

Aus der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. C. Herrmann-Lingen)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Persönlichkeit, neurohumorale Aktivierung, Bindungsstile
und subjektives Befinden bei Patienten mit
kardiovaskulären Risikofaktoren oder Herzinsuffizienz
aus der Diast-CHF-Studie**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Georg-August-Universität Göttingen

vorgelegt von

Monika Sadlonova

aus

Humenne (Slowakei)

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss:

Betreuer: Prof. Dr. med. C. Herrmann-Lingen

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. R. Wachter

Prüfungskommission:

Referent: Prof. Dr. med. C. Herrmann-Lingen

Ko-Referent: Prof. Dr. med. C. Jacobshagen

Drittreferent: Prof. Dr. mult. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 17.10.2019

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel

„Persönlichkeit, neurohumorale Aktivierung, Bindungsstile und subjektives Befinden bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Herzinsuffizienz aus der Diast-CHF-Studie“

eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 09.09.2019

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiovaskuläre Erkrankungen	1
1.2 Diastolische Dysfunktion und diastolische Herzinsuffizienz	1
1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie	3
1.3 Neurohumorale Aktivierung bei Herzinsuffizienz	3
1.3.1 Vasopressin und CT-proAVP (Copeptin)	4
1.3.2 Galectin-3	5
1.3.3 GDF-15	6
1.4 Depression und vitale Erschöpfung	7
1.5 Angst	8
1.6 Typ-D-Persönlichkeit	9
1.7 Bindungstheorie und Bindungsstile von Erwachsenen	10
1.8 Lebensqualität und generalisierte Selbstwirksamkeit	12
1.9 Fragestellung und Hypothesen	14
2 Material und Methoden	16
2.1 Diast-CHF-Studie	16
2.2 Patientenrekrutierung und Patientenkollektiv	16
2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.3 Anamnese	17
2.4 Klinische Untersuchung	18
2.5 Basislabordiagnostik	19
2.6 Spezielle Labordiagnostik	19
2.6.1 Blutproben – allgemein	19
2.6.2 Bestimmung des CT-proAVP	19
2.6.3 Bestimmung des Galectin-3	20
2.6.4 Bestimmung des GDF-15	20
2.6.5 Bestimmung des NT-proBNP	21
2.6.6 Bestimmung des NT-proANP und MR-proANP	21
2.7 6-Minuten-Gehtest	22
2.8 Elektrokardiogramm	22
2.9 Echokardiogramm	22
2.10 Herzkatheteruntersuchung	24
2.11 Psychosoziale Befragung	25
2.11.1 PHQ-D – Gesundheitsfragebogen für Patienten	25
2.11.2 HADS-D - Hospital Anxiety and Depression Scale (deutsche Version)	26
2.11.3 Maastricht - Fragebogen – Fragebogen zur vitalen Erschöpfung	27

2.11.4 SF-36 - 36 - Item Short Form Health Survey	27
2.11.5 DS-14	28
2.11.6 RSQ - Relationship Scales Questionnaire	29
2.11.7. Generalisierte Kompetenzerwartung	29
2.11.8. Weitere Fragebögen	30
2.12 Datenanalyse.30
3 Ergebnisse32
3.1 Studienpopulation32
3.2 Soziodemographische Daten34
3.2.1 Geschlecht	34
3.2.2 Alter	34
3.2.3 Familienstand, Schulabschluss, Erwerbstätigkeit und Nettoeinkommen . . .	35
3.3 Klinisch-somatische Parameter36
3.3.1 Allgemeine klinisch-somatische und laborchemische Parameter	36
3.3.2 NYHA-Klassifikation und Grad der diastolischen Dysfunktion	36
3.3.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen	37
3.3.4 Medikation	38
3.4 Spezielle Labordiagnostik38
3.4.1 Neurohumorale Aktivierung	38
3.5 Psychosoziale Befragung43
3.5.1 Ergebnisse des PHQ-D-Fragebogens.	43
3.5.2 Ergebnisse des HADS-D-Fragebogens	43
3.5.3 Ergebnisse des Maastricht-Fragebogens.	43
3.5.4 Ergebnisse des SF-36-Fragebogens	44
3.5.5 Ergebnisse des DS-14-Fragebogens	45
3.5.6 Ergebnisse des RSQ-Fragebogens.	45
3.5.7 Ergebnisse der Kurzform der Generalisierten Kompetenzerwartung	46
3.6 Hypothesen-Auswertung47
3.6.1 Hypothese 1a – Korrelationsanalyse zwischen der neurohumoralen Aktivierung (CT-proAVP) und den Variablen der psychosozialen Befragung	47
3.6.2 Hypothese 1b und 1c – Zusammenhang zwischen der neurohumoralen Aktivie- rung (CT-proAVP) und den Bindungsstilen	48
3.6.3 Hypothese 2 – Korrelationsanalyse zwischen der neurohumoralen Aktivierung (Galectin-3) und den Variablen der psychosozialen Befragung	49
3.6.4 Hypothese 3 – Korrelationsanalyse zwischen der neurohumoralen Aktivierung (GDF-15) und den Variablen der psychosozialen Befragung	50
3.6.5 Hypothese 4	50

4 Diskussion	.79
4.1 Diskussion des Studiendesigns und der Repräsentativität der Studienpopulation	.79
4.2 Diskussion der Hypothesen	.87
4.2.1 Diskussion der Hypothese 1a	88
4.2.2 Diskussion der Hypothese 1b und 1c	90
4.2.3 Diskussion der Hypothese 2	90
4.2.4 Diskussion der Hypothese 3	92
4.2.5 Diskussion der Hypothese 4	95
4.3 Limitierungen	102
5 Zusammenfassung	104
6 Literaturverzeichnis	106

Abkürzungsverzeichnis

α (Alpha)	Innere Konsistenz nach Cronbach
β (Beta)	Regressionskoeffizient
ρ (Rho)	Korrelationskoeffizient
τ (tau)	Zeitkonstante der Relaxation
AAP	<i>Assesment of Attachment</i>
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon/Adrenocorticotropin
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANP	<i>Atrial Natriuretic Peptide</i>
anti-PATV17	Polyklonaler Antikörper Im kommerziellen Sandwich-Chemilumineszenz-Assay für die Messung von CT-proAVP
anti-PLAY17	Polyklonaler Antikörper Im kommerziellen Sandwich-Chemilumineszenz-Assay für die Messung von CT-proAVP
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>
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)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
CK	Kreatininkinase
CK-MB	Kreatininkinase <i>Muscle Brain</i>
COACH	<i>Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure</i>
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT-proAVP	C-terminaler Teil des proVasopressins
CT-proET-1	C-terminaler Teil des proEndothelins-1
Da	Dalton
DD	Diastolische Dysfunktion
DEAL-HF	Deventer-Alkmaar Heart Failure
Diast-CHF	Studie zur Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und diastolischen Herzinsuffizienz
DM	Diabetes mellitus
DS-14	<i>Type-D Scale-14</i>

DSM-IV	<i>American Psychiatric Association, Fourth Edition</i>
E	Frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit des Mitralprofils
e'	Frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit
E/A	Verhältnis zwischen der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe
E/A_{Valsalva}	Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe während des Valsalvamanövers
E/e'	Verhältnisses der maximalen Geschwindigkeit des Mitraleinstromprofils (E) zur frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit (E')
E/e' lateral	das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EF	Ejektionsfraktion
Egr1	<i>Early growth response protein 1</i>
EKG	Elektrokardiogramm
ELCIA	Elektrochemiluministenz-Immunoassay
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESSI	<i>ENRICHD Social Support Instrument</i>
EUROQOL	Internationale Forschungsgruppe für die Entwicklung von standardisierten Messinstrumenten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität
FAS	<i>Functional Assay Sensitivity</i>
FKV	Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung
fMRT	<i>Functional Magnetic Resonance</i>
g-GT	Gammaglutamyltransferase
Galectin-3	<i>Galactose-specific lectin-3</i>
GDF-15	<i>Growth-Differentiation Factor-15</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKE	Generalisierte Kompetenzerwartung
GSW-6	Kurzform der Skala Generalisierte Selbstwirksamkeit
HAB	<i>High Anxiety-related Behaviour</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HADS-D/A	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> , Angstskala
HADS-D/D	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> , Depressionsskala
HbA1c	Glykohämoglobin

HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HF-ACTION	Studie namens <i>Heart Failure – A Controlled Trial Investigating Outcomes of exercise TraiNing</i>
HFmrEF	<i>Heart Failure with Midrange Ejection Fraction</i>
HFpEF	<i>Heart Failure with Preserved Ejection Fraction</i>
HFrEF	<i>Heart Failure with Reduced Ejection Fraction</i>
HI	Herzinsuffizienz
HIV	<i>Humane Immundefizienz-Virus</i>
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IAPS	<i>International Affektive Picture System</i>
IBM-SPSS	Statistik- und Analyse-Software der Firma IBM
ICD	Implantierter Kardioverter-Defibrillator
ICIDH-2	<i>International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps</i>
IgG2a	Monoklonaler Antikörper als Immunoglobulin G2a von Ratten aus dem Assay für die Bestimmung von Galectin-3
IQOLA	<i>International Quality of Life Assessment</i>
KaRen	Karolinska-Rennes
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KNHI	Kompetenznetzwerk Herzinsuffizienz
KORA	F4 Studie der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LVEDP	Linksventrikulärer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MA	<i>Massachusetts</i>
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MI	Myokardinfarkt
MLWHF	<i>Minnesota Living With Heart Failure</i>
MMPI-2	<i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory</i>
mPCW	Mittlerer pulmonaler Verschlussdruck
MQ	<i>Maastricht Questionnaire</i>
MR-proADM	Mittlere Region des pro-Adrenomedullins
MR-proANP	Mittlere Region der Vorform des <i>Atrial Natriuretic Peptide</i>
μU	MikroUnit
NA trait	Negative Affektivität, Subskala des <i>Relationship Scals Questionnaire</i>

NF-κB	<i>Nuclear factor ,kappa-light-chain-enhancer‘ of activated B-cells</i>
NT-proANP	N-terminales Fragment der Vorform des <i>Atrial Natriuretic Peptide</i>
NT-proBNP	N-terminales Fragment der Vorform des <i>Brain Natriuretic Peptide</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OPTIMAAL	Studie namens <i>OPTimal Therapy In Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
p	Statistische Signifikanz
p53	Nukleäres Phosphoprotein aus der Gruppe der Tumor-suppressorproteine (Tumorsuppressorgene)
PATV17	Peptid als Aminosäuresequenz 132–147 des präproVasopressins
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PAY33	Peptid als Aminosäuresequenz 132–164 des präproVasopressins
PHQ	<i>Patient Health Questionnaire</i>
PHQ-D	Gesundheitsfragebogen für Patienten, Deutsche Version
PLAY17	Peptid als Aminosäuresequenz 149–164 des N-terminalen-Cystein-Residuums
PQ-Intervall	Abstand vom Beginn der P-Welle bis zum Beginn der Q-Zacke im Elektrokardiogramm
PREVEND	<i>Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease study</i>
PRIDE	<i>ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department</i>
PRIME-MD	<i>Primary Care Evaluation of Mental Disorders</i>
PSR13	Peptid mit Aminosäuresequenz 83-94 des proAdrenomedullins
QOL	<i>Quality of Life</i>
QRS-Dauer	Erregungsausbreitung im Ventrikelmuskard des Herzens
QT-Intervall	Abstand vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle
QWBS	<i>Quality of Well-being Scale</i>
Q-Zacke	Erregungsausbreitung von der Herzspitze zur Herzbasis im Elektrokardiogramm
R²	Bestimmtheitsmaß in der linearen Regressionsanalyse
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RELAX	Studie namens <i>Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve CLinical Status and EXercise Capacity in Diastolic Heart Failure</i>
RESOLVD	Studie namens <i>Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction</i>
rpm	<i>Revolutions per minute</i> – Drehzahl pro Minute
RSQ	<i>Relationship Scals Questionnaire</i>
SCORE	<i>Systematic COronary Risk Evaluation</i> - Evaluationssystem zur kardiovaskulären Risikoeinschätzung

S/D	Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss
SD	<i>Standard Deviation</i>
SD	Systolische Dysfunktion
SF-36	<i>36-Item Short-Form Health Survey</i>
SIP	<i>Sickness Impact Profil</i>
SI trait	Soziale Isolation, Subskala des Relationship Scals Questionnaire
SPCD19	Peptid mit Aminosäuresequenz 68-86 des proAdrenomedullin
ST	Abstand vom Ende des QRS-Komplexes bis zum Anfang der T-Welle im Elektrokardiogramm
TGF-β	<i>Transforming Growth Factor-β</i>
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOPCAT	Studie namens <i>Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist</i>
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
UMD H23258	<i>University of Maryland Pro-BNP for Diagnosis and Prognosis in Patients Presenting with Dyspnea</i>
V1-V6	Unipolare präkordiale Ableitungen nach Wilson
V1a	Vassopressin-Rezeptor 1a
V1aR	Vassopressin-Rezeptor 1a
V1bR	Vassopressin-Rezeptor 1b
V1b	Vassopressin-Rezeptor 1b
V2	Vassopressin-Rezeptor 2
VO_{2max}	<i>Peak exercise oxygen</i>
WHO	<i>World Health Organization - Weltgesundheitsorganisation</i>
WHOQOL	<i>WHO-Quality of Life Assessment Group</i>
XENDOS	Studie namens <i>XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart der Übersicht der analysierten Studienpopulation dieser Arbeit mit „Gesamtkollektiv“ (n=1510), „Patienten ohne HI“ (n=1369) und „Patienten mit HI“ (n=125)	33
Abbildung 2: Boxplot der logarithmierten CT-proAVP-Plasmakonzentration in den Subgruppen der Studienpopulation	41
Abbildung 3: Boxplot der logarithmierten GDF-15-Plasmakonzentration in den Subgruppen der Studienpopulation	41
Abbildung 4: Boxplot der logarithmierten Galectin-3-Plasmakonzentration in den Subgruppen der Studienpopulation	42
Abbildung 5: Boxplot der logarithmierten NT-proBNP-Plasmakonzentration in den Subgruppen der Studienpopulation	42
Abbildung 6: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration und der HADS-D/A-Skala der Angstaussprägung.	52
Abbildung 7: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der Galectin-3-Plasmakonzentration und der HADS-D/A-Skala der Angstaussprägung	52
Abbildung 8: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit	56
Abbildung 9: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der GDF-15-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit	56
Abbildung 10: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration und der SF-36-Summenskala Physisch	60
Abbildung 11: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der GDF-15-Plasmakonzentration und der SF-36-Summenskala Physisch	61
Abbildung 12: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration und der HADS-D/A-Skala der Angstaussprägung in der Subgruppe „Patienten ohne HI“	65

- Abbildung 13:** Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der Galectin-3-Plasmakonzentration und der HADS-D/A-Skala der Angstaussprägung in der Subgruppe „Patienten ohne HI“ 65
- Abbildung 14:** Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit in der Subgruppe „Patienten ohne HI“ 69
- Abbildung 15:** Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der GDF-15-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit in der Subgruppe „Patienten ohne HI“ 69
- Abbildung 16:** Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen CT-proAVP-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Körperliche Rollenfunktion in der Subgruppe „Patienten mit HI“ 73
- Abbildung 17:** Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen Galectin-3-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Körperliche Rollenfunktion in der Subgruppe „Patienten mit HI“ 73
- Abbildung 18:** Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen CT-proAVP-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Allgemeine Gesundheit in der Subgruppe „Patienten mit HI“ 75
- Abbildung 19:** Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen Galectin-3-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Allgemeine Gesundheit in der Subgruppe „Patienten mit HI“ 75
- Abbildung 20:** Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen CT-proAVP-Plasmakonzentration und der SF-36-Summenskala Physisch in der Subgruppe „Patienten mit HI“ 77
- Abbildung 21:** Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen Galectin-3-Plasmakonzentration und der SF-36-Summenskala Physisch in der Subgruppe „Patienten mit HI“ 77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades der DD nach KNHI TP 7	23
Tabelle 2: Geschlechtsverteilung der Studienpopulation und der Subgruppen	34
Tabelle 3: Altersverteilung der Studienpopulation und der Subgruppen	34
Tabelle 4: Altersverteilung nach Geschlecht	34
Tabelle 5: Soziodemographische Daten der Studienpopulation und der Subgruppen - Familienstand, Partnerschaft, Schulabschluss, derzeitige Erwerbstätigkeit und monatliches Nettoeinkommen	35
Tabelle 6: Allgemeine klinisch-somatische Parameter der Studienpopulation und der Subgruppen	36
Tabelle 7: NYHA-Klassifikation des Gesamtkollektivs und die Kriterien für die Erfassung der untersuchten Subgruppen	36
Tabelle 8: Grad der diastolischen Dysfunktion (ASE-Grad) der Studienpopulation und der Subgruppen	37
Tabelle 9: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen der Studienpopulation und der Subgruppen	37
Tabelle 10: Absolute und prozentuale Häufigkeiten der aktuellen Medikation der Studienpopulation und der Subgruppen	38
Tabelle 11: Neurohumorale Aktivierung in der Studienpopulation und den Subgruppen als Mittelwert und Standardabweichung (SD)	39
Tabelle 12: Neurohumorale Aktivierung in der Studienpopulation und den Subgruppen als Median und 95%-Konfidenzintervall (KI) des Mittelwertes.	40
Tabelle 13: Ergebnisse des PHQ-D-Fragebogens in der Studienpopulation und den Subgruppen	43
Tabelle 14: Ergebnisse der zwei Subskalen des HADS-D-Fragebogens in der Studienpopulation und den Subgruppen	43

Tabelle 15: Ergebnisse des Maastricht-Fragebogens in der Studienpopulation und den Subgruppen	43
Tabelle 16: Ergebnisse der acht Subskalen und zwei Summenskalen des SF-36-Fragebogens in der Studienpopulation und den Subgruppen	44
Tabelle 17: Ergebnisse der zwei Subskalen des DS-14-Fragebogens in der Studienpopulation und den Subgruppen	45
Tabelle 18: Ergebnisse des RSQ-Fragebogens in der Studienpopulation und den Subgruppen	45
Tabelle 19: Bindungsstile nach Auswertung des RSQ-Fragebogens als absolute und prozentuale Häufigkeiten in der Studienpopulation und den Subgruppen	46
Tabelle 20: Ergebnisse der Kurzform der Generalisierten Kompetenzerwartung in der Studienpopulation und den Subgruppen	46
Tabelle 21: Spearman-Korrelationen zwischen der neurohumoralen Aktivierung anhand von CT-proAVP und den Variablen der psychosozialen Befragung in der Studienpopulation und den Subgruppen	47
Tabelle 22: Kruskal-Wallis-Test zur Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der CT-proAVP-Serumkonzentration und den jeweiligen separat aufgeführten Bindungsstilen des RSQ-Fragebogens	48
Tabelle 23: Kruskal-Wallis-Test zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der CT-proAVP-Serumkonzentration und der binären Variable Bindungsstil des RSQ-Fragebogens	48
Tabelle 24: Spearman-Korrelationen zwischen der neurohumoralen Aktivierung anhand von Galectin-3 und den Variablen der psychosozialen Befragung	49
Tabelle 25: Spearman-Korrelationen zwischen der neurohumoralen Aktivierung anhand von GDF-15 und den Variablen der psychosozialen Befragung	50
Tabelle 26: Korrelationsmatrix - Spearman-Korrelationen zwischen CT-proAVP, Galectin-3 und GDF-15 in der Studienpopulation „Gesamtkollektiv“	51

Tabelle 27: Lineare Regression zwischen der Variable HADS-D-Angst und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und Galectin-3) aus der bivariaten Korrelationsanalyse unter Einbeziehung der NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad-Variablen im „Gesamtkollektiv“	53
Tabelle 28: Spearman-Korrelationen zwischen den ausgewählten klinisch-somatischen Parametern, der Variable HADS-D-Angst und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und Galectin-3) im „Gesamtkollektiv“	54
Tabelle 29: Lineare Regression zwischen HADS-D-Angst, CT-proAVP und Galectin-3 unter Einbeziehung des Basismodells, der Standardkontrollvariablen und der signifikanten Parameter im „Gesamtkollektiv“	55
Tabelle 30: Lineare Regression zwischen der 36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und GDF-15) aus der bivariaten Korrelationsanalyse unter Einbeziehung der NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad-Variablen im „Gesamtkollektiv“	57
Tabelle 31: Spearman-Korrelationen zwischen den ausgewählten klinisch-somatischen Parametern, der Subskala Physische Funktionsfähigkeit des SF-36 und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und GDF-15) im „Gesamtkollektiv“	58
Tabelle 32: Lineare Regression zwischen der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit, CT-proAVP und GDF-15 unter Einbeziehung des Basismodells, der Standardkontrollvariablen und der signifikanten Parameter im „Gesamtkollektiv“	59
Tabelle 33: Lineare Regression zwischen der SF-36-Summenskala Physisch und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und GDF-15) aus der bivariaten Korrelationsanalyse unter Einbeziehung der NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad-Variablen im „Gesamtkollektiv“	61
Tabelle 34: Spearman-Korrelationen zwischen den ausgewählten klinisch-somatischen Parametern, der SF-36-Summenskala Physisch und dem signifikanten Biomarker (CT-proAVP) im „Gesamtkollektiv“	62
Tabelle 35: Lineare Regression zwischen der SF-36-Summenskala Physisch und dem signifikanten Biomarker (CT-proAVP) unter Einbeziehung des Basismodells, der Standardkontrollvariablen und der signifikanten Parameter im „Gesamtkollektiv“	63

Tabelle 36: Korrelationsmatrix - Spearman-Korrelationen zwischen CT-proAVP, Galectin-3 und GDF-15 in der Subgruppe „Patienten ohne HI“	64
Tabelle 37: Lineare Regression zwischen der Variable HADS-D-Angst und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und Galectin-3) aus der bivariaten Korrelationsanalyse unter Einbeziehung der NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad-Variablen in der Subgruppe „Patienten ohne HI“	66
Tabelle 38: Spearman-Korrelationen zwischen den ausgewählten klinisch-somatischen Parametern, der Variable HADS-D-Angst und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und Galectin-3) in der Subgruppe „Patienten ohne HI“	67
Tabelle 39: Lineare Regression zwischen der Variable HADS-D-Angst und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und Galectin-3) unter Einbeziehung des Basismodells, der Standardkontrollvariablen und der signifikanten Parameter in der Subgruppe „Patienten ohne HI“	68
Tabelle 40: Lineare Regression zwischen der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und GDF-15) aus der bivariaten Korrelationsanalyse unter Einbeziehung der NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad-Variablen in der Subgruppe „Patienten ohne HI“	70
Tabelle 41: Spearman-Korrelationen zwischen den ausgewählten klinisch-somatischen Parametern, der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit und dem signifikanten Biomarker (GDF-15) in der Subgruppe „Patienten ohne HI“	71
Tabelle 42: Lineare Regression zwischen der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit und dem signifikanten Biomarker (GDF-15) unter Einbeziehung des Basismodells, der Standardkontrollvariablen und der signifikanten Parameter in der Subgruppe „Patienten ohne HI“	72
Tabelle 43: Korrelationsmatrix - Spearman-Korrelationen zwischen CT-proAVP, Galectin-3 und GDF-15 in der Subgruppe „Patienten mit HI“	72
Tabelle 44: Lineare Regression zwischen der SF-36-Subskala Körperliche Rollenfunktion und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und Galectin-3) unter Einbeziehung der Variablen der Hypothese 4 und der Standardkontrollvariablen in der Subgruppe „Patienten mit HI“	74

Tabelle 45: Lineare Regression zwischen der SF-36-Subskala Allgemeine Gesundheit und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und Galectin-3) unter Einbeziehung der Variablen der Hypothese 4 und der Standardkontrollvariablen in der Subgruppe „Patienten mit HI“ 76

Tabelle 46: Lineare Regression zwischen der SF-36-Summenskala Physisch und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und Galectin-3) unter Einbeziehung der Variablen der Hypothese 4 und der Standardkontrollvariablen in der Subgruppe „Patienten mit HI“ 78

1 Einleitung

1.1. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (2017) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO 2017) die häufigste Todesursache von Frauen und Männern nicht nur in Deutschland, sondern weltweit. In der Übersichtsarbeit von Townsend et al. (2016) wird abgebildet, dass kardiovaskuläre Erkrankungen 45% aller Todesfälle verursachen, davon 49% bei Männern und 40% bei Frauen. In Europa versterben somit jährlich mehr als 4 Millionen Menschen an Folgen von kardiovaskulären Erkrankungen, ca. 1,4 Millionen davon vor dem 75. Lebensjahr.

Die häufigsten Ursachen für die kardiovaskuläre Mortalität sind koronare Herzkrankheit (KHK) und Apoplex. In der LifeLines-Kohortenstudie von van der Ende et al. (2017) wurde bei insgesamt 152 180 Probanden die Prävalenz folgender kardiovaskulärer Risikofaktoren erfasst: Hypertonie (33%), Diabetes (4%), Hypercholesterinämie (19%), Rauchen (19%) und Übergewicht (56%). Des Weiteren wurde in dieser Studie eine Steigerung der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen von 9% bei Probanden < 65 Jahren auf 28% bei Studienteilnehmern > 65 Jahre beschrieben.

Die Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2016 empfiehlt zur kardiovaskulären Risikoeinschätzung bei Erwachsenen > 40 Jahre das Risikoevaluationssystem SCORE („Systematic Coronary Risk Evaluation“). Dieses Evaluationssystem dient unter anderem der Einschätzung des 10-Jahres-Risikos für das Auftreten einer tödlichen kardiovaskulären Erkrankung. Dafür müssen Geschlecht, Alter, Raucherstatus sowie die Werte des Gesamtcholesterins und die systolischen Blutdruckwerte erfasst werden. Des Weiteren sollte laut dieser Leitlinie auch eine Risikoeinschätzung psychosozialer Faktoren wie z. B. Depression, Angst, soziale Isolation, Stress und niedriger sozioökonomischer Status erfolgen, da diese Faktoren für die Entstehung und den Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen ebenfalls relevant sind (Piepoli et al. 2016; Ponikowski et al. 2016; Hambrecht et al. 2017).

1.2 Diastolische Dysfunktion und diastolische Herzinsuffizienz

Die diastolische Dysfunktion (DD) kann hämodynamisch als Störung der Abläufe in der frühdiastolischen Relaxation (sowie der frühdiastolischen Füllung) und/oder als eine spät-diastolische Dehnbarkeitsstörung des linken Ventrikels (passive Compliancestörung) im kardialen Zyklus definiert werden (Zile und Brutsaert 2002; Aurigemma und Gaasch 2004). Die hohe klinische Relevanz der DD zeigt sich darin, dass sie eine teilweise reversible Grundlage für die Progression zu Herzinsuffizienz (HI) mit erhaltener linksventrikulärer

Ejektionsfraktion (HFpEF – „heart failure with preserved ejection fraction“) und einen sensiblen Indikator für eine Schädigung des Myokards mit Störung der frühdiastolischen Funktion darstellt (von Bibra und Paulus 2016). Die Diagnostik der DD kann entweder mithilfe invasiver hämodynamischer oder mithilfe nicht-invasiver Methoden erfolgen. Für die invasive Diagnostik der DD gelten folgende Kriterien: eine Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP) > 16 mmHg bzw. des mittleren pulmonalen Verschlussdruckes (mPCW) > 12 mmHg oder der Konstante der linksventrikulären Relaxation (τ) > 48 ms. Als ein sicherer nicht-invasiver Nachweis für das Vorliegen einer DD gilt ein Verhältnis der maximalen Geschwindigkeit des Mitraleinstromprofils (E) zur frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit (e') $E/e' > 15$ im Gewebedoppler (Paulus et al. 2007).

Die Herzinsuffizienz stellt ein klinisches Syndrom, bestehend aus einer objektivierbaren Funktionsstörung des Herzens (i. S. einer systolischen und / oder diastolischen Dysfunktion) und klinischen Symptomen mit gesteigertem Wassergehalt und reduzierter Perfusion und Sauerstoffversorgung in Organen und Geweben unter Belastung oder in Ruhe dar (Hoppe et al. 2005). Klassifizierungen der Herzinsuffizienz erfolgen beispielsweise in akute und chronische Form sowie „heart failure with preserved ejection fraction“ (HFpEF), „heart failure with reduced ejection fraction“ (HFrEF) und „heart failure with midrange ejection fraction“ (HFmrEF) (Ponikowski et al. 2016). International hat sich als Bezeichnung für die isolierte diastolische Herzinsuffizienz der Begriff „heart failure with preserved ejection fraction“ (HFpEF) durchgesetzt. Die European Study Group on Diastolic Heart Failure sowie die Studiengruppe der European Society of Cardiology (ESC) haben folgende Kriterien für die Diagnosestellung einer diastolischen Herzinsuffizienz definiert (Paulus et al. 2007; Paulus und Tschöpe 2013; Ponikowski et al. 2016).

a) **Symptome oder Zeichen einer Stauungsinsuffizienz:** Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, Galopprrhythmus, feuchte Rasselgeräusche oder Lungenödem.

b) **Normale oder nur geringgradig eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion** mit LVEF $> 50\%$.

c) **Das Vorliegen einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion** mit echokardiographischem oder invasiv-hämodynamisch gemessenem Nachweis. Nach Paulus et al. (2007) sollten die Plasmakonzentrationen von NT-proBNP > 220 pg/ml und BNP > 200 pg/ml gemessen werden.

Als systolische Herzinsuffizienz (HFrEF) bezeichnen wir eine Pumpschwäche des Herzens, die mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion (EF weniger als 40%) einhergeht. Als HFmrEF wird laut der ESC-Leitlinie eine Herzinsuffizienz mit EF zwischen 40-49 % definiert (Ponikowski et al. 2016).

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz beträgt ca. 1-2 % der Bevölkerung in den Industrieländern. Nach dieser Einschätzung liegt die Inzidenz bei ca. 5-10 Betroffenen pro 1000 Personen pro Jahr. Die Prävalenz steigt auf $\geq 10\%$ bei Patienten im Alter über 70 Jahre. Das Risiko, ab dem 55. Lebensjahr an einer Herzinsuffizienz zu erkranken, beträgt bei Männern 33% und bei Frauen 28% (Mosterd und Hoes 2007; Ponikowski et al. 2016).

Bei ca. 50% der Patienten mit Zeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz liegt eine primär diastolische Funktionsstörung bei normaler Ejektionsfraktion zugrunde (Owan et al. 2006). Die 1-Jahres-Überlebensrate bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) wird auf 78% und die 5-Jahres-Überlebensrate auf 43% geschätzt. Die Überlebensrate wird durch verschiedene Faktoren wie Alter, Geschlecht und Komorbidität beeinflusst (Tribouilloy et al. 2008). Nicht nur die Prognose, sondern auch die Prävalenz der HFpEF unterliegt einer deutlichen Altersabhängigkeit (Zile et al. 2004). Bei der Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer EF (HFREF) besteht ein größerer Männeranteil. Im Gegensatz dazu weist das Geschlechterverhältnis der Patienten mit HFpEF ein Überwiegen der Frauen auf. Die Hospitalisierungsrate der Patienten mit HFpEF entspricht den Klinikaufnahmen von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und systolischer Funktionsstörung (Owan et al. 2006). Die Ätiologie der diastolischen Dysfunktion wird in myokardiale (z. B. druckbelastungsinduzierte Hypertrophie, ischämische Herzkrankheit, Kardiomyopathien, Schlafapnoe-Syndrom) und extramyokardiale Ursachen (z. B. Perikarderkrankungen, valvuläre Herzerkrankungen) differenziert.

Die klinisch häufigsten Ursachen für eine diastolische Dysfunktion sind die koronare Herzerkrankung und die linksventrikuläre Hypertrophie, letztere meist durch eine hypertensive Herzerkrankung bedingt (Zile und Brutsaert 2002; Gaasch und Zile 2004).

1.3 Neurohumorale Aktivierung bei Herzinsuffizienz

Bei der Herzinsuffizienz kommt es zur Aktivierung unterschiedlicher neurohumoraler Regulationssysteme, u. a. des sympathischen Nervensystems, des Hypothalamus-Hypophysen- Nebenrindensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Zusätzlich erfolgt auch die Ausschüttung von natriuretischen Peptiden, Adrenomedullin, Endothelin-1, Vasopressin/Copeptin, GDF-15 und Galectin-3. Bisher konnten sich für die Diagnostik der Herzinsuffizienz NT-proBNP, BNP und ANP etablieren, sodass die Bedeutung und Nutzung der anderen Biomarker für die Diagnostik sowie Einschätzung der Prognose und Mortalität diskutiert wird. Gleichzeitig werden auch die Zusammenhänge zwischen den Faktoren der neurohumoralen Aktivierung, insbesondere zwischen den natriuretischen Peptiden und psychischem Befinden bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht. Ziel

dieser Arbeit ist es, mögliche Zusammenhänge/Korrelationen zwischen Biomarkern der neurohumoralen Aktivierung (Vasopressin/Copeptin, Galectin-3 und GDF-15), psychischem Befinden, Lebensqualität und Typ-D-Persönlichkeit als Hintergrundfaktor bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu untersuchen und zu diskutieren. Unter anderem wird auch der mögliche Stellenwert der Vasopressin/Copeptin-Ausschüttung bei Bindungsfähigkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht.

1.3.1 Vasopressin und CT-proAVP (Copeptin)

Vasopressin (AVP) ist ein zyklisches 1084 Da kleines Nonapeptid des hypothalamo-neurohypophysären Systems und wird in den parvozellulären Neuronen des Nucleus paraventricularis und in den magnozellularen Neuronen des Nucleus supraopticus produziert (Antoni 1993; Kluge et al. 1999). Es wirkt additiv zum Corticotropin-releasing-Hormon (CRH) und beeinflusst dadurch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) und somit die neuroendokrine Stressantwort (Herman et al. 2003). Vasopressin vermittelt seine peripheren physiologischen Effekte über die Rezeptorsubtypen V1a, V1b und V2. Die Aktivierung von Rezeptorsubtyp V1b dient vorwiegend der Stimulation der Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) in der Adenohypophyse.

An Blutgefäßen und Leber befindet sich vorwiegend der V1a-Rezeptorsubtyp, der den vasokonstriktischen Effekt von Vasopressin vermittelt. Der Rezeptorsubtyp V2 vermittelt vorwiegend den antidiuretischen Effekt von AVP (Wasserresorption durch den Einbau von Aquaporinen in die Sammelrohre der Niere). Zentralnervös befinden sich vorwiegend V1a- sowie V1b-Rezeptorsubtypen (Ostrowski et al. 1992; Griebel et al. 2005; Morgenthaler 2010). Vasopressin scheint dort durch die Erhöhung der Zahl der Vasopressin und CRH exprimierenden Neurone und der Zahl der Vasopressin-Rezeptoren in der Adenohypophyse eine wichtige Rolle in der Anpassung der HPA-Achse an chronischen Stress zu spielen (Aguilera 1994; Aguilera und Rabadan-Diehl 2000; Aguilera et al. 2008). Aufgrund seiner kleinen Größe ist Vasopressin für die Bestimmung mit kompetitiven Assays (v. a. den Sandwich-Immunoassays) nicht geeignet (Robertson 1994). Aus diesem Grund erfolgt gewöhnlich eine indirekte Vasopressin-Bestimmung über den Surrogatparameter Copeptin (Morgenthaler et al. 2006). Copeptin (oder auch CT-proAVP genannt) ist ein Glykopeptid (bestehend aus 39 Aminosäuren), das sich am C-terminalen Ende des proVasopressins befindet.

Das Prohormon präproVasopressin besteht aus 4 Teilen (Signalpeptid, Vasopressin, Neurophysin II und Copeptin) und wird mittels einer Enzym-Kaskade in die einzelnen Bausteine zerlegt (Acher et al. 2002). In der Kardiologie wird Copeptin als Biomarker der Herzinsuffizienz-Prognostik und Myokardinfarkt-Diagnostik genutzt (Stoiser et al. 2006; Reichlin et al. 2009). In der multizentrischen OPTIMAAL-Studie konnte beispielsweise bestätigt

werden, dass Copeptin ein wichtiger Morbiditäts- und Mortalitätsmarker bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nach einem akuten Herzinfarkt ist (Voors et al. 2009). Zudem wird in mehreren Studien ein anxiogener Effekt von Arginin-Vasopressin beschrieben (van Londen et al. 1997; de Winter et al. 2003; de Kloet et al. 2008; Carson et al. 2014). Eine Studie von Motoki et al. (2016) zeigte beispielsweise einen anxiogenen Effekt von Arginin-Vasopressin durch Aktivierung der Amygdala bei Männern, aber nicht bei Frauen. Bei depressiven Patienten wurde eine Erhöhung der Zellzahl von CRH-exprimierenden und AVP-(ko)exprimierenden Zellen im Nucleus paraventricularis im Hypothalamus gefunden (Purba et al. 1995). Herman et al. (2002) vermuten, dass der Nucleus paraventricularis im Hypothalamus als Integrationsort der zentralnervösen Verarbeitung von Stress und als zentrales Steuerelement der HPA-Achse fungiert. In mehreren tierexperimentellen Studien wird zudem eine anxiolytische und antidepressive Wirkung, eine erniedrigte HPA-Achsen-Aktivität, eine Besserung des Umgangs mit Stress sowie eine veränderte Emotionalität, z. B. i. S. der Reduktion aggressiver Verhaltensweisen, nach Applikation von V1aR- und V1bR-Antagonisten gezeigt (Guillon et al. 2004; Tanoue et al. 2004; Wersinger et al. 2004; Griebel et al. 2005). Des Weiteren wird eine wichtige Rolle von Vasopressin bei der Bindungsfähigkeit vermutet. In diesem Zusammenhang erfassten Bartels und Zeki (2000) die Gehirnaktivitäten von Müttern, während diese Bilder ihrer eigenen und fremden Kinder sowie anderer Personen betrachteten. Dabei konnte eine Aktivierung von orbitofrontalen Regionen sowie der Regionen des Belohnungssystems (z. B. Striatum, Substantia nigra), die über eine hohe Dichte von Rezeptoren für „Bindungsneuropeptide“ wie Oxytozin und Vasopressin verfügen, gezeigt werden. Unter anderem konnte auch eine Aktivierung im zentralen Höhlengrau, das eine hohe Dichte an Vasopressin- und Oxytozinrezeptoren besitzt und beispielsweise für Schmerzunterdrückung zuständig ist, beobachtet werden (Bartels und Zeki 2004).

Durch die mögliche Schlüsselrolle von Vasopressin in der HPA-Achse, der Anpassung an chronischen Stress sowie in der Modulation von akutem Stress bei chronisch erhöhtem Stressniveau und für die Bindungsfähigkeit werden in unserer Datenanalyse mögliche Zusammenhänge zwischen dem psychischen Befinden, dem Vorhandensein einer vitalen Erschöpfung sowie Typ-D-Persönlichkeit und Bindungsstilen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder Herzinsuffizienz, untersucht. Hinsichtlich möglicher Zusammenhänge zwischen Vasopressin (Copeptin), seelischem Befinden und Bindungsstilen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder Herzinsuffizienz liegen bislang keine Daten vor.

1.3.2 Galectin-3

Galectin-3 ist ein 29-35 kDa großes Protein, bestehend aus ca. 130 Aminosäuren und einer Prolin- und Glycin-reichen N-terminalen Domäne, das zu der Familie der β -Galactosid-

bindenden Lektine gehört (Dumic et al. 2006; de Boer et al. 2009). Die Sekretion von Galectin-3 führt, durch die Aktivierung von Fibroblasten und Myofibroblasten und die Deposition von Prokollagen in die extrazelluläre Matrix, zu kardialen Remodeling-Prozessen (v. a. kardialer Fibrose) (Creemers und Pinto 2011). Zudem ist Galactin-3 auch in inflammatorische Vorgänge (Mastzellen- und Makrophageninfiltration) sowie in die Regulation von Transkription, Zellproliferation, Zelldifferenzierung, Apoptose und Angiogenese involviert (Krześlak und Lipińska 2004; Sundblad et al. 2011). In tierexperimentellen Studien zeigten Sharma et al. (2004), dass die Applikation von Galectin-3 in das Perikard von gesunden Ratten eine Zunahme der Kollagen-Volumen-Fraktion und der Kollagen I-Konzentration verursachte. Dies führte zu kardialen Remodeling-Prozessen, einer deutlichen myokardialen Fibrose und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Diese pathogenetischen Effekte von Galactin-3 im intraperikardialen Raum fand auch die Arbeitsgruppe von Liu et al. (2015) bei erwachsenen, männlichen Ratten. Lok et al. (2010) und de Boer et al. (2011) beschreiben in der DEAL-HF- und COACH-Studie, dass eine erhöhte Galectin-3-Plasmakonzentration prädiktiv für eine erhöhte Mortalität ist (Lok et al. 2010). Die positive Assoziation von Galectin-3 mit den kardialen Remodeling-Prozessen bei chronischer Herzinsuffizienz konnte anhand von echokardiographischen Kriterien (Veränderungen der linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumen-Indices) durch Lok et al. (2013) bestätigt werden. Der Stellenwert von Galectin-3 wurde unseres Erachtens bisher nicht in Bezug auf das körperliche und psychische Befinden (insbesondere Depressions- und Angstausprägung) sowie das Vorhandensein einer vitalen Erschöpfung bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder Herzinsuffizienz analysiert. Deswegen soll zunächst ebenfalls generell die Frage nach einem möglichen Zusammenhang geprüft werden.

1.3.3 GDF-15

Das Zytokin Growth-Differentiation Factor-15 (GDF-15) ist ein etwa 25 kDa großes, disulfidgebundenes Protein. Es gehört zu der Superfamilie der Transforming Growth Factor- β (TGF- β)-Zytokine, die im menschlichen Gewebe eine wichtige Funktion in der Regulation von Apoptose, Zelldifferenzierung und -proliferation besitzen (Bootcov et al. 1997; Kempf et al. 2006). Im kardiovaskulären System wird GDF-15 durch mehrere Arten von Induktion (oxidativer, nitrosativer und angiogener Stress, Ischämie, Reperfusion, mechanische Dehnung, proinflammatorische Zytokine) in Kardiomyozyten, glatten Muskelzellen der Gefäßwand (VSMC's= vascular smooth muscle cells), Endothelzellen, Adipozyten und Makrophagen durch Aktivierung entsprechender Transkriptionsfaktoren (z. B. Egr1 oder p53) exprimiert und sezerniert (Wollert et al. 2017). Bisher konnte durch die Aktivierung von GDF-15 ein kardioprotektiver Effekt, i. S. einer Hemmung von Apoptose, Remodeling und Hypertrophie, gezeigt werden (Kempf et al. 2006). Eine Studie an Mäusen zeigte, dass eine akute Drucküberlastung zur GDF-15-Expression führt, die möglicherweise eine wichtige Funktion in der Langzeitadaptation bzw. -maladaptation des Herzens spielt.

Dies bestätigte sich teilweise im Tiermodell mit GDF-15-gendefizienten Mäusen, die eine schlechtere Ventrikelfunktion und eine stärkere Hypertrophie aufwiesen (Xu et al. 2006). Mehrere Studien zeigen, dass GDF-15 sowohl beim Screening von Patienten mit HFpEF als auch bei der Diagnosestellung von HFpEF gleichwertig zu NT-proBNP ist (Stahrenberg et al. 2010; Dinh et al. 2011; Santhanakrishnan et al. 2012). In der Prognoseschätzung sind erhöhte GDF-15-Konzentrationen bisher stark mit einer schlechten Prognose und einer erhöhten Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz assoziiert. Daher könnte GDF-15 als Risikomarker neben der NYHA-Klassifikation („New York Heart Association“-Klassifikation) und linksventrikulären EF (LVEF) eine zusätzliche prognostische Information bieten (Kempf et al. 2007). Unseres Wissens nach wurde der Stellenwert von GDF-15 in Bezug auf das subjektive körperliche und psychische Befinden bei Patienten mit Risikofaktoren für eine diastolische Dysfunktion und/oder Herzinsuffizienz nicht untersucht. Deswegen soll in dieser Arbeit zunächst einmal die Frage nach einem möglichen Zusammenhang geprüft werden.

1.4 Depression und vitale Erschöpfung

Die Prävalenz von depressiven Störungen beträgt bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz 20-25 % mit einer u. a. schweregradabhängigen Streuung von 9-60 %. Zudem erhöht die depressive Symptomatik erheblich das Hospitalisierungs- und Mortalitätsrisiko. Nach Jiang et al. (2001) ist die Rehospitalisierungsrate der Patienten mit Herzinsuffizienz und komorbider Depression innerhalb eines Jahres 3-fach erhöht im Vergleich zu den Patienten ohne Herzinsuffizienz. Ein weiterer negativer Einfluss der Depression bei Herzinsuffizienz zeigt sich bei der Adhärenz und dem Krankheitsverlauf, nicht zuletzt durch die eingeschränkte Fähigkeit, die Veränderungen im eigenen Gesundheitszustand schnell erkennen zu können (Ladwig et al. 2008). Fehlende Adhärenz (v. a. die Unzuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme) ist eine wichtige Ursache für kardiale Dekompensation und somit für häufige Hospitalisierungen und ambulante Arztbesuche von Patienten mit Herzinsuffizienz (van der Wal et al. 2005; Laufs et al. 2011).

