

Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Holger Thiele

**Aufbau und Etablierung eines Herzinsuffizienz-Registers zur Beurteilung der
Versorgung und der Lebensqualität von Patienten mit chronischer
Herzinsuffizienz**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck
-aus der Sektion Medizin-

Vorgelegt von Jenny Bischoff (geb. Bock)
aus Wolfenbüttel

Lübeck 2016

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Reppel

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Ernst Kraatz

Tag der mündlichen Prüfung: 16.11.2016

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 16.11.2016

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis	5
II. Abbildungsverzeichnis	7
III. Tabellenverzeichnis.....	8
1. Zusammenfassung.....	9
2. Einleitung und Fragestellung.....	11
2.1. Die Herzinsuffizienz	11
2.1.1. Definition	11
2.1.2. Klassifikation	11
2.1.3. Epidemiologie und Prognose.....	12
2.1.4. Ätiologie und Pathophysiologie.....	12
2.1.4.1. Kardiomyopathien	14
2.1.5. Klinik	15
2.1.6. Diagnostik	16
2.1.7. Lebensqualität und Komorbidität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	16
2.2. Die Therapie der Herzinsuffizienz	19
2.2.1. Die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.....	19
2.2.2. Die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion.....	21
2.2.3. Interventionelle und operative Therapiestrategien bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	21
2.3. Medizinische Register.....	22
2.4. Forschungszentren und Herzinsuffizienzregister in Deutschland	22
2.5. Fragestellung	24
3. Methodik.....	25
3.1. Studienpopulation.....	25
3.1.1. Einschluss-und Ausschlusskriterien.....	25
3.1.2. Beobachtungszeitraum.....	25
3.2. Aufbau der Studie	25
3.3. Diagnostische Tests.....	26
3.3.1. Laborparameter.....	26
3.3.2. Elektrokardiogramm	27
3.3.3. Echokardiographie	27
3.3.4. Gefäßsteifigkeitsmessung	28
3.3.5. 6-Minuten-Gehtest.....	28
3.4. Evaluation der Lebensqualität und Depressionsscreening	28
3.4.1. PHQ-9	28
3.4.2. <i>Short-Form-36</i> -Gesundheitsfragebogen	29
3.5. Aufbau einer webbasierten Datenbank.....	29
3.6. Statistische Analyse	33
4. Ergebnisse	34
4.1. Studienpopulation.....	34
4.2. Versorgungsqualität	36
4.3. Depression	47
4.4. Lebensqualität.....	49
5. Diskussion	53
6. Literatur.....	66
7. Anhang	79

8. Danksagung	85
9. Lebenslauf	86

I. Abkürzungsverzeichnis

Die geläufigen Maßeinheiten und Abkürzungen werden als bekannt vorausgesetzt.

AA	Aldosteron-Antagonist
Abb.	Abbildung
ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AHA	<i>American Heart Association</i>
Aix	Augmentationsindex
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ATP	Adenosin-Triphosphat
BB	Betablocker
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
CRT	<i>Cardiac Resynchronisation Therapy</i>
CT	Computertomographie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HF	<i>Heart Failure</i>
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
IFSC	<i>International Society and Federation of Cardiology</i>
IL-6	Interleukin-6
KHK	Koronare Herzerkrankung
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NSAID	<i>Non-steroidal anti-inflammatory Drug</i>

NT-proBNP	N-terminales Brain-natriuretisches Peptid
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PHQ-9	<i>Patient Health Questionnaire</i>
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SF-36-Gesundheitsfragebogen	<i>Short-Form-36-Gesundheitsfragebogen</i>
SPECT	<i>Single photon emissions computed tomographie</i>
Tab.	Tabelle
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor-β</i>
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TNF- β	Tumornekrosefaktor- β
WHO	<i>World Health Organisation</i>

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 01: Datenbank Herzinsuffizienz-Register Lübeck: " <i>Milestones</i> "	30
Abbildung 02: Datenbank Herzinsuffizienz-Register Lübeck: " <i>Fieldgroups</i> "	31
Abbildung 03: Datenbank Herzinsuffizienz-Register Lübeck: " <i>Fields</i> "	31
Abbildung 04: Datenbank Herzinsuffizienz-Register Lübeck: Assoziierte Fragenkomplexe	32
Abbildung 05: Datenbank Herzinsuffizienz-Register Lübeck: Parameter der klinischen Untersuchung.....	32
Abbildung 06: Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz	34
Abbildung 07: Tägliche Betablockerdosierung in Prozent der täglichen Maximaldosierung aller Patienten bei Einschluss und nach 12 Monaten	38
Abbildung 08: Ruheherzfrequenz bei Einschluss in Abhängigkeit von der täglichen Betablockerdosierung in Prozent der maximalen Tagesdosierung	39
Abbildung 09: Ruheherzfrequenz nach 12 Monaten in Abhängigkeit von der täglichen Betablockerdosierung in Prozent der maximalen Tagesdosierung	39
Abbildung 10: Erreichte Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest bei Einschluss und nach 12 Monaten (Gesamtkollektiv n=18)	43
Abbildung 11: Erreichte Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest der Patienten mit ICM und DCM bei Einschluss und nach 12 Monaten	43
Abbildung 12: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Einschluss und nach 12 Monaten (Gesamtkollektiv n=42)	44
Abbildung 13: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Patienten mit ICM und DCM bei Einschluss und nach 12 Monaten	44
Abbildung 14: NT-proBNP-Spiegel bei Einschluss und nach 12 Monaten (Gesamtkollektiv n=24).....	45
Abbildung 15: NT-proBNP-Spiegel der Patienten mit ICM und DCM bei Einschluss und nach 12 Monaten.....	45
Abbildung 16: Ruheherzfrequenz bei Einschluss und nach 12 Monaten (Gesamtkollektiv n=47).....	46
Abbildung 17: Ruheherzfrequenz der Patienten mit ICM und DCM bei Einschluss und nach 12 Monaten.....	46
Abbildung 18: Verteilung der PHQ-9-Punktwerte	47
Abbildung 19: Vergleich der SF-36 Subskalen der Normalbevölkerung mit der Studienpopulation.....	49

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 01: Diagnosekriterien der Herzinsuffizienz mit reduzierter und erhaltener Pumpfunktion.....	11
Tabelle 02: Kardiale und extrakardiale Veränderungen im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz	13
Tabelle 03: Klassifikationen zur klinischen Einteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA und AHA.....	16
Tabelle 04: Empfohlene medikamentöse Therapie für alle Patienten mit HFrEF..	19
Tabelle 05: Empfohlene medikamentöse Therapie für ausgewählte Patienten mit HFrEF	20
Tabelle 06: Basischarakteristika der Studienpatienten	35
Tabelle 07: Klinische Daten der Patienten bei Einschluss	36
Tabelle 08: Medikamentöse Herzinsuffizienztherapie der Patienten bei Einschluss	37
Tabelle 09: Einjahresanalyse für drei Betablockersubstanzen bei Patienten mit Herzinsuffizienz	40
Tabelle 10: Stationäre Behandlungen innerhalb von 12 Monaten	41
Tabelle 11: Depressionsstatus der Patienten bei Einschluss.....	48
Tabelle 12: Einjahresanalyse des Depressionsstatus der Patienten mit Herzinsuffizienz	48
Tabelle 13: Lebensqualität der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	50
Tabelle 14: Einjahresanalyse der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	51
Tabelle 15: Korrelation der PHQ-9-Werte mit klinischen und biochemischen Parametern sowie der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	80
Tabelle 16: Korrelation der Dimension „körperliche Funktionsfähigkeit“ mit klinischen und biochemischen Parametern sowie der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	81
Tabelle 17: Korrelation der Dimension „körperliche Rollenfunktion“ mit klinischen und biochemischen Parametern sowie der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.....	81
Tabelle 18: Korrelation der Dimension „körperlicher Schmerz“ mit klinischen und biochemischen Parametern sowie der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.....	82
Tabelle 19: Korrelation der Dimension „Vitalität“ mit klinischen und biochemischen Parametern sowie der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	82
Tabelle 20: Korrelation der Dimension „Soziale Funktionsfähigkeit“ mit klinischen und biochemischen Parametern sowie Parametern der Funktionstest bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	83
Tabelle 21: Korrelation der Dimension „Emotionale Rollenfunktion“ mit klinischen und biochemischen Parametern sowie der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	83
Tabelle 22: Korrelation der Dimension „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ mit klinischen und biochemischen Parametern sowie der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	84
Tabelle 23: Korrelation der Dimension „Psychisches Wohlbefinden“ mit klinischen und biochemischen Parametern sowie der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	84

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der am häufigsten zum Tode führenden Erkrankungen in den westlichen Industrienationen. Wiederholte Hospitalisierungen und körperliche sowie psychosoziale Einschränkungen sind eine große Belastung für die Patienten. Neben einer oft begleitend bestehenden Depression reduziert dies die Lebensqualität der Betroffenen. Die frühzeitige Identifikation von Risikofaktoren sowie die leitliniengerechte Therapie sind in der Betreuung der Patienten von großer Bedeutung. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Herzinsuffizienz-Register zur Beurteilung der Versorgungs- und Lebensqualität der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erstellt. Ferner untersuchten wir mögliche Unterschiede bzgl. der Betreuung, Depression und Einschränkung der Lebensqualität zwischen Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie (ICM) und einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM).

Methode: Im Zeitraum von 2011 bis 2014 schlossen wir i.S. einer all-comers Studie die in der Herzinsuffizienzambulanz des UK-SH, Campus Lübeck, betreuten herzinsuffizienten Patienten in das von uns entwickelte elektronische webbasierte Register ein. Wir erhoben klinische Parameter und die Therapie der Patienten bei Einschluss und nach 12 Monaten. Die psychometrische Evaluation erfolgte mittels PHQ-9- und SF-36-Fragebogen. Ausgewählte Parameter wurden mittels Rangkorrelationen nach Spearman miteinander korreliert.

Ergebnisse: 167 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, hiervon 67 Patienten (40,1%) mit ICM und 79 Patienten (47,3%) mit DCM. Die Patienten mit ICM waren mit $69,8 \pm 9,4$ Jahre signifikant älter, als die Patienten mit DCM mit $59,3 \pm 13,1$ Jahren ($p < 0,0001$). Unabhängig von der Ätiologie befanden sich die meisten Patienten im NYHA-Stadium II und III. Es zeigte sich ein Trend zu einer geringeren Ejektionsfraktion (EF) bei den Patienten mit ICM (ICM: $30 \pm 7,2\%$, DCM: $33 \pm 10,8\%$; $p = 0,062$). Bei Einschluss erhielten 96,4% einen Betablocker (ICM: 97,0%, DCM: 97,5%, $p = 0,867$), 94,0% einen ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptorblocker (ICM: 92,5%, DCM: 95,0%, $p = 0,516$), 74,4% einen Aldosteron-Antagonisten (ICM: 73,1%, DCM: 76,0%, $p = 0,721$) und 85% ein Diuretikum (ICM: 88%, DCM: 83,5%, $p = 0,355$). Nur 12% erhielten Digitalisglycoside (ICM: 9%, DCM: 15,2%, $p = 0,257$) und 1% Ivabradin (ICM: 0,6%, DCM: 0,0%, $p = 0,275$). Im Mittel nahmen die Patienten $70,8 \pm 31,2\%$ der Zieldosis ihres Betablockers ein. Eine Abhängigkeit der Herzfrequenz von der Betablockersubstanz oder -dosis konnten wir nicht nachweisen. Im Verlauf von 12 Monaten zeigte sich bzgl. der medikamentösen Therapie keine Änderung. Signifikant mehr Patienten mit ICM hatten ein *Device* implantiert (ICD/CRT: ICM: 49,3 %, $n = 33$; DCM: 26,6%, $n = 21$, $p = 0,006$). Im *Follow-Up* wurden 48 Patienten nachverfolgt. Innerhalb des *Follow-Up* Zeitraumes konnte eine signifikante Steigerung der EF für beide Subgruppen (ICM: $n = 17$, $30,3 \pm 9,1\%$, nach 12

Monaten: $37,5 \pm 7,8\%$, $p=0,002$; DCM: $n=19$, $32,9 \pm 9,7\%$, nach 12 Monaten: $38,4 \pm 11,8\%$ $p=0,048$) sowie eine signifikante Reduktion des NT-proBNP-Spiegels (Einschluss: $2068 \pm 1897,0$ ng/l, Median: 1484 ng/l; nach 12 Monaten: $1108 \pm 1110,8$ ng/l, Median: 662 ng/l, $p=0,0049$, $n=24$) und der Ruheherzfrequenz im Gesamtkollektiv (Einschluss: $71 \pm 13,3$ /min, Median: 70/min; nach 12 Monaten: $66 \pm 11,3$ /min, Median: 63/min, $p=0,019$, $n=47$) beobachtet werden.

Anhand des im Screening mittels PHQ-9-Fragebogen evaluierten Punktwertes wurde die Depressivität untersucht. Bei 17 (29,8%) von 57 Patienten lag bei Einschluss eine Depression vor. 15 Patienten wurden über 12 Monate untersucht, von diesen entwickelten 3 (20%) eine Depression. Einen Trend zu einer signifikanten Korrelation konnten wir für den Depressionsstatus mit der NYHA-Klasse in unserem gesamten Patientenkollektiv ($r_s=0,373$, $p=0,004$), als auch bei den Patienten mit DCM (DCM: $r_s=0,507$, $p=0,005$) zeigen. Die Lebensqualität, erfasst mittels des SF-36-Fragebogens, der für je 4 Bereiche der körperlichen und psychischen Gesundheit das Befinden erfragt, erwies sich in allen dieser 8 Dimensionen bei beiden Subgruppen als reduziert, ein signifikanter Unterschied fehlte. Für die einzelnen Dimensionen der Lebensqualität zeigten sich in beiden Gruppen einige Korrelationen. Die NYHA-Klasse war signifikant negativ mit der Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“ ($r_s=-0,378$, $p=0,002$) und „körperlicher Schmerz“ ($r_s=-0,372$, $p=0,002$) assoziiert. Die CCS-Klasse zeigte im Gesamtkollektiv als auch bei den Patienten mit ICM einen signifikanten inversen Zusammenhang mit der Dimension „körperlicher Schmerz“ (ICM: $r_s=-0,686$, $p=0,001$, Gesamt: $r_s=-0,646$, $p<0,0001$), bei den Patienten mit DCM nur mit der Dimension „emotionale Rollenfunktion“ (DCM: $r_s=-1,000$, $p<0,0001$).

