

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

**Lebensqualität in einem Risikokollektiv für  
HFpEF: Einflussgrößen auf die Lebensqualität  
und Assoziationen verschiedener Aspekte der  
Lebensqualität auf den klinischen Verlauf der  
Patienten  
– Ergebnisse der Diast-CHF-Studie –**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

**Xenia Miriam Anna Taylor**

aus

Göttingen

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück  
Referent: Prof. Dr. Frank Edelmann  
Ko-Referent: Prof. Dr. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 10.08.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Lebensqualität in einem Risikokollektiv für HFpEF: Einflussgrößen auf die Lebensqualität und Assoziationen verschiedener Aspekte der Lebensqualität auf den klinischen Verlauf der Patienten – Ergebnisse der Diast-CHF-Studie –" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....  
(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Herzinsuffizienz mit erhaltender Ejektionsfraktion und diastolische Dysfunktion .....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.3 Ätiologie, Pathophysiologie und Therapie .....	4
1.1.4 Diagnostik und Klinik mit besonderem Augenmerk auf die Empfehlungen zur Diagnostik der HFpEF des ESC von 2007 .....	7
1.2 Lebensqualität .....	10
1.2.1 Definition.....	10
1.2.2 Testmöglichkeiten und Einflussfaktoren auf die Lebensqualität.....	11
1.2.3 HFpEF und Lebensqualität .....	14
1.3 Zielsetzung dieser Arbeit.....	16
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>17</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	17
2.2 Untersuchungen.....	18
2.2.1 Anamnese .....	18
2.2.2 Klinische Untersuchung.....	19
2.2.3 Labordiagnostik .....	19
2.2.4 Elektrokardiogramm (EKG) .....	20
2.2.5 Echokardiographie .....	20
2.2.6 Herzkatheteruntersuchung.....	21
2.2.7 6-Minuten-Gehstreckentest .....	21
2.3 Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität .....	22
2.3.1 SF-36 .....	23
2.3.2 PHQ-D .....	24
2.4 Statistische Auswertung.....	25
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>27</b>
3.1 Beschreibung der Ausgangswerte (Basisuntersuchung) .....	27
3.1.1 Körperliche Untersuchung .....	27
3.1.2 Kardiologische Diagnosen und Risikofaktoren.....	28
3.1.3 Laborparameter .....	29
3.1.4 Echokardiographische Ergebnisse.....	31
3.1.5 Medikamenteneinnahme zur Basisuntersuchung .....	32

---

3.1.6	Psychosoziale Angaben zur Basisuntersuchung.....	34
3.2	Analyse verschiedener potenzieller Einflussgrößen auf die Lebensqualität.....	35
3.2.1	Potenzielle Einflussgrößen auf den PHQ-D .....	36
3.2.2	Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36 ...	37
3.2.3	Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „körperliche Rollenfunktion“ des SF-36.....	40
3.2.4	Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „körperlichen Schmerz“ des SF-36.....	41
3.2.5	Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36 .....	42
3.2.6	Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „Vitalität“ des SF-36.....	46
3.2.7	Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „soziales Rollenempfinden“ des SF-36.....	46
3.2.8	Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „emotionale Rollenfunktion“ des SF-36 .....	50
3.2.9	Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „psychisches Wohlbefinden“ des SF-36.....	50
3.2.10	Potenzielle Einflussgrößen auf den „körperlichen Summenscore“ des SF-36 .....	51
3.2.11	Potenzielle Einflussgrößen auf den „psychischen Summenscore“ des SF-36 .....	54
3.2.12	Potenzielle Einflussgrößen auf den 6-Minuten-Gehstreckentest.....	55
3.3	Auswirkung der Lebensqualität auf Mortalität und Hospitalisierung .....	56
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>61</b>
4.1	Diskussion des Studiendesign und der Patientenpopulation zur Basisuntersuchung .....	61
4.2	Diskussion der Lebensqualität zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung .....	66
4.3	Diskussion unterschiedlicher potenzieller Einflussfaktoren auf die Lebensqualität .....	70
4.4	Diskussion der Lebensqualität als Einflussfaktor auf Mortalität und Hospitalisierung.....	74
4.5	Limitation der Arbeit .....	75
4.6	Ausblick .....	76
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>77</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>79</b>
6.1	Verwendete Fragebögen.....	79
6.1.1	SF-36 .....	79
6.1.2	PHQ-D .....	82
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>83</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosestellung der HFpEF entsprechend den Empfehlungen der ESC von 2007 ...	9
Abbildung 2: Die potenziellen Einflussgrößen HI-Zeichen/Symptome auf die Qualität der „körperlichen Funktionsfähigkeit“ des SF-36 Fragebogens .....	39
Abbildung 3: Die potenzielle Einflussgröße Geschlecht auf die Qualität der „körperlichen Funktionsfähigkeit“ des SF-36 Fragebogens.....	40
Abbildung 4: Die potenzielle Einflussgröße HI-Zeichen/Symptome auf die Qualität der „allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36 Fragebogens.....	44
Abbildung 5: Die potenzielle Einflussgröße Geschlecht auf die Qualität der „allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36 Fragebogens .....	45
Abbildung 6: Die potenzielle Einflussgröße Geschlecht auf die Qualität des „sozialen Rollenempfinden“ des SF-36 Fragebogens .....	48
Abbildung 7: Die potenzielle Einflussgröße HI-Zeichen/Symptome auf die Qualität des „sozialen Rollenempfinden“ des SF-36 Fragebogens .....	49
Abbildung 8: Die potenzielle Einflussgröße Geschlecht auf den „körperlichen Summenscore“ des SF-36 Fragebogens .....	53
Abbildung 9: Die potenzielle Einflussgröße HI-Zeichen/Symptome auf die Qualität der „körperlichen Summenscore“ des SF-36 Fragebogens .....	54
Abbildung 10: Darstellung der kumulativen Häufigkeiten für CV-Hospitalisierung oder Tod.....	60
Abbildung A 1: Fragebogen "SF-36" Seite 1 von 3 .....	79
Abbildung A 2: Fragebogen "SF-36" Seite 2 von 3 .....	80
Abbildung A 3: Fragebogen "SF-36" Seite 3 von 3 .....	81
Abbildung A 4: Fragebogen "PHQ-D" Seite 1 von 1 .....	82

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse der körperlichen Untersuchung zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung für das gesamte Patientenkollektiv und für die Untergruppen „Frauen“ und „Männer“.....	27
Tabelle 2: Ergebnisse der Anamnese zu kardiovaskulär relevanten Vorerkrankungen und Risikofaktoren für das gesamte Patientenkollektiv und für die Untergruppen „Frauen“ und „Männer“.....	28
Tabelle 3: Ergebnisse der laborchemisch bestimmten kardialen Peptidhormone NTpro-BNP und BNP zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung für das gesamte Patientenkollektiv und für die Untergruppen „Frauen“ und „Männer“.....	29
Tabelle 4: Ergebnisse für das laborchemisch ermittelte Hämoglobin und die eGFR zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung für das gesamte Patientenkollektiv und für die Untergruppen „Frauen“ und „Männer“.....	30
Tabelle 5: Ergebnisse der ermittelten Häufigkeiten für eine Anämie und eine Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung für das gesamte Patientenkollektiv und für die Untergruppen „Frauen“ und „Männer“.....	30
Tabelle 6: Ergebnisse der echographisch ermittelten Parameter zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung für das gesamte Patientenkollektiv und für die Untergruppen „Frauen“ und „Männer“.....	31
Tabelle 7: Ergebnisse der Anamnese zur kardiovaskulären Medikation für das gesamte Patientenkollektiv und für die Untergruppen „Frauen“ und „Männer“.....	33
Tabelle 8: Ergebnisse der Angaben zum PHQ-D, allen Qualitäten des SF-36 und dem Ergebnis des 6-Minuten-Gestreckentest zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung für das gesamte Patientenkollektiv und für die Untergruppen „Frauen“ und „Männer“.....	34
Tabelle 9: Potenzielle Einflussgrößen auf den Summenwert des PHQ-D.....	36
Tabelle 10: Potenzielle Einflussgrößen auf den Summenwert der Qualität „körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36.....	37
Tabelle 11: Potenzielle Einflussgrößen auf den Summenwert der Qualität „körperliche Rollenfunktion“ des SF-36.....	41
Tabelle 12: Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „körperlicher Schmerz“ des SF-36.....	42
Tabelle 13: Potenzielle Einflussgrößen auf den Summenwert der Qualität „allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36.....	43
Tabelle 14: Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „Vitalität“ des SF-36.....	46
Tabelle 15: Potenzielle Einflussgrößen auf den Summenwert der Qualität „soziales Rollenempfinden“ des SF-36.....	47
Tabelle 16: Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „emotionales Rollenempfinden“ des SF-36.....	50
Tabelle 17: Potenzielle Einflussgrößen auf den Summenwert der Qualität „psychisches Wohlbefinden“ des SF-36.....	51
Tabelle 18: Potenzielle Einflussgrößen auf den Summenwert des „körperlichen Summenscores“ des SF-36.....	52
Tabelle 19: Potenzielle Einflussgrößen auf den „psychischen Summenscore“ des SF-36.....	55
Tabelle 20: Potenzielle Einflussgrößen auf den 6-Minuten-Gehstreckentest.....	56
Tabelle 21: Cox-Regression für die Subgruppen des SF-36 bezüglich der Mortalität und Hospitalisierung als Hazard.....	57
Tabelle 22: Paarweise Adjustierung für die Subgruppen des SF-36.....	59
Tabelle 23: Zusammenfassung der jeweiligen Einflussgrößen auf die einzelnen Subqualitäten der Lebensqualität.....	72

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-converting-Enzym
ALT	Alaninaminotransferase
ANCOVA	analysis of covariance
Ard-AD	Blutflussdoppler über pulmonalen Venen
ASE	Amercian Society of Echocardiology
AST	Aspartataminotransferase
AV	atrioventrikulär
<i>b</i>	Konstante der linksventrikulären Kammersteifheit
BMI	body mass index
BNP	brain natriuretic peptide
BSA	body surface area
CHF	congestive heart failure
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives-Protein
d	Tag
DIAST-CHF	Diastolische Herzinsuffizienz Studie
DD	diastolische Dysfunktion
dl	Deziliter
DS 14	deutsche Typ-D-Skala
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
DT	Dezelerationszeit
E	frühdiastolische maximale Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe
<i>e'</i>	frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit
E/A:	frühe Füllungsgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur Vorhoffüllungsgeschwindigkeit
E/ <i>e'</i>	frühdiastolische maximale Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Societ of Cardiology
ESSI	ENRICHD Social Support Inventory
FKV	Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate



---

$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GKE	Generalisierte Kompetenzerwartung
Hb	Hämoglobin
HbA <sub>1c</sub>	Glykohämoglobin
HDL	high density Lipoprotein
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
HI	Herzinsuffizienz
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HZV	Herzzeitvolumen
IQ	Interquartilabstand
IQOLA	International Quality of Life Assessment
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
KNHI	Kompetenznetz Herzinsuffizienz
LAVI	linksatrialer Volumenindex
LDL	low density Lipoprotein
LVEDVI	linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEDP	linksventrikuläre enddiastolische Druck
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVMI	linksventrikulärer Masseindex
MCH	mean corpuscular hemoglobin
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	mean corpuscular volume
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mmHg	Millimeter Quecksilber
MMP	Matrixmetalloproteasen
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
MOS	Medical Outcome Study
mPCW	mittlerer pulmonaler Verschlussdruck
NT-proBNP	N-terminales Fragment der Vorform des brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCWP	pulmonalkapilläre Verschlussdruck
peak VO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung
PHQ-D	deutsche Ausgabe des Patient Health Questionnaire

---

PRIME-MD	Primary Care Evaluation of Mental Disorders
r	interne Konsistenz
RA	rechter Vorhof
RR	Riva Rocci (Blutdruckmessmethode)
RSQ	Response Style Questionnaire
RV	rechter Ventrikel
SF-36	Short Form 36-Fragebogen
SOP	Standard Operation Procedure
$\tau$	linksventrikuläre Relaxation
TD	Gewebedoppler
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TIMP-1	TIMP-Metallopeptidase-Inhibitor 1
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
WHO	World Health Organization
ZKS	Zentrum für klinische Studien

# 1 Einleitung

## 1.1 Herzinsuffizienz mit erhaltender Ejektionsfraktion und diastolische Dysfunktion

### 1.1.1 Definition

Im Folgenden soll die Abgrenzung zwischen diastolischer Dysfunktion (DD) sowie Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) dargestellt werden, da sich die Begrifflichkeiten während des Forschungszeitraums gewandelt haben. Während vor 15 Jahren nur eine Unterscheidung zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz erfolgte (Zile et al. 2001), ist mittlerweile deutlich geworden, dass es einer diffizileren Unterscheidung bedarf. Zunächst gibt es die rein physiologische Einteilung, die sich ausschließlich auf Pathologien während der Herzaktionen, genauer der Systole und der Diastole, bezieht. Unter der DD versteht man pathophysiologische Veränderungen während der diastolischen Herzaktion. Besonders hervorzuheben sind hier die linksventrikuläre Steifigkeit sowie die verlangsamte Relaxation des linken Ventrikels (Zile et al. 2004). Um weiterhin eine normale Versorgung des Körpers zu ermöglichen, steigt der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP). Die Herzfrequenz verändert sich jedoch nicht. Ist der LVEDP zu hoch, führt dies zu einem Lungenödem und peripheren Ödemen. Dies bezeichnet man als Stadium der kardialen Dekompensation (Brutsaert et al. 1993). Jedoch können solche Veränderungen auch bei Patienten vorliegen, bei denen eine systolische Beeinträchtigung, gemessen an der Ejektionsfraktion (EF), vorliegen (Paulus et al. 2007). Bei Patienten, die sowohl systolische als auch diastolische Pathologien aufweisen, korrelieren die subjektiv wahrgenommenen Symptome besser mit der DD als bei Patienten, die lediglich diastolische Veränderungen und keine systolischen Pathologien aufweisen. Zusammengefasst bedeutet DD also, dass bei Patienten strukturelle diastolische Veränderungen echokardiographisch dargestellt werden können (Hadano et al. 2006).

Treten zusätzlich Symptome oder Zeichen einer Herzinsuffizienz hinzu, wird in den Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft der Kardiologie (European Society of Cardiology kurz ESC) zwischen Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (auf Englisch heart failure with preserved ejection fraction kurz HFpEF) und Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (auf Englisch heart failure with reduced ejection fraction kurz HFrEF) unterschieden (Paulus et al. 2007) Detailliert wird auf die

Diagnostik in Kapitel 1.1.4 eingegangen. Insuffizienz leitet sich von dem lateinischen Wort *sufficere*, zu Deutsch „genügen“, ab. Da das Präfix „in“ zu einer gegenteiligen Bedeutung führt, bedeutet Insuffizienz somit „nicht ausreichen“ beziehungsweise „nicht genügen“. Die Bezeichnung Herzinsuffizienz indiziert also, dass das Herz aufgrund von pathologischen Veränderungen nicht mehr in der Lage ist, die Strukturen des Körpers mit ausreichend Sauerstoff zu versorgen (Dickstein et al. 2008).

Die Unterscheidung der Symptome erfolgt in typische Symptome, dazu zählen Dyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Fatigue, verminderte Trainingsleistung und Knöchelschwellung sowie in weniger typische Symptome. Zu den weniger typischen Symptomen werden nächtlicher Husten, Appetitverlust, Verwirrung, Depression, Palpitationen und Synkopen gezählt. Auch die Zeichen werden in zwei Gruppen eingeteilt. Es werden die stärker spezifischen und die weniger spezifischen Zeichen beschrieben. Zu den stärker spezifischen Zeichen zählen erhöhter jugular venöser Druck, hepatojugularer Reflux, dritter Herzton und seitlich verschobener Herzspitzenstoß. Zu den weniger spezifischen Zeichen gehören Gewichtszunahme von mehr als zwei Kilogramm pro Woche, Tachykardie, Aszites und kalte Extremitäten. Zeichen und Symptome können sowohl bei HFpEF als auch bei HFrEF auftreten. Sie sind somit nicht spezifisch, was die klinische Unterscheidung zwischen den Formen der Herzinsuffizienz erschwert. (Ponikowski et al. 2016).

Weiterhin sei daraufhin gewiesen, dass entsprechende Symptome beispielweise durch eine diuretische Therapie reduziert oder vermieden werden können, sodass sie bei der Erstuntersuchung des Patienten aufgrund vorheriger medikamentöser Therapie nicht festgestellt werden müssen. Außerdem ist es möglich, dass den Patienten fälschlicherweise aufgrund der angegeben Symptome, Diagnosen wie Übergewicht, mangelnder Trainingszustand oder pulmonale Erkrankung zugeordnet worden sind (Mosterd und Hoes 2007).

### 1.1.2 Epidemiologie

Da sich die Klassifizierungen der DD und der HFpEF über die letzten Jahre verändert haben, kam es auch in den bisher vorliegenden Studien auf Grundlage unterschiedlicher Definitionen zu Vermischungen der jeweiligen Krankheitsbilder, was als eine Hauptbegründung für die folgende Diskrepanz zwischen den Resultaten der angeführten Studien angesehen werden kann.

Lässt man alle Unterteilungen der Herzinsuffizienz außer Acht, liegt eine Prävalenz für die Herzinsuffizienz von ein bis zwei Prozent in der Bevölkerung und eine Inzidenz von 5-10/1.000 Einwohnern pro Jahr vor (Mosterd und Hoes 2007). Diese steigt mit zunehmendem

Alter stark an und liegt bei 17,4 % innerhalb der Bevölkerung bei 85-jährigen und älteren Menschen (Bleumink et al. 2004).

Eine in Deutschland durchgeführte Studie, deren Ziel es war, repräsentative Daten für Europa bezüglich der DD aufzuzeigen, stellte eine Prävalenz von 11,1 % für ein repräsentatives Bevölkerungsmodell dar (Fischer et al. 2003). Eine Studie mit ähnlichen Zielen aus demselben Jahr in Amerika weist sogar eine Prävalenz von 20,8 % mit milder DD, 6,6 % mit moderater DD und 0,7 % mit schwerer DD auf (Redfield et al. 2003). Im dem von Redfield et al. (2003) dargestellten Risikokollektiv für DD, welches entsprechend der kardiovaskulären Vorerkrankungen eingeteilt wurde, fand sich sogar eine Prävalenz von 64,1 %.

Geht man von der Gesamtheit aller an Herzinsuffizienz erkrankten Patienten aus, variiert die Häufigkeit für eine HFpEF von 13 % bis 74 % (Vasan et al. 1995). Bhatia et al. (2006) präsentierten eine Studie, in deren untersuchtem Patientenkollektiv die Häufigkeit mit 31 % beschrieben wird. Aus dem gleichen Jahr liegen jedoch auch Daten vor, die auf eine Häufigkeit von 47 % schließen lassen (Owan et al. 2006). Die zukünftige medizinische Bedeutung der HFpEF wird weiterhin dadurch gestützt, dass die Inzidenz der HFpEF in den letzten Jahren stärker zugenommen hat als die Inzidenz der HFrEF (Owan et al. 2006; Gerber et al. 2015). Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigt sich, dass häufiger bei Männern eine DD nachgewiesen wurde, wohingegen mehr Frauen an einer HFpEF erkrankten (Klapholz et al. 2004; East et al. 2004; van Veldhuisen et al. 2009). Wie bereits dargelegt, lässt sich dies unter anderem dadurch begründen, dass bis vor kurzem noch keine einheitliche Definition für diese Erkrankung vorlag. Andererseits liegt dies auch am Studiendesign bezüglich präklinischer Diagnostik, betroffenen Ethnien und Geschlechterverteilung im untersuchten Kollektiv.

Für die HFpEF findet man Daten, die die mediane Überlebenszeit mit 2,1 Jahren angeben (Lee et al. 2009). Allgemein beschrieben ist auch, dass HFpEF und HFrEF eine ähnlich schlechte Prognose haben, die sich in der 1-Jahres Mortalität von 16 % widerspiegelt (Paulus et al. 2007). Gestützt wird diese Untersuchung von einer Studie, die herausfand, dass das 1-Jahres Outcome sowohl für HFpEF als auch für HFrEF gleich sei (Senni et al. 2014). Trotzdem sterben weniger Patienten, die an HFpEF erkrankt sind am plötzlichen Herztod. Diesen stellte man nur zu sechs Prozent in einem 5-Jahresintervall bei den Patienten fest, wohingegen 14 % der Patienten mit HFrEF im gleichen Zeitraum dieser Todesart unterlagen (Adabag et al. 2012).

In klinischen Studien ist die Mortalität geringer als in epidemiologischen Beobachtungen. Die Angaben variieren von 10 % bis 30 %. Ferner haben East et al. (2004) herausgefunden, dass die Sterbewahrscheinlichkeit bei erkrankten Afroamerikanern deutlich höher ist, als bei erkrankten Kaukasiern. Festzuhalten bleibt jedoch, dass die häufigste Todesursache für Patienten mit einer

HFpEF kardiovaskulär begründet ist (Chan und Lam 2013). Besonders stark mit erhöhter Mortalität und schlechtem Outcome sind ein erhöhtes NT-proBNP, Diabetes mellitus, ein erhöhtes Alter sowie eine geringe Lebensqualität vergesellschaftet (Komajda et al. 2011). Insgesamt ist es somit bedeutsam, das jeweilige Patientenkollektiv zu beachten, da die epidemiologischen Daten je nach ethnischer Gruppe eine große Diversität aufweisen.

Zusammenfassend zeigt sich, dass aus epidemiologischer Sicht, die HFpEF ein immer größer werdendes medizinisches Problem darstellt. Begründen lässt sich dies mit dem steigenden Alter der Gesamtbevölkerung und der damit einhergehenden Erhöhung des Risikos an HFpEF zu erkranken. Deshalb ist es wichtig, die HFpEF weiterhin zu erforschen.

### 1.1.3 Ätiologie, Pathophysiologie und Therapie

Bei der HFpEF gibt es eine besonders enge Verknüpfung zwischen Ätiologie, Pathologie und Therapie. Neuesten Annahmen zu Folge entsteht die DD, im Gegensatz zur systolischen Dysfunktion (SD), in der Peripherie und zeigt erst im weiteren Verlauf Auswirkungen auf das Herz (Ferrari et al. 2015). Brutsaert et al. (1993) betonen ebenfalls, dass es eine andere Pathophysiologie bei der DD als bei der SD gibt.

Allgemein kann zwischen myokardialen und extramyokardialen Veränderungen unterschieden werden. Erstens kommt es zu einer gestörten Calcium-Homöostase, welche im Endeffekt zu einer Erhöhung der Calcium-Konzentration in der Diastole führt (Zile und Brutsaert 2002). Weiterhin ist die erhöhte Steifigkeit der Kardiomyozyten bei der DD untersucht worden. Diese findet sich zum einen begründet in einer vermehrten Expression von Titin (van Heerebeek et al. 2006) sowie einer Veränderung der Kollagenmatrix (Borbély et al. 2005). Laborchemisch lässt sich auch an eine Erhöhung von Matrixmetalloproteasen (MMP) und eine Verringerung der Inhibitoren der MMP (TIMP-1) nachweisen (Ahmed et al. 2006). Weitere Studien konnten zeigen, dass die Höhe von MMP und TIMP-1 auch eine prognostische Relevanz haben (Gonzalez et al. 2008). Die von Paulus und Tschöpe (2013) beschriebene Kausalkette bezüglich der Pathophysiologie geht zunächst von einer hohen Anzahl an Komorbiditäten aus, welche den Körper in einen proinflammatorischen Zustand versetzen, welcher zu einer kardialen, mikrovaskulären, endothelialen Entzündung führt, wodurch wiederum die Aktivität der Proteinkinase G abnimmt. Dies bewirkt ein kardiales Remodeling: die Kardiomyozyten versteifen, weil das Titin nicht mehr im gleichen Maße von der nun weniger aktiven Proteinkinase G phosphoryliert wird. Neben dem Remodeling der Myozyten findet sich auch

ein makroskopisches Korrelat in Form einer konzentrischen Hypertrophie des Ventrikels sowie einer Hypertrophie des linken Vorhofs (Katz und Zile 2006). Als wichtigste extramyokardiale Ursache ist die permanente Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zu nennen. Hier wiesen Schunkert et al. (1997) nach, dass dies ebenfalls zu einer Kollageneinlagerung in die Myozyten führt. Kurz, viele unterschiedliche Komorbiditäten führen gemeinsam zu einer Versteifung des linken Ventrikel (Paulus et al. 2013). Dies führt dann in der Folge zu einer verminderten Relaxation des Ventrikels und einer verlängerten Relaxationszeit bei veränderten kardialen Drücken (Wachter et al. 2009). Gerade an der Pathophysiologie wird deutlich, dass es wichtig ist, die Abgrenzung zwischen der DD und der HFpEF zu sehen. Wie Zile et al. (2011) nachweisen konnten, finden sich nur bei 69 % der Patienten, die die Diagnose HFpEF erhalten hatten, auch echokardiographische DD-Veränderungen.

Da bisher noch keine Therapie nachweislich Morbidität oder Mortalität senken konnte (McMurray et al. 2012), ist es in Kombination mit der vorangegeben These zur Entstehung der HFpEF sinnvoll, die Komorbiditäten als ätiologische Ursprungspunkte zu behandeln und therapeutisch anzugreifen. Komorbiditäten und Risikofaktoren sind: weibliches Geschlecht, Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit (KHK), Diabetes mellitus, renale Dysfunktion, körperliche Inaktivität, Anämie, Vorhofflimmern, Adipositas, Depressionen, Schlafapnoe und Hyperurikämie. Die Häufigkeit für das metabolische Syndrom liegt bei den von DD betroffenen Patienten bei 85% (Ferrari et al. 2015).

Bluthochdruck ist in der Bevölkerung ein sehr häufig auftretendes Phänomen. In einer Studie von Levy et al. (1996) konnte gezeigt werden, dass diagnostizierter Bluthochdruck das Risiko, in den nächsten Jahren an einer Herzinsuffizienz zu erkranken, bei Männern verdoppelte und bei Frauen sogar verdreifachte. Lam et al. (2007) fanden heraus, dass bei Patienten, welche an Bluthochdruck und Herzinsuffizienz erkrankt sind, die Ventrikel eine verstärkte Steifigkeit aufweisen, was zum weiteren Voranschreiten der Krankheit führt, sodass bei dieser Gruppe eher Symptome auftreten als bei Patienten, die ausschließlich an einer Herzinsuffizienz und nicht unter Bluthochdruck leiden.

Hinsichtlich der Komorbiditäten KHK, Vorhofflimmern, Depression, Schlafapnoe und Hyperurikämie weisen McMurray et al. (2012) darauf hin, dass es noch zu wenig verwertbare Daten für die genauen Zusammenhänge gäbe. Jedoch sei bei all diesen Komorbiditäten ein Zusammenhang mit einer schlechteren Prognose feststellbar. Neben nicht ausreichenden epidemiologischen Daten seien weitere Studien für mögliche Therapien dieser Komorbiditäten wünschenswert.

Bessere Datensätzen liegen für die Risikobegleiterkrankung Anämie vor. Je nach Studie leiden zwischen 15 % und 50 % aller Patienten mit der Diagnose HFpEF zusätzlich an Anämie (O'Meara et al. 2004). Diese Patienten haben vermehrt Symptome, einen schlechteren funktionalen Status, verminderte Lebensqualität, höhere Hospitalisierungsraten und eine verkürzte Lebenszeit im Vergleich zu Patienten, die nicht zusätzlich an Anämie erkrankt sind. Schlussfolgernd wird in Studien nach einer Therapiemethode gesucht, die die Anämie behandelt und damit den negativen prädiktiven Faktor aufhebt. Als Therapieoption wurde in einer Studie das Medikament Darbepoetin erprobt, welches zu einer dauerhaft erhöhten Hämoglobinkonzentration und einer verbesserten Lebensqualität führte. Hinsichtlich der Trainingskapazität zeigten sich jedoch keine positiven Auswirkungen (Ponikowski et al. 2007).

Auch Diabetes mellitus ist als Risikofaktor festgestellt worden. Insgesamt liegt die Häufigkeit der Patienten, die als Komorbidität neben der HFpEF auch Diabetes mellitus aufweisen bei 26 %. Diese Patienten sind durchschnittlich jünger als andere, die ebenfalls von HFpEF betroffen sind. Außerdem sind sie häufiger als diese zusätzlich an einer KHK erkrankt (Tribouilloy et al. 2008). In einer anderen Studie konnte nachgewiesen, dass sich der negative Effekt des Diabetes auf das Outcome nivellieren lässt, wenn er adäquat eingestellt wird. Allerdings stellte sich heraus, dass Patienten, die sowohl von HFpEF als auch von Diabetes mellitus betroffen waren, bezüglich der Herzinsuffizienz und der Bluthochdrucktherapie, im Vergleich zu Patienten mit HFrEF und Diabetes mellitus als Komorbidität unterbehandelt sind (Edelmann et al. 2011).

Eine eingeschränkte Nierenfunktion, ausgedrückt über eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR), zeigt eine ähnliche hohe Auftretenswahrscheinlichkeit wie Diabetes Mellitus oder Anämie und ist daher als ein ähnlich hoher großer Risikofaktor einzustufen. Man geht von einer Häufigkeit zwischen 30 % bis 40 % aus, wobei sie, abhängig vom Schweregrad der Symptome der eingeschränkten Nierenfunktion, variiert (Metra et al. 2012).

Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Adipositas zeigen ebenfalls hohe Häufigkeiten als Komorbiditäten. Außerdem führen diese beiden Begleiterkrankungen dazu, dass die eigentlichen Symptome der HFpEF nicht frühzeitig erkannt werden (McMurray et al. 2012), denn das Kardinalsymptom Dyspnoe tritt bei allen drei Erkrankungen auf. COPD zeigt sich zudem mit einer Häufigkeit von 20 % bis 30 % als ein unabhängiger negativer Risikofaktor für Tod oder Hospitalisierung (Rutten et al. 2005; Hawkins et al. 2009).