Die für diese Arbeit relevanten Zusammenhänge zwischen chronischen Stressoren, affektiven Störungen (in diesem Sinne das Vorhandensein einer depressiven Störung) und der Herzinsuffizienz können folgendermaßen erklärt werden (Carney et al. 2005; Rozanski et al. 2005; Maes et al. 2011):

1. Durch die zentrale Antwort auf den chronischen Stress wird die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sowie das sympathische Nervensystem aktiviert.
2. Dies führt zu mehreren pathophysiologischen Effekten: Dysregulation des autonomen Nervensystems (Aktivierung des Sympathikotonus und Reduktion des Parasympathi-

kotonus), Insulinresistenz, Inflammation – i. S. einer Aktivierung des Immunsystems, Hypertension, endothelialer Dysfunktion, oxidativem und nitrosativem Stress, proarrhythmogenem Potential, Prokoagulation, viszeraler Adipositas.

3. Klinische Konsequenzen dieser pathophysiologischen Mechanismen sind ein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz, Arrhythmien oder kardiovaskuläre Ereignisse.

In Bezug auf die Biomarker der neurohumoralen Aktivierung konnte eine positive Assoziation zwischen Depressivität und dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (in Form von NYHA-Klasse) oder natriuretischen Peptiden (NT-proANP und NT-proBNP) gezeigt werden (Herrmann et al. 1995; Bunevicius et al. 2006; Rutledge et al. 2006). Vitale Erschöpfung wird als ein Zustand ungewöhnlicher Müdigkeit, erhöhter Reizbarkeit und eines Gefühls der Entmutigung definiert. Als Messinstrument wird gewöhnlich der Maastricht Fragebogen (MQ - Maastricht Questionnaire) eingesetzt (Fink et al. 2012). Vitale Erschöpfung ist ebenso ein ungünstiger prognostischer Faktor für Morbidität und Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen. Zudem korreliert die vitale Erschöpfung mit höheren NYHA-Klassifikationsstufen, depressiven Symptomen und einer niedrigen Schlafqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz (Appels et al. 1987; Ladwig et al. 2008). Mögliche Zusammenhänge zwischen Depression bzw. vitaler Erschöpfung, den o. g. Faktoren der neurohumoralen Aktivierung (Galectin-3, GDF-15 und Copeptin) bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder Herzinsuffizienz wurden bisher nicht untersucht. In dieser Arbeit wird daher der Stellenwert der o. g. Faktoren der neurohumoralen Aktivierung bei Entstehung einer vitalen Erschöpfung und/oder Depression bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder Herzinsuffizienz analysiert. Dies könnte in der Zukunft zum Verständnis psychosomatischer Zusammenhänge zwischen neurohumoraler Aktivierung und Entstehung einer vitalen Erschöpfung und/oder Depression bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder Herzinsuffizienz beitragen.

1.5 Angst

Eine Untersuchung von Scherer et al. (2007) zeigte bei hausärztlichen Patienten mit Herzinsuffizienz eine 29,2 %-ige Wahrscheinlichkeit für erhöhte Angst- und Depressionswerte. Die Ängstlichkeit war davon bei ca. 14% der Patienten auffällig (Scherer et al. 2007). Die Entstehung von Ängsten ist v. a. mit Informationen bzgl. einer ungünstigen Prognose einer Herzinsuffizienz oder den bereits erlebten kardialen Dekompensationen mit Dyspnoe oder Arrhythmien assoziiert (MacMahon und Lip 2002). Die aktuelle Studienlage bzgl. der Bedeutung von Angst bei kardial erkrankten Patienten ist allerdings unklar und wird kontrovers diskutiert. Ergebnisse von Meyer et al. (2010, 2015a) weisen auf einen protektiven Effekt der Angst bzgl. der Mortalität von Patienten mit koronarer Herzerkrankung hin. Im Kontrast dazu zeigen andere Studien, dass Angsterkrankungen mit erhöhter Mortalität

und einer schlechteren Prognose kardialer Erkrankungen einhergehen (Scherer et al. 2007; Frasure-Smith und Lespérance 2008; Tully et al. 2011). In den Metaanalysen von Roest et al. (2010a; 2010b) wird vermutet, dass Angst als ein unabhängiger Risikofaktor bzgl. der Inzidenz und Prognose der koronaren Herzkrankheit und bzgl. der kardialen Mortalität eine Rolle spielt. Die Befundlage zur Rolle von Angst bei Herzinsuffizienz ist dagegen spärlich und nicht eindeutig.

Hinsichtlich der Biomarker zeigte sich mehrfach eine negative Assoziation zwischen natriuretischen Peptiden und Angstaussprägung bei Herzpatienten, u. a. aus der Diast-CHF-Studie (Herrmann-Lingen 2003; Meyer et al. 2015c). Dies steht in Übereinstimmung mit älteren Befunden zu möglichen anxiolytischen Effekten von ANP bzw. NT-proANP (Ströhle 2005). Zudem konnten erhöhte CT-proET-1-Plasmakonzentrationen in den bisherigen Auswertungen der Diast-CHF-Studie mit niedrigerer Angstaussprägung in Zusammenhang gebracht werden (Meyer et al. 2015b). Niedrigere MR-proANP-Plasmakonzentrationen zeigten in der Diast-CHF-Studie ebenfalls eine Assoziation mit höheren HADS-Angst-Werten (Meyer et al. 2015c). Mögliche Zusammenhänge zwischen Angst und Faktoren der neurohumoralen Aktivierung (Galectin-3, GDF-15 und Copeptin) bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder Herzinsuffizienz wurden bisher nicht untersucht. Aus diesem Grund soll in dieser Arbeit die Frage nach einem möglichen Zusammenhang geprüft werden. Dabei vermuten wir bei Patienten mit erhöhten Angstwerten eine erhöhte Copeptin-Plasmakonzentration, i. S. einer positiven Korrelation.

1.6 Typ-D-Persönlichkeit

Die Typ-D-Persönlichkeit wurde erstmals von Denollet et al. (1995) beschrieben und durch zwei Dimensionen charakterisiert. Zum einen wird negative Affektivität (sich sorgen, sich häufig ärgern, unglücklich sein) als prägendes, stabiles Persönlichkeitsmerkmal beschrieben. Zum anderen beinhaltet die Typ-D-Persönlichkeit die soziale Inhibition (Unsicherheit, Verschlossenheit, Gehemmtheit) (Denollet et al. 1995). Die Effekte der Typ-D-Persönlichkeit auf die Prognose, den Verlauf und die Mortalitätsrate kardiovaskulärer Erkrankungen werden kontrovers diskutiert.

Auf der einen Seite zeigten Schiffer et al. (2008) einen Zusammenhang zwischen Typ-D-Persönlichkeit und einer verschlechterten Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz (Schiffer et al. 2008). Denollet et al. (1995) stellten beispielsweise in einer retrospektiven Beobachtungsstudie bei 105 männlichen Patienten, die an einem kardiovaskulären Rehabilitationsprogramm teilnahmen, nach einem Follow-up von 2 - 5 Jahren und nach einer Erweiterung dieser Stichprobe - bei 268 männlichen und 35 weiblichen Rehabilitationsteilnehmern nach 6 - 10 Jahren, eine höhere Mortalität bei Personen mit Typ-D-Persönlichkeit gegenüber Rehabilitationsteilnehmern ohne Typ-D-Persönlichkeit fest. Dabei hatten die

Personen mit Typ-D-Persönlichkeit im Vergleich zu Nicht-Typ-D-Personen nach Kontrolle für Schwere der KHK, für LVEF, der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit und der thrombolytischen Behandlung nach Indexinfarkt eine ca. 4-mal höhere statistische Wahrscheinlichkeit, innerhalb des Beobachtungszeitraums zu versterben (Denollet et al. 1995; Schiffer et al. 2008). Grande et al. (2004) vermuten ebenso, dass Patienten mit Typ-D-Persönlichkeit nach Eintritt der koronaren Herzkrankheit eine schlechtere Prognose als Patienten ohne eine Typ-D-Persönlichkeit haben.

Auf der anderen Seite beschrieben Meyer et al. (2015a) eine negative Korrelation zwischen der sozialen Inhibition und unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Darüber hinaus stehen Studien, die keinen nachteiligen kardiovaskulären Krankheitsverlauf bei Typ-D-Persönlichkeit bestätigten konnten (Grande et al. 2012). Mögliche Erklärungen für gesundheitsschädliche Effekte der Typ-D-Persönlichkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems, eine neuroendokrine Aktivierung und dadurch bedingt eine Dysregulation der pro- und antiinflammatorischen Zytokine und eine Verstärkung der oxidativen Stressantwort (Habra et al. 2003; Denollet et al. 2010; Kupper et al. 2013). In unserer Studie untersuchen wir auch, ob bzw. inwiefern die Typ-D-Persönlichkeit als stabiler Hintergrundfaktor gemeinsam mit den o. g. Biomarkern Auswirkungen auf das psychische Befinden, die Lebensqualität und die Bindungsfähigkeit von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder Herzinsuffizienz hat.

1.7 Bindungstheorie und Bindungsstile von Erwachsenen

Die Bindungstheorie, begründet von dem englischen Kinderpsychiater John Bowlby (1982), beschreibt ein primäres Bedürfnis nach Nähe (Bindung) zu einer Bindungsfigur. Die Bindungsverhaltenstheorie sowie die Beschreibung des Bindungsverhaltenssystems entwickelte Bowlby anhand von Beobachtungen in den Mutter-Kind-Interaktionen und anhand den Beschreibungen von Interaktionen von Kleinkindern mit primären Bezugspersonen. Die Aktivierung des Bindungsverhaltens kommt durch Beeinträchtigung des Wohlbefindens in bedrohlichen Situationen zustande. Als Ziel dieser Aktivierung zeigt sich eine Suche nach der Bindungsfigur und nach dem Schutz durch die Bindungsfigur. Eine Krankheit stellt dementsprechend auch eine beunruhigende Situation dar, die zur Aktivierung des Bindungssystems führt (Bowlby 1982).

Die verinnerlichten frühkindlichen Beziehungserfahrungen zeigen eine Relevanz für die spätere Entwicklung, die späteren Beziehungen sowie die Bindungs-, Verhaltensmuster und die Bindungsrepräsentanzen (Grossmann und Grossmann 2007). Ainsworth et al. (1978) beschrieben folgende drei Varianten des Bindungsstils bei Kindern: a) Kinder, die Kontakt und Nähe zur Bindungsperson suchten (Typ B - „sichere Bindung“); b) Kinder,

die ihre Bindungsperson bei der Rückkehr ignorierten oder den Kontakt aktiv vermieden (Typ A - „unsicher-vermeidender Bindungsstil“); c) Kinder, die einen Annäherungs-Vermeidungskonflikt gegenüber ihrer Bindungsperson entwickelten und diesen in aktiver Zuwendung und aggressivem Verhalten zeigten (Typ C - „ängstlich-ambivalenter Bindungsstil“).

Für diese Arbeit ist die konzeptuelle Weiterentwicklung der Bindungstheorie mit Übertragung der theoretischen Annahmen von Bowlby und Ainsworth auf das Bindungsverhalten von Erwachsenen von Relevanz. Dabei wird vermutet, dass frühere Bindungserfahrungen zu einem positiven oder negativen Selbstbild und/oder zu einem positiven oder negativen Fremdbild führen können. Anhand von diesen 2 Dimensionen (Dimension „Selbstbild“ und Dimension „Fremdbild“) werden die Bindungsprototypen in folgende erwachsene Bindungsmuster/-stile eingeteilt (Bartholomew und Horowitz 1991; Höger 2002):

1. Sicher (secure): Dimension Selbstbild - „positives Modell vom Selbst“ → **keine Angst vor Trennung**. Dimension Fremdbild - „positives Modell vom Anderen“ → **keine Angst vor Nähe**. Personen mit diesem Bindungsstil sind in der Lage, nahe Beziehungen zu pflegen. Sie halten dabei enge Freundschaften für wertvoll. Trotz der Beziehungsaufnahme verlieren sie nicht die persönliche Autonomie. In der Diskussion über Beziehungen und ähnliche Themen sind sie kohärent und einsichtig.

2. Anklammernd, abhängig (preoccupied): Dimension Selbstbild - „negatives Modell vom Selbst“ → **Angst vor Trennung**. Dimension Fremdbild - „positives Modell vom Anderen“ → **keine Angst vor Nähe**. Personen mit diesem Bindungsstil sind abhängig von der Akzeptanz durch andere und zeigen sich übermäßig mit Beziehungen beschäftigt. In der Diskussion über Beziehungen sind sie inkohärent und sehr emotional.

3. Abweisend, distanziert (dismissing): Dimension Selbstbild - „positives Modell vom Selbst“ → **keine Angst vor Trennung**. Dimension Fremdbild - „negatives Modell vom Anderen“ → **Angst vor Nähe**. Personen mit abweisendem Bindungsstil haben ein eingeschränktes Gefühlsleben. Sie versuchen die Bedeutsamkeit enger Beziehungen herunterzuspielen und betonen die eigene Unabhängigkeit. In der Diskussion über Beziehungen zeigen sie verminderte Klarheit.

4. Ängstlich-vermeidend (fearful): Dimension Selbstbild - „negatives Modell vom Selbst“ → **Angst vor Trennung**. Dimension Fremdbild - „negatives Modell vom Anderen“ → **Angst vor Nähe**. Personen mit diesem Bindungsstil vermeiden enge Beziehungen. Sie haben Angst davor, zurückgewiesen zu werden. Sie zeigen sich misstrauisch gegenüber Anderen. Dabei spielt auch ein Gefühl der persönlichen Unsicherheit eine wichtige Rolle.

Maunder und Hunter (2001) entwickelten ein hypothetisches Modell des Einflusses einer bestehenden Bindungsunsicherheit auf Gesundheit und/oder Krankheit. Dabei wird die Assoziation der unsicheren Bindung mit der Krankheitsgenese bzw. Krankheitsaufrechterhaltung in folgenden Bereichen beschrieben:

1. Personen mit unsicherer Bindung zeigen gesteigerte physiologische Stressreaktionen, eine beeinträchtigte Wahrnehmung von Stress sowie eine Fehlregulation der Stressphysiologie sowie der sozialen Stressmodulation.
2. Bei Personen mit unsicherer Bindung wird eine Neigung zu externen Affektregulatoren, wie z. B. Alkohol, Nikotin und exzessivem Essen, beobachtet.
3. Die protektiven Faktoren, wie z. B. Hilfesuchen, soziale Unterstützung, Befolgen von Behandlungsvorgaben und Beachtung von Symptomen, werden bei unsicherer Bindungsqualität nachteilig verändert, was sich auf das Gesundheitsverhalten (z. B. geringes Vorsorgeverhalten, verminderte Inanspruchnahme oder herabgesetzte Selbstaufmerksamkeit) auswirken kann.

Schmidt et al. (2002) zeigen einen ähnlichen Zusammenhang zwischen unsicherem Bindungsmuster und weniger flexiblen Copingmechanismen. Bindungsunsicherheit wird auch als wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung depressiver Symptome vermutet (Gilmer und McKinney 2003; Gilbert 2005). In einer Studie von Warren et al. (1997) konnte beispielsweise durch ängstlich-ambivalente Bindung prospektiv das Auftreten von Angststörungen (größtenteils sozialer Phobie, Überängstlichkeit und Trennungsangst) im Jugendalter vorhergesagt werden. In unserer Studie untersuchen wir die möglichen Zusammenhänge zwischen Bindungsfähigkeit, seelischem Befinden, Lebensqualität und der Plasmakonzentration von Copeptin bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, und/oder Herzinsuffizienz. Dabei gehen wir davon aus, dass CT-proAVP (bzw. AVP) als „Bindungshormon“ direkt mit der Ausprägung von Bindungsrepräsentanzen zusammenhängt.

1.8 Lebensqualität und generalisierte Selbstwirksamkeit

Die Forschungsgruppe der WHO-Quality of Life Assessment Group (WHOQOL) geht in einem Positionspaper davon aus, dass die Lebensqualität subjektiv und multidimensional ist. Sie besteht aus physischen, psychischen und sozialen Dimensionen. Diese können sowohl positiv als auch negativ sein und entsprechen jeweils der Wahrnehmung des einzelnen Individuums (WHOQOL Group 1995). Ware (1987) beschreibt insgesamt fünf Dimensionen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit folgenden Konzepten untermauert werden: 1. Die physische Gesundheitsdimension beinhaltet physische Funk-

tionsfähigkeit, physische Einschränkungen, Tage der Bettlägerigkeit sowie körperliches Wohlbefinden, 2. Die psychische Gesundheitsdimension besteht aus Konzepten des psychischen Wohlbefindens, den kognitiven Fähigkeiten, dem Vorhandensein von Depressions- und Angstsymptomatik sowie der Emotions- und Verhaltenskontrolle, 3. Die soziale Gesundheitsdimension wird durch Konzepte der sozialen Kontakte und Ressourcen charakterisiert, 4. Die Dimension des rollenbezogenen Funktionierens und 5. Die Dimension der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, die Konzepte der aktuellen Gesundheit, der Schmerzsymptomatik und der Gesundheitsperspektive darstellt. In der Übersichtsarbeit von Radoschewski (2000) werden folgende Messinstrumente für die Operationalisierung des Konzepts der Lebensqualität genannt: Quality of Well-being Scale (QWBS), 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), Sickness Impact Profil (SIP), Nottingham Health Profil und DUKE Health Profil, International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps (ICIDH-2-Klassifikation) sowie Instrumente wie WHOQOL und EUROQOL.

Das Messinstrument SF-36 von Ware und Sherbourne (1992) ist für diese Arbeit relevant. Nach der deutschen Übersetzung von Bullinger et al. (1995) beinhaltet die SF-36 acht Subskalen (körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheit, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden) und zwei Summenskalen (physische und psychische Lebensqualität).

In der Studie von Jünger et al. (2002) wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 bei 205 Patienten mit einer Herzinsuffizienz und systolischer Dysfunktion erfasst. Diese Studienpopulation zeigte eine signifikant niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität in allen acht Dimensionen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. In der Studie von Scherer et al. (2007) wurde bei insgesamt 363 Patienten mit Herzinsuffizienz aus 44 hausärztlichen Praxen festgestellt, dass psychosoziale Belastung bei Herzinsuffizienz zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann. Daher wird empfohlen, dass die Diagnostik der psychischen Symptome aufgrund der Bedeutsamkeit für die krankheitsspezifische Lebensqualität als Routinebestandteil in die Diagnostik und Versorgung der Herzinsuffizienz integriert werden sollte. In der Auswertung der Daten aus der Diast-CHF-Studie von Edelmann et al. (2011) wurde zum einen eine reduzierte körperliche Funktionsfähigkeit im SF-36 bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion festgestellt. Zum anderen wurde auch eine stärkere negative Assoziation zwischen NT-proBNP, MR-pro-ADM und der physischen Funktionsfähigkeit als zwischen dieser SF-36-Subskala und den echokardiographischen Parametern bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion gezeigt.

Das Gefühl der Selbstwirksamkeit zeigt sich in einer Übersichtsarbeit von Stewart und Yuen (2011) als ein wichtiger protektiver Faktor bei der Adaptation an Stressfaktoren im Rahmen von mehreren chronischen Erkrankungen. In der Studie von Sullivan et al. (1998) wurden

198 Patienten mit KHK untersucht, bei denen sich die Selbstwirksamkeit als Prädiktor für die physische Funktionsfähigkeit sowie die Rollenfunktion zeigte. Daher könnten Interventionen zur Verbesserung der Selbstwirksamkeit eine wichtige Rolle im Patientenkollektiv mit KHK spielen. Jones und Riazi (2011) stellten bei Patienten mit Apoplex fest, dass die Entwicklung von Selbstmanagementfähigkeit, i. S. von Selbstwirksamkeit, zur Reduktion der negativen Konsequenzen nach einem Schlaganfall und zur Besserung der Lebensqualität führen könnten. In der Studie von Johnston-Brooks et al. (2002) wurde vermutet, dass die Selbstwirksamkeit zur Besserung der Selbstversorgung bei jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ I (DM Typ I) führen kann und dadurch ein wichtiger Faktor in der Regulation des HbA1c-Levels sein könnte. Diese Studien zeigten daher, dass die Stärkung der Selbstwirksamkeit auch eng mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und mit dem adhärennten Verhalten hinsichtlich der primären Erkrankung verbunden sein könnte.

In dieser Arbeit untersuchen wir die möglichen Assoziationen zwischen CT-proAVP, Galectin-3 sowie GDF-15 und der mittels SF-36 gemessenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der mittels GSW-6 gemessenen generalisierten Selbstwirksamkeit. Dabei stellt sich die Frage, ob diese Biomarker als Surrogatparameter in der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Selbstwirksamkeit geeignet sind.

1.9 Fragestellung und Hypothesen

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, die möglichen Zusammenhänge zwischen Biomarkern der neurohumoralen Aktivierung (**CT-proAVP, Galectin-3 und GDF-15**) und der Depressions- sowie Angstaussprägung, dem Vorliegen einer Typ-D-Persönlichkeit, der vitalen Erschöpfung, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Bindungsfähigkeit bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder Herzinsuffizienz zu untersuchen. Dies ist unserer Recherche nach die erste Studie, die sich mit o. g. Zusammenhängen befasst.

Es werden daher folgende Untersuchungsfragen bearbeitet:

1. **Zeigt CT-proAVP** unabhängig von EF und diastolischer Funktion einen Zusammenhang mit der Ausprägung von psychischer sowie körperlicher Symptomatik und Lebensqualität bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder Herzinsuffizienz? Wird ein solcher Zusammenhang durch eine Assoziation des Copeptins mit dem Bindungsmuster vermittelt?

2. **Zeigt Galectin-3** unabhängig von EF, diastolischer Funktion und Persönlichkeitsfaktoren einen Zusammenhang mit der Ausprägung von psychischer sowie körperlicher Symptomatik und Lebensqualität bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder Herzinsuffizienz?

3. **Zeigt GDF-15** unabhängig von EF, diastolischer Funktion und Persönlichkeitsfaktoren einen Zusammenhang mit der Ausprägung von psychischer sowie körperlicher Symptomatik und Lebensqualität bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder Herzinsuffizienz?

Dies soll im Hinblick auf folgende Hypothesen geschehen:

Hypothese 1: a) Es gibt einen Zusammenhang zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration, dem psychischen Befinden und der Lebensqualität bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Herzinsuffizienz. Wir vermuten eine positive Korrelation zwischen erhöhter CT-proAVP-Plasmakonzentration und erhöhten Angstwerten bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder Herzinsuffizienz. b) Es gibt einen Zusammenhang zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration und den Bindungsstilen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Herzinsuffizienz. c) Der Zusammenhang zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration, dem psychischen Befinden und der Lebensqualität wird durch den Bindungsstil als Mediator vermittelt.

Hypothese 2: Es zeigt sich eine Korrelation zwischen der Galactin-3-Plasmakonzentration und dem psychischen Befinden sowie der Lebensqualität bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, ggf. Herzinsuffizienz.

Hypothese 3: Es gibt einen Zusammenhang zwischen der GDF-15-Plasmakonzentration und dem psychischen Befinden sowie der Lebensqualität bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, ggf. Herzinsuffizienz.

Hypothese 4: Die unter H1-H4 angenommenen Beziehungen sind unabhängig voneinander sowie von den Parametern der systolischen und diastolischen Funktion sowie von den Plasmaspiegeln natriuretischer Peptide (NT-proBNP) sowie von weiteren assoziierten Einflussvariablen.

2 Material und Methoden

2.1 Diast-CHF-Studie

Diast-CHF („Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz“) ist eine prospektive multizentrische Kohortenstudie der Universitätsmedizin Göttingen (Klinik für Kardiologie und Pneumologie und kooperierender Kliniken/Institute), die im Rahmen des Kompetenznetzwerks Herzinsuffizienz (KNHI) konzipiert und gestartet wurde. Neben Göttingen sind als weitere Studienzentren Würzburg, Marburg, Essen, Lübeck und Berlin zu nennen. Eine Follow-up-Untersuchungsreihe begann jeweils ein, zwei, fünf und zehn Jahre nach der Baseline-Untersuchung. Ein positives Votum der zuständigen Ethikkommissionen für die Studie liegt vor (Antragsnummer 20/02/04).

2.2 Patientenrekrutierung und Patientenkollektiv

Die Patientenrekrutierung erfolgte vom 05.07.2004 bis 22.12.2006 über die Praxisdaten des EDV-Systems von kooperierenden Hausärzten und einen Basisdatensatz der Abteilung Allgemeinmedizin. Die Krieriensuche wurde anhand der definierten Einschlusskriterien, die Risikofaktoren für eine diastolische Funktionsstörung aufwiesen, festgelegt. Das Patientenkollektiv bestand anfänglich aus 1935 Teilnehmern. Nach dem Ausschluss von 208 gesunden Kontrollen verblieben 1727 Patienten. Davon wurden 49 wegen bekannten Vorhofflimmerns und 136 aufgrund fehlender echokardiographischer Parameter oder einer LVEF < 50% für die weitere Auswertung ausgeschlossen, um das Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion und einer Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (HFpEF) beurteilen zu können.

Somit verblieben 1542 Patienten, die an der Baseline-Untersuchung teilnahmen. Von diesen erschienen 1039 zur Ein-Jahres-Follow-up-Untersuchung. Bei den Probanden handelte es sich um Männer und Frauen im Alter zwischen 50 und 85 Jahren, die nach der Aufklärung durch den Studienarzt ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gaben. Die Einteilung des gesamten Patientenkollektivs erfolgte in zwei Gruppen: Gruppe A umfasst Patienten mit mindestens einem Risikofaktor für die Entstehung einer diastolischen Dysfunktion. Gruppe B beinhaltet Patienten mit einer Herzinsuffizienz-Symptomatik nach den Framingham-Kriterien.

2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien können folgendermaßen zusammengefasst werden:

1. Alter: Zwischen 50 und 85 Jahren
2. Geschlecht: männlich und weiblich
3. Das Vorhandensein mind. eines Risikofaktors für die Entstehung einer diastolischen Funktionsstörung:
 - a) Arterielle Hypertonie (RR > 140/90 mmHg) oder entsprechende Medikation;
 - b) Diabetes mellitus (Nüchternblutglukose > 126 mg/dl); c) Adipositas (BMI > 30 kg/m²);
 - d) Schlafapnoe-Syndrom; e) Arteriosklerosezeichen – eine symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), eine angiographisch nachgewiesene KHK oder Z. n. Myokardinfarkt, eine Karotisstenose oder ein Apoplex in der Krankengeschichte

oder

Die ärztlich bereits gestellte Diagnose einer Herzinsuffizienz

4. Die schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie

Die Ausschlusskriterien beinhalten:

1. Mangelnde Kooperationsbereitschaft (Compliance)
2. Unzureichende Kommunikationsfähigkeit (schlechte Deutschkenntnisse, Aphasien)
3. Erkrankungen, die Einwilligungsfähigkeit der Patienten einschränken (z. B. Demenz)
4. Geographische Limitationen, die eine Teilnahme an der Studie unmöglich machen

2.3 Anamnese

Die ausführliche Erhebung der Anamnese schloss insbesondere die Informationen über die Krankengeschichte und die aktuelle Symptomatik ein. Zunächst wurden die allgemeinen soziodemographischen Daten abgefragt. Von den klinischen Zeichen einer symptomatischen Herzinsuffizienz wurde gezielt das Vorhandensein von Müdigkeit, Leistungsschwäche, Nykturie, nächtlichem Husten, Belastungs-, Ruhe- oder paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe und Orthopnoe erfragt. Es wurde auch das Jahr der Erstdiagnose und die Anzahl der Kontakte zum Hausarzt oder dem Kardiologen infolge einer vorhandenen Herzinsuffizienz dokumentiert. Des Weiteren wurden Daten über Krankenhaus- sowie stationäre Reha- und Kuraufenthalte in den letzten 12 Monaten, inklusive der Aufenthaltsdauer in Tagen, erhoben. Der Schweregrad der Herzinsuffizienz wurde entsprechend der NYHA-Klassifi-

zierung abgeschätzt. Danach folgte die Erfassung der vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Schlafapnoe-Syndrom, positive Familienanamnese für einen Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr, Raucheranamnese und Alkoholkonsum.

In der gezielten kardiologischen Anamnese wurde insbesondere das Vorhandensein einer vergangenen oder neu aufgetretenen Herzerkrankung wie einer koronaren Herzkrankheit, eines Myokardinfarkts, einer angeborenen oder erworbenen Herzklappenerkrankung, eines Vorhofflimmerns oder einer Kardiomyopathie mit deren Ätiologie erfasst. Bzgl. relevanter kardiologischer Interventionen wurden die bisher durchgeführten Therapiemaßnahmen wie koronare/periphere Revaskularisation, Bypass- oder sonstige Gefäß-Operationen, Herzklappen-Operationen, Implantation von Herzschrittmacher oder Defibrillator, ggf. Defibrillation und Entladung eines implantierten Kardioverter-Defibrillators (ICD), Herztransplantation oder Reanimationsmaßnahmen dokumentiert.

Zudem erfolgte auch eine Befragung zu weiteren relevanten Komorbiditäten wie pAVK mit entsprechendem klinischem Stadium, zerebrovaskulären Erkrankungen wie transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder Apoplex, Synkope, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), primärer pulmonaler Hypertonie, Infektionen durch das humane Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B und C, Leberzirrhose, malignen Erkrankungen oder Depression. Bei Frauen wurde zusätzlich eine gynäkologische Anamnese mit Befragung über den Zeitpunkt der Menarche, ggf. Menopause, die Anzahl der Schwangerschaften und Geburten sowie bisherige gynäkologische operative Eingriffe durchgeführt. Die aktuelle Medikation wurde unter Aufnahme des Wirkstoffnamens, der Pharmazentralnummer (PZN) und der Dosierung in mg/d notiert.

2.4 Klinische Untersuchung

In der klinischen Untersuchung wurden zunächst die Körpergröße, das Gewicht, der Taillen- und Hüftumfang sowie der Blutdruck und die Herzfrequenz (nach 5 Minuten Ruhe im Sitzen) gemessen. In der körperlichen Untersuchung sowie in den vorhandenen Arztbriefen mit Röntgen-Aufnahmen des Thorax wurde ein besonderes Augenmerk auf das Vorhandensein von Major- und Minor-Kriterien nach Framingham-Definition gerichtet (Ho et al. 1993). Nach dieser Definition müssen für die Diagnose einer Herzinsuffizienz mindestens ein Major-Kriterium oder zwei Minor-Kriterien vorhanden sein. Dabei wurden als Major-Kriterien Halsvenenstauung, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, pulmonale Rasselgeräusche, dritter Herzton, hepatojugulärer Reflux, akutes Lungenödem und Kardiomegalie definiert.

Zu den Minor-Kriterien zählen periphere Ödeme, nächtlicher Husten, Belastungsdyspnoe, Hepatomegalie, Pleuraerguss und Tachykardie mit Herzfrequenz über 120/min. Zudem wurde bei der abdominalen Untersuchung das Vorliegen eines Aszites beurteilt.

2.5 Basislabordiagnostik

In der allgemeinen Diagnostik wurden neben dem kleinen Blutbild als weitere Laborwerte Serumkreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Albumin, Natrium, Kalium, die Cholesterinunterformen Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sowie die Leberwerte Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Gammaglutamyltransferase (γ -GT) gemessen. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde anhand der vereinfachten MDRD-Formel erfasst. Dazu kam die Ermittlung von Kreatinkinase (CK) sowie einer ihrer Unterformen CK-MB, Troponin, C-reaktivem Protein (CRP) und basalem Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH). Bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus wurde der Glykohämoglobin-Wert (HbA_{1c}) erfasst. Bei Nicht-Diabetikern wurde zusätzlich ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt.

2.6 Spezielle Labordiagnostik

2.6.1 Blutproben – allgemein

Die Blutabnahmen erfolgen nach einer ca. 30-minütigen Ruhephase im Liegen. Für weitere Analysen wurden ausschließlich EDTA-Röhrchen verwendet. Diese Blutproben wurden für 10 Minuten mit der Eppendorf-Zentrifuge 5702R bei maximaler Geschwindigkeit von 3000 x g (4,400 rpm) zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand abpipettiert und umgehend bei -80 °C eingefroren. Die Kühlkette wurde bis zur endgültigen Auswertung nicht unterbrochen. Die Durchführung der speziellen Labordiagnostik entsprach während der gesamten Bearbeitung und des Transports den standardisierten Bedingungen.

2.6.2 Bestimmung des CT-proAVP

Die Bestimmung von CT-proAVP, dem C-terminalen Fragment des präproVasopressins, erfolgte mit einem Sandwich-Assay der Firma B.R.A.H.M.S. AG (Henningsdorf, Deutschland). Im kommerziellen Sandwich-Chemilumineszenz-Assay werden zwei polyklonale Antikörper (anti-PATV17 und anti-PLAY17) genutzt. Diese sind gegen die Peptide PATV17 (Aminosäuresequenz 132–147) und PLAY17 (Aminosäuresequenz 149–164) des präproVasopressins und des N-terminalen-Cystein-Residuums gerichtet. Dabei wird für die Kalibration das chemisch synthetisierte Peptid PAY33 als Aminosäuresequenz 132–164 des präproVasopressins verwendet. Die funktionelle Assay-Sensitivität (FAS) des Sandwich-Assays, bei der ein Interassay Variationsquotient 20% nicht überschreitet, entspricht einer Plasmakonzentration von 2,25 pmol/l. Der Messbereich der CT-proAVP-Konzentra-

tion ist zwischen 2,25 und 1215 pmol/l mit einem Median-Wert unter gesunden Probanden von 4,2 pmol/l (Messbreite zwischen 1 bis 13,8 pmol/l). In diesem Bereich lagen die Werte bei 97,5% der 359 untersuchten gesunden Probanden (Morgenthaler 2010).

2.6.3 Bestimmung des Galectin-3

In der Diast-CHF-Studie wurde die Messung der Galectin-3-Konzentration mit einem Sandwich-ELISA-Assay (enzyme-linked immunosorbent assay) der Firma BG Medicine, Waltham, MA/USA) durchgeführt. In diesem Assay wird der monoklonale Antikörper Immunglobulin G2a (IgG2a) von Ratten genutzt. Die funktionelle Assay-Sensitivität (FAS) beträgt weniger als 10% bei Konzentration von 6 ng/ml, 7% bei mittlerer Konzentration von 21 ng/mol und 15% bei höherer Konzentration als 21 ng/ml. Der Messbereich der klinischen Galectin-3-Konzentration liegt zwischen 1.4 bis 94.8 ng/ml. Bei 1092 gesunden Probanden im Alter von 55 Jahren oder mehr lag der Messbereich zwischen 3,8 und 21 ng/ml. Bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz ist er zwischen 4 bis 75 ng/ml mit Cutoff-Wert von 22,1 ng/ml angesiedelt. Ab diesem Wert wird eine signifikant höhere Mortalitätsrate vermutet (Christenson et al. 2010).

2.6.4 Bestimmung des GDF-15

In dieser Arbeit erfolgte die Bestimmung von GDF-15 mit einem nicht kommerziell verfügbaren Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) der Firma Roche Diagnostics (Mannheim, Deutschland). Bei dieser Analysemethode wird die Plasmaprobe zunächst mit einem biotinylierten Antikörper und einem durch Ruthenium markierten Antikörper pipettiert. Anschließend werden im Reaktionsgefäß sogenannte Sandwichkomplexe gebildet. Im nächsten Schritt werden mit Streptavidin überzogene Mikropartikel hinzugegeben. Die verwendeten Streptavidin-Mikropartikel interagieren mit Biotin und sind magnetisch aktiv, so dass die entstandenen Immunkomplexe an der Oberfläche der Elektrode gebunden werden. Dabei wird eine elektrische Spannung erzeugt, die durch den anwesenden Ruthenium-Komplex zu einer Elektrochemilumineszenzreaktion führt. Die Stärke der emittierten Lichtreaktion wird mit einem Photometer gemessen. Der genaue Gehalt von GDF-15 wird mithilfe von Kalibrationskurven aus der Lichtstärke ermittelt. Die untere Nachweisgrenze betrug bei den durchgeführten Analysen 20 ng/l, wobei sich der Variationsquotient zwischen 4 und 12,2 % (232 bis 39 370 ng/l) befand. Bei 429 gesunden Probanden (141 Frauen und 288 Männer) im mittleren Alter von 65 Jahren wurde eine GDF-15-Konzentration von im Median 762 ng/l festgestellt. Bei 153 Patienten mit Herzinsuffizienz (53 Frauen und 129 Männer) lag der Median der GDF-15-Konzentration bei 2705 ng/l (Kempf et al. 2007; Wollert et al. 2017).

2.6.5 Bestimmung des NT-proBNP

Die NT-proBNP-Konzentration wurde mit dem Test Elecsys® der Firma Roche Diagnostics (Mannheim, Deutschland) bestimmt. Die Analyse erfolgte ebenso mittels eines nicht-kompetitiven Elektrochemiluminestenz-Immunoassays (ELCIA). Hierbei kommen 2 spezifische polyklonale Antikörper zum Einsatz. Die Aminosäuresequenz 1-21 des Peptids wird anhand eines Biotin-gekoppelten Antikörpers detektiert. Ein Ruthenium-Komplex-markierter Antikörper wird gegen die Aminosäuresequenz 39-50 gerichtet. Das Prinzip der weiteren Analyse bis zur Elektrochemilumineszenzreaktion und der Konzentrationsmessung unterscheidet sich nicht von der oben beschriebenen Bestimmung der GDF-15-Konzentration (Karl et al. 1999). Zur diagnostischen Unterscheidung zwischen Patienten ohne Herzinsuffizienz und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz wird ein Cutoff-Wert von 125 pg/ml empfohlen (Ponikowski et al. 2016). Die Sensitivität betrug 93% und Spezifität 82% (Mueller et al. 2003). Der Messbereich des Immuno-Assays liegt laut Hersteller zwischen 5 und 35000 pg/ml. Kotaska et al. (2006) untersuchten Differenzen in der NT-proBNP-Konzentration zwischen 280 Patienten mit diversen kardiovaskulären Erkrankungen und einer Kontrollgruppe von 48 gesunden Probanden. Dabei wurde die NT-proBNP-Konzentration der ersten Patientengruppe von 371 ± 141.6 ng/l und bei gesunden Probanden der Kontrollgruppe von 41.5 ± 5 ng/l gemessen. Dabei zeigte das angewandte ECLIA Testverfahren Elecsys® der Firma Roche Diagnostic eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 79%.

2.6.6 Bestimmung des NT-proANP und MR-proANP

Die Bestimmung von NT-proANP erfolgte durch einen immunoluminometrischen Assay der Firma B.R.A.H.M.S AG (Henningsdorf, Deutschland). Bei diesem SERISTRA® genannten Test werden 2 polyklonale Antikörper, die gegen die Aminosäuresequenz 73 – 90 und die Region der Aminosäuren 53-72 des proANP gerichtet sind, verwendet. Bei 325 gesunden Probanden wurde eine Messbreite zwischen 9,6 bis 313 pmol/l bei einem Medianwert von 45,0 pmol/l gemessen. Die untere Nachweisgrenze betrug bei den durchgeführten Analysen 6 pmol/l. Ein intraassay-Variationsquotient von weniger als 10% befand sich zwischen 3 und 3000 pmol/l. Ein interassay-Variationsquotient von 10% zeigte sich bei 65 pmol/l (Morgenthaler et al. 2004). Die Bestimmung von MR-proANP erfolgte durch einen immunoluminometrischen Assays der Firma B.R.A.H.M.S AG (Henningsdorf, Deutschland) basierend auf zwei polyklonalen Antikörpern, die gegen verschiedene Peptidfragmente von proANP gerichtet werden (Morgenthaler et al. 2004).

2.7 6-Minuten-Gehstest

Bei dieser Untersuchung wurden die Patienten aufgefordert, innerhalb von 6 Minuten auf einer ebenen Fläche eine größtmögliche Strecke zurückzulegen. Dabei sollten die Untersuchten weder rennen noch joggen. Gleichzeitig sollte während der gesamten Untersuchung ein Fuß auf dem Boden bleiben. Die Teilnehmer durften die Geschwindigkeit selber bestimmen sowie jederzeit, falls notwendig, Pausen machen oder sich auf einen Stuhl setzen, wobei die Zeit weiterlief. Der Untersucher blieb während des durchgeführten Tests in der Mitte der Gehstrecke stehen, um das Ergebnis nicht zu beeinflussen. Die verbleibende Untersuchungszeit wurde dem Patienten alle 2 Minuten mitgeteilt. Zusätzlich wurden die Patienten alle 30 Sekunden verbal von dem Untersucher motiviert („Das machen Sie gut.“ oder „Immer weiter so.“). Die erzielte Strecke wurde nach Ablauf von 6 Minuten als in ganzen Metern gerundete Entfernung dokumentiert. Falls der Test seitens des Patienten unterbrochen wurde, wurden der Abbruchgrund, die erreichte Gehstrecke und die entsprechende Gehzeit notiert.

2.8 Elektrokardiogramm

Ein Elektrokardiogramm (EKG) nach Einthoven wurde über bipolare Extremitätenableitungen bei jedem Patienten abgeleitet. Zusätzlich wurden die unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger erfasst. Diese liegen in der Mitte der Einthoven-Ableitungen. Dadurch wurde aVR, aVL und aVF aufgezeichnet. Danach erfolgte das Anlegen der unipolaren präkordialen Ableitungen nach Wilson (V1-V6). Die gemessenen Spannungen wurden mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/s und einer Amplitude von 1mV/cm aufgezeichnet.

Bei der Auswertung wurden die Herzfrequenz, der Rhythmus und die Zeitwerte (PQ-, QT-Intervall sowie die QRS-Dauer) angegeben. Darüber hinaus wurde das EKG auf das Vorhandensein von Blockbildern wie atrioventrikuläre und/oder Schenkelblockbilder untersucht. Aus den Erregungsrückbildungsstörungen wurden eventuelle ST-Hebungen oder ST-Senkungen, bzw. T-Negativierungen dokumentiert. Des Weiteren wurden pathologische Q-Zacken oder R-Verlust angegeben. Schließlich wurde auch der Sokolow-Lyon- sowie der Lewis-Index ermittelt.

2.9 Echokardiogramm

Die Durchführung einer standardisierten transthorakalen, zweidimensionalen Echokardiographie erfolgte bei jedem Patienten der Diast-CHF-Studie auf der Grundlage der Echokardiographie-Richtlinien für den harmonisierten Datensatz des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI, Version vom 21.11.2003). Die Untersuchung wurde mit dem Echokardiographiegerät Sonos 5500 der Firma Philips in Linksseitlage der Patienten durchge-

führt. Zur Archivierung der Messdaten wurden VHS-Videokassetten bzw. Compact Discs als gebräuchliche Medien der Studienzentren genutzt. Anhand der Messung der entsprechenden Parameter wurden die Patienten in die Gruppen der systolischen Dysfunktion (SD) und der diastolischen Dysfunktion (DD) eingeteilt.

Dabei wird in dieser Arbeit das Vorliegen der SD nach Simpson mit einer LVEF <50% und/oder anormalen Wandbewegungen zweier benachbarter Segmente definiert.

Die DD wird anhand von vier echokardiographischen Parametern (siehe Tabelle 1) in vier Schweregrade (Grad I bis Grad 4) eingeteilt.

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades der DD nach KNHI TP 7

Diastolische Dysfunktion	Grad 0 (normal)	Grad I (verzögerte Relaxation)	Grad II (pseudonormale Füllung)	Grad III/IV (reversible/irreversible Restriktion)
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' (lateral)	< 10		≥ 10	≥ 10
S/D	≥ 1		< 1	< 1
E/A _{Valsalva}	≥ 1		< 1	< 1 ≥ 1

Der **Schweregrad 0**, auch „das normale Füllungsmuster“ genannt, ist durch einen normalen linksventrikulären Einstrom und Pulmonalvenenfluss geprägt. Dabei wird das Verhältnis zwischen der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe als $(E/A) \geq 1$ gemessen. Des Weiteren müssen 3 weitere Kriterien erfüllt sein: das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler (**E/e' lateral**) < 10 , das Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss (**S/D**) ≥ 1 und das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe während des Valsalvamanövers (**E/A_{Valsalva}**) ≥ 1 .

Der **Schweregrad I**, auch als „*verzögerte Relaxation*“ beschrieben, wird durch $(E/A) < 1$ definiert. In diesem Fall überwiegt die Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion im Vergleich zur maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit.