Bei der Betrachtung der körperlichen Belastbarkeit der Patienten im 6-Minuten-Gehtest konnten wir für das Gesamtkollektiv, als auch die Patienten mit DCM einen gleichgerichteten Zusammenhang mit den Dimensionen „körperliche Funktionsfähigkeit“ (Gesamt: $r_s=0,584$, $p<0,0001$, DCM: $r_s=0,613$, $p=0,001$) und „körperlicher Schmerz“ (Gesamt: $r_s=0,481$, $p<0,0001$, DCM: $r_s=0,563$, $p=0,002$) feststellen. Im Gesamtkollektiv ließ sich zudem für die Dimension „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ ein hochsignifikanter Zusammenhang mit der erreichten Distanz im 6-Minuten-Gehtest ($r_s=0,466$, $p<0,0001$) nachweisen.

Schlussfolgerung: Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Patienten einer Herzinsuffizienzambulanz unter einer leitliniengerechten Therapie eine deutliche Verbesserung der EF sowie eine Reduktion der Herzfrequenz und des NT-proBNP-Spiegels erfuhren. Darüber hinaus konnten erstmals mögliche Unterschiede im Zusammenhang zwischen einer Einschränkung der Lebensqualität und einzelnen klinischen sowie biochemischen Parametern bei Patienten mit DCM und ICM aufgezeigt werden.

2. Einleitung und Fragestellung

2.1. Die Herzinsuffizienz

2.1.1. Definition

Die Herzinsuffizienz umfasst ein breites Spektrum kardialer Erkrankungen und Symptome, ohne dabei eine eigene pathogenetische Entität darzustellen (137). Durch strukturelle und funktionelle Veränderungen am Herzen kann aufgrund eines verminderten Herzzeitvolumens eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Gewebe nur durch Erhöhung der Füllungsdrücke erzielt werden (106). Neben den Symptomen der Herzinsuffizienz bedarf es zur Diagnosestellung eines objektiven apparativen Nachweises der kardialen Dysfunktion und/oder einer Besserung der Symptomatik unter adäquater Therapie (106).

2.1.2. Klassifikation

Die Herzinsuffizienz kann nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden.

Unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs kann eine akute von einer chronischen Herzinsuffizienz differenziert werden (112, 117).

Basierend vor allem auf der Ejektionsfraktion (EF), ist eine Herzinsuffizienz mit erhaltender (HFpEF) von einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF) zu unterscheiden. Ein möglicher *Cut-off*-Wert zur Unterscheidung beider Formen wird von mehreren Autoren bei einer EF von 45% angegeben, der Bereich zwischen 35% und 50% wird als Grauzone beschrieben (89, 106, 145). Durch die *European Society of Cardiology* (ESC) wurden sowohl für die HFrEF als auch für die HFpEF Kriterien zur Diagnosestellung vorgeschlagen (s.Tab. 01, S.11) (106).

Diagnosekriterien der Herzinsuffizienz mit reduzierter und erhaltener Pumpfunktion
Diagnosekriterien der HFrEF
<ol style="list-style-type: none">1. Typische Herzinsuffizienzsymptome2. Klinische Zeichen der Herzinsuffizienz3. Reduzierte Ejektionsfraktion
Diagnosekriterien der HFpEF
<ol style="list-style-type: none">1. Typische Herzinsuffizienzsymptome2. Klinische Zeichen der Herzinsuffizienz3. Normale oder nur leicht reduzierte Ejektionsfraktion ohne Dilatation des linken Ventrikels4. Relevante strukturelle Herzerkrankung (z.B. LV-Hypertrophie) und/oder diastolische Funktionsstörung

Tabelle 01: Diagnosekriterien der Herzinsuffizienz mit reduzierter und erhaltener Pumpfunktion (modifiziert nach McMurray et al. (106))

Im Rahmen rein deskriptiver Einteilungen, die aufgrund fehlender Information zur Ätiologie für die weitere Diagnostik und Therapie von geringem Nutzen sind, kann die Herzinsuffizienz zudem nach dem Herzzeitvolumen, nach der betroffenen Kammer oder in ein Vorwärts- und Rückwärtsversagen eingeteilt werden (41, 154).

2.1.3. Epidemiologie und Prognose

Die Herzinsuffizienz ist mit einer Inzidenz von 5-10 /1000 Erkrankungen pro Jahr eine häufige und eine noch immer zunehmende Erkrankung. In der westlichen Welt leiden etwa 1-2% der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz (112).

Betrachtet man die einzelnen Altersgruppen der Bevölkerung, sieht man einen Anstieg der Prävalenz von etwa 1% in der Altersgruppe von 55-64 Jahre auf bis über 10% bei Patienten älter als 85 Jahre (113). Eine altersabhängige Entwicklung ist auch bei der Inzidenz der Herzinsuffizienz zu verzeichnen (16, 36, 112). Männer und Frauen sind von der Herzinsuffizienz allgemein ähnlich häufig betroffen (33, 58).

Die symptomatische Herzinsuffizienz ist mit einer sehr schlechten Prognose vergesellschaftet. Eine Meta-Analyse verschiedener Studien aus den USA und Europa zeigt, dass innerhalb der ersten 30 Tage nach Diagnosestellung 10-20% der Patienten versterben, etwa 30% der betroffenen Patienten versterben innerhalb eines Jahres und 59-65 % innerhalb von fünf Jahren (112).

Eine Verschlechterung der Prognose konnte u. a. für das Alter (> 60 Jahre), die NYHA-Klasse, eine reduzierte EF und Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Anämien, Kachexien, chronische Lungenerkrankungen, Nierenfunktionsstörungen, vorangegangene Infarkte und Depressionen gezeigt werden (12, 82, 91, 112, 126, 127).

Zur Abschätzung der Prognose und der Schwere der Erkrankung wird von mehreren Autoren auch die laborchemische Bestimmung des Polypeptides (NT-pro) BNP vorgeschlagen (27, 82).

2.1.4. Ätiologie und Pathophysiologie

Die häufigsten Ursachen der Herzinsuffizienz in den Industrienationen sind die koronare Herzerkrankung (KHK) sowie der arterielle Hypertonus (aHTN), gefolgt von Klappenerkrankungen und Kardiomyopathien (33, 54, 71, 89, 107, 108). Oft tritt eine Überschneidung der zur systolischen oder diastolischen Funktionsstörung prädisponierenden Erkrankungen auf (102, 108).

Zu einer HFrEF kann eine verminderte Kontraktionskraft, z.B. im Rahmen von Ischämien, Kardiomyopathien, Myokarditiden oder toxisch-metabolischen Schädigungen führen (69, 106). Aber auch eine Volumen- und Drucküberlastung des Ventrikels mit erhöhter

Ventrikelwandspannung, wie sie beim aHTN, Vitien sowie intra- und extrakardialen Shunts gefunden wird, kann eine Herzinsuffizienz auslösen (62, 63).

Als Ursache einer HFpEF finden sich oftmals der aHTN und Herzrhythmusstörungen (86, 89, 102). Primäre und sekundäre Myokardhypertrophien (HCM/HOCM, hypertensive Herzerkrankung) als auch restriktive Kardiomyopathien können über eine Beeinflussung der *Compliance* ebenfalls zu einer HFpEF führen. Des Weiteren kann es in Folge sekundärer ischämischer Ereignisse aufgrund fehlender zellulärer Energiereserven zu Relaxationsstörungen kommen. Pulmonale Erkrankungen und konstringierende Perikarderkrankungen beeinträchtigen zudem die linksventrikuläre Füllung (23).

Zur Aufrechterhaltung der kardialen Leistung nach einer erfolgten Schädigung kommt es zunächst zu verschiedenen Kompensationsmechanismen, welche im Verlauf unter anderem über ein *Remodeling* zur progredienten Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen (35, 168). Hierbei kommt es zu funktionellen, strukturellen, zellulären, neurohumoralen, molekularen und elektrophysiologischen kardialen sowie extrakardialen Veränderungen (s. Tab. 02, S.13) (105, 168).

Kardiale und extrakardiale Veränderungen im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz					
Funktionell	Strukturell	Elektro-physiologisch	Neurohumoral	Zellulär	Molekular
Abgeschwächter Frank-Starling-Mechanismus	Links-ventrikuläre Dilatation	Tachykardie	Aktivierung des RAAS	Kalzium-überladung	Expression fetaler Isoformen versch. Gene
Abgeschwächtes oder aufgehobenes Bowditch-Phänomen	Myokardhypertrophie	Arrhythmie	Sympathikusaktivierung	Prolongierte Relaxation	Induktion von Neurohormonen
	Apoptose		Steigerung der Endothelinsynthese		Desensitivierung β 1-adrenerger Rezeptoren
	Kardiale Fibrose		Steigerung der Synthese natriuretischer Peptide		Verminderung der Expression der sarkoplasmatischen Ca-ATPase
			Reduktion der NO-Synthese		Vermehrte Expression des sarkolemalen Na/Ca-Austauschers
			Proinflammatorische Zytokine (IL-6, TNF-a)		

Tabelle 02: Kardiale und extrakardiale Veränderungen im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz
 RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, IL-6: Interleukin-6; TNF-a: Tumornekrosefaktor-alfa;
 (Modifiziert nach Weil, J. und Schunkert, H. (168))

2.1.4.1. Kardiomyopathien

Kardiomyopathien spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung einer Herzinsuffizienz. Der Definition der ESC folgend handelt es sich um Erkrankungen mit strukturellen und/oder funktionellen myokardialen Pathologien in Abwesenheit einer/s als ursächlich anzusehenden aHTN, KHK, Klappenfehlers oder angeborenen Herzfehlers (45). Sie werden in strukturelle und funktionelle Phänotypen unterteilt, die ihrerseits wiederum in genetische und nicht genetische Formen separiert werden. Bei den nicht genetischen Formen sind die idiopathischen von den erworbenen Kardiomyopathien zu differenzieren (19, 45, 131).

Bei der ischämischen Kardiomyopathie (ICM) handelt es sich um eine historisch gewachsene Begrifflichkeit, die in der Literatur unterschiedlich gebraucht wird und nach verschiedenen Überarbeitungen in die aktuelle Klassifikation der ESC nicht mehr aufgenommen wurde (45, 131, 158). Bei weiterhin häufiger Verwendung des Terminus wird in dieser Arbeit an dieser Nomenklatur festgehalten.

Da sich in unserer Studienpopulation vorwiegend Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) und ICM befanden, wird auf diese im Einzelnen näher eingegangen.

Dilatative Kardiomyopathie

Bei der DCM handelt es sich um eine ätiologisch heterogene Herzmuskelerkrankung, die zu einer Dilatation des linken, gelegentlich auch des rechten Ventrikels mit einer ventrikulären Funktionseinschränkung führt (44, 45, 100, 142). Mit einer Prävalenz von 36/100.000 und einer Inzidenz von 5-8 Neuerkrankungen pro 100.000 /Jahr in den westlichen Industrienationen, handelt es sich um die häufigste Kardiomyopathie (13, 34, 59, 142, 169). Man unterscheidet eine genetische von einer erworbenen Form (45, 100).

In der westlichen Welt wird eine genetische Ursache bei etwa 25% der Fälle angenommen (44, 45). Nicht genetisch determinierten Formen liegen sowohl immunologische und inflammatorische als auch endokrinologische, nutritive und medikamentös-toxische Ursachen zugrunde (45, 100, 142, 171). Bei nicht zu eruiender Ursache spricht man von einer idiopathischen Form der DCM (44, 142).

Klinisch präsentieren sich die Patienten zumeist mit den typischen Zeichen der Herzinsuffizienz, möglich ist aber auch eine Erstmanifestation im Rahmen thromboembolischer Komplikationen oder maligner Herzrhythmusstörungen (44, 85, 142).

Über die empfohlene apparative Diagnostik bei Herzinsuffizienz (EKG, Echo, Röntgen-Thorax, Labor) hinaus ist ggf. zur Klärung der Genese eine speziellere Diagnostik (Serologie, Myokardbiopsien) erforderlich. Zum Ausschluss einer ischämischen Herzerkrankung kann eine Koronarangiographie erfolgen (44, 142). Die ätiologische

Zuordnung ist neben möglichen therapeutischen Konsequenzen auch prognostisch relevant (49).

Ischämische Kardiomyopathie

Hierbei handelt es sich, ausgehend von der 1995 durch die WHO/IFSC erstellten Klassifikation, um eine spezifische Kardiomyopathie. Diese präsentiert sich als DCM mit ventrikulärer Dysfunktion im Rahmen einer KHK oder/und Ischämie, deren Ausmaß, das in Anbetracht der vorliegenden KHK erwartete, jedoch überschreitet (131).

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind trotz sinkender Zahlen in Europa noch immer die häufigste Todesursache bei Frauen und eine häufige Todesursache bei Männern. Darüber hinaus stellen sie zusammen mit ihren Folgeerscheinungen eine hohe Kostenbelastung für die Gesundheitssysteme dar (116). Bekannte Risikofaktoren stellen u.a. eine positive Familienanamnese für die KHK, der Nikotinabusus, Adipositas und Diabetes mellitus, fehlende sportliche Betätigung, die Hyperlipidämie und der aHTN dar (8, 14, 29, 30, 47, 64, 78, 119, 123). Das Fortschreiten der KHK mit Auftreten von Ischämien führt zu *Remodeling*-Prozessen und konsekutiv zu einer Myokardinsuffizienz mit dem Bild der chronischen Herzinsuffizienz (168).