In der Therapie der HFpEF konnte bisher noch keine mortalitätssenkenden Medikamente nachgewiesen werden. Das Medikament Irbesartan zeigte in einer großangelegten Studie keinerlei Effekte (Massie et al. 2008). Auch Candesartan konnte die Mortalitätsrate nicht senken



(Yusuf et al. 2003). Perindopril führte zu einer leichten Verbesserung der Symptome und der Trainingskapazität (Cleland et al. 2006). Solche Veränderungen wurden in zwei Studien ebenfalls für Verapamil gefunden. Jedoch handelt es sich dabei jeweils um sehr kleine Kohorten, sodass die Datenlage als fraglich repräsentativ einzuschätzen ist (Setaro et al. 1990; Hung et al. 2002). Spironolacton zeigte eine Verbesserung der Funktion des linken Ventrikels, jedoch keine signifikanten Veränderungen bezüglich der Lebensqualität. Außerdem fehlen zu diesem Medikament Langzeitstudien, sodass noch keine Aussage über Auswirkungen auf die Mortalität und Morbidität getroffen werden kann (Edelmann et al. 2013). Entsprechend den Empfehlungen der ESC aus dem Jahr 2016 liegt demnach ein großer Fokus auf der Behandlung der Komorbiditäten wie beispielsweise einer adäquaten Blutdruckeinstellung (I C-Empfehlung). Dementsprechend wird dazu geraten bei betroffenen Patienten ein Screening auf mögliche Begleiterkrankungen durchzuführen. Weiterhin liegt eine I B-Empfehlung zur Behandlung mit Diuretika vor (Ponikowski et al. 2016). Studien konnten eine mäßig signifikante geringere Hospitalisierungsrate für Patienten, die mit den Medikamenten Nebivolol (Flather et al. 2005), Digoxin (Ahmed et al. 2006), Candesartan (Yusuf et al. 2003) und Spironolacton (Pitt et al. 2014) therapiert wurden, nachweisen. Da die Auswirkungen jedoch nicht sehr groß sind, werden zunächst als Therapieziele eine bessere Symptomkontrolle und eine Verbesserung der Lebensqualität definiert (Lewis et al. 2007).

#### **1.1.4 Diagnostik und Klinik mit besonderem Augenmerk auf die Empfehlungen zur Diagnostik der HFpEF des ESC von 2007**

Die Diagnose der HFpEF fällt im Vergleich zur HFrEF nicht leicht, denn viele messbare Zeichen und körperliche Symptome sind sowohl bei der einen als auch bei der anderen Form der Herzinsuffizienz verändert. Als Beispiel hierfür dient, dass beide Patientengruppen sowohl Dyspnoe als auch Orthopnoe aufweisen. Bei der körperlichen Untersuchung fallen etwa gleich häufig gestaute Pulmonalvenen auf. Der Röntgenthoraxbefund kann bei beiden Gruppen eine Kardiomegalie zeigen (Zile und Brutsaert 2002).

In der Veröffentlichung überarbeiteten Paulus et al. (2007) die Kriterien, die 1998 von einer Arbeitsgruppe zur Diagnostik der Herzinsuffizienz im *European Heart Journal* veröffentlicht wurden.

Die Empfehlungen zur Diagnostik der HFpEF der ESC von 2007 stützen sich auf drei Konditionen, die zur Diagnose HFpEF führen. Erstens müssen die Patienten Symptome oder Zeichen der Herzinsuffizienz aufweisen. Dazu zählen: Lungenödem, Knöchelschwellungen,

Hepatomegalie und Müdigkeit. Das von den Patienten zuerst verspürte Symptom ist die Dyspnoe. Ebenfalls in diese Kategorie fallen Orthopnoe und paroxysmale nächtliche Dyspnoe. Zweitens müssen die Patienten eine normale oder nur leicht eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (LVEF) aufweisen. Diese zeigt sich entweder durch LVEF größer als 50 % bzw. durch einen linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex (LVEDVI) von weniger als 97 ml/m<sup>2</sup>. Drittens muss der Nachweis für eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion vorliegen, dafür wird nach abnormalen diastolischen Füllungsmustern, Dehnungsstörungen und/oder muskulären Versteifungen des linken Ventrikel gesucht. Dieser Beweis kann mit verschiedenen Methoden geführt werden. Zunächst besteht die Möglichkeit einer invasiven Messung. Laut Paulus et al. (2007) findet sich eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion bei mPCW > 12 mmHg oder LVEDP > 16 mmHg oder  $\tau > 48$  ms oder  $b > 0,27$ . Weiterhin kann man den Beweis mittels TD und Biomarkern führen. Ebenfalls beweisend gilt  $E/e' > 15$ . Liegt  $E/e'$  zwischen 15 und 7 wird außerdem der Nachweis von NT-proBNP (> 220 pg/ml) oder BNP (> 200 pg/ml) zur Diagnosestellung benötigt. Beide Labormarker führen ebenfalls zum Nachweis, wenn zusätzlich eine der weiteren Komponenten im Doppler erfasst wird:  $E/A_{>50LJ} > 0,5$  und  $DT_{<50LJ} > 280$  ms; oder  $Ard-Ad > 30$  ms oder  $LAVI > 40$  ml/m<sup>2</sup> oder  $LVMI > 122$  g/m<sup>2</sup> (Frauen) /  $LVMI > 149$  g/m<sup>2</sup> (Männer).

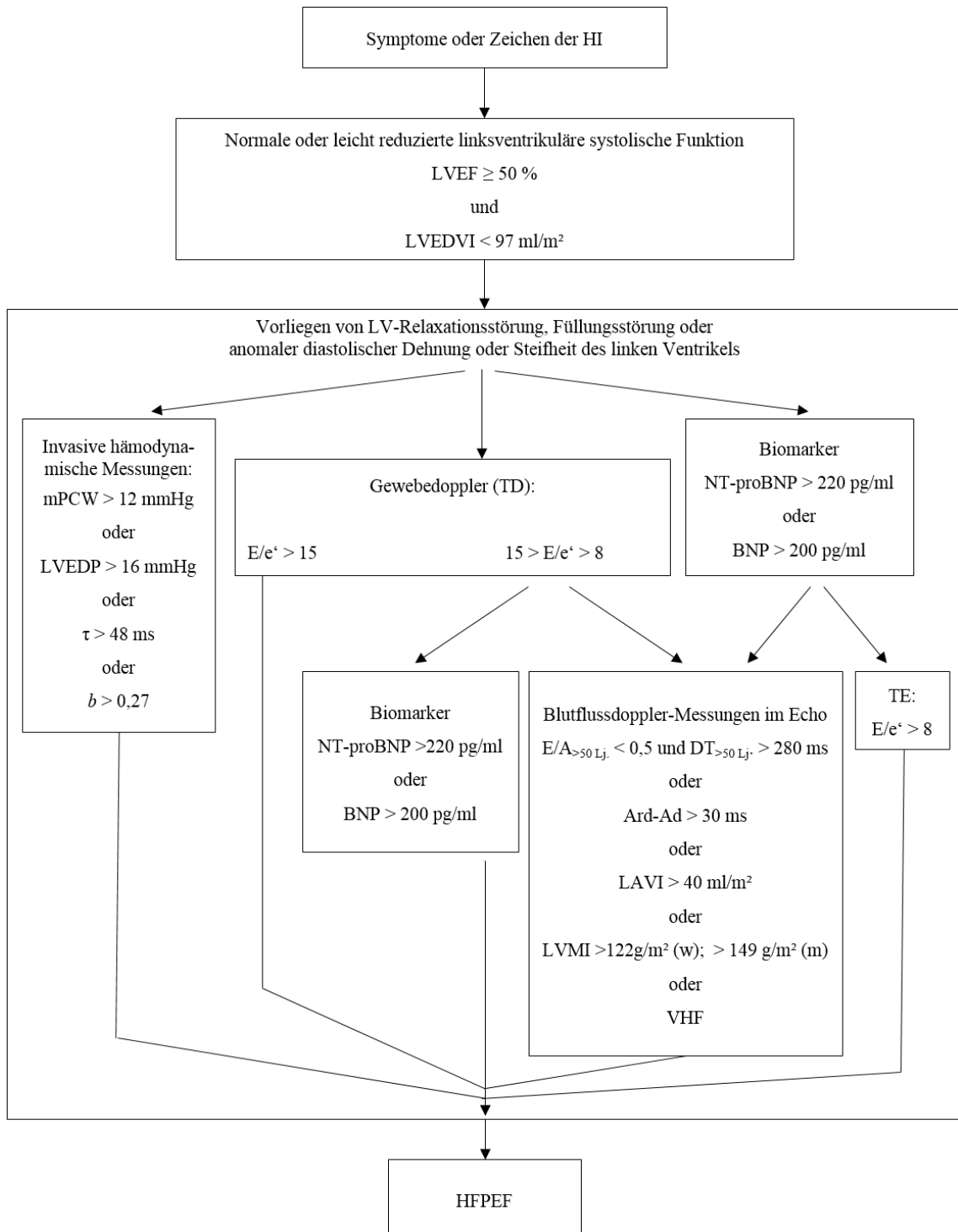


Abbildung 1: Diagnosestellung der HFpEF entsprechend den Empfehlungen der ESC von 2007 (adaptiert nach Paulus et al. 2007, die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press)

Abkürzungen: mPCW: mittlerer pulmonaler Verschlussdruck; LVEDP: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck;  $\tau$ : linksventrikuläre Relaxation; b: Konstante der linksventrikulären Kammersteifheit; TD: Gewebedoppler;  $E/e'$ : die frühdiastolische maximale Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit; E/A: die frühe Füllungsgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur Vorhoffüllungsgeschwindigkeit; LAVI: linksatrialer Volumenindex; LVMI: linksventrikulärer Masseindex; Ard-Ad: Blutflussdoppler über pulmonalen Venen; DT: Dezelerationszeit

## 1.2 Lebensqualität

### 1.2.1 Definition

Bevor der Begriff Lebensqualität in der Medizin benutzt wurde, fand er Ende der 1940er Jahre in den Sozialwissenschaften und in der Politik Verwendung. Im Bereich der Politik wurde der Begriff zunächst in Amerika eingesetzt und in Deutschland einige Zeit später von Willy Brandt eingeführt (Knecht 2010). Für die medizinische Forschung bekam die Komponente der Lebensqualität erst in den 80er Jahren immer mehr Bedeutung (Bullinger et al. 2000).

Auch heute noch ist es schwierig, eine allumfassende Definition für Lebensqualität zu finden. In der 1991 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gegründeten Arbeitsgruppe, die als Aufgabe die Entwicklung eines Messinstrumentes für Lebensqualität verfolgte, wird Lebensqualität als „die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ (Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL) 1993) beschrieben. Demnach ist Lebensqualität ein umfassendes und multidimensionales Konzept, welches nicht nur die körperliche Verfassung beschreibt, sondern auch soziale und psychische Komponenten miteinbezieht.

Allgemein kann festgestellt werden, dass Lebensqualität durch vier Hauptkomponenten bestimmt ist: neben emotionalen, funktionalen, und sozialen Aspekten fließt auch ein psychischer Bestandteil in die Einschätzung der Lebensqualität ein. Mittels unterschiedlicher Tests oder Fragebögen wird überprüft, inwieweit Einschränkungen der Leistungsfähigkeit im privaten oder beruflichen Umfeld vorliegen. Der psychische Anteil kann zum Beispiel mit Fragen analysiert werden, deren Beantwortung Rückschlüsse auf Angst und Depressionen ermöglicht. Um die soziale Komponente zu prüfen, werden Fragen bezüglich Art und Anzahl von zwischenmenschlichen Beziehungen gestellt (Bullinger et al. 2000).

Strittig ist weiterhin, ob das Konstrukt zur Lebensqualität mit den jeweiligen Tests allumfassend ist und dementsprechend global ausgewertet werden kann. Dem widerspricht die These, dass sich Menschen aufgrund der jeweiligen sie betreffenden Erkrankungen mit den daraus resultierenden Therapien, unterschiedlichen Beeinflussungen ausgesetzt sehen (Bullinger et al. 2000). So wird diese Ansicht hinsichtlich der Interdependenz zwischen Lebensqualität und kongestiver Herzinsuffizienz unter anderem dadurch unterstützt, dass gezeigt werden konnte, dass mit Verschlechterung der Krankheitssymptome, ausgedrückt durch das jeweilige NYHA-

Stadium (New York Heart Association), auch die Lebensqualität signifikant abnahm (Juenger et al. 2002).

### 1.2.2 Testmöglichkeiten und Einflussfaktoren auf die Lebensqualität

Im vorangegangenen Kapitel wurde erläutert, dass Lebensqualität nicht einheitlich definiert wird, demzufolge gibt es mehrere verschiedene Testvarianten, um Lebensqualität zu beschreiben. Dass das Merkmal Lebensqualität im Gesundheitswesen nach und nach einen höheren Stellenwert erlangt, lässt sich zum Beispiel daran erkennen, dass die WHO, Gesundheit nicht nur als Abwesenheit von Krankheit bezeichnet, sondern auch psychische, mentale und soziale Gesundheit fordert (Testa und Simonson 1996). Bedeutend ist daher die empirische Beschäftigung mit Lebensqualität, da aus den ermittelten Daten weitere wichtige Informationen über den Krankheitszustand des Patienten abgeleitet werden können (Siegrist und Junge 1990). Schließlich eröffnen Messung und damit intensive Beobachtung der Lebensqualität weitere Optionen für therapeutische Zielsetzungen. So steht nun nicht mehr nur die Verlängerung des Lebens im Fokus, sondern zusätzlich eine Steigerung des subjektiven Wohlempfindens für den Patienten in seiner verbleibenden Lebenszeit (Wenger 1989).

Alle Testmethoden müssen die Testqualitäten „Objektivität“, „Validität“ und „Reliabilität“ erfüllen. Objektivität ist dann erfüllt, wenn die Ergebnisse des Tests unabhängig vom Prüfer sind; Validität ist gegeben, wenn der Test die Parameter erfasst, die er erfassen soll; und Reliabilität bezeichnet die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse (Swenson und Clinch 2000).

Allgemein lassen sich die Messmethoden zur Lebensqualität in zwei Kategorien einteilen: Auf der einen Seite gibt es die Testverfahren zur allgemeinen Lebensqualität, die eine standardisierte Unterscheidung auch zwischen unterschiedlichen Krankheiten ermöglichen. Ein Beispiel für einen Fragebogen zur allgemeinen Lebensqualität ist der Short-Form 36 (SF-36) (Dempster und Donnelly 2000). Zum anderen gibt es krankheitsspezifische Fragebögen, die nur die Einschränkungen der Lebensqualität abfragen, welche krankheitsspezifisch sind (Guyatt 1993). Die letztgenannten Fragebögen sind zwar spezifischer und zeigen demzufolge deutlich Veränderungen auf, allerdings wird die Lebensqualität nicht allumfassend betrachtet (Dempster und Donnelly 2000). Jedoch ist in Frage zu stellen, in wie weit solch‘ eine umfassende Bewertung der Lebensqualität überhaupt möglich und auch gerechtfertigt ist. Umweltbedingungen und Freiheit zählen ebenfalls zur Lebensqualität, welche zwar Krankheiten begünstigen können, jedoch nicht von der Krankheit beeinflusst werden, deshalb wurde einschränkend der Begriff der gesundheitsabhängigen Lebensqualität (health-related quality of life) geprägt (Guyatt 1993).

Allgemeine Lebensqualität als multimodales Konstrukt wird aber nicht nur von der Krankheit, sondern von vielen weiteren Ko-Faktoren beeinflusst. Bisher gibt es einige kardiologische Studien, die sich mit diesen Ko-Faktoren auseinandergesetzt haben. So fand eine Studie über an Bluthochdruck erkrankten Menschen heraus, dass Alter und weibliches Geschlecht jede Qualität des SF-36 Fragebogen negativ beeinflusste (Aydemir et al. 2005). Ähnliches fand eine Studie zur Verbesserung der Lebensqualität nach koronaren Eingriffen bei KHK heraus; je jünger die männlichen Probanden waren und je höher der Bildungsgrad umso besser war ihre Lebensqualität (Veenstra et al. 2004). Neben diesen unabhängigen Einflussfaktoren stellen kardiovaskuläre Erkrankungen im Allgemeinen weitere Einflussfaktoren dar: je mehr Erkrankungen ein Patient aufweist und je schwerer diese sind, desto schlechter ist seine Lebensqualität (Djäv et al. 2012).

Bezüglich Herzinsuffizienz und Lebensqualität existieren bisher hauptsächlich Studien, die sich mit der HFrEF und Faktoren, die die Lebensqualität beeinflussen, befassen. So wird beispielsweise gezeigt, dass Patienten mit niedrigem sozioökonomischen Status häufiger an HFrEF erkranken (Philbin et al. 2001). Eine großangelegte Studie untersuchte Abhängigkeiten zwischen an HFrEF-Erkrankten und Kriterien des SF-36. Es wurde ersichtlich, dass ein höherer Bildungsgrad zu höheren SF-36 Scores führte, dass mehr Ko-Morbiditäten sowie eine höhere NYHA-Klasse zu geringeren SF-36 Scores führten. Auch konnte gezeigt werden, dass bessere Leistungen beim 6-Minuten-Gehstrecken-Test zu einem bessern SF-36 Score führten. Insgesamt gelangte diese Studie zu der Erkenntnis, dass depressive Symptome und soziale Unterstützung die Lebensqualität stärker beeinflussen als bis dato angenommen (de Leon et al. 2009).

Das Forschungsteam um Jana Jünger ist eines der wenigen, das Ko-Faktoren untersuchte, die mit einer veränderten Lebensqualität bei Patienten, bei denen eine HFpEF diagnostiziert wurde, in Zusammenhang stehen. Es fand heraus, dass Patienten mit einem NYHA III ebenso schlechte Angaben zur mentalen Gesundheit machten wie Patienten mit einer major depression. Außerdem zeigten sie, dass Patienten mit einer allgemein eingeschränkten funktionalen Kapazität (gemessen mit dem 6-Minuten-Gehstreckentest und dem peak VO<sub>2</sub>) signifikante Einschränkungen in allen SF-36 Subqualitäten hatten (Juenger et al. 2002). Diese Angaben werden von Izawa et al. (2005) und Huang et al. (2010) für die HFrEF erneut aufgezeigt.

Zwischen Depression und Lebensqualität besteht eine enge Verknüpfung. Beide Einflussfaktoren bewirken auch unabhängig voneinander ein schlechtes Outcome bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. So zeigt sich, dass depressive Symptome nicht nur mit einer

Verschlechterung der Herzinsuffizienz, sondern auch mit einer niedrigen Lebensqualität in signifikanten Zusammenhang stehen (Rumsfeld et al. 2003; Gottlieb et al. 2004). Neuere Daten zeigen, dass Depressionen und Schmerz als negative Einflussfaktoren auf die körperliche Funktionsfähigkeit gelten (Conley et al. 2015).

Ein weiterer Einflussfaktor auf die Lebensqualität ist auch die Persönlichkeit. Pedersen et al. (2010) haben gezeigt, dass eine Persönlichkeit vom Typ D (Menschen mit dieser Persönlichkeit verspüren vermehrt negative Emotionen und haben eine verminderte Fähigkeit diese negativen Emotionen auszudrücken) zu einer schlechteren emotionalen Lebensqualität führt. Diese Entdeckung wurde von einer weiteren Studie bestätigt (Samartzis et al. 2014), darüber hinaus wird aufgezeigt, dass Ängstlichkeit, depressive Symptome und soziale Unterstützung als verbindende Elemente zwischen Persönlichkeit und Lebensqualität anzusehen sind (Staniute et al. 2015).

Wie bereits erwähnt, galt lange die Lebenszeitverlängerung als einziges therapeutisches Ziel. Gemessen wurde diese Größe an dem Risiko für Mortalität und Hospitalisierung. Zwar wird nun zusätzlich eine Verbesserung der Lebensqualität gefordert, einige Studien zeigen jedoch, dass darüber hinaus ein unabhängiger Zusammenhang zwischen der Lebensqualität sowie der Lebenszeitverlängerung besteht. Diese Erkenntnis wurde bisher jedoch nur in Studienkollektiven mit an HF<sub>r</sub>EF-erkrankten Patienten überprüft. Eine Studie untersuchte 119 Patienten mit HF<sub>r</sub>EF und fand heraus, dass soziale Isolation als unabhängiger Vorhersagewert für Hospitalisierung und Mortalität anzusehen ist (Murberg und Bru 2001). Die Autoren verweisen jedoch darauf, dass das untersuchte Patientenkollektiv sehr klein sei und deshalb mit Rückschlüssen vorsichtig umgegangen werden müsse. Jedoch gibt es weitere Studien, die ebenfalls Zusammenhänge zwischen Symptomen für eine Depression und verminderter sozialer Unterstützung einerseits und einer erhöhten Mortalität und einer schlechteren Lebensqualität für Patienten mit Herzinsuffizienz andererseits feststellen (Chung et al. 2013). Weiterhin gibt es Studien, die signifikante Zusammenhänge zwischen einzelnen Bestandteilen der Lebensqualität und dem Risiko für Hospitalisierung und Mortalität finden. So zeigten sich statistisch signifikante Verbindungen zwischen einem erhöhten Hospitalisierungs- und Mortalitätsrisiko für solche Patienten, bei denen eine verminderte Einschätzung ihrer allgemeinen Gesundheit, sowie ein vermindertes soziales Rollenempfinden gemessen worden waren (Konstam et al. 1996). Eine Studie konnte diese Erkenntnisse bestätigen und um die Kategorien körperliche Funktionsfähigkeit und allgemeinen Gesundheitswahrnehmung erweitern (Chamberlain et al. 2014). Obwohl in vielen Studien diese klaren Zusammenhänge zwischen Lebensqualität, Mortalität und Hospitalisierung gefunden wurden, konnte die Einbeziehung der Lebensqualität in ein Prognosemodell zur Berechnung der Mortalität bisher nicht zu einer Verbesserung der

Vorhersagekraft verhelfen. Als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität konnten nur Diabetes mellitus, renale Dysfunktion, NYHA III und IV, geringeres Gewicht und Auftreten von Fußgelenksödemen festgestellt (Bouvy et al. 2003).

### 1.2.3 HFpEF und Lebensqualität

In Kapitel 1.2.1 wurde bereits thematisiert, dass die Definition von Lebensqualität in der medizinischen Forschung nicht einheitlich ist. Auch aus diesem Grund unterscheiden sich die verwendeten Messmethoden. Für die Krankheitsbezeichnung HFpEF haben Paulus et al. (2007) im Rahmen ihrer Veröffentlichung ein allgemeingültiges, vereinheitlichtes Diagnoseschema vorgestellt. Insgesamt folgt daraus, dass es bisher wenige epidemiologische Daten gibt, denen als Grundlage die Einteilung nach Paulus dient. Weiterhin muss beachtet werden, dass es zudem noch Unterschiede auf Grund unterschiedlich verwendeter Fragebögen in den bereits erhobenen Daten gibt.

Jaarsma et al. (1999) stellten erstmals die Frage, wie Patienten mit Herzinsuffizienz ihre Lebensqualität einschätzen und welche Unterschiede es diesbezüglich zwischen HFrEF und HFpEF gibt. Weiterhin suchten sie nach Einflussgrößen auf die Lebensqualität. Es stellte sich heraus, dass Patienten mit Herzinsuffizienz ihre Lebensqualität schlechter einschätzten als das gesunde Vergleichskollektiv, jedoch wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den an HFrEF beziehungsweise HFpEF erkrankten Patienten festgestellt. Lediglich wurden in der Kohorte mit HFrEF häufiger Knöchelödeme beobachtet.

Eine Studie zur Klärung der Frage, ob die HFpEF ähnliche Auswirkungen wie die HFrEF zeigt, führten Kitzman et al. (2002) durch. Hierzu wurden als vier Hauptmesspunkte die linksventrikuläre Struktur und Funktion, die Trainingskapazität, die neuroendokrine Aktivierung sowie die Lebensqualität ausgewertet. Vergleichswerte wurden aus der Patientengruppe mit HFrEF und aus der Gruppe gesunder Patienten bezogen. Bezüglich der Lebensqualität fanden die Forscher heraus, dass es abgesehen von einer unterschiedlichen Einschätzung der Subkategorie „allgemeine Gesundheit“, die von Patienten mit HFrEF signifikant schlechter eingestuft wurde, keine Unterschiede gab; beide Patientengruppen jedoch insgesamt eine deutlich schlechtere Lebensqualität aufwiesen als gesunde Vergleichsprobanden.

Eine weitere Studie zielte ebenfalls darauf ab, neben der Prävalenz der HFpEF in der Bevölkerung, Aussagen zur Lebensqualität zu treffen. Ihr zufolge weisen Patienten, die an dieser Erkrankung leiden, eine ebenso eingeschränkte Lebensqualität auf, wie Patienten mit HFrEF und Patienten, die einen Schlaganfall erlitten hatten (O'Mahony et al. 2003).



Neben Untersuchungen zur epidemiologischen Prävalenz und der ausschließlichen Beschreibung der Lebensqualität, gibt es viele Interventionsstudien, die die Lebensqualität neben anderen Endpunkten wie zum Beispiel Mortalität zur Überprüfung der klinischen Wirksamkeit nutzen.

In einer Studie zur Wirksamkeit des Präparats Spironolacton konnte gezeigt werden, dass sich die Hauptendpunkte wie die diastolische Funktion, gemessen an  $E/e'$ , durch die Gabe des Medikaments verbessern ließen. Die Lebensqualität, gewertet als zusätzlicher Endpunkt, konnte jedoch nicht gesteigert werden (Edelmann et al. 2013).

Zu einem weiteren Ergebnis gelangte eine doppelblinde, randomisierte Interventionsstudie, in welcher die Hälfte der Studienteilnehmer kontrolliert Sport betreiben mussten. Es konnte mit Hilfe der Lebensqualitätsparameter, gemessen unter anderem mit dem SF-36, gezeigt werden, dass die Patienten hinsichtlich der Lebensqualität deutlich von den regelmäßigen Sporteinheiten profitierten (Nolte et al. 2015). Zu ähnlichen Erkenntnissen, wenn auch aus deutlich kleineren Kohorten, gelangten Gary et al. (2004) und Smart et al. (2007).

Abschließend lässt sich festhalten, dass unter HFpEF leidende Patienten eine im Vergleich zur gesunden Bevölkerung ähnlich eingeschränkte Lebensqualität haben wie Patienten mit systolischer Dysfunktion. Ferner zeigen die hier nur kurz skizzierten Studien, dass das Untersuchungskriterium „Lebensqualität“ zur Beschreibung des Erfolgs einer interventionellen Maßnahme einen hohen Stellenwert besitzt, sodass es wichtig ist, weitere epidemiologische Daten zur Lebensqualität der Patienten zu erheben.

### 1.3 Zielsetzung dieser Arbeit

Lebensqualität gewinnt, trotz bislang uneinheitlicher Definition, einen immer höheren Stellenwert im Spektrum der medizinischen Forschung. Das Untersuchungskriterium Lebensqualität stellt, ähnlich Mortalität und Hospitalisierungsrate, Merkmale bereit, um die Wirksamkeit einer Therapie zu überprüfen. Neben einer höheren Lebenserwartung und einer niedrigeren Hospitalisierungsrate ist die Lebensqualität der Parameter, der für den Patienten die wichtigste Rolle spielt. Obwohl das Krankheitsbild der diastolischen Dysfunktion und der HFpEF einen zunehmenden klinischen Stellenwert haben und gemäß der Empfehlungen der ESC nun einheitlich definiert werden kann, gibt es jedoch nur wenige Studien, die sich mit der Lebensqualität in einem Risikokollektiv für DD und HFpEF befassen.

Die Ziele der Arbeit sind folgende:

Erstens soll die detaillierte Erfassung und Beschreibung der Lebensqualität in einem Risikokollektiv für DD und HFpEF (Diast-CHF Studie) dargestellt werden.

Zweitens soll die Überprüfung der Einflussfaktoren „Alter“, „HI-Zeichen/Symptome“ und der neu definierten „diagnostischen Empfehlungen HFpEF der ESC (2007) positiv“ auf die Lebensqualität unter besonderer Berücksichtigung der Interferenz mit dem Einflussfaktor „Geschlecht“ vorgenommen werden.

Und drittens soll die Testung der einzelnen Bestandteile der Lebensqualität als negative und unabhängige prädiktive Faktoren für Mortalität und Hospitalisierungsrate durchgeführt werden, um somit eine Verknüpfung zwischen den zwei Parametern zu schaffen, die für Patienten als wichtigste Ziele von Therapien definiert werden können.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst Patienten, die an der Studie „Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz“ kurz Diast-CHF teilgenommen haben. Diese Studie ist Teilprojekt 7 des Kompetenznetzwerks Herzinsuffizienz (KNHI). Sie wurde multizentrisch in Göttingen in der Abteilung Kardiologie und Pulmologie sowie in Berlin, Leipzig und Würzburg durchgeführt. Ziele der Studie sind unter anderem die Untersuchung der Prävalenz, die Verlaufsbeschreibung und der Vergleich zwischen HFpEF und HFrEF. Neben der Evaluation neuroendokriner Marker zur frühzeitigen Diagnosestellung ermöglicht diese Studie auch Gewinnung großer epidemiologischer Daten sowie neue Erkenntnisse im Bereich der Lebensqualität der Patienten. Das Versuchskollektiv wurde in zwei Kohorten eingeteilt: in Gruppe A wurden Patienten aufgenommen, die asymptomatisch waren, aber einen oder mehrere Risikofaktoren für Herzinsuffizienz aufwiesen; der Gruppe B wurden jene Patienten zugewiesen, die nach den Framingham-Kriterien (Ho et al. 1993) symptomatisch für eine Herzinsuffizienz waren. Dem Ethikantrag mit der Nummer 22/2/04 wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen zugestimmt.

Die Patienten wurden im Zeitraum vom 05.07.2004 bis zum 22.12.2006 in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung erfolgte über die Praxis-EDV der Hausärzte, welche die Patienten zunächst aufgrund von Rahmenkriterien vorsortierten, sie über die Studie informierten und ihnen Informationsmaterial aushändigten.

Zu den Einschlusskriterien gehörten Risikofaktoren für HFpEF, die in dieser Studie wie folgt definiert wurden: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlafapnoesyndrom, symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), angiographisch beweisbare KHK, Carotisstenose, Zustand nach Apoplex, Zustand nach Mykardinfarkt, oder eine bereits vom Arzt HFpEF unabhängig von der Ursache. Ferner musste das Alter der Patienten zwischen 50 und 85 Jahren liegen.

Nicht teilnehmen durften Patienten, die eine unzureichende Compliance aufwiesen, der deutschen Sprache nicht ausreichend mächtig waren und/oder nicht einwilligungsfähig waren.

Nach einer ausführlichen Aufklärung mussten die Patienten eine Einverständniserklärung unterschreiben. Für die Abgabe von Blut für die Biomaterialbank des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz wurde eine weitere Unterschrift benötigt.

## 2.2 Untersuchungen

### 2.2.1 Anamnese

Die erhobene Anamnese befasst sich mit den allgemeinen soziodemographischen Daten, der Krankengeschichte sowie der aktuellen Beschwerdesymptomatik.

Zu den allgemeinen soziodemographischen Daten gehören das Geburtsdatum, das Geschlecht sowie die ethnische Zugehörigkeit.

Wenn bereits eine Herzinsuffizienz diagnostiziert worden war, wurde das Jahr der Diagnose erfasst, sowie mit dieser Diagnose in Zusammenhang stehende Arzt- und Facharztbesuche, Kur-, Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalte (Anzahl in Tagen) und, falls bekannt, die Hauptursache der jeweiligen Herzinsuffizienz (KHK, Hypertonie, Herzklappenerkrankung, angeborener Herzfehler, Kardiomyopathie). Sofern eine bereits diagnostizierte Herzinsuffizienz vorlag, erfolgte außerdem die Einteilung in ein NYHA-Stadium und die Erfassung der Lokalisation der Herzinsuffizienz.