Der **Schweregrad II** wird als „*pseudonormale Füllung*“ bezeichnet. Das **E/A-Verhältnis ist ≥ 1 und < 2** . Außerdem muss eines der folgenden drei Kriterien erfüllt werden: das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler $(E/e') \geq 10$, das Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss $(S/D) < 1$ oder das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen

Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe während des Valsalva-Manövers $(E/A_{\text{Valsalva}}) < 1$.

Bei den **Schweregraden III und IV** zeigt sich ein restriktives Füllungsmuster. Hierbei ist das **E/A-Verhältnis ≥ 2** . Gleichzeitig muss eines der zwei folgenden Kriterien erfüllt sein: das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler $(E/e') \geq 10$ oder das Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss $(S/D) < 1$. Letztendlich erfolgt die Einteilung in die Schweregrade III und IV mittels des Valsalva-Manövers. Der **Schweregrad III**, „*reversible Restriktion*“, liegt bei $E/A_{\text{Valsalva}} < 1$ vor. Die Einteilung in den **Schweregrad IV**, „*irreversible Restriktion*“, erfolgt bei $E/A_{\text{Valsalva}} \geq 1$.

Bei dem Valsalva-Manöver sollen die Patienten eine Bauchpresse bei tiefer Inspiration durchführen und die Expirationsmuskulatur bei geschlossener Glottis anspannen. Dabei kommt es zu einer starken Reduktion des venösen Rückflusses zum Herzen durch die erzeugte Druckerhöhung in Thorax und Abdomen.

2.10 Herzkatheteruntersuchung

Im Falle einer in der Vergangenheit durchgeführten Herzkatheteruntersuchung/-intervention wurden die entsprechenden Daten in dieser Studie anamnestisch bzw. durch Einsicht in vorliegende Befunde erfasst. Hierbei wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP), falls vorhanden der Grad der koronaren Herzkrankheit (KHK) sowie das Vorliegen von Koronarsklerosen dokumentiert. Außerdem wurde die Durchführung einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung und einer Biopsie dokumentiert.

2.11 Psychosoziale Befragung

2.11.1 PHQ-D – Gesundheitsfragebogen für Patienten

Spitzer et al. (1999) konzipierten als Weiterentwicklung der „Primary Care Evaluation of Mental Disorders“ (PRIME-MD) aus dem Bereich der Primärmedizin ein gut validiertes Screeninginstrument namens „Patient Health Questionnaire“ (PHQ). Dieses ermöglicht die diagnostische Einschätzung von acht psychischen Störungen nach den Kriterien der DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), die auf der Syndromebene aus den folgenden Gruppen abgeleitet werden: depressive Störungen, Somatisierungsstörungen, Angststörungen, Essstörungen und Alkoholmissbrauch.

Die deutsche Version, PHQ-D oder auch „Gesundheitsfragebogen für Patienten“ genannt, wurde von Löwe (2001) präsentiert. Die acht psychischen Störungen werden in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe werden die Kriterien für die spezifische Diagnose („threshold“ disorder) – Major Depression, Panikstörung und Bulimia nervosa - nach DSM-IV erfasst. Dabei wird jedes diagnostische Kriterium durch ein eigenes Item abgefragt. In der zweiten Gruppe werden Störungen („subthreshold disorders“), für die weniger Kriterien als für die spezifischen DSM-IV-Diagnosen der ersten Gruppe abgefragt werden, untersucht. Dies erfüllt eine Screeningfunktion bei folgenden Störungen: die depressiven Störungen, andere Angststörungen und die Binge-Eating-Störung.

In der deutschen Validierungsstudie von Gräfe et al. (2004) mit 357 allgemeinmedizinischen/internistischen Patienten und 171 psychosomatischen Patienten zeigte sich der PHQ-D als ein praktikables sowie valides Screeningsinstrument zur Anwendung nicht nur in der Forschung, sondern auch in der klinischen Praxis. Insbesondere bei der Diagnose der Major Depression wird in dieser Studie eine sehr gute Validität für die Kriterien der diagnostischen Einschätzung mittels PHQ-D beschrieben. Für die Diagnose einer depressiven Störung beträgt die Sensitivität bei psychosomatischer Stichprobe 78% und bei medizinischen Patienten 75%. Die Spezifität beträgt in diesem Fall bei somatischen Patienten 90% und bei psychosomatischen Patienten 70%.

In dieser Studie wird das Modul für depressive Störung, auch PHQ-9 genannt, ausgewertet. Es besteht aus neun Items, in denen neun depressive Symptome auf einer vierstufigen Skala mit folgenden Beschwerdebhäufigkeiten skaliert werden: 0 = „überhaupt nicht“, 1 = „an einzelnen Tagen“, 2 = „an mehr als der Hälfte der Tage“, 3 = „beinahe jeden Tag“.

Im PHQ-9 lassen sich Summenscores von 0 bis 27 erreichen. Der Schweregrad der depressiven Symptomatik wird dimensional anhand der folgenden Cutoff-Werte beschrieben: 5-9 – mild, 10-14 – mittel, 15-19 – ausgeprägt und ≥ 20 – schwer.

Kategorial kann das Vorhandensein einer klinisch manifesten Major Depression im Falle der Angabe der Beschwerdehäufigkeit zwei ($2 = „an\ mehr\ als\ der\ Hälfte\ der\ Tage“$) bei fünf oder mehr als fünf Items vermutet werden. Ein „anderes depressives Syndrom“ wird angenommen, wenn mindestens zwei Items die Beschwerdehäufigkeit zwei beinhalteten und dabei gleichzeitig Item 1 („Wenig Interesse oder Freude an Tätigkeiten“) und Item 2 („Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben“) mit Beschwerdehäufigkeit eins ($1 = „an\ einzelnen\ Tagen“$) oder mehr beantwortet wurden (Kroenke und Spitzer 2002). Für die Depressionsskala beträgt die innere Konsistenz nach Cronbach $\alpha = .88$, so dass die Reliabilität dieses Messinstrumentes gegeben ist (Gräfe et al. 2004).

2.11.2 HADS-D - Hospital Anxiety and Depression Scale (deutsche Version)

Zur Erfassung von Angst und Depression hauptsächlich bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen im nicht-psychiatrischen Bereich veröffentlichten Zigmond und Snaith (1983) die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Die deutsche Version (HADS-D) wurde von Herrmann et al. (1995) übersetzt. Diesem Test liegt ein zweidimensionales Modell zugrunde, das insgesamt 14 Items, mit jeweils 7 Items für Angst und Depression, umfasst. Die Ausprägung der Symptomatik wird auf der Ratingskala von 0 bis 3 mit spezifischen Formulierungen zu den einzelnen Items eingeschätzt. Die erreichten Werte der 7 Items werden anschließend addiert, so dass pro jeweilige Skala Summenwerte von 0 bis 21 erreicht werden.

In der **Angstskala (HADS-D/A)** erfassen mehrere Items die Kriterien einer generalisierten Angststörung, gleichzeitig thematisiert ein Item die Symptome einer Panikstörung. Außerdem werden folgende Symptome erfragt: Nervosität, körperliche Anspannung jedoch ohne Körperbeschwerden im engeren Sinne, Sorgen oder allgemeine Befürchtungen.

In der **Depressionsskala (HADS-D/D)** werden folgende Bereiche erfasst: Verlust von Lebensfreude und Motivationslosigkeit (Anhedonie), Interessenverlust und Antriebsminderung. Damit zielt das Testverfahren auf die Leitsymptome einer depressiven Störung ab. In diesem Selbstbeurteilungsinstrument beziehen sich die einzelnen Items absichtlich nicht auf schwerwiegende psychopathologische Symptome (z. B. Suizidalität), um Stigmatisierungsängsten der Patienten zu minimieren und die Akzeptanz des Verfahrens bei Patienten ohne Primär psychisches Behandlungsanliegen zu erhöhen (Herrmann 1997; Herrmann-Lingen et al. 2005).

In der deutschen Version HADS-D werden als Cutoff-Werte - HADS-D/A Werte von ≥ 9 und HADS-D/D Werte ≥ 11 - angegeben (Herrmann et al. 1995). Zigmond und Snaith (1983) bezeichneten als Testautoren die Cutoff-Werte folgendermaßen: 0 bis 7 als unauffällig, 8 bis 10 als fraglich/grenzwertig und ≥ 11 als sicher auffällig.

Für die Angstskala beträgt die innere Konsistenz nach Cronbach $\alpha = .80$. Bei der Depressionsskala ergab sich $\alpha = .81$. Dadurch handelt es sich um ein reliables Messinstrument (Herrmann et al. 1995; Herrmann 1997).

2.11.3 Maastricht - Fragebogen – Fragebogen zur vitalen Erschöpfung

Zur Messung der vitalen Erschöpfung wurde bereits durch Appels et al. (1987) in der prospektiv angelegten Rotterdam-Civil-Servants-Studie ein Selbstbeurteilungsfragebogen namens Maastricht-Fragebogen entwickelt. In dieser Studie wurde beschrieben, dass die untersuchten Patienten mit Myokardinfarkt unter einem Prodromalsyndrom mit vitaler Erschöpfung (z. B. mit Symptomen wie Energielosigkeit, Erschöpfung, Gefühl der Demoralisierung, Libidoverlust), beginnend 12 bis 18 Monaten vor dem kardialen Ereignis, litten. In der Diast-CHF-Studie wurde eine deutsche Übersetzung des Fragebogens von Prof. Dr. med. C. Herrmann-Lingen verwendet (Herrmann-Lingen 2003).

Der Maastricht-Fragebogen besteht aus 21 Items und entstand als Kombination des Fragebogens aus der Imminent-Myocardial Infarction Rotterdam-Studie mit 37 Items und eines klinischen Interviews mit 21 Items. Die jeweiligen Fragen werden mit „Ja“, „Nein“ oder „?“ beantwortet. Die Antworten mit „Ja“ werden mit zwei Punkten skaliert, die Antworten mit „?“ bekommen einen Punkt und mit „Nein“ keinen Punkt. Die einzelnen Punktwerte werden anschließend addiert. Im Gesamtscore können Werte zwischen 0 und 42 erreicht werden.

Die interne Konsistenz nach Cronbach beträgt $\alpha = .89$, so dass der Fragebogen als reliabel gilt (Appels et al. 1987). Als Cutoff-Wert für das Vorliegen einer vitalen Erschöpfung wird ein Wert > 19 empfohlen (Kop et al. 1996).

2.11.4 SF-36 - 36 - Item Short Form Health Survey

Zur Erfassung der einzelnen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. der subjektiven Gesundheit der Probanden wird der 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) verwendet. Dieser Fragebogen wurde in der Medical-Outcome-Studie entwickelt und evaluiert (Ware und Sherbourne 1992). Die deutsche Übersetzung erfolgte nach Prüfung und Normierung durch die SF-36-Arbeitsgruppe (International Quality of Life Assessment - IQOLA) von Bullinger et al. (1995).

Die Lebensqualität wird im SF-36 mit insgesamt 36-Items in den folgenden acht Subskalen gemessen: „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“. Die beschriebenen acht Subskalen bilden gemeinsam zwei Hauptdimensionen. Die Indikatoren der Haupt-

dimension „körperliche Gesundheit“ sind die ersten vier Subskalen. Die letzten vier Subskalen gehören der Hauptdimension „psychische Gesundheit“ an. Die einzelnen Items sind dichotom, drei-, fünf- bzw. sechsstufig skaliert.

Mittels eines computerisierten Auswertungsprogramms werden die angekreuzten Item-Bantwortungen der einzelnen Subskalen addiert bzw. gewichtet. Anschließend werden alle Summenscores der Subskalen in Werte zwischen 0 bis 100 transformiert. Die zwei übergeordneten Komponenten „körperliche Lebensqualität“ und „psychosoziale Lebensqualität“ werden auf der Basis einer Normstichprobe (n=2914) in T-Werte umgerechnet, sodass der Bevölkerungsdurchschnitt einem Wert von 50 entspricht und eine Abweichung um eine Standardabweichung zu einem um zehn Punkte höheren oder niedrigeren Wert führt. Es wird kein gezielter Cutoff-Wert für den SF-36 beschrieben (Bullinger 2000). Nach Bullinger et al. (1995) beträgt die interne Konsistenz nach Cronbach mehrheitlich über $\alpha = .70$ mit der Ausnahme der Skalen „Soziale Funktion“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“. Bei Hypertonikern liegt beispielsweise die innere Konsistenz der Subskala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ bei $\alpha = .57$ und diejenige der Subskala „Soziale Funktion“ bei $\alpha = .64$.

2.11.5 DS-14

Das Vorhandensein der Typ-D-Persönlichkeit wird mittels des DS-14-Fragebogens erfasst. Dieses 14-Item-Messinstrument wurde durch die Arbeitsgruppe von Denollet (2005) zur Identifikation eines möglichen psychosozialen Risikoclusters bei der Prognose von Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit entwickelt und publiziert. Die deutsche Übersetzung erfolgte von Grande et al. (2004).

Die Typ-D-Persönlichkeit besteht aus zwei Persönlichkeitsmerkmalen, der Negativen Affektivität und der Sozialen Inhibition. Diese bilden 2 Subskalen des Fragebogens mit jeweils 7 Items. Auf der Subskala der Negativen Affektivität werden Aspekte wie Reizbarkeit, Besorgtheit/Unruhe oder Dysphorie gemessen. Durch die Items der Subskala der Sozialen Inhibition werden folgende Aspekte abgefragt: Verslossenheit/Distanziertheit und das Gefühl der sozialen Unsicherheit/Gehemmtheit im Umgang mit anderen Menschen (Emons et al. 2007).

Jedes Item des 14-Item-Fragebogens wird auf einer vierstufigen Skala mit Werten von 0 - „trifft überhaupt nicht zu“ bis 4 - „trifft voll und ganz zu“ beantwortet. Pro Subskala können Werte zwischen 0 bis 28 erreicht werden. Als Cutoff-Wert für das Vorhandensein einer Typ-D-Persönlichkeit wurde ein Wert von ≥ 10 in beiden Subskalen als Median-Split der kardiologischen Patienten der Validierungsstichprobe festgelegt (Denollet 2005).

Bei Evaluation der deutschen Typ-D-Skala bei kardiologischen sowie psychosomatischen Patienten und gesunden Probanden lag die interne Konsistenz nach Cronbach für die Subskala Soziale Inhibition bei $\alpha = .86$ und Negative Affektivität bei $\alpha = .87$. Dadurch zeigte sich auch dieses Testverfahren als reliabel (Grande et al. 2004).

2.11.6 RSQ - Relationship Scales Questionnaire

Der Relationship Scales Questionnaire (RSQ) wurde von Griffin und Bartholomew (1994) als Selbstbeurteilungsinstrument konstruiert, um den Ausprägungsgrad jedes der prototypischen Bindungsmuster (sicher, anklammernd-abhängig, abweisend-distanziert und ängstlich-vermeidend) nach dem vierkategorialen Modell von Bartholomew und Horowitz (1991) zu erfassen. Die deutsche Übersetzung wurde von Mestel (1994) durchgeführt.

Der RSQ besteht aus insgesamt 30 Items, die in der deutschen Version in folgende vier Subskalen unterteilt sind: „Angst vor Trennung“, „Angst vor Nähe“, „Fehlendes Vertrauen“ und „Wunsch nach Unabhängigkeit“. Den Probanden stehen Antwortmöglichkeiten auf einer fünfstufigen Ratingskala von 1 - „nicht zutreffend“ bis 5 - „sehr zutreffend“ zur Verfügung. Anhand der 10-Item-Subskala „Angst vor Trennung“ (RSQ1) und der 7-Item-Subskala „Angst vor Nähe“ (RSQ2) erfolgt die Einteilung in die Bindungsstile nach dem o. g. vierkategorialen Modell.

Die jeweiligen Cutoff-Werte für die einzelnen Bindungsstile wurden als Median-Split der Validierungsstichprobe festgelegt. Bei dem **sicheren Bindungsstil** liegen die Cutoff-Werte bei $RSQ1 \leq 2,88$ mit wenig Angst vor Trennung in Verbindung mit $RSQ2 \leq 2,75$ mit wenig Angst vor Nähe. Dem **ängstlich-vermeidenden** Bindungsstil entsprechen $RSQ1 > 2,88$ und $RSQ > 2,75$ mit Angst vor Trennung und Angst vor Nähe. Die Cutoff-Werte des **anklammernd-abhängigen Bindungsstil** zeigen sich bei Angst vor Trennung mit $RSQ1 > 2,88$ in Verbindung mit wenig Angst vor Nähe mit $RSQ2 \leq 2,75$. Der **abweisend-distanzierte Bindungsstil** wird bei wenig Angst vor Trennung mit $RSQ1 \leq 2,88$ in Verbindung mit Angst vor Nähe mit $RSQ > 2,75$ angegeben.

Die interne Konsistenz nach Cronbach beträgt bei „Angst vor Trennung“ (RSQ1) $\alpha = .81$, „Angst vor Nähe“ (RSQ2) $\alpha = .77$, „Fehlendem Vertrauen“ $\alpha = .77$ und „Wunsch nach Unabhängigkeit“ $\alpha = .72$. Der RSQ ist somit ebenfalls ein reliables Messinstrument (Steffanowski et al. 2001).

2.11.7. Generalisierte Kompetenzerwartung

Der Begriff der Kompetenzerwartung, auch Selbstwirksamkeitserwartung genannt, wurde von Bandura (1977) eingeführt. Es handelt sich um einen Aspekt der sozial-kognitiven

Theorie, der sich auf die persönliche Kompetenzeinschätzung eines Menschen bezieht, kritische Anforderungen, Schwierigkeiten und Barrieren im Alltag selbstwirksam - aufgrund eigener Kompetenzen – bewältigen zu können (Hinz et al. 2006). Die erste Skala zur Erfassung allgemeiner Selbstwirksamkeit mit zehn Fragen wurde bereits in den 1980er Jahren veröffentlicht (Jerusalem und Schwarzer 1986). In dieser Arbeit wird eine Kurzform des Bogens zur Generalisierten Kompetenzerwartung (GKE) mit 6 Fragen eingesetzt. In den 6 Items der GKE-6 werden die eigenen Bewältigungsressourcen sowie das Potenzial zur persönlichen Handlung in alltäglichen Anforderungssituationen erfasst. Hierbei bestehen folgende Antwortmöglichkeiten auf einer vierstufigen Ratingskala: 1 = „trifft gar nicht zu“, 2 = „trifft kaum zu“, 3 = „trifft eher zu“ und 4 = „trifft voll zu“. Der minimal erreichbare Wert entspricht 6 Punkten. Als Maximalwert können 24 Punkte erreicht werden. Die interne Konsistenz nach Cronbach beträgt $\alpha = .88$, so dass auch dieses Testverfahrens als reliabel gilt (Romppel et al. 2013).

2.11.8. Weitere Fragebögen

An weiteren Fragebögen wurden in der Diast-CHF der Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (FKV) (Muthny 1989), ENRICHD Social Support Instrument (ESSI) (Mitchell et al. 2003) und Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-2) - Zynismus-Skalen (Mittag und Maurischat 2004) eingesetzt. Diese Instrumente sind validiert und weisen befriedigende bis gute psychometrische Eigenschaften auf. Sie wurden überwiegend bereits an anderen Gruppen kardiologischer Patienten erfolgreich eingesetzt.

2.12 Datenanalyse

Für die statistische Analyse der Studiendaten wurde das Programm IBM-SPSS Version 25 genutzt. Das Signifikanzniveau α wurde auf 5 Prozent festgelegt. Somit wurde bei einem p-Wert < 5 Prozent ein Ergebnis als statistisch signifikant angesehen und die jeweilige Nullhypothese zurückgewiesen. Alle Analysen wurden zuerst mit dem Gesamtkollektiv und anschließend nur mit Patienten ohne HI, die bei der NYHA-Klassifikation einen Wert von größer oder gleich 1 und Patienten mit Herzinsuffizienz durchgeführt, die bei der NYHA-Klassifikation einen Wert von größer oder gleich 2 zeigten.

Um nicht normalverteilte Daten einer Normalverteilung anzunähern wurden als Erstes die Biomarker-Werte logarithmiert. Darauf folgte eine Prüfung auf Normalverteilung mittels des Shapiro-Wilk-Tests. Die Mehrheit der Variablen war auch nach Logarithmierung nicht normalverteilt.

Angesichts dieser fehlenden Normalverteilung der Variablen kamen bei der Prüfung der **Hypothesen 1a, 2 und 3** jeweils Spearman-Korrelationen zwischen den Biomarkern

(CT-proAVP, GDF-15, Galectin-3) und Variablen der folgenden Fragebögen zum Einsatz: PHQ-D, HADS-D, SF-36, RSQ, DS-14 und GKE.

Die **Hypothese 1b** wurde mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests überprüft. Dieser Test wurde aufgrund der fehlenden Normalverteilung der abhängigen Variable (CT-proAVP) und der kategorialen unabhängigen Variable (die jeweiligen Bindungsstile des RSQ-Tests) gewählt. Im ersten Schritt wurde analysiert, ob die CT-proAVP-Konzentration sich in den vier Bindungsstil-Kategorien (sicher, anklammernd-abhängig, abweisend-distanziert und ängstlich-vermeidend) signifikant unterschied. Im zweiten Schritt wurden die Kategorien der Variable Bindungsstil - ängstlich-vermeidend, anklammernd-abhängig und abweisend-distanziert – als „unsicher gebunden“ zusammengefügt. Es wurde erneut ein Kruskal-Wallis-Test mit der nun binär kodierten Variable des Bindungsstils („sicher gebunden“ und „unsicher gebunden“) berechnet.

Durch die fehlenden Signifikanzen der Hypothese 1b wurde auf Testung der Hypothese 1c verzichtet.

Zur Testung der **Hypothese 4** wurden initial Spearman-Korrelationen zwischen den drei Biomarkern (CT-proAVP, GDF-15 und Galectin-3) berechnet, um die Voraussetzung der Unabhängigkeit zwischen den Einflussvariablen eines linearen Regressionsmodells zu überprüfen. Anschließend wurden diejenigen Korrelationen aus der Hypothese 1a, 2 und 3 ausgewählt, bei denen mindestens 2 Biomarker signifikante Korrelationen aufwiesen. Danach wurden lineare Regressionsmodelle in drei nacheinander folgenden Schritten aufgestellt: 1. Die signifikanten Biomarker als unabhängige Variable und die jeweilige Variable der analysierten Fragebögen als abhängige Variable. 2. Zusätzliche Aufnahme des weiterhin im jeweiligen Modell signifikant verbliebenen Biomarkers zusammen mit dem Biomarker NT-proBNP in das folgende Modell. 3. Eine nochmalige Erweiterung der weiterhin signifikanten Biomarker mit dem Parameter der systolischen Funktion (LVEF) und der kategorialen Variable der diastolischen Funktion (ASE-Grad) als Basismodell. 4. Lineare Regression mit Standardkontrollvariablen (Alter, Geschlecht, BMI) und weiteren Einflussgrößen, die in einer bivariaten Korrelationsanalyse eine gleichzeitige Assoziation mit der Variable der psychometrischen Testung und mindestens einem Biomarker aufweisen.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Anfänglich bestand die rekrutierte Patientenpopulation der Diast-CHF-Studie aus 1935 Studienteilnehmern. Nach dem Ausschluss von 208 gesunden Probanden verblieben 1727 gescreente Patienten. Es handelte sich um Probanden entweder mit Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz oder der bereits bekannten Diagnose einer Herzinsuffizienz. Im nächsten Schritt wurden 49 Teilnehmer mit bekanntem Vorhofflimmern und 136 Probanden aufgrund fehlender echokardiographischer Parameter der diastolischen Funktion oder einer LVEF < 50% ausgeschlossen. An der Baseline-Kohorte der Diast-CHF-Studie nahmen daher 1542 Teilnehmer teil. Aufgrund der Unvollständigkeit der für diese Arbeit relevanten Daten der neurohumoralen Aktivierung (CT-proAVP, Galectin-3 und GDF-15-Konzentrationen) sowie der psychometrischen Instrumente (PHQ-D, HADS-D, Maastricht, SF-36, DS-14, RSQ und GKE) wurden weitere 32 Teilnehmer ausgeschlossen. Die analysierte Studienpopulation („**Gesamtkollektiv**“) dieser Arbeit betrug daher insgesamt 1510 Teilnehmer. Dabei lagen nicht bei allen 1510 Teilnehmern Daten bzgl. aller zu untersuchenden Variablen vor. Unter Berücksichtigung der Fragestellung dieser Arbeit wurde anschließend aus dem Gesamtkollektiv (n=1510) eine Subgruppe von Patienten ohne Herzinsuffizienz, die bei der NYHA-Klassifikation einen Wert kleiner oder gleich 1 zeigte, gefiltert. Diese Patientengruppe („**Patienten ohne Herzinsuffizienz – in den Tabellen als Patienten ohne HI abgekürzt**“) bestand aus 1369 Probanden. Auch hier lagen nicht bei allen 1369 Probanden Daten bzgl. aller zu untersuchenden Variablen vor. Zusätzlich wurde noch eine weitere Subgruppe von Patienten, die bei der NYHA-Klassifikation einen Wert von größer oder gleich 2 zeigte, erfasst. Diese Subgruppe („**Patienten mit Herzinsuffizienz – in den Tabellen als Patienten mit HI abgekürzt**“) beinhaltete insgesamt 125 Teilnehmer.

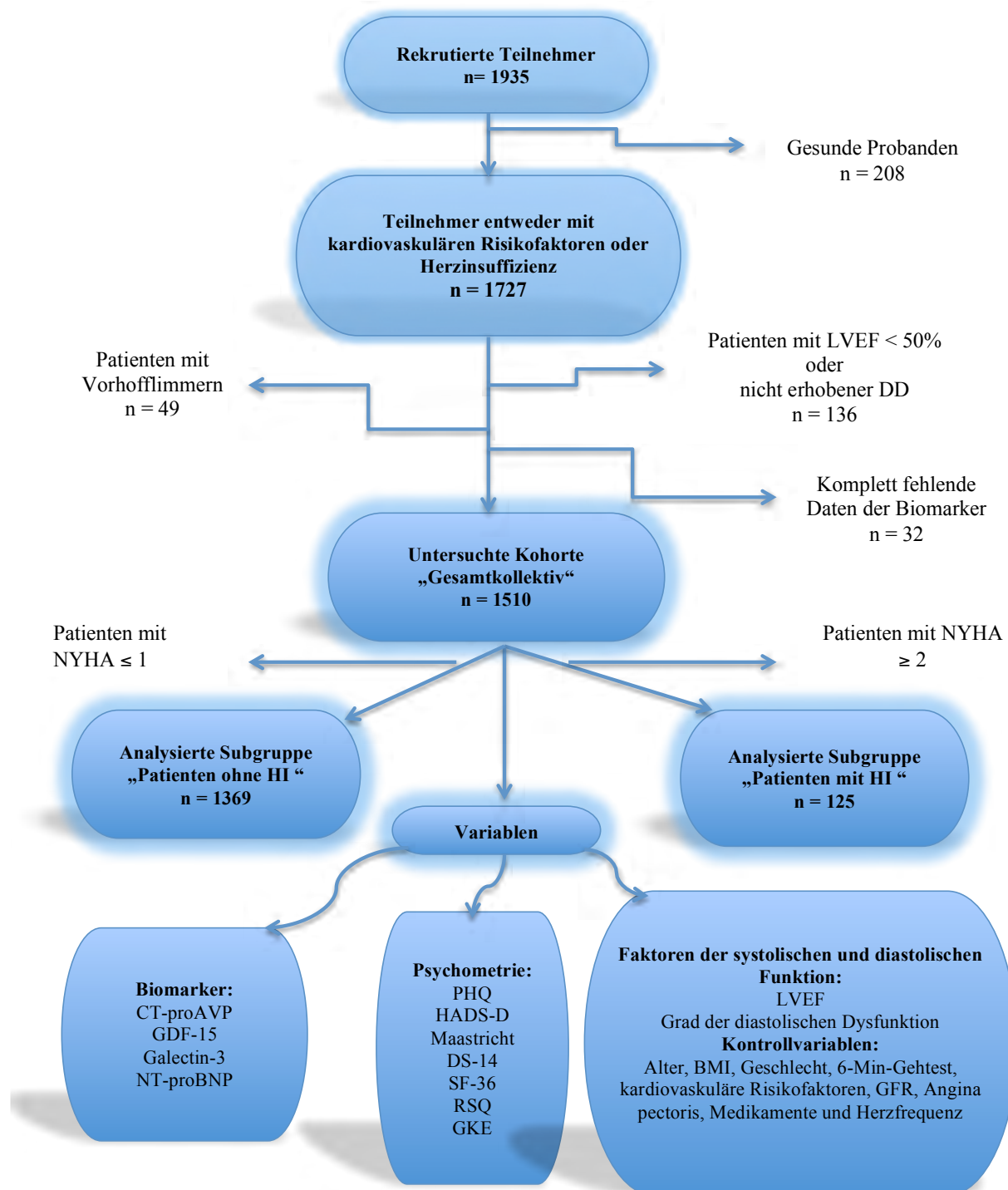


Abbildung 1: Flowchart der Übersicht der analysierten Studienpopulation dieser Arbeit mit „Gesamtkollektiv“ (n=1510), „Patienten ohne HI“ (n=1369) und „Patienten mit HI“ (n=125)

3.2 Soziodemographische Daten

3.2.1 Geschlecht

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung der Studienpopulation und der Subgruppen

Gruppen	Gesamtkollektiv	Patienten ohne HI	Patienten mit HI
Geschlecht	n=1510	n=1369	n=125
männlich	774 (51,3%)	710 (51,9%)	54 (43,2%)
weiblich	736 (48,7%)	659 (48,1%)	71 (56,8%)

3.2.2 Alter

Das Gesamtkollektiv sowie die Subgruppen bestanden aus Männern und Frauen im Alter zwischen 50 und 85 Jahren. In Tabelle 3 und 4 werden die Ergebnisse als Mittelwert (Mittel) und Standardabweichung (SD) dargestellt.

Tabelle 3: Altersverteilung der Studienpopulation und der Subgruppen

Gruppen	Gesamtkollektiv		Patienten ohne HI		Patienten mit HI	
Anzahl/Mittel (\pm SD)	n	Mittel (\pm SD)	n	Mittel (\pm SD)	n	Mittel (\pm SD)
Alter (Jahr)	1510	66,8 (\pm 8,0)	1369	66,8 (\pm 8,0)	125	66,7 (\pm 8,8)

Tabelle 4: Altersverteilung nach Geschlecht

Gruppen	Gesamtkollektiv		Patienten ohne HI		Patienten mit HI	
Anzahl/Mittel (\pm SD)	n	Mittel (\pm SD)	n	Mittel (\pm SD)	n	Mittel (\pm SD)
Alter (Jahr) - Männlich	774	66,4 (\pm 7,9)	710	66,4 (\pm 7,9)	54	66,28 (\pm 7,9)
Alter (Jahr) - Weiblich	736	67,3 (\pm 8,1)	659	67,3 (\pm 8,0)	71	67,0 (\pm 9,4)

3.2.3 Familienstand, Schulabschluss, Erwerbstätigkeit und Nettoeinkommen

Tabelle 5: Soziodemographische Daten der Studienpopulation und der Subgruppen - Familienstand, Partnerschaft, Schulabschluss, derzeitige Erwerbstätigkeit und monatliches Nettoeinkommen

Gruppen	Gesamtkollektiv	Patienten ohne HI	Patienten mit HI
Familienstand	n=1444	n=1308	n=120
verheiratet (zusammen lebend)	973 (67,4%)	887 (67,8%)	75 (62,5%)
verheiratet (getrennt lebend)	48 (3,3%)	41 (3,1%)	5 (4,2%)
ledig	78 (5,4%)	70 (5,4%)	7 (5,8%)
geschieden	122 (8,5%)	111 (8,5%)	11 (9,2%)
verwitwet	223 (15,4%)	199(15,2%)	22 (18,3%)
Partnerschaft	n=489	n=441	n=42
Ja	192 (39,3%)	171 (38,8%)	19 (45,2%)
Nein	297 (60,7%)	270 (61,2%)	23 (54,8%)
Schulabschluss	n=1444	n=1310	n=119
Ohne Schulabschluss	21 (1,5%)	18 (1,4%)	3 (2,5%)
Hauptschule / Volksschule	819 (56,7%)	740 (56,5%)	72 (60,5%)
Realschule (Mittlere Reife)	311 (21,5%)	287 (21,9%)	23 (19,3%)
Polytechnische Oberschule	20 (1,4%)	19 (1,5%)	1 (0,8%)
Fachhochschulreife	86 (6%)	81 (6,2%)	3 (2,5%)
Hochschulreife / Abitur	152 (10,5%)	138 (10,5%)	10 (5,9%)
Anderer Schulabschluss	35 (2,4%)	27 (2,1%)	7 (5,9%)
Derzeitige Erwerbstätigkeit	n=1190	n=1077	n=100
Vollzeit	184 (15,4%)	166 (15,4%)	16 (16%)
Teilzeit 15 - 35h / Woche	58 (4,9%)	52 (4,8%)	5 (5%)
Teilzeit < 15h / Woche	40 (3,4%)	36 (3,3%)	4 (4%)
Nicht erwerbstätig	908 (76,3%)	823 (76,4%)	75 (75%)
Monatliches Nettoeinkommen	n=1312	n=1188	n=109
Unter 500 EUR	33 (2,5%)	31 (2,6%)	2 (1,8%)
500 bis < 1000 EUR	161 (12,3%)	144 (12,1%)	16 (14,7%)
1000 bis <1500 EUR	334 (25,4%)	303 (25,5%)	31 (28,4%)
1500 bis < 2000 EUR	287 (21,8%)	256 (21,5%)	27 (24,8%)
2000 bis < 2500 EUR	218 (16,6%)	201 (16,9%)	13 (11,9%)
2500 bis < 3000 EUR	119 (9,1%)	109 (9,2%)	8 (7,3%)
3000 bis < 3500 EUR	76 (5,8%)	69 (5,8%)	5 (4,6%)
3500 EUR und mehr	84 (6,4%)	75 (6,3%)	7 (6,4%)

3.3 Klinisch-somatische Parameter

3.3.1 Allgemeine klinisch-somatische und laborchemische Parameter

Tabelle 6: Allgemeine klinisch-somatische Parameter der Studienpopulation und der Subgruppen

Gruppen	Gesamtkollektiv		Patienten ohne HI		Patienten mit HI		
	Anzahl/ Mittel (± SD)	n	Mittel (± SD)	n	Mittel (± SD)	n	Mittel (± SD)
Körpergröße (cm)	1504	1504	167,8 (± 9,0)	1365	167,9 (± 9,0)	123	166,6 (± 8,7)
Gewicht (kg)	1505	1505	82,6 (± 15,8)	1365	82,5 (± 15,8)	124	82,9 (± 15,5)
BMI (kg/m ²)	1504	1504	29,3 (± 5,0)	1365	29,2 (± 5,0)	123	29,8 (± 5,2)
RR systolisch (mmHg)	1507	1507	149,5 (± 21,3)	1366	149,5 (± 21,1)	125	149,1 (± 23,9)
RR diastolisch (mmHg)	1507	1507	84,1 (± 11,9)	1366	84,2 (± 11,7)	125	83,04 (± 13,8)
Herzfrequenz (Untersuchung) (1/min)	1503	1503	70,2 (± 12,0)	1362	70,1 (± 12,0)	125	70,2 (± 11,8)
Herzfrequenz (EKG) (1/min)	1500	1500	66,5 (± 11,7)	1360	66,4 (± 11,7)	124	67,1 (± 11,7)
6-Min-Gehtest (m)	1391	1391	506,9 (± 111,3)	1259	508,0 (± 112,0)	118	491,2 (± 104,6)
LVEF (%)	1496	1496	59,9 (± 8,2)	1355	59,8 (± 8,3)	125	60,2 (± 8,0)
LDL-Cholesterin (mg/dl)	1405	1405	125,4 (± 32,8)	1268	125,7 (± 33,0)	121	122,9 (± 28,7)
TSH basal (µU/ml)	1411	1411	1,4 (± 2,9)	1275	1,4 (± 3,0)	120	1,1 (± 0,8)
hsCRP (mg/l)	1455	1455	3,7 (± 6,7)	1321	3,6 (± 6,6)	118	4,0 (± 6,1)
log ₁₀ (hsCRP)	1455	1455	0,3 (± 0,5)	1321	0,3 (± 0,5)	118	0,3 (± 0,5)
Krea-Clearance (ml/min)	1414	1414	81,4 (± 27,2)	1277	81,5 (± 27,1)	121	80,6 (± 29,3)

3.3.2 NYHA-Klassifikation und Grad der diastolischen Dysfunktion

In Tabelle 7 wird die Einteilung des Gesamtkollektivs in die NYHA-Klassifikation dargestellt. In der Subgruppe „Patienten ohne HI“ sind alle Patienten mit Werten kleiner oder gleich 1 (n=1369) zusammengefasst. Die Patientengruppe „Patienten mit HI“ fasst alle Patienten mit Werten größer oder gleich 2 (n=125) zusammen.

Tabelle 7: NYHA-Klassifikation des Gesamtkollektivs und die Kriterien für die Erfassung der untersuchten Subgruppen

Gruppe	Gesamtkollektiv
NYHA-Klasse	n=1494
Keine HI	1330 (89%)
I	39 (2,6%)
II	79 (5,3%)
III	45 (3%)
IV	1 (0,1%)

Tabelle 8: Grad der diastolischen Dysfunktion (ASE-Grad) der Studienpopulation und der Subgruppen

Gruppen	Gesamtkollektiv	Patienten ohne HI	Patienten mit HI
ASE Grad	n=1400	n=1265	n=119
Keine DD	235 (16,8%)	209 (16,5%)	24 (20,2%)
I	837 (59,8%)	749 (59,2%)	75 (63%)
II	321 (22,9%)	302 (23,9%)	18 (15,1%)
III/IV	7 (0,5%)	5 (0,4%)	2 (1,7%)

3.3.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen

In der folgenden Tabelle 9 sind die anamnestisch erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren und relevanten Vorerkrankungen als absolute und prozentuale Häufigkeiten beschrieben. Als Vorerkrankungen sind pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit), zerebrovaskuläre Erkrankungen, Angina pectoris und Depression aufgeführt.

Tabelle 9: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen der Studienpopulation und der Subgruppen

Gruppen	Gesamtkollektiv	Patienten ohne HI	Patienten mit HI	
Diabetes mellitus	n=1510	n=1369	n=125	
	412 (27,3%)	376 (27,5%)	33 (26,4%)	
Hypertonie	n=1510	n=1369	n=125	
	1345 (89,1%)	1220 (89,1%)	110 (88%)	
Hyperlipidämie	n=1510	n=1369	n=125	
	676 (44,8%)	610 (44,6%)	55 (44%)	
Ex-Raucher/Raucher	n=1508	n=1367	n=125	
	Ex-Raucher	614 (40,7%)	557 (40,8%)	50 (40%)
	Raucher	161 (10,7%)	144 (10,5%)	16 (12,8%)
Schlafapnoe-Syndrom	n=1510	n=1369	n=125	
	106 (7%)	95 (6,9%)	10 (8%)	
KHK	n=1510	n=1369	n=125	
	310 (20,5%)	272 (19,9%)	35 (28%)	
Z.n. Myokardinfarkt	n=1510	n=1369	n=125	
	148 (9,8%)	129 (9,4%)	18 (14,4%)	
pAVK	n=1500	n=1369	n=125	
	76 (5,1%)	63 (4,6%)	12 (9,6%)	
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	n=1499	n=1369	n=124	
	115 (7,7%)	93 (6,8%)	20 (16,1%)	
Angina pectoris	n=312	n=274	n=35	
	100 (32%)	90 (32,8%)	10 (28,6%)	
Depression	n=1510	n=1369	n=125	
	178 (11,8%)	161 (11,8%)	16 (12,8%)	

3.3.4 Medikation

Anhand von Tabelle 10 werden die absoluten und prozentualen Häufigkeiten der eingenommenen Medikation ersichtlich.

Tabelle 10: Absolute und prozentuale Häufigkeiten der aktuellen Medikation der Studienpopulation und der Subgruppen

Gruppen	Gesamtkollektiv	Patienten ohne HI	Patienten mit HI
Anzahl	n=1485	n=1345	n=124
ACE-Hemmer	677 (45,6%)	611 (45,4%)	59 (47,6%)
AT-Antagonisten	274 (18,5%)	250 (18,6%)	22 (17,7%)
Betablocker	742 (49,9%)	661 (49,1%)	72 (58,1%)
Thiazide	627 (42,2%)	559 (41,6%)	61 (49,2%)
Schleifendiuretika	172 (11,6%)	157 (11,7%)	14 (11,3%)
Aldosteron Antagonisten	25 (1,7%)	24 (1,8%)	1 (0,8%)
andere Diuretika	86 (5,8%)	73 (5,4%)	11 (8,9%)
Herzglykoside	62 (4,2%)	58 (4,3%)	4 (3,2%)
Nitrat	147 (9,9%)	135 (10%)	11 (8,9%)
Ca-Antagonisten	331 (22,3%)	299 (22,2%)	30 (24,2%)
Antiarrhythmika	51 (3,4%)	47 (3,5%)	3 (2,4%)
Statine	454 (30,6%)	412 (30,6%)	37 (29,8%)
Andere Lipidsenker	75 (5,1%)	72 (5,4%)	3 (2,4%)
ASS	517 (34,8%)	478 (35,5%)	36 (29%)
andere PLT-Hemmer	58 (3,9%)	54 (4%)	4 (3,2%)
Vit. K-Antagonisten	93 (6,3%)	80 (5,9%)	11 (8,9%)
Insulin	142 (9,6%)	129 (9,6%)	10 (8,1%)
Orale Antidiabetika	220 (14,8%)	197 (14,6%)	20 (16,1%)

3.4 Spezielle Labordiagnostik

3.4.1 Neurohumorale Aktivierung

Die neurohumorale Aktivierung (CT-proAVP, GDF-15, Galectin-3, NT-proBNP, NT-proANP und MR-proANP) innerhalb der Studienpopulation und der Subgruppen wird anhand von Tabelle 11 und 12 ersichtlich. Es werden die Serumkonzentrationen der jeweiligen Peptide als Messwerte in Form von Mittelwert, Standardabweichung, Median und 95%-Konfidenzintervall (KI) des Mittelwertes sowie die logarithmierten Werte aufgrund der nicht normalverteilten Werte ebenso als Mittelwerte mit den entsprechenden Standardabweichungen dargestellt.