2.1.5. Klinik

Häufige Symptome der Herzinsuffizienz sind Abgeschlagenheit, Dyspnoe, Orthopnoe und Nykturie (38, 53, 120). Aber auch zerebrale Funktionseinschränkungen und abdominelle Beschwerden können auftreten. Die genannten Symptome sind nicht spezifisch für die Herzinsuffizienz und finden sich auch bei anderen Erkrankungen (109, 120). Zu den Symptomen gesellen sich klinische Zeichen wie periphere Ödeme, das Lungenödem, Pleuraergüsse und Aszites, ein dritter Herzton (Galopprrhythmus), obere und untere Einflusstauungen, die Kardio- sowie die Hepatomegalie und in späteren Stadien zum Teil die Kachexie (38, 53, 99, 109, 120, 170). Zurückzuführen sind diese Symptome und Zeichen vor allem auf die erhöhte sympathikoadrenerge und neuroendokrine Aktivität mit Flüssigkeitsretention, vaskulären Veränderungen und Elektrolytverschiebungen (109, 105).

Anhand der Klinik kann man die Herzinsuffizienz in verschiedene Stadien einteilen. Die *New York Heart Association* (NYHA) hat sich dabei an der Belastbarkeit der Patienten orientiert und vier Stadien definiert. Die *American Heart Association* unterteilt die Patienten hingegen in die Gruppen A-D, wobei hier bereits Patienten, die lediglich Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz haben, erfasst werden (s. Tab. 03, S.16).

Klassifikationen zur klinischen Einteilung der Herzinsuffizienz			
NYHA-Klassifikation		AHA-Klassifikation	
I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris	A	Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind; keine strukturelle Herzerkrankung, noch nie Herzinsuffizienzsymptome
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris	B	Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist; bisher keine Herzinsuffizienzsymptome
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris	C	Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe.	D	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie

Tabelle 03: Klassifikationen zur klinischen Einteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA und AHA
 NYHA: *New York Heart Association*; AHA: *American Heart Association*, (modifiziert nach Hoppe, U.C. et al.(73))

2.1.6. Diagnostik

Im Rahmen der Diagnostik hat eine gründliche Anamnese und klinische Untersuchung einen großen Stellenwert. Davie et al. konnten schon 1997 zeigen, dass bestimmte Aspekte der medizinischen Vorgeschichte sowie verschiedene Symptome positive Prädiktoren für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion darstellen (38). Zur apparativen Basisdiagnostik zählen das Elektrokardiogramm (EKG), laborchemische Parameter, wie das NT-proBNP/BNP, die Projektionsradiographie des Thorax und die Echokardiographie (39, 80, 109, 114). Weitere Diagnostik ist nur indiziert, wenn nach erfolgter Basisdiagnostik die Diagnose nicht sichergestellt werden kann, oder zur Klärung der Genese. Hierbei können auch eine transösophageale- und/oder Stressechokardiographie, die kardiale MRT, die SPECT als auch die PET, die CT und die Koronarangiographie gefordert sein (106).

2.1.7. Lebensqualität und Komorbidität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz, als eine Erkrankung des älteren Menschen, geht häufig mit begleitenden Erkrankungen einher. Diese sind prognostisch relevant, reduzieren die

Lebensqualität der Patienten und verursachen häufigere und längere Krankenhausaufenthalte (20, 88, 112, 135). Oudejans et al. haben gezeigt, dass die Komorbidität bei Herzinsuffizienz, gemessen anhand des *Charlson Comorbidity Index*, den stärksten unabhängigen Prädiktor bzgl. der Mortalität bei geriatrischen Patienten darstellt (121). Dies gilt sowohl für somatische Störungen als auch für psychiatrische Erkrankungen, wie z.B. die Depression (20, 88). Wichtige und häufige Begleiterkrankungen sind die Anämie, die KHK, Nierenfunktionsstörungen bzw. die Niereninsuffizienz, der Diabetes mellitus, die COPD sowie der aHTN und nicht zuletzt die Depression (9, 20, 66, 67, 88, 141).

Im Rahmen unserer Studie haben wir uns vor allem auf die Lebensqualität der Patienten mit Herzinsuffizienz und die begleitende Depression fokussiert.

In vorangegangenen Arbeiten variieren die Angaben zur Prävalenz der Depression bei herzinsuffizienten Patienten beträchtlich (48, 75, 81, 110, 134). In einer groß angelegten Metaanalyse konnte eine manifeste Depression bei 21,5% der Patienten mit Herzinsuffizienz diagnostiziert werden (134). Die Depression geht nicht nur mit einer starken Symptomlast einher, sondern hat auch, bei Zusammentreffen mit der Herzinsuffizienz, einen großen Einfluss auf den, durch den Patienten selbst empfundenen, Gesundheitsstatus, die Lebensqualität, die Ausübung alltäglicher Tätigkeiten und die körperliche Betätigung (6, 51, 133, 160). Tinetti et al. beschreiben einen überadditiven Effekt bei Zusammentreffen beider chronischen Erkrankungen (160). Zudem gibt es Hinweise auf eine schlechtere Therapie-*Compliance* bei Patienten, die zusätzlich an einer Depression leiden (111, 130).

Eine additive medikamentöse oder psychotherapeutische Therapie der Depression wurde nur bei einer geringen Zahl der Patienten festgestellt (81, 133).

Aus diesen Gründen sollte ein Screening auf das Vorliegen einer Depression oder Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression bei Patienten mit Herzinsuffizienz regelmäßig erfolgen. Als eigenständige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression konnten in verschiedenen Studien neben der NYHA-Klasse und dem Geschlecht auch die Anämie, das Alter (<60Jahre), der Diabetes mellitus, die COPD, systemische Entzündungen, Leukozytenzahlen $>8000/\text{mm}^3$, die zurückgelegte Gehstrecke im Rahmen des 6-Minuten-Gehtests, ein erst kurz zurückliegendes Reanimationsereignis, eine vorangegangene Episode einer Depression, über 4 Arztbesuche im Jahr, der Nikotinabusus, ein niedriger soziökonomischer Status, hohe finanzielle Belastungen, geringe soziale Kontakte, Alkoholmissbrauch und eine initial ausgeprägte Beschwerdesymptomatik bei Einschluss in entsprechende Studien belegt werden (10, 11, 31, 56, 61, 65, 93).

Ein geringeres Risiko für die Ausbildung einer Depression konnte unter Therapie mit 3-

Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme-A (HMG-CoA) Reduktase-Inhibitoren und Schleifendiuretika gezeigt werden (11, 96).

Die Prävalenz der Depression und ihre Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen und der KHK sind viel untersucht worden. In einer Arbeit von Lett et al. wird postuliert, dass bei Patienten mit einer stabilen KHK kein Zusammenhang zwischen der Depression und der systolischen sowie diastolischen Funktion, Wandbewegungsstörungen und belastungsinduzierter Angina/Ischämie besteht. Ausgehend von diesen Daten wurde weniger von einer Auswirkung der Depression als solche auf die Herzerkrankung ausgegangen, als von ihrem Effekt im Rahmen sozioökonomischer lebensstil-assoziierter Faktoren und teils ähnlicher Pathomechanismen der beiden Erkrankungen (90).

Explizit für die DCM konnte in einer Studie eine Prävalenz der Depression von 21% gezeigt werden, was keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Patienten mit ischämischer Herzinsuffizienz darstellte (48). Als Risikofaktoren konnten hier das Alter, die NYHA-Klasse, echokardiographisch festgestellte restriktive linksventrikuläre Füllungsstörungen, die Symptombdauer, die Herzfrequenz, der diastolische Blutdruck und Nierenfunktionsstörungen festgestellt werden (48).

Für viele Patienten höheren Lebensalters steht die Qualität der noch zu erwartenden Lebensjahre im Vergleich zur Anzahl dieser im Vordergrund (83, 149).

Für Patienten, die an einer Herzinsuffizienz leiden, konnte mittels SF-36-Fragebogen eine im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich reduzierte Lebensqualität in allen 8 Dimensionen des Fragebogens gezeigt werden (76). Darüber hinaus konnte eine Korrelation zwischen der NYHA-Klasse und der erreichten Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest mit einer Reduktion der Lebensqualität aufgezeigt werden (76).

Während psychische Faktoren, wie die Depression, einen großen Einfluss auf die empfundene Lebensqualität bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz haben, zeigten sich somatische Faktoren, wie EF und NT-proBNP, nicht signifikant oder nur in einigen Dimensionen mit einer geringeren Lebensqualität assoziiert (76, 115, 136).

Untersuchungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz aufgrund einer DCM oder HCM zeigten Einschränkungen der Lebensqualität verglichen mit der Normalbevölkerung für beide Gruppen (37, 150). Im Vergleich mit Patienten, die an anderen schweren kardialen Erkrankungen (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienzpatienten mit Zeichen der Kongestion etc.) litten, wiesen die Patienten mit DCM im Bereich der sozialen Funktionsfähigkeit und des psychischen Wohlbefindens größere Einschränkungen auf, während die Vergleichsgruppe in der Dimension „körperliche Schmerzen“ deutlich größere Limitationen zeigte (150). Alter und Geschlecht als auch Parameter der kardialen Funktion (u.a. diastolische und

systolische Funktion, NYHA-Klasse) waren in unterschiedlichen Bereichen der empfundenen Lebensqualität signifikant mit dieser korreliert (150). Ein direkter Vergleich zwischen Patienten mit ICM und DCM fehlt unseres Erachtens bis dato.

2.2. Die Therapie der Herzinsuffizienz

2.2.1. Die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Die Ziele der Therapie einer Herzinsuffizienz sind die Minderung der Symptome und damit die Verbesserung der Lebensqualität, die Verkürzung und Reduktion der Krankenhausaufenthalte sowie die Senkung der Mortalität (106). Neben medikamentösen und interventionellen Therapiestrategien gehören auch die nicht-medikamentösen und nicht-interventionellen Ansätze mit Life-Style-Änderungen und z.B. einem moderaten Belastungstraining zur Therapie (105).

Einen wichtigen Grundbaustein in der pharmakologischen Therapie und für alle Patienten mit HFrEF durch die ESC empfohlen, stellen Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-I), Betablocker (BB) sowie Aldosteronrezeptor-Antagonisten (AA) dar (s.Tab. 04, S.19). Für alle drei Medikamente konnte ein positiver Effekt auf Morbidität und Mortalität nachgewiesen werden (57, 118, 122, 125, 128, 172).

Empfohlene medikamentöse Therapie für alle Patienten mit HFrEF					
Medikament	Indikation	Substanz	Startdosis (mg/d)	Zieldosis (mg/d)	Empfehlungsgrad
ACE-Inhibitor	NYHA I-IV EF<40% (oder ARB bei Unverträglichkeit)	Enalapril	2x2.5	2x10-20	IA
		Lisinopril	2.5-5	20-35	
		Captopril	3x6.25	3x50	
		Ramipril	2.5	2x5	
		Trandolapril	0.5	4	
Betablocker	NYHA I-IV EF<40%	Bisoprolol	1.25	10	IA
		Carvedilol	2x3.125	2x25-50	
		Metoprolol-succinat	12.5/25	200	
		Nebivolol	1.25	10	
Aldosteron-Antagonist	NYHA II-IV EF<35%	Eplerenon	25	50	IA
		Spironolacton	25	25-50	

Tabelle 04: Empfohlene medikamentöse Therapie für alle Patienten mit HFrEF (modifiziert nach McMurray et al. (106))

ACE-Inhibitor: Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor, ARB: Angiotensinrezeptor-Blocker, EF: Ejektionsfraktion, NYHA: *New York Heart Association*, HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion

Es gibt weitere Wirkstoffgruppen, für die keine Mortalitätsreduktion gezeigt werden konnte, die jedoch einen positiven Effekt bzgl. der Hospitalisierung und/oder der Symptomreduktion zeigen und als alternative oder zusätzliche Therapiestrategien in Betracht kommen (s.Tab. 05, S. 20) (106).

Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz profitieren von einer Herzfrequenz <70/min (18, 50, 55, 92). Seit einiger Zeit kann zur Herzfrequenzsenkung der I_f-Kanal-Blocker Ivabradin eingesetzt werden, der die Herzfrequenz über seine Wirkung am Sinusknoten bei Patienten im Sinusrhythmus reduziert (42, 156).

Empfohlene medikamentöse Therapie für ausgewählte Patienten mit HFrEF					
Medikament	Indikation	Substanz	Start-dosis (mg/d)	Ziel-dosis (mg/d)	Empfehlungs-grad
ARB	NYHA I-IV bei ACE-I-Unverträglichkeit NYHA II-IV EF<40% In Kombination mit einem BB und einem ACE-I oder AA	Candesartan Valsartan Losartan	4-8 2x40 50	32 2x160 150	IA
I _f -Kanal-Blocker	NYHA II-IV Sinusrhythmus >70/min EF <35% In Kombination mit einem BB/ARB/AA oder bei BB-Unverträglichkeit	Ivabradin	5	2x7.5	IIA/IIB
Digoxin	<u>Sinusrhythmus:</u> EF<45% bei BB-Unverträglichkeit <u>Vorhofflimmern:</u> NYHA II-IV und EF<45% und BB/ARB/ACE-I/AA	-	-	-	IIB
H-ISDN	Bei ACE-I/ARB Unverträglichkeit, EF<45% und LV-Dilatation oder EF<35% NYHA II-IV, EF<45% und LV-Dilatation (oder EF<35%) trotz BB/ACE-I/AA	-	-	-	IIB
n-3-PUFA	Ggf. zur Mortalitäts- und Morbiditätsreduktion unter Therapie mit ACE-I(ARB)/BB/AA	-	-	-	

Tabelle 05: Empfohlene medikamentöse Therapie für ausgewählte Patienten mit HFrEF (modifiziert nach McMurray et al. (106))

AA: Aldosteron-Antagonist, ACE-I: Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor, ARB: Angiotensinrezeptor-Blocker, BB: Betablocker, EF: Ejektionsfraktion, NYHA: *New York Heart Association*, HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion, H-ISDN: Hydralazin/Isosorbiddinitrat, I_f-Kanal-Blocker: *Funny-Channel*-Blocker, n-3-PUFA: *n-3-polyunsaturated fatty acids*, LV: Linksventrikulär

Für Diuretika gibt es keinen entsprechenden Nachweis einer Mortalitäts- und Morbiditätsreduktion. Sie führen jedoch zu einer deutlichen Verminderung der Symptome, insbesondere bei Patienten mit Volumenüberlastung und Stauung, so dass sie gleichermaßen bei HFrEF und HFpEF empfohlen werden (106).