Weiterhin erfragt wurden aktuelle Symptome besonders im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz wie Belastungs- und Ruhedyspnoe, nächtlicher Husten und nächtliche paroxysmale Dyspnoe, Orthopnoe, Nykturie sowie Müdigkeit und Leistungsminderung.

Im Weiteren wurden Daten zu den kardiovaskulären Risikofaktoren erhoben. Deshalb wurde aufgenommen, ob eine arterielle Hypertonie (definiert über einen RR >140/90 mmHg oder Vormedikation mit Antihypertensiva), Diabetes mellitus, eine Hyperlipidämie, eine Hyperurikämie und ein Schlafapnoe-Syndrom diagnostiziert worden waren. Zudem wurde erfasst, ob eine familiäre Vorbelastung vorlag, dadurch definiert, dass ein Verwandter ersten Grades vor seinem sechzigsten Lebensjahr einen Myokardinfarkt erlitten hat. Ferner wurden eine Raucher- (Angabe in packyears) und eine Alkoholanamnese erhoben (Angabe in drinks per week).

Die kardiologische Anamnese beinhaltete die Abfrage folgender Diagnosen: vorbestehende KHK, Angina pectoris Symptomatik, stattgehabter Myokardinfarkt, Vorhofflimmern (unterteilt in paroxysmal, persistierend und permanent), primäre Herzklappenerkrankungen, angeborene und erworbene Herzfehler sowie Kardiomyopathien.

Im Weiteren waren von Interesse: kardiologische Interventionen und Therapie (genauer koronare und periphere Revaskularisierung), Bypass-Operation, Gefäß-Operation, Schrittmacherimplantationen, Herztransplantationen, bereits stattgehabte Reanimationen und adäquate Schrittmacherentladungen.

Auch die Nebendiagnosen wurden erfasst. Dazu zählen die pAVK inklusive Fontaine-Stadium, cerebrovaskuläre Erkrankungen wie TIA und Apoplex, Depression, COPD, stattgefundene Synkopen, primäre pulmonale Hypertonie, HIV, chronische Infektionen mit Hepatitis B und C, Leberzirrhose und maligne Erkrankungen.

Bei Frauen erfolgte auch eine gynäkologische Anamnese im Hinblick auf die Menopause.

Bezugnehmend auf bereits erfasste Erkrankungen wurde eine Medikamentenanamnese mit Angaben in mg/d erhoben. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf kardiovaskuläre Medikamente, Lipidsenker, Antidiabetika, Antikoagulantien, Schlaf- und Beruhigungsmittel, Allopurinol und bei Frauen Kontrazeptiva und postmenopausale Hormone gelegt.

Abschließend erfolgte mittels standardisierten Fragebögen eine Familien- und Sozialanamnese sowie die Erfassung der Lebensqualität.

### **2.2.2 Klinische Untersuchung**

Zunächst wurden Körpergröße, Körpergewicht, Hüft- und Taillenumfang festgehalten. Nach einer Ruhepause, in Form von mindestens fünf minütigem Sitzen, wurden Puls und Blutdruck gemessen.

Um die Existenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz zu überprüfen, wurden die Major- und Minorkriterien nach der Framingham-Definition (Ho et al. 1993) in die Untersuchung miteinbezogen. Bei den Majorkriterien handelt es sich um Halsvenenstauung, pulmonale Rasselgeräusche, akutes Lungenödem, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, dritter Herzton, hepatojugulärer Reflux und eine radiologisch nachgewiesene Kardiomegalie. Zu den Minorkriterien werden nächtlicher Husten, Belastungsdyspnoe, beidseitige Knöchelödeme, Pleuraerguss, Tachykardie (definiert über eine Herzfrequenz schneller als 120 pro Minute) und Hepatomegalie gezählt. Für die Diagnose einer symptomatischen Herzinsuffizienz müssen nach der oben genannten Definition mindestens ein Majorkriterium oder zwei Minorkriterien zutreffen.

### **2.2.3 Labordiagnostik**

Von jedem Patienten wurde Blut abgenommen, um ein standardisiertes Labor zu bestimmen. Dies umfasste für jeden Patienten ein kleines Blutbild, bestehend aus den Werten Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten. Anhand des Hämatokrits, der

Erythrozytenzahlen und des Hämoglobins konnten dann die Werte MCH, MCV und MCHC berechnet werden.

Ebenso erfolgte die Bestimmung der Elektrolyte Natrium und Kalium, des Gesamtcholesterin, des HDL-Cholesterin, des LDL-Cholesterin, der Harnsäure und des Harnstoffs.

Die Leberfunktion wurde anhand des Bilirubins, der Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT) und der Gammaglutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) überprüft.

Bei einem Diabetiker erfolgte die Langzeitblutzuckerbestimmung über den HbA<sub>1c</sub>. Sofern bislang kein Diabetes in der Krankengeschichte diagnostiziert worden war, wurde ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt.

Durch Schilddrüsenfunktionsdiagnostik erfolgt die Bestimmung des basalen TSH-Spiegels.

Das c-reaktive Protein (CRP) diente als allgemeiner Entzündungsmarker.

Die Nierenfunktion wurde schließlich mit dem Kreatininwert überprüft, welcher dann verwendet wurde, um mit der vereinfachten MDRD-Formel (Levey et al. 1999) die GFR zu berechnen.

#### **2.2.4 Elektrokardiogramm (EKG)**

Sofern im Vorfeld für klinisch stabile Patienten kein höchstens drei Monate altes EKG vorhanden war, wurde dies mit Hilfe der Extremitätenableitungen nach Einthoven (I, II und III) und Goldberger (aVR, aVF, aVL) angefertigt. Zudem erfolgt noch die Brustwandableitung nach Wilson (V1 bis V6). Die Vorschubgeschwindigkeit des EKGs betrug 50 mm/s.

Ausgewertet wurden bei dem EKG: Lagetyp, Rhythmus (Sinusrhythmus, Vorhofflimmern), PQ-Zeit, QT-Zeiten, QRS-Dauer, R-Verlust, Blockbilder (Schenkelblock, AV-Block), pathologischen Q-Zacken, ST-Senkungen- und Hebungen. Des Weiteren wurde der Sokolow- und Lewis-Index berechnet.

#### **2.2.5 Echokardiographie**

Die Untersuchung erfolgt anhand der Standardvorgehensweise des KNHI basierend auf den Leitlinien der American Society of Echocardiology (ASE) und der European Society of Echocardiology vom 21.11.2003. Für die Echokardiographie wurde der Philips Sonos 5500 genutzt. Es wurde ein transthorakales und zweidimensionales Echo durchgeführt. Die Untersuchung wurde dann gespeichert. Von aussagekräftigen Bildern wurden Ausdrücke erstellt.

Für die Untersuchung musste der Patienten zunächst mindestens zehn Minuten zur Ruhe kommen und sich dann auf einer Liege linksseitig mit dem linken Arm über den Kopf positionieren. Während der echographischen Untersuchung erfolgt beständig die Aufzeichnung eines Einthoven-EKGs.

Unter anderem wurde bei der Echokardiographie der Aortendurchmesser, die LV-EF, kongenitale Vitien, mögliche Septumdefekte, Wandbewegungsstörungen, RV-Dilatationen, Perikardergüsse und Aneurysmata und Klappendysfunktionen beschrieben.

Von besonderer Bedeutung ist die Echokardiographie jedoch zur Diagnosestellung einer HFpEF oder einer HFrEF. Damit die Diagnose einer HFpEF gestellt werden konnte, musste neben der erforderlichen LVEF nach Simpson größer als 50 %, mittels Echokardiographie die maximale frühdiastolische Einflussgeschwindigkeit (E) in Verhältnis zu der maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappendopplers ( $e'$ ) größer gleich 15 sein (Paulus et al. 2007).

Die HFrEF liegt dann vor, wenn die LVEF nach Simpson weniger als 50 % beträgt und/oder in zwei Segmenten Wandbewegungsstörungen feststellbar sind. Patienten, auf die die Kriterien zutrafen, haben für diese Dissertation keine weitere Bedeutung und fallen damit aus der Bewertung.

### **2.2.6 Herzkatheteruntersuchung**

Sofern bereits eine Herzkatheteruntersuchung vorbeschrieben war, wurden die Daten der letzten Untersuchung ebenfalls aufgenommen. Dazu wurde der während der Untersuchung ermittelte systolische, diastolische und arterielle Blutdruck notiert und vorhandene Wandbewegungsstörungen und Herzwandaneurysmen vermerkt. Besonders betrachtet wurden die Schweregrade der Stenosen, die Einteilung der KHK, ob eine Biopsie entnommen wurde sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Prozent und der linksventrikuläre enddiastolische Druck in mmHg bei einer Linksherzkatheteruntersuchung und das HZV, der mPCW, der RA-Druck und der RV-Druck bei einer Rechtsherzkatheteruntersuchung.

### **2.2.7 6-Minuten-Gehstreckentest**

Ein Gehstreckentest ist kostengünstig und ohne große Ausstattung leicht durchführbar. Vor allem bei älteren Patienten spiegelt die Gehstreckenübung eher die tatsächlichen täglichen Aktivitäten wider als es ein Ergometerbelastungstest tun würde. Zunächst wurde auf Grund

dieses Grundgedanken ein 12-Minuten-Gehstrecken-Test zur Effektmessung der Behandlung von Bronchitispatienten eingeführt (McGavin et al. 1976).

Dieser Test wurde in der Folge auf eine Dauer von sechs Minuten verkürzt, weil dies weniger belastend für den Patienten sei, der täglichen Belastung näher komme und ähnlich gute Resultate liefere (Guyatt et al. 1985).

Ein weiterer Vorteil dieses Test ist, dass seine Ergebnisse bei Standardisierung gut reproduzierbar sind (Demers et al. 2001).

Bei dieser Studie wurde der Gehstreckentest standardisiert nach den SOP04 (Standard Operation Procedures) des KNHI durchgeführt. Die Patienten wurden gebeten innerhalb von sechs Minuten so viel Wegstrecke wie möglich hinter sich zu bringen. Dabei musste immer ein Fuß vollständig den Boden berühren. Dadurch wurde Laufen beziehungsweise Joggen verhindert. Als Wegstrecke wurde ein auf 100 Meter abgemessener Flur genutzt, sodass keine Höhenunterschiede überwunden werden mussten. Jeweils nach zwei und nach vier Minuten bekam der Patient seine zurückgelegte Wegstrecke übermittelt und ca. alle 30 Sekunden erfolgten ermutigende Worte vom Untersucher. Das Lauftempo wurde allein durch den Patienten bestimmt, denn der Untersucher lief nicht mit. Sowohl vorher als auch anschließend wurden Puls und Blutdruck gemessen und vermerkt. Die Wegstrecke wurde gerundet in Metern erfasst. Der Patient sollte nach der Belastung die Anstrengung anhand der Borg-Skala angeben. Brach der Patient die Belastung vor Ende der sechs Minuten ab, wurde der Grund dafür ebenfalls ins Protokoll aufgenommen.

### **2.3 Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität**

Zur Erfassung der Lebensqualität und der Lebensumstände wurden die Patienten gebeten verschiedene Fragebögen auszufüllen. Dazu gehören der SF-36, der PHQ-D, sowie FKV, ESSI, DS 14, GKE, RSQ, MMPI-2 und die Z-Skala.

Für alle Fragebögen galt die Vorgehensweise, dass die Patienten sie selbstständig, sowie ehrlich ausfüllen und dabei vor allem ihrer ersten Eingebung folgen sollten. Selbstverständlich war das Ausfüllen der Fragebögen freiwillig und nahm keinen Einfluss auf die weitere Behandlung der Patienten. Da der SF-36 und der PHQ-D für diese Arbeit von besonderer Bedeutung sind, werden sie im Folgenden genauer erläutert.



### 2.3.1 SF-36

Wie in Kapitel 1.2.2 dargelegt, handelt es sich bei der Lebensqualität um ein multidimensionales Konstrukt, sodass es sinnvoll ist, für die Erfassung der Lebensqualität der Studienteilnehmer mehr als einen Fragebogen zu verwenden, um ein breiteres Spektrum abzudecken. Bei einem der verwendeten Fragebögen handelt es sich um den SF-36, der nun im Folgenden genauer erklärt wird, da er im Ergebnisteil dieser Ausarbeitung ein wesentlicher Bestandteil ist.

Der SF-36 stellt eine Möglichkeit dar, die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen. Er wurde am 18.08.1989 von Tarlov et al. (1989) im Rahmen der Medical Outcomes Study (MOS) veröffentlicht. Diese Studie hatte zum Ziel, Erfassungsmöglichkeiten von Therapieergebnissen unter anderem bezogen auf die Lebensqualität zu verbessern und zu objektivieren. In den darauffolgenden Jahren wurde der Fragebogen in viele Sprachen übersetzt und in mehreren Ländern von Forschungsgruppen des IQOLA Projekt (International Quality of Life Assessment) validiert (Aronson et al. 1992). Der Fragebogen wird weltweit am häufigsten zur Erfassung der Lebensqualität verwendet. Die deutsche Übersetzung und Validierung der Übersetzung erfolgte 1995 (Bullinger 1995).

Der SF-36 Fragebogen kann krankheitsübergreifend verwendet werden, also auch von Probanden, die an keiner, nur einer oder auch an mehreren Krankheiten leiden. Da er somit ein breites Spektrum erfasst, ermöglicht er eine sehr gute Vergleichbarkeit zwischen kranken und gesunden Probanden.

Der SF-36 fordert, ähnlich wie die meisten Fragebögen, eine subjektive Einschätzung des Befragten mittels Selbstauskunft. Ferner beinhaltet er Entscheidungsfragen, die mit Ja oder Nein zu beantworten sind, sowie skalierende Fragen mit bis zu sechs Antwortalternativen.

Im Einzelnen hat der Proband im SF-36 neben der subjektiven Einschätzung seiner Gesundheit im Vergleich zum Vorjahr, Fragen zu insgesamt acht Qualitäten zu beantworten: „Vitalität“, „psychisches Wohlbefinden“, „emotionale Rollenfunktion“, „soziales Rollenempfinden“, „körperliche Schmerzen“, „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „körperliche Rollenfunktion“ und „körperliche Funktionsfähigkeit“.

Die ersten vier Subskalen ergeben zusammen den Summenscore für die psychische Gesundheit. Die übrigen Qualitäten ergeben zusammen den Summenscore für die körperliche Gesundheit.

Um einen Vergleich zwischen den Subskalen zu ermöglichen, erfolgte eine Transformation der Antworten in Werte zwischen 0 bis 100. Je höher der Wert, desto besser die subjektive Einschätzung der eigenen Lebensqualität (Ware et al. 1995).

### 2.3.2 PHQ-D

Der PHQ-D ist ebenso wie der SF-36 ein vom Patienten auszufüllender beziehungsweise zu beantwortender Fragebogen (Selbstauskünfte). Seine Auswertung ermöglicht Rückschlüsse auf psychische Störungen anhand der Kriterien des DSM-5.

Der PHQ ist eine Weiterentwicklung des PRIME-MD (Primary Care of Evaluation of Mental Disorders). Anders als dieser ist der PHQ effizienter aber ebenso valide wie der PRIME-MD (Spitzer et al. 1999).

Es handelt sich beim PHQ-D um die deutsche Ausgabe des PHQ. Er ist ein reines Selbstbeurteilungsinstrument und wurde mittels Übersetzungen und Rückübersetzungen entwickelt (Gräfe et al. 2004).

Die Validierung des deutschen Fragebogens erfolgte 2004: Die Sensitivität liegt demnach bei 80 % und die Spezifität bei 92 % (Gräfe et al. 2004). Des Weiteren zeigte sich eine hohe interne Konsistenz ( $r = 88\%$ ). Neben einer kurzen Bearbeitungszeit, ist auch die Auswertung in kurzer Zeit und ohne großen Aufwand durchführbar. Weiterhin von Vorteil ist, dass der PHQ-D sowohl eingesetzt werden kann, um epidemiologische Daten zu erheben, sowie um Depressionsverläufe zu beobachten (Löwe et al. 2004).

Der PHQ-9 besteht aus neun Items, die sich alle mit der Frage „Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten zwei Wochen durch folgende Beschwerden beeinträchtigt?“ beschäftigen. Als Antwortalternativen stehen „überhaupt nicht“ (entspricht 0 Punkten), „an einzelnen Tagen“ (entspricht einem Punkt), „an mehr als der Hälfte der Tage“ (entspricht zwei Punkten) und „beinahe jeden Tag“ (entspricht drei Punkten) zur Verfügung (Kroenke et al. 2001).

Der PHQ-9 kann sowohl dimensional als auch kategorial ausgewertet werden, dabei bleiben die Fragen und Antwortmöglichkeiten gleich.

Wird die kategoriale Auswertung betrachtet, erhält man die Aussage, ob eine Major Depression oder andere depressive Symptome vorliegen. Bei der Auswertung zählt nicht die insgesamt erreichte Punktzahl, sondern das Merkmal, wie viele Fragen mit „an mehr als der Hälfte der Tage“ beantwortet worden sind. Wenn mindestens fünf Mal diese Aussage als Antwort gegeben wird und sich bei dieser Angabe die Fragen „Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten“ oder „Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit“ befindet, kann die Diagnose einer Major Depression gestellt werden.

Bei der dimensionalen Auswertung lässt sich feststellen, wie schwerwiegend die vorliegende Major Depression ist: fünf bis neun Punkte lassen auf eine „milde depressive Symptomatik“

schließen; 10 bis 14 Punkte deuten auf eine „moderate Symptomatik“ hin; 15 bis 19 Punkte ergeben eine „mittelgradig schwere Symptomatik“; bei mehr als 20 Punkten ist auf eine „schwere depressive Symptomatik“ zu schließen (Kroenke et al. 2001).

## 2.4 Statistische Auswertung

Die Daten für die Studie wurden im ZKS Leipzig gesammelt und dort abschließend für einen bestmöglichen Erkenntnisgewinn von einem erfahrenen Biometriker ausgewertet. Dafür wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics' in der Version 21.0.0.1 (IBM Corp. Armonk, New York, USA) verwendet.

Zur Auswertung der Daten für die Basisuntersuchung wurde der t-Test für unabhängige Stichproben für metrisch skalierte abhängige Variablen und der Mann-Whitney-U-Test für nominal skalierte Variablen durchgeführt. Beide Testverfahren dienen dem Mittelwertvergleich von zwei Gruppen. Diese Testverfahren ermöglichen die Gruppen „männlich“ und „weiblich“ auf Unterschiede hinsichtlich der körperlichen Untersuchung, der kardiologischen Diagnosen und Risikofaktoren, der echokardiographischen Ergebnisse, der Medikamentenanamnese und der psychosozialen Angaben zu untersuchen. Die Beschreibung der Kohorten erfolgte mittels der Kenngrößen Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). Hierzu wird in Kapitel 3 nun nach dem Mittelwert immer die Standardabweichung in Klammern angegeben.

Für die Analyse des Zusammenhangs zwischen den SF-36-Skalen und Alter, Geschlecht, HI-Zeichen und -Symptomen sowie der ESC-Klassifikation wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) angewandt. Dabei wurde eine mögliche Interaktion der Zeichen und Symptome beziehungsweise der ESC-Klassifikation mit dem Geschlecht berücksichtigt. Mit Hilfe von Kontrasten wurden Effekte inklusive 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) geschätzt und getestet. Wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt, erfolgt eine graphische Darstellung als Fehlerbalkendiagramm.

Zur Analyse potenzieller Einflüsse von Bestandteilen der Lebensqualität als Variablen auf ein festgelegtes Ereignis (Event) wird die Cox-Regression verwendet. Für diese Arbeit wird als Event Tod und Hospitalisierung aufgrund einer kardiovaskulären Ursache festgelegt. Mit Hazard bezeichnet man das Risiko für ein bestimmtes Event, hier den kombinierten Endpunkt. Das Hazard Ratio wird errechnet als Quotient von den Hazards von zwei Gruppen und gibt dann an, um welchen Faktor das Risiko (Hazard) in der einen Gruppe größer als in der anderen Gruppe. Abschließend erfolgte der Log-rank-Test. Dieser ermöglicht den Vergleich zwischen mehreren Gruppen bezüglich der Überlebenszeiten.

Für diese Arbeit wurde das Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt. Um eine bessere Übersicht zu schaffen, sind signifikante Daten im folgenden Ergebnisteil fett gedruckt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung der Ausgangswerte (Basisuntersuchung)

Obwohl insgesamt 1.937 Probanden an dieser Studie teilnahmen, haben einige der Patienten nicht alle Fragebögen ausgefüllt oder wiesen eine HFrEF auf und fallen daher für diese Analyse heraus, sodass in der Ausgangsuntersuchung insgesamt 1.337 Patienten untersucht wurden, davon waren 693 (51,83 %) Frauen und 644 (48,17 %) Männer.

#### 3.1.1 Körperliche Untersuchung

Die teilnehmenden Personen sind im Mittel 66,6 Jahre alt (SD = 8,0) und im Mittel gesehen übergewichtig. Auch der Blutdruck ist im Schnitt mit 150 (21) /84 (12) mmHg zu hoch.

Bei den Werten der körperlichen Untersuchung zur Basisuntersuchung fällt auf, dass Frauen im Vergleich zu Männern signifikant älter sind, Männer im Vergleich zu Frauen einen signifikant erhöhten diastolischen Blutdruck haben und der mittlere arterielle Druck bei Männern im Vergleich zu Frauen ebenfalls signifikant erhöht ist. Jedoch ist hierbei eine Abgrenzung zwischen der statistischen Signifikanz und der klinischen Relevanz zu treffen. Der absolute Wert betrug für den Altersunterschied lediglich 1,3 Jahre sowie für den diastolischen Blutdruck drei mmHg, sodass die Mittelwertvergleiche der Geschlechter als klinisch nicht relevant angesehen werden können.

Tabelle 1: Ergebnisse der körperlichen Untersuchung zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung für das gesamte Patientenkollektiv und für die Untergruppen „Frauen“ und „Männer“.

	Alle Patienten MW (SD)	Frauen MW (SD)	Männer MW (SD)	p-Wert
Alter [Jahre]	66,6 (8,0)	67,2 (8,1)	65,9 (7,8)	<b>0,003</b>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	29,2 (4,8)	29,3 (5,5)	29,0 (4,1)	0,20
RR systolisch [mmHg]	150 (21)	149 (21)	150 (21)	0,34
RR diastolisch [mmHg]	84 (12)	83 (12)	86 (12)	<b>0,001</b>

	Alle Patienten MW (SD)	Frauen MW (SD)	Männer MW (SD)	p-Wert
Blutdruckamplitude [mmHg]	65 (17)	66 (17)	65 (17)	0,31
mittlerer arterieller Druck [mmHg]	106 (13)	105 (13)	107 (13)	<b>0,02</b>
Herzfrequenz [1/min]	66 (11)	67 (11)	66 (12)	0,08

Die Angaben erfolgen als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) sowie dem entsprechenden p-Wert zum Mittelwertvergleich zwischen den Untergruppen „Frauen“ und „Männer“. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

### 3.1.2 Kardiologische Diagnosen und Risikofaktoren

Nachstehende Tabelle 2 zeigt auf, wie viele Patienten absolut (n) und relativ (%) zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung bereits die Diagnose Herzinsuffizienz erhalten hatten, beziehungsweise an einer KHK oder unter Vorhofflimmern litten. Ebenso wird auf folgende Risikofaktoren Bezug genommen: Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Schlafapnoe, sowie das Rauchverhalten. Männer aus diesem Patientenkollektiv leiden demnach signifikant häufiger unter Vorhofflimmern (p-Wert 0,03) sowie an Diabetes mellitus (p-Wert 0,02). Ein hoch signifikanter Zusammenhang besteht zwischen dem Vorhandensein einer KHK sowie einem bestehenden Schlafapnoesyndrom und dem männlichem Geschlecht mit jeweils  $p < 0,001$ .

Tabelle 2: Ergebnisse der Anamnese zu kardiovaskulär relevanten Vorerkrankungen und Risikofaktoren für das gesamte Patientenkollektiv und für die Untergruppen „Frauen“ und „Männer“.

	Alle Patienten n (%)	Frauen n (%)	Männer n (%)	p-Wert
Diagnostizierte Herzinsuffizienz	154 (11,5)	88 (12,7)	66 (10,2)	0,17
KHK	247 (18,5)	95 (13,7)	152 (23,6)	<b>&lt; 0,001</b>
Vorhofflimmern	38 (2,8)	13 (1,9)	25 (3,9)	<b>0,03</b>
Bluthochdruck	1.191 (89,1)	620 (89,5)	571 (88,7)	0,66
Hyperlipidämie	595 (44,5)	308 (44,5)	287 (44,6)	1,00

	Alle Patienten	Frauen	Männer	p-Wert
	n (%)	n (%)	n (%)	
Diabetes mellitus	353 (26,4)	163 (23,5)	190 (29,5)	<b>0,02</b>
Schlafapnoe	89 (6,7)	26 (3,8)	63 (9,8)	<b>&lt; 0,001</b>
Raucher	144 (10,8)	66 (9,5)	78 (12,1)	0,13

Die Angaben erfolgen in absoluter Häufigkeit (n) und in relativer Häufigkeit (%) sowie dem entsprechenden p-Wert zum Mittelwertvergleich zwischen den Gruppen „Frauen“ und „Männer“. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

### 3.1.3 Laborparameter

In diesem Teil der Auswertung sind jene Laborparameter aufgeführt, die zur Diagnostik einer Herzinsuffizienz dienen. Dies sind einerseits NTpro-BNP und BNP.

Signifikante Zusammenhänge bestehen zwischen einem erhöhten NT pro-BNP und weiblichem Geschlecht (p-Wert < 0,001).

Tabelle 3: Ergebnisse der laborchemisch bestimmten kardialen Peptidhormone NTpro-BNP und BNP zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung für das gesamte Patientenkollektiv und für die Untergruppen „Frauen“ und „Männer“.

	Alle Patienten	Frauen	Männer	p-Wert
	Median (IQ)	Median (IQ)	Median (IQ)	
NTpro-BNP [ng/L]	100 (52-192)	111 (62-201)	85 (43-185)	<b>&lt; 0,001</b>
BNP [ng/L]	54 (26-106)	56 (28-110)	51 (23-102)	0,07

Die Angaben erfolgen als Median und als Interquartilsabstand (IQ) sowie als entsprechender p-Wert zum Mittelwertvergleich zwischen den Gruppen „Frauen“ und „Männer“. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

Die Tabellen 4 und 5 befassen sich mit Laborparametern und daraus resultierenden Krankheiten, die mit der Herzinsuffizienz in Verbindung stehen.

Die Anämie ist nach der WHO klassifiziert ab einem Hämoglobingehalt des Blutes bei Männern von weniger als 13 g/dL und bei Frauen von weniger als 12 g/dL. Hier ist zunächst ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem niedrigen Hämoglobinspiegel und dem weiblichen Geschlecht ersichtlich. Allerdings ist das auf einem allgemein niedrigeren Hb-Spiegel bei Frauen zurückzuführen, was auch in Tabelle 4 ersichtlich wird, denn bei dem Vorhandensein einer Anämie gibt es keinen nachweisbaren statistischen Zusammenhang zwischen Vorliegen einer Anämie und dem Geschlecht.

Von einer Niereninsuffizienz wird in dieser Studie bei einer geringeren eGFR als 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> BSA ausgegangen. Sowohl die eGFR als auch die Niereninsuffizienz stehen statistisch signifikant mit dem weiblichen Geschlecht in Zusammenhang.

Tabelle 4: Ergebnisse für das laborchemisch ermittelte Hämoglobin und die eGFR zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung für das gesamte Patientenkollektiv und für die Untergruppen „Frauen“ und „Männer“.

	Alle Patienten	Frauen	Männer	p-Wert
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	
Hämoglobin [g/dL]	14,0 (1,2)	13,5 (1,0)	14,6 (1,2)	<b>&lt; 0,001</b>
eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> BSA]	73,3 (18,2)	70,1 (16,9)	76,8 (18,9)	<b>&lt; 0,001</b>

Die Angaben erfolgen als Mittelwert (MW) und Standardabweichungen (SD) sowie dem entsprechenden p-Wert zum Mittelwertvergleich zwischen den Untergruppen „Frauen“ und „Männer“. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

Tabelle 5: Ergebnisse der ermittelten Häufigkeiten für eine Anämie und eine Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung für das gesamte Patientenkollektiv und für die Untergruppen „Frauen“ und „Männer“.

	Alle Patienten	Frauen	Männer	p-Wert
	n (%)	n (%)	n (%)	
Anämie	117 (8,8)	52 (7,5)	65 (10,1)	0,10
Niereninsuffizienz	277 (20,7)	189 (27,3)	88 (13,7)	<b>&lt; 0,001</b>



Die Angaben erfolgen als absolute Häufigkeit (n) und relative Häufigkeit (%) sowie dem entsprechenden p-Wert zum Mittelwertvergleich zwischen den Untergruppen „Frauen“ und „Männer“. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

### 3.1.4 Echokardiographische Ergebnisse

Die folgende Tabelle Tabelle 6 zeigt die echographisch ermittelten Funktionsparameter auf. Dabei weisen Frauen im Vergleich zu Männern eine signifikant prozentual höhere EF auf. Allerdings sei hier auch wieder auf die klinische Relevanz hingewiesen, denn die Mittelwerte unterscheiden sich in absoluten Zahlen lediglich um 1,3 %. Insgesamt finden sich bei allen erhobenen Parametern signifikante Unterschiede bezogen auf die Geschlechter.

Tabelle 6: Ergebnisse der echographisch ermittelten Parameter zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung für das gesamte Patientenkollektiv und für die Untergruppen „Frauen“ und „Männer“.