Tabelle 11: Neurohumorale Aktivierung in der Studienpopulation und den Subgruppen als Mittelwert und Standardabweichung (SD)

Gruppen	Gesamtkollektiv		Patienten ohne HI		Patienten mit HI	
	n	Mittelwert (± SD)	n	Mittelwert (± SD)	n	Mittelwert (± SD)
Anzahl/ Mittel (± SD)						
CT-proAVP (pmol/l)	1463	6,29 (± 6,49)	1328	6,31 (± 6,56)	120	6,05 (± 5,87)
log10(CT-proAVP)	1463	0,66 (± 0,34)	1328	0,66 (± 0,34)	120	0,64 (± 0,33)
GDF-15 (ng/ml)	203	1,90 (± 1,28)	156	1,862 (± 1,19)	41	1,92 (± 0,91)
log10(GDF-15)	203	0,21 (± 0,25)	156	0,20 (± 0,24)	41	0,24 (± 0,22)
Galectin-3 (ng/ml)	1260	12,37 (± 3,73)	1176	12,35 (± 3,70)	75	12,53 (± 4,22)
log10(Galectin- 3)	1260	1,08 (± 0,12)	1176	1,07 (± 0,12)	75	1,08 (± 0,13)
NT-proBNP (pg/ml)	1365	240,36 (± 438,67)	1234	242,08 (± 452,97)	115	242,10 (± 281,35)
log10(NT-proBNP)	1365	2,06 (± 0,50)	1234	2,06 (± 0,50)	115	2,12 (± 0,52)
NT-proANP (pmol/l)	894	4425,58 (± 2027,12)	822	4422,33 (± 2042,34)	65	4505,70 (± 1917,55)
log10(NT-proANP)	894	3,61 (± 0,18)	822	3,61 (± 0,18)	65	3,63 (± 0,15)
MR-proANP (pmol/l)	1462	111,65 (± 75,58)	1327	111,00 (± 75,43)	120	121,41 (± 80,07)
log10(MR-proANP)	1462	1,98 (± 0,24)	1327	1,97 (± 0,24)	120	2,01 (± 0,26)

Tabelle 12: Neurohumorale Aktivierung in der Studienpopulation und den Subgruppen als Median und 95%-Konfidenzintervall (KI) des Mittelwertes

Gruppen	Gesamtkollektiv		Patienten ohne HI		Patienten mit HI	
	n	Median (95% KI)	n	Median (95% KI)	n	Median (95% KI)
CT-proAVP (pmol/l)	1463	4,14 (5,95;6,61)	1328	4,15 (5,95;6,66)	120	3,96 (4,99;7,11)
log10(CT-proAVP)	1463	0,62 (0,64;0,67)	1328	0,62 (0,64;0,67)	120	0,60 (0,58;0,70)
GDF-15 (ng/ml)	203	1,59 (1,73;2,08)	156	1,54 (1,67;2,05)	41	1,79 (1,63;2,21)
log10(GDF-15)	203	0,20 (0,17;0,24)	156	0,19 (0,16;0,24)	41	0,25 (0,17;0,30)
Galectin-3 (ng/ml)	1260	11,74 (12,16;12,57)	1176	11,73 (12,14;12,56)	75	11,94 (11,55;13,23)
log10(Galectin- 3)	1260	1,07 (1,07;1,08)	1176	1,07 (1,07;1,08)	75	1,08 (1,05;1,11)
NT-proBNP (pg/ml)	1365	105,80 (217,07;263,65)	1234	105,15 (216,78;267,37)	115	137,20 (190,12;294,07)
log10(NT-proBNP)	1365	2,02 (2,03;2,09)	1234	2,02 (2,03;2,09)	115	2,14 (2,02;2,21)
NT-proANP (pg/ml)	894	4021,26 (4292,52;4558,64)	822	4011,83 (4282,51;4562,16)	65	4138,66 (4030,55;4980,84)
log10(NT-proANP)	894	3,60 (3,60;3,62)	822	3,60 (3,56;3,62)	65	3,64 (3,59;3,66)
MR-proANP (pmol/l)	1462	92,22 (107,78;115,53)	1327	92,07 (106,94;115,07)	120	102,60 (106,93;135,88)
log10(MR-proANP)	1462	1,96 (1,96;1,99)	1327	1,96 (1,96;1,99)	120	2,01 (1,96;2,05)

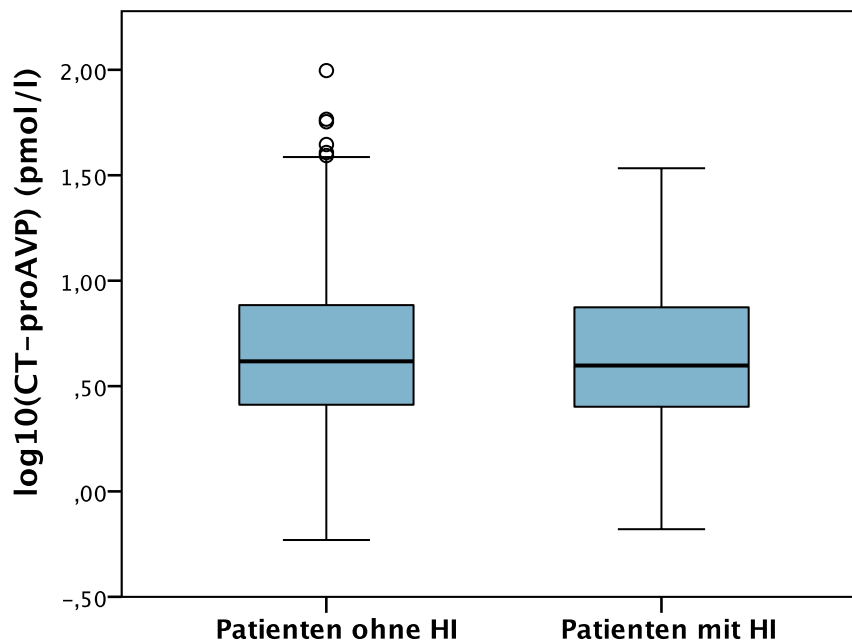


Abbildung 2: Boxplot der logarithmierten CT-proAVP-Plasmakonzentration in den Subgruppen der Studienpopulation

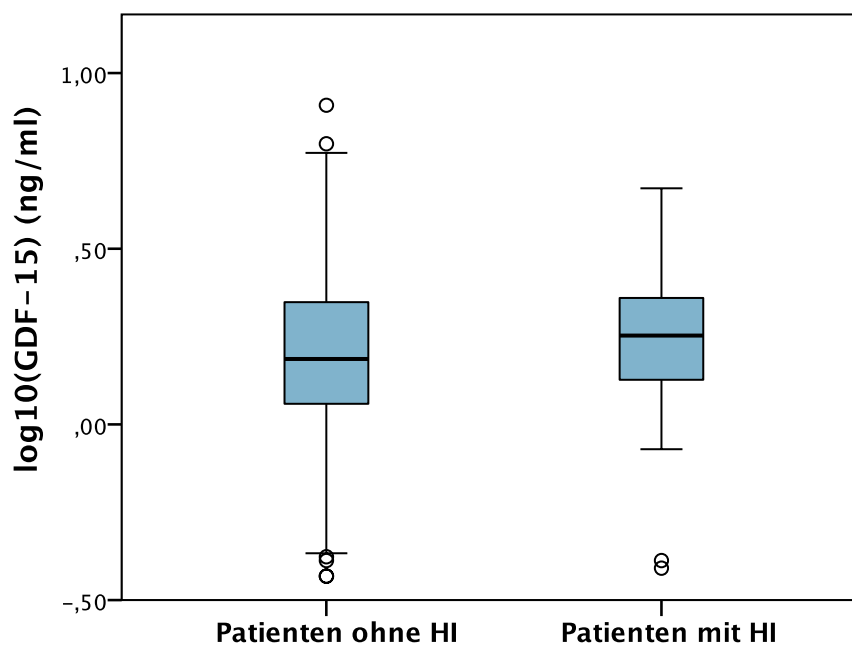


Abbildung 3: Boxplot der logarithmierten GDF-15-Plasmakonzentration in den Subgruppen der Studienpopulation

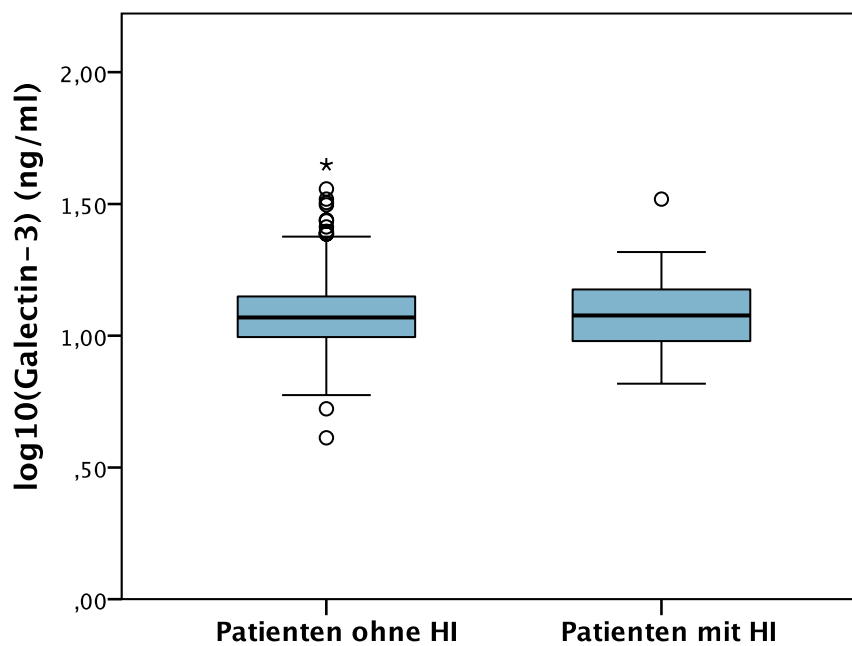


Abbildung 4: Boxplot der logarithmierten Galectin-3-Plasmakonzentration in den Subgruppen der Studienpopulation

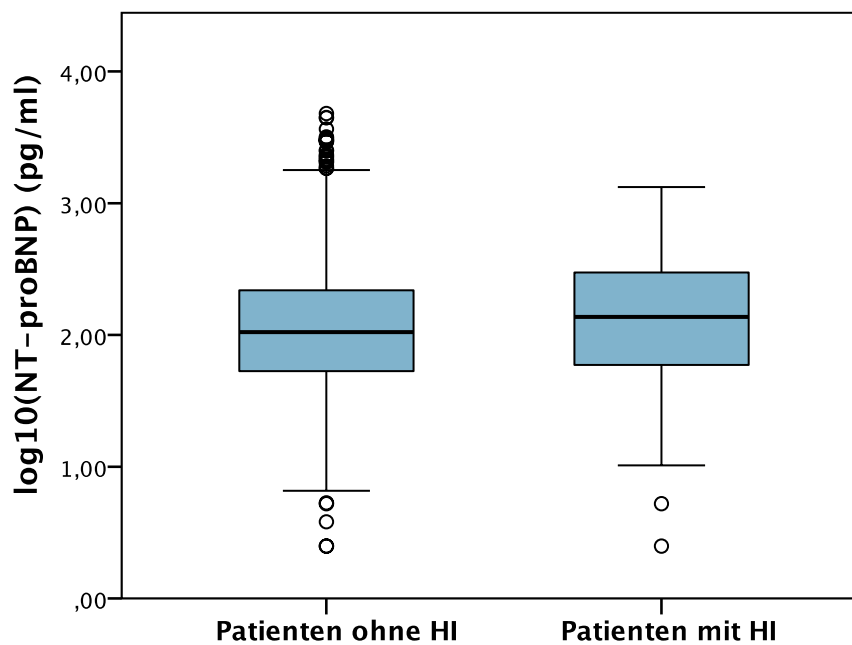


Abbildung 5: Boxplot der logarithmierten NT-proBNP-Plasmakonzentration in den Subgruppen der Studienpopulation

3.5 Psychosoziale Befragung

3.5.1 Ergebnisse des PHQ-D-Fragebogens

Die Ergebnisse des PHQ-D Fragebogens werden als Mittelwert, Standardabweichung und Median in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Ergebnisse des PHQ-D-Fragebogens in der Studienpopulation und den Subgruppen

Gruppen	Gesamtkollektiv	Patienten ohne HI	Patienten mit HI
PHQ-D (extrapoliert)	n=1458	n=1317	n=125
Mittelwert (\pm SD)	4,9 (\pm 4,1)	4,9 (\pm 4,1)	5,3 (\pm 4,2)
Median	4	4	4

3.5.2 Ergebnisse des HADS-D-Fragebogens

In Tabelle 14 werden die Scores des HADS-D-Fragebogens mit den jeweiligen Subskalen (Depression und Angst) als Mittelwert, Standardabweichung und Median dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse der zwei Subskalen des HADS-D-Fragebogens in der Studienpopulation und den Subgruppen

Gruppen	Gesamtkollektiv	Patienten ohne HI	Patienten mit HI
HADS-D Depression	n=1478	n=1339	n=123
Mittelwert (\pm SD)	4,4 (\pm 3,7)	4,4 (\pm 3,7)	5,2 (\pm 3,5)
Median	4	4	4
HADS-D Angst	n=1476	n=1338	n=122
Mittelwert (\pm SD)	5,0 (\pm 3,7)	5,0 (\pm 3,7)	10,6 (\pm 5,3)
Median	5	5	5

3.5.3 Ergebnisse des Maastricht-Fragebogens

Als Mittelwert, Standardabweichung und Median werden anhand von Tabelle 15 die Ergebnisse des Maastricht-Fragebogens zur Vitalen Erschöpfung dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse des Maastricht-Fragebogens in der Studienpopulation und den Subgruppen

Gruppen	Gesamtkollektiv	Patienten ohne HI	Patienten mit HI
Maastricht Rohwert	n=1445	n=1305	n=124
Mittelwert (\pm SD)	12,5 (\pm 10,4)	12,4 (\pm 10,5)	14,0 (\pm 10,4)
Median	9,5	9	11,5

3.5.4 Ergebnisse des SF-36-Fragebogens

Die Ergebnisse der acht Subskalen und der zwei Summenskalen (Physisch und Psychisch) des SF-36-Fragebogens der Transformationsskala 0 und 100 sind als Mittelwert, Standardabweichung (SD) und Median in Tabelle 16 ersichtlich.

Tabelle 16: Ergebnisse der acht Subskalen und zwei Summenskalen des SF-36-Fragebogens in der Studienpopulation und den Subgruppen

Gruppen	Gesamtkollektiv	Patienten ohne HI	Patienten mit HI
SF-36: Physische Funktionsfähigkeit	n=1482	n=1345	n=121
Mittelwert (\pm SD)	72,2 (\pm 24,7)	72,5 (\pm 24,7)	68,0 (\pm 24,7)
Median	80	80	75
SF-36: Körperliche Rollenfunktion	n=1342	n=1219	n=109
Mittelwert (\pm SD)	66,2 (\pm 41,2)	66,6 (\pm 41,0)	61,2 (\pm 42,3)
Median	100	100	75
SF-36: Schmerz	n=1482	n=1346	n=122
Mittelwert (\pm SD)	68,8 (\pm 28,8)	69,1 (\pm 28,8)	65,0 (\pm 28,8)
Median	74	74	62
SF-36: Allgemeine Gesundheit	n=1445	n=1310	n=121
Mittelwert (\pm SD)	60,1 (\pm 18,2)	60,2 (\pm 18,4)	59,0 (\pm 15,4)
Median	62	62	60
SF-36: Vitalität	n=1444	n=1310	n=120
Mittelwert (\pm SD)	58,6 (\pm 19,6)	58,8 (\pm 19,7)	57 (\pm 19,2)
Median	60	60	60
SF-36: Soziale Funktion	n=1487	n=1350	n=123
Mittelwert (\pm SD)	81,7 (\pm 21,5)	82,0 (\pm 21,4)	78,5 (\pm 22,9)
Median	87,5	87,5	87,5
SF-36: Emotionale Rollenfunktion	n=1321	n=1200	n=108
Mittelwert (\pm SD)	76,0 (\pm 38,5)	76,4 (\pm 38,3)	70,4 (\pm 40,6)
Median	100	100	100
SF-36: Psychisches Wohlbefinden	n=1431	n=1300	n=117
Mittelwert (\pm SD)	71,3 (\pm 18,5)	71,4 (\pm 18,6)	70,3 (\pm 18,3)
Median	76	76	72
SF-36: Summenskala - Physisch	n=1238	n=1126	n=99
Mittelwert (\pm SD)	45,1 (\pm 10,5)	45,1 (\pm 10,5)	44,1 (\pm 10,4)
Median	47,6	47,7	46
SF-36: Summenskala - Psychisch	n=1238	n=1126	n=99
Mittelwert (\pm SD)	50,1 (\pm 10,3)	50,2 (\pm 10,3)	49,15 (\pm 10,7)
Median	52,9	53	50,67

3.5.5 Ergebnisse des DS-14-Fragebogens

Als Mittelwert, Standardabweichung und Median werden ebenso die Ergebnisse der jeweiligen zwei Subskalen (DS-14: NA trait und DS-14: SI trait) des DS-14-Fragebogens der analysierten drei Studiengruppen anhand von Tabelle 17 gezeigt.

Tabelle 17: Ergebnisse der zwei Subskalen des DS-14-Fragebogens in der Studienpopulation und den Subgruppen

Gruppen	Gesamtkollektiv	Patienten ohne HI	Patienten mit HI
DS-14: NA trait	n=1457	n=1321	n=120
Mittelwert (\pm SD)	9,3 (\pm 5,4)	9,3 (\pm 5,4)	10,1 (\pm 5,3)
Median	9	9	9
DS-14: SI trait	n=1456	n=1321	n=119
Mittelwert (\pm SD)	8,8 (\pm 5,4)	8,8 (\pm 5,4)	9,3 (\pm 5,4)
Median	8	8	9
Typ-D-Persönlichkeit Auffällig (Cut-off > 10)	381 (26%)	347 (26,1%)	31 (25,8%)

3.5.6 Ergebnisse des RSQ-Fragebogens

Die Ergebnisse der vier Subskalen des RSQ-Fragebogens werden ebenfalls als Mittelwert, Standardabweichung und Median in Tabelle 18 bei den drei untersuchten Studiengruppen ersichtlich.

Tabelle 18: Ergebnisse des RSQ-Fragebogens in der Studienpopulation und den Subgruppen

Gruppen	Gesamtkollektiv	Patienten ohne HI	Patienten mit HI
RSQ: Angst vor Trennung	n=1398	n=1269	n=113
Mittelwert (\pm SD)	2,3 (\pm 0,6)	2,3 (\pm 0,6)	2,3 (\pm 0,6)
Median	2,3	2,3	2,2
RSQ: Angst vor Nähe	n=1396	n=1266	n=114
Mittelwert (\pm SD)	2,3 (\pm 0,7)	2,3 (\pm 0,7)	2,3 (\pm 0,7)
Median	2,3	2,3	2,3
RSQ: Fehlendes Vertrauen	n=1429	n=1295	n=118
Mittelwert (\pm SD)	2,2 (\pm 0,7)	2,2 (\pm 0,7)	2,1 (\pm 0,6)
Median	2,1	2,1	2,1
RSQ: Wunsch nach Unabhängigkeit	n=1429	n=1295	n=118
Mittelwert (\pm SD)	3,8 (\pm 0,9)	3,8 (\pm 0,9)	3,7 (\pm 1,1)
Median	4	4	3,8

Die einzelnen Bindungsstile werden anschließend anhand von Tabelle 19 als absolute und prozentuale Häufigkeiten beschrieben.

Tabelle 19: Bindungsstile nach Auswertung des RSQ-Fragebogens als absolute und prozentuale Häufigkeiten in der Studienpopulation und den Subgruppen

Gruppen	Gesamtkollektiv	Patienten ohne HI	Patienten mit HI
Bindungsstile	n=1381	n=1253	n=112
Sicher	976 (70,7%)	881 (70,3%)	81 (72,3%)
Anklammernd	92 (6,7%)	86 (6,9%)	6 (5,4%)
Abweisen	247 (17,9%)	223 (17,8%)	22 (19,6%)
Ängstlich-vermeidend	66 (4,8%)	63 (5%)	3 (2,7%)

3.5.7 Ergebnisse der Kurzform der Generalisierten Kompetenzerwartung

Der Mittelwert, die Standardabweichung sowie der Median der Kurzform der Generalisierten Kompetenzerwartung werden in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Ergebnisse der Kurzform der Generalisierten Kompetenzerwartung in der Studienpopulation und den Subgruppen

Gruppen	Gesamtkollektiv	Patienten ohne HI	Patienten mit HI
Generalisierte Kompetenzerwartung	n=1455	n=1319	n=120
Mittelwert (\pm SD)	12,6 (\pm 3,0)	12,7 (\pm 3,0)	12,4 (\pm 3,3)
Median	12	12	12

3.6 Hypothesen-Auswertung

3.6.1 Hypothese 1a – Korrelationsanalyse zwischen der neurohumoralen Aktivierung (CT-proAVP) und den Variablen der psychosozialen Befragung

Tabelle 21: Spearman-Korrelationen zwischen der neurohumoralen Aktivierung anhand von CT-proAVP und den Variablen der psychosozialen Befragung in der Studienpopulation und den Subgruppen

Gruppen	Gesamtkollektiv		Patienten ohne HI		Patienten mit HI	
	Rho	Sig. (p)	Rho	Sig.(p)	Rho	Sig.(p)
PHQ (extrapoliert)	0,011	0,681	0,011	0,692	-0,020	0,832
HADS-D-Depressivität	0,037	0,157	0,031	0,268	0,065	0,485
HADS-D-Angst	-0,074	0,005	-0,074	0,008	-0,117	0,208
Maastricht-Rohwert	-0,014	0,588	-0,020	0,476	0,041	0,661
SF-36: Physische Funktionsfähigkeit	-0,105	<0,001	-0,093	0,001	-0,221	0,017
SF-36: Körperliche Rollenfunktion	-0,068	0,015	-0,048	0,098	-0,226	0,021
SF-36: Schmerz	-0,014	0,587	-0,002	0,935	-0,139	0,135
SF-36: Allgemeine Gesundheit	-0,087	0,001	-0,075	0,007	-0,214	0,021
SF-36: Vitalität	-0,052	0,054	-0,045	0,111	-0,092	0,329
SF-36: Soziale Funktion	-0,024	0,362	-0,026	0,341	0,055	0,551
SF-36: Emotionale Rollenfunktion	-0,012	0,667	0,001	0,998	-0,153	0,123
SF-36: Psychisches Wohlbefinden	0,04	0,139	0,035	0,212	0,129	0,176
SF-36: Physisch	-0,072	0,013	-0,055	0,069	-0,231	0,025
SF-36: Psychisch	0,049	0,09	0,047	0,117	0,077	0,462
RSQ: Angst vor Trennung	0,034	0,208	0,036	0,203	-0,015	0,874
RSQ: Angst vor Nähe	0,002	0,953	-0,001	0,967	0,062	0,521
RSQ: Fehlendes Vertrauen	0,048	0,073	0,052	0,063	-0,019	0,841
RSQ: Wunsch nach Unabhängigkeit	0,002	0,947	0,001	0,981	0,019	0,838
DS-14: NA trait	-0,031	0,248	-0,034	0,223	-0,021	0,821
DS-14: SI train	-0,013	0,629	-0,016	0,560	0,019	0,840
Generalisierte Kompetenzerwartung	0,036	0,177	0,040	0,151	0,018	0,852

Spearman-Korrelation, Rho (ρ)= Korrelationskoeffizient, Sig. (p)= Signifikanz (2-seitig) mit folgendem Signifikanzniveau: $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ sehr signifikant, $p < 0,001$ hoch signifikant.

3.6.2 Hypothese 1b und 1c – Zusammenhang zwischen der neurohumoralen Aktivierung (CT-proAVP) und den Bindungsstilen

Der Zusammenhang zwischen der CT-proAVP-Serumkonzentration und den Bindungsstilen wurde anhand des Kruskal-Wallis-Tests überprüft. In Tabelle 22 wird der erste Schritt der Analyse dargestellt. Dabei überprüften wir, ob sich die CT-proAVP-Serumkonzentration in den vier Bindungsstil-Kategorien (sicher, anklammernd-abhängig, abweisend-distanziert und ängstlich-vermeidend) signifikant unterschied.

Tabelle 22: Kruskal-Wallis-Test zur Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der CT-proAVP-Serumkonzentration und den jeweiligen separat aufgeführten Bindungsstilen des RSQ-Fragebogens

Gruppen	Gesamtkollektiv	Patienten ohne HI	Patienten mit HI
Chi-Quadrat	1,437	1,495	0,799
df	3	3	3
Asymptotische Signifikanz	0,697	0,683	0,850

In Tabelle 23 werden die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests mit der nun binär kodierten Variable des Bindungsstils („sicher gebunden“ und „unsicher gebunden“) dargestellt. Dafür wurden die Kategorien der Variable Bindungsstil des RSQ-Fragebogens - ängstlich-vermeidend, anklammernd-abhängig und abweisend- distanziert – als „unsicher gebunden“ zusammengefügt.

Tabelle 23: Kruskal-Wallis-Test zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der CT-proAVP-Serumkonzentration und der binären Variable Bindungsstil des RSQ-Fragebogens

Gruppen	Gesamtkollektiv	Patienten ohne HI	Patienten mit HI
Chi-Quadrat	0,811	0,800	0,549
df	1	1	1
Asymptotische Signifikanz	0,368	0,371	0,459

Im Kruskal-Wallis-Test wurde kein Zusammenhang zwischen der CT-proAVP-Konzentration und den Bindungsstilen des RSQ-Fragebogens gefunden. Daher wurde die Hypothese 1b nicht bestätigt. Durch die fehlende Signifikanz der Hypothese 1b wurde auf die Testung der Hypothese 1c verzichtet.

3.6.3 Hypothese 2 – Korrelationsanalyse zwischen der neurohumoralen Aktivierung (Galectin-3) und den Variablen der psychosozialen Befragung

Tabelle 24: Spearman-Korrelationen zwischen der neurohumoralen Aktivierung anhand von Galectin-3 und den Variablen der psychosozialen Befragung

Gruppen	Gesamtkollektiv		Patienten ohne HI		Patienten mit HI	
	Rho	Sig.	Rho	Sig.	Rho	Sig.
PHQ (extrapoliert)	-0,042	0,144	-0,040	0,184	-0,095	0,420
HADS-D-Depressivität	-0,031	0,275	-0,023	0,444	-0,233	0,045
HADS-D-Angst	-0,076	0,008	-0,072	0,015	-0,179	0,126
Maastricht-Rohwert	-0,043	0,133	-0,037	0,213	-0,166	0,155
SF-36: Physische Funktionsfähigkeit	-0,038	0,177	-0,052	0,076	0,185	0,119
SF-36: Körperliche Rollenfunktion	-0,006	0,849	-0,022	0,473	0,309	0,010
SF-36: Schmerz	0,024	0,399	0,004	0,896	0,381	0,001
SF-36: Allgemeine Gesundheit	0,046	0,111	0,032	0,283	0,287	0,014
SF-36: Vitalität	-0,001	0,981	-0,010	0,735	0,203	0,086
SF-36: Soziale Funktion	0,032	0,258	0,019	0,512	0,236	0,043
SF-36: Emotionale Rollenfunktion	0,064	0,033	0,052	0,096	0,284	0,019
SF-36: Psychisches Wohlbefinden	0,063	0,028	0,061	0,040	0,168	0,159
SF-36: Physisch	-0,024	0,438	-0,048	0,138	0,343	0,006
SF-36: Psychisch	0,062	0,046	0,062	0,056	0,112	0,377
RSQ: Angst vor Trennung	0,011	0,719	0,009	0,768	0,018	0,881
RSQ: Angst vor Nähe	0,046	0,119	0,045	0,136	0,048	0,692
RSQ: Fehlendes Vertrauen	0,007	0,797	-0,001	0,976	0,094	0,429
RSQ: Wunsch nach Unabhängigkeit	-0,021	0,474	-0,024	0,433	0,057	0,637
DS-14: NA trait	-0,074	0,010	-0,074	0,013	-0,105	0,376
DS-14: SI train	0,004	0,895	<0,001	0,998	0,055	0,642
Generalisierte Kompetenzerwartung	-0,008	0,783	-0,007	0,816	0,006	0,963

Spearman-Korrelation, Rho (ρ)= Korrelationskoeffizient, Sig. (p)= Signifikanz (2-seitig) mit folgendem Signifikanzniveau: $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ sehr signifikant, $p < 0,001$ hoch signifikant.

3.6.4 Hypothese 3 – Korrelationsanalyse zwischen der neurohumoralen Aktivierung (GDF-15) und den Variablen der psychosozialen Befragung

Tabelle 25: Spearman-Korrelationen zwischen der neurohumoralen Aktivierung anhand von GDF-15 und den Variablen der psychosozialen Befragung

Gruppen	Gesamtkollektiv		Patienten ohne HI		Patienten mit HI	
	Rho	Sig.	Rho	Sig.	Rho	Sig.
PHQ (extrapoliert)	0,078	0,271	0,093	0,254	-0,036	0,824
HADS-D-Depressivität	0,054	0,448	0,092	0,256	-0,266	0,098
HADS-D-Angst	0,095	0,180	0,097	0,233	-0,089	0,584
Maastricht-Rohwert	0,155	0,029	0,175	0,032	0,063	0,695
SF-36: Physische Funktionsfähigkeit	-0,232	0,001	-0,245	0,002	-0,128	0,429
SF-36: Körperliche Rollenfunktion	-0,132	0,077	-0,144	0,093	-0,066	0,696
SF-36: Schmerz	-0,092	0,198	-0,100	0,222	-0,118	0,467
SF-36: Allgemeine Gesundheit	-0,084	0,243	-0,099	0,228	0,009	0,955
SF-36: Vitalität	-0,068	0,342	-0,081	0,322	0,065	0,696
SF-36: Soziale Funktion	-0,045	0,524	-0,049	0,545	-0,028	0,862
SF-36: Emotionale Rollenfunktion	-0,058	0,438	-0,063	0,463	0,008	0,963
SF-36: Psychisches Wohlbefinden	-0,022	0,764	0,001	0,991	-0,101	0,558
SF-36: Physisch	-0,233	0,003	-0,278	0,001	-0,077	0,685
SF-36: Psychisch	0,065	0,403	0,095	0,281	-0,102	0,591
RSQ: Angst vor Trennung	-0,008	0,917	-0,021	0,806	-0,125	0,463
RSQ: Angst vor Nähe	0,072	0,329	0,021	0,801	0,275	0,094
RSQ: Fehlendes Vertrauen	0,109	0,135	0,109	0,191	0,217	0,191
RSQ: Wunsch nach Unabhängigkeit	0,020	0,787	0,064	0,438	-0,060	0,718
DS-14: NA trait	0,139	0,051	0,135	0,097	0,065	0,696
DS-14: SI train	0,051	0,473	0,089	0,270	-0,152	0,361
Generalisierte Kompetenzerwartung	-0,025	0,723	-0,004	0,957	-0,062	0,706

Spearman-Korrelation, Rho (ρ)= Korrelationskoeffizient, Sig. (p)= Signifikanz (2-seitig) mit folgendem Signifikanzniveau: $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ sehr signifikant, $p < 0,001$ hoch signifikant.

3.6.5 Hypothese 4

In der Hypothese 4 wurden initial Spearman-Korrelationen zwischen den drei Biomarkern (CT-proAVP, GDF-15 und Galectin-3) berechnet, um die Voraussetzung der Unabhängigkeit zwischen den Einflussvariablen eines linearen Regressionsmodells zu überprüfen. Anschließend wurden diejenigen Korrelationen aus der Hypothese 1a, 2 und 3 ausgewählt, bei

denen mindestens zwei Biomarker signifikante Korrelationen aufwiesen. Danach wurden lineare Regressionsmodelle in drei nacheinander folgenden Schritten aufgestellt: 1. Die signifikanten Biomarker als unabhängige Variable und die jeweilige Variable der analysierten Fragebögen als abhängige Variable. 2. Zusätzliche Aufnahme des weiterhin im jeweiligen Modell signifikant verbliebenen Biomarkers zusammen mit dem Biomarker NT-proBNP in das folgende Modell. 3. Eine nochmalige Erweiterung der weiterhin signifikanten Biomarker mit dem Parameter der systolischen Funktion (LVEF) und der kategorialen Variable der diastolischen Funktion (ASE-Grad) als Basismodell, der Standardkontrollvariablen (Geschlecht, BMI und Alter) und der weiteren Kontrollvariablen, die eine Signifikanz zwischen der jeweiligen abhängigen Variable und mindestens einem Biomarker in einer bivariaten Korrelationsanalyse aufwiesen.

3.6.5.1 Korrelationsmatrix - Gesamtkollektiv

Tabelle 26: Korrelationsmatrix - Spearman-Korrelationen zwischen CT-proAVP, Galectin-3 und GDF-15 in der Studienpopulation „Gesamtkollektiv“

Korrelationsmatrix		log10(CT-proAVP)	log10(Galectin-3)	log10(GDF-15)
log10(CT-proAVP)	Korrelationskoeffizient	1,000	0,013	0,024
	Sig. (2-seitig)	.	0,653	0,741
log10(Galectin-3)	Korrelationskoeffizient	0,013	1,000	0,400
	Sig. (2-seitig)	0,653	.	0,000
log10(GDF-15)	Korrelationskoeffizient	0,024	0,400	1,000
	Sig. (2-seitig)	0,741	0,000	.

Spearman-Korrelation, Rho (ρ)= Korrelationskoeffizient, Sig. (p)= Signifikanz (2-seitig) mit folgendem Signifikanzniveau: $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ sehr signifikant, $p < 0,001$ hoch signifikant.

3.6.5.2 Lineare Regression - Gesamtkollektiv

In der Studienpopulation „Gesamtkollektiv“ wurde in der bivariaten Korrelationsanalyse eine negative Assoziation zwischen der CT-proAVP- sowie der Galectin-3-Plasmakonzentration und der HADS-D/A-Skala der Angstausprägung festgestellt. Diese signifikanten Korrelationen werden vor den Ergebnissen der linearen Regressionsanalyse in den Abbildungen 6 und 7 dargestellt.

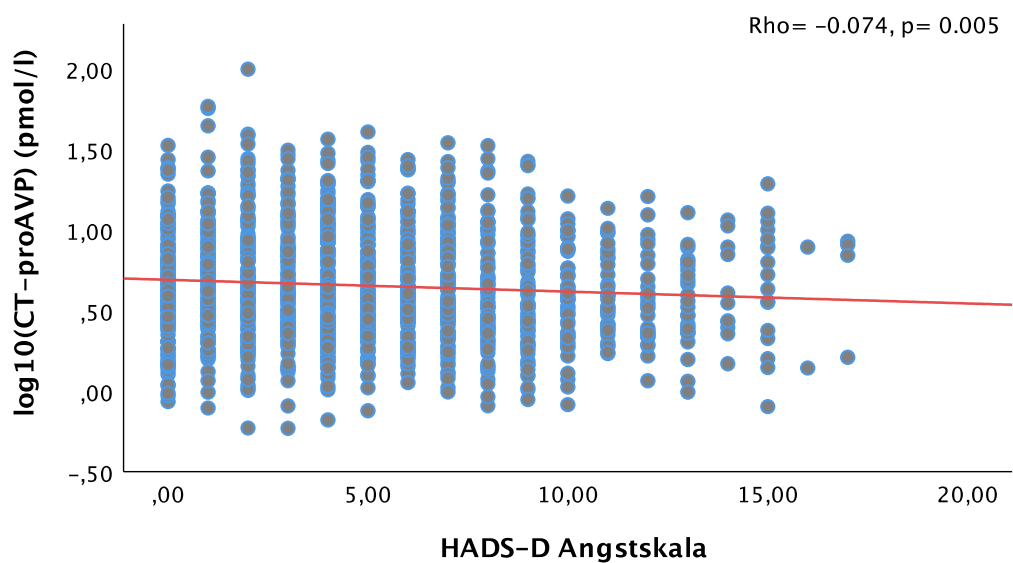


Abbildung 6: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration und der HADS-D/A-Skala der Angstaussprägung

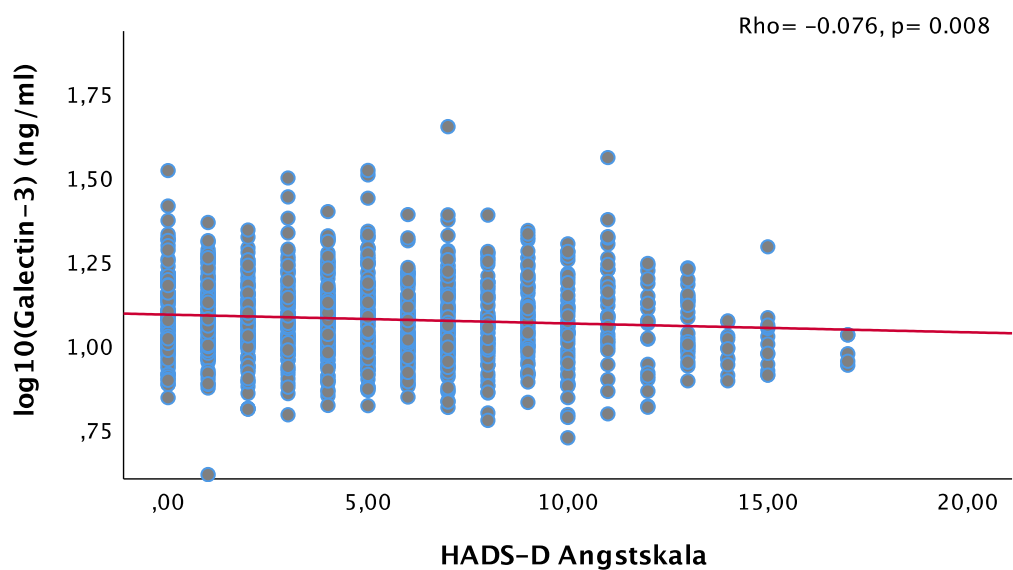


Abbildung 7: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der Galectin-3-Plasmakonzentration und der HADS-D/A-Skala der Angstaussprägung

Tabelle 27: Lineare Regression zwischen der Variable HADS-D-Angst und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und Galectin-3) aus der bivariaten Korrelationsanalyse unter Einbeziehung der NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad-Variablen im „Gesamtkollektiv“

	Stufenmodell					
	Modell 1		Modell 2		Modell 3	
	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.
log10(CT-proAVP)	-0,071	0,014	-0,065	0,035	-0,081	0,012
log10(Galectin-3)	-0,083	0,004	-0,081	0,008	-0,081	0,011
log10(NT-proBNP)			-0,060	0,051	-0,053	0,104
LVEF					-0,009	0,781
ASE-Grad					0,016	0,617
Sig. des Modells		0,001		0,001		0,004
R²	0,011		0,013		0,012	

Tabelle 28: Spearman-Korrelationen zwischen den ausgewählten klinisch-somatischen Parametern, der Variable HADS-D-Angst und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und Galectin-3) im „Gesamtkollektiv“

Gruppen	HADS-D-Angst		log10(CT-proAVP)		log10(Galectin-3)	
	Rho	Sig. (p)	Rho	Sig. (p)	Rho	Sig. (p)
Rho / Sig. (2-seitig)						
Geschlecht	0,116	0,000	-0,402	<0,001	0,015	0,603
Alter	-0,090	0,001	0,073	0,005	0,078	0,005
BMI	0,043	0,098	0,173	<0,001	-0,014	0,622
Diabetes mellitus	-0,028	0,289	0,125	<0,001	-0,014	0,607
Hypertonie	0,006	0,820	0,025	0,344	0,002	0,957
Hyperlipidämie	0,007	0,777	-0,009	0,732	0,013	0,643
Raucher	0,009	0,743	0,161	<0,001	-0,004	0,875
Schlafapnoe-Syndrom	0,010	0,695	0,102	<0,001	-0,033	0,242
KHK	0,000	0,997	0,126	<0,001	0,048	0,091
Angina pectoris	0,183	0,001	-0,059	0,306	0,270	<0,001
Z.n. Myokardinfarkt	-0,019	0,470	0,116	<0,001	0,051	0,069
pAVK	0,018	0,482	0,010	0,699	0,020	0,471
Cerebrovask. Erkr.	-0,023	0,388	<0,001	0,991	-0,042	0,140
6-Min-Gehtest	-0,063	0,019	-0,099	<0,001	-0,019	0,524
Herzfrequenz EKG	0,010	0,697	0,080	0,002	-0,015	0,594
ACE-Hemmer	-0,006	0,819	0,036	0,170	0,012	0,663
AT1-Antagonisten	0,031	0,234	-0,008	0,758	-0,024	0,397
Betablocker	0,014	0,581	-0,008	0,772	-0,059	0,037
Thiazide	0,005	0,835	0,054	0,040	-0,012	0,672
Schleifendiuretika	0,029	0,266	-0,022	0,398	-0,018	0,523
Aldosteron-Antagonisten	0,031	0,245	-0,079	0,003	0,002	0,953
andere Diuretika	0,012	0,660	-0,053	0,044	-0,003	0,915
Herzglykoside	0,010	0,704	0,003	0,923	-0,024	0,403
Nitrat	0,035	0,182	0,056	0,033	-0,034	0,237
Ca-Antagonisten	-0,013	0,611	0,015	0,562	-0,037	0,197
Antiarrhythmika	-0,019	0,478	0,040	0,133	0,015	0,606
Statine	0,019	0,461	0,003	0,896	0,006	0,820
andere Lipidsenker	0,019	0,465	0,002	0,938	-0,008	0,788
ASS	-0,007	0,791	0,024	0,356	-0,038	0,180
andere PLT-Hemmer	0,018	0,482	-0,004	0,878	0,009	0,752
Vit.-K-Antagonisten	0,019	0,462	0,028	0,282	-0,008	0,789
Insulin	0,010	0,692	0,028	0,283	-0,019	0,506
orale Antidiabetika	-0,029	0,269	0,030	0,251	-0,008	0,768
eGFR	0,069	0,011	-0,080	0,003	-0,035	0,229

Spearman-Korrelation, Rho (ρ)= Korrelationskoeffizient, Sig. (p)= Signifikanz (2-seitig) mit folgendem Signifikanzniveau: $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ sehr signifikant, $p < 0,001$ hoch signifikant.

In Tabelle 29 wird die lineare Regression der Assoziation zwischen der neurohumoralen Aktivierung und der Variable HADS-D-Angst in der Studienpopulation „Gesamtkollektiv“ unter Berücksichtigung der signifikanten Biomarker (CT-proAVP und Galectin-3) aus der bivariaten Korrelation (Tabellen 21, 24 und 25) mit der Einbeziehung des Basismodells (NT-

proBNP, LVEF und ASE-Grad), der Standardkontrollvariablen (Alter, Geschlecht und BMI) und der signifikanten Parameter mit der Variable HADS-D-Angst und mindestens einem der Biomarker aus der Tabelle 28 (6-Min-Gehtest, Angina Pectoris und GFR) dargestellt.

Tabelle 29: Lineare Regression zwischen HADS-D-Angst, CT-proAVP und Galectin-3 unter Einbeziehung des Basismodells, der Standardkontrollvariablen und der signifikanten Parameter im „Gesamtkollektiv“

	Stufenmodell									
	Basismodell		Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4	
	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.
log10(CT-proAVP)	-0,081	0,012	-0,090	0,006	-0,047	0,177	-0,091	0,007	-0,075	0,374
log10(Galectin-3)	-0,081	0,011	-0,076	0,016	-0,075	0,017	-0,085	0,010	-0,232	0,003
log10(NT-proBNP)	-0,053	0,104	-0,012	0,743	-0,027	0,450	-0,017	0,633	-0,044	0,619
LVEF	-0,009	0,781	-0,004	0,902	-0,022	0,505	-0,004	0,905	0,118	0,141
ASE-Grad	0,016	0,617	0,013	0,690	0,020	0,537	-0,001	0,978	-0,064	0,400
Alter			-0,091	0,008	-0,098	0,004	-0,118	0,001	-0,178	0,090
BMI			0,059	0,073	0,047	0,150	0,031	0,381	-0,075	0,433
Geschlecht					0,113	0,001				
6-min-Gehtest							-0,124	0,001	-0,176	0,047
Angina pectoris									0,175	0,025
eGFR									-0,023	0,850
Sig. des Modells		0,004		<0,001		<0,001		<0,001		0,006
R ²	0,012		0,022		0,031		0,031		0,086	

In der Studienpopulation „Gesamtkollektiv“ wurde in der bivariaten Korrelationsanalyse ebenso eine negative Assoziation zwischen CT-proAVP- sowie GDF-15-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit gemessen. Diese signifikanten Korrelationen werden vor den Ergebnissen der linearen Regressionsanalyse in den Abbildungen 8 und 9 dargestellt.