2.2.2. Die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Für die HFpEF gibt es nach Stand der aktuellen Leitlinie keine nach derzeitigem Forschungsstand empfohlene medikamentöse Therapie, die eine Reduktion des kombinierten oder eines einzelnen Endpunktes, der kardiovaskulären Mortalität und der Rate an Krankenhausaufenthalten, gezeigt haben (106). Zu vermuten ist, dass die vielen verschiedenen, zur diastolischen Dysfunktion führenden Erkrankungen eine entsprechend der Grunderkrankungen ausgerichtete Therapie benötigen und somit nicht als eine Entität betrachtet werden sollten.

Eine symptomatische Therapie mit Diuretika sowie eine konsequente Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie der aHTN und der Herzfrequenzregulierung, sind auch bei der HFpEF essentiell (106).

2.2.3. Interventionelle und operative Therapiestrategien bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Eine Komplikation bei Patienten mit eingeschränkter systolischer Pumpfunktion und nach akutem Myokardinfarkt ist das Auftreten höhergradiger Herzrhythmusstörungen und das Erleiden eines plötzlichen Herztodes. Zur primär- als auch sekundärprophylaktischen Prävention/Therapie maligner Herzrhythmusstörungen und des plötzlichen Herztodes können implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICDs) eingesetzt werden (106). Außerdem besteht für herzinsuffiziente Patienten mit einer interventrikulären Leitungsstörung und folglich einer dyssynchronen Herzarbeit die Möglichkeit der kardialen Resynchronisationstherapie mittels CRT-System (4, 21, 32). Es kann sowohl eine Kombination mit einem ICD als auch eine alleinige CRT-Therapie erfolgen (21). Neben der Reduktion der Mortalität konnte unter einer CRT-Therapie zudem eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Symptomreduktion, eine bessere körperliche Belastbarkeit und eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion erzielt werden (4, 21, 32).

Neben den genannten interventionellen Therapiestrategien existieren weitere chirurgische Therapieoptionen, z.B. die Behebung von Klappenfehlern (106). Zudem kann sowohl die interventionelle, als auch die chirurgische Myokardrevaskularisation zur Reduktion von Morbidität und Mortalität gefragt sein (106, 162, 163).

Als letzte Therapieoption der terminalen Herzinsuffizienz ist eine Herztransplantation möglich. Als Überbrückung bis zu einer Transplantation, aber auch als Alternative zu dieser können mechanische Unterstützungssysteme, sogenannte *Ventricular Assist Devices*, bei in situ verbleibendem Herz transplantiert werden (106, 139, 144).

2.3. Medizinische Register

Register sind ein wichtiges Werkzeug in der epidemiologischen Forschung, der Versorgungsforschung sowie zur Qualitätssicherung (167). Man kann diese ganz allgemein als „Zusammenstellungen standardisierter Dokumentationen zu bestimmten medizinisch abgegrenzten Untersuchungs- oder Behandlungskollektiven“ beschreiben (1). Es existieren verschiedene Formen von Registern mit unterschiedlichen Zielsetzungen und Limitationen (104). Zunächst fanden Register in der epidemiologischen Forschung große Anwendung, wo sie u. a. dem Zweck der Ermittlung von Prävalenzen und Inzidenzen bestimmter Erkrankungen und zur Untersuchung von Korrelationen bestimmter Risikofaktoren und Schädigungen dienten (15, 167). Im Verlauf wurden Register zunehmend auch zur Qualitätssicherung, als Instrument zur Darstellung der Versorgungssituation und zur Verbesserung des Versorgungsstandards verwendet (167). Kennzeichnend für ein medizinisches Register ist eine exakt beschriebene Studienpopulation und die repräsentative Abbildung der Zielpopulation (167). Zudem widmen sich Register nicht nur einer einzigen Fragestellung und können auch im Verlauf zur Beantwortung neuer sich ergebender Fragestellungen verwendet werden. Diese und andere Merkmale unterscheiden das Register maßgeblich von klinischen Studien und Datensammlungen (15, 167). Wichtig für die Planung und den Aufbau eines Registers sind eine genaue Zielsetzung und die Definition der Registerpopulation (104). Des Weiteren sollten die Zuständigkeiten bei der Umsetzung, die Erhebungszeit und die Methodik zur Stichprobengenerierung im Vorfeld festgesetzt werden (15, 104, 167). Es bestehen einige Limitationen medizinischer Register. Mängel bezüglich der Vollständigkeit und der Repräsentativität können über die mitwirkenden Institutionen, geographische und sozioökonomische Faktoren entstehen (15). Ebenso kann eine ungenaue oder fehlerhafte Planung bzw. die Umsetzung dieser, eine Einschränkung der Qualität der erhobenen Daten bewirken. Trotz allem sind Register eine wichtige Methode zur Beantwortung epidemiologischer Fragestellungen, zur Qualitätssicherung und zur Abbildung von Versorgungsstrukturen und -standards (167).

2.4. Forschungszentren und Herzinsuffizienzregister in Deutschland

In Deutschland besteht mit dem Kompetenznetz Herzinsuffizienz seit 2003 eine bundesweite Forschungsallianz. Zentren mit unterschiedlichem Schwerpunkt sind in Hannover, Berlin, Leipzig, Heidelberg, Würzburg, Münster, Göttingen, Freiburg, Marburg und Essen sowie in Lübeck (2).

Im Herzinsuffizienzregister HE-LU-MA wurden 1995/1996 die Register aus Heidelberg, Ludwigshafen und Mannheim vereint. Es werden Daten zur Genetik, der Medikation, Komorbiditäten, der Lebensqualität und dem klinischen Beschwerdebild mit dem Ziel einer

umfassenden Erforschung der Erkrankung sowie einer adäquaten Versorgung der Patienten mit Herzinsuffizienz erfasst (3).

Das INH (Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz)-Register des Herzkreislaufzentrums Würzburg wurde 2002 gegründet und untersucht schwerpunktmäßig die Versorgungssituation und die Prognose von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (151). Beide Register, das HE-LU-MA und das INH, wurden in das deutsche Herzinsuffizienz-Register eingeschlossen, das wiederum in das EVITA-HF-Register mündete.

Das *Evidence based Treatment in Heart Failure* (EVITA-HF)-Register wurde 2009 zur Evaluation demographischer Daten, Komorbiditäten, diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, der Lebensqualität und unerwünschter Ereignisse bei im Rahmen der Herzinsuffizienz stationär betreuten Patienten in spezialisierten medizinischen Versorgungszentren mit einer Ejektionsfraktion <40% initiiert (164). Mittlerweile sind über 25 Universitäten und Herzzentren am Register beteiligt.

In Berlin wurde das Herzinsuffizienzregister TOP 40 (Therapie-*Outcome* und Prävention bei linksventrikulärer Ejektionsfraktion unter 40 Prozent) zur Überprüfung der regionalen leitliniengerechten Therapie und weiteren Datenerhebungen ins Leben gerufen.

Das REFLECT-HF-Register wurde 2011/2012 zum Vergleich der Patientencharakteristika sowie der diagnostischen und therapeutischen Herangehensweise bzw. Versorgung bei Patienten mit Herzinsuffizienz in entweder stationären kardiologischen Abteilungen, von niedergelassenen Kardiologen sowie bei Allgemeinmedizinerinnen initiiert (157).

2.5. Fragestellung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein webbasiertes, englischsprachiges Herzinsuffizienzregister für den Raum Schleswig-Holstein/Lübeck erstellt und etabliert. Das Ziel dieses Projektes war es, anhand verschiedener Parameter, die Versorgungs- und Gesundheitslage der Patienten zu analysieren.

Dazu wurden die medikamentöse Therapie, die Herzfrequenz, die EF und die körperliche Belastbarkeit, gemessen an der erreichten Distanz im 6-Minuten-Gehtest, herangezogen. Darüber hinaus wurde die Lebensqualität der Patienten mittels SF-36-Fragebogen und die Depressivität mittels PHQ-9-Fragebogen bei Einschluss sowie nach 12 Monaten erfasst. Zudem wurden im Rahmen der Studie erstmalig Zusammenhänge zwischen Depression sowie der Lebensqualität mit ausgewählten klinischen Parametern, wie der Gefäßsteifigkeit untersucht und zum ersten Mal eine Unterscheidung zwischen Patienten mit einer DCM und einer ICM vorgenommen.

Zusammenfassend sind die zentralen Fragestellungen dieser Arbeit:

- Wie ist die Versorgung der an die Herzinsuffizienzambulanz angeschlossenen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu beurteilen?
- Welche weiteren klinischen Parameter stehen im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Depression im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz?
- Welche zusätzlichen Faktoren stehen im Zusammenhang mit einer Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Depression und einer Einschränkung der Lebensqualität und der Gefäßsteifigkeit bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz?
- Bestehen unterschiedliche Zusammenhänge zwischen den untersuchten klinischen Parametern und der Einschränkung der Lebensqualität sowie dem Vorliegen einer Depression bei Patienten mit ICM und mit DCM?

3. Methodik

3.1. Studienpopulation

3.1.1. Einschluss-und Ausschlusskriterien

In diese prospektive Beobachtungsstudie wurden Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die sich in der Herzinsuffizienzambulanz des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, vorgestellt haben, eingeschlossen. Dabei wurden folgende Einschlusskriterien angewandt:

- Ejektionsfraktion bei Dekompensation <45%
- Alter >18 Jahre
- Vorliegen der schriftlichen Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme
- NYHA Klasse I-IV

Ausgeschlossen wurden schwer psychisch oder geistig erkrankte Personen, stationäre Patienten mit einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz und Patienten mit schweren anderen strukturellen Herzerkrankungen. Ein positives Ethikvotum lag vor (s. S. 79).

3.1.2. Beobachtungszeitraum

Wir rekrutierten die Patienten in einem Zeitraum von Oktober 2011 bis Dezember 2014. Todesfälle wurden über Angehörige oder den Hausarzt zugetragen. Es wurden Untersuchungsintervalle von drei Monaten, in Einzelfällen von 6 Monaten, angestrebt.

3.2. Aufbau der Studie

Nach erfolgter Aufklärung und Einwilligung der Patienten in die Studienteilnahme wurde zunächst ein „Basis-*Check-Up*“ durchgeführt. Hierbei wurden der aktuelle Gesundheitszustand mit Erhebung der NYHA-Klasse und des CCS-Scores, die Grunderkrankung und der Zeitpunkt der Erstdiagnose, relevante Begleiterkrankungen, die Familienanamnese, kardiovaskuläre Risikofaktoren und die derzeitige Therapie eruiert. Diese gründliche Anamnese fand nur beim ersten Termin statt. Bei den entsprechenden *Follow-Up* Untersuchungen wurden neben der NYHA- und CCS-Klasse lediglich zwischenzeitliche Hospitalisierungen und neue Erkenntnisse bzgl. der Erkrankung oder relevanter Begleiterkrankungen erfragt. Zudem erfolgte bei jedem Termin die Erhebung der aktuellen Medikation. Die Initiierung der Herzinsuffizienzmedikation erfolgte zumeist während des Krankenhausaufenthaltes im Rahmen einer Dekompensation, die der

Vorstellung in der Ambulanz wenige Monate vorausgegangen war. Bei einigen Patienten war sie auch vor der Zuweisung durch den Hausarzt begonnen worden.

Nachfolgend wurde jeder Patient einer standardisierten apparativen und klinischen Diagnostik mit EKG, Blutdruckmessungen, Gefäßsteifigkeitsmessungen, Herzfrequenzerhebung, 6-Minuten-Gehtest, Echokardiographie, Kurz-Spirometrie, laborchemischen Untersuchungen, ggf. einer Schrittmacherkontrolle sowie einer klinischen Untersuchung zugeführt. Zur Sicherstellung des reibungslosen Ablaufes erhielten die Patienten Laufzettel mit entsprechenden Untersuchungsräumen, die in unterschiedlicher Reihenfolge aufgesucht wurden. Die Daten wurden in Ambulanzakten, die nach den Datenschutzbestimmungen der Klinik behandelt wurden, dokumentiert und archiviert. Die Untersuchungen wurden vom Ambulanzzarzt, den entsprechenden Funktionsärzten, der Doktorandin und intensiv geschulten MTAs durchgeführt und dokumentiert. Änderungen der Medikation wurden studienunabhängig durch den entsprechenden Ambulanzzarzt vorgenommen.

Zur Beurteilung der Versorgungsqualität verglichen wir die medikamentöse Therapie mit der durch die ESC in der Leitlinie von 2012 empfohlenen Therapie. Zudem setzten wir diese mit der erreichten Herzfrequenz in Beziehung. Zur Betrachtung der Ruheherzfrequenz unter der jeweiligen Betablockerdosis der Patienten wurden diese abhängig von der jeweiligen Tagesdosis in fünf Gruppen (1-25%, 26-50%, 51-75%, 76-100%, >100% der empfohlenen max. Tagesdosis) eingeteilt und die verschiedenen Dosierungen mit der mittleren Herzfrequenz in diesen Gruppen in Beziehung gesetzt. Dabei wurde für Metoprolol 190mg pro Tag, für Carvedilol 50mg pro Tag, für Bisoprolol und Nebivolol jeweils 10mg pro Tag als Zieldosis definiert. Als weitere Gütekriterien der Versorgung wurden das Erreichen der Zielherzfrequenz von <70/min, der NT-proBNP Spiegel, die körperliche Belastbarkeit im 6-Minuten-Gehtest und die EF jeweils bei Einschluss und nach 12 Monaten festgelegt.