	Alle Patienten	Frauen	Männer	p-Wert
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	
LVEF [%]	61,5 (6,4)	62,1 (6,4)	60,8 (6,2)	<b>&lt; 0,001</b>
Enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser [mm]	48,9 (5,6)	46,8 (5,4)	51,1 (5,0)	<b>&lt; 0,001</b>
Linksventrikuläres Volumen Index [ml/m <sup>2</sup> BSA]	48,8 (13,1)	45,6 (12,9)	52,2 (12,6)	<b>&lt; 0,001</b>
Interventrikuläre Septumdicke [mm]	12,2 (1,9)	11,7 (1,9)	12,8 (1,8)	<b>&lt; 0,001</b>
Hinterwanddicke [mm]	11,3 (1,7)	10,9 (1,6)	11,8 (1,6)	<b>&lt; 0,001</b>
Linker Vorhofvolumenindex [ml/m <sup>2</sup> BSA]	25,0 (9,0)	24,2 (8,3)	26,0 (9,6)	<b>0,003</b>
Linker Ventrikel Gewichtsindex [g/m <sup>2</sup> BSA]	85 (46,6)	68,9 (35)	102,3 (51,2)	<b>&lt; 0,001</b>
Mittlere E-Wellengeschwindigkeit [cm/s]	73,2 (19,6)	75,7 (20,0)	70,5 (18,8)	<b>&lt; 0,001</b>

	Alle Patienten	Frauen	Männer	p-Wert
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	
Mittlere A-Wellengeschwindigkeit [cm/s]	81,2 (19,5)	84,2 (20,5)	77,8 (17,8)	<b>&lt; 0,001</b>
Doppler e' (lateral+medial)/2 [cm/s]	7,0 (2,2)	6,8 (2,1)	7,3 (2,2)	<b>&lt; 0,001</b>
Doppler a' (lateral+medial)/2 [cm/s]	10,3 (2,4)	10,1 (2,4)	10,5 (2,3)	<b>0,001</b>
E/e'	11,2 (4,2)	11,9 (4,5)	10,4 (3,7)	<b>&lt; 0,001</b>

Die Angaben erfolgen als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) sowie dem entsprechenden p-Wert zum Mittelwertvergleich zwischen den Untergruppen „Frauen“ und „Männer“. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

### 3.1.5 Medikamenteneinnahme zur Basisuntersuchung

Nun folgt eine zur Basisuntersuchung erhobene Zusammenfassung der kardiovaskulären Medikation.

Signifikant häufiger nehmen Frauen blutdrucksenkende Medikamente mit diuretischer Komponente sowie Schleifendiuretika und kalziumsparende Diuretika ein.

Männer hingegen haben signifikant häufiger ACE-Hemmer verschrieben bekommen, und signifikant häufiger Antikoagulanzen. Letzteres ist mit einem signifikant häufiger erfassten Vorhofflimmern bei den männlichen Probanden zu erklären (vergleiche Tabelle 2).

Hervorzuheben ist außerdem, dass bei 89,1 % der Patienten ein Bluthochdruck in der medizinischen Vorgeschichte diagnostiziert wurde, aber nur 84,1 % mindestens ein blutdrucksenkendes Mittel erhalten.

Tabelle 7: Ergebnisse der Anamnese zur kardiovaskulären Medikation für das gesamte Patientenkollektiv und für die Untergruppen „Frauen“ und „Männer“.

	Alle Patienten n (%)	Frauen n (%)	Männer n (%)	p-Wert
Gesamtheit der blutdrucksenkenden Mittel	1.124 (84,1)	588 (84,8)	536 (83,2)	0,46
davon blutdrucksenkende Medikamente mit diuretischer Komponente	652 (48,8)	359 (51,8)	293 (45,5)	<b>0,02</b>
(1) Schleifendiuretikum	150 (11,2)	92 (13,3)	58 (9,0)	<b>0,02</b>
(2) Thiazide	552 (41,3)	302 (43,6)	250 (38,8)	0,09
(3) Kalziumsparende Diuretika	75 (5,6)	48 (6,9)	27 (4,2)	<b>0,03</b>
(4) Aldosteronrezeptor-Antagonisten	14 (1,0)	7 (1,0)	7 (1,1)	1,00
Andere Blutdrucksenkende Medikamente (gesamt)	1.084 (81,1)	564 (81,4)	520 (80,7)	0,87
a) ACE-Hemmer	584 (43,7)	284 (41,0)	300 (46,6)	<b>0,04</b>
b) Angiotensinrezeptor-Antagonisten	237 (17,7)	133 (19,2)	104 (16,1)	0,15
c) Betablocker	639 (47,8)	326 (47,0)	313 (48,6)	0,58
d) Calciumkanalblocker	281 (21,0)	141 (20,3)	140 (21,7)	0,55
Insulin	129 (9,6)	69 (10,0)	60 (9,3)	0,71
Orale Antidiabetika	211 (15,8)	105 (15,2)	106 (16,5)	0,55
Anti-Plättchentherapie	477 (35,7)	230 (33,2)	247 (38,4)	0,05
Antikoagulanzen	68 (5,1)	22 (3,2)	46 (7,1)	<b>0,001</b>
Statine	380 (28,4)	182 (26,3)	198 (30,7)	0,08

Die Angaben erfolgen in absoluter Häufigkeit (n) und in relativer Häufigkeit (%) sowie dem entsprechenden p-Wert zum Mittelwertvergleich zwischen den Gruppen „Frauen“ und „Männer“. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

### 3.1.6 Psychosoziale Angaben zur Basisuntersuchung

Nun folgen die Mittelwerte und Standardabweichungen der Scores des PHQ-D-Fragebogen, des SF-36-Fragebogens sowie des 6-Minuten-Gehstreckentest.

Im PHQ-D lässt sich im Mittel knapp eine milde depressive Symptomatik feststellen, wobei Frauen einen signifikant höheren Wert aufweisen und damit signifikant öfter depressiv sind.

Insgesamt zeigt sich, dass Frauen signifikant deutlichere Lebensqualitätseinschränkungen spüren als Männer: So zeigt sich bei Frauen ein signifikant schlechterer Wert für soziales Rollenempfinden und die emotionale Rollenfunktion. Sehr signifikant schlechter zeigen sich die Werte für die körperliche Rollenfunktion und das psychische Wohlbefinden. Weiterhin signifikant schlechter zeigen sich die körperliche Funktionsfähigkeit, der körperliche Schmerz, die Vitalität und der körperliche Summenscore, sowie signifikant schlechtere Ergebnisse beim 6-Minuten-Gehstreckentest.

Tabelle 8: Ergebnisse der Angaben zum PHQ-D, allen Qualitäten des SF-36 und dem Ergebnis des 6-Minuten-Gestreckentest zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung für das gesamte Patientenkollektiv und für die Untergruppen „Frauen“ und „Männer“.

	Alle Patienten MW (SD)	Frauen MW (SD)	Männer MW (SD)	p-Wert
Summenwert des PHQ-D	4,9 (4,1)	5,2 (4,1)	4,7 (4,2)	<b>0,04</b>
SF-36: Summenwert der körperlichen Funktionsfähigkeit	73 (24)	68 (26)	78 (21)	<b>&lt; 0,001</b>
SF-36: Summenwert der körperlichen Rollenfunktion	67 (41)	63 (42)	71 (39)	<b>0,001</b>
SF-36: Summenwert des körperlichen Schmerzes	69 (29)	66 (30)	72 (27)	<b>&lt; 0,001</b>
SF-36: Summenwert der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung	61 (18)	60 (18)	61 (18)	0,52
SF-36: Summenwert der Vitalität	59 (20)	56 (20)	61 (18)	<b>&lt; 0,001</b>

	Alle Patienten MW (SD)	Frauen MW (SD)	Männer MW (SD)	p-Wert
SF-36: Summenwert des sozialen Rollenempfinden	82 (21)	81 (22)	83 (20)	<b>0,03</b>
SF-36: Summenwert der emotionalen Rollenfunktion	76 (38)	73 (40)	79 (36)	<b>0,01</b>
SF-36: Summenwert des psychischen Wohlbefinden	71 (19)	69 (20)	73 (18)	<b>0,001</b>
SF-36: körperlicher Summenscore	45 (10)	44 (11)	47 (10)	<b>&lt; 0,001</b>
SF-36: psychischer Summenscore	50 (10)	49 (11)	51 (10)	0,06
6-Minuten-Gehstreckentest-Gehstreckendistanz (in m)	510 (110)	488 (107)	534 (109)	<b>&lt; 0,001</b>

Die Angaben erfolgen als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) sowie dem entsprechenden p-Wert zum Mittelwertvergleich zwischen den Untergruppen „Frauen“ und „Männer“. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

### 3.2 Analyse verschiedener potenzieller Einflussgrößen auf die Lebensqualität

Nachfolgend werden die potenziellen Einflussgrößen „Alter“, „weibliches Geschlecht“, „HI-Zeichen/Symptome“ und „diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv“ auf den PHQ-D, die Subqualitäten der Lebensqualität des Fragebogen SF-36 und den 6-Minuten-Gehstrecken-Test mittels ANCOVA überprüft. Da es einen starken Zusammenhang zwischen psychischen Befinden und dem Geschlecht gibt, überprüfen folgende Tabellen bei vorherig festgestellter Signifikanz auch die Interaktion des Geschlechtes mit der jeweiligen potenziellen Einflussgröße. Bei einem signifikanten  $p < 0,05$  wird von keiner Interaktion zwischen der potenziellen Einflussgröße und dem Geschlecht ausgegangen.

### 3.2.1 Potenzielle Einflussgrößen auf den PHQ-D

Der PHQ-D konnte insgesamt von 1.290 Patienten ausgewertet werden ( $n = 1.290$ ). Je älter der Patient, desto geringer ist seine Gesamtsumme für den PHQ-D, sprich desto weniger depressiv ist er. Ein signifikanter Zusammenhang besteht ebenfalls zwischen Herzinsuffizienzsymptomen und einer Erhöhung des PHQ-Ds um ein bis zwei Punkte. Allerdings zeigt die ANCOVA-Auswertung, dass es jeweils keine statistisch signifikante Assoziation zwischen den Gruppen „diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv“ und „Geschlecht“ sowie einem Effekt auf den Summenwert des PHQ-D gibt. Es konnte keine Interaktion zwischen den potenziellen Einflussgrößen und dem Geschlecht gezeigt werden, da p-Werte für eine Interaktion mit dem Geschlecht nicht signifikant sind. Da hier keine Interaktion festgestellt werden konnte, handelt es sich, wie bei allen weiteren Auswertungen ohne Interaktion, um ein additives Modell. Der gesamte Effekt kann durch die Summe der Einzelwerte ausgerechnet werden.

Tabelle 9: Potenzielle Einflussgrößen auf den Summenwert des PHQ-D

	Effekt auf den Summenwert des PHQ-D (95 %-KI)	p-Wert	p-Wert für eine Interaktion mit dem Geschlecht
Alter (pro 10 Jahre)	-1 (-1 bis 0)	< <b>0,001</b>	-
Weibliches Geschlecht	0 (0 bis 1)	0,23	-
HI-Zeichen / Symptome	+2 (+1 bis +2)	< <b>0,001</b>	0,60
diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv	0 (-1 bis 0)	0,57	0,77

Getestet wurden die Einflussgrößen „Alter pro 10 Jahre“, „weibliches Geschlecht“, „HI-Zeichen/Symptome“ sowie „diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv“. Der erste p-Wert drückt die Signifikanz der Einflussgrößen aus. Weiterhin ist der p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht angegeben. Signifikante Werte sind fett gedruckt.

### 3.2.2 Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36

Die Qualität „körperliche Funktionsfähigkeit“ konnte von 1.315 Patienten erfasst werden. Zunächst zeigen alle potenziellen Einflussgrößen eine statistisch signifikante Assoziation zur Qualität der „körperlichen Funktionsfähigkeit“ des SF-36 Fragebogens. Bei der Varianzanalyse bezogen auf das Geschlecht ergab sich ein nahezu signifikanter statistischer Wert von  $p = 0,05$ . Daraus folgernd kann festgestellt werden, dass eine Interaktion des Geschlechts vorliegt. Bei diesem Modell mit Interaktion kann, wie bei allen weiteren Modellen, in denen Interaktionen vorliegen, der Effekt nicht mehr additiv ausgerechnet werden, aufgrund der Interaktion mit dem Geschlecht. Der Interaktionseffekt zeigte sich jedoch in der gemeinsamen Differenz von fünf bei den Gruppen „Patientinnen OHNE HI-Zeichen/Symptome“ und „Patientinnen MIT HI-Zeichen/Symptomen“ sowie „Männer“ und „Frauen“.

Tabelle 10: Potenzielle Einflussgrößen auf den Summenwert der Qualität „körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36

	Effekt auf den Summenwert „körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36 (95 %-KI)	p-Wert	p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht
Alter (pro 10 Jahre)	-4 (-6 bis -3)	< <b>0,001</b>	
Weibliches Geschlecht			
1.Patientinnen OHNE HI-Zeichen/Symptome	-4 (-7 bis 0)	<b>0,03</b>	
2.Patientinnen MIT HI-Zeichen/Symptomen	-9 (-12 bis -5)	< <b>0,001</b>	
HI-Zeichen/Symptome			<b>0,05</b>
1.Männer	-14 (-14 bis -10)	< <b>0,001</b>	
2. Frauen	-19 (-22 bis -15)	< <b>0,001</b>	
HFpEF Diagnostik gemäß Empfehlungen der ESC 2007 positiv	-7 (-10 bis -4)	< <b>0,001</b>	0,55

Getestet wurden die Einflussgrößen „Alter pro 10 Jahre“, „weibliches Geschlecht“, „HI-Zeichen/Symptome“ sowie „diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv“. Der erste p-

Wert drückt die Signifikanz der Einflussgrößen aus. Weiterhin ist der p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht angegeben. Da eine statistische Interaktion bezüglich des Geschlechts mit der Einflussgröße HI-Zeichen/Symptomen vorliegt, erfolgte eine Aufschlüsselung der Einflussgrößen „weibliches Geschlecht“ in „Patientinnen OHNE HI-Zeichen/Symptome“ und „Patientinnen MIT HI-Zeichen/Symptomen“ sowie die weitere Untersuchung von „HI-Zeichen/Symptome“ in „Männer“ und „Frauen“. Signifikante Werte sind fett gedruckt.

Aufgrund der errechneten signifikanten potenziellen Einflussgrößen „weibliches Geschlecht“ sowie „HI-Zeichen/Symptome“ und „positiver HFpEF Diagnostik gemäß Empfehlungen der ESC von 2007“ erfolgte eine graphische Darstellung in Form von Fehlerbalkendiagrammen. Dies dient dazu, unterschiedliche Effekte zwischen den Gruppen zu verdeutlichen. Die Länge der Balken gibt dabei das Konfidenzintervall von 95 % an und zeigt somit die Unsicherheit der Schätzungen. Weiterhin bieten Fehlerbalkendiagramme die Möglichkeit, Interaktionseffekte darzustellen. Nachfolgend zeigt ein Fehlerbalkendiagramm den Einfluss von „HI-Zeichen/Symptome“ auf die „körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36 bei Probanden, die „HFpEF negativ gemäß den Empfehlungen der ESC“ diagnostiziert wurden im Vergleich zu solchen die „HFpEF positiv“ diagnostiziert wurden. Graphisch wird der Mittelwert und das zu der jeweiligen Gruppe gehörende Konfidenzintervall aufgeführt. Der graphisch dargestellte Interaktionseffekt zeigt, dass sich Frauen sowohl mit als auch ohne Symptome sowie negativ und positiv gemäß der HFpEF Diagnostik gemäß den Empfehlungen des ESC 2007 sich bezogen auf den Summenwert der Qualität „körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36 immer schlechter fühlen als männliche Patienten aus der vergleichbaren Gruppe. Weiterhin sei darauf hingewiesen, dass bei Patienten, die gemäß den Empfehlungen der ESC 2007 positiv sind, ein deutlich längeres Konfidenzintervall zu verzeichnen ist und somit eine größere Variation innerhalb diesen Patientengruppen vorliegt.



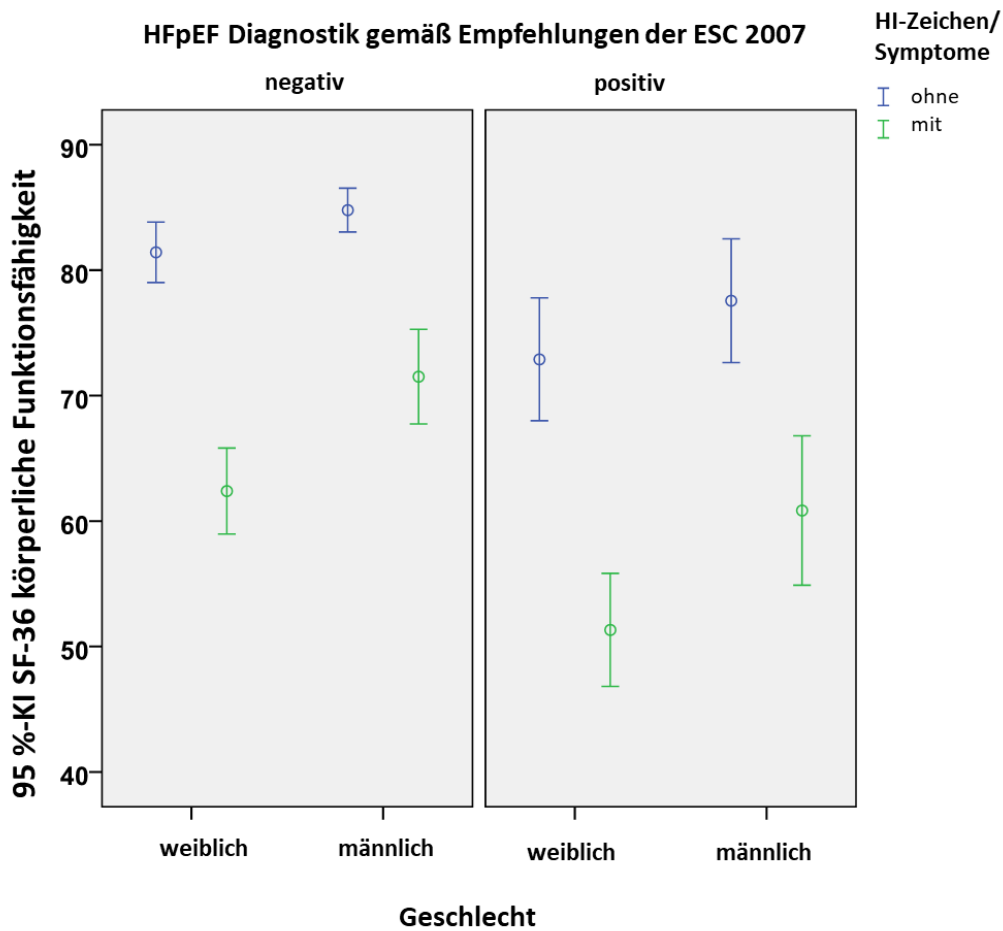


Abbildung 2: Die potenziellen Einflussgrößen HI-Zeichen/Symptome auf die Qualität der „körperlichen Funktionsfähigkeit“ des SF-36 Fragebogens

Probanden, die HI-Zeichen/Symptome aufweisen, sind grün dargestellt. Probanden ohne Zeichen/Symptome sind blau dargestellt. Die Abszisse zeigt das Geschlecht. Die Ordinate zeigt den Punktwert für die Qualität „körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36 mit 95 %-Konfidenzintervall. Im linken Abschnitt wird der Einfluss einer negativen HFpEF-Diagnostik gemäß den Empfehlungen der ESC von 2007 dargestellt und im rechten Abschnitt dementsprechend eine positive HFpEF-Diagnostik gemäß den Empfehlungen der ESC von 2007. Es liegen keine Überschneidungen der Fehlerbalkendiagramme bei den vergleichbaren Gruppen vor.

Das folgende Fehlerbalkendiagramm stellt die Assoziation des Geschlechts zur „körperlichen Funktionsfähigkeit“ des SF-36 bei Probanden, die HI-Zeichen/Symptome aufweisen im Vergleich zu denen, die keine HI-Zeichen/Symptome aufweisen dar. Hier fühlen sich ebenfalls alle weiblichen Probanden in den jeweiligen Vergleichsgruppen schlechter als die männlichen Probanden.

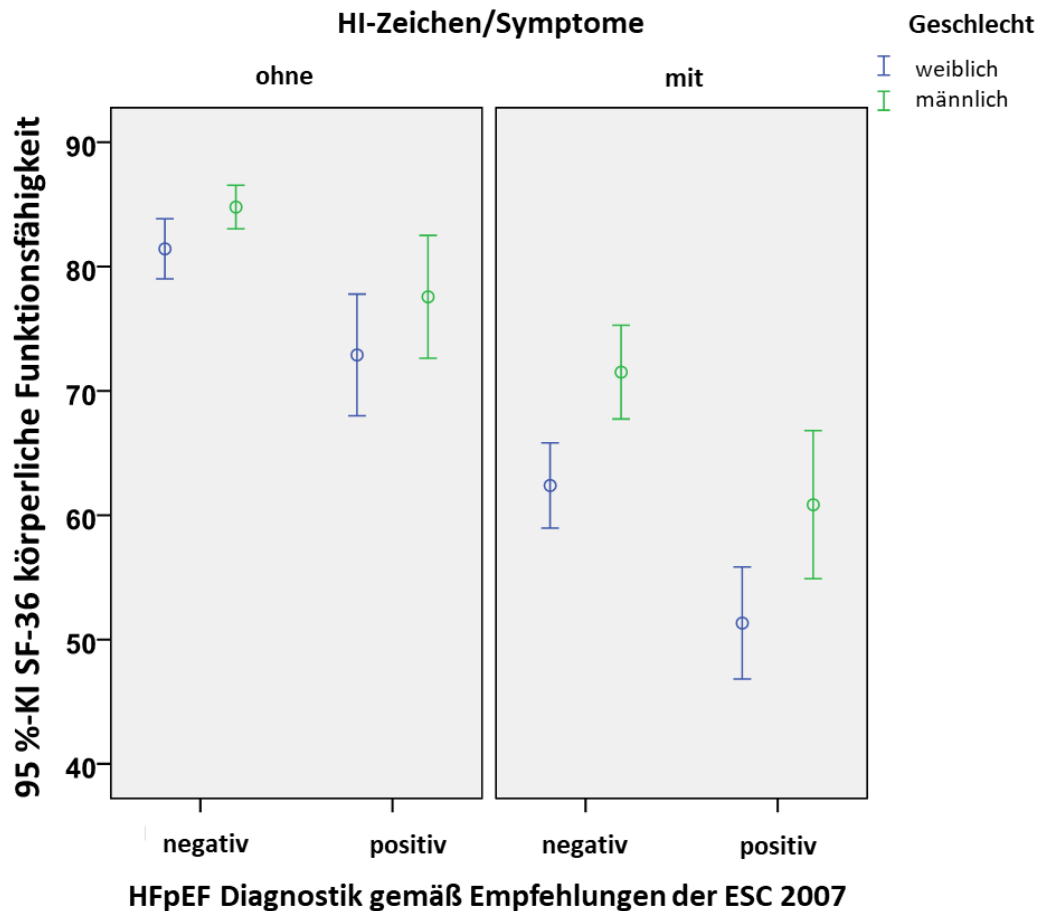


Abbildung 3: Die potenzielle Einflussgröße Geschlecht auf die Qualität der „körperlichen Funktionsfähigkeit“ des SF-36 Fragebogens

Weibliche Probanden sind blau dargestellt. Männliche Probanden sind grün dargestellt. Die Abszisse zeigt die Einteilung in negative oder positive HFpEF Diagnostik gemäß den Empfehlungen des ESC 2007. Die Ordinate zeigt den Punktwert für die Qualität „körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36 mit 95 %-Konfidenzintervall. Im linken Abschnitt wird der Einfluss fehlender HI-Zeichen/Symptomen dargestellt und im rechten Abschnitt dementsprechend vorliegende HI-Zeichen/Symptome. Es liegen keine Überschneidungen der Fehlerbalkendiagramme bei den vergleichbaren Gruppen vor.

### 3.2.3 Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „körperliche Rollenfunktion“ des SF-36

Die Angaben von 1.196 Patienten können bezüglich der „körperlichen Rollenfunktion“ ausgewertet werden. Bezüglich der Effekte auf die Qualität des SF-36-Fragebogen ergeben sich signifikante Assoziation zwischen der Qualität „körperlicher Rollenfunktion“ und dem Alter, HI-Zeichen/Symptomen und positive HFpEF-Diagnostik gemäß den Empfehlungen der ESC von 2007 positiv. Allerdings konnte keine Interaktion zwischen dem Geschlecht und den

anderen Einflussgrößen festgestellt werden, da der p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht nicht signifikant ist.

Tabelle 11: Potenzielle Einflussgrößen auf den Summenwert der Qualität „körperliche Rollenfunktion“ des SF-36

	Effekt auf den Summenwert „körperliche Rollen- funktion“ des SF-36 (95 %-KI)	p-Wert	p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht
Alter (pro 10 Jahre)	-5 (-7 bis -2)	<b>0,002</b>	
Weibliches Geschlecht	-3 (-7 bis +2)	0,2	
HI-Zeichen /Symptome	-21 (-25 bis -16)	<b>&lt; 0,001</b>	0,31
diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC (2007) positiv	-7 (-13 bis -2)	<b>0,007</b>	0,75

Getestet wurden die potenziellen Einflussgrößen „Alter pro 10 Jahre“, „weibliches Geschlecht“, „HI-Zeichen/Symptome“ sowie „diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv“. Der erste p-Wert drückt die Signifikanz der potenziellen Einflussgrößen aus. Weiterhin ist der p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht angegeben. Signifikante Werte sind fett gedruckt.

### 3.2.4 Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „körperlichen Schmerz“ des SF-36

Für die Qualität „körperlicher Schmerz“ des SF-36 konnten die Angaben von 1.311 Patienten verwendet werden. Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss von dem Faktor „weibliches Geschlecht“ sowie „HI-Zeichen/Symptome“ auf die Qualität „körperlicher Schmerz“. Allerdings kann durch die Varianzanalyse gezeigt werden, dass sowohl für die potenzielle Einflussgröße „HI-Zeichen/Symptome“ und „HFpEF positiv gemäß den diagnostischen Empfehlungen der ESC“ keine Interaktion mit der Einflussgröße des Geschlechtes aufweisen.

Tabelle 12: Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „körperlicher Schmerz“ des SF-36

	Effekt auf den Summenwert „körperlicher Schmerz“ des SF-36 (95 %-KI)	p-Wert	p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht
Alter (pro 10 Jahre)	-1 (-3 bis +1)	0,40	
Weibliches Geschlecht	-4 (-7 bis 0)	<b>0,03</b>	
HI-Zeichen/Symptome	-12 (-15 bis -9)	<b>&lt; 0,001</b>	0,10
diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC (2007) positiv	-1 (-4 bis +3)	0,67	0,76

Getestet wurden die potenziellen Einflussgrößen „Alter pro 10 Jahre“, „weibliches Geschlecht“, „HI-Zeichen/Symptome“ sowie „diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv“. Der erste p-Wert drückt die Signifikanz der potenziellen Einflussgrößen aus. Weiterhin ist der p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht angegeben. Signifikante Werte sind fett gedruckt.

### 3.2.5 Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36

In die Tabelle fließen Angaben von 1.279 Patienten ein. Die potenziellen Einflussgrößen „Patientinnen OHNE HI-Zeichen/Symptome“ sowie „HI-Zeichen/Symptome Männer“ und „HI-Zeichen/Symptome Frauen“ zeigten signifikante Werte bezüglich des Effektes auf die Qualität „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36. Bei der Varianzanalyse bezogen auf die Interaktion des Einflussfaktors „Geschlecht“ mit HI-Zeichen/Symptome ergab sich ein signifikanter Wert von  $p = 0,01$ . Daraus folgend lässt sich feststellen, dass eine Interaktion des Geschlechtes vorliegt. Es handelt sich somit um ein Modell, wo die jeweiligen Effekte nicht additiv berechnet werden könnten. Der Interaktionseffekt zeigte sich in der gemeinsamen Differenz von fünf bei den Gruppen „Patientinnen OHNE HI-Zeichen/Symptomen“ und „Patientinnen MIT HI-Zeichen/Symptomen“ sowie „Männer“ und „Frauen“.

Tabelle 13: Potenzielle Einflussgrößen auf den Summenwert der Qualität „allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36

	Effekt auf den Summenwert „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36 (95%-KI)	p-Wert	p-Wert für Interaktion mit dem Geschlecht
Alter (pro 10 Jahre)	+1 (-1 bis +2)	0,24	
Weibliches Geschlecht			
+Patientinnen OHNE HI-Zeichen/ Symptomen	+3 (+1 bis +6)	<b>0,02</b>	
+Patientinnen MIT HI- Zeichen/Symptomen	-2 (-5 bis +1)	0,19	
HI-Zeichen/Symptome			<b>0,01</b>
+Männer	-7 (-10 bis -4)	<b>&lt; 0,001</b>	
+Frauen	-12 (-14 bis -9)	<b>&lt; 0,001</b>	
diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC (2007) positiv	-1 (-3 bis +2)	0,58	0,79

Getestet wurden die Einflussgrößen „Alter pro 10 Jahre“, „weibliches Geschlecht“, „HI-Zeichen/Symptome“ sowie „diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv“. Der erste p-Wert drückt die Signifikanz der Einflussgrößen aus. Weiterhin ist der p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht angegeben. Da eine statistische Interaktion bezüglich des Geschlechts mit der Einflussgröße HI-Zeichen/Symptomen vorliegt, erfolgte eine Aufschlüsselung der Einflussgrößen „weibliches Geschlecht“ in „Patientinnen OHNE HI-Zeichen/Symptome“ und „Patientinnen MIT HI-Zeichen/Symptomen“ sowie die weitere Untersuchung von „HI-Zeichen/Symptome“ in „Männer“ und „Frauen“. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

Aufgrund der errechneten signifikanten Einflussgrößen „weibliches Geschlecht“ sowie „HI-Zeichen/Symptome“ erfolgt eine graphische Darstellung in Form von Fehlerbalkendiagrammen. Nachfolgend zeigt ein Fehlerbalkendiagramm den Einfluss von HI-Zeichen/Symptome auf die „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36 bei Probanden, die HFpEF negativ gemäß den Empfehlungen der ESC diagnostiziert wurden im Vergleich zu solchen die HFpEF positiv diagnostiziert wurden. Graphisch wird der Mittelwert und das zu der jeweiligen Gruppe gehörende Konfidenzintervall aufgeführt. Die Graphik zeigt, dass Frauen, die keine HI-Zeichen/Symptome aufweisen sich tendenziell etwas besser fühlen als

vergleichsbare männliche Probanden, wohin Frauen mit HI-Zeichen/Symptomen sich eher schlechter bezogen auf den Summenwert der Qualität „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36 fühlen als männliche Patienten aus der vergleichbaren Gruppe. Bei nahezu allen Gruppen zeigen sich sehr große Konfidenzintervalle, die auf eine große Variabilität innerhalb der Gruppe hinweisen.