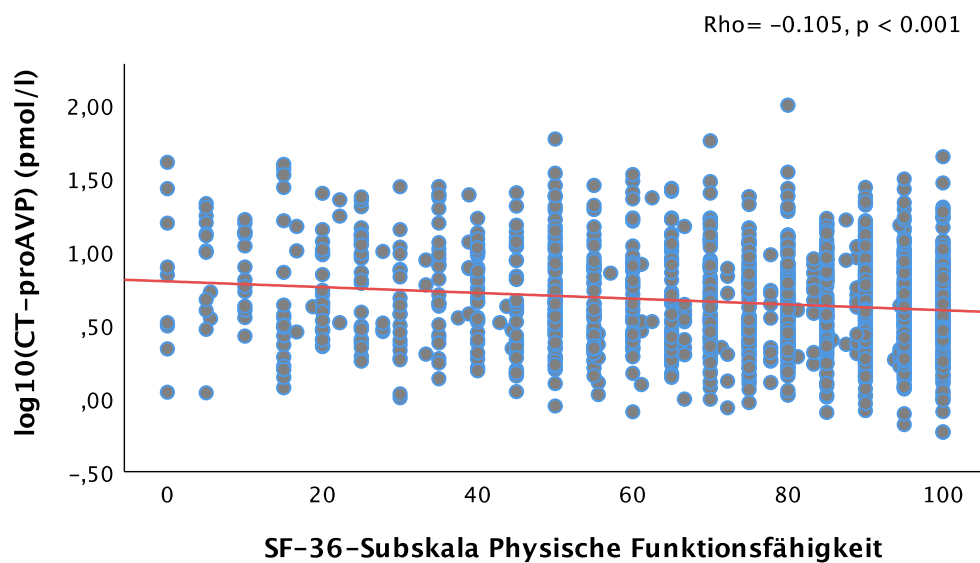


Abbildung 8: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit

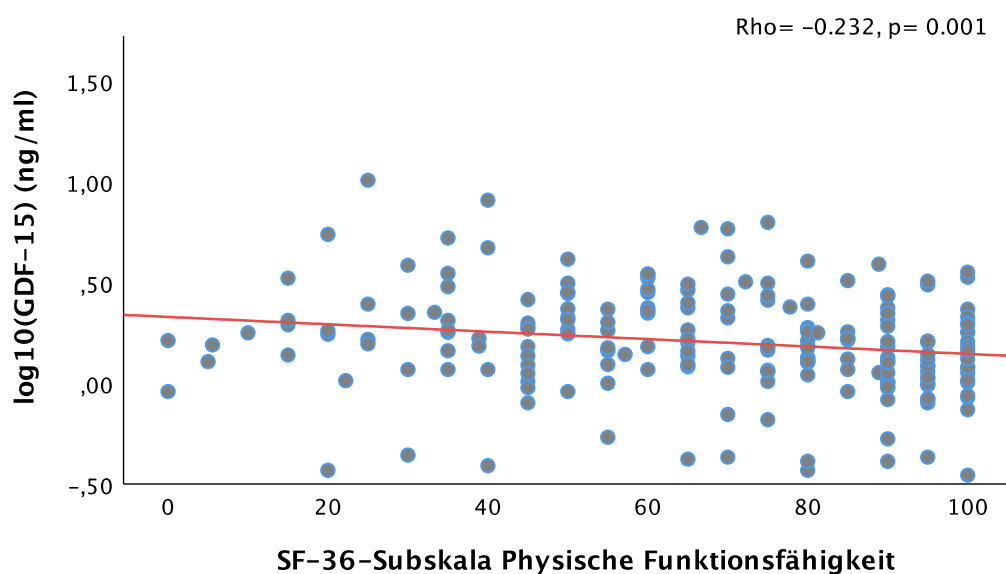


Abbildung 9: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der GDF-15-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit

Tabelle 30: Lineare Regression zwischen der 36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und GDF-15) aus der bivariaten Korrelationsanalyse unter Einbeziehung der NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad-Variablen im „Gesamtkollektiv“

	Stufenmodell					
	Modell 1		Modell 2		Modell 3	
	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.
log10(CT-proAVP)	-0,150	0,035	-0,175	0,016	-0,185	0,017
log10(GDF-15)	-0,178	0,013	-0,203	0,005	-0,194	0,011
log10(NT-proBNP)			-0,202	0,006	-0,218	0,006
LVEF					-0,003	0,968
ASE-Grad					0,011	0,882
Sig. des Modells	0,005		<0,001		<0,001	
R²	0,045		0,120		0,114	

Tabelle 31: Spearman-Korrelationen zwischen den ausgewählten klinisch-somatischen Parametern, der Subskala Physische Funktionsfähigkeit des SF-36 und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und GDF-15) im „Gesamtkollektiv“

Gruppen	SF-36: Physische Funktionsfähigkeit		log10(CT-proAVP)		log10(GDF-15)	
	Rho	Sig. (p)	Rho	Sig. (p)	Rho	Sig. (p)
Geschlecht	-0,170	<0,001	-0,402	<0,001	0,095	0,179
Alter	-0,272	<0,001	0,073	0,005	0,163	0,020
BMI	-0,217	<0,001	0,173	<0,001	0,138	0,050
Diabetes mellitus	-0,111	<0,001	0,125	<0,001	0,069	0,329
Hypertonie	-0,118	<0,001	0,025	0,344	0,025	0,721
Hyperlipidämie	-0,080	0,002	-0,009	0,732	0,015	0,827
Raucher	0,009	0,732	0,161	<0,001	-0,068	0,334
Schlafapnoe-Sy.	-0,057	0,029	0,102	<0,001	0,030	0,674
KHK	-0,171	<0,001	0,126	<0,001	0,021	0,771
Angina pectoris	-0,152	0,008	-0,059	0,306	0,130	0,379
Z.n. Myokardinfarkt	-0,133	<0,001	0,116	<0,001	0,038	0,588
pAVK	-0,021	0,430	0,010	0,699	-0,035	0,619
Cerebrovask. Erkr.	-0,043	0,096	0,000	0,991	0,048	0,502
6-min-Gehtest	0,500	<0,001	-0,099	<0,001	-0,263	<0,001
Herzfrequenz EKG	-0,073	0,005	0,080	0,002	0,151	0,033
ACE-Hemmer	0,017	0,526	0,036	0,170	0,072	0,311
AT1-Antagonisten	-0,017	0,525	-0,008	0,758	0,090	0,207
Betablocker	-0,037	0,161	-0,008	0,772	-0,019	0,787
Thiazide	0,04	0,131	0,054	0,040	0,146	0,041
Schleifendiuretika	-0,050	0,057	-0,022	0,398	0,134	0,059
Aldosteron-Antag.	-0,048	0,064	-0,079	0,003	0,036	0,613
andere Diur.	-0,003	0,895	-0,053	0,044	-0,035	0,621
Herzglykoside	-0,018	0,496	0,003	0,923	0,070	0,326
Nitrat	-0,005	0,855	0,056	0,033	-0,025	0,729
Ca-Antagonisten	-0,024	0,368	0,015	0,562	0,110	0,123
Antiarrhythmika	-0,014	0,592	0,040	0,133	0,066	0,354
Statine	-0,008	0,757	0,003	0,896	0,027	0,705
andere Lipidsenker	-0,039	0,140	0,002	0,938	-0,017	0,812
ASS	0,019	0,458	0,024	0,356	-0,044	0,535
andere PLT-Hemmer	-0,085	0,001	-0,004	0,878	0,075	0,293
Vit.-K-Antagonisten	-0,016	0,551	0,028	0,282	0,130	0,069
Insulin	-0,005	0,838	0,028	0,283	0,007	0,920
orale Antidiabetika	-0,017	0,508	0,030	0,251	0,038	0,597

Spearman-Korrelation, Rho (ρ)= Korrelationskoeffizient, Sig. (p)= Signifikanz (2-seitig) mit folgendem Signifikanzniveau: $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ sehr signifikant, $p < 0,001$ hoch signifikant.

Tabelle 32: Lineare Regression zwischen der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit, CT-proAVP und GDF-15 unter Einbeziehung des Basismodells, der Standardkontrollvariablen und der signifikanten Parameter im „Gesamtkollektiv“

	Stufenmodell																	
	Basismodell		Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4		Modell 5		Modell 6		Modell 7		Modell 8	
	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.
log10(CT-proAVP)	-0,185	0,017	-0,234	0,003	-0,199	0,009	-0,082	0,201	-0,200	0,013	-0,172	0,030	-0,155	0,049	-0,159	0,046	-0,173	0,031
log10(GDF-15)	-0,194	0,011	-0,161	0,029	-0,107	0,137	-0,002	0,970	-0,143	0,053	-0,136	0,060	-0,154	0,033	-0,152	0,036	-0,124	0,091
log10(NT-proBNP)	-0,218	0,006	-0,066	0,455	-0,126	0,145	0,034	0,637	-0,082	0,358	-0,085	0,327	-0,075	0,381	-0,071	0,416	-0,103	0,244
LVEF	-0,003	0,968	0,057	0,466	0,023	0,763	0,012	0,840	0,044	0,568	0,034	0,651	0,017	0,818	0,013	0,866	-0,007	0,925
ASE-Grad	0,011	0,882	0,012	0,869	0,062	0,389	0,052	0,378	0,013	0,855	0,016	0,823	0,012	0,864	0,013	0,855	0,007	0,919
Alter			-0,206	0,018	-0,251	0,003	-0,040	0,564	-0,208	0,016	-0,226	0,008	-0,203	0,017	-0,206	0,016	-0,200	0,020
Geschlecht			-0,227	0,005	-0,179	0,022	-0,002	0,979	-0,229	0,004	-0,230	0,003	-0,238	0,002	-0,242	0,002	-0,254	0,001
BMI					-0,291	0,000												
6-Min-Gehtest							0,723	0,000										
Diabetes mellitus									-0,136	0,073	-0,135	0,068	-0,122	0,097	-0,117	0,115	-0,084	0,262
Schlafapnoe-Sy.											-0,199	0,006	-0,190	0,008	-0,192	0,007	-0,199	0,005
KHK													-0,140	0,061	-0,116	0,189	-0,131	0,139
Z.n. MI															-0,045	0,609	-0,046	0,596
HF (EKG)																	-0,106	0,152
Sig. des Modells		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001
R ²		0,114		0,178		0,248		0,529		0,189		0,225		0,238		0,234		0,25

In Tabelle 32 wird die lineare Regression der Assoziation zwischen der neurohumoralen Aktivierung und der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit in der Studienpopulation „Gesamtkollektiv“ unter Berücksichtigung der signifikanten Biomarker (CT-proAVP und GDF-15) aus der bivariaten Korrelationsanalyse (Tabelle 21, 24 und 25) mit der Einbeziehung des Basismodells (NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad), der Standardkontrollvariablen (Alter, Geschlecht und BMI) und der signifikanten Parameter mit der Variable Physische Funktionsfähigkeit des SF-36 und mindestens einem der Biomarker aus der Tabelle 31 (6-Min-Gehtest, Diabetes mellitus, Schlafapnoesyndrom, KHK, Z. n. Myokardinfarkt, Herzfrequenz –HF) erfasst.

In der bivariaten Korrelationsanalyse der Studienpopulation „Gesamtkollektiv“ wurde ebenso eine negative Assoziation zwischen CT-proAVP- sowie GDF-15-Plasmakonzentration und der SF-36-Summenskala Physisch festgestellt. Diese signifikanten Korrelationen werden in den Abbildungen 10 und 11 veranschaulicht.

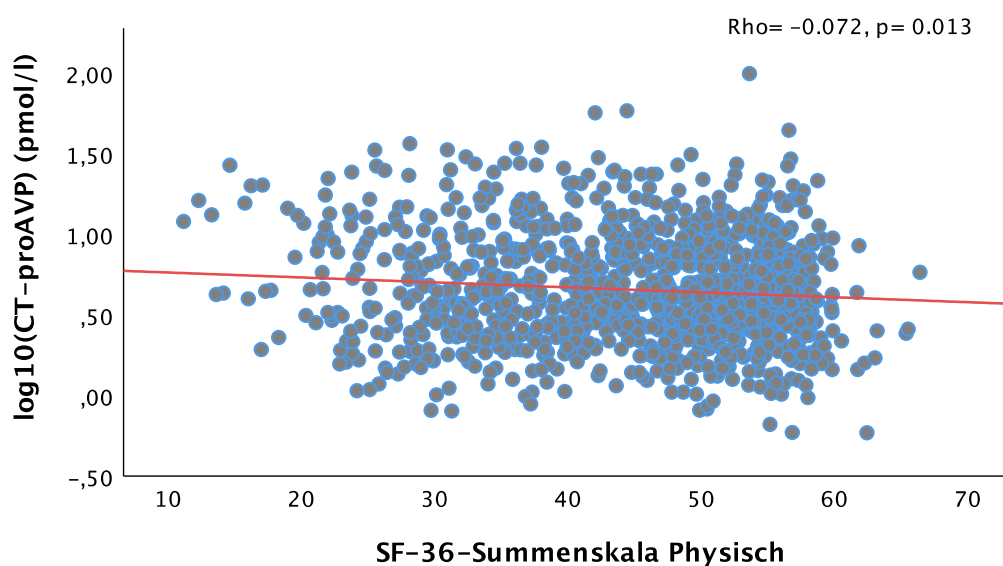


Abbildung 10: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration und der SF-36-Summenskala Physisch

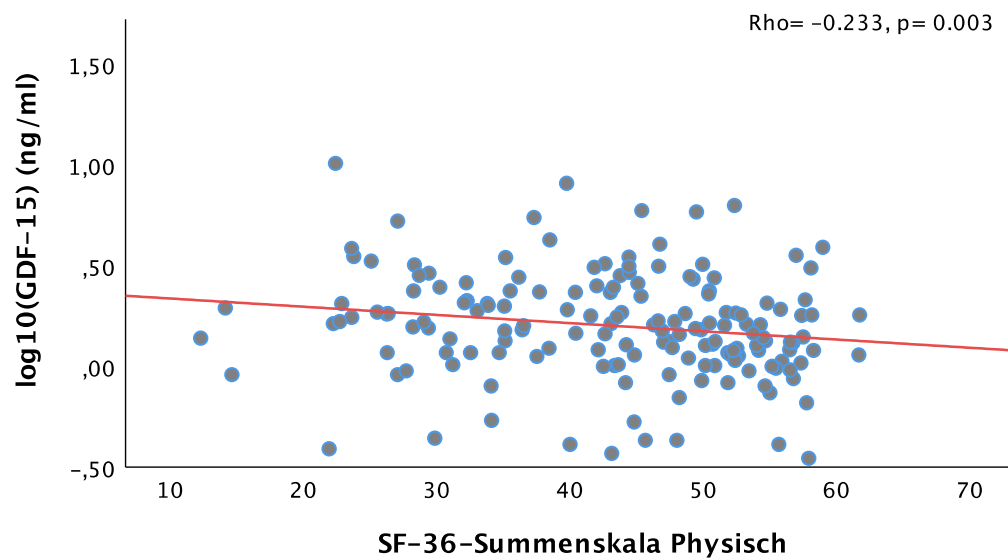


Abbildung 11: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der GDF-15-Plasmakonzentration und der SF-36-Summenskala Physisch

Tabelle 33: Lineare Regression zwischen der 36-Summenskala Physisch und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und GDF-15) aus der bivariaten Korrelationsanalyse unter Einbeziehung der NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad-Variablen im „Gesamtkollektiv“

	Stufenmodell					
	Modell 1		Modell 2		Modell 3	
	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.
log10(CT-proAVP)	-0,151	0,050	-0,080	0,008	-0,072	0,020
log10(GDF-15)	-0,149	0,060				
log10(NT-proBNP)			-0,175	0,000	-0,153	0,000
LVEF					0,088	0,005
ASE-Grad					-0,047	0,129
Sig. des Modells		0,020		<0,001		<0,001
R ²	0,037		0,039		0,047	

Tabelle 34: Spearman-Korrelationen zwischen den ausgewählten klinisch-somatischen Parametern, der SF-36-Summenskala Physisch und dem signifikanten Biomarker (CT-proAVP) im „Gesamtkollektiv“

Gruppen	BASE: SF-36 Physisch		log10(CT-proAVP)	
	Rho	Sig. (p)	Rho	Sig. (p)
Geschlecht	-0,104	<0,001	-0,402	<0,001
Alter	-0,208	<0,001	0,073	0,005
BMI	-0,191	<0,001	0,173	<0,001
Diabetes mellitus	-0,129	<0,001	0,125	<0,001
Hypertonie	-0,070	0,014	0,025	0,344
Hyperlipidämie	-0,085	0,003	-0,009	0,732
Raucher	-0,014	0,621	0,161	<0,001
Schlafapnoesyndrom	-0,080	0,005	0,102	<0,001
KHK	-0,145	<0,001	0,126	<0,001
Angina pectoris	-0,076	0,227	-0,059	0,306
Z.n. Myokardinfarkt	-0,102	<0,001	0,116	<0,001
pAVK	0,014	0,613	0,010	0,699
Cerebrovask. Erkr.	-0,025	0,386	<0,001	0,991
6-Min-Gehtest	0,410	<0,001	-0,099	<0,001
Herzfrequenz EKG	-0,058	0,040	0,080	0,002
ACE-Hemmer	-0,008	0,779	0,036	0,170
AT1-Antagonisten	0,006	0,832	-0,008	0,758
Betablocker	-0,069	0,016	-0,008	0,772
Thiazide	0,065	0,024	0,054	0,040
Schleifendiuretika	-0,038	0,188	-0,022	0,398
Aldosteron-Antag.	-0,062	0,032	-0,079	0,003
andere Diur.	-0,025	0,375	-0,053	0,044
Herzglykoside	-0,027	0,341	0,003	0,923
Nitrat	-0,036	0,216	0,056	0,033
Ca-Antagonisten	-0,057	0,048	0,015	0,562
Antiarrhythmika	-0,008	0,785	0,040	0,133
Statine	-0,025	0,386	0,003	0,896
andere Lipidsenker	-0,070	0,015	0,002	0,938
ASS	-0,013	0,652	0,024	0,356
andere PLT-Hemmer	-0,113	<0,001	-0,004	0,878
Vit.-K-Antagonisten	-0,011	0,697	0,028	0,282
Insulin	-0,028	0,330	0,028	0,283
orale Antidiabetika	0,022	0,450	0,030	0,251

Spearman-Korrelation, Rho (ρ)= Korrelationskoeffizient, Sig. (p)= Signifikanz (2-seitig) mit folgendem Signifikanzniveau: $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ sehr signifikant, $p < 0,001$ hoch signifikant.

Tabelle 35: Lineare Regression zwischen der SF-36-Summenskala Physisch und dem signifikanten Biomarker (CT-proAVP) unter Einbeziehung des Basismodells, der Standardkontrollvariablen und der signifikanten Parameter im „Gesamtkollektiv“

	Stufenmodell																					
	Basismodell		Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4		Modell 5		Modell 6		Modell 7		Modell 8		Modell 9		Modell 10	
	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.
log10(CT-proAVP)	-0,072	0,020	-0,114	0,001	-0,048	0,138	-0,035	0,277	-0,097	0,003	-0,092	0,004	-0,090	0,005	-0,089	0,005	-0,084	0,009	-0,081	0,014	-0,084	0,011
log10(NT-proBNP)	-0,153	0,000	-0,072	0,034	-0,096	0,004	-0,040	0,227	-0,085	0,012	-0,089	0,008	-0,061	0,073	-0,061	0,076	-0,077	0,029	-0,075	0,035	-0,075	0,034
LVEF	0,088	0,005	0,111	0,000	0,091	0,003	0,099	0,001	0,104	0,001	0,101	0,001	0,084	0,007	0,083	0,008	0,083	0,008	0,082	0,010	0,084	0,008
ASE-Grad	-0,047	0,129	-0,046	0,138	-0,011	0,724	0,032	0,291	-0,032	0,297	-0,028	0,361	-0,027	0,370	-0,027	0,368	-0,025	0,409	-0,036	0,235	-0,037	0,221
Alter			-0,144	0,000	-0,170	0,000	-0,037	0,266	-0,142	0,000	-0,142	0,000	-0,139	0,000	-0,139	0,000	-0,133	0,000	-0,129	0,000	-0,124	0,000
Geschlecht			-0,134	0,000	-0,096	0,003	-0,022	0,497	-0,137	0,000	-0,145	0,000	-0,166	0,000	-0,166	0,000	-0,160	0,000	-0,154	0,000	-0,152	0,000
BMI			-0,263	0,000																		
6-Min-Gehtest							0,410	0,000														
Diabetes mellitus									-0,156	0,000	-0,158	0,000	-0,148	0,000	-0,148	0,000	-0,137	0,000	-0,139	0,000	-0,138	0,000
Schlafapnoe-Sy.											-0,098	0,001	-0,099	0,001	-0,099	0,001	-0,103	0,001	-0,104	0,001	-0,102	0,001
KHK													-0,126	0,000	-0,120	0,002	-0,124	0,001	-0,120	0,002	-0,118	0,003
Z.n. MI															-0,009	0,810	-0,008	0,840	-0,011	0,773	-0,011	0,770
HF (EKG)																	-0,058	0,058	-0,055	0,079	-0,054	0,082
Thiazide																			0,026	0,380	0,027	0,360
Aldosteron Antagonisten																					-0,038	0,208
Sig. des Modells	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
R ²	0,047		0,079		0,143		0,119		0,102		0,111		0,124		0,123		0,127		0,125		0,126	

In Tabelle 35 wird die lineare Regression der Assoziation zwischen der neurohumoralen Aktivierung und der SF-36-Summenskala Physisch in der Studienpopulation „Gesamtkollektiv“ unter Berücksichtigung des signifikanten Biomarkers (CT-proAVP) aus der bivariaten Korrelationsanalyse (Tabelle 21, 24 und 25) mit der Einbeziehung des Basismodells (NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad), der Standardkontrollvariablen (Alter, Geschlecht und BMI) und der signifikanten Parameter mit der Summenskala Physisch des SF-36 und mindestens einem der Biomarker aus der Tabelle 34 (6-Min-Gehtest, Diabetes mellitus, Schlafapnoesyndrom, KHK, Z. n. Myokardinfarkt, Herzfrequenz – HF, Thiazide und Aldosteron Antagonisten) gezeigt.

3.6.5.3 Korrelationsmatrix - Patienten ohne Herzinsuffizienz

Tabelle 36: Korrelationsmatrix - Spearman-Korrelationen zwischen CT-proAVP, Galectin-3 und GDF-15 in der Subgruppe „Patienten ohne HI“

Korrelationsmatrix		log10(CT-proAVP)	log10(Galectin-3)	log10(GDF-15)
log10(CT-proAVP)	Korrelationskoeffizient	1,000	0,023	0,001
	Sig. (2-seitig)	.	0,447	0,988
log10(Galectin-3)	Korrelationskoeffizient	0,023	1,000	0,395
	Sig. (2-seitig)	0,447	.	0,000
log10(GDF-15)	Korrelationskoeffizient	0,001	0,395	1
	Sig. (2-seitig)	0,988	0,000	.

Spearman-Korrelation, Rho (ρ)= Korrelationskoeffizient, Sig. (p)= Signifikanz (2-seitig) mit folgendem Signifikanzniveau: $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ sehr signifikant, $p < 0,001$ hoch signifikant.

3.6.5.4 Lineare Regression – Patienten ohne Herzinsuffizienz

In der bivariaten Korrelationsanalyse der Subgruppe „Patienten ohne HI“ wurde ebenso eine negative Assoziation zwischen CT-proAVP- sowie Galectin-3-Plasmakonzentration und der HADS-D-Angstskala der Angstaussprägung festgestellt. Diese signifikanten Korrelationen werden in den Abbildungen 12 und 13 veranschaulicht.

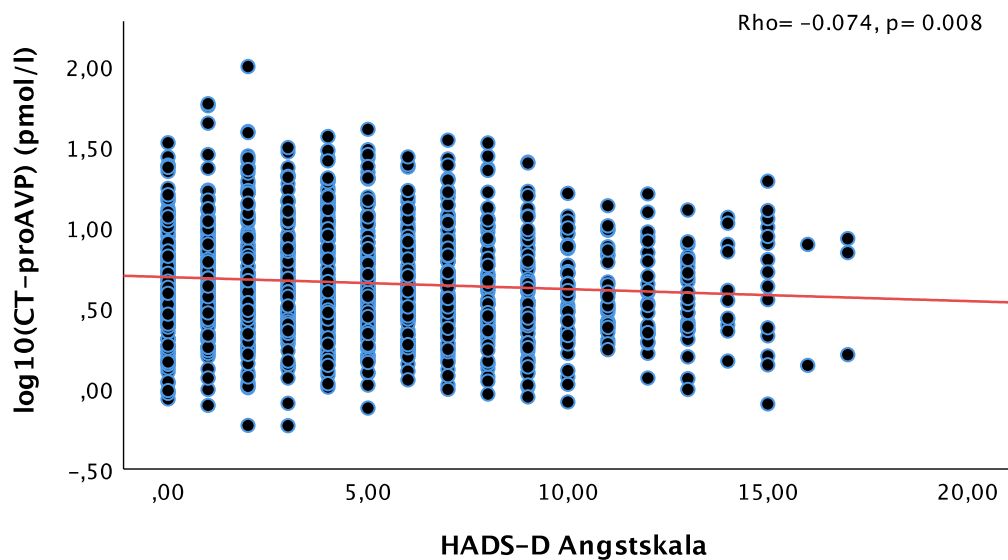


Abbildung 12: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration und der HADS-D/A-Skala der Angstaussprägung in der Subgruppe „Patienten ohne HI“

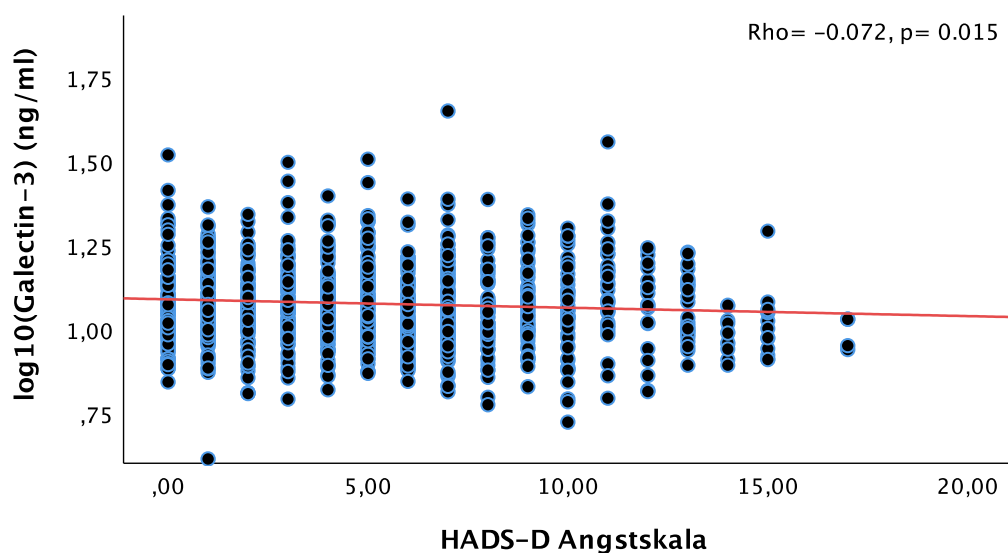


Abbildung 13: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der Galectin-3-Plasmakonzentration und der HADS-D/A-Skala der Angstaussprägung in der Subgruppe „Patienten ohne HI“

Tabelle 37: Lineare Regression zwischen der Variable HADS-D-Angst und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und Galectin-3) aus der bivariaten Korrelationsanalyse unter Einbeziehung der NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad-Variablen in der Subgruppe „Patienten ohne HI“

	Stufenmodell					
	Modell 1		Modell 2		Modell 3	
	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.
log10(CT-proAVP)	-0,070	0,019	-0,066	0,039	-0,080	0,016
log10(Galectin-3)	-0,079	0,008	-0,076	0,017	-0,077	0,020
log10(NT-proBNP)			-0,047	0,144	-0,036	0,284
LVEF					-0,009	0,782
ASE-Grad					0,019	0,571
Sig. des Modells		0,002		0,003		0,017
R ²	0,01		0,011		0,009	

Tabelle 38: Spearman-Korrelationen zwischen den ausgewählten klinisch-somatischen Parametern, der Variable HADS-D-Angst und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und Galectin-3) in der Subgruppe „Patienten ohne HI“

Gruppen	HADS Angst		log10(CT-proAVP)		log10(Galectin-3)	
	Rho	Sig. (p)	Rho	Sig. (p)	Rho	Sig. (p)
Diabetes mellitus	-0,041	0,138	0,132	<0,001	-0,001	0,965
Hypertonie	0,017	0,526	0,034	0,220	-0,019	0,510
Hyperlipidämie	0,013	0,635	-0,009	0,753	0,014	0,633
Raucher	0,002	0,929	0,156	<0,001	0,002	0,955
Schlafapnoesyndrom	-0,004	0,898	0,113	<0,001	-0,041	0,158
KHK	0,006	0,836	0,124	<0,001	0,048	0,101
Angina pectoris	0,205	0,001	-0,025	0,679	0,277	<0,001
Z.n. Myokardinfarkt	-0,011	0,689	0,106	<0,001	0,049	0,091
pAVK	0,018	0,516	0,009	0,737	0,019	0,526
Cerebrovask. Erkr.	-0,019	0,493	0,002	0,941	-0,052	0,077
6-Min-Gehtest	-0,082	0,004	-0,086	0,003	-0,027	0,375
Herzfrequenz EKG [1/min]	-0,002	0,948	0,080	0,003	-0,017	0,568
ACE-Hemmer	-0,012	0,660	0,028	0,316	0,007	0,807
AT1-Antagonisten	0,037	0,181	-0,006	0,836	-0,019	0,516
Betablocker	0,020	0,478	-0,009	0,751	-0,055	0,063
Thiazide	-0,001	0,965	0,045	0,101	-0,016	0,593
Schleifendiuretika	0,031	0,268	-0,010	0,732	-0,016	0,591
Aldosteron-Antag.	0,034	0,217	-0,077	0,005	-0,008	0,784
andere Diur.	0,003	0,921	-0,056	0,044	0,016	0,590
Herzglykoside	0,014	0,617	-0,001	0,975	-0,018	0,538
Nitrat	0,027	0,332	0,062	0,025	-0,034	0,246
Ca-Antagonisten	-0,015	0,591	0,026	0,355	-0,022	0,445
Antiarrhythmika	-0,031	0,257	0,037	0,181	0,029	0,328
Statine	0,015	0,576	0,007	0,810	0,008	0,774
andere Lipidsenker	0,016	0,568	0,000	0,991	-0,002	0,951
ASS	-0,006	0,831	0,025	0,364	-0,040	0,178
andere PLT-Hemmer	0,024	0,377	-0,002	0,950	0,017	0,554
Vit.-K-Antagonisten	0,011	0,683	0,026	0,355	-0,009	0,759
Insulin	0,020	0,465	0,031	0,262	-0,016	0,590
orale Antidiabetika	-0,021	0,448	0,032	0,254	0,004	0,895
eGFR	0,046	0,106	-0,074	0,009	-0,033	0,276

Spearman-Korrelation, Rho (ρ)= Korrelationskoeffizient, Sig. (p)= Signifikanz (2-seitig) mit folgendem Signifikanzniveau: $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ sehr signifikant, $p < 0,001$ hoch signifikant.

Tabelle 39: Lineare Regression zwischen der Variable HADS-D-Angst und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und Galectin-3) unter Einbeziehung des Basismodells, der Standardkontrollvariablen und der signifikanten Parameter in der Subgruppe „Patienten ohne HI“

	Stufenmodell									
	Basismodell		Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4	
	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.
log10(CT-proAVP)	-0,080	0,016	-0,093	0,006	-0,043	0,233	-0,091	0,009	-0,100	0,262
log10(Galectin-3)	-0,077	0,020	-0,072	0,030	-0,069	0,034	-0,081	0,017	-0,223	0,007
log10(NT-proBNP)	-0,036	0,284	0,005	0,902	-0,011	0,772	0,004	0,911	-0,038	0,679
LVEF	-0,009	0,782	-0,001	0,973	-0,021	0,537	-0,002	0,960	0,164	0,052
ASE-Grad	0,019	0,571	0,012	0,726	0,020	0,560	-0,004	0,920	-0,067	0,409
Alter			-0,080	0,027	-0,086	0,016	-0,107	0,006	-0,174	0,108
BMI			0,066	0,057	0,052	0,127	0,038	0,293	-0,029	0,779
Geschlecht					0,127	0,000				
6-min-Gehtest							-0,130	0,001	-1,718	0,088
Angina pectoris									0,174	0,036
eGFR									-0,076	0,545
Sig. des Modells		0,017		0,002		<0,001		<0,001		0,006
R²	0,009		0,017		0,03		0,027		0,083	

In Tabelle 39 wird die lineare Regression der Assoziation zwischen der neurohumoralen Aktivierung und der Variable HADS-D-Angst in der Subgruppe „Patienten ohne HI“ unter Berücksichtigung der signifikanten Biomarker (CT-proAVP und Galectin-3) aus der bivariaten Korrelation (Tabelle 21, 24 und 25) mit der Einbeziehung des Basismodells (NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad), Standardkontrollvariablen (Alter, Geschlecht und BMI) und der signifikanten Parameter mit der Variable HADS-Angst und mindestens einem der Biomarker aus der Tabelle 38 (6-Min-Gehtest, Angina Pectoris und GFR) präsentiert.

In der Subgruppe „Patienten ohne HI“ wurde in der bivariaten Korrelationsanalyse eine negative Assoziation zwischen CT-proAVP- sowie GDF-15-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit gemessen. Diese signifikanten Korrelationen werden in den Abbildungen 14 und 15 dargestellt.

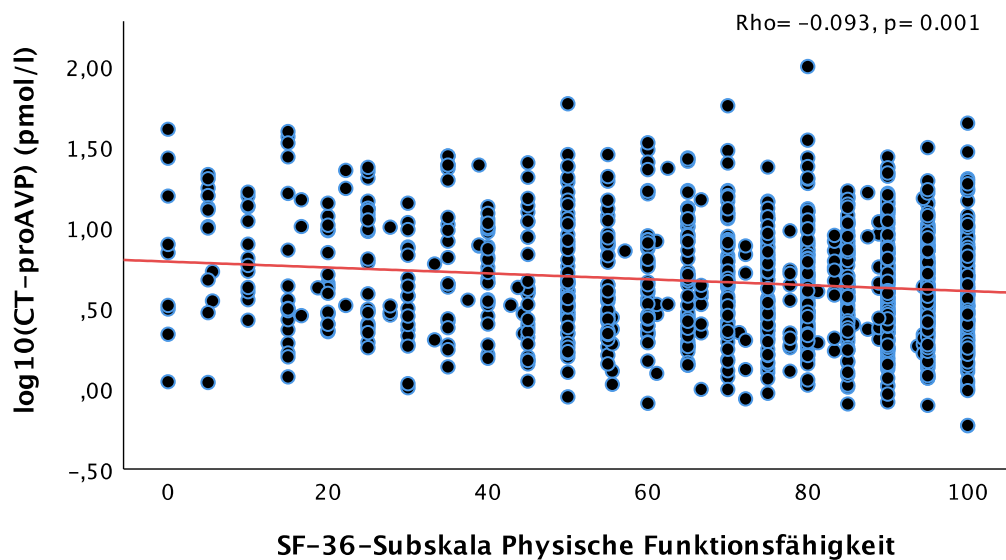


Abbildung 14: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit in der Subgruppe „Patienten ohne HI“

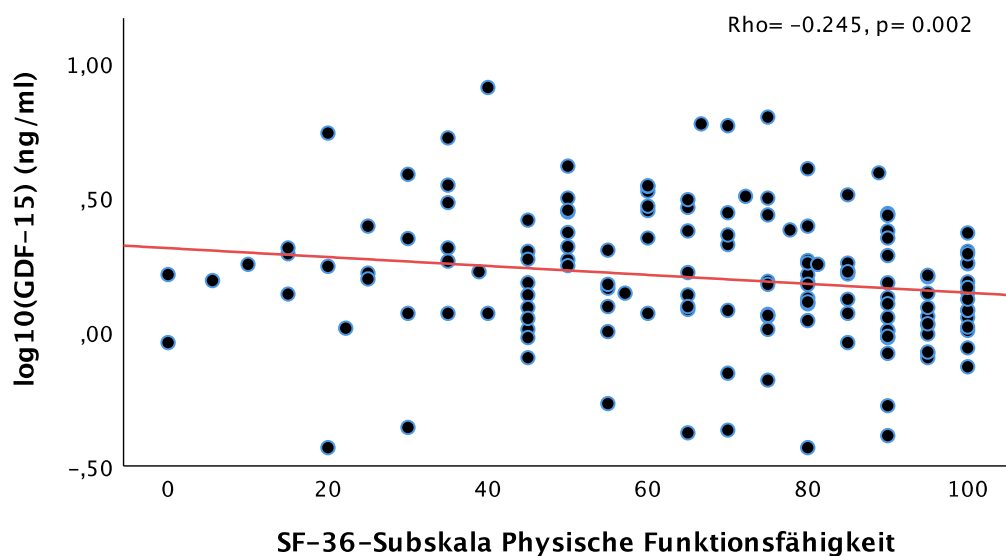


Abbildung 15: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen der GDF-15-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit in der Subgruppe „Patienten ohne HI“

Tabelle 40: Lineare Regression zwischen der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und GDF-15) aus der bivariaten Korrelationsanalyse unter Einbeziehung der NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad-Variablen in der Subgruppe „Patienten ohne HI“

	Stufenmodell					
	Modell 1		Modell 2		Modell 3	
	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.
log10(CT-proAVP)	-0,114	0,160				
log10(GDF-15)	-0,176	0,031	-0,218	0,010	-0,220	0,013
log10(NT-proBNP)			-0,173	0,038	-0,159	0,079
LVEF					0,103	0,249
ASE-Grad					0,083	0,357
Sig. des Modells		0,037		0,002		0,020
R ²	0,031		0,071		0,061	

Tabelle 41: Spearman-Korrelationen zwischen den ausgewählten klinisch-somatischen Parametern, der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit und dem signifikanten Biomarker (GDF-15) in der Subgruppe „Patienten ohne HI“

Gruppen	BASE: SF-36 Physische Funktionsfähigkeit		log10(GDF-15)	
	Rho	Sig. (p)	Rho	Sig. (p)
Rho / Sig.(2-seitig)				
Geschlecht	-0,166	<0,001	0,095	0,240
Alter	-0,267	<0,001	0,201	0,012
BMI	-0,204	<0,001	0,086	0,287
Diabetes mellitus	-0,109	<0,001	-0,032	0,693
Hypertonie	-0,130	<0,001	0,043	0,592
Hyperlipidämie	-0,069	0,011	0,030	0,707
Raucher	-0,003	0,915	-0,067	0,409
Schlafapnoe-Syndrom	-0,045	0,095	-0,012	0,877
KHK	-0,161	<0,001	-0,002	0,983
Angina pectoris	-0,170	0,005	0,006	0,972
Z.n. Myokardinfarkt	-0,130	<0,001	0,024	0,765
pAVK	-0,003	0,907	-0,067	0,408
Cerebrovask. Erkr.	-0,043	0,116	-0,059	0,467
6-Min-Gehtest	0,489	<0,001	-0,251	0,003
Herzfrequenz EKG [1/min]	-0,059	0,031	0,091	0,260
ACE-Hemmer	0,016	0,553	0,042	0,606
AT1-Antagonisten	-0,019	0,483	0,107	0,192
Betablocker	-0,046	0,095	-0,072	0,381
Thiazide	0,045	0,099	0,084	0,306
Schleifendiuretika	-0,058	0,036	0,111	0,174
Aldosteron-Antag.	-0,049	0,076	0,016	0,842
andere Diur.	-0,002	0,934	0,031	0,704
Herzglykoside	-0,014	0,609	0,042	0,609
Nitrat	-0,007	0,804	0,048	0,562
Ca-Antagonisten	-0,036	0,196	0,194	0,017
Antiarrhythmika	-0,015	0,592	0,047	0,569
Statine	-0,017	0,528	0,031	0,706
andere Lipidsenker	-0,040	0,151	0,005	0,955
ASS	0,019	0,500	-0,045	0,585
andere PLT-Hemmer	-0,090	0,001	0,105	0,202
Vit.-K-Antagonisten	-0,015	0,581	0,098	0,230
Insulin	-0,007	0,797	0,020	0,807
orale Antidiabetika	-0,037	0,183	0,155	0,058

Spearman-Korrelation, Rho (ρ)=Korrelationskoeffizient, Sig. (p)= Signifikanz (2-seitig) mit folgendem Signifikanzniveau: $p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ sehr signifikant, $p < 0,001$ hoch signifikant.

Die lineare Regression der Assoziation zwischen der neurohumoralen Aktivierung und der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit in der Subgruppe „Patienten ohne HI“ unter Berücksichtigung des signifikanten Biomarkers (GDF-15) aus der bivariaten Korre-

lation (Tabelle 21, 24 und 25) mit der Einbeziehung des Basismodells (NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad), der Standardkontrollvariablen (Alter, Geschlecht und BMI) und des signifikanten Parameters mit der Variable Physische Funktionsfähigkeit des SF-36 und dem weiterhin signifikanten Biomarker aus der Tabelle 41 (6-Min-Gehtest) wird in Tabelle 42 ersichtlich.

Tabelle 42: Lineare Regression zwischen der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit und dem signifikanten Biomarker (GDF-15) unter Einbeziehung des Basismodells, der Standardkontrollvariablen und der signifikanten Parameter in der Subgruppe „Patienten ohne HI“

	Basismodell		Stufenmodell					
			Modell 1		Modell 2		Modell 3	
	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.
log10(GDF-15)	-0,220	0,013	-0,163	0,050	-0,107	0,173	-0,045	0,549
log10(NT-proBNP)	-0,159	0,079	0,037	0,715	-0,068	0,479	0,065	0,462
LVEF	0,103	0,249	0,163	0,064	0,123	0,129	0,064	0,396
ASE-Grad	0,083	0,357	0,063	0,469	0,131	0,103	0,120	0,112
Alter			-0,304	0,003	-0,370	0,000	-0,099	0,258
Geschlecht			-0,177	0,045	-0,107	0,188	-0,039	0,613
BMI					-0,407	0,000		
6-min-Gehtest							0,632	0,000
Sig. des Modells		0,020		<0,001		<0,001		<0,001
R²	0,061		0,146		0,287		0,424	

3.6.5.5 Korrelationsmatrix – Patienten mit Herzinsuffizienz

Tabelle 43: Korrelationsmatrix - Spearman-Korrelationen zwischen CT-proAVP, Galectin-3 und GDF-15 in der Subgruppe „Patienten mit HI“

Korrelationsmatrix		log10(CT-proAVP)	log10(Galectin-3)	log10(GDF-15)
log10(CT-proAVP)	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,147	-0,048
	Sig. (2-seitig)	.	0,218	0,774
log10(Galectin-3)	Korrelationskoeffizient	-0,147	1,000	0,472
	Sig. (2-seitig)	0,218	.	0,041
log10(GDF-15)	Korrelationskoeffizient	-0,048	0,472	1,000
	Sig. (2-seitig)	0,774	0,041	.

In den Spearman-Korrelationen zwischen den bereits (siehe oben) ausgewählten klinisch-somatischen Parametern, relevanten kardiovaskulären Risikofaktoren, Vorerkrankungen, der aktuellen Medikation, den SF-36-Subskalen Körperliche Rollenfunktion und Allgemeine Gesundheit, der SF-36-Summenskala Physisch und des weiterhin signifikanten Biomarkers (Galectin-3) zeigten sich keine Signifikanzen, so dass wir auf die tabellarische Darstellung der jeweiligen Korrelationen im weiteren Verlauf verzichten.

3.6.4.6 Lineare Regression – Patienten mit Herzinsuffizienz

In der Subgruppe „Patienten mit HI“ wurde in der bivariaten Korrelationsanalyse eine negative Assoziation zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration sowie eine positive Assoziation zwischen der Galectin-3-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Körperliche Rollenfunktion gemessen. Diese signifikanten Korrelationen werden in den Abbildungen 16 und 17 dargestellt.

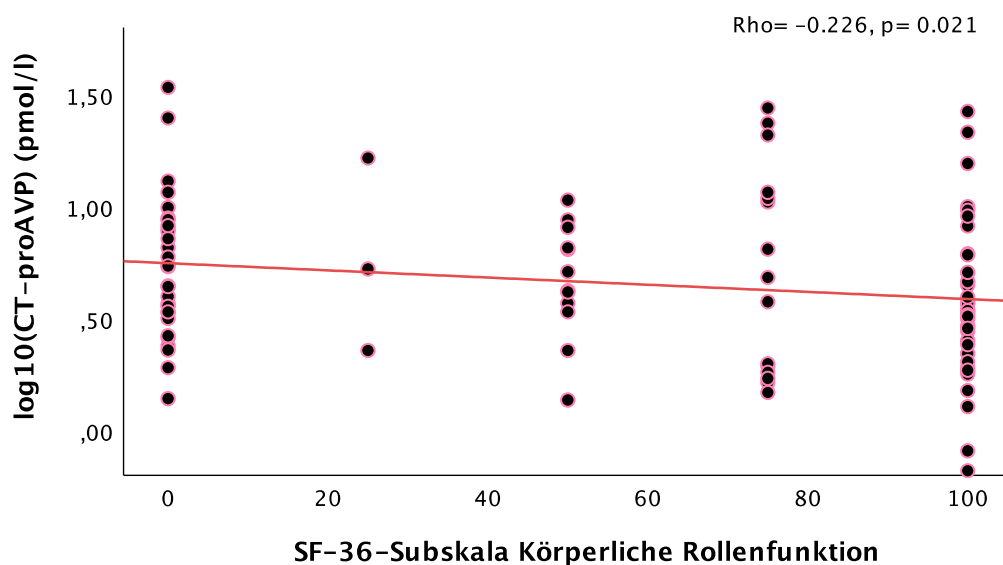


Abbildung 16: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen CT-proAVP-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Körperliche Rollenfunktion in der Subgruppe „Patienten mit HI“

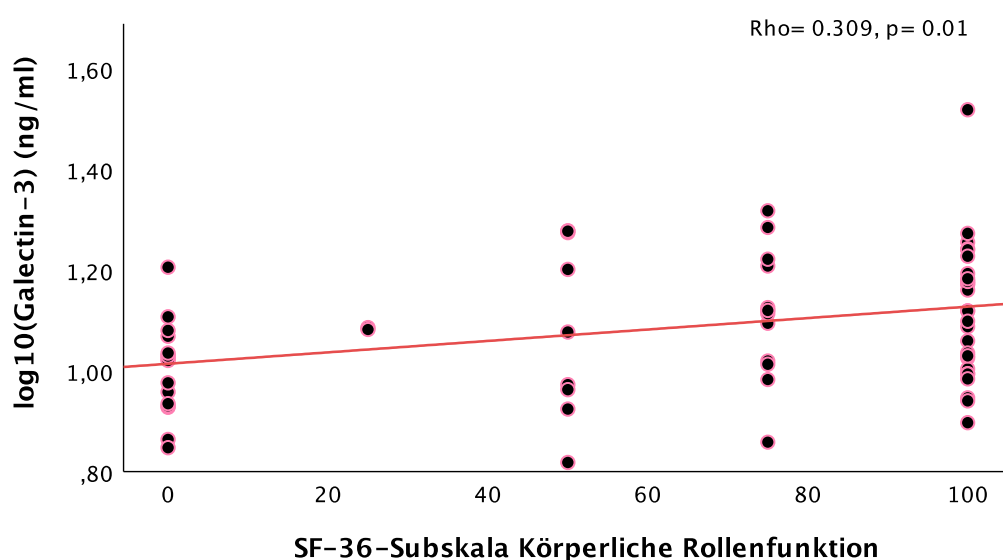


Abbildung 17: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen Galectin-3-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Körperliche Rollenfunktion in der Subgruppe „Patienten mit HI“

In Tabelle 44 wird die lineare Regression der Assoziation zwischen der neurohumoralen Aktivierung und der SF-36-Subskala Körperliche Rollenfunktion in der Subgruppe „Patienten mit Herzinsuffizienz“ unter Berücksichtigung der signifikanten Biomarker (CT-proAVP und Galectin-3) aus der bivariaten Korrelation (Tabelle 21, 24 und 25) dargestellt. Das weitere Stufenmodell wird mit der Einbeziehung der jeweiligen Variablen der Hypothese 4 (NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad) und der Standardkontrollvariablen (Alter, Geschlecht und BMI) und des weiterhin signifikanten Biomarkers (Galectin-3) veranschaulicht.