Die psychometrische Diagnostik erfolgte mittels SF-36-Fragebogen und PHQ-9-Fragebogen und wurde durch die Patienten selbst ausgefüllt und durch die Doktorandin ausgewertet.

Nach Erstellung der entsprechenden webbasierten Datenbank wurden die Daten in pseudonymisierter Form und SSL-verschlüsselt in diese übertragen.

3.3. Diagnostische Tests

3.3.1. Laborparameter

Es wurden routinemäßig das NT-proBNP (ng/l), das Natrium (mmol/l), das Kalium (mmol/l), das Chlorid (mmol/l) der Hämoglobinwert (g/l), der HbA1c (%), das Kreatinin (µmol/l), der Harnstoff (mmol/l) und das TSH (mIU/l) bestimmt.

Pathologische Veränderungen wurden an den Hausarzt übermittelt. Bei notfallmäßiger Indikation zur Therapie wurden die Patienten in der hauseigenen Notaufnahme vorgestellt.

3.3.2. Elektrokardiogramm

Bei jedem Patienten wurde ein Zwölfkanal-EKG geschrieben. Es erfolgte die Rhythmusanalyse mit Unterscheidung von Sinusrhythmus, Vorhofflimmern/flattern sowie durchgehend ventrikulärer, atrialer oder biventrikulärer Stimulation. Ein QRS-Komplex $>120\text{ms}$ wurde als verbreitert gewertet.

3.3.3. Echokardiographie

Die Echokardiographien wurden in den Funktionsabteilungen der Herzinsuffizienzambulanz und der Medizinischen Klinik II durch die jeweils zuständigen Ärzte durchgeführt. Die Untersuchungen wurden in Linksseitenlage in der parasternal langen und kurzen Achse, apikal und von subxyphoidal zweidimensional und mittels M-Mode, CW-PW- und Gewebe- sowie Farb-Doppler durchgeführt. Der Untersuchungsablauf sowie die Messungen orientierten sich an den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (24).

Die linksventrikuläre systolischen Funktion wurde entsprechend den Empfehlungen der *American Society of Echocardiography* und der *European Association of Echocardiography* in eine normale ($\text{EF} >55\%$), leichtgradig ($45\text{--}54\%$), mittelgradig ($30\text{--}44\%$) oder hochgradig ($< 30\%$) eingeschränkte Funktion unterteilt (87). Zur Beurteilung der diastolischen Funktion wurden nach Möglichkeit anhand des Mitraleinstromprofils das Verhältnis der frühen Mitralfüllungsgeschwindigkeit E zur Vorhoffüllungsgeschwindigkeit A und mittels Gewebedoppler die LV-Füllungsdrücke anhand des Verhältnisses der frühen Mitralfüllungsgeschwindigkeit E zur Mitralanulusgeschwindigkeit E' ermittelt. Auf diesen Werten basierend wurde eine Unterteilung der Funktionsstörung in Grad 0, also eine normale diastolische Funktion ($\text{E}/\text{E}' < 8$, $\text{E}/\text{A} > 1\text{cm/s}$), in Grad I, also das Vorliegen einer Relaxationsstörung ($\text{E}/\text{E}' = 8\text{--}15$, $\text{E}/\text{A} < 1\text{cm/s}$), Grad II mit Vorliegen einer Pseudonormalisierung ($\text{E}/\text{E}' > 15$, $\text{E}/\text{A} = 1\text{--}1,5\text{cm/s}$) sowie Grad III mit vorliegender Restriktion ($\text{E}/\text{E}' > 15$, $\text{E}/\text{A} > 1,5\text{cm/s}$) vorgenommen (24). Zudem wurden Wandbewegungsstörungen, Vitien, die einzelnen Herzhöhliendiameter und Myokardtexturveränderungen, wie z.B. Hypertrophien, dokumentiert.

3.3.4. Gefäßsteifigkeitsmessung

Die Messung der Gefäßsteifigkeit erfolgte nicht-invasiv mit dem Mobil-O-Graph der Firma i.e.m. (Stolberg, Deutschland) in Ruhe über 10 Minuten. Die im Abstand von 2 Minuten gemessenen Werte wurden dann vom Gerät automatisch gemittelt und computergestützt abgebildet.

Pulswellengeschwindigkeit, Augmentationsindex, zentraler und peripherer Blutdruck, Pulsdruck sowie der mittlere arterielle Druck wurden dokumentiert und in der Datenbank abgelegt. Es wurden der mittlere arterielle Druck, der Pulsdruck, der periphere Blutdruck sowie die Pulswellengeschwindigkeit als mögliche Einflussfaktoren berücksichtigt. Bei den Patienten, bei denen aus verschiedenen Gründen keine auswertbaren Messungen mittels Mobil-O-Graph vorlagen, wurde der nach Riva-Rocci gemessene periphere Blutdruck verwendet und der mittlere arterielle Druck sowie der Pulsdruck anhand dieser Messungen errechnet.

3.3.5. 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest wurde bei allen sich dazu körperlich in der Lage befindlichen Studienteilnehmern durchgeführt. Er erfolgte unter Beaufsichtigung durch eine MTA oder der Doktorandin mit Messungen des Blutdruckes, des Pulses und des Schweregrades der Dyspnoe sowie der Erschöpfung vor und nach der sechsminütigen Belastung. Der Grad der Dyspnoe und der Erschöpfung wurden anhand der Borg-Skala erfragt. Die Gehstrecke wurde anhand einer Zehn-Meter-Markierung entlang einer definierten Strecke ermittelt. Mit Hilfe von Gewicht, Alter und einem Umrechnungsfaktor wurde der Prozentsatz der Soll-Gehstrecke ermittelt.

3.4. Evaluation der Lebensqualität und Depressionsscreening

3.4.1. PHQ-9

Zum Screening auf das Vorliegen einer Depression wurde die deutsche Version des PHQ-9-Fragebogens verwendet. Der PHQ-9 ist ein aus dem PRIME-MD hervorgegangener und in der gängigen Praxis zum Screening gut geeigneter Fragebogen mit 9 *Items* (84, 147). Dieser wurde in verschiedenen großen Studien als anderen Screeningverfahren diagnostisch ebenbürtig oder sogar überlegen validiert (94, 95, 147, 148). Der PHQ-9 bewertet die neun Kriterien der *Major Depression* der DSM IV mit „0“ (niemals) bis „3“ (fast täglich) Punkten (84). Diese werden addiert, so dass sich eine Spannweite von 0-27 Punkten zur Einteilung der Depressivität ergibt.

Wir wählten zur Unterscheidung einer milden von einer schweren Depression einen *Cut-Off-Point* von >11 Punkten aufgrund einer hohen Sensitivität und Spezifität dieses

Punktwertes zur sicheren Abgrenzung einer schweren Depression (84, 95). Bei <9 Punkten wurde vom Fehlen einer Depression ausgegangen. Unsere *Cut-off*-Werte sind gut vergleichbar mit denen anderer Arbeitsgruppen (11, 138). Bei jedem Termin wurden die Bögen ausgegeben und konnten direkt zurückgegeben oder im Verlauf zurückgesandt werden.

3.4.2. Short-Form-36-Gesundheitsfragebogen

Zur Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der *Short-Form-36* - Gesundheitsfragebogen (SF-36) verwendet. Ursprünglich konzipiert wurde dieser im Rahmen der *Medical Outcome Study* (165). Wir verwendeten die von Prof. Dr. M. Bullinger ins deutsche übersetzte Version (25). Der Fragebogen ist konzeptuell in zwei Bereiche unterteilt, die psychische und die körperliche Gesundheit. Diese umfassen die Dimensionen körperliche und soziale Funktionsfähigkeit, körperliche und emotionale Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität und psychisches Wohlbefinden. Diese 8 Dimensionen selbst sind wieder in unterschiedlich viele Fragen unterteilt. Eine einzelne Frage zielt auf die Änderungen im Vergleich zum letzten Jahr ab. Es finden sich sowohl „ja“-/„nein“ -Fragen als auch Fragen mit mehreren Antwortmöglichkeiten. Eingesetzt werden kann der Test ab einem Alter von 14 Jahren.

Der SF-36 ist krankheitsunspezifisch, was die Vergleichbarkeit mit der Lebensqualität bei anderen Erkrankungen und gesunden Kontrollgruppen verbessert (76). In mehreren Studien zur chronischen Herzinsuffizienz hat sich der SF-36 bewährt (74, 76).

Zusammen mit dem PHQ-9-Bogen erhielten die Patienten zu jedem Termin den SF-36-Fragebogen.

Zur Auswertung des SF-36-Fragebogens wurden die einzelnen *Item*werte je einer Dimension addiert, woraus sich Skalenwerte für die 8 Dimensionen ergaben. Diese Skalenwerte wurden computergestützt in Werte zwischen 0 und 100 transformiert. Dabei wird von einer subjektiv gebesserten psychischen und körperlichen Gesundheit mit steigenden Punktwerten ausgegangen (26).

3.5. Aufbau einer webbasierten Datenbank

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Datenbank für die nationale wie internationale Datenerhebung chronisch herzinsuffizienter Patienten erstellt. Eine systematische Analyse multizentrisch erhobener Daten zur Versorgungsqualität und Beurteilung einzelner Therapiestrategien soll durch diese Datenbank einfacher und effektiver gestaltet werden. Der Aufbau erfolgte zur Gewährleistung der internationalen Verwendbarkeit in englischer Sprache und webbasiert.

Zunächst wurde für jede Vorstellung in der Ambulanz (Einschluss, *Follow-Up* alle 3 Monate) sogenannte „Meilensteine“/„*milestones*“ erstellt (s. Abb. 01, S. 30).

The screenshot shows the 'Listing Milestones' interface. At the top, there are navigation elements: 'Heartregister registry', 'Subjects', 'Recordssets', 'Choose registry', and 'Hello Jenny Bock'. A 'New Milestone' button is in the top right. The main content is divided into three sections:

- Pre-Screening milestone:** An empty table with columns: Id, Name, Fieldgroups, Created, Actions.
- Inclusion milestone:** An empty table with columns: Id, Name, Fieldgroups, Created, Actions.
- Regular milestones:** A table with 5 rows. Each row has a 'Fieldgroups' column with a circled number and an 'Actions' column with 'Show', 'Edit', and 'Delete' buttons.

Id	Name	Fieldgroups	Created	Actions
1	Date of inclusion	5	25.04.2012	Show Edit Delete
2	Follow up 3 months	4	25.04.2012	Show Edit Delete
3	Follow up 6 months	4	25.04.2012	Show Edit Delete
4	Follow up 9 months	4	25.04.2012	Show Edit Delete
5	Follow up 12 months	4	25.04.2012	Show Edit Delete

The sidebar on the right includes a 'BACKBONE FOR HRR' section with links for 'Fieldgroups', 'Milestones', 'Indices', 'Pages', 'Maintenance', and 'Unset registry session'. Below that is a 'REGISTRIES' section with 'List Registries', and a 'MANAGE MEMBERSHIPS' section with 'Workgroups' and 'Members'.

Abbildung 01: Datenbank Herzinsuffizienz-Register Lübeck: "Milestones"

Jedem „*milestone*“ wurden verschiedene Gruppen, die sogenannten „*fieldgroups*“, zugeordnet (s. Abb. 02, S. 31). Insgesamt ergaben sich 5 dieser „*fieldgroups*“: die medizinische Anamnese (*History*), die klinischen Untersuchungsdaten (*clinical evaluation*), die laborchemischen Ergebnisse (*Clinical chemistry*), die medikamentöse Therapie (*Medication*) sowie die Ergebnisse der psychometrischen Erhebung (*Quality of Life*). Einzig beim Studieneinschlusstermin erscheinen alle 5 „*fieldgroups*“, die ausführliche Anamnese wird bei den einzelnen *Follow-Ups* nicht erneut erfasst.

Heartreregistry ▾ Subjects ▾ Recordssets ▾ Choose registry: ▾ Hello Jenny Bock ▾

Listing Fieldgroups New Fieldgroup

Regular Pre-Screening Inclusion Follow up Unlinked All 5 Sorter

Date of inclusion

Id	Name	Fields	Created	Actions
6	History	44	25.04.2012	Show Edit Delete
9	Clinical Evaluation	80	25.04.2012	Show Edit Delete
10	Clinical chemistry	24	27.04.2012	Show Edit Delete
11	Medication	71	27.04.2012	Show Edit Delete
12	Quality of Life	19	27.04.2012	Show Edit Delete

Follow up 3 months

Id	Name	Fields	Created	Actions
9	Clinical Evaluation	80	25.04.2012	Show Edit Delete
10	Clinical chemistry	24	27.04.2012	Show Edit Delete
11	Medication	71	27.04.2012	Show Edit Delete
12	Quality of Life	19	27.04.2012	Show Edit Delete

BACKBONE FOR **HRR**

- Fieldgroups**
- Milestones
- Indices
- Pages
- Maintenance
- Unset registry session

REGISTRIES

- List Registries

MANAGE MEMBERSHIPS

- Workgroups
- Members

Abbildung 02: Datenbank Herzinsuffizienz-Register Lübeck: "Fieldgroups"

Jede der 5 „fieldgroups“ hat wieder eine unterschiedlich große Anzahl an Untergruppen, den „fields“, die einzelne, zu den Untergruppen zugehörige Fragenkomplexe, abarbeiten (s. Abb. 03, S.31).