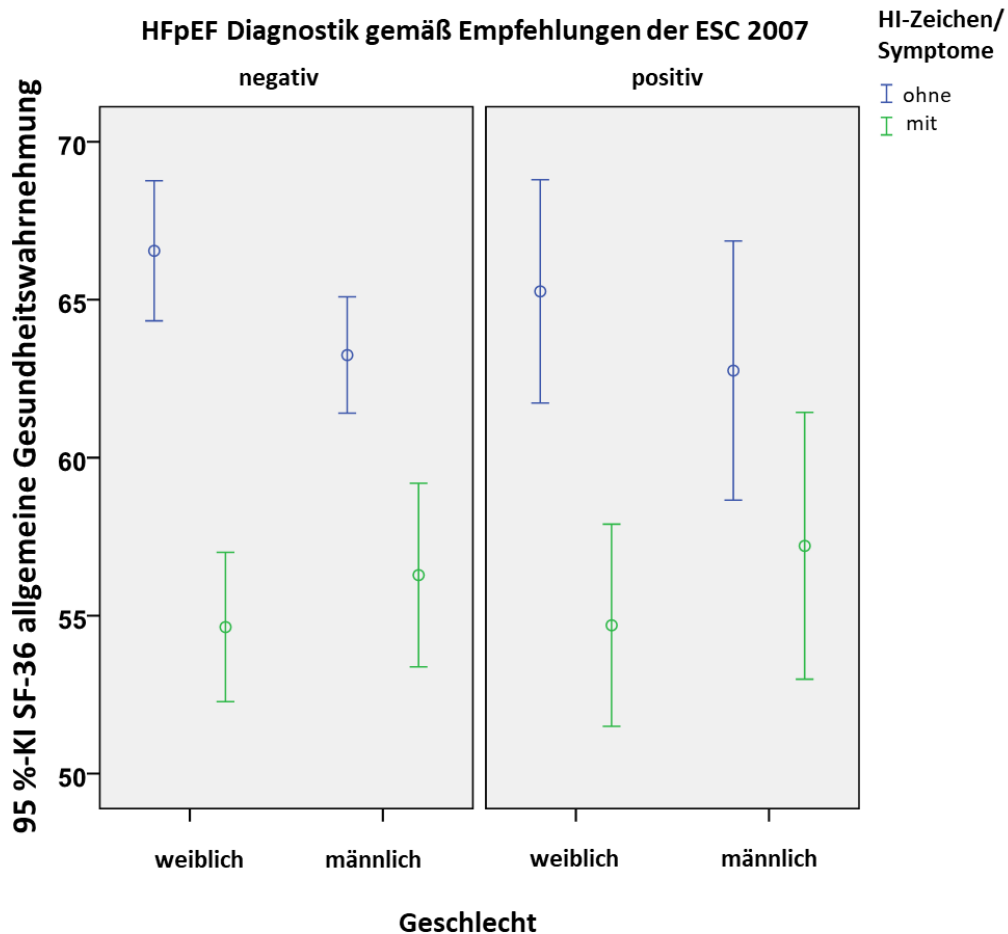


Abbildung 4: Die potenzielle Einflussgröße HI-Zeichen/Symptome auf die Qualität der „allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36 Fragebogens

Probanden die HI-Zeichen/Symptome aufweisen sind grün dargestellt. Probanden ohne Zeichen/Symptome sind blau dargestellt. Die Abszisse zeigt das Geschlecht. Die Ordinate zeigt den Punktwert für die Qualität „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36 mit 95 %-Konfidenzintervall. Im linken Abschnitt wird der Einfluss einer negativen HFpEF-Diagnostik gemäß den Empfehlungen der ESC von 2007 dargestellt und im rechten Abschnitt dementsprechend eine positive HFpEF-Diagnostik gemäß den Empfehlungen der ESC von 2007.

Es folgt ein weiteres Fehlerbalkendiagramm, welches den Einfluss des Geschlechts auf die „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36 bei Probanden, die HI-Zeichen/Symptome aufweisen im Vergleich zu denen, die keine HI-Zeichen/Symptome aufweisen. Hier zeigte sich

ebenfalls der bereits oben aufgeführte Effekt, dass weibliche Probanden ohne Symptome sich besser fühlen als männliche Probanden, jedoch Frauen mit Symptomen eine schlechte Einschätzung der „Allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“ angeben als vergleichbare Männer.

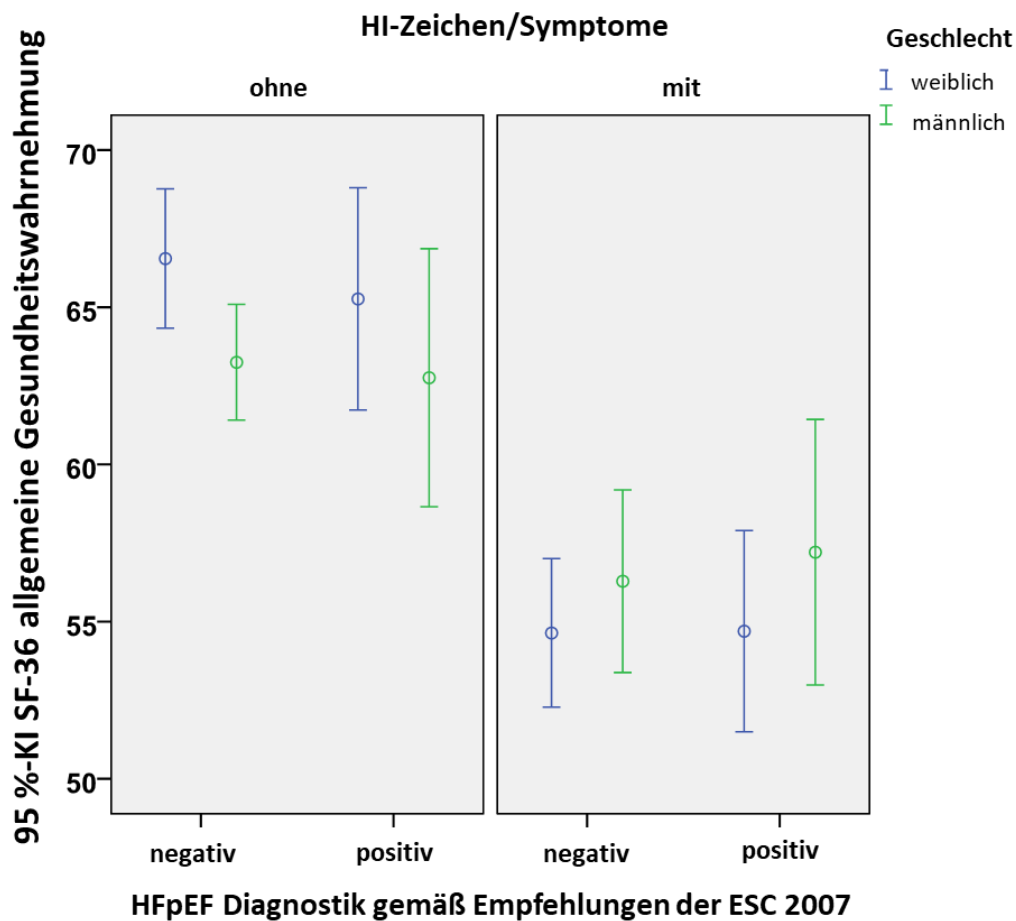


Abbildung 5: Die potenzielle Einflussgröße Geschlecht auf die Qualität der „allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36 Fragebogens

Weibliche Probanden sind blau dargestellt. Männliche Probanden sind grün dargestellt. Die Abszisse zeigt die Einteilung in negative oder positive HFpEF Diagnostik gemäß den Empfehlungen des ESC 2007. Die Ordinate zeigt den Punktwert für die Qualität „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36 mit 95 %-Konfidenzintervall. Im linken Abschnitt wird der Einfluss fehlender HI-Zeichen/Symptome dargestellt und im rechten Abschnitt dementsprechend vorliegende HI-Zeichen/Symptome.

### 3.2.6 Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „Vitalität“ des SF-36

In diese Tabelle fließen die Daten von 1.281 Patienten ein. Zunächst ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter, dem Geschlecht, positive HFpEF-Diagnostik gemäß den Empfehlungen der ESC von 2007 und den HI-Zeichen und Symptomen bezogen auf die Einschätzung der „Vitalität“ des SF-36 zu erkennen. Es konnte keine Interaktion zwischen dem Geschlecht und den anderen Einflussgrößen festgestellt werden, sodass es sich um ein additives Modell handelt.

Tabelle 14: Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „Vitalität“ des SF-36

	Effekt auf den Summenwert „Vita- lität“ des SF-36 (95 %-KI)	p-Wert	p-Wert für die Interaktion des Geschlechtes
Alter (pro 10 Jahre)	+2 (0 bis +3)	<b>0,009</b>	
Weibliches Geschlecht	-3 (-5 bis -1)	<b>0,001</b>	
HI-Zeichen/ Symptome	-11 (-13 bis -9)	<b>&lt; 0,001</b>	0,19
diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC (2007) positiv	-3 (-5 bis -1)	<b>0,02</b>	0,96

Getestet wurden die potenziellen Einflussgrößen „Alter pro 10 Jahre“, „weibliches Geschlecht“, „HI-Zeichen und Symptome“ sowie „diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv“. Der erste p-Wert drückt die Signifikanz der potenziellen Einflussgrößen aus. Weiterhin ist der p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht angegeben. Signifikante Werte sind fett gedruckt.

### 3.2.7 Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „soziales Rollenempfinden“ des SF-36

Insgesamt konnten 1.317 Patientenangaben ausgewertet werden. Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss des Alters auf das „soziale Rollenempfinden“, welches sich pro zehn Jahre signifikant verbessert. Bei der Varianzanalyse bezogen auf das Geschlecht ergab sich ein nahezu signifikanter p-Wert. Daraus folgernd lässt sich feststellen, dass ein Modell mit einer Interaktion vorliegt. Der Interaktionseffekt zeigte sich jedoch in der gemeinsamen Differenz von fünf bei



den Gruppen „Patientinnen OHNE HI-Zeichen/Symptomen“ und „Patientinnen MIT HI-Zeichen/Symptomen“ sowie „Männer“ und „Frauen“.

Tabelle 15: Potenzielle Einflussgrößen auf den Summenwert der Qualität „soziales Rollenempfinden“ des SF-36

	Effekt auf den Summenwert „soziales Rollenempfinden“ des SF-36 (95 %-KI)	p-Wert	p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht
Alter (pro 10 Jahre)	+2 (+1 bis +4)	<b>0,006</b>	
Weibliches Geschlecht			
+OHNE HI- Zeichen/Symptome	+1 (-3 bis +4)	0,73	
+MIT HI- Zeichen/Symptomen	-4 (-8 bis -1)	<b>0,02</b>	
HI- Zeichen/Symptome			<b>0,04</b>
+Männer	-4 (-8 bis -1)	<b>0,02</b>	
+Frauen	-9 (-12 bis -6)	<b>&lt; 0,001</b>	
diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC (2007) positiv	-2 (-4 bis +1)	0,27	0,49

Getestet wurden die Einflussgrößen „Alter pro 10 Jahre“, „weibliches Geschlecht“, „HI-Zeichen und Symptome“ sowie „diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv“. Der erste p-Wert drückt die Signifikanz der Einflussgrößen aus. Weiterhin ist der p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht angegeben. Da eine statistische Interaktion bezüglich des Geschlechts mit der Einflussgröße „HI-Zeichen/Symptomen“ vorliegt, erfolgte eine Aufschlüsselung der Einflussgrößen „Weibliches Geschlecht“ in „Patientinnen OHNE HI-Zeichen/Symptome“ und „Patientinnen MIT HI-Zeichen/Symptomen“ sowie die weitere Untersuchung von „HI-Zeichen/Symptome“ in „Männer“ und „Frauen“. Signifikante Werte sind fett gedruckt.

Aufgrund der vorliegenden Interaktion erfolgt eine graphische Darstellung in Form von Fehlerbalkendiagrammen. Nachfolgend zeigt ein Fehlerbalkendiagramm den Einfluss von HI-

Zeichen/Symptome auf das „soziale Rollenempfinden“ des SF-36 bei Probanden, die HFpEF negativ gemäß den Empfehlungen der ESC diagnostiziert wurden im Vergleich zu solchen die HFpEF positiv diagnostiziert wurden. Graphisch wird der Mittelwert und das zu der jeweiligen Gruppe gehörende Konfidenzintervall aufgeführt.

Das folgende Fehlerbalkendiagramm zeigt, dass weibliche Probanden mit HI-Zeichen/Symptomen sich bezogen auf das „soziale Rollenempfinden“ schlechter einschätzen als vergleichbare Männer, wohingegen es diesen Unterschied zwischen weiblichen Patienten ohne HI-Zeichen/Symptomen und entsprechenden Männern nicht gibt. Bei Teilnehmern, die positiv entsprechend der HFpEF Diagnostik gemäß ESC 2007 sind liegt ein großes Konfidenzintervall vor, was auf eine große Variabilität innerhalb der entsprechenden Gruppen hinweist.

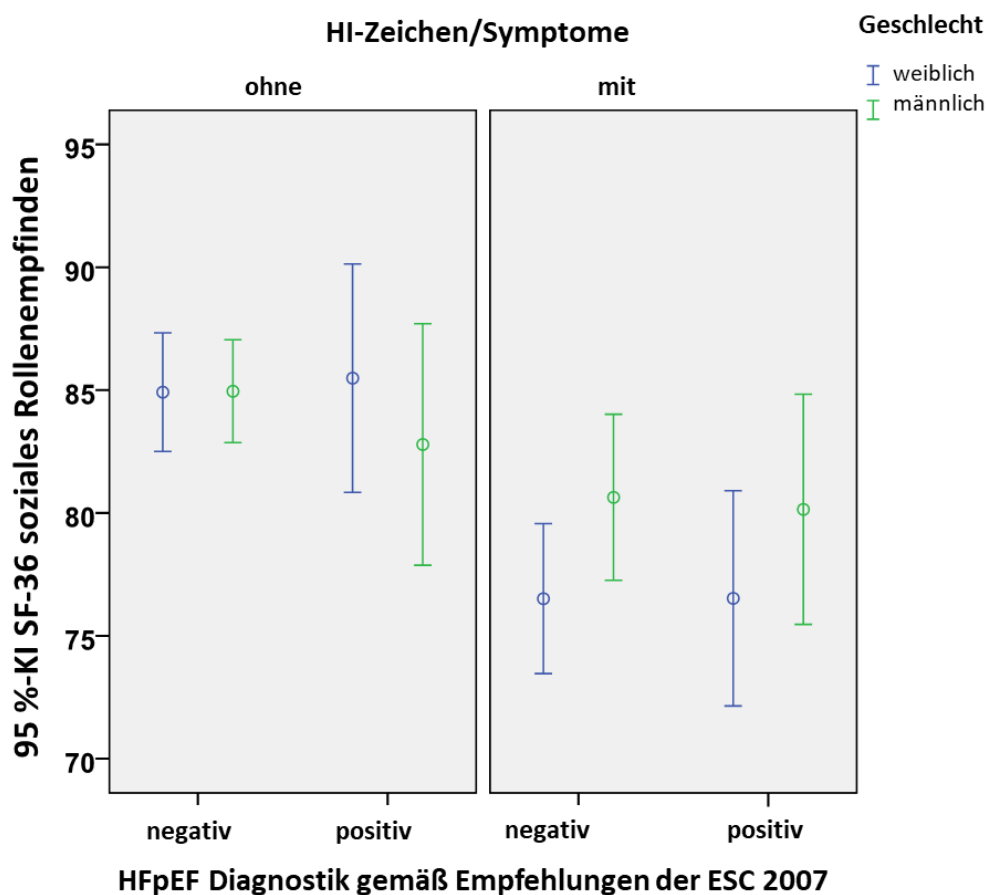


Abbildung 6: Die potenzielle Einflussgröße Geschlecht auf die Qualität des „sozialen Rollenempfindens“ des SF-36 Fragebogens

Weibliche Probanden sind blau dargestellt. Männliche Probanden sind grün dargestellt. Die Abszisse zeigt die Einteilung in negative oder positive HFpEF Diagnostik gemäß den Empfehlungen des ESC 2007. Die Ordinate zeigt den Punktwert für die Qualität „soziales Rollenempfinden“ des SF-36 mit

95 %-Konfidenzintervall. Im linken Abschnitt wird der Einfluss fehlender HI-Zeichen/Symptome dargestellt und im rechten Abschnitt dementsprechend vorliegende HI-Zeichen/Symptome. Es liegen Mittelwertsüberschneidungen in der Gruppe der männlichen Patienten, die gemäß den Empfehlungen der ESC HFpEF-positiv diagnostiziert wurden.

Nachfolgendes Fehlerbalkenogramm stellt den Einfluss des Geschlechts auf das „soziale Rollenempfinden“ des SF-36 bei Probanden, die HI-Zeichen/Symptome aufweisen im Vergleich zu denen dar, die keine HI-Zeichen/Symptome aufweisen.

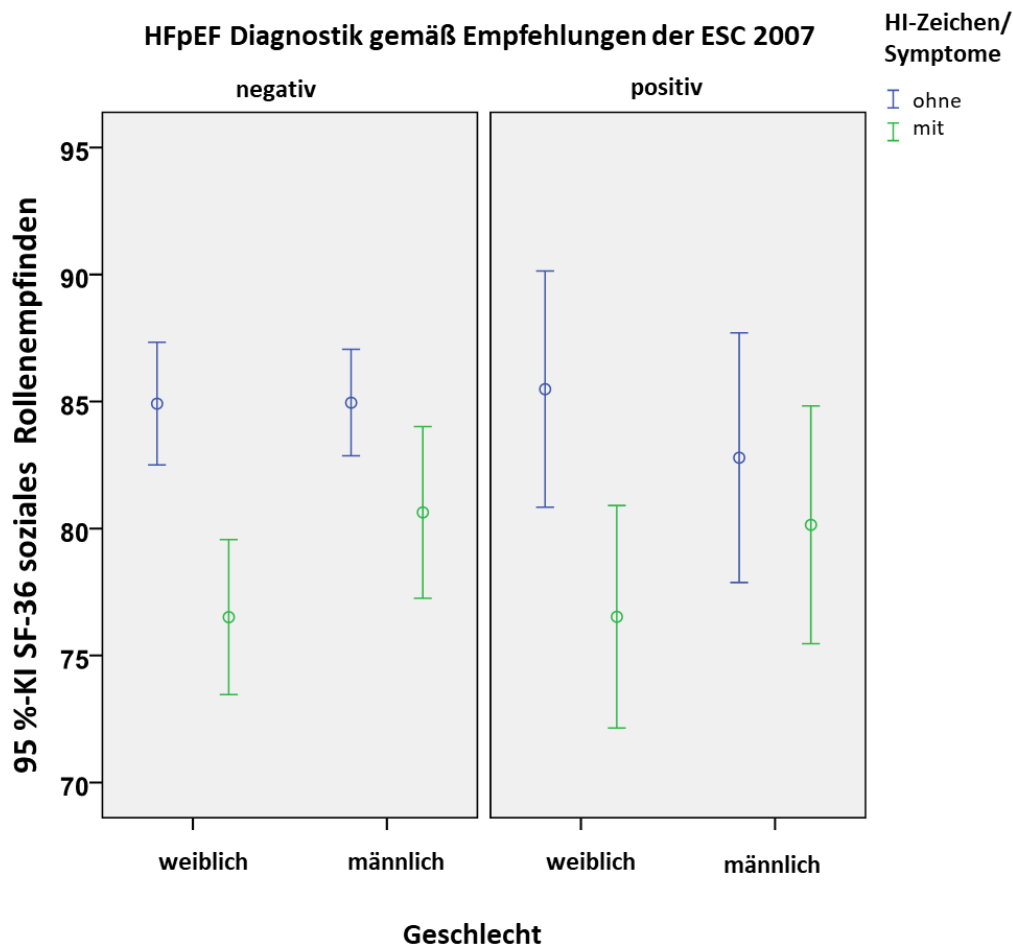


Abbildung 7: Die potenzielle Einflussgröße HI-Zeichen/Symptome auf die Qualität des „sozialen Rollenempfinden“ des SF-36 Fragebogens

Probanden, die HI-Zeichen/Symptome aufweisen sind grün dargestellt. Probanden ohne Zeichen/Symptome sind blau dargestellt. Die Abszisse zeigt das Geschlecht. Die Ordinate zeigt den Punktwert für die Qualität „soziales Rollenempfinden“ des SF-36 mit 95 %-Konfidenzintervall. Im linken Abschnitt wird der Einfluss einer negativen HFpEF-Diagnostik gemäß den Empfehlungen der ESC von 2007 dargestellt und im rechten Abschnitt dementsprechend eine positive HFpEF-Diagnostik gemäß den Empfehlungen der ESC von 2007.

### 3.2.8 Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „emotionale Rollenfunktion“ des SF-36

Für diese Tabelle wurden die Angaben von 1.176 Patienten genutzt. Sowohl HI-Zeichen/Symptome wie auch ein Erfüllen der diagnostischen Empfehlungen zur HFpEF der ESC 2007 führen zu einem signifikanten Einfluss auf den Score für das emotionale Rollenempfinden. Eine Interaktion zwischen den Einflussgrößen „Geschlecht“ sowie „HI-Zeichen/Symptomen“ und „diagnostischen Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv“ liegt nicht vor.

Tabelle 16: Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „emotionales Rollenempfinden“ des SF-36

	Effekt auf den Summenwert „emotionales Rollenempfinden“ des SF-36 (95 %-KI)	p-Wert	p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht
Alter (pro 10 Jahre)	+1 (-2 bis +4)	0,44	
Weibliches Geschlecht	-3 (-7 bis +1)	0,19	
HI-Zeichen/ Symptome	-11 (-16 bis -7)	<b>&lt; 0,001</b>	0,83
diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC (2007) positiv	-9 (-14 bis -3)	<b>0,001</b>	0,34

Getestet wurden die potenziellen Einflussgrößen „Alter pro 10 Jahre“, „weibliches Geschlecht“, „HI-Zeichen/Symptome“ sowie „diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv“. Der erste p-Wert drückt die Signifikanz der potenziellen Einflussgrößen aus. Weiterhin ist der p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht angegeben. Signifikante Werte sind fett gedruckt.

### 3.2.9 Potenzielle Einflussgrößen auf die Qualität „psychisches Wohlbefinden“ des SF-36

Für diese Tabelle wurden Daten von insgesamt 1.270 Patienten ausgewertet. Eine Assoziation konnte zwischen dem „Alter“ und dem psychischen Wohlbefinden dargestellt werden.

„Weibliches Geschlecht“ und „HI-Zeichen/Symptome“ weisen ebenfalls eine Assoziation mit dem Score auf. Die Varianzanalyse zeigt, dass keine Interaktion mit dem Geschlecht vorliegt.

Tabelle 17: Potenzielle Einflussgrößen auf den Summenwert der Qualität „psychisches Wohlbefinden“ des SF-36

	Effekt auf den Summenwert „psychisches Wohlbefinden“ des SF-36 (95 %-KI)	p-Wert	p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht
Alter (pro 10 Jahre)	+3 (+2 bis +5)	<b>&lt; 0,001</b>	
Weibliches Geschlecht	-3 (-5 bis -1)	<b>0,005</b>	
HI- Zeichen/Symptome	-6 (-8 bis -4)	<b>&lt; 0,001</b>	0,59
diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC (2007) positiv	0 (-3 bis +2)	0,70	0,57

Getestet wurden die potenziellen Einflussgrößen „Alter pro 10 Jahre“, „weibliches Geschlecht“, „HI-Zeichen/Symptome“ sowie „diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv“. Der erste p-Wert drückt die Signifikanz der potenziellen Einflussgrößen aus. Weiterhin ist der p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht angegeben. Signifikante Werte sind fett gedruckt.

### 3.2.10 Potenzielle Einflussgrößen auf den „körperlichen Summenscore“ des SF-36

Für diese Auswertung konnten insgesamt 1.103 Patientenangaben genutzt werden. Wiederum zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Punktzahl des „körperlichen Summenscores“. Die Varianzanalyse für die Gruppen „Geschlecht“ und „HI-Zeichen/Symptome“ zeigt, dass eine Interaktion zwischen diesen Gruppen vorliegt. Somit zeigen sich weiterhin signifikante Zusammenhänge zwischen dem körperlichen Summenscore sowie „Frauen mit HI-Zeichen/Symptomen“ und Frauen und Männer mit HI-Zeichen/Symptomen. Auch Paulus positiv zeigte eine Assoziation zu einem niedrigen „psychischen Summenscore“ dieser belegt jedoch mit einem p-Wert von 0,75 bei der Varianzanalyse, dass keine Interaktion mit der Gruppe „Geschlecht“ besteht.

Tabelle 18: Potenzielle Einflussgrößen auf den Summenwert des „körperlichen Summenscores“ des SF-36

	Effekt auf den Summenwert des „körperlichen Summenscores“ des SF-36 (95 %-KI)	p-Wert	p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht
Alter (pro 10 Jahre)	-2 (-2 bis -1)	<b>&lt; 0,001</b>	
Weibliches Geschlecht			
+OHNE HI- Zeichen/ Symptome	0 (-2 bis +1)	0,84	
+MIT HI- Zeichen/Symptome	-3 (-4 bis -1)	<b>0,003</b>	
HI- Zeichen/Symptome			<b>0,04</b>
+Männer	-5 (-7 bis -4)	<b>&lt; 0,001</b>	
+Frauen	-8 (-10 bis -6)	<b>&lt; 0,001</b>	
diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC (2007) positiv	-1 (-3 bis 0)	<b>0,04</b>	0,75

Getestet wurden die potenziellen Einflussgrößen „Alter pro 10 Jahre“, „weibliches Geschlecht“, „HI-Zeichen/Symptome“ sowie „diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv“. Der erste p-Wert drückt die Signifikanz der potenziellen Einflussgrößen aus. Weiterhin ist der p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht angegeben. Da eine statistische Interaktion bezüglich des Geschlechts mit der potenziellen Einflussgröße „HI-Zeichen/Symptomen“ vorliegt, erfolgte eine Aufschlüsselung der potenziellen Einflussgrößen „Weibliches Geschlecht“ in „Patientinnen OHNE HI-Zeichen/Symptome“ und „Patientinnen MIT HI-Zeichen/Symptomen“ sowie die weitere Untersuchung von „HI-Zeichen/Symptome“ in „Männer“ und „Frauen“. Signifikante Werte sind fett gedruckt.

Aufgrund der festgestellten Interaktion erfolgt eine graphische Darstellung in Form von Fehlerbalkendiagrammen. Nachfolgend zeigt ein Fehlerbalkendiagramm den Einfluss von HI-Zeichen/Symptome auf den „körperlichen Summenscore“ des SF-36 bei Probanden, die HFpEF negativ gemäß den Empfehlungen der ESC diagnostiziert wurden im Vergleich zu solchen die HFpEF positiv diagnostiziert wurden. Graphisch wird der Mittelwert und das zu der jeweiligen Gruppe gehörende Konfidenzintervall aufgeführt. Es wird deutlich, dass Frauen, die HI-Zeichen/Symptome aufweisen sich bezüglich des „körperlichen Summenscores“

deutlich schlechter einschätzen als vergleichbare Männer. Bei Frauen ohne HI-Zeichen/Symptome ist dieser Effekt nicht beziehungsweise nur geringfügig darstellbar.

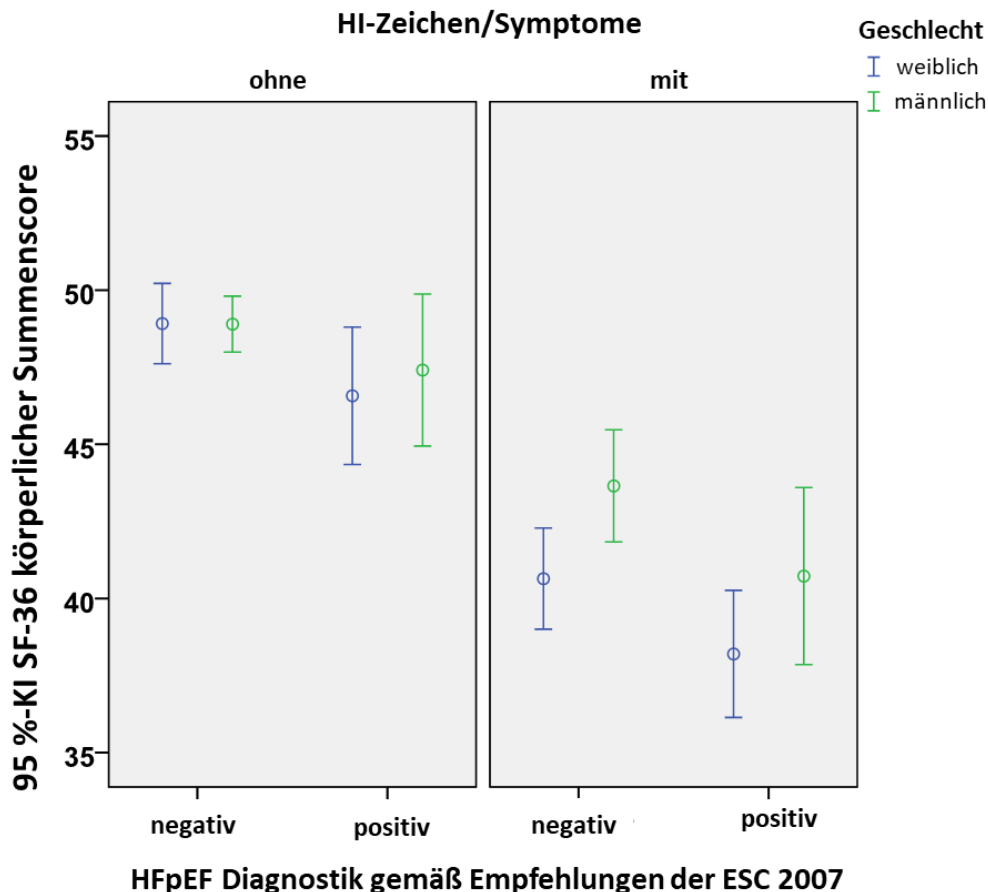


Abbildung 8: Die potenzielle Einflussgröße Geschlecht auf den „körperlichen Summenscore“ des SF-36 Fragebogens

Weibliche Probanden sind blau dargestellt. Männliche Probanden sind grün dargestellt. Die Abszisse zeigt die Einteilung in negative oder positive HFpEF Diagnostik gemäß den Empfehlungen des ESC 2007. Die Ordinate zeigt den Punktwert für den „körperlichen Summenscore“ des SF-36 mit 95 %-Konfidenzintervall. Im linken Abschnitt wird der Einfluss fehlender HI-Zeichen/Symptome dargestellt und im rechten Abschnitt dementsprechend vorliegende HI-Zeichen/Symptome.

Nachfolgendes Fehlerbalkenogramm stellt den Einfluss des Geschlechts auf den „körperlichen Summenscore“ des SF-36 bei Probanden, die HI-Zeichen/Symptome aufweisen im Vergleich zu denen dar, die keine HI-Zeichen/Symptome aufweisen.