Tabelle 44: Lineare Regression zwischen der SF-36-Subskala Körperliche Rollenfunktion und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und Galectin-3) unter Einbeziehung der Variablen der Hypothese 4 und der Standardkontrollvariablen in der Subgruppe „Patienten mit HI“

	Stufenmodell							
	Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4	
	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.
log10(CT-proAVP)	-0,120	0,320						
log10(Galectin-3)	0,329	0,008	0,375	0,003	0,342	0,011	0,316	0,026
log10(NT-proBNP)			-0,085	0,492	-0,103	0,443	-0,101	0,485
LVEF					0,017	0,900	-0,051	0,725
ASE-Grad					-0,203	0,122	-0,219	0,112
Alter							-0,207	0,138
Geschlecht							0,094	0,504
BMI							-0,021	0,880
Sig. des Modells		0,012		0,013		0,045		0,119
R ²	0,104		0,110		0,102		0,087	

In der Subgruppe „Patienten mit HI“ wurde ebenso in der bivariaten Korrelationsanalyse eine negative Assoziation zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration sowie eine positive Korrelation zwischen der Galectin-3-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Allgemeine Gesundheit gemessen. Diese signifikanten Korrelationen werden in den Abbildungen 18 und 19 dargestellt.

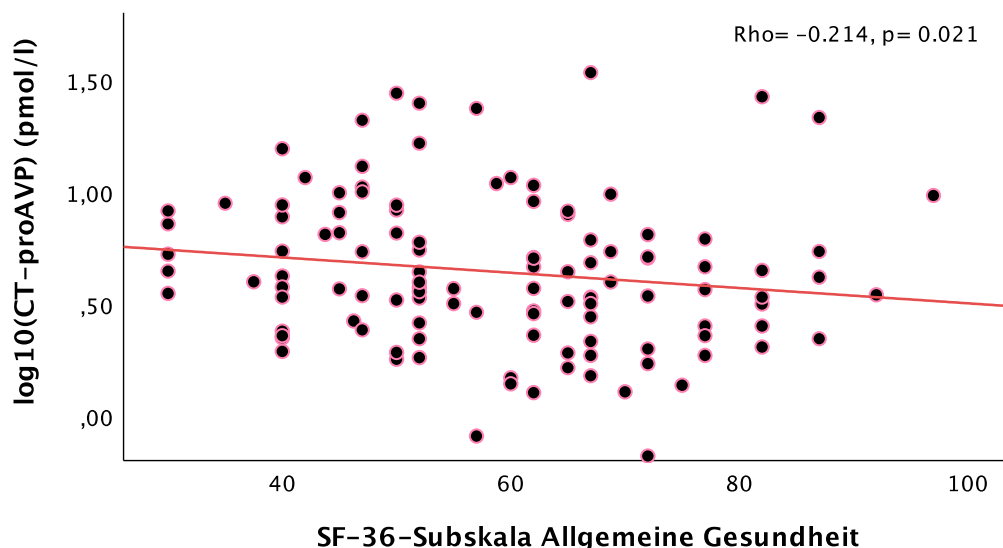


Abbildung 18: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen CT-proAVP-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Allgemeine Gesundheit in der Subgruppe „Patienten mit HI“

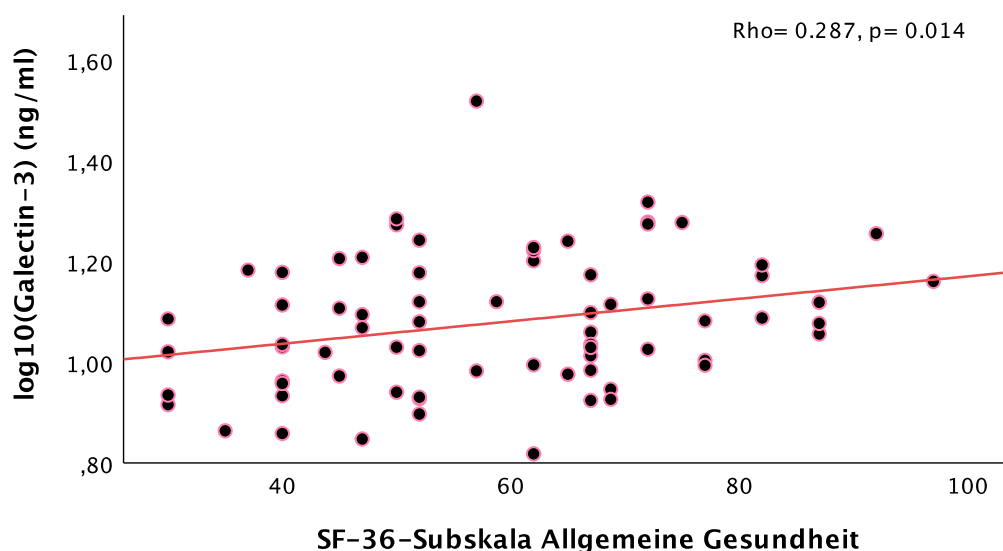


Abbildung 19: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen Galectin-3-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Allgemeine Gesundheit in der Subgruppe „Patienten mit HI“

Die lineare Regression der Assoziation zwischen der neurohumoralen Aktivierung und der SF-36-Subskala Allgemeine Gesundheit in der Subgruppe „Patienten mit HI“ unter Berücksichtigung der signifikanten Biomarker (CT-proAVP und Galectin-3) aus der bivariaten Korrelation (Tabelle 21, 24 und 25) wird in Tabelle 45 ersichtlich. Das weitere Stufenmodell wird mit der Einbeziehung der jeweiligen Variablen der Hypothese 4 (NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad) und der Standardkontrollvariablen (Alter, Geschlecht und BMI) und des weiterhin signifikanten Biomarkers (Galectin-3) dargestellt.

Tabelle 45: Lineare Regression zwischen der SF-36-Subskala Allgemeine Gesundheit und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und Galectin-3) unter Einbeziehung der Variablen der Hypothese 4 und der Standardkontrollvariablen in der Subgruppe „Patienten mit HI“

	Stufenmodell									
	Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4		Modell 5	
	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.
log10(CT-proAVP)	-0,014	0,905								
log10(Galectin-3)	0,301	0,012	0,298	0,017	0,241	0,051	0,242	0,064	0,311	0,019
log10(NT-proBNP)			-0,024	0,844	0,062	0,618	-0,010	0,939	-0,007	0,955
LVEF					0,275	0,031				
ASE-Grad							-0,079	0,537		
Alter									-0,058	0,649
Geschlecht									0,106	0,410
BMI									0,133	0,302
Sig. des Modells		0,040		0,050		0,015		0,251		0,155
R ²	0,064		0,059		0,113		0,019		0,051	

In der bivariaten Korrelationsanalyse der Subgruppe „Patienten mit HI“ wurde auch eine negative Assoziation zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration sowie eine positive Korrelation zwischen der Galectin-3-Plasmakonzentration und der SF-36-Summenskala Physisch gemessen. Diese signifikanten Korrelationen werden in den Abbildungen 20 und 21 dargestellt.

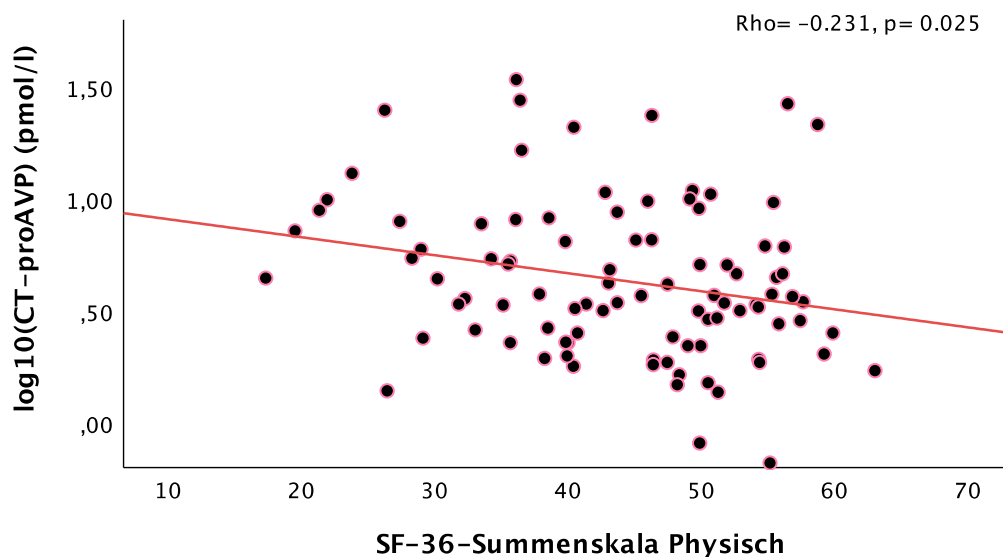


Abbildung 20: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen CT-proAVP-Plasmakonzentration und der SF-36-Summenskala Physisch in der Subgruppe „Patienten mit HI“

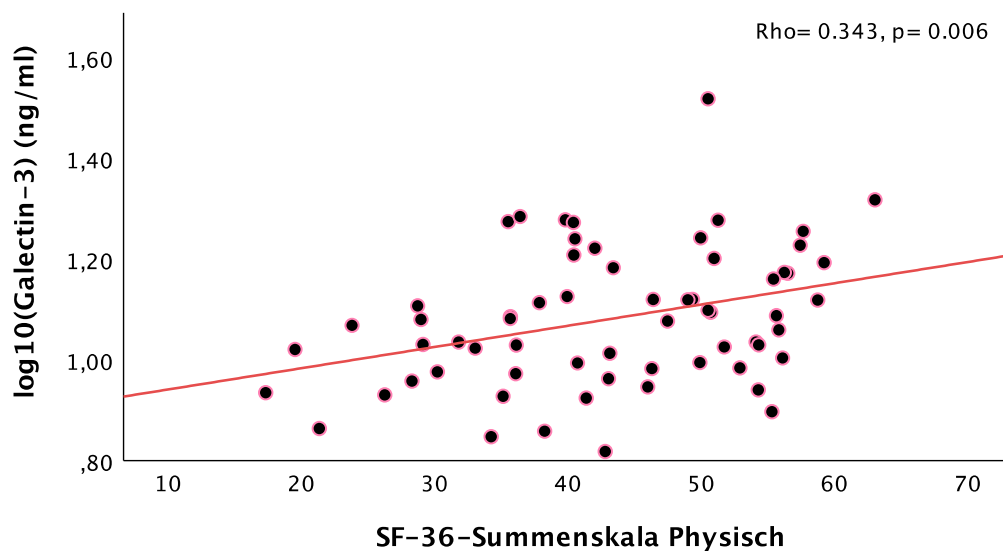


Abbildung 21: Streudiagramm der signifikanten bivariaten Korrelation zwischen Galectin-3-Plasmakonzentration und der SF-36-Summenskala Physisch in der Subgruppe „Patienten mit HI“

In Tabelle 46 wird die lineare Regression der Assoziation zwischen der neurohumoralen Aktivierung und der SF-36-Summenskala Physisch in der Studienpopulation „Patienten mit HI“ unter Berücksichtigung der signifikanten Biomarker (CT-proAVP und Galectin-3) aus der bivariaten Korrelation (Tabelle 21, 24 und 25) ersichtlich. Das weitere Stufenmodell wird mit der Einbeziehung der jeweiligen Variablen der Hypothese 4 (NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad) und der Standardkontrollvariablen (Alter, Geschlecht und BMI) und des weiterhin signifikanten Biomarkers (Galectin-3) dargestellt.

Tabelle 46: Lineare Regression zwischen der SF-36-Summenskala Physisch und den signifikanten Biomarkern (CT-proAVP und Galectin-3) unter Einbeziehung der Variablen der Hypothese 4 und der Standardkontrollvariablen in der Subgruppe „Patienten mit HI“

	Stufenmodell							
	Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4	
	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.	β	Sig.
log10(CT-proAVP)	-0,160	0,195						
log10(Galectin-3)	0,338	0,007	0,385	0,003	0,301	0,021	0,268	0,045
log10(NT-proBNP)			-0,171	0,174	-0,171	0,191	-0,158	0,262
LVEF					0,132	0,312	0,107	0,449
ASE-Grad					-0,316	0,014	-0,343	0,011
Alter							-0,182	0,168
Geschlecht							0,051	0,713
BMI							-0,086	0,521
Sig. des Modells		0,008		0,008		0,004		0,010
R ²	0,125		0,132		0,200		0,217	

4 Diskussion

4.1 Diskussion des Studiendesigns und der Repräsentativität der Studienpopulation

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit basieren auf dem Datensatz der Baseline-Untersuchung der prospektiven multizentrischen Kohortenstudie „Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz“ (Diast-CHF) der Universitätsmedizin Göttingen und kooperierender Institute/Kliniken, die im Rahmen des Kompetenznetzwerks Herzinsuffizienz (KNHI) stattfand. Im Studiendesign wurden anfänglich aus dem insgesamt 1935 Teilnehmer beinhaltenden Studienkollektiv drei Patientengruppen definiert. Untersucht wurden in der Studienpopulation „Gesamtkollektiv“ (n=1510) Teilnehmer mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor und/oder einer bereits diagnostizierten Herzinsuffizienz ohne eine systolische Dysfunktion mit LVEF > 50% (HFpEF - „heart failure with preserved ejection fraction“) auf die Zusammenhänge zwischen der neurohumoralen Aktivierung (CT-proAVP, GDF-15, Galectin-3 und NT-proBNP), dem psychischen Befinden (die Angst- und Depressionsausprägung, das Vorhandensein einer vitalen Erschöpfung und einer Typ-D-Persönlichkeit, die Lebensqualität und die generalisierte Kompetenzerwartung) und den Bindungsstilen (gemessen durch den RSQ-Fragebogen). Aus dieser Studienpopulation wurden anhand der dokumentierten NYHA-Klassifikation zwei Subgruppen gebildet. Einerseits die Subgruppe „Patienten ohne Herzinsuffizienz (HI)“ (NYHA ≤ 1; n=1369), die ein Modell der Gesamtbevölkerung mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor darstellen sollte. Andererseits die Subgruppe „Patienten mit HI“ (NYHA ≥ 2; n=125), die die Patienten mit einer klinisch definierten HI umfasst.

Das Patientenkollektiv lässt sich zusätzlich durch die im Theorieteil beschriebenen echokardiographischen Kriterien anhand der vier Grade der diastolischen Dysfunktion (DD) einteilen. Eine normale diastolische Funktion (DD-Grad O) weisen zwischen 17% und 20% der Studienteilnehmer auf. Dem Grad I der DD kann der größte prozentuale Anteil von ca. 60% zugeordnet werden. Ca. 23% im Gesamtkollektiv und bei Patienten ohne HI und ca. 15% der Patienten mit HI haben eine DD vom Grad II. Weniger als 2% der Studienteilnehmer werden den Graden III und IV zugeteilt. Dieses Ergebnis ist als überraschend zu betrachten, da nach diesen Daten die Patienten mit HI weder eine systolische Dysfunktion noch eine schwerere DD aufweisen. Möglicherweise lag daher nicht in allen Fällen eine Herzinsuffizienz vor, und die klinische Einschätzung der NYHA-Klassifikation könnte zum Teil auf extrakardialen Symptomen oder ggf. auf Herzklappenfehlern bzw. *high output failure* bei z. B. Anämie oder Hyperthyreose mit normaler systolischer und diastolischer Funktion basieren. Die Tatsache, dass bei Patienten mit HEpEF der vorliegenden Arbeit eher eine klinisch definierte HI ohne eine systolische Dysfunktion oder eine schwerere DD vorliegt, erschwert

den Vergleich mit Studien des aktuellen Forschungsstandes, die meistens Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz (HF_rEF) oder einer schwereren DD im Rahmen der HFpEF einschlossen. Beispielsweise wurden in der Analyse von Shah et al. (2014) die Teilnehmer an der TOPCAT-Studie zur Behandlung der HFpEF den einzelnen Graden der DD folgendermaßen zugeordnet: 10% zu Grad 0, 34% zu Grad I, 40% zu Grad II und 16% zu Grad III/IV. Es bleibt daher zukünftig zu untersuchen, ob sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit mindestens einem Risikofaktor und/oder einer nach NYHA-Klassifikation definierten Herzinsuffizienz auch bei schwerer herzinsuffizienten Patienten bestätigen lassen. Diese Arbeit untersucht zusätzlich erstmalig die komplexen Zusammenhänge zwischen drei Biomarkern der neurohumoralen Aktivierung mit Variablen der psychometrischen Testung. Hierin liegt ein wesentlicher Beitrag der vorliegenden Arbeit zum aktuellen wissenschaftlichen Diskurs, gleichzeitig wird hierdurch der Vergleich der gewonnenen Ergebnisse mit früheren Studien erschwert, da diese solche Zusammenhänge, wenn überhaupt, dann meist nur für jeweils einen oder ggf. zwei funktionell ähnliche Peptide untersuchten.

Die Teilnehmer der vorliegenden Studie hatten einen Altersdurchschnitt von 67 Jahren. Dies ist als relevant zu betrachten, da die Altersabhängigkeit bei der Prävalenz und Inzidenz von Herzinsuffizienz eine wichtige Rolle spielt. In einer Studie von Parameshwar et al. (1992) betrug das mittlere Alter von hausärztlichen Patienten mit Herzinsuffizienz 73,7 Jahre. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz in dieser Studie war 0,6 auf 1000 Patienten bei unter 65-Jährigen und 27,7 auf 1000 Patienten im Alter über 65 Jahre. In der Rotterdam-Studie war der Altersdurchschnitt herzinsuffizienter Personen in der Allgemeinbevölkerung bei der Baseline-Untersuchung 70,4 Jahre, wobei die Prävalenz der Herzinsuffizienz einen Anstieg um 0,9% bei 55- bis 64-jährigen Probanden, über 4% bei den 65- bis 74-Jährigen und auf 17,4% bei den über 85-Jährigen aufwies (Bleumink et al. 2004). Das etwas geringere mittlere Alter der vorliegenden Stichprobe dürfte durch den überwiegenden Einschluss von Personen bzw. Patienten ohne klinisch manifeste Herzinsuffizienz bedingt sein.

Im Hinblick auf die kardiovaskulären Risikofaktoren kann konstatiert werden, dass die arterielle Hypertonie am häufigsten vertreten war. So wiesen insgesamt 89% aller Studienteilnehmer der vorliegenden Arbeit und 88% aller Patienten mit klinischer Herzinsuffizienz arterielle Hypertonie auf. In die Studie von Shah et al. (2014) wurden 935 Patienten mit HFpEF eingeschlossen, bei denen ein mit der Subgruppe „Patienten mit HI“ in unserer Studie vergleichbar hoher Anteil an Hypertonikern (91%) gefunden wurde. Die retrospektive projektübergreifende Analyse des Kompetenznetzwerks Herzinsuffizienz von insgesamt 4079 Patienten mit HI zeigt eine etwas niedrigere Häufigkeit von arterieller Hypertonie bei Patienten (n=1294) mit HFpEF von 78,4% (Edelmann et al. 2011).

Des Weiteren litten in der vorliegenden Studie ca. 45% der Probanden des Gesamtkollektivs sowie der Patienten ohne HI und 44% der Patienten mit HI an Hyperlipidämie. Am dritt-

häufigsten zeigte sich mit ca. 27% das Vorhandensein von Diabetes mellitus. Bei Patienten mit HFpEF war im Vergleich dazu der Anteil an komorbider Hyperlipidämie mit 54% etwas höher und an Diabetes mellitus mit 24,2% etwas niedriger (Edelmann et al. 2011). Die größten Unterschiede in der prozentualen Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren unter den analysierten Subgruppen lagen erwartungsgemäß bei der Koronaren Herzkrankheit (KHK), wobei bei den Patienten mit HI 28%, bei denjenigen ohne HI nur 20% betroffen waren. Die Arbeit von Edelmann et al. (2011) ergab im Vergleich zu unseren Ergebnissen nur einen geringfügigen Unterschied in der Häufigkeit von KHK (31,3%) bei Patienten mit HFpEF.

Zur Untersuchung der körperlichen Leistungsfähigkeit empfehlen Paulus et al. (2007) entweder die Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung (VO_{2max}) oder die Durchführung eines 6-Min-Gehtests. Von einer reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit wird entweder bei einer zurückgelegten Strecke von unter 300 m im Gehtest oder bei VO_{2max} unter 25 ml/kg/min ausgegangen. Im 6-Min-Gehtest zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine durchschnittlich zurückgelegte Strecke im Gesamtkollektiv und bei Patienten ohne HI von 508 m. Der Mittelwert bei Patienten mit HI lag mit 491,2 m erwartungsgemäß niedriger. Die Differenz fiel allerdings nicht sehr groß aus. Diese Ergebnisse lassen eine – insbesondere für die herzinsuffiziente Subgruppe - relativ gute körperliche Funktionsfähigkeit der Studienteilnehmer vermuten. In einer randomisiert-kontrollierten Studie von Demers et al. (2001) lag vergleichsweise bei Patienten mit HI im 6-Min-Gehtest der Baseline-Untersuchung der Mittelwert mit 381 Metern merklich niedriger. Auch in einer Studie von (Redfield et al. 2013) wurde bei insgesamt 219 Patienten mit HFpEF (NYHA-Klassifikation II und III) und einer LVEF $\geq 50\%$ mit 308 m ein wesentlich niedrigerer Mittelwert gemessen. Eher mit unseren Probanden vergleichbare Werte erzielten die Teilnehmer der Studie von Roul et al. (1998). Dort legten insgesamt 121 Patienten mit HI bei systolischer Dysfunktion mit NYHA Klassifikation II oder III eine durchschnittliche Gehstrecke von 433 m zurück. Hier lässt sich der noch verbleibende Unterschied zu unseren Ergebnissen aus unserer Sicht über die mittlere LVEF von 29% in der genannten Studie im Vergleich zu der mittleren LVEF von 60% in der Subgruppe „Patienten mit HI“ der vorliegenden Arbeit erklären.

In der Vormedikation der Studienpopulation wurden Diuretika mit ca. 60% am häufigsten eingenommen. Die Einnahme von Betablockern erfolgte am zweithäufigsten, wobei mehr als die Hälfte (58,1%) von Patienten mit HI diese Vormedikation einnahmen. An dritter Stelle stand die Medikation mit ACE-Hemmern bei mehr als 45% der Studienteilnehmer. Die Vormedikation mit Aldosteron-Antagonisten, die für die Interpretation der Ergebnisse zu Hypothese 4 dieser Arbeit eine Rolle spielt, war mit <2% relativ selten. Bei Patienten mit HFpEF der Studie von Redfield et al. (2013) zeigen sich deutliche Unterschiede in der Vormedikation im Vergleich zu diesen Angaben. In der Studienpopulation nahmen 77%

Schleifendiuretika, 76% Betablocker und 11% Aldosteron-Antagonisten ein. Diese Unterschiede sind vermutlich durch die Art der Patientenrekrutierung zu erklären. Redfield et al. (2013) rekrutierten nur Patienten mit HFpEF, in die Diast-CHF-Studie hingegen wurden vorwiegend Patienten mit mindestens einem Risikofaktor, aber ohne klinische Herzinsuffizienz eingeschlossen. Allerdings wurde auch die in der Diast-CHF-Studie als herzinsuffizient eingeschätzte Subgruppe seltener mit einer Herzinsuffizienzmedikation behandelt als in der reinen Herzinsuffizienz-Kohorte von Redfield et al. (2013). Aus der Datenanalyse von Edelman et al. (2011) bei Patienten mit HFpEF sind im Hinblick auf die relevante Vormedikation folgende Werte genannt: 51,6% Betablocker, 52,6% Diuretika und 4,7% Aldosteronantagonisten. Diese Werte ähneln somit eher den Ergebnissen unserer Studienpopulation.

Hinsichtlich der CT-proAVP-Serumkonzentration ergab sich in der untersuchten Population ohne Unterschied zwischen den Subgruppen ein Mittelwert von ca. 6 pmol/l bei einem Median von ca. 4 pmol/l. Diese Werte sind im Vergleich mit dem Mittelwert der gesunden Probanden von 4,2 pmol/l aus der Studie von Morgenthaler et al. (2006) nur leicht erhöht. Auch bei gesunden Probanden (n=20) wurde in der Arbeit von Katan et al. (2008) ein vergleichbarer Median von 4,3 pmol/l gemessen. Dagegen wurde in dieser Studie in der Gruppe von hospitalisierten Patienten mit moderatem Stress ein Median von 17,5 pmol/l beschrieben. Die gesunden Probanden der Studie von Szinnai et al. (2007) wiesen eine vergleichbare durchschnittliche CT-proAVP-Konzentration von 4,0 pmol/l auf. Eine erhöhte CT-proAVP-Plasmakonzentration wurden von Enhörning et al. (2010) bei Patienten mit DM Typ II und Insulinresistenz im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit einer im Normbereich liegenden Nüchternblutglucose gemessen. Der Median der CT-proAVP-Konzentration bei Patienten mit DM Typ II betrug in dieser Studie 6,9 pmol/l. Daher wurde von den Autoren vermutet, dass der Anstieg der CT-proAVP-Konzentration das Risiko von DM Typ II auch unabhängig von etablierten Risikofaktoren für diese Erkrankungen vorhersagen kann. Dabei wurde eine mögliche Rolle des AVP in der Pathophysiologie von Diabetes mellitus beschrieben. Bei Patienten mit HFpEF mit einer LVEF \geq 45% aus der prospektiven KaRen-Beobachtungsstudie von Hage et al. (2015) wurde ein höherer Median der CT-proAVP-Serumkonzentration von 13,56 pmol/l im Vergleich mit der Subgruppe „Patienten mit HI“ der vorliegenden Arbeit beschrieben. Der Grund dafür könnte die Rekrutierung von Patienten mit einer akuten HI und NT-proBNP-Serumkonzentrationen $>$ 300 ng/l sein.

Bei Patienten mit chronischer HI mit einer reduzierten LVEF $<$ 25% wurde von Neuhold et al. (2008) ein Median der CT-proAVP-Serumkonzentration von 18,9 pmol/l gemessen. Des Weiteren zeigte sich in dieser Beobachtungsstudie ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten CT-proAVP-Werten und einer höheren Mortalität, was eine Rolle von CT-proAVP in der Einschätzung der Prognose einer chronischen HI vermuten lässt. Inwieweit dieser Zusammenhang bei HF-Patienten klinisch relevant ist, bleibt angesichts einer

OR=1,01 hinsichtlich der 24-Monats-Mortalität trotz deutlicher statistischer Signifikanz offen. Als mögliche klinische Implikation dieser Ergebnisse schlagen die Autoren die Identifikation von HF-Patienten vor, die von einer V_2 -Antagonisten-Therapie, bzw. einer V_{1a} Antagonisten Therapie bei NYHA III und IV profitieren könnten. Dies bleibt aber vorerst spekulativ ebenso wie die Frage, ob die Einleitung einer entsprechenden Behandlung nicht nur zur Optimierung der körperlichen sondern auch der psychischen Prognose bei dieser Patientenpopulation führen würde. In der Metaanalyse von Yan et al. (2017), in der Studien aus den Jahren 1966 bis 2016 analysiert wurden, wird ebenso eine Assoziation zwischen erhöhten CT-proAVP-Konzentrationen, einem erhöhten Risiko an Herzinsuffizienz zu erkranken (Hazard Ratio – HR 1.17; 95% KI 1.02-1.33) und erhöhter Mortalität (HR 1.76; 95% 1.33-2.33) beschrieben. Die erhöhten CT-proAVP- und AVP-Werte werden in dieser Studie durch die Hyponatriämie sowie die Pumpschwäche des Herzens, die eine Deaktivierung von Barorezeptoren verursacht, erklärt. Dies ist als relevant zu betrachten, da eine kurzfristige AVP-Sekretion zu einer sinnvollen Blutdruckregulation bei HI führen kann. Eine längerfristige AVP-Sekretion kann allerdings nicht nur zu kardialen Remodeling-Prozessen via V_{1a} -Rezeptor führen, sondern könnte möglicherweise auch mit einer längerfristigen HPA-Achse-Hyperaktivierung bzw. Dysregulation mit chronischem Stress sowie Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Verbindung gebracht werden.

Der durchschnittliche Mittelwert der Galectin-3-Serumkonzentrationen lag in unserem Kollektiv zwischen 12,4 ng/ml und 12,5 ng/ml bei einem Median von ca. 12 ng/ml. Diese Mittelwerte liegen im Referenzbereich, d.h. deutlich unter dem 97,5%-Perzentil (22,1 ng/ml) der gesunden Probanden (n=1092) von Christenson et al. (2010). In dieser Studie wurden bei Patienten mit HI Galectin-3-Serumkonzentrationen zwischen 4 und 75 ng/ml mit einem Cutoff-Wert von 22,1 ng/ml für eine akut dekompenzierte HI gemessen. Daher kann konstatiert werden, dass der Mittelwert und Median der Subgruppe „Patienten mit HI“ unter diesem Wert lag. In der Studie von McCullough et al. (2011) und seinem Review der bisherigen klinischen Erfahrung (McCullough 2014) wird folgende Risikostratifizierung für die Hospitalisierungsrate und Mortalität anhand von Galectin-3-Konzentrationen bei Patienten mit HI (NYHA II-IV) empfohlen: Galectin-3-Serumkonzentration < 17,5 ng/ml für ein niedriges Risiko, zwischen 17,5ng/ml und 25,9 ng/ml für mittleres Risiko und > 25,9 ng/ml für hohes Risiko. Demzufolge befindet sich die „Patienten mit HI“-Subgruppe der vorliegenden Arbeit durchschnittlich in der Gruppe mit niedrigem Risiko. In der Studie von Tuñón et al. (2014) wurde bei 711 Patienten mit KHK die Messung der Galectin-3-Konzentration sowie NT-proBNP und MCP-1 zur Einschätzung des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen (HI, Tod oder eine akute Ischämie) genutzt. Dabei zeigte sich in der Subgruppe von Patienten ohne ein späteres kardiales Ereignis (n=628) eine niedrigere mittlere Konzentration von 7,7 ng/ml, die sich signifikant von der höheren Galectin-3-Konzentration bei Patienten mit einem kardialen Ereignis (n=78) von 9,4 ng/ml unterschied. In unserer Arbeit litten zwischen 20 und 28% der Studienteilnehmer der einzelnen Studien-

gruppen an KHK, so dass diese Angaben angesichts der mittleren Galectin-3-Konzentrationen $> 9,4$ ng/ml der vorliegenden Arbeit als relevant für ein kardiovaskuläres Ereignis erscheinen könnten. Auch in der Metaanalyse von Imran et al. (2017) wurde in mehreren Studien eine Assoziation zwischen erhöhter Galectin-3-Konzentration und einem erhöhten HI- sowie Mortalitätsrisiko festgestellt. Die niedrigen Mittelwerte der Galectin-3-Konzentrationen der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu den anderen Studien an herzinsuffizienten oder KHK-Patienten können durch einen möglicherweise niedrigen Anteil an Remodeling-Prozessen im Sinne einer kardialen Fibrose bei unserer Studienpopulation erklärt werden. Vermutlich zeigen sich bei unseren „Patienten mit HI“ und guter systolischer Pumpfunktion nur relativ wenige strukturelle Herzveränderungen mit inflammatorischen Kaskaden mit Aktivierung von Mastozyten und Makrophagen.

Die mittlere GDF-15-Serumkonzentration lag in der vorliegenden Arbeit bei ca. 1.900 ng/l. Dieser Wert liegt zwischen denjenigen, die Kempf et al. (2006) bei gesunden Probanden mit mittlerem Alter von 65 Jahren (762 ng/l) bzw. bei Patienten mit HI (2.705 ng/l) fanden. Auch von Chan et al. (2016) wurde bei 916 Patienten mit HI ein höherer Median-Wert von 2.581 ng/l gemessen. In dieser Studie ergab sich außerdem bei Patienten mit HFrEF (n=730) ein etwas niedrigerer Median von 2.517 ng/l als bei Patienten mit HFpEF (n=186), bei denen er bei 2.862 ng/l lag. In einer Studie von Santhanakrishnan et al. (2012) wurden die GDF-15-Konzentrationen bei Patienten mit HFrEF (n=50) sowie HFpEF (n=50) mit einer Kontrollgruppe ohne HI (n=50) verglichen. Dabei wurde in der Kontrollgruppe ein Median-Wert von 540,1 ng/l gemessen, bei Patienten mit HFrEF 2.529,0 ng/l und bei Patienten mit HFpEF 2.672,5 ng/l. Von Wiklund et al. (2010) gliederten bei den Probanden aus einer männlichen Kohorte (n=876) und einer separaten Zwillingskohorte (n=324) die GDF-15-Serumkonzentrationen zur Untersuchung des Zusammenhangs mit der Gesamtsterblichkeit in folgende 3 Kategorien: normal bei < 1200 pg/ml, moderat erhöht zwischen 1200 und 1800 pg/ml und sehr erhöht bei > 1800 pg/ml. Dabei war festzustellen, dass sich die GDF-15-Serumkonzentration von > 1800 pg/ml als starker Prädiktor für die Gesamtsterblichkeit zeigte (HR 5,3 in der Männerkohorte, HR 5,84 in der Zwillingskohorte, OR von 3,38 bei allen männlichen Probanden). Auch in einer Übersichtsarbeit von Adela und Banerjee (2015) wird vermutet, dass GDF-15-Konzentrationen von >1800 ng/ml mit der Gesamtsterblichkeit bei KHK assoziiert sind. Gleichzeitig wird GDF-15 als ein möglicher prognostischer und diagnostischer Biomarker bei diversen kardiovaskulären und diabetischen Erkrankungen beschrieben, was die Anwendbarkeit der Messung dieses Biomarkers in der Prognoseschätzung nicht nur bei HI impliziert. Hierauf wird an späterer Stelle in der Diskussion der Hypothesen noch weiter eingegangen. Die höheren durchschnittlichen GDF-15-Konzentrationen der analysierten Studienteilnehmer der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu gesunden Probanden können möglicherweise durch die Notwendigkeit der Herzadaptation und Kardioprotektion sowohl bei den „Patienten ohne HI“ als auch bei „Patienten mit HI“ erklärt werden, die einen hohen prozentualen Anteil an Hypertonie

(89,1% und 88%), KHK (20% und 28%) und Z. n. Myokardinfarkt (9,4% und 14,4%) aufwiesen, wodurch es zur Induktion der GDF-15-Ausüttung beispielsweise durch mechanische Dehnung, Ischämie, angiogenen Stress und weitere Mechanismen gekommen sein dürfte. Die niedrigeren GDF-15-Werte in der Subgruppe „Patienten mit HI“ im Vergleich zu den o. g. Studien sind möglicherweise durch eine höhere Chronifizierung und ein fortgeschrittenes Stadium der HI bei den dort untersuchten Studienteilnehmern erklärbar.

Die diagnostische Einschätzung der Ausprägung depressiver Störungen erfolgte mittels des Moduls PHQ-9 und der Subskala HADS-D-Depressivität (im Folgenden „HADS-D/D“ genannt). Dabei bewerteten die Studienteilnehmer in den Gruppen „Gesamtkollektiv“ und „Patienten ohne HI“ ihr psychisches Befinden hinsichtlich depressiver Symptome im PHQ-9 im Mittel mit 4,9 und im HADS-D/D mit 4,4. In der Subgruppe „Patienten mit HI“ wurde ein Mittelwert von 5,3 im PHQ-9 und 5,2 im HADS-D/D gemessen. Demzufolge zeigten die „Patienten mit HI“ nach dem Cutoff-Wert > 5 (bis 10) im PHQ-9 von Gräfe et al. (2004) im Mittel eine milde depressive Symptomatik unterhalb des üblichen Fall-Kriteriums. Die HADS-D/D-Werte befanden sich in allen drei Gruppen unter dem Cutoff-Wert von 8 nach Herrmann et al. (1995). Bei insgesamt 411 Patienten mit HFpEF aus der randomisiert-kontrollierten ALDO-CHF-Studie von Edelmann et al. (2015) wurde ein vergleichbarer PHQ-Mittelwert von 5,6 gemessen. In der Studie von Jünger et al. (2005) wurde bei 209 Patienten mit LVEF 45% ein etwas höherer Mittelwert von HADS-D/D von $6,4 \pm 4,3$ ermittelt.

Die Feststellung der Angstausrprägung in der analysierten Studienpopulation der Diast-CHF-Studie erfolgte mittels der HADS-D/A-Subskala. Im „Gesamtkollektiv“ und der Subgruppe „Patienten ohne HI“ lag der Mittelwert dieser Subskala bei 5,0. In der Subgruppe „Patienten mit HI“ fanden wir einen doppelt so hohen Mittelwert von 10,6. Ausgehend von dem von Herrmann et al. (1995) empfohlenen Cutoff-Wert ≥ 11 für das Vorhandensein von Angstsymptomatik kann festgestellt werden, dass die Studienteilnehmer der Subgruppe „Patienten mit HI“ im Durchschnitt unter zumindest grenzwertigen Angstsymptomen litten. Dies kann evtl. mit einem höheren Grad an Morbidität (z. B. höheren prozentualen Anteil an KHK, Z. n. Myokardinfarkt oder zerebrovaskulären Erkrankungen) erklärt werden, der möglicherweise auch zu Krankheitsängsten ggf. Todesängsten führt. Es kann aber auch eine angstbedingt verstärkte Angabe von Luftnot zu einer Überschätzung der NYHA-Klasse und damit zur Klassifizierung der Patienten als herzinsuffizient geführt haben. Dies könnte auch erklären, warum der genannte Mittelwert dieser Subgruppe im Vergleich zu dem mittleren HADS-D/A-Score von 7 bei Patienten mit HI und objektiv reduzierter systolischer Pumpfunktion in der Studie von Jünger et al. (2005) deutlich höher lag.

Mittels des Maastricht-Fragebogens wurde das Vorliegen von vitaler Erschöpfung, die

u. a. als Prodromalsyndrom bei Patienten mit Myokardinfarkt vermutet wird, ermittelt. Im „Gesamtkollektiv“ und bei „Patienten ohne HI“ betragen die Mittelwerte ca. 12,5. In der Subgruppe „Patienten mit HI“ wurde ein Mittelwert von 14,0 gemessen. Nach Analyse von 307 Patienten wurde bei koronarer Herzkrankheit ein Cutoff-Wert von 19 empfohlen (Kop et al. 1996). Somit kann konstatiert werden, dass die Studienteilnehmer im Durchschnitt unter diesem Cutoff-Wert lagen. In einer Studie von Cené et al. (2012) bestand bei Probanden mit einer mittelgradigen bis starken sozialen Isolation (n=2898) ein höheres Risiko, im Verlauf ihres Lebens eine HI zu erleiden als in der Subgruppe mit einer minimalen sozialen Isolation (HR 1,21). Dabei wurde vitale Erschöpfung als starker Mediator dieses Effekts beschrieben. In der sozial isolierten Subgruppe wurde ein Mittelwert der vitalen Erschöpfung (mittels Maastricht-Fragebogens) von 12,6 gemessen, was mit unseren Werten des „Gesamtkollektivs“ und der Subgruppe „Patienten ohne HI“ vergleichbar ist.

Die einzelnen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit den jeweiligen acht Subskalen und zwei Summenskalen des SF-36 erfasst. Im Hinblick auf die Diskussion der Hypothesen sind die Mittelwerte der Summenskala „Physisch“ und der folgenden Subskalen relevant: Physische Funktion, Körperliche Rollenfunktion und Allgemeine Gesundheit. Im „Gesamtkollektiv“ und bei den „Patienten ohne HI“ lag der Mittelwert der Subskala „Physische Funktion“ zwischen 72,2 und 72,5. „Patienten mit HI“ bewerteten die physische Funktionsfähigkeit im Mittel mit 68,0. Im Vergleich dazu nannten Edelmann et al. (2015) bei Patienten mit HFpEF geringere Werte von 62,7, was möglicherweise trotz der besseren LVEF (67,4% im Vergleich zu 60,2% in unserer Subgruppe „Patienten mit HI“) und der besseren körperlichen Leistungsfähigkeit (im 6-Min-Gehtest – 530 m im Vergleich zu 491,2 m in unserer Subgruppe) durch das subjektive Erleben der körperlichen Symptome (wie Ödeme, Erschöpfung, Dyspnoe und hohe Medikamenteneinnahme) bei HI-Patienten, die an einer medikamentösen Studie teilnahmen und sich möglicherweise stärker auf die körperlichen Symptome fokussierten als die „Patienten mit HI“ dieser Arbeit erklärbar sein könnte. Ein noch niedrigerer Mittelwert bei Patienten mit HFpEF von $54,4 \pm 27,7$ wurde von Edelmann et al. (2011) gefunden, was möglicherweise ebenso mit den körperlichen Symptomen wie Belastungsdyspnoe (84,1%) oder periphere Ödeme (33,4%) der Studienteilnehmer zusammenhing. In der Subskala „Körperliche Rollenfunktion“ wurde im „Gesamtkollektiv“ ein Mittelwert von $66,2 \pm 41,2$, in der Subgruppe „Patienten ohne HI“ ein Mittelwert von ca. 67 und in der Subgruppe „Patienten mit HI“ von ca. 61 gemessen. In der Subskala „Allgemeine Gesundheit“ befanden sich die Mittelwerte zwischen 59,0 und 60,2. In der Summenskala „Physisch“ bewerteten die Probanden ihre körperliche Lebensqualität im Mittel mit 45. In einer Studie von Rodríguez-Artalejo et al. (2005) wurde bei 394 Patienten mit HI die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 und MLWHF (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire) und deren Assoziation mit Rehospitalisierung und Mortalitätsrisiko gemessen. In der Summenskala „Physisch“ (Mittelwert von ca. 34) sowie in allen Subskalen wurden deutlich niedrigere

Mittelwerte als in unseren Ergebnissen festgestellt. Dieser erhebliche Unterschied zu unserer Subgruppe „Patienten mit HI“ ist möglicherweise dem höheren Durchschnittsalter von 77,21 (Einschlusskriterium Alter > 65 Jahre), der mittleren LVEF < 50% (45,97% im Mittel) bei einem vergleichbaren prozentualen Anteil von Patienten mit NYHA-Klassifikation III und IV und ggf. auch kulturellen Effekten wie z. B. allgemeiner Klagsamkeit geschuldet.

Das Vorhandensein der Typ-D-Persönlichkeit wurde mittels DS-14 mit den zwei Subskalen NA („Negative Affektivität“) und SI („Soziale Inhibition“) erfasst. Als Cutoff-Wert für das Vorhandensein der Typ-D-Persönlichkeit wurde ein Wert ≥ 10 in beiden Subskalen angegeben (Denollet et al. 1995; Denollet 2005). Im „Gesamtkollektiv“ und bei „Patienten ohne HI“ zeigte sich ein Durchschnittswert von NA und SI von ca. 9. Dabei wiesen insgesamt rund 26 % der Studienteilnehmer dieser Gruppen eine Typ-D-Persönlichkeit auf. Im Vergleich dazu wurden bei insgesamt 2.421 psychosomatischen, kardiologischen Patienten und gesunden Probanden von Grande et al. (2004) in der Gesamtstichprobe etwas höhere Mittelwerte gemessen: NA-trait von 10,98 und SI-trait von 9,96. Nach den Cutoff-Kriterien wiesen 33,2% eine Typ-D-Persönlichkeit auf, wobei die Rate unter den psychosomatischen Patienten bei 62% und unter den kardiologischen Patienten ähnlich wie im vorliegenden Kollektiv bei 25% lag. In der Subgruppe „Patienten mit HI“ lagen der NA -Durchschnittswert bei 10,1 und der SI- Mittelwert bei 9,3. Dabei zeigten 25,8% der „Patienten mit HI“ das Vorhandensein der Typ-D-Persönlichkeit. In einer Studie von Wu und Moser (2014) wurde das Vorhandensein der Typ-D-Persönlichkeit und deren Assoziation mit der Medikamentenadhärenz bei 84 Patienten mit HI untersucht. Dabei zeigten sich vergleichsweise niedrigere Mittelwerte in den Subskalen NA von 7,7 und SI von 8,4. Insgesamt wurden 23,8% der Probanden mit der Typ-D-Persönlichkeit identifiziert. Diese zeigten eine niedrigere Medikamentenadhärenz im Vergleich zu Patienten ohne Typ-D-Persönlichkeit.