Heartreregistry ▾ Subjects ▾ Recordssets ▾ Choose registry: ▾ Hello Jenny Bock ▾

Listing Fields for History New Field

Fields Sorter

Id	Name	Created	Actions
1	Date of inclusion	25.04.2012	Show Edit Delete
5	Does the patient have a cardiac implanted electric device?	25.04.2012	Show Edit Delete
30	↳ Is it a AICD?	25.04.2012	Show Edit Delete
8	↳ AICD-Type	25.04.2012	Show Edit Delete
9	↳ Is it a Pacemaker?	25.04.2012	Show Edit Delete
6	↳ Pacemaker-Type	25.04.2012	Show Edit Delete
350	↳ Something else?	20.06.2012	Show Edit Delete
351	↳ Please specify	20.06.2012	Show Edit Delete
12	Cardiac disease - evaluated ?	25.04.2012	Show Edit Delete
13	↳ DCM?	25.04.2012	Show Edit Delete
14	↳ DCM - origin?	25.04.2012	Show Edit Delete
192	↳ DCM of other origin, please specify.	30.05.2012	Show Edit Delete
15	↳ HNCM?	25.04.2012	Show Edit Delete
16	↳ HOCM?	25.04.2012	Show Edit Delete
17	↳ HOCM Treatment	25.04.2012	Show Edit Delete
18	↳ Non-Compaction-Cardiomyopathy?	25.04.2012	Show Edit Delete

BACKBONE FOR **HRR**

- Fieldgroups**
- Milestones
- Indices
- Pages
- Maintenance
- Unset registry session

REGISTRIES

- List Registries

MANAGE MEMBERSHIPS

- Workgroups
- Members

Abbildung 03: Datenbank Herzinsuffizienz-Register Lübeck: "Fields"
Darstellung der einzelnen Untergruppen „Fields“ der „Fieldgroups“

Jedem „field“ wiederum kann eine unterschiedliche Menge an „Kindern“, also weiterer Fragen, zugeordnet werden, die entsprechend weitere „Kinder“ haben können (s. Abb. 04, S. 32).

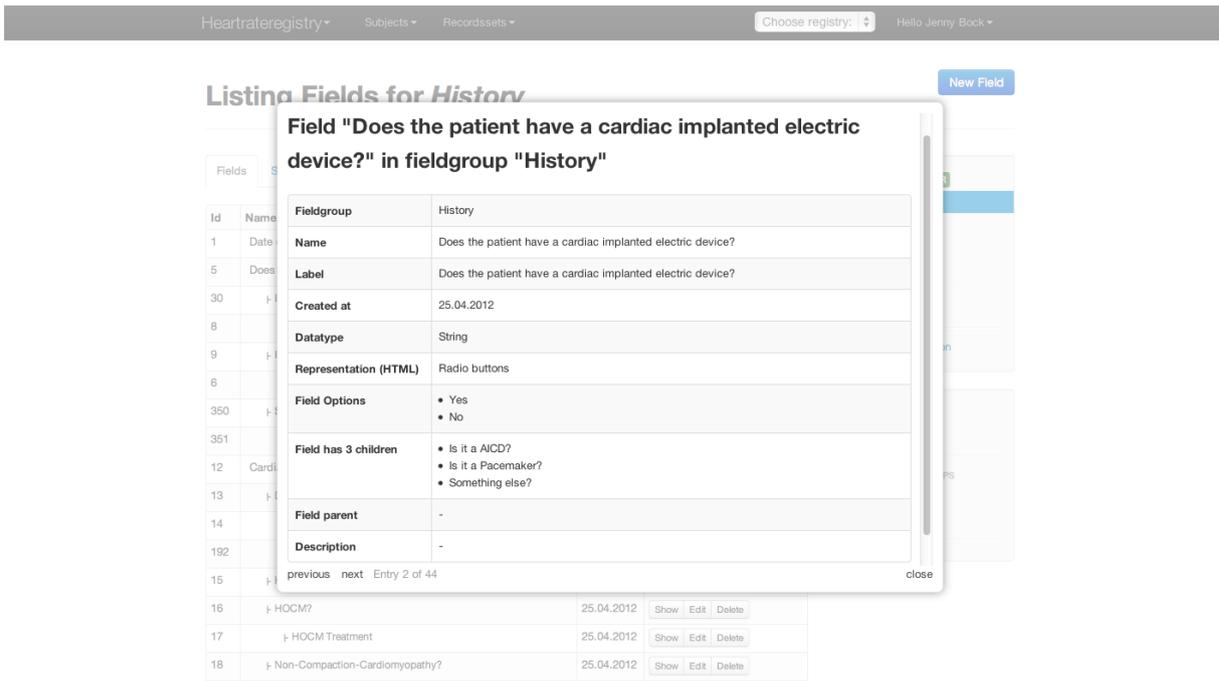


Abbildung 04: Datenbank Herzinsuffizienz-Register Lübeck: Assoziierte Fragenkomplexe
Assoziierte Fragenkomplexe zu den einzelnen „Fieldgroups“, sogenannte „Kinder“

Die einzelnen „fields“ können als Fragen mit Einfach-oder Mehrfach/Textantworten verbunden sein oder z.B. auch nur zu einer Zahleneingabe (Datum, QRS-Breite in ms, Herzfrequenz in Schlägen pro Minute) auffordern (s. Abb. 05, S.32).

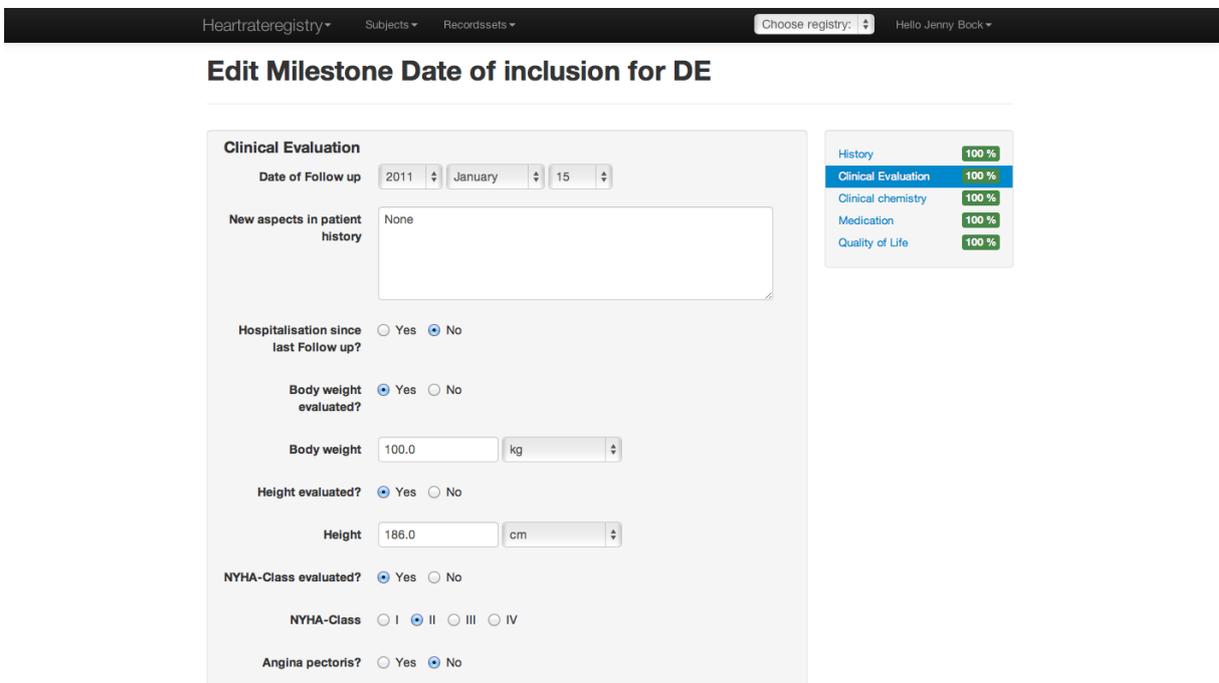


Abbildung 05: Datenbank Herzinsuffizienz-Register Lübeck: Parameter der klinischen Untersuchung

Auf diese Weise können sämtliche vorweg definierten Daten für jeden einzelnen Patienten archiviert werden. Jedem Patienten wird dabei zur Pseudonymisierung ein Code zugewiesen, dem wiederum die Initialen, das Geburtsdatum und das Einschussdatum zugeordnet werden können. Zusätzlich erfolgt die Übermittlung der Daten SSL-

verschlüsselt. Sämtliche Daten aller Patienten, als auch einzelne Parameter können gefiltert und in verschiedene Bearbeitungsprogramme (z. B. als Excel®-Tabelle) konvertiert werden. Das Konzept zur Erstellung dieser Datenbank und die Auswahl der abzufragenden Parameter wurden durch die Doktorandin erstellt. Technische Unterstützung erfolgte durch das Grafik-Design Büro „Ideenhafen“ in Lübeck.

Der Serverstandort ist ein Rechenzentrum in Hamburg, von dem aus täglich ein *Backup* nach Lübeck und an das Rechenzentrum Nürnberg (verschlüsselt) erfolgt. Die Überwachung des Systems findet 24 Stunden täglich mit SMS-Benachrichtigung bei Fehlfunktion statt.

3.6. Statistische Analyse

Der Datenauszug aus der Datenbank erfolgte in Form von Excel®-Tabellen (Microsoft, Version 2008, Microsoft Corp., Redmond, Washington U.S.). Zunächst wurden die Patienten nach der zugrunde liegenden Ätiologie in folgende Gruppen eingeteilt: alle eingeschlossenen Patienten, Patienten mit ICM oder DCM. Die Daten wurden in das Statistikprogramm SPSS® (Version 22.0, IBM Corp., Armonk U.S.) sowie GraphPad Prism® (Version 5.0, GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA) übertragen. Mittels dieser Softwares wurden die Basisdaten erhoben und die Korrelationskoeffizienten berechnet. Die Stichprobe wurde mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf eine Normalverteilung untersucht. Zur Überprüfung der Signifikanz wurde bei nicht normalverteilten unverbundenen Stichproben der Mann-Whitney-U-Test und bei nicht normalverteilten verbundenen Stichproben der Wilcoxon-Test angewandt. Für dichotome Merkmale in verbundenen Stichproben wurde der McNemar-Test angewandt. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgesetzt.

Zur Ermittlung der Korrelationskoeffizienten wurde vor dem Hintergrund der großen Menge an nicht normalverteilten Werten der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (r_s) eingesetzt. Hierbei handelt es sich um ein parameterfreies Maß für Korrelationen, das Werte zwischen +1 und -1 annehmen kann. Werte nahe +1 oder -1 legen nahe, dass ein positiv oder negativ gerichteter Zusammenhang zwischen beiden Untersuchungsgruppen besteht. Zur Ursache-Wirkungsbeziehung lässt der Rangkorrelationskoeffizient keine Aussage zu.

Aufgrund der vielen Vergleiche und fehlender multivariabler Modelle wurde bei den Korrelationen die Bonferroni-Korrektur zur Festsetzung der statistischen Signifikanz angewandt. Das Signifikanzniveau wurde nach der Bonferroni-Korrektur bei $p < 0,0036$ festgesetzt.

4. Ergebnisse

4.1. Studienpopulation

Im Beobachtungszeitraum wurden 182 Patienten in der Herzinsuffizienzambulanz vorstellig, von denen 167 Patienten in unser Register aufgenommen wurden. Zum Ausschluss führte bei 8 Patienten das Fehlen der schriftlichen Einwilligungserklärung, bei 5 Patienten lag eines der Ausschlusskriterien vor und bei 2 Patienten konnten die Daten aufgrund einer unzureichenden Dokumentation nicht verwertet werden.

Der größte Anteil der Patienten litt an einer DCM, gefolgt von der ICM (s. Tab. 06, S. 35 und Abb. 06, S. 34).

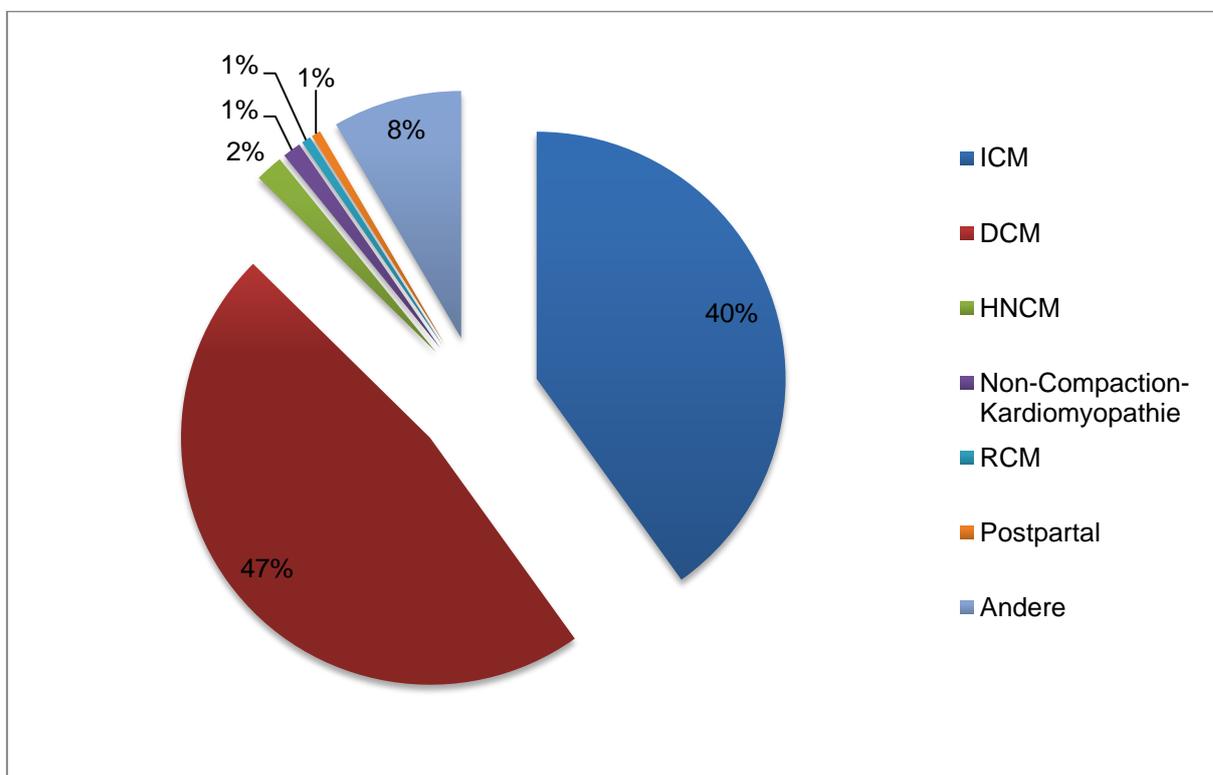


Abbildung 06: Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz
ICM: ischämische Kardiomyopathie, DCM: dilatative Kardiomyopathie, HNCM: Hypertrophe nicht obstruktive Kardiomyopathie, RCM: restriktive Kardiomyopathie

Das mittlere Alter betrug $63,5 \pm 13,3$ Jahre, wobei die Patienten mit ICM deutlich älter waren als die Patienten mit DCM (s. Tab. 06, S.35).