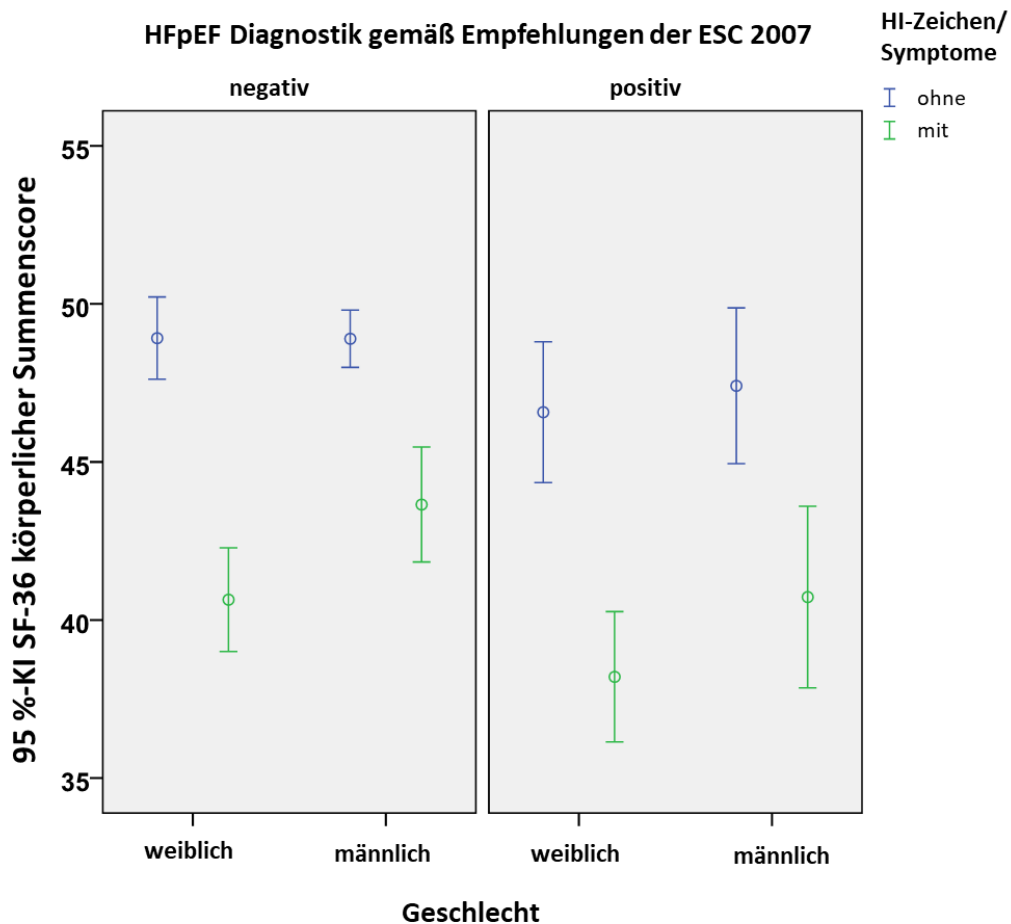


Abbildung 9: Die potenzielle Einflussgröße HI-Zeichen/Symptome auf die Qualität der „körperlichen Summenscore“ des SF-36 Fragebogens

Probanden, die HI-Zeichen/Symptome aufweisen sind grün dargestellt. Probanden ohne Zeichen/Symptome sind blau dargestellt. Die Abszisse zeigt das Geschlecht. Die Ordinate zeigt den Punktwert für die Qualität „körperliche Summenscore“ des SF-36 mit 95 %-Konfidenzintervall. Im linken Abschnitt wird der Einfluss einer negativen HFpEF-Diagnostik gemäß den Empfehlungen der ESC von 2007 dargestellt und im rechten Abschnitt dementsprechend eine positive HFpEF-Diagnostik gemäß den Empfehlungen der ESC von 2007.

### 3.2.11 Potenzielle Einflussgrößen auf den „psychischen Summenscore“ des SF-36

Es wurden die Daten von 1.103 Patienten ausgewertet. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen „Alter“ und Effekt auf den SF-36 sowie zwischen „HI-Zeichen/Symptomen“ und dem Effekt auf den „psychischen Summenscore“ des SF-36. Eine Interaktion für das Geschlecht konnte in diesem Modell nicht nachgewiesen werden.



Tabelle 19: Potenzielle Einflussgrößen auf den „psychischen Summenscore“ des SF-36

	Effekt auf den „psychischen Summenscore“ des SF-36 (95 %-KI)	p-Wert	p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht
Alter (pro 10 Jahre)	+2 (+2 bis +3)	<b>&lt; 0,001</b>	
Weibliches Geschlecht	-1 (-2 bis 0)	0,11	
HI-Zeichen/ Symptome	-2 (-4 bis -1)	<b>&lt; 0,001</b>	0,76
diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC (2007) positiv	-1 (-2 bis +1)	0,22	0,60

Getestet wurden die Einflussgrößen „Alter pro 10 Jahre“, „weibliches Geschlecht“, „HI-Zeichen/Symptome“ sowie „diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv“. Der erste p-Wert drückt die Signifikanz der Einflussgrößen aus. Weiterhin ist der p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht angegeben. Signifikante Werte sind fett gedruckt.

### 3.2.12 Potenzielle Einflussgrößen auf den 6-Minuten-Gehstreckentest

Für diese Tabelle konnten Daten von 1.248 Patienten ausgewertet werden. Alle getesteten Einflussgrößen zeigen bei der Auswertung einen signifikanten Zusammenhang mit den 6-Minuten-Gehstreckentest und führen zu signifikant schlechteren Ergebnissen. Eine Interaktion mit den Einflussgrößen und dem weiblichen Geschlecht konnte nicht gezeigt werden.

Tabelle 20: Potenzielle Einflussgrößen auf den 6-Minuten-Gehstreckentest

	Effekt auf den 6-Minuten-Gehstreckentest in Metern (95 %-KI)	p-Wert	p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht
Alter (pro 10 Jahre)	-36 (-43 bis -28)	<b>&lt; 0,001</b>	
Weibliches Geschlecht	-31 (-42 bis -20)	<b>&lt; 0,001</b>	
HI-Zeichen/Symptome	-63 (-74 bis -52)	<b>&lt; 0,001</b>	0,28
diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC (2007) positiv	-13 (-26 bis 0)	<b>0,05</b>	0,63

Getestet wurden die potenziellen Einflussgrößen „Alter pro 10 Jahre“, „weibliches Geschlecht“, „HI-Zeichen/Symptome“ sowie „diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv“. Der erste p-Wert drückt die Signifikanz der potenziellen Einflussgrößen aus. Weiterhin ist der p-Wert für die Interaktion mit dem Geschlecht angegeben. Signifikante Werte sind fett gedruckt.

### 3.3 Auswirkung der Lebensqualität auf Mortalität und Hospitalisierung

Die folgende Tabelle zeigt die Assoziation der Angaben für den SF-36 auf den klinischen Verlauf der Patienten. Dafür wurde die Cox-Regression verwendet. Als Hazard wurde Tod und Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache definiert. Das Hazard-Ratio (HR) beschreibt das Ereignisrisiko von einer Gruppe im Vergleich zu einer anderen das definierte Ereignis zu erleiden. Vorliegend wurde überprüft inwiefern sich zehn Skaleneinheiten auf den Subskalen des SF-36 auf das HR auswirken. Nichtadjustiert ergab sich für die Subqualitäten „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“, „körperliche Schmerzen“, „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „soziales Rollenempfinden“, und „körperlicher Summenscore“ ein signifikanter Einfluss auf das HR. Patienten die für diese Subqualitäten zehn Punkte mehr im SF-36 erzielten, hatten demnach eine signifikant geringere Hazard-Rate. Im zweiten Schritt erfolgt dann eine Adjustierung auf die Kovariablen Alter, KHK, Diabetes mellitus, HI-Zeichen/Symptome, Anämie, renale Dysfunktion, LAVI und E/e'. Es zeigt sich, dass die Hazard-Rate nach Adjustierung bei den Qualitäten „körperliche

Funktionsfähigkeit“, „körperlicher Schmerz“, „Vitalität“ sowie gerade noch für „soziales Rollenempfinden“ für die Gruppe mit dem zehn Punkte höheren Score signifikant verringert bleibt.

Tabelle 21: Cox-Regression für die Subgruppen des SF-36 bezüglich der Mortalität und Hospitalisierung als Hazard

Skala	Anzahl (n)	Hazard Ratio (HR) für +10 Skaleneinheiten (95 %-KI)	p-Wert
<b>körperliche Funktionsfähigkeit</b>	1.258		
nicht adjustiert		0,87 (0,83-0,92)	<b>&lt; 0,001</b>
adjustiert		0,92 (0,86-0,98)	<b>0,01</b>
<b>körperliche Rollenfunktion</b>	1.142		
nicht adjustiert		0,95 (0,91-0,98)	<b>0,003</b>
adjustiert		0,98 (0,94-1,02)	0,28
<b>körperliche Schmerzen</b>	1.252		
nicht adjustiert		0,92 (0,88-0,97)	<b>0,001</b>
adjustiert		0,94 (0,89-0,98)	<b>0,01</b>
<b>allgemeine Gesundheitswahrnehmung</b>	1.224		
nicht adjustiert		0,90 (0,83-0,96)	<b>0,009</b>
adjustiert		0,93 (0,85-1,02)	0,11
<b>Vitalität</b>	1.225		
nicht adjustiert		0,90 (0,83-0,97)	<b>0,003</b>
adjustiert		0,91 (0,84-0,99)	<b>0,03</b>
<b>soziales Rollenempfinden</b>	1.258		
nicht adjustiert		0,93 (0,88-0,99)	<b>0,02</b>
adjustiert		0,94 (0,88-1)	<b>0,05</b>
<b>emotionale Rollenfunktion</b>	1.124		
nicht adjustiert		0,97 (0,93-1,00)	0,07
adjustiert		0,98 (0,94-1,02)	0,34

Skala	Anzahl (n)	Hazard Ratio (HR) für +10 Skalenpunkte (95 %-KI)	p-Wert
<b>psychisches Wohlbefinden</b>	1.215		
nicht adjustiert		0,98 (0,90-1,05)	0,52
adjustiert		0,95 (0,88-1,03)	0,23
<b>körperlicher Summenscore</b>	1.057		
nicht adjustiert		0,74 (0,64-0,86)	<b>&lt; 0,001</b>
adjustiert		0,86 (0,73-1,01)	0,07
<b>psychischer Summenscore</b>	1.057		
nicht adjustiert		0,99 (0,85-1,16)	0,93
adjustiert		0,96 (0,81-1,13)	0,59

Aufführung der Subqualitäten des SF-36 „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“, „körperliche Schmerzen“, „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „soziales Rollenempfinden“, „emotionale Rollenfunktion“, „psychisches Wohlbefinden“, „körperlicher Summenscore“ und „psychischer Summenscore“ mit der jeweiligen Anzahl der erfassten Probanden. Zunächst erfolgte eine nichtadjustierte Cox-Regression und anschließend eine adjustierte Cox-Regression auf die Variablen Alter, KHK, Diabetes mellitus, HI-Zeichen/Symptome, Anämie, renale Dysfunktion, LAVI und E/e'. Angabe des Hazard Ratio für die zwei Gruppen bezüglich zehn Skalenpunkten mehr auf den jeweiligen Subgruppen des SF-36 mit Angabe des Konfidenzintervalls (KI) in Klammern. Der p-Wert gibt an, ob es sich um ein signifikantes Ergebnis handelt. Signifikante Werte sind fett gedruckt.

Da sich einige dieser Skalen jedoch in ihrer Aussage überschneiden, müssen im nächsten Schritt, die Skalen, die ähnliche Komponenten aufweisen paarweise adjustiert werden.

Damit kann überprüft werden, ob auch dann die Aussage jeder Skala für sich bestehen bleibt. Tatsächlich bleibt bei dieser Überprüfung nur noch die Qualität „körperlicher Schmerz“ als unabhängig signifikantes Merkmal bestehen.

Tabelle 22: Paarweise Adjustierung für die Subgruppen des SF-36

Skalen, paarweise adjustiert	Hazard Ratio für +10 Skalenpunkte (95 %-KI)	p-Wert	Anzahl (n)
körperliche Funktionsfähigkeit	0,96 (0,88-1,04)	0,27	1232
körperlicher Schmerz	0,95 (0,89-1,01)	0,10	
körperliche Funktionsfähigkeit	0,94 (0,87-1,02)	0,14	1210
Vitalität	0,95 (0,89-1,05)	0,34	
körperliche Funktionsfähigkeit	0,93(0,86-1,00)	0,06	1239
soziales Rollenempfinden	0,97 (0,90-1,05)	0,47	
körperlicher Schmerz	0,94 (0,89-1,00)	<b>0,04</b>	1216
Vitalität	0,96 (0,87-1,05)	0,37	
körperlicher Schmerz	0,94 (0,89-1,00)	<b>0,05</b>	1249
soziales Rollenempfinden	0,97 (0,90-1,04)	0,41	
Vitalität	0,94 (0,85-1,04)	0,22	1222
soziales Rollenempfinden	0,97 (0,89-1,05)	0,39	

Die Subgruppen des SF-36 „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperlicher Schmerz“, „Vitalität“ sowie „soziales Rollenempfinden“ werden bezüglich des Hazard entsprechend der inhaltlichen Überschneidungen paarweise adjustiert. Es wird das Hazard Ratio für die entsprechenden Skalenpunkte bei der Angabe von zehn Skalenpunkten mit einem 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Weiterhin wird die Anzahl der untersuchten Probanden mit n angegeben. Schließlich zeigt der p-Wert an, ob ein signifikanter Einfluss auf das HR nach paarweiser Adjustierung vorliegt. Signifikante Werte sind fett gedruckt.

Da die Qualität „körperlicher Schmerz“ sich unabhängig stark auf die Sterbe- und Hospitalisierungsrate (CV-Hospitalisierung) auswirkt, wurde abschließend der Log-Rank-Test durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen („starke Schmerzen und HI-Zeichen/Symptome vorhanden“; „schwache Schmerzen und HI-Zeichen/Symptome vorhanden“; „starke Schmerzen und keine HI-Zeichen/Symptome“ und „schwache Schmerzen und keine HI-Zeichen/Symptome“) besteht. Dies bedeutet, dass jede definierte Gruppe ein unterschiedliches Risiko für die definierten Hazards hat. Gruppe 1 mit starken Schmerzen und HI-Zeichen/Symptomen hat folglich das größte Risiko innerhalb der sechs Jahre Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisierung zu erleiden.

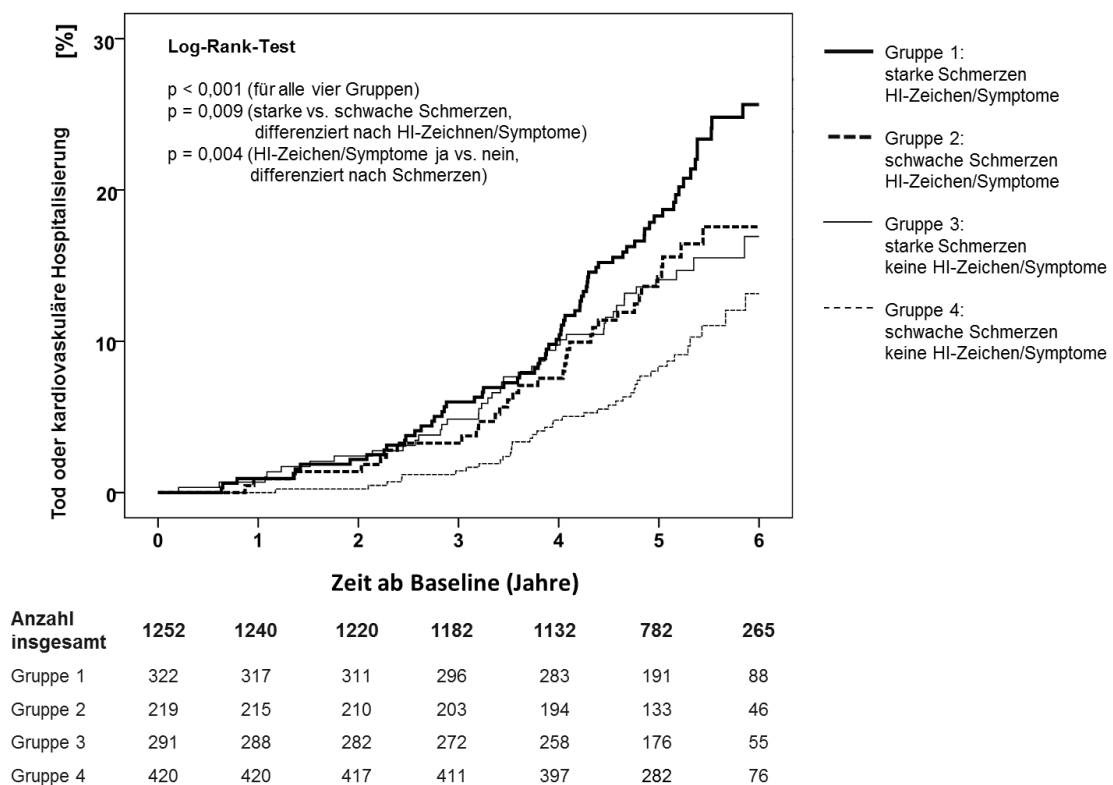


Abbildung 10: Darstellung der kumulativen Häufigkeiten für CV-Hospitalisierung oder Tod

Dargestellt ist das Risiko kardiovaskuläre Hospitalisierung oder Tod beginnend ab der Basisuntersuchung zu erleiden. Auf der Abszisse ist die Zeit ab der Basisuntersuchung in Jahren dargestellt. Auf der Ordinate ist das Risiko Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisierung zu erleiden in Prozent [%] gezeigt. Weiterhin finden sich vier Gruppen aufgeführt. Gruppe 1 mit starken Schmerzen und HI-Zeichen/Symptomen. Gruppe 2 schwache Schmerzen und HI-Zeichen/Symptome. Gruppe 3 starke Schmerzen und keine HI-Zeichen/Symptome. Gruppe 4 schwache Schmerzen und keine HI-Zeichen/Symptome. Unterhalb der inversen Kaplan-Meier-Kurve sind die Patienten „unter Risiko“ dargestellt. Patienten, die aus der Studie ausgeschieden oder verstorben sind, sind nicht mehr „unter Risiko“. Weiterhin sind alle p-Werte aufgeführt.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion des Studiendesign und der Patientenpopulation zur Basisuntersuchung

Zwar gibt es bereits einige kleinere Studien, die sich mit der Frage beschäftigen, inwiefern Patienten, die an HFpEF erkrankt sind, eine eingeschränkte Lebensqualität aufweisen, jedoch bietet diese Teilstudie im Rahmen der Diast-CHF-Studie die erste Möglichkeit, ein besonders großes Patientenkollektiv zu betrachten. Die ersten Untersuchungen fanden bereits im Jahr 2004 statt, so dass zum einen die Entwicklung der Krankheit und die Veränderung der Lebensqualität, zum anderen auch Interaktionen zwischen beiden Einheiten über einen längeren Zeitraum beobachtet werden konnten.

Besonders an der hier vorgestellten Teilstudie ist, dass sie auch neuste Erkenntnisse retrospektiv einbezieht. Zwar gab es bereits 1998 eine Veröffentlichung bezüglich des Diagnoseschemas für die diastolische Herzinsuffizienz, dieses wurde jedoch von Paulus et al. (2007) überarbeitet. Um eine möglichst allgemeingültige und vergleichbare Aussage zu treffen, wurden die 2004 eingeschlossenen Patienten rückwirkend bezüglich des neu erstellten Diagnoseschemas gemäß der klinischen Betrachtung – also echokardiographisch und laborchemisch – in die Kategorien „HFpEF-Diagnostik gemäß ESC 2007 positiv“ und „HFpEF Diagnostik gemäß ESC 2007 negativ“ eingeteilt. Mit dieser Vorgehensweise konnten Daten, die schon vor Erscheinen des Diagnoseschemas gesammelt worden sind, verwertet und bis heute weiterverfolgt werden. Deshalb ist diese Studie nach wissenschaftlichen Standards als langfristiges Projekt zur Erhebung und Auswertung von epidemiologischen Daten zur Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz anzusehen.

Wie bereits beschrieben, handelt es sich mit 1.337 Patienten zur Basisuntersuchung um eine sehr umfangreiche Studie, deshalb besitzen die gewonnenen Daten eine besonders hervorzuhebende statistische Aussagekraft. Alle Patienten weisen mindestens eine EF von mehr als 50 % sowie mindestens einen Risikofaktor bezüglich Herzinsuffizienz auf. Nach Anamnese, Echokardiographie und Blutentnahme (folgend dem in Kapitel 1.4. erläuterten Diagnoseschema der ESC von 2007) erfolgte die Einteilung nach „HFpEF Diagnostik gemäß den Empfehlungen der ESC 2007 positiv“ und „HFpEF Diagnostik gemäß den Empfehlungen der ESC 2007 negativ“. Zunächst einmal handelte es sich bei den Patienten zur Basisuntersuchung um ein

Risikokollektiv für die Entwicklung einer HFpEF, welches über einen Zeitraum von sechs Jahren begleitet wurde.

Da einige Patienten während des Untersuchungszeitraums verstarben und somit neben der Hospitalisierung einen möglichen Endpunkt erreichten und viele Patienten aus diversen Gründen auf eigenen Wunsch hin die Teilnahme an der Studie beendeten, nahm die Probandenanzahl stark ab (siehe Kapitel 3.4: von 1.252 zur Basisuntersuchung bis 265 Patienten im 6. Jahr des Follow-ups). Ebenfalls anzumerken ist, dass nicht alle Patienten alle Fragebögen komplett ausgefüllt haben. Das heißt, dass manche Fragen nicht beantwortet worden sind, sodass die Anzahl der Befragten von den unterschiedlichen abgefragten Bausteinen, die in die Gesamtheit der Lebensqualität hineinwirken, differiert.

Nun gilt es zu prüfen, in wie weit das Basisuntersuchungskollektiv einem repräsentativen Risikokollektiv für die Entwicklung einer HFpEF entspricht. In der körperlichen Untersuchung des Basisuntersuchungskollektivs fand sich eine Verteilung von 51,83 % ( $n = 693$ ) Frauen und 48,17 % ( $n = 644$ ) Männern. Epidemiologische Studien haben bereits gezeigt, dass die HFpEF vor allem bei älteren Frauen zu finden ist (West et al. 2011; van Veldhuisen et al. 2009). Betrachtet man andere Studien, die sich ebenfalls mit der Beschreibung der Lebensqualität bei Patienten mit HFpEF beschäftigt haben, zeigt sich, dass auch in diesen mehr Frauen im Studienkollektiv (64 % Frauen bei Jaarsma et al. (1999); 88 % Frauen bei Kitzman et al. (2002)). Jedoch lassen sich auch Studien zur HFpEF und Lebensqualität finden, an denen mehr Männer teilnahmen (57,2 % Männer bei Lewis et al. (2007), 59 % Männer bei Hoekstra et al. (2011)). Zusammenfassend lässt sich jedoch festhalten, dass dieser Datensatz mit der Aussage, dass das Risiko eine HFpEF zu entwickeln vor allem ältere Frauen betrifft, mit der gängigen wissenschaftlichen Feststellung zur HFpEF übereinstimmt.

Bei der Analyse des Alters der Studienteilnehmer der Diast-CHF-Studie lässt sich feststellen, dass Frauen signifikant älter waren und das Mittel 66,6 Jahre betrug. Jedoch sei an dieser Stelle nochmal auf den Unterschied zwischen statistischer Signifikanz und klinischer Relevanz hingewiesen, denn das Alter lag bei Frauen im Mittel bei 67,2 Jahren und bei Männern im Mittel bei 65,9 Jahren, sodass keine große klinische Relevanz vorliegt. Das gleiche Durchschnittsalter ermittelten ebenfalls Lewis et al. (2007). Bei Hoekstra et al. (2011) lag das Alter durchschnittlich bei 72 Jahren und bei Jaarsma et al. (1999) waren die Teilnehmer mit durchschnittlich 77 Jahren deutlich älter. Die Differenz zwischen dem durchschnittlichen Alter lässt sich dadurch erklären, dass die Patienten für die hier vorliegende Studie zunächst ein Risikokollektiv abbilden, während beispielsweise Jaarsma et al. (1999) ausschließlich Patienten mit im Vorfeld diagnostizierter diastolischen HFpEF betrachteten. Möglicherweise beruhen die Unterschiede darauf, dass in



Untersuchungen vor 2007 die Probanden noch nicht nach den diagnostischen Empfehlungen der ESC (Paulus et al. 2007) hatten eingestuft werden können und die von den Forschern verwendeten Abweichungen zu einer Verschiebung des mittleren Alters führten.

Dem hier vorliegenden Studiendesign folgend, mussten die Patienten mindestens einen der folgenden Risikofaktoren aufweisen: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlafapnoe-syndrom, symptomatische pAVK, angiographisch beweisbare KHK, Carotisstenose, Zustand nach Apoplex, Zustand nach Myokardinfarkt oder eine bereits vom Arzt diagnostizierte Herzinsuffizienz. Daher ist nicht überraschend, dass knapp 90 % der Patienten ( $n = 1.191$ ) in der risikospezifischen Anamnese einen Bluthochdruck angaben. Ähnlich hoch war die Prävalenz im von Kitzman et al. (2002) untersuchten Patientenkollektiv mit 85 % sowie bei Lewis et al. (2007) mit 75,8 %. Bei Hoekstra et al. (2011) und Jaarsma et al. (1999) waren mit 50 % bzw. 42 % deutlich weniger Patienten von Hypertonie betroffen. Wie bereits beschrieben finden sich auch in allgemeinen epidemiologischen Studien hohe Prävalenzen bei der arteriellen Hypertonie. Die große Streubreite lässt sich jedoch hinreichend mit dem Studiendesign erklären, denn für diese Teilstudie der Diast-CHF wurden die Teilnehmer über die in den hausärztlichen Datenbanken gespeicherten Risikofaktoren ausgewählt. Deshalb ist bemerkenswert, dass bei der Auswertung der Blutdruckergebnisse trotzdem im Mittel ein Wert von 150/84 mmHg gemessen wurde und somit nur eine unzureichende Blutdruckeinstellung festgestellt werden konnte. Bei Kitzman et al. (2002) zeigte sich die, obwohl laut Datensatz bereits mit einer hohen Prävalenz bekannte, arterielle Hypertonie im Mittel mit 174/83 mmHg als sehr schlecht eingestellt, während die Teilnehmer der Studie von Lewis et al. (2007) durchschnittlich einen Blutdruck von 133/75 mmHg aufwiesen.

Zur Basisuntersuchung erfolgte ebenfalls eine sehr umfassende Anamnese bezüglich der Medikamenteneinnahme. Dabei zeigte sich, dass insgesamt 84,1 % ( $n = 1.124$ ) der Patienten blutdrucksenkende Mittel nahmen. Im Vergleich zur Häufigkeit der arteriellen Hypertonie mit 89,1 % waren 6 % der Studienteilnehmer gar nicht therapiert; hierdurch könnte sich der höhere Mittelwert ergeben. Im Vergleich mit den vorgenannten Studien wird deutlich, dass der Datensatz, der dieser Doktorarbeit als Grundlage dient, eine besonders genaue Aufschlüsselung der Medikamente aufweist. Jaarsma et al. (1999) vergleichen Patienten, die an HFpEF leiden, mit Patienten, die an HFfrEF leiden, erheben jedoch hinsichtlich des Untersuchungsgegenstands der Medikamenteneinnahme keine nach diesen beiden Krankheiten differenzierten Daten. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen beinhalten die in der Diast-CHF-Studie aufgeführten Ergebnisse die Differenzierung nach Geschlechtern. Um Vergleiche mit anderen Studien durchzuführen zu können, muss dies unberücksichtigt bleiben und stattdessen die Daten der Gesamtheit der Patienten herangezogen werden. So nehmen 48,8 % aller Probanden der hier

vorgestellten Studie Diuretika ein (Kitzman et al. (2002): 63 %; Hoekstra et al. (2011): 97 %), 47,8 % der Patienten benötigen Beta-Blocker (Kitzman et al. (2002): 25 % und Hoekstra et al. (2011): 66 %) und 43,7 % der Studienteilnehmer bekamen ACE-Inhibitoren verschrieben (Kitzman et al. (2002): 32 %, Hoekstra et al. (2011): 81 %). Hervorzuheben ist, dass es bezüglich der Werte zur Medikamenteneinnahme sowohl bei Kitzman et al. (2002) als auch bei Hoekstra et al. (2011) Abweichungen zwischen der Anzahl der medikamentös therapierten und der erkrankten Patienten gibt. Allerdings lässt sich diese Differenz nicht exakt beschreiben, denn in beiden Studienveröffentlichungen gibt es keine Zusammenfassung für blutdrucksenkende Mittel.

Neben der arteriellen Hypertonie als häufigstem Risikofaktor gibt es noch weitere Risikomerkmale, die zu einem Einschluss in die Studie führen konnten. Diabetes mellitus als weiterer Faktor betraf 26,4 % (n = 353) der Studienteilnehmer. In epidemiologischen Untersuchungen zu Diabetes wird gezeigt, dass die Prävalenz bei Männern im Vergleich zu Frauen doppelt so hoch ist (Wändell und Carlsson 2014). Zwar wird dieser Unterschied in der vorliegenden Studie nicht in dem Ausmaß deutlich, dennoch zeigte sich ebenfalls, dass Männer statistisch signifikant häufiger an Diabetes litten. Wiederum finden sich diesbezüglich bei anderen Studien mit ähnlicher Fragestellung abweichende Daten (Jaarsma et al. (1999): 31 %, Kitzman et al. (2002): 26 %, Lewis et al. (2007): 40 % und Hoekstra et al. (2011): 30 %). Außer bei der Studie von Lewis et al. handelte es sich jeweils immer um recht kleine Patientenkollektive, sodass die Schwankungen damit gut erklärbar sind, weil die dort ermittelten Daten statistisch weniger aussagekräftig sind. Lewis et al. hingegen nutzen Daten, die, anders als hier, nicht nur von einem Risikokollektiv, sondern ausschließlich von Patienten, die an HFpEF leiden, stammen. Dabei ist der gewählte Cut-off der Studie eine EF von mehr als 40 %, wohingegen die Empfehlungen zur Diagnostik der HFpEF der ESC mindestens eine EF von mehr als 50 % verlangen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass in die jeweils ermittelten Häufigkeiten von Lewis auch Patienten fallen, die in dem hier gewählten Studiendesign nicht zu den HFpEF, sondern zu den HFrfEF Patienten gezählt würden.

Keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeiten im Geschlechtervergleich finden sich bei folgenden Risikofaktoren: 10,8 % waren Raucher, 44,5 % litten an Hyperlipidämie und bei 11,5 % war bereits eine HFpEF diagnostiziert worden. Diese Risikofaktoren sind in den hier herangezogenen älteren Studien unter anderem wegen eines unterschiedlichen Studienaufbaus nicht beschrieben worden.

Männer weisen signifikant häufiger folgende Risikofaktoren auf: KHK (relative Häufigkeit 18,5 %), Schlafapnoe (relative Häufigkeit 6,7 %) und Vorhofflimmern (relative Häufigkeit 2,8 %), während Frauen in diesem Risikokollektiv statistisch signifikant häufiger von einer Niereninsuffizienz (relative Häufigkeit 20,7 %) betroffen sind und dementsprechend auch eine im Vergleich zu den Männern dieses Vergleichskollektivs statistisch signifikant niedrigere eGFR aufweisen.