4.2 Diskussion der Hypothesen

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen den Faktoren der neurohumoralen Aktivierung (CT-proAVP, Galectin-3 und GDF-15) und den einzelnen Variablen der beschriebenen psychometrischen Testung, der Krullis-Wallis-Tests des Zusammenhangs zwischen der CT-proAVP-Konzentration und den Bindungsstilen sowie die linearen multivariaten Regressionsmodelle werden in den folgenden Unterkapiteln im Hinblick auf die Hypothesen 1 bis 4 diskutiert. Hierbei sollen die Ergebnisse mit den Publikationen des aktuellen Forschungsstandes verglichen werden. In einer grundlegenden Literaturrecherche konnten keine vergleichbaren Studien gefunden werden, die die Assoziation zwischen den gewählten Biomarkern der neurohumoralen Aktivierung und dem psychischen Befinden mittels Psychometrie untersuchten. Die vorliegende Arbeit dient somit der Erstdarstellung neuer Kenntnisse zu diesem bisher unzureichend erforschten Thema als Grundlage zu weiterer Forschung und ist damit teilweise explorativer Natur.

4.2.1 Diskussion der Hypothese 1a

Im „Gesamtkollektiv“ und in der Subgruppe „Patienten ohne HI“ besteht eine negative Assoziation der CT-proAVP-Plasmakonzentrationen mit den HADS-D-Angstwerten. Die aufgezeigten Ergebnisse ergänzen die aktuelle Studienlage, wobei angesichts der im Mittel eher niedrigen CT-proAVP-Werte unserer Stichprobe nicht auszuschließen ist, dass höhere CT-proAVP-Konzentrationen (äquivalent zu hohen AVP-Konzentrationen) zu einem anxiogenen Effekt mit einer hohen Angstaussprägung auch bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder Herzinsuffizienz führen könnten. Diese Möglichkeit sollte in weiterführender Forschung überprüft werden. Angesichts inkonsistenter Befundlage ist allerdings auch die Wertigkeit der in den Vorstudien an deutlich kleineren Kollektiven als dem Vorliegenden erhobenen Befunde durch unabhängige Replikationsstudien zu prüfen.

Wie bereits im Theorieteil beschrieben, wird die CT-proAVP-Bestimmung nicht nur in der Diagnostik der HI, sondern auch als stabiles Äquivalent der Vasopressin (ADH)-Messung genutzt. Chronische Stresslevel werden in Zusammenhang mit Dysregulation sowie Hyperaktivität der HPA-Achse durch die verstärkte CRH-Wirkung gebracht. Dabei spielt auch die erhöhte AVP-Sekretion aus den parvo- und magnozellulären Neuronen im Hypothalamus eine wichtige Rolle. AVP zeigt eine synergische Wirkung zu CRH und führt hiermit auch zur Stimulation der ACTH-Sekretion. Das Hormon ACTH wirkt dann auf die Nebennierenrinde ein, in der unter anderem auch das Cortisol produziert wird (de Goeij et al. 1992; de Winter et al. 2003). Des Weiteren zeigt sich bei hochangstbesetzten Wistar-Ratten eine erhöhte Synthese und Sekretion von AVP in den parvozellulären Neuronen des Nucleus paraventricularis im Hypothalamus (Keck et al. 2002). Diese Ergebnisse implizieren einen Zusammenhang zwischen der AVP-Sekretion, HPA-Achsen-Hyperaktivierung sowie Dysregulation und der Angstregulation. Auf der Basis der Literatur wurde in unserer Hypothese eine positive Korrelation der CT-proAVP-Plasmakonzentration mit HADS-D-Angstwerten (entsprechend einer anxiogenen Wirkung des ADH) angenommen. Demgegenüber zeigen die vorliegenden Analysen wenigstens bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren eine tendenziell negative Assoziation der CT-proAVP-Plasmakonzentration mit der Angst.

Im Vergleich zu diesen Ergebnissen wurde in einer Studie von Wigger et al. (2004) an Ratten mit habituell hohem Angstlevel (als HAB-Ratten genannt – „high anxiety-related behavior“) ein anxiogener Effekt von Arginin-Vasopressin (AVP) festgestellt. Nach der Applikation von AVP-Rezeptor V1-Antagonisten zeigten die HAB-Ratten eine niedrigere Angstaussprägung. In einer fMRT-Studie von Motoki et al. (2016) an 51 gesunden Probanden wird eine positive Assoziation zwischen erhöhten AVP-Plasmakonzentrationen und einem anxiogenen Effekt (Amygdala-Aktivierung bei negativen affektiven Stimuli) ($\beta = 0.293$, $R^2 \text{ Change} = 0.080$, $F \text{ Change} (50) = 4.232$, $p = 0.045$) bei Männern, allerdings

nicht bei Frauen vermutet. Die fMRT-Stimulation erfolgte mithilfe von 13 negativen und 13 neutralen Bildern, die aus International Affective Picture System (IAPS) ausgewählt wurden. Im Kontrast dazu beschreiben Appenrodt et al. (1998) einen Anxiolytika-ähnlichen Effekt von peripher (intraperitoneal) und intranasal appliziertem AVP bei Ratten, der mit unseren Befunden vereinbar wäre. Die geringen Fallzahlen der o. g. zitierten Studien könnten einer der Gründe für die Inkonsistenz und Widersprüchlichkeit der Ergebnisse sein.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich auch eine negative Assoziation zwischen den CT-proAVP-Plasmakonzentrationen und der SF-36-Summenskala Physisch und den SF-36-Subskalen Physische Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion und Allgemeine Gesundheit. In der Subgruppe „Patienten ohne HI“ wurden erhöhte CT-proAVP-Plasmakonzentration auch mit Beeinträchtigung in den SF-36-Subskalen Physische Funktionsfähigkeit sowie der allgemeinen Gesundheit assoziiert. In der Subgruppe „Patienten mit HI“ korrelierten höhere CT-proAVP-Plasmakonzentrationen mit Beeinträchtigung der subjektiven physischen Lebensqualität und der physischen Funktionsfähigkeit, körperlichen Rollenfunktion und allgemeinen Gesundheit. Die hier beobachteten Effekte sind allerdings nach Cohen auch als schwach einzustufen. In der Übersichtsarbeit von Nickel et al. (2012) wird die CT-proAVP-Konzentration als ein prognostischer Faktor bei akuter Exazerbation von COPD, hämorrhagischem und septischem Schock sowie bei pulmonalen Infektionen und bei traumatischen Hirnverletzungen beschrieben. In der KaRen-Studie von Hage et al. (2015) wurde bei Patienten mit HFpEF eine positive Assoziation zwischen hohen CT-proAVP-Konzentrationen, Rehospitalisierung und Mortalität gezeigt. Auch von Spanakis et al. (2016) wird ein möglicher prognostischer Wert von CT-proAVP genannt, so dass die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen von CT-proAVP (als Faktor der HPA-Achsen-Aktivierung und der AVP-Konzentration-Äquivalent) bei der Risikostratifizierung von metabolischen Erkrankungen in populationsbasierten Studien betont wurde. Die Aktivierung von AVP und die daraus resultierenden körperlichen Folgen (z. B. Vasokonstriktion und Wasserretention) bei HFpEF dürften somit wahrscheinlich auf eine schwerere Krankheitsausprägung hindeuten, die sich konsequenterweise auch in einer reduzierten subjektiven Wahrnehmung der körperlichen Gesundheit und Leistungsfähigkeit niederschlägt. Dabei bleibt offen, ob die vermutete schwerere Krankheitsausprägung, die zu einer Verschlechterung der subjektiven Gesundheitswahrnehmung führt, durch die ventrikuläre Dysfunktion, durch eine verstärkte Inflammation, durch die Aktivierung des RAAS und des Sympathikus, durch Dysregulation des Baroreflexes bzw. durch AVP-Freisetzung verursacht wird. Aus diesem Grund ist eine weiterführende Forschung zur Untersuchung der möglichen zentralen und peripheren Wirkungsmechanismen der AVP-Synthese sowie -Sekretion, der HPA-Achsen-Aktivierung und der Dysregulation von autonomem Nervensystem und RAAS erforderlich.

4.2.2 Diskussion der Hypothese 1b und 1c

Im Kruskal-Wallis-Test zeigt sich in den einzelnen untersuchten Gruppen kein Zusammenhang zwischen der CT-proAVP-Konzentration und den separat aufgeführten Bindungsstilen nach RSQ (sicher, anklammernd-abhängig, abweisend-distanziert und ängstlich-vermeidend) oder zwischen der CT-proAVP-Konzentration und den binär kodierten Bindungsstilen (sicher vs. unsicher gebunden). Dadurch lässt sich konstatieren, dass die Hypothese 1b nicht bestätigt wurde. Da Hypothese 1b nicht bestätigt werden konnte, wurde auf die Überprüfung der Hypothese 1c („Der Zusammenhang zwischen der Copeptin-Plasmakonzentration, dem psychischen Befinden und der Lebensqualität wird durch den Bindungsstil als Mediator vermittelt.“) verzichtet.

Der Formulierung der Hypothesen 1b und 1c ging eine umfangreiche Literaturrecherche voraus. Lim und Young (2004) beschrieben beispielsweise, dass die Aktivierung des AVP-Rezeptors V1a (V1aR) im ventralen Pallidum notwendig für die Paarbindung bei Mäusen ist. Die Übersichtsarbeiten von Young et al. (2005) und Insel (2010) beschreiben als eine wichtige neurobiologische Grundlage für die Bindungsfähigkeit (insbesondere für die Paarbindung, die elterliche Versorgung und die Partnerpräferenz) in Tiermodellen und bei Menschen die Aktivierung von Oxytocin-Rezeptoren im Nucleus accumbens sowie die V1aR-Aktivierung im ventralen Pallidum, retrosplenialen Kortex und Hypothalamus. Taylor et al. (2010) zeigten bei der Untersuchung von 85 jungen Erwachsenen einen positiven Zusammenhang zwischen der AVP-Plasmakonzentration und Beziehungsproblemen bei jungen Männern. Die Wirkmechanismen von AVP bei der Paarbindung sowie eine erneute Nachweisbarkeit dieser Befundlage in weiteren Studien bleiben aber offen und ungeklärt. Der mögliche Zusammenhang der AVP- bzw. CT-proAVP-Plasmakonzentration mit dem Bindungstypus bleibt somit weiterhin unklar. Ggf. könnte hier weitergehende Forschung insbesondere bei Patienten mit hohen endogenen CT-proAVP-Serumkonzentrationen, etwa im Rahmen einer fortgeschrittenen HI, ansetzen. Psychologisch könnte eine Aktivierung des Bindungssystems gerade bei schwerer körperlicher Erkrankung Sinn machen und theoretisch könnte das erhöhte AVP hierbei eine vermittelnde Rolle spielen.

4.2.3 Diskussion der Hypothese 2

In der Spearman-Korrelationsanalyse zwischen der logarithmierten Galectin-3-Plasmakonzentration und den Variablen der psychosozialen Befragung wurden mehrere Assoziationen gefunden. Galectin-3 korrelierte negativ mit HADS-D/A im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe „Patienten ohne HI“. Demnach lässt sich spekulieren, dass Galectin-3 eine Tendenz zu einem anxiolytischen Effekt in der Gesamtpopulation aufweist, auch wenn die Richtung des Zusammenhangs aus der querschnittlichen Korrelation nicht abzulesen ist.

Galectin-3 korrelierte ebenso negativ mit HADS-D/D in der Subgruppe „Patienten mit HI“. Anhand dieser Korrelation könnte Galectin-3 bei „Patienten mit HI“ mit einem antidepressiven Effekt assoziiert sein. Es zeigte sich ebenso ein Zusammenhang zwischen höheren Galectin-3-Plasmakonzentrationen und niedrigeren Werten der DS-14-Subskala Negative Affektivität (NA) im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe „Patienten ohne HI“. In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die mittels SF-36 gemessen wurde, ergaben sich insbesondere im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe „Patienten ohne HI“ in den Summenskalen und in den Subskalen mehrere positive Korrelationen. Am wichtigsten erscheinen uns im Gesamtkollektiv die positiven Korrelation zu der Summenskala Psychisch und der Subskala Psychisches Wohlbefinden, die angesichts der (negativen) Korrelationen mit Angst und Depressivität nicht verwundern. Interessanterweise konnte von Dumic et al. (2006) nachgewiesen werden, dass gezielt ausgelöster Stress (Immobilisation) bei Mäusen zur Senkung der Galectin-3-Konzentration in der Leber, der Milz und in den Markophagen führte. Dies lässt eine Rolle von Galectin-3 in der Stressregulation vermuten. Insofern ist denkbar, dass der negative Zusammenhang des Galectins mit psychischer Belastung auch dadurch erklärt werden kann, dass ein erhöhtes Stresslevel entweder als gemeinsamer Hintergrundfaktor zur erlebten psychischen Belastung und zur Senkung der Galectin-3-Spiegel führt oder, dass das Stresserleben oder ein hiermit verbundener neurobiologischer Prozess als Mediator seinerseits sekundär zur Unterdrückung der Galectin-3-Freisetzung führt. Als eine mögliche Erklärung der Reduktion von Galectin-3 kann eine Aktivierung von Jun und NF- κ B-Inhibitoren durch einen Stressor beschrieben werden. Dies weist auf eine Regulation der Galectin-3-Sekretion durch diese Transkriptionsfaktoren mit hemmenden Regulationskaskaden hin (Dumic et al. 2006). Es ist somit auch denkbar, dass bei unseren Probanden ein erhöhter psychischer Distress, der sich z. B. in vermehrter Angst, Depressivität oder negativer Affektivität äußert, die Galectin-3-Freisetzung hemmt. Die Richtung der Beziehung kann letztlich nur durch weitere longitudinale bzw. experimentelle Untersuchungen aufgeklärt werden.

In der Subgruppe „Patienten mit HI“ ließen sich überraschenderweise ebenso positive Assoziationen zwischen Galectin-3-Plasmakonzentrationen und der körperliche Rollenfunktion, der allgemeinen Gesundheit sowie der globalen physischen Lebensqualität feststellen. Diese Effekte sind nach Cohen als schwach einzustufen. Im Kontrast zu diesen Zusammenhängen hinsichtlich der Lebensqualität stehen die Ergebnisse der Aldo-DHF-Studie von Edelmann et al. (2015), in der eine negative Assoziation zwischen der Galectin-3-Plasmakonzentration und der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit bei Patienten mit HFpEF beschrieben wurde. Demnach wurde eine erhöhte Galectin-3-Konzentration mit einer schlechteren physischen Funktionsfähigkeit in Verbindung gebracht. In die Baseline-Untersuchung dieser Studie wurden 415 Patienten mit HFpEF (LVEF \geq 50%, Grad der diastolischen Dysfunktion \geq I) eingeschlossen. Der Median der Galectin-3-Konzentration zeigte sich mit 12,1 ng/ml nicht nennenswert höher im Vergleich zum Median von

11,9 ng/ml in der Subgruppe „Patienten mit HI“. In der RELAX-Studie von AbouEzzeddine et al. (2015) mit 216 Patienten mit HFpEF wurde dagegen keine Assoziation zwischen der Galectin-3-Konzentration und der globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels Minnesota Living with Heart Living Questionnaire (MLHFQ) gemessen wurde, gefunden. Eine mögliche Erklärung der Unterschiede liegt darin, dass das Vorliegen der Herzinsuffizienz in der vorliegenden Arbeit weniger klar dokumentiert bzw. ihre Ausprägung weniger stark war, was möglicherweise zu einem Selektionseffekt führte. Es könnte sich bei der vergleichsweise kleinen Gruppe der Patienten mit HI in unserer Studie und multiplen Korrelationsanalysen teilweise auch um Zufalls-Signifikanzen gehandelt haben. Diese Vermutung verfestigt sich durch die nicht signifikante Tendenz zu einer negativen Assoziation in der wesentlich größeren Subgruppe „Patienten ohne HI“ (und damit im Gesamtkollektiv) bei nur geringfügig unterschiedlichen Galectin-3-Medianen. Ein weiterer Erklärungsansatz könnte sein, dass die Patienten in der Studie von Edelman et al. (2015), die ja wegen einer manifesten HFpEF an einer Behandlungsstudie teilnahmen, insgesamt schwerer krank waren, evtl. auch bedingt durch nichtkardiale Komorbiditäten, was sich in dem niedrigeren Mittelwert der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit von 62,7 (im Vergleich zum Mittelwert von 68,0 in der Subgruppe „Patienten mit HI“) ausdrücken könnte. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergänzen somit die aktuelle Forschungslage und veranschaulichen Zusammenhänge zwischen Galectin-3 und der Angst- und Depressionsausprägung sowie der psychischen Lebensqualität bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und möglicherweise auch HI. Der Effekt von Galectin-3 auf das psychische Befinden, die Stressregulation und die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte allerdings ebenso wie ein alternativ oder zusätzlich möglicher Stresseffekt auf die Galectin-3-Spiegel bei unterschiedlichen Patientenkollektiven (nicht zuletzt auch mit höheren Plasmakonzentrationen) mit longitudinalen bzw. experimentellen Designs untersucht werden.

4.2.4 Diskussion der Hypothese 3

Anhand der Spearman-Korrelationsanalyse wurde eine positive Korrelation zwischen der GDF-15-Plasmakonzentration und dem Maastricht-Fragebogen zur vitalen Erschöpfung im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe „Patienten ohne HI“ gefunden. Des Weiteren besteht ein inverser Zusammenhang zwischen einer erhöhten GDF-15-Plasmakonzentration mit der Beeinträchtigung der physischen Funktionsfähigkeit und der subjektiven physischen Lebensqualität, gemessen mittels SF-36. Somit wurde die Hypothese 3 teilweise bestätigt. In der Subgruppe „Patienten mit HI“ wurden keine Korrelationen zwischen GDF-15 und den jeweiligen Variablen der psychometrischen Testung gefunden. Dies dürfte mit einer sehr geringen Anzahl der untersuchten Studienteilnehmer dieser Subgruppe (n=41) angesichts nur in einer relativ kleinen Subgruppe gemessener GDF-15-Konzentrationen liegen, zumal sich die beobachteten Korrelationskoeffizienten nicht wesentlich von denjenigen im Gesamtkollektiv unterscheiden.

In einer früheren Datenanalyse aus der Diast-CHF-Studie von Nolte et al. (2015) zeigte sich bei insgesamt 188 Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Herzinsuffizienz, wovon 108 Probanden eine echokardiographisch definierte asymptomatische DD hatten, keine Korrelation zwischen GDF-15 und der SF-36-Subskala physische Funktionsfähigkeit. Dieses Ergebnis stand im Gegensatz zu unseren Ergebnissen aus dem Gesamtkollektiv und der Subgruppe „Patienten ohne HI“. Dies lag vermutlich zum einen an einem niedrigeren GDF-15-Median der untersuchten Kohorte von 0,96 ng/ml im Vergleich zu 1,9 ng/ml im hier untersuchten „Gesamtkollektiv“ und in der Subgruppe „Patienten ohne HI“. Zum anderen hing es wahrscheinlich mit dem fehlenden Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren und insgesamt weitgehend unbeeinträchtigter Lebensqualität (Median der SF-36-Summenskala Physisch – 54 im Vergleich zu Median 48 im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe „Patienten ohne HI“ der vorliegenden Arbeit) zusammen. Demnach kann festgestellt werden, dass GDF-15 bei im Mittel höheren Werten und dem Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren einen Zusammenhang mit schlechterer physischer Lebensqualität und stärkerem Erschöpfungsgefühl aufweist. GDF-15 zeigt sich zudem in mehreren Studien als ein wichtiger Prädiktor der Mortalität und Rehospitalisierung, was diese Vermutung bestärkt.

Zum Beispiel wurden in einer prospektiven, populationsbasierten Studie von Daniels et al. (2011) insgesamt 1740 ältere Probanden auf das Vorliegen kardiovaskulärer und anderer chronischer Erkrankungen untersucht. Der GDF-15-Median der gesamten Population betrug dort 1,37 ng/ml. Im Vergleich dazu zeigte die Subgruppe der Patienten mit prävalenten kardiovaskulären Erkrankungen einen etwas höheren Median von 1,74 ng/ml. In den Regressionsanalysen zeigte GDF-15 eine unabhängige Assoziation mit der Gesamtmortalität sowie der kardiovaskulären und nicht kardiovaskulären Mortalität. Das multivariable Cox-Regressionsmodell wurde für Alter, Geschlecht, Diabetes, Hypertension, Rauchen, systolische RR-Werte, Gesamtcholesterol-Werte, HDL-Werte, Clearance-Kreatinin und BMI adjustiert. Den Autoren dieser Studie folgend sollten Probanden mit erhöhten GDF-15-Werten zu einem gesunden Lebensstil motiviert werden, um der ungünstigen Prognose entgegenzuwirken. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der geschlechtsspezifischen Studie von Walentin et al. (2013) gefunden. Dabei wurden insgesamt 940 Männer zur Prognoseschätzung der kardiovaskulären und krebsbezogenen Morbidität und Mortalität untersucht, wobei GDF-15 ein wichtiger Prädiktor für beide Endpunkte war. Eggers et al. (2013) untersuchten 1004 über 70-jährige Teilnehmer in einer Baseline-Erhebung und 813 dieser Probanden im Follow-up. Dabei wurde ebenfalls festgestellt, dass GDF-15 ein starker unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei älteren Menschen der untersuchten schwedischen Population war. Die Ergebnisse der DEAL-Studie von Lok et al. (2013) veranschaulichten die Assoziation zwischen erhöhtem GDF-15 und Mortalität (HR 1.41, KI 1.1 bis 1,78, $p=0.005$) bei 209 Patienten mit HI. Dabei war der Median des GDF-15 mit 1,61 ng/ml in der untersuchten Studienpopulation vergleichbar mit dem Median im Gesamtkollektiv mit 1,59 ng/ml. In diesem

Zusammenhang bleibt offen, ob GDF-15 nur ein Risiko-Indikator ist oder ob es durch die Regulation von Apoptose, Zelldifferenzierung sowie -proliferation und dadurch auch von inflammatorischen Prozessen (durch die Inhibition der Makrophagen-Aktivierung) selbst zur schlechteren Prognose und schlechter gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt.

Zusammenfassend zur Hypothese 3: GDF-15 ist nach Literaturbefunden ein Prädiktor der kardiovaskulären und nicht kardiovaskulären Mortalität und Morbidität und scheint somit einen Marker und evtl. auch einen Risikofaktor der Krankheitsschwere darzustellen. Dies könnte erklärend für einen Zusammenhang mit der Beeinträchtigung der subjektiv berichteten physischen Funktionsfähigkeit und der physischen Lebensqualität sein. Auch hier ist aber noch unklar, ob die Einschränkungen bei Patienten mit HI oder kardiovaskulären Risikofaktoren durch die neurohumorale Aktivierung beeinflusst sind oder nur eine insgesamt höhere Krankheitslast und z. B. Immunaktivierung abbilden. Im kardiovaskulären System wird GDF-15 durch mehrere Arten von Induktion (oxidativer, nitrosativer und angiogener Stress, Ischämie, Reperfusion, mechanische Dehnung, proinflammatorische Zytokine) in Kardiomyozyten, glatten Muskelzellen der Gefäßwand (VSMC's= vascular smooth muscle cells), Endothelzellen, Adipozyten und Makrophagen anhand von Aktivierung der entsprechenden Transkriptionsfaktoren (z. B. Egr1 oder p53) exprimiert und sezerniert (Kempf und Wollert 2009). Ob die subjektiv eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität oder die chronische Grunderkrankung per se, z. B. via Aktivierung inflammatorischer Prozesse, zur Entwicklung von Symptomen einer vitalen Erschöpfung führt, sollte in zukünftigen Untersuchungen geklärt werden. Außerdem wurde argumentiert, dass erhöhte GDF-15-Plasmakonzentrationen als ungünstige Prognosemarker auch zur Identifizierung von Patienten mit Notwendigkeit einer Optimierung des Lebensstils dienen könnten, auch wenn bei so identifizierten Patienten ein Effekt von Lebensstilinterventionen auf Prognose und Lebensqualität noch zu zeigen wäre.

4.2.5 Diskussion der Hypothese 4

4.2.5.1 Diskussion der multiplen linearen Regressionsanalyse zum Zusammenhang der Angstausprägung mit CT-proAVP und Galectin-3

Die Ergebnisse der bivariaten Korrelationsanalyse ergeben, dass die CT-proAVP- und Galectin-3-Plasmakonzentrationen negativ mit der Angstausprägung assoziiert sind. Zur Testung, ob beide Biomarker jeweils unabhängig voneinander und unabhängig von relevanten Kovariaten mit der Angst assoziiert sind, wurden multiple Regressionsanalysen gerechnet.

Hier bleibt sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei „Patienten ohne HI“ die Galectin-3-Plasmakonzentration bei Einbezug der Kontrollvariablen (CT-proAVP, NT-proBNP, LVEF, ASE-Grad, Alter, BMI, Geschlecht, 6-Min-Gehtest, Angina pectoris und eGFR) weiterhin signifikant negativ assoziiert mit der Angstausprägung. Dieses Modell verfügt über eine Varianzaufklärung von 8,6% im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe „Patienten ohne HI“ von 8,3%. Es lässt sich daher konstatieren, dass die Galectin-3-Plasmakonzentration unabhängig von allen getesteten Confoundern negativ assoziiert bleibt. Unserer Recherche nach zeigt die vorliegende Arbeit zum ersten Mal eine von mehreren Kontrollvariablen unabhängige negative Assoziation zwischen Galectin-3 und der Angstausprägung. Dieses Ergebnis könnte daher eine wichtige Voraussetzung für eine weiterführende Forschung darstellen. Dabei bleibt die Frage nach dem Mechanismus des Zusammenhanges sowie der Assoziationsrichtung (Galectin-3 als anxiolytisch wirkender Biomarker vs. Angstempfindung beeinflusst die Galectin-3-Sekretion) offen.

Die negative Assoziation zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration und der Angstausprägung besteht im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe „Patienten ohne HI“ auch unabhängig von der NT-proBNP-Plasmakonzentration, der LVEF als Parameter der systolischen Funktion, dem ASE-Grad als Parameter der diastolischen Funktion, Alter, BMI und 6-Min-Gehstrecke. Diese Assoziation zeigt sich allerdings nach Kontrolle von Geschlecht, dem Vorhandensein von Angina Pectoris und der eGFR nicht mehr signifikant. Es lässt sich daher konstatieren, dass der Zusammenhang zwischen Galectin-3 und Angstausprägung soweit hier untersucht, unabhängig von den Kontrollvariablen stabil blieb, während der bivariate Zusammenhang des CT-proAVP mit der Angst evtl. durch Confounder bedingt ist.

Eine Abhängigkeit der CT-proAVP-Plasmakonzentration vom Geschlecht wurde zum Beispiel von Bhandari et al. (2009) bei 709 gesunden Probanden beschrieben. Konkret wurden höhere CT-proAVP-Konzentrationen bei Männern im Vergleich zu Frauen gemessen. Interessanterweise wurden in der KORA F4-Studie von Then et al. (2015) in der linearen Regression geschlechtsabhängige Assoziationen zwischen den CT-proAVP-Kon-

zentrationen und DM Typ II nur bei Männern und zugleich zwischen CT-proAVP und arterieller Hypertonie nur bei Frauen gefunden. Die Ergebnisse der PREVEND-Studie von Abbasi et al. (2012), in der eine Assoziation zwischen der CT-proAVP-Konzentration und dem Risiko einer Entwicklung von DM Typ II untersucht wurde, fanden eine positive Assoziation zwischen der CT-proAVP-Plasmakonzentration und dem Risiko einer Entwicklung von DM Typ II insbesondere bei Frauen. Die Geschlechtseffekte auf den Zusammenhang der CT-proAVP-Plasmakonzentrationen mit der Angstaussprägung von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und HI sollten aus unserer Sicht in einer weiterführenden Forschung untersucht werden, um ein besseres Verständnis davon gewinnen zu können, ob und ggfs. wie Männer und Frauen sich hinsichtlich ihrer AVP-Ausschüttung und deren biologischer und ggfs. psychischer Effekte unterscheiden.

Das Vorhandensein von Angina pectoris ist stärker mit der Angstaussprägung assoziiert als die CT-proAVP-Plasmakonzentration. Das gilt sowohl im „Gesamtkollektiv“ als auch in der Subgruppe „Patienten ohne HI“. Bereits mehrere Studien zeigten eine positive Assoziation zwischen Angina pectoris und Angstaussprägung (Herrmann et al. 1994; Jespersen et al. 2013). Unsere Datenanalyse zeigt daher konform mit den früheren Studien ebenso diesen positiven Zusammenhang. Da nach Einschluss der Angina pectoris ins Regressionsmodell der Zusammenhang zwischen CT-proAVP und Angst nicht mehr signifikant war, könnte die Myokardischämie einen Einfluss sowohl auf die CT-proAVP-Spiegel wie auch die Angst nehmen und so den bivariaten Zusammenhang zwischen CT-proAVP und Angst erklären.

4.2.5.2 Diskussion der multiplen linearen Regressionsanalyse der Assoziation der Biomarker CT-proAVP und GDF-15 mit der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit und der Summenskala Physisch

Wie bereits bei den Korrelationsanalysen beschrieben, lässt sich in der vorliegenden Arbeit feststellen, dass höhere CT-proAVP- und GDF-15-Plasmakonzentrationen sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Subgruppe „Patienten ohne HI“ mit geringerer physischer Funktionsfähigkeit im SF-36 in Zusammenhang stehen. Diese Biomarker zeigen sich im Gesamtkollektiv unabhängig voneinander mit der physischen Funktionsfähigkeit assoziiert und diese Assoziation besteht zudem unabhängig von den folgenden Einflussvariablen: NT-proBNP, LVEF, ASE-Grad, Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Schlafapnoe-Syndrom, HF und Z. n. MI. Das erstellte Regressionsmodell besitzt eine Varianzaufklärung von 23,4%. Interessanterweise war in diesem Modell die NT-proBNP-Konzentration nicht mit der selbst berichteten physischen Funktionsfähigkeit assoziiert. Die Effekte der CT-proAVP- und GDF-15-Plasmakonzentration auf die physische Funktionsfähigkeit zeigen sich abhängig vom 6-Min-Gehtest und waren nach Einschluss der Gehstrecke ins Regressionsmodell nicht mehr signifikant. Es liegt nahe, dass eine höhere physische Funktionsfähigkeit und eine längere zurückgelegte Strecke im 6-Minuten-Gehtest in Abhängigkeit zu-

einander stehen. Dieses Regressionsmodell besitzt eine starke Erklärungskraft von 52,9%. Jünger et al. (2002) fanden ebenso eine hochsignifikante positive Assoziation zwischen der SF-36-Subskala physische Funktionsfähigkeit und dem 6-Minuten-Gehtest bei 205 untersuchten Patienten mit chronischer HI. Dieses lineare Regressionsmodell hatte eine Erklärungskraft von 51% bei Einbezug der NYHA-Klassifikation. In der RESOLVD-Pilotstudie von Demers et al. (2001) wurden 768 Patienten mit einer kompensierten HI untersucht. Es wurde dabei der Effekt von Candesartan, Enalapril und Metoprolol auf die LVEF, den 6-Minuten-Gehtest, die Lebensqualität und die Neurohormone betrachtet. Die Lebensqualität wurde mittels des Minnesota Living with Heart Failure questionnaire (MLWHF) gemessen. Dabei wurde eine negative Korrelation zwischen der 6-Minuten-Gehstrecke und der Lebensqualität festgestellt.

In dieser Studie konnte ebenso gezeigt werden, dass der 6-Min-Gehtest eine hohe Validität, Reliabilität und Reagibilität in Bezug auf Symptome einer HI bei Patienten mit dieser Erkrankung besitzt. Dieser bereits gut validierte klinische Test, der stärker die erlebensnahen systemischen Effekte der Herzinsuffizienz erfasst, kann daher vermutlich nicht nur die objektive sondern auch die subjektive körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder HI besser abbilden als ein einzelnes Neurohormon. Diejenigen Patienten, die im Alltag merken, dass sie weniger leistungsfähig sind, trauen sich im 6-Min-Gehtest nicht so viel zu und gehen aus diesem Grund auch zögerlicher. Umgekehrt kann eine objektiv limitierte Gehstrecke naheliegenderweise auch das subjektive Erleben der Leistungsfähigkeit negativ beeinflussen. Ob Faktoren der neurohumoralen Aktivierung (z. B. CT-proAVP und GDF-15) eine zusätzliche Informationsquelle nicht nur hinsichtlich der Gesamtmortalität sondern auch der subjektiven körperlichen Lebensqualität darstellen können, müssen ggf. weitere Untersuchungen zeigen. Dabei bleibt auch fraglich, ob die Biomarker einen eigenständigen Effekt auf die subjektive (auch objektive) körperliche Leistungsfähigkeit haben oder ob die beschriebenen Korrelationen durch z. B. begleitende inflammatorische oder autonom-nervöse Prozesse oder die Aktivierung des RAAS zustande kommen.

Des Weiteren wurde in unserer Regressionsanalyse festgestellt, dass GDF-15 mit physischer Funktionsfähigkeit nach Kontrolle von BMI und Herzfrequenz nicht mehr signifikant negativ assoziiert ist. Dabei bleibt offen, ob es sich um einen vorgetäuschten Zusammenhang zwischen BMI sowie HF und psychischer Funktionsfähigkeit handelt oder ob diese Assoziationen real gar nicht besteht. Dies bleibt zunächst aufgrund der relativ kleinen Anzahl an Probanden, bei denen GDF-15-Plasamkonzentrationen erhoben wurden, offen. Die mögliche Erklärung der BMI-Abhängigkeit des Effektes von GDF-15 auf die Physische Funktionsfähigkeit könnte beispielsweise durch die Studie von Kempf et al. (2007) erklärt werden. In der XENDOS-Substudie wurden 496 adipöse Probanden ohne Diabetes mellitus untersucht. Dabei ergab die GDF-15-Plasmakonzentration einen Zusammenhang nicht nur mit dem BMI, sondern auch mit Körpergewicht, Insulinresistenz und

Waist-to-Hip-Ratio. Die Baseline-GDF-15-Plasmakonzentration wurde unter anderem auch mit dem Risiko von Prädiabetes oder Diabetes mellitus (OR 3,2, 95%-KI 1,7 bis 6,1, $p < 0,001$) assoziiert. Eine Erklärung könnte zum einen die Expression und Sekretion von GDF-15 in den Adipozyten sein, die zum Beispiel in den Studien von Ding et al. (2009) und Dostalova et al. (2009) beschrieben wurde. Zum anderen könnte auch die Regulation der GDF-15-Expression durch die Transkription von p53 eine wichtige Rolle spielen (Yang et al. 2003). Eine Studie von Minamino et al. (2009) zeigte nämlich bei Adipositas eine wichtige Assoziation zwischen der p53-Aktivierung in den Adipozyten und erhöhter Produktion von proinflammatorischen Zytokinen sowie dem Entstehen von Insulinresistenz und Diabetes mellitus. Hinsichtlich unserer Regressionsanalyse bleibt daher offen, ob der Zusammenhang zwischen Adipositas und GDF-15 sowie schlechterer körperlicher Leistungsfähigkeit der Grund für die offenbar bestehende Abhängigkeit des negativen Zusammenhanges zwischen GDF-15 und der physischen Funktionsfähigkeit vom BMI ist. Die Assoziation zwischen CT-proAVP und der SF-36-Subskala physische Funktionsfähigkeit zeigte sich unabhängig von BMI und Herzfrequenz.

In der Subgruppe „Patienten ohne HI“ wurde in unserem ersten Regressionsmodell zur Überprüfung der Unabhängigkeit der Biomarker voneinander festgestellt, dass die Assoziation zwischen CT-proAVP und der physischen Funktionsfähigkeit nach Einschluss des GDF-15 nicht mehr signifikant ist. Daher wurden die weiteren multiplen linearen Regressionsanalysen nur mit der GDF-15-Plasmakonzentration durchgeführt. Hierbei war diese Assoziation unabhängig von Einflussgrößen NTpro-BNP, LVEF und ASE-Grad. Dieses Regressionsmodell hat eine Erklärungskraft von 6,1%. Die negative Korrelation zwischen GDF-15 und der physischen Lebensqualität war jedoch nach Kontrolle der Einflussvariablen Geschlecht, Alter, BMI und 6-Minuten-Gehtest nicht mehr signifikant, wobei eine moderierende Funktion dieser Einflussvariablen auf GDF-15 oder physische Lebensqualität nicht belegt ist. Der Einbezug der Einflussvariable 6-Minuten-Gehtest steigerte die Erklärungskraft des Regressionsmodells erheblich auf 42,4%. Nolte et al. (2015) zeigten bei gesunden Probanden oder Teilnehmern mit DD aus der Diast-CHF-Studie eine positive Korrelation zwischen GDF-15 und Alter. Interessanterweise korrelierte die GDF-15-Plasmakonzentration in der dort untersuchten Studienpopulation weder mit der Gehstrecke des 6-Minuten-Gehtests noch mit der physischen Funktionsfähigkeit.

Meyer et al. (2013) stellten geschlechtsspezifische Unterschiede in der neurohumoralen Aktivierung bei 567 Patienten mit HI dar. Die untersuchte Kohorte bestand aus 38% Frauen. Diese hatten signifikant niedrigere GDF-15-Plasmakonzentrationen als Männer. In der Follow-up-Untersuchung nach 3 Jahren wurde auch eine niedrigere Mortalität bei Frauen im Vergleich zu Männern (multivariables HR = 0,64) gemessen. Daraus könnte man für die vorliegende Datenanalyse schließen, dass die Rolle bzw. eine ggfs. moderierende Funktion des Geschlechts, des Alters sowie der BMI-Werte auf die Assoziation zwischen

der GDF-15-Konzentration und der physischen Funktionsfähigkeit offen bleibt. Die Zusammenhänge zwischen diesen Kontrollvariablen, dem GDF-15 und der subjektiv wahrgenommenen körperlichen Leistungsfähigkeit sollten weiter untersucht werden.

Im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe „Patienten ohne HI“ korrelierte die CT-proAVP- und GDF-15-Plasmakonzentration negativ mit der SF-36-Summenskala Physisch. Daher lässt sich ableiten, dass Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder HI bei höheren CT-proAVP- und GDF-15-Plasmakonzentrationen insgesamt eine schlechtere physische Lebensqualität empfinden. Im Gesamtkollektiv blieb die Assoziation zwischen der GDF-15-Plasmakonzentration und der physischen Lebensqualität bei der Überprüfung der Unabhängigkeit der Biomarker voneinander neben dem CT-proAVP nicht mehr signifikant bestehen. Aus diesem Grund wurde nur CT-proAVP in die weiteren Regressionsanalysen einbezogen. Die negative Assoziation zwischen CT-proAVP und physischer Lebensqualität besteht auch unabhängig von folgenden Einflussvariablen: NT-proBNP, ASE-Grad, LVEF, Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Schlafapnoe-Syndrom, KHK, Z. n. Myokardinfarkt, Herzfrequenz im EKG sowie Einnahme von Thiaziden und Aldosteron-Antagonisten. Dieses Regressionsmodell besitzt eine Erklärungskraft von 12,6%. Auch diese Assoziation war jedoch nach Kontrolle von BMI bzw. 6-Min-Gehtest nicht mehr signifikant. Die physische Lebensqualität korrelierte negativ mit BMI und positiv mit dem 6-Min-Gehtest. Dem CT-proAVP kam darüber hinaus keine unabhängige Erklärungskraft zu.

4.2.5.3 Diskussion der linearen Regressionsanalyse in der Subgruppe „Patienten mit HI“

In der Subgruppe „Patienten mit HI“ korrelierten die CT-proAVP-Plasmakonzentration negativ und die Galectin-3-Plasmakonzentration positiv mit der SF-36-Subskala Körperliche Rollenfunktion. Des Weiteren zeigte sich eine negative Assoziation zwischen der SF-36-Subskala Allgemeine Gesundheit und CT-proAVP sowie eine positive Korrelation zwischen dieser Variable und Galectin-3. CT-proAVP (negativ) und Galectin-3 (positiv) assoziierten auch mit der SF-36-Summenskala Physisch. Anhand der Spearman-Korrelationsanalyse wurde keine Assoziation zwischen CT-proAVP und Galectin-3 gefunden. Daraufhin wurden diese Biomarker in die linearen Regressionsmodelle einbezogen. Dabei prüften wir die Unabhängigkeit des Zusammenhangs der Effekte der beiden Biomarker voneinander, von der jeweiligen abhängigen Variable (der SF-36 Subskala Körperliche Rollenfunktion, der SF-36-Subskala Allgemeine Gesundheit und der SF-36 Summenskala Physisch) und von weiteren Kontrollvariablen. Bereits im ersten Regressionsmodell konnte nach Kontrolle für Galectin-3 kein signifikanter Zusammenhang zwischen CT-proAVP und den jeweiligen drei psychometrischen SF-36-Variablen gemessen werden. In den Spearman-Korrelationsanalysen konnten keine gleichzeitigen signifikanten Assoziationen zwischen den jeweiligen SF-36-Variablen, Galectin-3 und den vordefinierten möglichen Einflussvariablen gefunden werden. Aus diesem Grund wurden in die weiteren Regres-

sionsmodelle nur folgende vordefinierten Standardkontrollvariablen einbezogen: NT-proBNP, LVEF, ASE-Grad, Alter, Geschlecht und BMI. Die positive Assoziation zwischen Galectin-3 und der SF-36-Subskala Körperliche Rollenfunktion besteht unabhängig von NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad. Dieses Regressionsmodell besitzt allerdings eine relativ geringe Erklärungskraft von 10,2%. Auch Alter, Geschlecht und BMI zeigten keinen signifikanten Einfluss auf den Zusammenhang zwischen Galectin-3 und der SF-36-Subskala Körperliche Rollenfunktion. Im Kontrast dazu zeigte sich der Effekt zwischen Galectin-3 und der SF-36-Subskala allgemeine Gesundheit nur unabhängig von NT-proBNP. Dieses Regressionsmodell hat eine Erklärungskraft von 5,9%. Auch nach separatem Einschluss von LVEF und DD bleibt der Zusammenhang tendenziell bestehen. Im letzteren Fall wird das Gesamtmodell allerdings nicht signifikant, ebenso wie das Modell mit Kontrolle von Alter, Geschlecht und BMI, in dem sich jedoch wieder ein signifikanter Zusammenhang des Galectin-3 mit der selbst berichteten Allgemeinen Gesundheit findet. Eine höhere Galectin-3-Plasmakonzentration ist mit einer besseren physischen Lebensqualität auch unabhängig von NT-proBNP, LVEF, ASE-Grad, Alter, Geschlecht und BMI assoziiert. Dieses Regressionsmodell besitzt eine Erklärungskraft von 21,7%.