In der Geschlechterverteilung zeigte sich ein Verhältnis von männlich zu weiblich von 2,6 : 1 bei den Patienten mit DCM und 12,4 : 1 bei den Patienten mit ICM ($p=0,002$).

Im Mittel hatten die Patienten einen erhöhten BMI (s.Tab. 06, S.35).

Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie der aHTN, die Hyperlipidämie als auch der Diabetes mellitus Typ 2, traten häufiger bei den Patienten mit ICM auf (s. Tab. 06, S.35).

Das Vorliegen einer positiven Familienanamnese im Vergleich zu einer fehlenden

familiären Vorbelastung zeigte weder bei Patienten mit ICM noch bei Patienten mit DCM eine statistische Signifikanz, betrachtet man jedoch die absoluten Zahlen, fällt ein Trend zu einem häufigeren Auftreten der positiven Familienanamnese bei den Patienten mit ICM auf (s. Tab. 06, S. 35). Nur ein Patient mit DCM litt an einem Diabetes mellitus Typ 1. Bei der Untersuchung des Rauchverhaltens konnte weder zwischen den Gruppen der Raucher, der Nichtraucher und der Patienten, die den Nikotinabusus terminiert hatten ($p=0,3305$), noch bei der Verteilung des Nikotinkonsums auf die jeweilige Ätiologie der Herzinsuffizienz ein signifikanter Unterschied gezeigt werden (DCM vs. ICM, $p=0,833$) (s. Tab. 06, S.35).

		Gesamt n =167 (100)	DCM n=79 (47.3)	ICM n=67 (40.1)	p-Wert Differenz ICM/DCM
Demographische Daten					
	Alter, Median (J)	67	60	70	p<0.0001
	Minimum	19	28	43	
	Maximum	86	81	86	
	Mittelwert	63.5 ± 13.3	59.3 ± 13.1	69.75 ± 9.4	
	Männlich	128 (76.6)	57 (72.2)	62 (92.5)	
	Weiblich	39 (23.4)	22 (27.8)	5 (7.5)	
	BMI, Median	27.12	26.6	27.4	p=0.186
	Minimum	19.37	19.37	19.83	
	Maximum	45.39	45.39	41.95	
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
	Nikotinabusus Terminierter	34 (20.4)	18 (22.8)	11 (16.4)	
	Nikotinabusus Kein Nikotinabusus	53 (31.7) 41 (24.6)	21 (26.6) 19 (24.0)	28 (41.8) 16 (23.9)	
	Unbekannt	39 (23.3)	21 (26.6)	12 (17.9)	
	Positive Familienanamnese	50 (29.9)	15 (19.0)	26 (38.8)	
	Keine Familienanamnese	32 (19.2)	15 (19.0)	14 (20.9)	
	Unbekannt	85 (50.9)	49 (62.0)	27 (40.3)	
	Hypertension	123 (73.6)	48 (60.8)	59 (88.0)	p<0.0001
	Keine Hypertension	35 (21.0)	26 (32.9)	4 (6.0)	
	Unbekannt	9 (5.4)	5 (6.3)	4 (6.0)	
	Diabetes Typ 1	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	p=1.000 p=0.001
	Diabetes Typ 2	47 (28.1)	13 (16.5)	29 (43.3)	
	Kein Diabetes	111 (66.5)	60 (75.9)	37 (55.2)	
	Unbekannt	8 (4.8)	5 (6.3)	1 (1.5)	
	Hyperlipidämie	79 (47.3)	30 (38.0)	43 (64.2)	p=0.002
	Keine Hyperlipidämie	45 (27.0)	27 (34.2)	10 (14.9)	
	Unbekannt	43 (25.7)	22 (27.8)	14 (20.9)	

Tabelle 06: Basischarakteristika der Studienpatienten
Mittelwerte +/- Standardabweichungen, Median und Extremwerte sowie absolute und relative Anzahl der Patienten;
Die Unterteilung erfolgte nach der zugrundeliegenden Ätiologie der Herzinsuffizienz in Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (ICM) und dilatativer Kardiomyopathie (DCM); BMI: Body Mass Index, J: Jahre;
Signifikante p-Werte sind dick gedruckt

Die mittlere EF war im Gesamtkollektiv als auch bei den Patienten mit ICM und DCM mittelgradig reduziert. Es war jedoch ein Trend zu einer geringeren EF bei den Patienten mit ICM zu verzeichnen (s. Tab. 07, S. 36).

Der Großteil der Patienten befand sich in NYHA-Klasse II oder III und nur etwa $\frac{1}{10}$ der Patienten gab keine Beschwerden an (s. Tab. 07, S.36). Innerhalb unserer zwei Subgruppen zeigte sich in der Verteilung auf die einzelnen NYHA-Klassen jedoch kein signifikanter Unterschied (s. Tab. 07, S.36).

In der Gruppe der Patienten mit DCM hatte die überwiegende Anzahl der Patienten keine KHK und etwa ¼ der Patienten hatte eine Arteriosklerose ohne signifikante Stenosen. Nur wenige hatten eine begleitende koronare 1- und 2-Gefäß-Erkrankung. Unter den Patienten mit einer ICM hatten knapp ¾ der Patienten eine koronare 3-Gefäßerkrankung. Unabhängig von der Anzahl der betroffenen Gefäße hatten signifikant mehr Patienten mit ICM eine KHK (s. Tab. 07, S. 36).

In beiden Gruppen befanden sich die meisten Patienten im Sinusrhythmus, nur wenige hatten Vorhofflimmern (s.Tab. 07, S.36). Es zeigten sich in der Verteilung keine Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen (s. Tab. 07, S.36).

Die Ruheherzfrequenz war in beiden Gruppen knapp >70/min (s. Tab. 07, S.36).

Unter den Patienten mit ICM war etwa die Hälfte mit einem ICD oder ICD/CRT-System versorgt, was auffällig mehr waren, als unter den Patienten mit DCM (s. Tab. 07, S. 36).

	Gesamt n=167 (100)	DCM n=79 (47.3)	ICM n=67 (40.1)	p-Wert Differenz ICM/DCM	
Herzinsuffizienz					
Koronare Herzerkrankung					
	Keine KHK	54 (32.3)	43 (54.4)	0 (0.0)	p<0.0001
	Arteriosklerose ohne sign. Stenosen	26 (15.6)	19 (24.0)	1 (1.5)	
	1-G-KHK	20 (12.0)	12 (15.2)	5 (7.5)	
	2 G-KHK	10 (6.0)	1 (1.3)	9 (13.4)	
	3 G-KHK	48 (28.7)	0 (0.0)	47 (70.1)	
	Unbekannt	9 (5.4)	4 (5.1)	5 (7.5)	
NYHA Klasse					
	NYHA I	14 (8.4)	8 (10.1)	5 (7.5)	p=0.229
	NYHA II	68 (40.7)	30 (38.0)	27 (40.2)	
	NYHA III	70 (41.9)	35 (44.3)	30 (44.8)	
	NYHA IV	3 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.0)	
	Unbekannt	12 (7.2)	6 (7.6)	3 (4.5)	
LVEF (%)					
	Minimum	30.5	31.5	30	p=0.062
	Maximum	11	11	15	
	Mittelwert	70	70	45	
		33 ± 10.4	33 ± 10.8	30 ± 7.2	
Rhythmus					
	Sinusrhythmus	118 (70.7)	58 (73.4)	48 (71.6)	p=0.839
	Vorhofflimmern	38 (22.7)	16 (20.3)	15 (22.4)	
	Schrittmacherstimulation	7 (4.2)	3 (3.8)	3 (4.5)	
	Unbekannt	4 (2.4)	2 (2.5)	1 (1.5)	
Ruheherzfrequenz (min⁻¹)					
	Median	70	71	70	p=0.345
	Minimum	48	50	48	
	Maximum	165	115	116	
	Mittelwert	73.0 ± 14.9	73.3 ± 13.8	70.5 ± 12.2	
ICD/CRT Implantation					
	AICD/CRT	58 (34.7)	21 (26.6)	33 (49.3)	p=0.006
	Kein AICD/CRT	109 (65.3)	58 (73.4)	34 (50.7)	
	Unbekannt	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

Tabelle 07: Klinische Daten der Patienten bei Einschluss

Mittelwerte +/- Standardabweichungen, Median und Extremwerte sowie absolute und relative Anzahl der Patienten; Die Unterteilung erfolgte nach der zugrundeliegenden Ätiologie der Herzinsuffizienz in Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und dilatativer Kardiomyopathie; G-KHK: koronare Gefäßerkrankung, NYHA: *New York Heart Association*, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, EKG: Elektrokardiogramm, AICD: Automatischer Implantierbarer Kardioverter Defibrillator, CRT: kardiale Resynchronisationstherapie; **Signifikante p-Werte sind dick gedruckt**

4.2. Versorgungsqualität

Zum Zeitpunkt des Einschlusses erhielten die meisten Patienten eine medikamentöse Therapie mit einem Betablocker und einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker, ein Großteil hatte zudem ein Diuretikum und einen Aldosteron-Antagonisten. Nur wenige Patienten wurden mit Ivabradin oder Herzglycosiden therapiert (s. Tab. 08, S. 37).

	Gesamt n=167 (100)	ICM n=67 (40)	DCM n=79 (47)	p-Wert Differenz ICM/DCM
Betablocker	161 (96.4)	65 (97.0)	77 (97.5)	p=0.867
ACE-I/ARB	157 (94.0)	62 (92.5)	75 (95.0)	p=0.516
Aldosteron-Antagonist	125 (74.4)	49 (73.1)	60 (76.0)	p=0.721
Diuretikum	142 (85.0)	59 (88.0)	66 (83.5)	p=0.355
Herzglycoside	20 (12.0)	6 (9.0)	12 (15.2)	p=0.257
Ivabradin	1 (1.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	p=0.275

Tabelle 08: Medikamentöse Herzinsuffizienztherapie der Patienten bei Einschluss
Absolute und relative Anzahl der Patienten; ICM: Kardiomyopathie, DCM: dilatative Kardiomyopathie, ACE-I: Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor, ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker

Im Beobachtungszeitraum wurden 48 der eingeschlossenen 167 Patienten über 12 Monate nachverfolgt.

Für 47 Patienten wurde die Medikation über 12 Monate erfasst. Bei Einschluss wurden 97,9% dieser Patienten mit einem Betablocker und 95,7% mit einem ACE-Hemmer bzw. einem Angiotensin-Rezeptorblocker therapiert. Einen Aldosteron-Antagonisten erhielten 76,6%. Zusätzlich bekamen 85,1% ein Diuretikum. Digitalisglycoside bekamen lediglich 17% der Patienten. Bei Einschluss erhielt kein Patient Ivabradin.

Nach 12 Monaten hatten 93,6% einen Betablocker (p=1,000) und 97,9% einen ACE-Hemmer oder einen AT1-Blocker (p=1,000). Einen Aldosteron-Antagonisten nahmen 76,6% (p=1,000) und Diuretika 79,2% (p=0,375) der Patienten ein. 17% erhielten Digitalisglycoside (p=1,000). Im Unterschied zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bekamen 5 Patienten (10,4%) Ivabradin (p=0,063).

Die mittlere Betablockerdosis bei Einschluss war $70,8 \pm 31,2\%$ der Zieldosis. Nach 12 Monaten ließ sich eine nicht signifikante Dosiserhöhung auf $75,8 \pm 36,6\%$ feststellen (p=0,337) (s. Abb. 07, S.38). Nur 43,8% der Patienten nahmen bei Erstkontakt die Zieldosis eines Betablockers ein, nach 12 Monaten waren dies 50% (p=0,508).

