Hirata Y, Kohmoto O, Sugimoto T, Hayakawa H, Matsuoka H, Sugimoto T, Kojima M, Kangawa K, Minamino N (1992): Cellular Mechanisms for Synthesis and Secretion of Atrial Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic Peptide in Cultured Rat Atrial Cells. *Circ Res* 71(5), 1039-1048

- Tahara A, Tomura Y, Wada K, Kusayama T, Tsukada J, Ishii N, Yatsu T, Uchida W, Tanaka A (1998): Effect of YM087, a potent nonpeptide vasopressin antagonist, on vasopressin-induced protein synthesis in neonatal rat cardiomyocyte. *Cardiovasc Res* 38(1), 198-205
- The WHOQOL Group (1995): The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL). Position Paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 41(10), 1403-1409
- Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Souliere V, Levy F, Peltier M, Slama M, Massy Z (2008): Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 29(3), 339-347
- Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP (2005): The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 26(21), 2277-2284
- U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health (2006): Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims: Draft Guidance. *Health Qual Life Outcomes*. 4(79)
- van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJ, Linke WA, Laarman GJ, Paulus WJ (2006): Myocardial Structure and Function Differ in Systolic and Diastolic Heart Failure. *Circulation* 113(16), 1966-197
- van Jaarsveld CHM, Sanderman R, Ranchor AV, Ormel J, van Veldhuisen DJ, Kempen GIJM (2002): Gender-specific changes in quality of life following cardiovascular disease: A prospective study. *J Clin Epidemiol* 55(1), 1105-1112
- Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D (1995): Prevalence, Clinical Features and Prognosis of Diastolic Heart Failure: An Epidemiologic Perspective. *J Am Coll Cardiol* 26(7), 1565-1574
- Vesely DL (2002): Atrial Natriuretic Peptide Prohormone Gene Expression: Hormones and Diseases That Upregulate its Expression. *IUBMB Life* 53(3), 153-159
- Wachter R, Luers C, Kleta S, Griebel K, Herrmann-Lingen C, Binder L, Janicke N, Wetzel D, Kochen MM, Pieske B (2007): Impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. *Eur J Heart Fail* 9(5), 469-476

- Ware JE Jr, Sherbourne CD (1992): The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual Framework and Item Selection. *Med Care* 30(6), 473-483
- Ware JE Jr, Kosinski M, Keller SD (1996): A 12-Item Short-Form Health survey – Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Med Care* 34(3), 222-233
- Warner JG Jr, Metzger DC, Kitzman DW, Wesley DJ, Little WC (1999): Losartan Improves Exercise Tolerance in Patients With Diastolic Dysfunction and a Hypertensive Response to Exercise. *J Am Coll Cardiol* 33(6), 1567-1572
- WHO (1995): Physician Guidelines (for GPs) designed to be translated and distributed worldwide to primary care physicians
- WHO (2006): Constitution of the World Health Organization - Basic Documents. 45th ed. supplement
- Wilson IB, Cleary PD (1995): Linking Clinical Variables With Health-Related Quality of Life – A Conceptual Model of Patient Outcomes. *JAMA* 273(1), 59-65
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T (1988): A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332(6163), 411-415
- Yu CM, Cheung BM, Leung R, Wang Q, Lai WH, Lau CP (2001): Increase in plasma adrenomedullin in patients with heart failure characterised by diastolic dysfunction. *Heart* 86(2), 155-160
- Zile MR, Brutsaert DL (2002a): New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I: Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function. *Circulation* 105(11), 1387-1393
- Zile MR, Brutsaert DL (2002b): New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part II: Causal Mechanisms and Treatment. *Circulation* 105(12), 1503-1508
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH (2004): Diastolic Heart failure – Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med* 350(19), 1953-1959

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Frank Edelmann für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und für die Möglichkeit, in der Abteilung für Kardiologie und Pneumologie an der Georg-August-Universität Göttingen zu promovieren. Er trug außerdem mit seiner ausdauernden und unkomplizierten Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern und Doktoranden des KNHI bedanken.

Auch den zahlreichen Patienten, die an der Diast-CHF-Studie teilgenommen haben, möchte ich meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 22. November 1985 wurde ich in Bremerhaven geboren. Im Juni 2005 beendete ich am Lichtenberg-Gymnasium in Cuxhaven meine Schulausbildung mit dem Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife. Von Juli 2005 bis Mai 2006 absolvierte ich meinen Zivildienst im Martin-Luther-Haus in Cuxhaven. Zum Sommersemester 2006 nahm ich das Studium der Humanmedizin in Göttingen auf. Im Sommer 2008 schloss ich den vorklinischen Teil des Medizinstudiums erfolgreich ab. Meine viermonatige Famulatur absolvierte ich in den Fächern Kardiologie, Neurologie, Augenheilkunde und Allgemeinmedizin. Mein praktisches Jahr leistete ich im Jahr 2012 in verschiedenen Krankenhäusern Niedersachsens ab. Den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand ich im Sommer 2013. Seit September 2013 arbeite ich als Assistenzarzt der Neurologie im St. Bernward-Krankenhaus in Hildesheim.