Besser vergleichbar ist der Bodymass-Index, den die anderen Studien ebenfalls erfassten. Obwohl nicht als Einschlusskriterium für diese Studie gelistet, findet sich Adipositas häufig als Komorbidität und hat Einflüsse auf die Lebensqualität. In der hier vorliegenden Studie betrug der mittlere BMI 29,2 kg/m<sup>2</sup>. Ein ähnlicher Wert lässt sich bei Kitzman et al. (2002) mit 30 kg/m<sup>2</sup> und bei Lewis et al. (2007) mit 31,0 kg/m<sup>2</sup> finden. Lediglich die Ergebnisse von Jaarsma et al. (1999) weichen mit 25,2 kg/m<sup>2</sup> stark ab. Dies liegt möglicherweise daran, dass seit ihrer Veröffentlichung Ende der 90er Jahre die Adipositasprävalenz dramatisch zugenommen hat.

Als letztes Untersuchungsmerkmal sollen die neuroendokrinen Marker betrachtet werden. Es wurden sowohl BNP als auch NT-proBNP gemessen. Im Median (BNP = 54 ng/l; NT-proBNP = 100 ng/l) liegen beide Marker im nicht pathologischen Bereich. Frauen zeigten jedoch einen signifikant höheren Wert von NT-proBNP (Median = 111 ng/l), welcher ebenfalls noch nicht im pathologischen Bereich liegt. Einzig bei Hoekstra et al. (2011) wurde zumindest das BNP als Marker mit einem Median von 370 ng/l erfasst. Die hier sichtbare Diskrepanz lässt sich wiederum durch das Studiendesign erklären, da es sich bei Hoekstra nicht um ein Risikokollektiv, sondern ausschließlich um bereits diagnostizierte Patienten handelt.

Zusammenfassend zeigt sich, dass in der hier vorliegenden Studie eine sehr detaillierte Beschreibung des Risikokollektivs erfolgte. Viele erfasste Werte lassen sich nicht mit Studien, die ebenfalls HFpEF im Zusammenhang mit Lebensqualität erforschen, vergleichen, weil in älteren Untersuchungen nicht so viele Merkmale berücksichtigt worden sind. Dies zeichnet die hier beschriebene Studie aus, denn gerade in Bezug auf die Lebensqualität ist es von besonderer Bedeutung, alle möglichen Störvariablen zu erfassen und zu beschreiben.

Im Vergleich zu älteren Untersuchungen werden außerdem insbesondere in Bezug auf die Häufigkeiten der Komorbiditäten besonders große Unterschiede erkennbar. Dies ist erklärbar durch die unterschiedlichen Studiendesigns, die zu unterschiedlichen Studienkollektiven führten.

Es zeigt sich jedoch im Vergleich mit größeren epidemiologischen Studien, dass das hier untersuchte Studienkollektiv als repräsentativ für die Erkrankung HFpEF anzusehen ist.

## 4.2 Diskussion der Lebensqualität zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung

Um eine Aussage über verschiedene Einflussgrößen auf die Lebensqualität bei an HFpEF erkrankten Patienten treffen zu können, ist es sinnvoll zunächst die Grundlage, nämlich die Lebensqualität als solche näher zu betrachten. Hierzu ist anzumerken, dass in diesem Datensatz zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung lediglich ein Risikokollektiv betrachtet wird. Neben der Auswertung der gesammelten Daten, sollen diese im folgenden Abschnitt mit solchen Studien verglichen werden, die ebenfalls die diastolische Herzinsuffizienz und die Lebensqualität in einem Zusammenhang untersuchen. Herangezogen werden ferner Daten aus der Literatur, die Angaben zu einem gesunden Vergleichskollektiv bereitstellen. Ebenfalls interessant ist ein Vergleich zwischen einem an HFpEF erkrankten und einem an HFrEF erkrankten Risikokollektiv.

Die hier vorliegende Auswertung stellt nicht nur die Lebensqualität eines sehr großen Risikokollektivs anschaulich dar, sondern sie ermöglicht weiterhin, die ermittelten Werte nach Geschlechtszugehörigkeit zu differenzieren und diese dann zu interpretieren.

Keine signifikanten Unterschiede gibt es zwischen den Geschlechtern bezüglich der Einschätzung des „psychischen Summenscores“ des SF-36 mit einem Mittelwert von 50 Punkten und der „allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“, ebenfalls eine Qualität des SF-36, welche im Mittel bei 61 Punkten liegt. Da in älteren Studien keine Angaben zum psychischen Summenscore vorhanden sind, sind diesbezüglich keine Vergleiche möglich. Bezogen auf die „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ in der Bevölkerung zeigt sich, dass diese erfassten Werte mit 79,9 Punkten im Mittel deutlich höher sind (Juenger et al. 2002). Wohingegen Hoekstra et al. (2011) bei den von ihnen untersuchten Patienten, die bereits an HFpEF erkrankt waren, einen Mittelwert von 44 Punkten beschrieben und Kitzman et al. (2002) 41,5 Punkte für Patienten mit HFpEF und 30,4 Punkte für Patienten mit HFrEF ermittelten. Eine neue Studie von Jorge et al. (2017) befasste sich ebenfalls mit der Lebensqualität von Patienten, bei denen eine HFpEF diagnostiziert wurde. Es handelt sich jedoch nur um ein sehr kleines Patientenkollektiv von 35 Patienten. Hier fand sich eine Angabe von 62,5 Punkten bezüglich der „allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“.

In allen anderen Messwerten, die einen Zusammenhang mit der Lebensqualität herstellen, können signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtergruppen ausgemacht werden, wobei Frauen immer weniger Punkte erreichen und somit eine signifikant schlechtere Lebensqualität als Männer aufweisen.

Zunächst sollen die weiteren Bestandteile des SF-36 betrachtet werden; die „körperliche Funktionsfähigkeit“ wird in der hier ausgewerteten Studie im Mittel mit 73 Punkten angegeben. Frauen schätzen sich mit 68 Punkten deutlich schlechter ein als Männer mit 78 Punkten. In einem gesunden Vergleichskollektiv findet sich ein Mittelwert von 96,9 Punkten (Juenger et al. 2002). In den drei bereits genannten Studien, die an HFpEF-erkrankte Patienten beschreiben, finden sich Punktzahlen von 54,3 (Kitzman et al. 2002), 55 Punkten (Jorge et al. 2017) und 35 (Hoekstra et al. 2011). Von HFfrEF betroffene Patienten erreichen einen Wert von 47,8 Punkten (Kitzman et al. 2002).

Die „körperliche Rollenfunktion“ wird von diesem Patientenkollektiv im Mittel mit 67 Punkten bewertet. Frauen gaben durchschnittlich einen Wert von 63 Punkten an, wohingegen Männer erneut eine bessere Einschätzung von 71 Punkten abgaben. Dem gegenüber stehen 96,9 Punkte im gesunden Kollektiv (Juenger et al. 2002) und 36,4 (Kitzman et al. 2002) und 17 Punkte (Hoekstra et al. 2011) in zwei HFpEF-Kohorten sowie 36,4 (Kitzman et al. 2002) für ein HFfrEF-Kollektiv. Große Abweichungen sehen wir in dem von Jorge et al. (2017) beschriebenen Kollektiv mit 100 Punkten. Woher diese volle Punktzahl ohne jegliche Abweichungen kommt wird von den Autoren der Studie nicht erläutert.

„Körperlicher Schmerz“ erzielt mit 69 Punkten einen ähnlichen Wert wie die körperliche Rollenfunktion in dieser Studie. Auch hier gaben Frauen mit 66 Punkten einen niedrigeren Wert an als Männer mit 72 Punkten. Wiederum erreicht ein gesundes Vergleichskollektiv mit 94,6 Punkten ein viel höheres Niveau als diese Kohorte (Juenger et al. 2002); während die Werte in der diastolisch erkrankten Gruppe erneut niedriger liegen (61 Punkte bei Hoekstra et al. (2011), 70 Punkte bei Jorge et al. (2017) und 47,7 Punkte bei Kitzman et al. (2002)). Die systolische Gruppe zeigt in dieser Subqualität jedoch mit 47,7 Punkte keinen Unterschied (Kitzman et al. 2002).

59 Punkte werden für die „Vitalität“ im Mittel erreicht. Frauen bewerteten die Qualität durchschnittlich mit 56 Punkten wohingegen Männer sie mit 61 Punkten einschätzen. Diesmal ist die Differenz zur gesunden Population nicht ganz so ausgeprägt (71,9 Punkte bei Juenger et al. (2002)). Auch zu den bereits Erkrankten ist der Unterschied für diese Qualität nicht so markant wie für die bisher beschriebenen Qualitäten (41,6 Punkte bei Kitzman et al. (2002), 55 Punkte bei Jorge et al. (2017) und 39 Punkte bei Hoekstra et al. (2011); sowie 38,4 Punkte für die systolisch erkrankten Patienten bei Kitzman et al. (2002)).

Ebenfalls Einfluss auf die Lebensqualität nimmt das „soziale Rollenempfinden“. Die Teilnehmer dieser Studie geben dieser Qualität im Durchschnitt 82 Punkte. Zwar gibt es eine statistische Signifikanz bezüglich des Unterschiedes zwischen Männern und Frauen mit einem

p-Wert von 0,03. Jedoch sind die Unterschiede klinisch nicht relevant (Männer 83 Punkte und Frauen 81 Punkte). Die Patienten in diesem Studienkollektiv haben damit in diesem Bereich eine deutlich bessere Lebensqualität als Patienten, die bereits an HFpEF (41,3 Punkte bei Kitzman et al. (2002; 55 Punkte bei Hoekstra et al. (2011)) oder an HFrEF (41,5 Punkte bei Kitzman et al. (2002)) erkrankt sind. Trotzdem erreichen sie nicht den Durchschnitt von 94,9 Punkten im gesunden Vergleichskollektiv (Juenger et al. 2002). Einen ähnlich guten Wert wie im gesunden Vergleichskollektiv erzielen jedoch die an HFpEF erkrankten Studienteilnehmer von Jorge et al. (2017) mit 93,7 Punkten.

Neben der körperlichen Rollenfunktion wird auch die „emotionale Rollenfunktion“ überprüft. Mit 76 Punkten stuften sich die Teilnehmer wiederum schlechter als ein gesundes Vergleichskollektiv ein (96,9 Punkte bei Juenger et al. (2002)), jedoch erneut besser, als es die diastolisch-erkrankte Kohorte (64,5 Punkte bei Kitzman et al. (2002); 50 Punkte bei Hoekstra et al. (2011)) und die systolische Kohorte taten (73,7 Punkte bei Kitzman et al. (2002)). Wiederum gibt es einen deutlichen Ausreißer in der Studie von Jorge et al. (2017) mit 100 Punkten ohne Abweichungen. Eine Erklärung woher diese große Differenz stammt, liefern die Autoren nicht. Die Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Diast-CHF-Studie fallen deutlicher aus (Frauen 73 Punkte und Männer 79 Punkte) und sind erneut statistisch signifikant.

Abschließend gehört zum SF-36 das „psychische Wohlbefinden“. 79,2 Punkte finden sich in der gesunden Probandengruppe (Juenger et al. 2002). Wiederum mittig reiht sich das hier betrachtete Risikokollektiv mit 71 Punkten ein, jedoch ist der Abstand zu den diastolisch (55,7 Punkte bei Kitzman et al. (2002); 66 Punkte bei Hoekstra et al. (2011); 68 Punkte bei Jorge et al. (2017)) sowie systolisch erkrankten Probanden (57,2 Punkte bei Kitzman et al. (2002)) geringer als bei den anderen Qualitäten. Frauen schneiden in der hier beschriebenen Studie erneut schlechter ab als Männer mit 69 Punkten im Vergleich zu 73 Punkten.

Für den „körperlichen Summenscore“ lassen sich ebenso wie für den „psychischen Summenscore“ keine Vergleichswerte finden. Da es sich jedoch um eine Verrechnung der einzelnen Punkte handelt, kann davon ausgegangen werden, dass ähnliche Verteilungen im Bezug zum gesunden Kollektiv und in Bezug zu den erkrankten Patientengruppen aufgezeigt werden würde.

Der 6-Minuten-Gehstreckentest wurde als weiteres Messkriterium für Lebensqualität durchgeführt, um eine von der Selbsteinschätzung unabhängige Aussage über die Leistungsfähigkeit der Patienten treffen zu können. Die Werte des 6-Minuten-Gehstreckentests stehen in engem Zusammenhang mit der körperlichen Funktionsfähigkeit. Die Probanden dieser Studie legten in sechs Minuten durchschnittlich 510 Meter zurück. Wiederum zeigte sich, statistisch

dargestellt, dass Frauen mit 488 Metern, möglicherweise auch auf Grund ihrer physiologischen Konstitution, signifikant weniger Gehstrecke zurücklegten als Männer mit 534 Metern. Abgesehen von der physiologischen Konstitution findet sich in dieser Testung jedoch auch eine gute Vergleichbarkeit zu den deutlich geringeren Punkten, die Frauen bei der körperlichen Funktionsfähigkeit angaben. Diese lag in der Diast-CHF-Studie bei im Mittel zehn Punkten weniger als Männer für diese Kategorie angaben. Bei Jaarsma et al. (1999) schafften die Patienten mit 177 Metern deutlich weniger Strecke. Zu Kitzman et al. (2002) ist der Unterschied bei durchschnittlich 435 Metern zurückgelegter Wegstrecke nicht so ausgeprägt.

In dieser Arbeit wird für die Lebensqualität zusätzlich mittels des PHQ überprüft, ob und wie stark die Patienten depressiv sind. Anders als beim SF-36 bedeutet beim PHQ eine höhere Punktzahl jedoch eine schlechtere Einschätzung der eigenen Situation. Die hier betrachteten Patienten erreichten durchschnittlich 4,9 Punkte. Erneut kann ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen beobachtet werden, wobei Frauen statistisch gemessen depressiver sind. Allerdings findet sich hier absolut gesehen nur ein Unterschied von 0,5 Punkten. Der Cut-Off befindet sich jedoch genau dazwischen, sodass gemäß dieser Messung Frauen bei der Basisuntersuchung im Mittel mit 5,2 Punkten eine leichte depressive Symptomatik aufwiesen, wohingegen bei Männern mit im Mittel 4,7 Punkten noch keine depressive Störung diagnostiziert werden konnte. Keine der bisher betrachteten Studien bezogen den PHQ in ihre jeweiligen Untersuchungen ein. Mit durchschnittlich fünf Punkten in einer Studie zur Re-Testung in einem der Bevölkerung angenäherten Vergleichskollektiv zeigt sich, dass der aktuell ermittelte Wert mit 4,9 Punkte dem Durchschnitt in der Bevölkerung nahe kommt (Kroenke et al. 2001).

Zusammenfassend zeigt sich, dass die hier vorgestellten Werte für ein Risikokollektiv für HFpEF insgesamt schlechter sind als die in einem gesunden Vergleichskollektiv gemessenen. Sie sind jedoch besser hinsichtlich der Daten, die für bereits erkrankte Patienten erhoben worden sind und deutlich besser als die Ergebnisse von Patienten, die an HFrEF leiden. Alleinstellungsmerkmal dieses Datensatzes ist die Unterscheidung zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Diese Unterscheidung ist besonders wichtig, da sich das Geschlecht erneut als stark beeinflussende Variable auf die Lebensqualität erwiesen hat. Diese wird besonders in Kapitel 4.3 von besonderer Bedeutung, wenn weitere Einflussfaktoren auf die Lebensqualität gefunden werden sollen.

### 4.3 Diskussion unterschiedlicher potenzieller Einflussfaktoren auf die Lebensqualität

Bei der Betrachtung vieler der bisher vorgestellten Studien wird deutlich, dass das Hauptaugenmerk zunächst in der Beschreibung der Lebensqualität und teilweise auch im Vergleich zwischen an HFpEF- und HFrfEF-erkrankten Patienten liegt. Lediglich Jorge et al. (2017) verwenden das Diagnoseschema entsprechend den Empfehlungen der ESC von 2007 (Paulus et al. 2007) und unterscheiden in dem jeweiligen Patientenkollektiven zwischen Männern und Frauen. Jedoch wird auch in dieser Studie keine Einteilung in HFpEF und anschließend in die Untergliederung nach dem Geschlecht vorgenommen (Jorge et al. 2017). Wie in Kapitel 4.2 dagegen gezeigt wird, lassen sich in fast allen Qualitäten der Lebensqualität signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern ableiten.

Mit dieser Studie wird es möglich, potenzielle Einflussfaktoren auf die unterschiedlichen Aspekte der Lebensqualität zu untersuchen. Hierfür wurden in dieser Arbeit die Einflussfaktoren „Alter pro 10 Jahre“, „weibliches Geschlecht“, „HI-Zeichen/Symptome“ und „HFpEF Diagnostik gemäß Empfehlungen der ESC 2007 positiv“ untersucht.

Für den PHQ lässt sich mittels des ANCOVA-Tests feststellen, dass das „Alter pro 10 Jahre“ zu einer signifikant geringeren Punktzahl um durchschnittlich einen Punkt führt. Ist ein Patient älter, ist er weniger depressiv. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die Herzinsuffizienz-Zeichen und Symptome zeigen mehr Punkte im PHQ angeben und somit depressiver sind. Dieser Zusammenhang konnte ebenfalls in anderen Studien bestätigt werden (Rumsfeld et al. 2003; Gottlieb et al. 2004). Ferner lässt sich keine Interaktion mit dem Geschlecht in der Diast-CHF-Studie bezogen auf den PHQ feststellen. Bezogen auf die „körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36-Fragebogens zeigen alle untersuchten potenziellen Einflussgrößen statistische Zusammenhänge. Weiterhin wurde eine Interaktion mit dem „Geschlecht“ und der Einflussgröße „HI-Zeichen/Symptome“ festgestellt, sodass dieses Modell nicht mehr additiv ist. Die schlechteste körperliche Funktionsfähigkeit lässt sich somit bei älteren Frauen erkennen, die HI-Zeichen/Symptome aufweisen und gemäß der HFpEF-Diagnostik der ESC von 2007 positiv eingestuft werden. Wie bereits frühere Studien gezeigt haben, war die „körperliche Funktionsfähigkeit“ sowohl bei Patienten mit HFrfEF (Huang et al. 2010) als auch bei HFpEF (Juenger et al. 2002) stärker beeinträchtigt, wenn Zeichen oder Symptome der Herzinsuffizienz vorlagen. Für die „körperliche Rollenfunktion“ des SF-36 fanden sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem „Alter pro 10 Jahre“ den „HI-Zeichen/Symptomen“ sowie den „diagnostischen Empfehlungen HFpEF der ESC (2007)



positiv“. Alle Einflussgrößen führten jeweils zu einer schlechteren Angabe der „körperlichen Rollenfunktion“. Die Angabe für den „körperlichen Schmerz“ des SF-36 erfolgte bei „weiblichem Geschlecht“ und bei Patienten, die „HI-Zeichen/Symptome“ aufwiesen, signifikant schlecht. Signifikante Effekte auf die Einschätzung der „Vitalität“ des SF-36 fanden sich bei allen untersuchten Einflussgrößen, ohne dass eine Interaktion mit dem Geschlecht vorlag. „Körperlicher Schmerz“ wurde vom „weiblichen Geschlecht“ und von Patienten, die „HI-Zeichen/Symptome“ aufwiesen schlechter eingeschätzt. Bei der „allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“ fand sich eine Interaktion mit dem Geschlecht. Bewertet wurde sie sowohl von Frauen schlechter als auch von Probanden, die „HI-Zeichen/Symptome“ zeigten. Ebenso fand sich eine Interaktion mit dem Geschlecht für die Subqualität „soziales Rollenempfinden“. Hier führten das „weibliche Geschlecht“ und „HI-Zeichen/Symptome“ zu einer schlechteren Einschätzung. Das „Alter pro 10 Jahre“ zeigte einen Zusammenhang mit einer besseren Bewertung dieser Kategorie. Das „emotionale Rollenempfinden“ wurde lediglich von den Probanden schlechter eingeschätzt, die „HI-Zeichen/Symptome“ aufwiesen beziehungsweise „HFpEF positiv gemäß den diagnostischen Empfehlungen der ESC von 2007“ waren. Diese Einflussgröße zeigte keinen Zusammenhang zum „psychischen Wohlbefinden“, jedoch schätzen ältere Patienten diese Qualität besser ein, wohingegen Frauen und Patienten mit „HI-Zeichen/Symptomen“ diese Fragen schlechter bewerteten. Für den „körperlichen Summenscore“ des SF-36 fand sich eine schlechtere Einschätzung in allen überprüften Einflussgrößen sowie eine Interaktion zwischen „HI-Zeichen/Symptomen“ und dem Geschlecht. Für den „psychischen Summenscore“ ließ sich eine Verbesserung bei älteren Probanden und eine schlechtere Angabe, wenn „HI-Zeichen/Symptome“ vorlagen, erkennen. Zuletzt fand sich bei allen überprüften Einflussgrößen eine negative Assoziation zu den Ergebnissen im 6-Minuten-Gehstreckentest.

Eine Zusammenfassung der jeweiligen Einflussgrößen auf die einzelnen Subqualitäten der Lebensqualität, deren jeweilig signifikanter Zusammenhang mit einem „x“ gekennzeichnet ist, in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Zusammenfassung der jeweiligen Einflussgrößen auf die einzelnen Subqualitäten der Lebensqualität

Signifikanter Effekt auf...	„Alter (pro 10 Jahre)“	„Weibliches Geschlecht“	„HI-Zeichen/Symptome“	„diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC 2007 positiv“	Interaktion mit dem „Geschlecht“ und „HI-Zeichen/Symptome“
... den Summenwert des PHQ-D	x		x		
... die „körperliche Funktionsfähigkeit“ (SF-36)	x	x	x	x	x
... die „körperliche Rollenfunktion“ (SF-36)	x		x	x	
... den „körperlichen Schmerz“ (SF-36)		x	x		
... die „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (SF-36)		x	x		x
... die „Vitalität“ (SF-36)	x	x	x	x	
... das „soziale Rollenempfinden (SF-36)	x	x	x		x
... das „emotionale Rollenempfinden“ (SF-36)			x	x	
... das „psychische Wohlbefinden“ (SF-36)	x	x	x		
... den „körperlichen Summenscore“ (SF-36)	x	x	x	x	x
... den „psychischen Summenscore“ (SF-36)	x		x		
... den „6-Minuten-Gehstrecken-Test“	x	x	x	x	

Ziel dieser Arbeit ist es unter anderem die Einflussfaktoren „Alter“, „HI-Zeichen/Symptome“ und der neu definierten „diagnostischen Empfehlungen HFpEF der ESC (2007) positiv“ auf die Lebensqualität unter besonderer Berücksichtigung der Interferenz mit dem Einflussfaktor „Geschlecht“ zu überprüfen. Es wird deutlich, dass innerhalb jeder Kategorie ein Zusammenhang mit „HI-Zeichen/Symptomen“ dargestellt werden konnte. Für die Einflussgröße „Alter pro 10 Jahre“ lässt sich eine Assoziation zu allen Kategorien bis auf „körperlicher Schmerz“ und „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ finden. Am wenigsten signifikante Zusammenhänge konnten für die Einflussgröße „diagnostischen Empfehlungen HFpEF der ESC (2007) positiv“ festgestellt werden. Allerdings weist die Einflussgröße „diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC (2007) positiv“ nie eine Interferenz mit dem Geschlecht auf. Das ist bei „HI-Zeichen/Symptome“ in Assoziation zu allen überprüften Lebensqualitätsparametern anders. Hier lassen sich vier Mal Interferenzen mit dem Geschlecht ermitteln. Kurz, die Einflussgröße „diagnostische Empfehlungen HFpEF der ESC (2007) positiv“ weist zwar nicht mit jeder Subqualität der Lebensqualität einen Zusammenhang auf, sie zeigt jedoch nie eine Interferenz mit dem Geschlecht ist also unabhängig von diesem aussagekräftig.

Zusammengefasst zeigt sich, dass einerseits die Überprüfung des Einflussfaktors „Geschlecht“ eine sehr große Bedeutung für die Aussagekraft von Zusammenhängen mit der Lebensqualität hat. Durch diese Datenlage sollten manche bereits ermittelten Zusammenhänge, wie zwischen Depressionen und HI-Zeichen/Symptomen, unter Einbeziehung des Geschlechts erneut auf ihre Gültigkeit überprüft werden. Andererseits konnten bereits getroffenen Aussagen bezüglich der körperlichen Funktionsfähigkeit und dem Ausmaß der HI-Zeichen/Symptome mit diesem Studienkollektiv erneut bestätigt werden.

Abschließend sei verwiesen auf bisher nicht beschriebene Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von „HI-Zeichen/Symptomen“ und schlechterer „allgemeiner Gesundheitswahrnehmung“, „sozialem Rollenempfinden“ und „körperlichem Summenscore“. Das Kriterium „HFpEF positiv gemäß den Empfehlungen der ESC von 2007“ zeigte sich für die „körperliche Funktionsfähigkeit“, die „körperliche Rollenfunktion“, die „Vitalität“, die „emotionale Rollenfunktion“, den „körperlichen Summenscore“ und den 6-Minuten-Gehstrecken-Test als signifikanten Einflussfaktor und anders als der Einflussfaktor „HI-Zeichen/Symptome“ lag nie eine Interferenz mit dem Geschlecht vor.

#### 4.4 Diskussion der Lebensqualität als Einflussfaktor auf Mortalität und Hospitalisierung

Bisher wurde die Lebensqualität eines sehr großen Risikokollektivs beschrieben und herausgearbeitet, welche Einflussfaktoren für eine verminderte Lebensqualität in diesem Kollektiv zu beobachten sind. Abschließend stellt sich die Frage, ob sich hieraus auch eine Aussage über ein erhöhtes Risiko für Mortalität und Hospitalisierung ableiten lässt. Für die HF<sub>r</sub>EF gibt es bereits einige Datensätze, die sich mit dieser Fragestellung befassen, für die HF<sub>p</sub>EF sind jedoch noch keine Veröffentlichungen bekannt.

Zur Überprüfung des Sterbe- und Hospitalisierungsrisikos wurde zunächst jede Qualität mittels des Hazard Ratios und der Einteilung der zwei Gruppen in Patienten mit einer gegebenen Punktzahl für die jeweiligen SF-36 Qualität und jeweils zehn zusätzlichen Punkten auf den Skalen des SF-36 überprüft. Hier zeigte sich ein erhöhtes Risiko bei den Patienten, die jeweils weniger Punkte für „körperliche Rollenfunktion“, „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Schmerzen“, „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „soziales Rollenempfinden“, und „körperlicher Summenscore“ angaben. Nach dieser Überprüfung folgte eine Adjustierung für Ko-Variablen, die ebenfalls Einfluss auf das Sterberisiko nehmen. Nach dieser Adjustierung zeigte sich ein erhöhtes Sterberisiko für Patienten mit verringerter „körperlicher Funktionsfähigkeit“, „körperlichen Schmerzen“, „Vitalität“ und „sozialem Rollenempfinden“. Um eine noch feinere Unterscheidung treffen zu können, erfolgte außerdem eine paarweise Adjustierung der genannten Subqualitäten. Dabei zeigte der Faktor Schmerz weiterhin einen signifikanten Einfluss auch bei Adjustierung gegen soziales Rollenempfinden und Vitalität, allein bei der Adjustierung mit körperlicher Funktionsfähigkeit war eine Überschneidung mit dieser Subqualität feststellbar.

Die inverse Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht die signifikante Einflussgröße des körperlichen Schmerzes auf Mortalität und kardiovaskuläre Hospitalisierung.

Verglichen mit Studien zur HF<sub>p</sub>EF zeigen sich größere Unterschiede bezüglich den Angaben der Lebensqualität und dem Zusammenhang dieser mit dem Hospitalisierungs- und dem Mortalitätsrisiko. Dort finden sich Angaben bezüglich einer gesteigerten Mortalität bei schlechterer Selbsteinschätzung zur allgemeinen Gesundheitseinschätzung und zum Rollenempfinden (Konstam et al. 1996) sowie der körperlichen Funktionsfähigkeit als messbarer Risikofaktor für eine erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit (Chamberlain et al. 2014). Für den Faktor Schmerz gibt es bisher keine erfassten Zusammenhänge.

Zusammenfassend sei darauf hingewiesen, dass für dieses beschriebene Risikokollektiv Zusammenhänge zwischen Lebensqualität und der Mortalität sowie Hospitalisierungsrate festgestellt werden können. Obwohl nicht alle dieser Patienten an einer HFpEF leiden, stellt sich heraus, dass solche, die eine besonders niedrige Punktzahl für die Subqualität „körperlicher Schmerz“ vergeben, ein höheres Sterberisiko aufweisen. Dass Schmerz als unabhängiger negativer prädiktiver Faktor bisher noch nicht für die HFrEF erfasst werden konnte, gibt einen weiteren Hinweis auf die unterschiedliche Pathophysiologie der beiden Erkrankungen. Ebenfalls führt dieser neu entdeckte Zusammenhang zu einer weiteren Möglichkeit, um neue Ideen für Therapieansätze zu entwickeln.

#### **4.5 Limitation der Arbeit**

Die hier untersuchten Daten sind aus einem sehr großen Risikokollektiv gewonnen worden und haben deshalb eine besonders gute statistische Aussagekraft. Es handelt sich jedoch lediglich um ein Risikokollektiv, sodass es interessant wäre ein größeres Kollektiv an tatsächlich an HFpEF-erkrankten Patienten zu untersuchen.

Ferner muss berücksichtigt werden, dass die Untersuchungsergebnisse aus diesem Risikokollektiv nicht auf alle von dieser Krankheit betroffenen Patienten anwendbar sind, da beim Vergleich mit Daten aus anderen Studien auch ein Augenmerk auf die ethnische Zugehörigkeit der jeweiligen Probanden gerichtet werden muss. Wie bereits in Kapitel 1.1 angeführt, haben verschiedene an diastolischer Dysfunktion erkrankte Ethnienzugehörigkeiten unterschiedliche Sterbewahrscheinlichkeiten (East et al. 2004). Da das hier betrachtete Risikokollektiv jedoch hauptsächlich aus Kauasiern bestand, muss mit der Übertragung der Ergebnisse auf andere Ethnien vorsichtig umgegangen werden.

Letztlich darf nicht außer Acht gelassen werden, dass Lebensqualität auch ein individuelles Konstrukt ist und damit die Bewertung subjektiv erfolgt. Einzelne Einflussfaktoren auf die Lebensqualität, wie zum Beispiel das Einkommen oder der Bildungsgrad, wurden in den hier untersuchten Daten nicht berücksichtigt. Es ist jedoch fraglich, ob es überhaupt möglich ist, die bisher noch nicht mal einheitlich definierte Lebensqualität, in ihrem gesamten Spektrum darzustellen.