Mehrere Studien zeigen die Rolle von Galectin-3 in der Prognoseschätzung der Mortalität sowie Morbidität von HI-Patienten. Felker et al. (2012) untersuchten 895 Patienten aus der Baseline-Kohorte der HF-ACTION-Studie mit einer chronischen systolischen HI. In der univariaten Analyse zeigte sich Galectin-3 als Prädiktor von Tod und Hospitalisierung (HR 1.14 pro 3 ng/ml Erhöhung). In der multivariaten Analyse blieb diese Assoziation unter den Kontrollvariablen Geschlecht und Alter weiterhin signifikant (HR 1.13 pro 3 ng/ml Erhöhung). Nach dem Einbezug von NT-proBNP in diese multivariate Analyse blieb Galectin-3 nicht mehr als ein signifikanter Prädiktor (HR 1,05 pro 3 ng/ml Erhöhung) von Tod und Hospitalisierung bestehen. Meijers et al. (2014) analysierten Daten aus drei Kohorten (COACH, PRIDE, UMD H-23258) mit insgesamt 902 Patienten mit HI. Die Galectin-3-Mediane betragen in der COACH-Studie 20 ng/ml, in der PRIDE-Studie 14,9 ng/ml und in der H-23258-Studie 19,8 ng/ml. In der multivariaten Cox-Regression zeigte sich Galectin-3 mit einer Plasmakonzentration > 17,8 ng/ml als ein Prädiktor von Hospitalisierung. Dieser Zusammenhang bestand in der multivariaten Analyse auch unabhängig von Alter, Geschlecht, eGFR, NYHA-Klassifikation, BNP und LVEF. In der prospektiven randomisierten DEAL-HF-Studie von (Lok et al. 2010) wurden 240 Patienten mit HI mit NYHA Klassifikation III und IV analysiert. Dabei konnte ebenso gezeigt werden, dass Galectin-3 ein signifikanter Prädiktor für Mortalität ist (HR 1,24). In einer multivariaten Regressionsanalyse bestand diese Assoziation auch unabhängig von NT-proBNP, Alter, Geschlecht und GFR (HF 1,24, 95%-KI zwischen 1,03 und 1,50, $p=0,026$). Daraus lässt sich hinsichtlich der vorliegenden Arbeit schließen, dass Galectin-3 neben der Funktion in der Prognoseschätzung hinsichtlich der Mortalität und Morbidität (Hospitalisierung) bei Patienten mit HI zugleich positiv mit den SF-36-Subskalen körperliche Rollenfunktion, allgemeine Gesundheit und

der SF-36-Summenskala physisch assoziiert ist. Die Assoziation von Galectin-3 mit besserem psychischem und körperlichem Befinden, unabhängig von etablierten Indikatoren der Herzinsuffizienz-Schwere (NT-proBNP, LVEF und ASE-Grad), sollte aus unserer Sicht weitergehend untersucht werden, da sie im Widerspruch zu der Galectin-3-Funktion als Marker ungünstiger Prognose von HI steht. Diese unterschiedlichen Befunde könnten spekulativ über eine Funktion von Galectin-3 als „Wohlfühlhormon“ nachdenken lassen. Galectin-3 könnte mit weniger Angst und einer besseren Lebensqualität verbunden sein, weswegen Patienten mit höheren Galectin-3-Konzentrationen bei gleichzeitig höherem Wohlbefinden später einen Arzt aufsuchen. Bei einem somatisch fortgeschrittenen Stadium der HI könnte dies zu einer höheren Mortalität aufgrund der irreversiblen kardialen Schäden bei Aktivierung der Remodeling-Prozesse führen. Soweit recherchierbar wurde die Wirkung von Galectin-3 im Gehirn bei der Emotionsregulation, ggf. durch die Aktivierung einer möglichen Kommunikationskaskade zwischen Herz und Gehirn von Patienten mit HI bisher nicht untersucht.

Zusammenfassend konnten bei Patienten mit HI im Vergleich zu Patienten ohne HI insbesondere Unterschiede bei den Zusammenhängen zwischen der Galectin-3-Plasmakonzentration und einigen SF-36-Subskalen sowie der SF-36-Summenskala physisch gefunden werden. Wie bereits oben beschrieben, bleibt dieser positive Zusammenhang der subjektiven physischen Lebensqualität mit dem Galectin-3 neben dessen Marker-Funktion in der Prognoseschätzung bei HI unklar. Des Weiteren konnte in dieser Patientengruppe im Vergleich zu Patienten ohne HI keine Assoziation zwischen GDF-15 und den Variablen der psychometrischen Testung gefunden werden. Dies könnte an geringen Fallzahlen der GDF-15-Messwerte sowie der eher klinisch definierten HI dieser Patientengruppe ohne eine schwerwiegende DD und ohne eine systolische Dysfunktion liegen, weswegen ein möglicher Zusammenhang evtl. nur mangels statistischer Power nicht nachgewiesen werden konnte. Die geringe Teilnehmeranzahl in der Subgruppe Patienten mit HI könnte auch erklärend für die fehlende Assoziation zwischen CT-proAVP, Galectin-3 und Angstaussprägung sein. Es bleibt somit zu untersuchen, ob die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sich bei einer höheren Anzahl von Patienten mit HFpEF sowie bei schwerer herzinsuffizienten Patienten mit einer schwereren DD (nicht nur bei Patienten mit einer klinischen HI nach NYHA-Klassifikation definiert) oder auch bei Patienten mit HFrEF bestätigen lassen. Dies bleibt zukünftigen Studien vorbehalten. Die Rolle von CT-proAVP sowie der peripheren Barorezeptoren in der Hyperaktivität sowie Dysregulation der HPA-Achse und bei Angstregulation von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und HI bleibt für ein besseres pathophysiologisches Verständnis zu untersuchen, da eine gezielte Behandlung mit V2-Antagonisten, ggf. V1a-Antagonisten nicht nur zur Besserung der HI-Prognose, sondern auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen könnte. Gleichzeitig kann ein besseres Verständnis der zentralen neuronalen Regulationsmechanismen der HPA-Achse zur Entwicklung von neuen Therapieformen führen. Bei Bestätigung der Zusammenhänge

zwischen CT-proAVP, der Dysregulation sowie Hyperaktivierung der HPA-Achse durch die möglicherweise fehlende Rückwirkung auf die peripheren Barorezeptoren (Blutdruckanstieg führt nicht zur Reduktion der AVP-Sekretion) können auch nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen der Nervus vagus-Stimulation (z. B. Yoga, Meditation, Entspannungstechniken) oder eine gezielte elektrische Vagus-Stimulation zur Reduktion der AVP-Synthese und Sekretion, i. S. einer Normalisierung der HPA-Achsen-Aktivität, vorgenommen werden. Zum anderen könnten die Zusammenhänge zwischen GDF-15 und psychischen Variablen im Fall ihrer Reproduzierbarkeit zu einer frühzeitigen Risikostratifizierung von Patienten mit Beeinträchtigung von gesundheitsbezogener LQ sowie mit Symptomen einer vitalen Erschöpfung und für eine begründbare Optimierung der Behandlung (z. B. mit Vorschlag einer gezielten supportiven psychologischen Behandlung dieser Patientengruppe) genutzt werden. Ein besseres Verständnis der Wirkmechanismen von Galectin-3 in der Angstregulation sowie auf die gesundheitsbezogene LQ könnte zum einen zur Entwicklung eines neuen Therapieansatzes genutzt werden, zum anderen könnte eine gezielte Galectin-3-Messung bei HI-Patienten, die aufgrund der möglichen Wohlfühlfunktion von Galectin-3 einen erst späteren Arztbesuch realisieren würden, eine frühzeitige medikamentöse Therapieoptimierung mit Reduktion von Hospitalisierung und Mortalität ermöglichen.

4.3 Limitierungen

Die vorliegende Arbeit weist bei einer kritischen Betrachtung eine Reihe von Limitierungen auf. Es handelt sich um eine deskriptive, teilweise explorative Datenanalyse mit multiplen Tests, die zu teilweise nur vorgetäuschten und somit falsch positiven Zusammenhängen geführt haben könnte. Aus diesem Grund und wegen des lediglich querschnittlichen Designs können keine kausalen Zusammenhänge konstatiert werden und nur mögliche Zusammenhänge veranschaulicht werden. Des Weiteren weisen die untersuchten Patientenkollektive zum einen Unterschiede in der Anzahl der vorhandenen Messwerte der Biomarker, insbesondere von GDF-15, zum anderen auch in der Anzahl der untersuchten Probanden, auf. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der einzelnen Analysen und könnte zur Verzerrung der Ergebnisse, im Sinne von falsch negativen Ergebnissen in der HI-Gruppe, führen. Eine bedeutsame Limitation stellt auch die Zusammensetzung des „Gesamtkollektivs“ und der Subgruppe „Patienten mit HI“ dar. Das Gesamtkollektiv bestand vornehmlich aus Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und die Gruppe mit (stabiler und vielfach eher leichter bzw. weniger gut gesicherter) HI war gegenüber derjenigen ohne HI wesentlich kleiner. Der Vergleich mit anderen Studien wird vor allem dadurch erschwert, dass die hier untersuchten Zusammenhänge bisher nicht analysiert wurden. Zusätzlich bleibt fraglich, ob sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auch bei schwerer herzinsuffizienten Patienten bestätigen lassen. Auch muss betont werden, dass die statistischen Auswertungen eher schwache Zusammenhänge zeigen, die mutmaßlich nur einen Bau-

stein in einem komplexen biopsychosozialen Wirkgefüge darstellen. Eine weiterführende Erforschung der Zusammenhänge zwischen CT-proAVP, GDF-15, Galectin-3 sowie ggfs. weiteren Neurohormonen und dem psychischen Befinden, den Bindungsstilen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist sinnvoll, um die hier erstmals beschriebenen Zusammenhänge zu untermauern oder ggfs. zu falsifizieren. Weitere Forschungsarbeiten sind ebenso angeraten, um die beteiligten kausalen Wirkungsmechanismen zu erklären.

5 Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz ist eine häufige Erkrankung mit erheblichen Auswirkungen auf Lebenserwartung und -qualität sowie das psychische Befinden. Die neurohumorale Aktivierung spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese und Pathophysiologie von kardiovaskulären Erkrankungen und stellt möglicherweise auch ein Bindeglied zwischen Herzkrankheit und subjektivem Befinden dar.

Die vorliegende Arbeit untersuchte umfassend mögliche Zusammenhänge zwischen Faktoren der neurohumoralen Aktivierung (CT-proAVP, Galectin-3 und GDF-15), psychischem Befinden (Angst-, Depressionsausprägung, vitale Erschöpfung), Bindungsstilen, dem Vorhandensein einer Typ-D-Persönlichkeit, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Selbstwirksamkeit. Die Klärung der Fragen erfolgte durch eine teils hypothesengeleitete, teils explorative Datenanalyse aus der Baselineerhebung der prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie Diast-CHF. Dazu wurden 1510 Patienten im Alter zwischen 50 und 85 Jahren mit mindestens einem Risikofaktor für die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion oder der bereits verifizierten Diagnose einer Herzinsuffizienz umfassend kardiovaskulär phänotypisiert. Die Plasmakonzentrationen von CT-proAVP, Galectin-3 und GDF-15 wurden mit kommerziellen Assays gemessen. Die psychometrischen Daten wurden mittels validierter Fragebögen gewonnen. Patienten mit aktuellem Vorhofflimmern oder einer reduzierten LVEF $\leq 50\%$ wurden von der Analyse ausgeschlossen. Das resultierende Gesamtkollektiv wurde anhand der NYHA-Klassifikation in „Patienten ohne Herzinsuffizienz“ (NYHA \leq I) und „Patienten mit Herzinsuffizienz“ (NYHA \geq II) unterteilt. In der statistischen Auswertung wurden mittels bivariater Korrelationsanalysen nach Spearman Assoziationen zwischen den drei Biomarkern und den psychometrischen Variablen untersucht. Anschließend erfolgte die Prüfung auf Unabhängigkeit der Zusammenhänge über lineare Regressionsanalysen.

Die Korrelationsanalysen im Gesamtkollektiv zeigten, dass höhere CT-proAVP-Werte mit schlechterer Lebensqualität in den Dimensionen Physische Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Allgemeine Gesundheit und der SF-36 Summenskala Physisch assoziiert waren. Auch in der Subgruppe „Patienten mit HI“ korrelierte CT-proAVP negativ mit denselben SF-36-Subskalen. In der Subgruppe „Patienten ohne HI“ zeigte sich eine inverse Beziehung des CT-proAVP zur Angst, jedoch eine weniger deutliche Assoziation mit der körperlichen Lebensqualität. Die erwarteten Korrelationen zum Bindungsstil fanden sich nicht. In der Spearman-Korrelationsanalyse zwischen Galectin-3 und den psychometrischen Variablen wurde im Gesamtkollektiv eine negative Assoziation mit Angst und negativer Affektivität sowie positive Korrelationen mit den SF-36-Subskalen Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden und der SF-36-Summenskala Psychisch festgestellt. Die Korrelationsanalysen ergaben im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe „Pa-

tienten ohne HI“ eine positive Korrelation zwischen GDF-15 und der vitalen Erschöpfung sowie eine negative Korrelation mit der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit und der Summenskala Physisch. Nach multivariater Adjustierung waren im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe „Patienten ohne HI“ negative Assoziationen zwischen CT-proAVP sowie Galectin-3 und Angst unabhängig von NT-proBNP, LVEF, ASE-Grad, Alter, BMI, eGFR und 6-Minuten-Gehstrecke zu sehen. Dieser Zusammenhang war allerdings nach Kontrolle von Alter oder Angina Pectoris nicht mehr nachweisbar. Im Gesamtkollektiv waren CT-proAVP sowie GDF-15 unabhängig voneinander sowie unabhängig von NT-proBNP, LVEF, ASE-Grad, Alter, Geschlecht, DM, Schlafapnoe-Syndrom, KHK, Z. n. MI und HF im EKG mit Beeinträchtigung der physischen Funktionsfähigkeit assoziiert. Dieses Regressionsmodell wies eine Erklärungskraft von 25% auf. Die negative Assoziation zwischen CT-proAVP und der physischen Lebensqualität bestand auch unabhängig von der Medikation. Dagegen waren die Zusammenhänge zwischen CT-proAVP sowie GDF-15 und der SF-36-Subskala Physische Funktionsfähigkeit und zwischen CT-proAVP und der SF-36-Summenskala Physisch nach Kontrolle von BMI bzw. 6-Minuten-Gehstrecke nicht mehr nachweisbar.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten auf einen Zusammenhang von CT-proAVP (bzw. Vasopressin) sowie Galectin-3 mit geringerer Angstaussprägung, evtl. im Sinne eines anxiolytischen Effekts, hin. Galectin-3 zeigte zudem auch eine negative Korrelation mit der Depressivität. Der für CT-proAVP und GDF-15 im Gesamtkollektiv und bei „Patienten mit HI“ gefundene negative Zusammenhang mit der physischen Lebensqualität sowie die Korrelation von GDF-15 mit vitaler Erschöpfung dürften Ausdruck der erhöhten Krankheitsschwere sein. Demgegenüber wies Galectin-3 bei „Patienten mit HI“ eine positive Korrelation mit mehreren SF-36-Subskalen und der physischen SF-36-Summenskala auf. Die einzelnen Mechanismen der beschriebenen Assoziationen bleiben vorerst unklar. Einschränkend muss konstatiert werden, dass die gefundenen Assoziationen durchweg geringe Effektstärken besaßen. Somit erscheint eine weitergehende Forschung zur Bestätigung der beschriebenen Ergebnisse hinsichtlich der Assoziation von Biomarkern der neurohumoralen Aktivierung und den Variablen der psychometrischen Testung bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Herzinsuffizienz sinnvoll. Diese sollte auch die Untersuchung der erklärenden Wirkungsmechanismen der Biomarker in der Regulation der subjektiven psychischen und physischen Befindlichkeit mit einschließen.

6 Literaturverzeichnis

Abbasi A, Corpeleijn E, Meijer E, Postmus D, Gansevoort RT, Gans ROB, Struck J, Hillege HL, Stolk RP, Navis G, Bakker SJL (2012): Sex differences in the association between plasma copeptin and incident type 2 diabetes: The Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) study. *Diabetologia* 55, 1963–1970

AbouEzzeddine OF, Haines P, Stevens S, Nativi-Nicolau J, Felker GM, Borlaug BA, Chen HH, Tracy RP, Braunwald E, Redfield MM (2015): Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 3, 245–252

Acher R, Chauvet J, Rouille Y (2002): Dynamic processing of neuropeptides. *J Mol Neurosci* 18, 223–228

Adela R, Banerjee SK (2015): GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: A translational prospective. *J Diabetes Res* 2015, 1–14

Aguilera G (1994): Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. *Front Neuroendocrinol* 15, 321–350

Aguilera G, Rabadan-Diehl C (2000): Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Implications for stress adaptation. *Regul Pept* 96, 23–29

Aguilera G, Subburaju S, Young S, Chen J (2008): The parvocellular vasopressinergic system and responsiveness of the hypothalamic pituitary adrenal axis during chronic stress. *Prog Brain Res* 170, 29–39

Ainsworth MDS, Blehar MC, Waters E, Wall S: Patterns of attachment. A psychological study of the strange situation. In: Hillsdale NJ (Hrsg.): *Theoretical Background*. 1. Auflage; Lawrence Erlbaum Associates Inc., New York 1978, 1-29.

Antoni FA (1993): Vasopressinergic control of pituitary adrenocorticotropin secretion comes of age. *Front Neuroendocrinol* 14, 76–122

Appels A, Höppener P, Mulder P (1987): A questionnaire to assess premonitory symptoms of myocardial infarction. *Int J Cardiol* 17, 15–24

Appenrodt E, Schnabel R, Schwarzberg H (1998): Vasopressin administration modulates anxiety-related behavior in rats. *Physiol Behav* 64, 543–547

- Aurigemma GP, Gaasch WH (2004): Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 351, 1097–1105
- Bandura A (1977): Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev* 84, 191-215
- Bartels A, Zeki S (2000): The neural basis of romantic love. *Neuroreport* 11, 3829–3834
- Bartels A, Zeki S (2004): The neural correlates of maternal and romantic love. *NeuroImage* 21, 1155-1166
- Bartholomew K, Horowitz LM (1991): Attachment styles among young adults: A test of a four-category model. *J Pers Soc Psychol* 61, 226-244
- Bhandari SS, Loke I, Davies JE, Squire IB, Struck J, Ng LL (2009): Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci* 116, 257–263
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, Stricker BHC (2004): Quantifying the heart failure epidemic: Prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 25, 1614–1619
- Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, Zhang HP, Donnellan M, Mahler S, Pryor K, et al. (1997): MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94, 11514–11519
- Bowlby J (1982): Attachment and loss: Retrospect and prospect. *Am J Orthopsychiatry* 52, 664–678
- Bullinger M (2000): Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 43, 190–197
- Bullinger M, Kirchberger I, Ware J (1995): Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Z f Gesundheitswiss* 3, 21–36
- Bunevicius R, Varoneckas G, Prange AJ, Hinderliter AL, Gintauskiene V, Girdler SS (2006): Depression and thyroid axis function in coronary artery disease: Impact of cardiac impairment and gender. *Clin Cardiol* 29, 170–174
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC (2005): Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med* 67, 29–33

- Carson DS, Howerton CL, Garner JP, Hyde SA, Clark CL, Hardan AY, Penn AA, Parker KJ (2014): Plasma vasopressin concentrations positively predict cerebrospinal fluid vasopressin concentrations in human neonates. *Peptides* 61, 12–16
- Cené CW, Loehr L, Lin F-C, Hammond WP, Foraker RE, Rose K, Mosley T, Corbie-Smith G (2012): Social isolation, vital exhaustion, and incident heart failure: Findings from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur J Heart Fail* 14, 748–753
- Chan MMY, Santhanakrishnan R, Chong JPC, Chen Z, Tai BC, Liew OW, Ng TP, Ling LH, Sim D, Leong KTG, et al. (2016): Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 18, 81–88
- Christenson RH, Duh S-H, Wu AHB, Smith A, Abel G, deFilippi CR, Wang S, Adourian A, Adiletto C, Gardiner P (2010): Multi-center determination of galectin-3 assay performance characteristics: Anatomy of a novel assay for use in heart failure. *Clin Biochem* 43, 683–690
- Creemers EE, Pinto YM (2011): Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res* 89, 265–272
- Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E (2011): Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo study. *Circulation* 123, 2101–2110
- de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ (2009): Galectin-3: A novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail* 11, 811–817
- de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, van Veldhuisen DJ (2011): Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 43, 60–68
- de Goeij DC, Binnekade R, Tilders FJ (1992): Chronic stress enhances vasopressin but not corticotropin-releasing factor secretion during hypoglycemia. *Am J Physiol-Endocrinol Metab* 263, 394–399
- de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Wiegant VM, Westenberg HG (2008): Elevated plasma arginine vasopressin levels in veterans with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 42, 192–198
- de Winter RF, van Hemert AM, DeRijk RH, Zwinderman KH, Frankhuijzen-Sierevogel AC, Wiegant VM, Goekoop JG (2003): Anxious-retarded depression: Relation with plasma vasopressin and cortisol. *Neuropsychopharmacology* 28, 140–147

- 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, 698–703
- Denollet J (2005): DS14: Standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and type D personality. *Psychosom Med* 67, 89–97
- Denollet J, Sys SU, Brutsaert DL (1995): Personality and mortality after myocardial infarction. *Psychosom Med* 57, 582–591
- Denollet J, Schiffer AA, Spek V (2010): A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: Evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3, 546–557
- Ding Q, Mracek T, Gonzalez-Muniesa P, Kos K, Wilding J, Trayhurn P, Bing C (2009): Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes. *Endocrinology* 150, 1688–1696
- Dinh W, Füh R, Lankisch M, Hess G, Zdunek D, Scheffold T, Kramer F, Klein RM, Barroso MC, Nickl W (2011): Growth-differentiation factor-15: A novel biomarker in patients with diastolic dysfunction? *Arq Bras Cardiol* 97, 65–75
- Dostalova I, Roubicek T, Bartlova M, Mraz M, Lacinova Z, Haluzikova D, Kavalkova P, Matoulek M, Kasalicky M, Haluzik M (2009): Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: The influence of very low calorie diet. *Eur J Endocrinol* 161, 397–404
- Dumic J, Dabelic S, Flögel M (2006): Galectin-3: An open-ended story. *Biochim Biophys Acta* 1760, 616–635
- Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, Durstewitz K, Angermann CE, Düngen H-D, Scheffold T, Zugck C, Maisch B, Regitz-Zagrosek V, et al. (2011): Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 100, 755–764
- Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, Nolte K, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Duvinage A, Unkelbach I, Düngen H-D, Tschöpe C, et al. (2015): Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail* 17, 214–223

Eggers KM, Kempf T, Wallentin L, Wollert KC, Lind L (2013): Change in growth differentiation factor 15 concentrations over time independently predicts mortality in community-dwelling elderly individuals. *Clin Chem* 59, 1091–1098

Emons WH, Meijer RR, Denollet J (2007): Negative affectivity and social inhibition in cardiovascular disease: Evaluating type-D personality and its assessment using item response theory. *J Psychosom Res* 63, 27–39

Enhörning S, Wang TJ, Nilsson PM, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Lindholm E, et al. (2010): Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation* 121, 2102–2108

Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L, Shirolkar SC, Donahue M, Kitzman DW, Zannad F, et al. (2012): Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: Results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail* 5, 72–78

Fink AM, Gonzalez RC, Lisowski T, Pini M, Fantuzzi G, Levy WC, Piano MR (2012): Fatigue, inflammation, and projected mortality in heart failure. *J Card Fail* 18, 711–716

Frasere-Smith N, Lespérance F (2008): Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 65, 62–71

Gaasch WH, Zile MR (2004): Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med* 55, 373–394

Gilbert P (2005): Evolution and depression: Issues and implications. *Psychol Med* 36, 287–297

Gilmer WS, McKinney WT (2003): Early experience and depressive disorders: Human and non-human primate studies. *J Affect Disord* 75, 97–113

Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B (2004): Screening psychischer Störungen mit dem Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D). Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie. *Diagnostica* 50, 171–181

Grande G, Jordan J, Kümmel M, Struwe C, Schubmann R, Schulze F, Unterberg C, von Känel R, Kudielka BM, Fischer J, Herrmann-Lingen C (2004): Evaluation der deutschen Typ-D-Skala (DS14) und Prävalenz der Typ-D-Persönlichkeit bei kardiologischen und psychosomatischen Patienten sowie Gesunden. *Psychother Psych Med* 54, 413–422

- Grande G, Romppel M, Barth J (2012): Association between type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med* 43, 299–310
- Griebel G, Stemmelin J, Gal CS-L, Soubrié P (2005): Non-peptide vasopressin V1b receptor antagonists as potential drugs for the treatment of stress-related disorders. *Curr Pharm Des* 11, 1549–1559
- Griffin DW, Bartholomew K: The metaphysics of measurement. In: Bartholomew K, Perlman D (Hrsg.): *Advances in Relationships*. Vol. 5, Attachment processes in adulthood. Jessica Kingsley Publishers, London 1994, 17-52
- Grossmann KE, Grossmann K (2007): Die Entwicklung psychischer Sicherheit in Bindungen: Ergebnisse und Folgerungen für die Therapie. *Z Psychosom Med Psychother* 53, 9–28
- Guillon G, Derick S, Pena A, Cheng LL, Stoev S, Seyer R, Morgat JL, Barberis C, Gal CS-L, Wagnon J, Manning M (2004): The discovery of novel vasopressin V1b receptor ligands for pharmacological, functional and structural investigations. *J Neuroendocrinol* 16, 356–361
- Habra ME, Linden W, Anderson JC, Weinberg J (2003): Type D personality is related to cardiovascular and neuroendocrine reactivity to acute stress. *J Psychosom Res* 55, 235–245
- Hage C, Lund LH, Donal E, Daubert J-C, Linde C, Mellbin L (2015): Copeptin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A report from the prospective KaRen-study. *Open Heart* 2, e000260
- Hambrecht R, Albus C, Halle M, Landmesser U, Löllgen H, Schuler GC, Perings S (2017): Kommentar zu den neuen Leitlinien (2016) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur kardiovaskulären Prävention. *Kardiologie* 11, 21–26
- Herman JP, Cullinan WE, Ziegler DR, Tasker JG (2002): Role of the paraventricular nucleus micro-environment in stress integration. *Eur J Neurosci* 16, 381–385
- Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE (2003): Central mechanisms of stress integration: Hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol* 24, 151–180
- Herrmann C (1997): International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale: A review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 42, 17–41

Herrmann C, Buss U, Breuker A, Gonska BD, Kreuzer H (1994): Beziehung kardiologischer Befunde und standardisierter psychologischer Skalenwerte zur klinischen Symptomatik bei 3705 ergometrisch untersuchten Patienten. *Z Kardiol* 83, 264–272

Herrmann C, Buss U, Snaith RP: HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Hans Huber (Verlag), Bern 1995

Herrmann-Lingen C (2003): Zur Bedeutung depressiver Störungen für die somatische Medizin. *Z Psychosom Med Psychother* 49, 391–407

Hinz A, Schumacher J, Albani C, Schmid G, Brähler E (2006): Bevölkerungsrepräsentative Normierung der Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung. *Diagnostica* 52, 26–32

Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D (1993): The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22, 6A–13A

Höger D: Fragebögen zur Erfassung von Bindungsstilen. In: Strauß B, Buchheim A, Kächele H (Hrsg.): *Klinische Bindungsforschung: Theorien Methoden Ergebnisse*. Schattauer, Stuttgart 2002, 94-117

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, 488–509

Imran TF, Shin HJ, Mathenge N, Wang F, Kim B, Joseph J, Gaziano JM, Djoussé L (2017): Meta-analysis of the usefulness of plasma galectin-3 to predict the risk of mortality in patients with heart failure and in the general population. *Am J Cardiol* 119, 57–64

Insel TR (2010): The challenge of translation in social neuroscience: A review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron* 65, 768–779

Jerusalem M, Schwarzer R: Selbstwirksamkeit. In: Schwarzer R (Hrsg.): *Skalen zur Befindlichkeit und Persönlichkeit*. Institut für Psychologie, Freie Universität Berlin, Berlin 1986, 15-28

Jespersen L, Abildstrøm SZ, Hvelplund A, Prescott E (2013): Persistent angina: Highly prevalent and associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris. *Clin Res Cardiol* 102, 571–581

Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gaulden LH, Cuffe MS, Blazing MA, Davenport C, Califf RM, Krishnan RR, et al. (2001): Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 161, 1849–1856

Johnston-Brooks CH, Lewis MA, Garg S (2002): Self-efficacy impacts self-care and HbA1c in young adults with Type I diabetes. *Psychosom Med* 64, 43–51

Jones F, Riazi A (2011): Self-efficacy and self-management after stroke: A systematic review. *Disabil Rehabil* 33, 797–810

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

Jünger J, Schellberg D, Müller-Tasch T, Raupp G, Zugck C, Haunstetter A, Zipfel S, Herzog W, Haass M (2005): Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 7, 261–267

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

Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, König C, Müller B, Christ-Crain M (2008): Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuroendocrinol Lett* 29, 341–346

Keck ME, Wigger A, Welt T, Müller MB, Gesing A, Reul JM, Holsboer F, Landgraf R, Neumann ID (2002): Vasopressin mediates the response of the combined dexamethasone/CRH test in hyper-anxious rats: Implications for pathogenesis of affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 26, 94–105

Kempf T, Wollert KC (2009): Growth-differentiation factor-15 in heart failure. *Heart Fail Clin* 5, 537–547

Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, Peter T, Allhoff T, Klein G, Drexler H, Johnston N, Walentin L, Wollert KC (2006): Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem* 53, 284–291

- Kempf T, von Haehling S, Peter T, Allhoff T, Cicoira M, Doehner W, Ponikowski P, Filippatos GS, Rozenytr P, Drexler H, et al. (2007): Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 50, 1054–1060
- Kluge M, Riedl S, Erhart-Hofmann B, Hartmann J, Waldhauser F (1999): Improved extraction procedure and RIA for determination of arginine8-vasopressin in plasma: Role of premeasurement sample treatment and reference values in children. *Clin Chem* 45, 98–103
- Kop WJ, Appels APWM, de Leon CFM, Bar FW (1996): The relationship between severity of coronary artery disease and vital exhaustion. *J Psychosom Res* 40, 397–405
- Kotaska K, Popelova J, Tiserova M, Telekes P, Vrzanova M, Bronsky J, Halacova M, Kukacka J, Prusa R (2006): The relevance of brain natriuretic peptides investigation in various cardiovascular diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 150, 285–288
- Kroenke K, Spitzer RL (2002): The PHQ-9: A new depression diagnostic and severity measure. *Psychiatr Ann* 32, 509–515
- Krześlak A, Lipińska A (2004): Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Lett* 9, 305–328
- Kupper N, Denollet J, Widdershoven J, Kop WJ (2013): Type D personality is associated with low cardiovascular reactivity to acute mental stress in heart failure patients. *Int J Psychophysiol* 90, 44–49
- Ladwig K-H, Lederbogen F, Völler H, Albus C, Herrmann-Lingen C, Jordan J, Köllner V, Jünger J, Lange H, Fritzsche K (2008): Positionspapier zur Bedeutung von psychosozialen Faktoren in der Kardiologie. *Kardiologie* 2, 274–287
- Laufs U, Rettig-Ewen V, Böhm M (2011): Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J* 32, 264–268
- Lim MM, Young LJ (2004): Vasopressin-dependent neural circuits underlying pair bond formation in the monogamous prairie vole. *Neuroscience* 125, 35–45
- Liu JJ, Lou F, Lavebratt C, Forsell Y (2015): Impact of childhood adversity and vasopressin receptor 1a variation on social interaction in adulthood: A cross-sectional study. *PLoS One* 10, e0136436
- Lok DJ, van der Meer P, de la Porte PWB-A, Lipsic E, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ (2010): Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: Data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol* 99, 323–328

Lok DJ, Lok SI, de la Porte PWB-A, Badings E, Lipsic E, van Wijngaarden J, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, van der Meer P (2013): Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 102, 103–110

Löwe BP: Gesundheitsfragebogen für Patienten PHQ-D: Manual, Kompletversion und Kurzform. Pfizer GmbH, Karlsruhe 2001

MacMahon KM, Lip GY (2002): Psychological factors in heart failure: A review of the literature. *Arch Intern Med* 162, 509–516

Maes M, Ruckoanich P, Chang YS, Mahanonda N, Berk M (2011): Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35, 769–783

Maunder RG, Hunter JJ (2001): Attachment and psychosomatic medicine: Developmental contributions to stress and disease. *Psychosom Med* 63, 556–567

McCullough PA (2014): Practical experience using galectin-3 in heart failure. *Clin Chem Lab Med* 52, 1425-1431

McCullough PA, Olatoké A, Vanhecke TE (2011): Galectin-3: A novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 12, 200–210

Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, Adourian AS, Shah SJ, van Veldhuisen DJ, de Boer RA (2014): Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: A pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J* 167, 853-860.e4

Meyer S, van der Meer P, van Deursen VM, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, van der Wal MH, Hillege HL, Voors AA (2013): Neurohormonal and clinical sex differences in heart failure. *Eur Heart J* 34, 2538–2547

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

Meyer T, Hussein S, Lange HW, Herrmann-Lingen C (2015a): Anxiety is associated with a reduction in both mortality and major adverse cardiovascular events five years after coronary stenting. *Eur J Prev Cardiol* 22, 75–82

Meyer T, Chavanon ML, Herrmann-Lingen C, Roggenthien M, Nolte K, Pieske B, Wachter R, Edelmann F (2015b): Elevated plasma C-terminal endothelin-1 precursor fragment concentrations are associated with less anxiety in patients with cardiovascular risk factors. Results from the Observational DIAST-CHF study. *PLoS One* 10, e0136739

Meyer T, Herrmann-Lingen C, Chavanon ML, Nolte K, Pasedach CA, Binder L, Pieske B, Hasenfuss G, Wachter R, Edelmann F (2015c): Higher plasma levels of MR-pro-atrial natriuretic peptide are linked to less anxiety: Results from the observational DIAST-CHF study. *Clin Res Cardiol* 104, 574–581

Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, Nojima A, Nabetani A, Oike Y, Matsubara H, et al. (2009): A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med* 15, 1082–1087

Mitchell PH, Powell L, Blumenthal J, Norton J, Ironson G, Pitula CR, Froelicher ES, Czajkowski S, Youngblood M, Huber M, Berkman LF (2003): A short social support measure for patients recovering from myocardial infarction: The ENRICH Social Support Inventory. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 23, 398–403

Mittag O, Maurischat C (2004): Die Cook-Medley Hostility Scale (Ho-Skala) im Vergleich zu den Inhaltsskalen „Zynismus“, „Ärger“ sowie „Typ A“ aus dem MMPI-2: Zur zukünftigen Operationalisierung von Feindseligkeit. *Z Med Psychol* 13, 7–12

Morgenthaler NG (2010): Copeptin: A biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail* 16, 37–44

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, 234–236

Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A (2005): Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem* 51, 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, 112–119

Mosterd A, Hoes AW (2007): Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93, 1137–1146

Motoki K, Sugiura M, Takeuchi H, Kotozaki Y, Nakagawa S, Yokoyama R, Kawashima R (2016): Are plasma oxytocin and vasopressin levels reflective of amygdala activation during the processing of negative emotions? A preliminary study. *Front Psychol* 7, 1-9

Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M (2003): Comparison of the biomedical 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

Muthny FA: Erfahrungen mit dem Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (FKV). In: Verres R, Hasenbring M (Hrsg.): *Psychosoziale Onkologie*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1989, 86–101

Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Moertl D, Berger R, Pacher R (2008): Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 52, 266–272

Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG (2012): The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med* 10, 1-6

Nolte K, Gabriel F, Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Herrmann-Lingen C, Hasenfuß G, Wachter R, Edelmann F (2015): GDF-15, MRproADM, CTproET1 und CTproAVP bei Patienten mit asymptomatischer diastolischer Dysfunktion. *Dtsch Med Wochenschr* 140, 120–128

Ostrowski NL, Lolait SJ, Bradley DJ, O’Carroll AM, Brownstein MJ, Young 3rd WS (1992): Distribution of V1a and V2 vasopressin receptor messenger ribonucleic acids in rat liver, kidney, pituitary and brain. *Endocrinology* 131, 533–535

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, 251–259

Parameshwar J, Shackell MM, Richardson A, Poole-Wilson PA, Sutton GC (1992): Prevalence of heart failure in three general practices in north west London. *Br J Gen Pr* 42, 287–289

Paulus WJ, Tschöpe C (2013): A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 62, 263–271

Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smieth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, et al. (2007): How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28, 2539–2550

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, et al. (2016): 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 37, 2315–2381

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 37, 2129-2200

Purba JS, Raadsheer FC, Hofman MA, Ravid R, Polman CH, Kamphorst W, Swaab DF (1995): Increased number of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of patients with multiple sclerosis. *Neuroendocrinology* 62, 62–70

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

Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL, et al. (2013): Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA* 309, 1268-1277

Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, et al. (2009): Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 54, 60–68

Robertson GL (1994): The use of vasopressin assays in physiology and pathophysiology. *Semin Nephrol* 14, 368–383

Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Pascual CR, Otero CM, Montes AO, García AN, Conthe P, Chiva MO, Banegas JR, Herrera MC (2005): Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med* 165, 1274–1279

Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J (2010a): Anxiety and risk of incident coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 56, 38–46

- Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P (2010b): Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: A Meta-analysis. *Psychosom Med* 72, 563–569
- Romppel M, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Edelmann F, Dungen HD, Pieske B, Grande G (2013): A short form of the General Self-Efficacy Scale (GSE-6): Development, psychometric properties and validity in an intercultural non-clinical sample and a sample of patients at risk for heart failure. *Psychosoc Med* 10, 1-7
- Roul G, Germain P, Bareiss P (1998): Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am Heart J* 136, 449–457
- Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L (2005): The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: The emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 45, 637–651
- Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ (2006): Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 48, 1527–1537
- Santhanakrishnan R, Chong JP, Ng TP, Ling LH, Sim D, Leong KT, Yeo PS, Ong HY, Jaufeerally F, Wong R, et al. (2012): Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 14, 1338–1347
- Scherer M, Himmel W, Stanske B, Scherer F, Koschack J, Kochen MM, Herrmann-Lingen C (2007): Psychological distress in primary care patients with heart failure: A longitudinal study. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract* 57, 801–807
- Schiffer AA, Pedersen SS, Widdershoven JW, Denollet J (2008): Type D personality and depressive symptoms are independent predictors of impaired health status in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 10, 802–810
- Schmidt S, Nachtigall C, Wuethrich-Martone O, Strauss B (2002): Attachment and coping with chronic disease. *J Psychosom Res* 53, 763–773
- Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, O’Meara E, Desai AS, Heitner JF, Li G, Fang J, et al. (2014): Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: Findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circ Heart Fail* 7, 740–751

Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, André S, Crijs HJ, Gabius HJ, Maessen J, Pinto YM (2004): Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 110, 3121–3128

Spanakis EK, Wand GS, Ji N, Golden SH (2016): Association of HPA axis hormones with copeptin after psychological stress differs by sex. *Psychoneuroendocrinology* 63, 254–261

Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB (1999): Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: The PHQ primary care study. Primary care evaluation of mental disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA* 282, 1737-1744

Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Düngen HD, Lüers C, Binder L, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Hasenfuss G, et al. (2010): The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 12, 1309–1316

Steffanowski A, Oppl M, Meyerberg J, Schmidt J, Wittmann WW, Nübling R: Psychometrische Überprüfung einer deutschsprachigen Version des Relationship Scales Questionnaire (RSQ). In: Bassler M (Hrsg.): *Störungsspezifische Therapieansätze - Konzepte und Ergebnisse*. Psychosozial-Verlag, Gießen 2001, 320-342

Stewart DE, Yuen T (2011): A systematic review of resilience in the physically ill. *Psychosomatics* 52, 199–209

Stoiser B, Mörtl D, Hülsmann M, Berger R, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Pacher R (2006): Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* 36, 771–778

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

Sullivan MD, LaCroix AZ, Russo J, Katon WJ (1998): Self-efficacy and self-reported functional status in coronary heart disease: A six-month prospective study. *Psychosom Med* 60, 473–478

Sundblad V, Croci DO, Rabinovich GA (2011): Regulated expression of galectin-3, a multifunctional glycan-binding protein, in haematopoietic and non-haematopoietic tissues. *Histol Histopathol* 26, 247-265

Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, Struck J, Müller B, Keller U, Christ-Crain M (2007): Changes in plasma copeptin, the C-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 92, 3973–3978

Tanoue A, Ito S, Honda K, Oshikawa S, Kitagawa Y, Koshimizu TA, Mori T, Tsujimoto G (2004): The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. *J Clin Invest* 113, 302–309

Taylor SE, Saphire-Bernstein S, Seeman TE (2010): Are plasma oxytocin in women and plasma vasopressin in men biomarkers of distressed pair-bond relationships? *Psychol Sci* 21, 3–7

Then C, Kowall B, Lechner A, Meisinger C, Heier M, Koenig W, Peters A, Rathmann W, Seissler J (2015): Plasma copeptin is associated with type 2 diabetes in men but not in women in the population-based KORA F4 study. *Acta Diabetol* 52, 103–112

Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M (2016): Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 37, 3232–3245

Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy 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, 339–347

Tully PJ, Pedersen SS, Winefield HR, Baker RA, Turnbull DA, Denollet J (2011): Cardiac morbidity risk and depression and anxiety: A disorder, symptom and trait analysis among cardiac surgery patients. *Psychol Health Med* 16, 333–345

Tuñón J, Blanco-Colio L, Cristóbal C, Tarín N, Higuera J, Huelmos A, Alonso J, Egido J, Asensio D, Lorenzo Ó, et al. (2014): Usefulness of a combination of monocyte chemoattractant protein-1, galectin-3, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 113, 434–440

van der Ende MY, Hartman MH, Hagemeyer Y, Meems LM, de Vries HS, Stolk RP, de Boer RA, Sijtsma A, van der Meer P, Rienstra M, van der Harst P (2017): The LifeLines cohort study: Prevalence and treatment of cardiovascular disease and risk factors. *Int J Cardiol* 228, 495–500

van der Wal MHL, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ (2005): Non-compliance in patients with heart failure: How can we manage it? *Eur J Heart Fail* 7, 5–17

van Londen L, Goekoop JG, van Kempen GM, Frankhuijzen-Sierevogel AC, Wiegant VM, van der Velde EA, de Wied D (1997): Plasma levels of arginine vasopressin elevated in patients with major depression. *Neuropsychopharmacology* 17, 284–292

von Bibra H, Paulus W (2016): Diastolische Dysfunktion: Echokardiographische Erfassung, Ätiologie und Therapieansätze. *Kardiologie* 10, 47–55

Voors AA, von Haehling S, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Hartmann O, Bergmann A, Squire I, van Veldhuisen DJ, Dickstein K, OPTIMAAL Investigators (2009): C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: Results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J* 30, 1187–1194

Wallentin L, Zethelius B, Berglund L, Eggers KM, Lind L, Lindahl B, Wollert KC, Siegbahn A (2013): GDF-15 for prognostication of cardiovascular and cancer morbidity and mortality in men. *PLoS One* 8, e78797

Ware JE (1987): Standards for validating health measures: Definition and content. *J Chronic Dis* 40, 473–480

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, 473–483

Warren SL, Huston L, Egeland B, Sroufe LA (1997): Child and adolescent anxiety disorders and early attachment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36, 637–644

Wersinger SR, R. Kelliher K, Zufall F, Lolait SJ, O’Carroll AM, Young WS 3rd (2004): Social motivation is reduced in vasopressin 1b receptor null mice despite normal performance in an olfactory discrimination task. *Horm Behav* 46, 638–645

WHOQOL Group (1995): The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 41, 1403–1409

Wigger A, Sánchez MM, Mathys KC, Ebner K, Frank E, Liu D, Kresse A, Neumann ID, Holsboer F, Plotsky PM, Landgraf R (2004): Alterations in central neuropeptide expression, release, and receptor binding in rats bred for high anxiety: Critical role of vasopressin. *Neuropsychopharmacology* 29, 1–14

Wiklund FE, Bennet AM, Magnusson PK, Eriksson UK, Lindmark F, Wu L, Yaghoutyfam N, Marquis CP, Stattin P, Pedersen NL, et al. (2010): Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): A new marker of all-cause mortality. *Aging Cell* 9, 1057–1064

Wollert KC, Kempf T, Giannitsis E, Bertsch T, Braun SL, Maier H, Reim M, Christenson RH (2017): An automated assay for growth differentiation factor 15. *J Appl Lab Med AACC Publ* 1, 510–521

Wu JR, Moser DK (2014): Type D personality predicts poor medication adherence in patients with heart failure in the USA. *Int J Behav Med* 21, 833–842

Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Klevitsky R, Hewett TE, Breit SN, Molkenin JD (2006): GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circ Res* 98, 342–350

Yan JJ, Lu Y, Kuai ZP, Yong YH (2017): Predictive value of plasma copeptin level for the risk and mortality of heart failure: A meta-analysis. *J Cell Mol Med* 21, 1815–1825

Yang H, Filipovic Z, Brown D, Breit SN, Vassilev LT (2003): Macrophage inhibitory cytokine-1: A novel biomarker for p53 pathway activation. *Mol Cancer Ther* 2, 1023–1029

Young LJ, Murphy Young AZ, Hammock EA (2005): Anatomy and neurochemistry of the pair bond. *J Comp Neurol* 493, 51–57

Zigmond AS, Snaith RP (1983): The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67, 361–370

Zile MR, Brutsaert DL (2002): New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 105, 1387–1393

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, 1953–1959

Internetquellen

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/GestorbeneAnzahl.html>; Zugriff am 22.10.2017

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>; Zugriff am 23.10.2017

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Christoph Herrmann-Lingen und Herrn Prof. Dr. med. Rolf Wachter danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit, in der Abteilung für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie an der Georg-August-Universität Göttingen zu promovieren.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Herrmann-Lingen für seine präzise, kompetente, geduldige und gleichzeitig herzliche Betreuung während der gesamten Erstellung dieser Arbeit.

Frau Maria Stark danke ich für ihre geduldige, anschauliche und maßgebliche Unterstützung zur statistischen Aufarbeitung der Daten.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Diast-CHF-Studie für die Erhebung der Daten sowie den zahlreichen Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, bedanken.