## 4.6 Ausblick

Nach diesen Auswertungen zeigt sich, dass Patienten, die in ein Risikokollektiv für HFpEF fallen, ihre Lebensqualität deutlich geringer angeben als Patienten aus einem gesunden Vergleichskollektiv. Um der Forderung der WHO, die Gesundheit nicht nur als Abwesenheit von Krankheit definiert, nachzukommen, sollten sich alle Ärzte zunehmend mit dem Begriff der Lebensqualität auseinandersetzen. Es wäre von großem Nutzen für den Patienten, wenn das medizinische Fachpersonal bei Patienten, die bereits Zeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz aufweisen, die Lebensqualität genauer betrachtet, um dann neben beispielsweise medikamentösen Interventionen auch Optionen anbietet, die die Lebensqualität steigern.

Allerdings steht die Forschung für die Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit HFpEF noch am Anfang. Bisher konnten noch keine Medikamente eine bemerkbare Verbesserung für die Patienten erreichen. Jedoch gibt es Studien, die zeigen, dass regelmäßiges körperliches Training (Nolte et al. 2015), sowie Resozialisierung (Grady et al. 2000) oder Entspannungsübungen wie beispielsweise Biofeedback (Coelho et al. 2005) zu einer Steigerung der Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führen. Hier gilt es weitere Methoden zu evaluieren. Das ist nicht nur sinnvoll, um für den Patienten eine spürbare Verbesserung seiner Lebensumstände zu bewirken, sondern könnte auch eine Verlängerung der Lebenszeit bewirken. Wie mit diesen Daten gezeigt werden konnte, wirkt sich die Lebensqualität insgesamt betrachtet auf die Mortalitäts- und Hospitalisierungsrate aus. Somit steht die Vermutung nah, dass durch Therapien, die die Lebensqualität des Patienten verbessern, auch dessen Überlebenszeit verlängert werden kann.

Natürlich ist die Forderung nach einer ausführlicheren Lebensqualitätsanamnese und einem verbesserten Monitoring der Lebensqualität wegen des ohnehin schon großen ärztlichen Arbeitspensums nicht leicht umzusetzen, da vor allem die Auswertung der hier vorgestellten Fragebögen sehr zeitintensiv ist. Deshalb bietet sich an, zumindest den hier neu erkannten unabhängigen und negativen prädiktiven Faktor Schmerz zu berücksichtigen. Weitere Studien bezüglich HFpEF und der Therapie von Schmerzen könnten Aufschluss darüber bringen, ob durch eine Verminderung der Schmerzen eine Senkung der Mortalität zu erzielen ist. Aber unabhängig davon zu welchen Ergebnissen solch eine Studie kommen würde, selbst die Fragen zum Thema Schmerz und die Linderung desselben, beinhalten für jeden Patienten, ganz individuell, eine deutliche Steigerung der Lebensqualität.

## 5 Zusammenfassung

Während die Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (HF<sub>r</sub>EF) schon länger im Fokus der Forschung steht, erhält die Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (HF<sub>p</sub>EF) erst seit kurzem immer mehr Beachtung. Ursachen dafür finden sich im steigenden Durchschnittsalter der Bevölkerung sowie in verbesserten Therapiemöglichkeiten von kardiovaskulären Erkrankungen, sodass Patienten beispielsweise vermehrt Herzinfarkte überleben und in weiterer Folge Herzinsuffizienzen entwickeln können. Daraus ergibt sich, dass die Erkrankung diastolische Herzinsuffizienz nicht nur für die zunehmende Zahl der davon betroffenen Patienten relevant ist, sondern auch eine ökonomische Belastung für das Gesundheitssystem darstellt. Erst das von Paulus et al. (2007) erstellte Diagnoseschema ermöglichte es, nun nach verallgemeinerten Merkmalen bei Patienten die diastolische Herzinsuffizienz festzustellen.

Neben der erst kürzlich getroffenen Einteilung für die HF<sub>p</sub>EF, ist es weiterhin schwierig eine allgemeingültige Definition der Lebensqualität zu treffen. Jedoch steht neben der Forderung der WHO, Gesundheit als allumfassendes Konzept zu betrachten, auch der Wunsch aller Patienten nach einer möglichst hohen Lebensqualität.

Um unter anderem Lebensqualität im Zusammenhang mit der Erkrankung HF<sub>p</sub>EF zu erforschen, wurde in der aktuellen Studie ein Risikokollektiv mit 1.337 Patienten untersucht und mittels des neuen Diagnoseschemas gemäß den Empfehlungen der ESC von 2007 (Paulus et al. 2007) kategorisiert. Es konnte festgestellt werden, dass die Lebensqualität dieses Risikokollektivs (Summenwert PHQ-D: 4,9 (SD: 4,1) Punkte; Summenwert „körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36: 73 (SD: 24) Punkte; Summenwert der „körperlichen Rollenfunktion“ des SF-36: 67 (SD: 41) Punkte; Summenwert des „körperlichen Schmerzes“ des SF-36: 69 (SD: 29) Punkte, Summenwert der „allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36: 61 (SD: 18) Punkte; Summenwert der „Vitalität“ des SF-36: 59 (SD: 20) Punkte; Summenwert des „sozialen Rollenempfinden“ des SF-36: 82 (SD: 21) Punkte; Summenwert der „emotionalen Rollenfunktion“ des SF-36: 76 (SD: 38) Punkte; Summenwert des „psychischen Wohlbefinden“ des SF-36: 71 (SD: 19) Punkte; „körperlicher Summenscore“ des SF-36: 45 (SD: 10) Punkte; „psychischer Summenscore“ des SF-36: 50 (SD: 10) Punkte und 6-Minuten-Gehstreckentest 510 (SD: 110) Meter) im Vergleich zu einem ähnlichen gesunden Bevölkerungskollektiv deutlich schlechter ist, sie jedoch besser, als die gemessene Lebensqualität bei einer bereits erkrankten Vergleichsgruppe ist. Ebenfalls fand sich bei allen geprüften Kriterien bis auf den „psychischer Gesamtscore“ des SF-36 und den Summenwert der „allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“

des SF-36 in diesem Studienkollektiv eine Assoziation zwischen einer schlechteren Bewertung der Lebensqualität und dem weiblichen Geschlecht.

Weiterhin konnte bezüglich der Einflussfaktoren auf die Lebensqualität gezeigt werden, dass vorhandene „HI-Zeichen/Symptome“ für alle überprüften Subqualitäten zu einer schlechteren Einschätzung führten, jedoch fand sich für die Einschätzung „körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36, für die „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36, für das „soziale Rollenempfinden“ des SF-36 und für den „körperlichen Summenscore“ des SF-36 eine Interferenz mit dem Geschlecht. Der Einflussfaktor „diagnostische Empfehlung HFpEF der ESC (2007) positiv“ zeigte eine Assoziation zu einer schlechteren Bewertung der Qualitäten „körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36 (-7 Punkte (95 %-KI: -10 bis -4 Punkte)), „körperliche Rollenfunktion“ des SF-36 (-7 Punkte (95 %-KI: -13 bis -2 Punkte)), „Vitalität“ des SF-36 (-3 Punkte (95 %-KI: -5 bis -1 Punkte)), „emotionales Rollenempfinden“ des SF-36 (-9 Punkte (95 %-KI: -14 bis -3 Punkte)), „körperlicher Summenscore“ des SF-36 (-1 Punkte (95 %-KI: -3 bis 0 Punkte)) und zu einem schlechteren Ergebnis im 6-Minuten-Gehstreckentest (-13 Meter (95 %-KI: -26 bis 0 Meter)). Hervorzuheben ist, dass es in keiner dieser assoziierten Subqualitäten zu einer Interferenz mit dem Geschlecht kam.

Das Hazard Ratio (cv-Hospitalisierung oder Tod) war für +10 Skaleneinheiten für die nicht skalierten Skalen „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“, „körperlicher Schmerz“, „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „soziales Rollenempfinden“ und den „körperlichen Summenscore“ signifikant. Nach Adjustierung zeigte sich lediglich noch eine Signifikanz für „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperlicher Schmerz“, „Vitalität“ und „soziales Rollenempfinden“. Abschließend konnte erneut gezeigt werden, dass die Lebensqualität insgesamt einen Einfluss auf die Sterbewahrscheinlichkeit der Patienten hat. Allerdings hatte der „körperliche Schmerz“ des SF-36 als einzige Subqualität das Potenzial, eine signifikante Aussage für das Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko zu treffen.


Als Schlussfolgerung und Ausblick wäre zu wünschen, einerseits weitere Studien zur Evaluation von Schmerztherapie bei Patienten, die an HFpEF erkrankt sind, durchzuführen sowie andererseits das Verständnis und die Erfragung der Lebensqualität mittels kurzer Fragebögen im ärztlichen Alltag zu etablieren.



# 6 Anhang


## 6.1 Verwendete Fragebögen

### 6.1.1 SF-36

	<b>Teil A</b> SF-36	<b>LQ-1</b> LEBENSQ																																												
<p>In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.</p> <p>1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben ? Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort an.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> ausgezeichnet</li> <li><input type="radio"/> sehr gut</li> <li><input type="radio"/> gut</li> <li><input type="radio"/> weniger gut</li> <li><input type="radio"/> schlecht</li> </ul> <p>2. Im <b>Vergleich zum vergangenen Jahr</b>, wie würden Sie Ihren <b>derzeitigen</b> Gesundheitszustand beschreiben? Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort an.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> derzeit viel besser als vor einem Jahr</li> <li><input type="radio"/> derzeit etwas besser als vor einem Jahr</li> <li><input type="radio"/> etwa so wie vor einem Jahr</li> <li><input type="radio"/> derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr</li> <li><input type="radio"/> derzeit viel schlechter als vor einem Jahr</li> </ul> <p>3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. <b>Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand</b> bei diesen Tätigkeiten <b>eingeschränkt</b>? Wenn ja, wie stark? Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Antwort an.</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 70%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">ja, stark ein- geschränkt</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">ja, etwas ein- geschränkt</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">nein, gar nicht eingeschränkt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, Kegeln, Golf spielen</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Einkaufstaschen heben oder tragen</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Mehrere Treppenabsätze steigen</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Einen Treppenabsatz steigen</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Sich beugen, knien, bücken</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Sich baden oder anziehen</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> </tbody> </table>				ja, stark ein- geschränkt	ja, etwas ein- geschränkt	nein, gar nicht eingeschränkt	Anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, Kegeln, Golf spielen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Einen Treppenabsatz steigen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sich beugen, knien, bücken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sich baden oder anziehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	ja, stark ein- geschränkt	ja, etwas ein- geschränkt	nein, gar nicht eingeschränkt																																											
Anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																											
Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, Kegeln, Golf spielen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																											
Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																											
Mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																											
Einen Treppenabsatz steigen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																											
Sich beugen, knien, bücken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																											
Mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																											
Mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																											
Eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																											
Sich baden oder anziehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																											


Final 1.1\_24.06.2010

Abbildung A 1: Fragebogen "SF-36" Seite 1 von 3

	<b>Teil A</b> SF-36	<b>LQ-2</b> LEBENSQ
<p>4. Hatten Sie in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause ?</p> <p>Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein      <input type="radio"/> ja      <input type="radio"/> nein        Ich habe weniger geschafft als ich wollte      <input type="radio"/> ja      <input type="radio"/> nein        Ich konnte nur bestimmte Dinge tun      <input type="radio"/> ja      <input type="radio"/> nein        Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung      <input type="radio"/> ja      <input type="radio"/> nein        (z. B. ich musste mich besonders anstrengen)</p> <p>5. Hatten Sie in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten) ?</p> <p>Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein      <input type="radio"/> ja      <input type="radio"/> nein        Ich habe weniger geschafft als ich wollte      <input type="radio"/> ja      <input type="radio"/> nein        Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten      <input type="radio"/> ja      <input type="radio"/> nein</p> <p>6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder Ihre seelischen Probleme in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?</p> <p><input type="radio"/> überhaupt nicht  <input type="radio"/> etwas  <input type="radio"/> mäßig  <input type="radio"/> ziemlich  <input type="radio"/> sehr</p> <p>7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den <b>vergangenen 4 Wochen</b>?</p> <p><input type="radio"/> Ich hatte keine Schmerzen  <input type="radio"/> sehr leicht  <input type="radio"/> leicht  <input type="radio"/> mäßig  <input type="radio"/> stark  <input type="radio"/> sehr stark</p> <p>8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> bei der Ausübung Ihrer Alltags-tätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?</p> <p><input type="radio"/> überhaupt nicht  <input type="radio"/> ein bisschen  <input type="radio"/> mäßig  <input type="radio"/> ziemlich  <input type="radio"/> sehr</p>		
<p>Studienleitung/-koordination: Dr. R. Wachter – Universität Göttingen      ☎ 0551 39 22624      ☎ 0551 39 22600      ✉ <a href="mailto:wachter@med.uni-goettingen.de">wachter@med.uni-goettingen.de</a>        Datenmanagement: Zentrum für Klinische Studien Leipzig - KKS      ☎ 0341 9716 261      ☎ 0341 97 16 259      ✉ <a href="mailto:zssb-dm@kks.uni-leipzig.de">zssb-dm@kks.uni-leipzig.de</a></p>		

Final 1.1\_24.06.2010

Abbildung A 2: Fragebogen "SF-36" Seite 2 von 3

	<b>Teil A</b> SF-36	<b>LQ-3</b> LEBENSQ																																																																																																				
<p>9. In diesen Fragen geht es darum wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur die Antwort an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht. Wie oft waren Sie in den <b>vergangenen 4 Wochen</b>:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 70%;"></th> <th style="width: 7.5%; text-align: center;">immer</th> <th style="width: 7.5%; text-align: center;">meistens</th> <th style="width: 7.5%; text-align: center;">oft</th> <th style="width: 7.5%; text-align: center;">manchmal</th> <th style="width: 7.5%; text-align: center;">selten</th> <th style="width: 7.5%; text-align: center;">nie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>... voller Schwung ?</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>... sehr nervös ?</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>... so niedergeschlagen, dass nichts Sie aufheitern konnte ?</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>... ruhig und gelassen ?</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>... voller Energie ?</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>... entmutigt und traurig ?</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>... erschöpft ?</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>... glücklich ?</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>... müde ?</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> </tbody> </table> <p>10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> Ihre normalen Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?</p> <p style="margin-left: 20px;"> <input type="radio"/> immer  <input type="radio"/> meistens  <input type="radio"/> manchmal  <input type="radio"/> selten  <input type="radio"/> nie             </p> <p>11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu ? Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Antwort an.</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 45%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">trifft ganz zu</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">trifft weitgehend zu</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">weiß nicht</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">trifft weitgehend nicht zu</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">trifft überhaupt nicht zu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> </tbody> </table>				immer	meistens	oft	manchmal	selten	nie	... voller Schwung ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	... sehr nervös ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	... so niedergeschlagen, dass nichts Sie aufheitern konnte ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	... ruhig und gelassen ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	... voller Energie ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	... entmutigt und traurig ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	... erschöpft ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	... glücklich ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	... müde ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu	Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	immer	meistens	oft	manchmal	selten	nie																																																																																																
... voller Schwung ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																
... sehr nervös ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																
... so niedergeschlagen, dass nichts Sie aufheitern konnte ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																
... ruhig und gelassen ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																
... voller Energie ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																
... entmutigt und traurig ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																
... erschöpft ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																
... glücklich ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																
... müde ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																
	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu																																																																																																	
Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																	
Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																	
Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																	
Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																	

Final 1.1\_24.06.2010

Studienleitung/-koordination: Dr. R. Wachter – Universität Göttingen      ☎ 0551 39 22624      ☎ 0551 39 22600      ✉ [wachter@med.uni-goettingen.de](mailto:wachter@med.uni-goettingen.de)  
 Datenmanagement: Zentrum für Klinische Studien Leipzig - KKS      ☎ 0341 9716 261      ☎ 0341 97 16 259      ✉ [zssb-dm@kks.uni-leipzig.de](mailto:zssb-dm@kks.uni-leipzig.de)

Abbildung A 3: Fragebogen "SF-36" Seite 3 von 3

6.1.2 PHQ-D

	<b>Teil B</b> PHQ-D				<b>LQ-4</b> LEBENSQ
In den nächsten Fragen geht es um Ihr Befinden. Bitte beantworten Sie jede Frage, so gut Sie können.					
Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der <b>letzten 2 Wochen</b> durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?					
	überhaupt nicht	an einzelnen Tagen	an mehr als der Hälfte der Tage	beinahe jeden Tag	
Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Müdigkeit oder das Gefühl, keine Energie zu haben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitungslesen oder Fernsehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Waren Ihre Bewegungen oder Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Final 1.1\_24.06.2010

Studienleitung/-koordination: Dr. R. Wachter – Universität Göttingen      ☎ 0551 39 22624      ☎ 0551 39 22600      ✉ [wachter@med.uni-goettingen.de](mailto:wachter@med.uni-goettingen.de)  
 Datenmanagement: Zentrum für Klinische Studien Leipzig - KKS      ☎ 0341 9716 261      ☎ 0341 9716 259      ✉ [zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de](mailto:zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de)

Abbildung A 4: Fragebogen "PHQ-D" Seite 1 von 1

## 7 Literaturverzeichnis

- Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Bucquet D, Bullinger M, Bungay K, Fukuhara S, Gandek B, Keller S (1992): International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res* 1, 349–351
- Adabag S, Smith LG, Anand IS, Berger AK, Luepker RV (2012): Sudden cardiac death in heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Card Fail* 18, 749–754
- Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghiuade M (2006): Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 114, 397–403
- Aydemir O, Ozdemir C, Koroglu E (2005): The impact of co-morbid conditions on the SF-36: a primary-care-based study among hypertensives. *Arch Med Res* 36, 136–141
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP (2006): Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355, 260–269
- 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
- Borbély A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JGF, Edes I, Stienen GJM, Paulus WJ (2005): Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* 111, 774–781
- Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HGM, Hoes AW (2003): Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 89, 605–609
- Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC (1993): Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 22, 318–325
- Bullinger M (1995): German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med* 41, 1359–1366
- Bullinger M, Siegrist J, Ravens-Sieberer U (Hrsg.): *Lebensqualitätsforschung aus medizinspsychologischer und -soziologischer Perspektive (Jahrbuch der medizinischen Psychologie 18)*. Hogrefe, Göttingen 2000
- Chamberlain AM, Manemann SM, Dunlay SM, Spertus JA, Moser DK, Berardi C, Kane RL, Weston SA, Redfield MM, Roger VL (2014): Self-rated health predicts healthcare utilization in heart failure. *J Am Heart Assoc* 3, e000931
- Chan MMY, Lam CSP (2013): How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart Fail* 15, 604–613
- Chung ML, Moser DK, Lennie TA, Frazier SK (2013): Perceived social support predicted quality of life in patients with heart failure, but the effect is mediated by depressive symptoms. *Qual Life Res* 22, 1555–1563
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, PEP-CHF Investigators (2006): The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 27, 2338–2345

- Coelho R, Ramos S, Prata J, Bettencourt P, Ferreira A, Cerqueira-Gomes M (2005): Heart failure and health related quality of life. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 1, 19
- Conley S, Feder S, Redeker NS (2015): The relationship between pain, fatigue, depression and functional performance in stable heart failure. *Heart Lung* 44, 107–112
- de Leon CFM, Grady KL, Eaton C, Rucker-Whitaker C, Janssen I, Calvin J, Powell LH (2009): Quality of life in a diverse population of patients with heart failure: Baseline findings from the heart failure adherence and retention trail (HART). *J Cardiopulm Rehabil Prev* 29, 171–178
- Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S, RESOLVD Pilot Study Investigators (2001): Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J* 142, 698–703
- Dempster M, Donnelly M (2000): Measuring the health related quality of life of people with ischaemic heart disease. *Heart* 83, 641–644
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW et al. (2008): ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 10, 933–989
- Djärv T, Wikman A, Lagergren P (2012): Number and burden of cardiovascular diseases in relation to health-related quality of life in a cross-sectional population-based cohort study. *BMJ Open* 2, e001554
- East MA, Peterson ED, Shaw LK, Gattis WA, O'Connor CM (2004): Racial differences in the outcomes of patients with diastolic heart failure. *Am Heart J* 148, 151–156
- Edelmann F, Wachter R, Düngen H-D, Störk S, Richter A, Stahrenberg R, Neumann T, Lüers C, Angermann CE, Mehrhof F et al. (2011): Heart failure therapy in diabetic patients-comparison with the recent ESC/EASD guideline. *Cardiovasc Diabetol* 10, 15
- Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, Duvinage A, Stahrenberg R, Durstewitz K, Löffler M et al. (2013): Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 309, 781–791
- Ferrari R, Böhm M, Cleland JGF, Paulus WJS, Pieske B, Rapezzi C, Tavazzi L (2015): Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail* 17, 665–671
- Fischer M, Baessler A, Holmer SR, Muscholl M, Bröckel U, Luchner A, Hense H-W, Döring A, Riegger G, Schunkert H (2003): Epidemiologie der linksventrikulären systolischen Dysfunktion in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands. *Z Kardiol* 92, 294–302
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P et al. (2005): Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 26, 215–225
- Gary RA, Sueta CA, Dougherty M, Rosenberg B, Cheek D, Preisser J, Neelon V, McMurray R (2004): Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. *Heart Lung* 33, 210–218

- Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL (2015): A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 175, 996–1004
- Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, Einbinder L, Katzen S, Baker B, Marshall J, Minshall S, Robinson S, Fisher ML et al. (2004): The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 43, 1542–1549
- Grady KL, Dracup K, Kennedy G, Moser DK, Piano M, Stevenson LW, Young JB (2000): Team management of patients with heart failure: A statement for healthcare professionals from The Cardiovascular Nursing Council of the American Heart Association. *Circulation* 102, 2443–2456
- Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B (2004): Screening psychischer Störungen mit dem “Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)“. *Diagnostica* 50, 171–181
- Guyatt GH (1993): Measurement of health-related quality of life in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 22, 185A-191A
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB (1985): The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 132, 919–923
- Hadano Y, Murata K, Yamamoto T, Kunichika H, Matsumoto T, Akagawa E, Sato T, Tanaka T, Nose Y, Tanaka N, Matsuzaki M (2006): Usefulness of mitral annular velocity in predicting exercise tolerance in patients with impaired left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 97, 1025–1028
- Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV (2009): Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 11, 130–139
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D (1993): The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22, 6A-13A
- Hoekstra T, Lesman-Leegte I, van Veldhuisen DJ, Sanderman R, Jaarsma T (2011): Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 13, 1013–1018
- Huang T-Y, Moser DK, Hwang S-L, Lennie TA, Chung M, Heo S (2010): Comparison of health-related quality of life between American and Taiwanese heart failure patients. *J Transcult Nurs* 21, 212–219
- Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, Wang CH (2002): Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 56, 57–62
- Izawa KP, Watanabe S, Omiya K, Yamada S, Oka K, Tamura M, Samejima H, Osada N, Iijima S (2005): Health-related quality of life in relation to different levels of disease severity in patients with chronic heart failure. *J Jpn Phys Ther Assoc* 8, 39–45
- Jaarsma T, Halfens R, Abu-Saad HH, Dracup K, Stappers J, van Ree J (1999): Quality of life in older patients with systolic and diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 1, 151–160
- Jorge AJL, Rosa MLG, Correia DM da S, Martins W de A, Ceron DMM, Coelho LCF, Soussume WSN, Kang HC, Moscovitch SD, Mesquita ET (2017): Evaluation of Quality of Life in Patients with and without Heart Failure in Primary Care. *Arq Bras Cardiol* 109, 248–252

- Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, Haass M (2002): Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart* 87, 235–241
- Katz AM, Zile MR (2006): New molecular mechanism in diastolic heart failure. *Circulation* 113, 1922–1925
- Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, Morgan TM, Stewart KP (2002): Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 288, 2144–2150
- Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, Messineo F, Meisner JS, Mitchell J, Kalman J, Phillips RA, Steingart R, Brown EJ et al. (2004): Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol* 43, 1432–1438
- Knecht A: Lebensqualität produzieren: Ressourcentheorie und Machtanalyse des Wohlfahrtsstaats. 1. Auflage; VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden 2010
- Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A, Zile MR, Demets D, Massie BM (2011): Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail* 4, 27–35
- Konstam V, Salem D, Pouleur H, Kostis J, Gorkin L, Shumaker S, Mottard I, Woods P, Konstam MA, Yusuf S (1996): Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart failure. SOLVD Investigations. Studies of Left Ventricular Dysfunction Investigators. *Am J Cardiol* 78, 890–895
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB (2001): The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 16, 606–613
- Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, Kass DA, Redfield MM (2007): Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation* 115, 1982–1990
- Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Tu JV, Levy D (2009): Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 119, 3070–3077
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999): A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130, 461–470
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK (1996): The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 275, 1557–1562
- Lewis EF, Lamas GA, O’Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL, Young JB, Michelson EL, Halling K et al. (2007): Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail* 9, 83–91
- Löwe B, Kroenke K, Herzog W, Gräfe K (2004): Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *J Affect Disord* 81, 61–66



- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C et al. (2008): Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 359, 2456–2467
- McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ (1976): Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1, 822–823
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA et al. (2012): ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 14, 803–869
- Metra M, Cotter G, Gheorghiade M, Dei Cas L, Voors AA (2012): The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J* 33, 2135–2142
- Mosterd A, Hoes AW (2007): Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93, 1137–1146
- Murberg TA, Bru E (2001): Social relationships and mortality in patients with congestive heart failure. *J Psychosom Res* 51, 521–527
- Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dünge HD, Duvinage A, Hoischen N, von Oehsen K, Schwarz S, Hasenfuss G et al. (2015): Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol* 22, 582–593
- O’Mahony MS, Sim MFV, Ho SF, Steward JA, Buchalter M, Burr M (2003): Diastolic heart failure in older people. *Age Ageing* 32, 519–524
- O’Meara E, Murphy C, McMurray JJV (2004): Anemia and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 1, 176–182
- 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
- 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, Smiseth 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
- Pedersen SS, Herrmann-Lingen C, de Jonge P, Scherer M (2010): Type D personality is a predictor of poor emotional quality of life in primary care heart failure patients independent of depressive symptoms and New York Heart Association functional class. *J Behav Med* 33, 72–80
- Philbin EF, Dec GW, Jenkins PL, DiSalvo TG (2001): Socioeconomic status as an independent risk factor for hospital readmission for heart failure. *Am J Cardiol* 87, 1367–1371
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL et al. (2014): Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 370, 1383–1392

- Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymlinski R, Ryan E, Wasserman SM, Baker N, Rosser D et al. (2007): Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 49, 753–762
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, 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 Heart J* 37, 2129–2200
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ (2003): Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 289, 194–202
- Rumsfeld JS, Havranek E, Masoudi FA, Peterson ED, Jones P, Tooley JF, Krumholz HM, Spertus JA, Cardiovascular Outcomes Research Consortium (2003): Depressive symptoms are the strongest predictors of short-term declines in health status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 42, 1811–1817
- Rutten FH, Moons KGM, Cramer M-JM, Grobbee DE, Zuithoff NPA, Lammers J-WJ, Hoes AW (2005): Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 331, 1379
- Samartzis L, Dimopoulos S, Manetos C, Agapitou V, Tasoulis A, Tseliou E, Pozios I, Kaldara E, Terrovitis J, Nanas S (2014): Neuroticism personality trait is associated with Quality of Life in patients with Chronic Heart Failure. *World J Cardiol* 6, 1113–1121
- Senni M, Gavazzi A, Oliva F, Mortara A, Urso R, Pozzoli M, Metra M, Lucci D, Gonzini L, Cirrincione V et al. (2014): In-hospital and 1-year outcomes of acute heart failure patients according to presentation (de novo vs. worsening) and ejection fraction. Results from IN-HF Outcome Registry. *Int J Cardiol* 173, 163–169
- Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R (1990): Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 66, 981–986
- Siegrist J, Junge A (1990): Measuring the social dimension of subjective health in chronic illness. *Psychother Psychosom* 54, 90–98
- Smart N, Haluska B, Jeffriess L, Marwick TH (2007): Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. *Am Heart J* 153, 530–536
- 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
- Staniute M, Brozaitiene J, Burkauskas J, Kazukauskienė N, Mickuviene N, Bunevicius R (2015): Type D personality, mental distress, social support and health-related quality of life in coronary artery disease patients with heart failure: a longitudinal observational study. *Health Qual Life Outcomes* 13, 1
- Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL) (1993) *Qual Life Res* 2, 153–159

- Swenson JR, Clinch JJ (2000): Assessment of quality of life in patients with cardiac disease: the role of psychosomatic medicine. *J Psychosom Res* 48, 405–415
- Tarlov AR, Ware JE, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M (1989): The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA* 262, 925–930
- Testa MA, Simonson DC (1996): Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 334, 835–840
- Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Tartière J-M, Kesri-Tartière L, Godard S, Peltier M (2008): Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a prospective five-year study. *Heart* 94, 1450–1455
- van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM, Bronzwaer JGF, van der Velden J, Stienen GJM, Linke WA, Laarman GJ, Paulus WJ (2006): Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 113, 1966–1973
- van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Flather MD, SENIORS Investigators (2009): Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 53, 2150–2158
- Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D (1995): Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 26, 1565–1574
- Veenstra M, Pettersen KI, Rollag A, Stavem K (2004): Association of changes in health-related quality of life in coronary heart disease with coronary procedures and sociodemographic characteristics. *Health Qual Life Outcomes* 2, 56
- Wändell PE, Carlsson AC (2014): Gender differences and time trends in incidence and prevalence of type 2 diabetes in Sweden—a model explaining the diabetes epidemic worldwide today? *Diabetes Res Clin Pract* 106, 90-92
- Ware JE, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A (1995): Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care* 33, 264-279
- Wenger NK (1989): Quality of life: can it and should it be assessed in patients with heart failure? *Cardiology* 76, 391–398
- West R, Liang L, Fonarow GC, Kociol R, Mills RM, O'Connor CM, Hernandez AF (2011): Characterization of heart failure patients with preserved ejection fraction: a comparison between ADHERE-US registry and ADHERE-International registry. *Eur J Heart Fail* 13, 945–952
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators and Committees (2003): Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 362, 777–781
- 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, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaer GL, Ghali JK, Liebson PR (2001): Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation* 104, 779–782

- 
- 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
- Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Baicu CF, Massie BM, Carson PE, I-PRESERVE Investigators (2011): Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 124, 2491–2501

## Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hasenfuß, dem Direktor der Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen, für die Möglichkeit, in seiner Abteilung die Dissertation zu verfassen und im Rahmen der Studie arbeiten zu dürfen.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Frank Edelmann für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und seine Unterstützung während der Auswertung und Verfassung der Dissertation bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank allen Kollegen, besonders zu nennen sind Frau Doris von Grünhagen, Herr Marc Alexander Weber-Krüger und Frau Dr. med. Kathleen Nolte, für die gute Zusammenarbeit und Einarbeitung. Ebenfalls danke ich allen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen.

Danke sagen möchte ich meinen Mitdotorandinnen Patricia Bauermann und Annika Glück für die Unterstützung während unserer gemeinsamen Arbeit an der EX-DHF-Studie und für die gegenseitige Motivation während der schriftlichen Verfassung der Arbeit