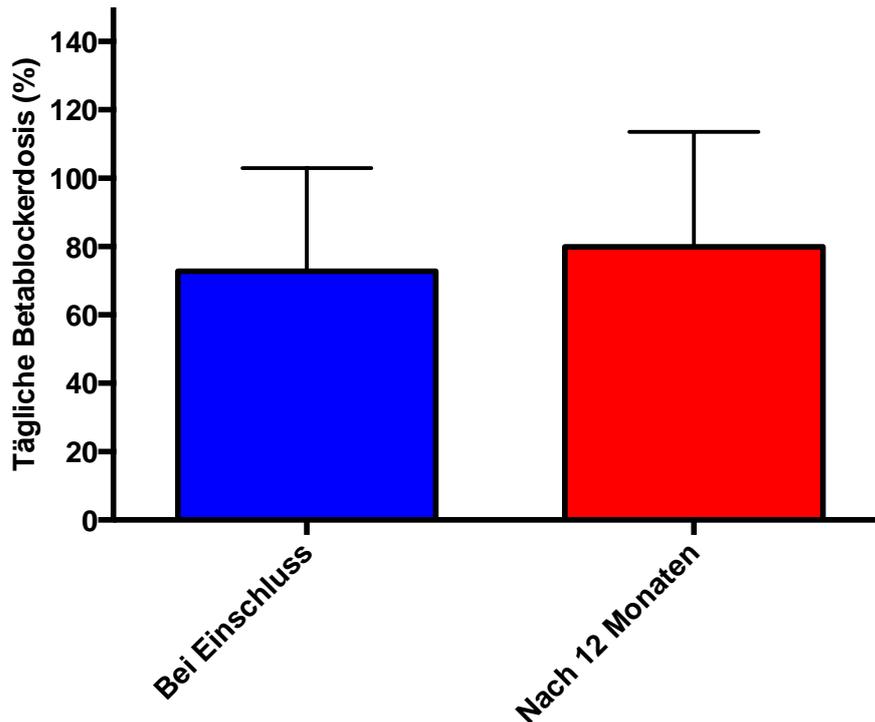


Abbildung 07: Tägliche Betablockerdosierung in Prozent der täglichen Maximaldosis aller Patienten bei Einschluss und nach 12 Monaten

Die Patienten, die bei Einschluss bis 25% der Maximaldosis erhielten, hatten eine mittlere Ruheherzfrequenz von $69,3 \pm 10,1/\text{min}$, in der Gruppe mit 26% bis 50% war diese $71,5 \pm 13,5/\text{min}$. Unter den Patienten die 51% bis 75% der Zieldosis einnahmen, zeigte sich eine Ruheherzfrequenz im Mittel von $73,1 \pm 16,5/\text{min}$, bzw. bei den Patienten die 76% bis 100% erhielten war diese $76,4 \pm 17,5/\text{min}$. Ein Patient hatte bei Einschluss 175% der Zieldosis bei einer Ruheherzfrequenz von $74/\text{min}$ (s. Abb. 08, S.39).

Nach 12 Monaten zeigte sich in allen 5 Gruppen eine Ruheherzfrequenz von im Mittel $<70/\text{min}$.

Dabei fand sich bei den Patienten, die max. 25% bzw. 26% bis 50% der Tageshöchstdosis einnahmen, eine mittlere Ruheherzfrequenz von $67,5 \pm 14,4/\text{min}$ bzw. $67,9 \pm 13,4/\text{min}$.

Bei einer Dosis von 51% bis 75% bzw. 76% bis 100% zeigte sich eine Ruheherzfrequenz von im Mittel $67,4 \pm 14,1/\text{min}$ bzw. von $64,8 \pm 9,9/\text{min}$. Ein Patient hatte unter einer über der Zieldosis liegenden Dosis eine Ruheherzfrequenz von $66/\text{min}$ (s. Abb. 09, S.39).

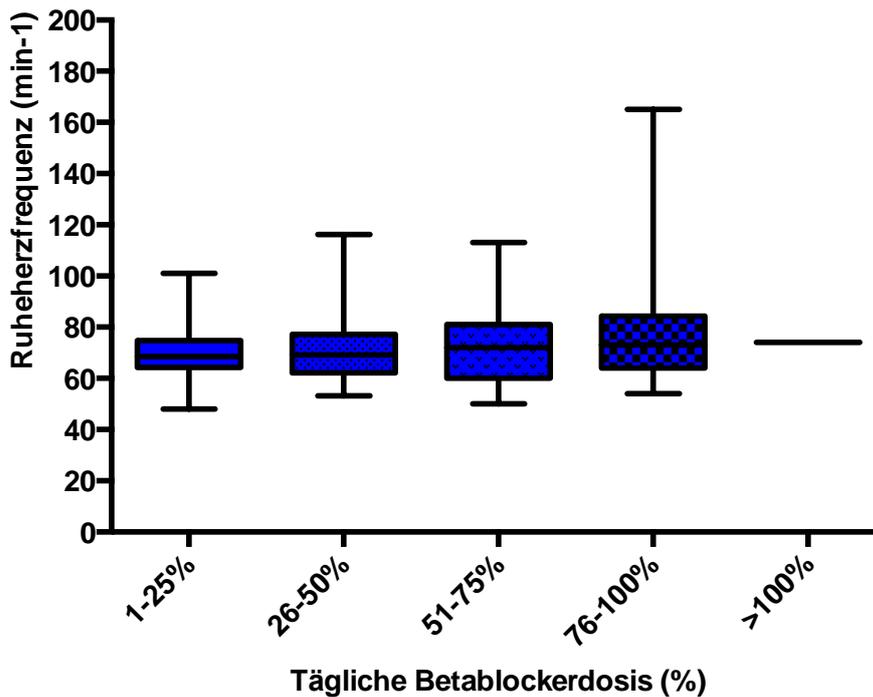


Abbildung 08: Ruheherzfrequenz bei Einschluss in Abhängigkeit von der täglichen Betablockerdosis in Prozent der maximalen Tagesdosis

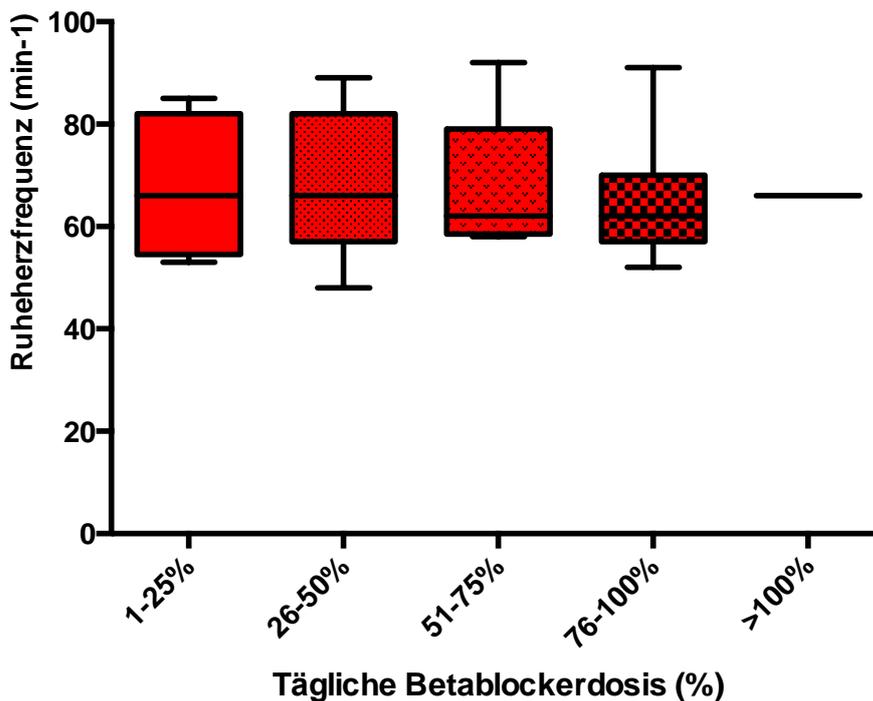


Abbildung 09: Ruheherzfrequenz nach 12 Monaten in Abhängigkeit von der täglichen Betablockerdosis in Prozent der maximalen Tagesdosis

Eine Analyse für die drei häufigsten Betablockersubstanzen bei uns zeigte, dass im Verlauf von 12 Monaten weder eine signifikante Dosissteigerung noch eine signifikante Reduktion der mittleren Ruheherzfrequenz zu verzeichnen war. Für keine der drei Substanzen fand sich ein signifikanter Unterschied bzgl. der Änderung der

Ruheherzfrequenz über diesen Zeitraum. Bei Einschluss, nicht jedoch nach 12 Monaten hatten nur die Patienten unter Bisoprolol eine signifikant geringere Ruheherzfrequenz als die unter Carvedilol. Für die mittlere Tagesdosis in Bezug auf die Zieldosis konnten wir für keine der drei Substanzen im Vergleich einen signifikanten Unterschied aufzeigen (s. Tab. 09, S.40)

	Bisoprolol (n=14)	Metoprolol (n=12)	Carvedilol (n=16/18)	p-Wert Differenz Bisoprolol/ Metoprolol	p-Wert Differenz Bisoprolol/ Carvedilol	p-Wert Differenz Carvedilol/ Metoprolol
HF bei Einschluss (/min)	64.4±8.7	73.1±16.7	74.3±14.1	p=0.155	p=0.039	p=0.559
HF nach 12 Monaten (/min)	63.4±10.6	66.9±13.0	66.4±10.6	p=0.340	p=0.296	p=0.740
p-Wert Einschluss/ 12 Monate	p=0.677	p=0.105	p=0.067	-	-	-
Differenz HF (/min) Einschluss/ 12 Monate	1.0±9.1	6.2±13.4	7.9±15.4	p=0.225	p=0.219	p=0.954
Tagesdosis BB bei Einschluss (%)	67.0	74.0	70.5	p=0.505	p=0.711	p=0.882
Tagesdosis BB nach 12 Monaten (%)	74.1	77.1	82.0	p=0.909	p=0.659	p=0.702
p-Wert Einschluss/ 12 Monate	p=0.500	p>0.999	p=0.227	-	-	-

Tabelle 09: Einjahresanalyse für drei Betablockersubstanzen bei Patienten mit Herzinsuffizienz
Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichung, für Carvedilol ist n=16 bei Erhebung der Ruheherzfrequenz und n=18 bei Erhebung der mittleren Tagesdosis; BB: Betablocker, HF: Herzfrequenz; **Signifikante p-Werte sind dick gedruckt**

Eine Korrelation zwischen der Dosis und der Herzfrequenz fanden wir weder für Carvedilol ($r_s=0,218$, $p=0,151$), noch für Metoprolol ($r_s=0,074$, $p=0,565$) oder Bisoprolol ($r_s=0,176$, $p=0,260$).

Zwei Patienten (4,2%) wurden nach Erhalt der maximalen Betablockerdosis und fortbestehender Ruheherzfrequenz >70/min additiv mit Ivabradin therapiert.

Ein Patient (2,1%) erhielt Ivabradin, da er aufgrund eines Raynaud-Syndroms nur eine geringe Dosis eines Betablockers erhalten konnte. Zwei Patienten (4,2%) erhielten Ivabradin ohne zusätzlich einen Betablocker einzunehmen. Von diesen fünf Patienten musste einer aufgrund von Sehstörungen unter Ivabradin die Einnahme zunächst pausieren und später reduzieren.

Innerhalb der ersten 12 Monate kam es bei 21 Patienten (43,7%) zu insgesamt 28 Krankenhausaufenthalten, hiervon hatten 7 Patienten (33,3%) zwei Aufenthalte. Zehn Patienten (20,8%) wurden elektiv zur Implantation eines ICD- oder CRT-Systems stationär aufgenommen. Ein Patient (2,1%) kam elektiv zum Aggregatwechsel in die Klinik (s.Tab. 10, S.41).

Stationäre Behandlungen innerhalb von 12 Monaten		
	Insgesamt	28 (100)
	Kardial bedingt	22 (78.6)
	Implantation/Wechsel <i>Device</i>	11 (50.0)
	Angina Pectoris/Myokardinfarkt	4 (18.2)
	Kardiale Dekompensation	4 (18.2)
	Ventrikelthrombus	1 (4.5)
	VT	1 (4.5)
	Hypertensive Krise	1 (4.5)
	Nicht kardial bedingt	6 (21.4)

Tabelle 10: Stationäre Behandlungen innerhalb von 12 Monaten
 VT: Ventrikuläre Tachykardie; Angabe der Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen

Von den 48 nachverfolgten Patienten absolvierten 18 Patienten sowohl bei Einschluss als auch nach 12 Monaten den 6-Minuten-Gehtest. Hierbei wurde im Mittel bei Einschluss eine Distanz von $411,4 \pm 110,5\text{m}$ (Median: 447,5m, Maximum: 540m, Minimum: 182m) und nach 12 Monaten eine Distanz von $403,8 \pm 133,9\text{m}$ (Median: 452,5m, Maximum: 570m, Minimum: 179m, $p=0,601$) zurückgelegt (s. Abb. 10, S.43).

Nach Unterteilung der Patienten in eine DCM-Gruppe ($n=8$) und eine ICM-Gruppe ($n=9$) fiel auf, dass sich bei den Patienten mit DCM die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehstest nach 12 Monaten von $398,5 \pm 110,4\text{m}$ auf $375,1 \pm 126,5\text{m}$ ($p=0,0781$) reduzierte, wohingegen die Patienten mit ICM die Distanz von $436,3 \pm 112,2\text{m}$ auf $453,7 \pm 120,3\text{m}$ ($p=0,203$) steigern konnten. Im Mittel schafften die Patienten mit DCM nach einem Jahr $23,4 \pm 38,1\text{m}$ weniger, die Patienten mit ICM legten hingegen im Mittel $17,3 \pm 37,8\text{m}$ mehr zurück ($p=0,097$).

Weder bei Einschluss ($p=0,320$) noch nach 12 Monaten ($p=0,165$) unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant (s. Abb. 11, S.43).

Eine Echokardiographie wurde bei 42 Patienten bei Einschluss und nach 12 Monaten durchgeführt. Hierbei konnte eine Verbesserung der mittleren EF von $32,6 \pm 10,0\%$ (Median: 30,5%, Maximum: 55%, Minimum: 15%) auf $38,4 \pm 9,7\%$ (Median: 39%, Maximum: 63%, Minimum: 17%) festgestellt werden ($p=0,001$) (s. Abb. 12, S.44).

Sowohl für die Patienten mit ICM ($n=17$, Einschluss: $30,3 \pm 9,1\%$, nach 12 Monaten: $37,5 \pm 7,8\%$, $p=0,002$) als auch für die Patienten mit DCM ($n=19$, Einschluss: $32,9 \pm 9,7\%$, nach 12 Monaten: $38,4 \pm 11,8\%$, $p=0,048$) konnte eine signifikante Steigerung der EF binnen eines Jahres erreicht werden. Die mittlere Differenz betrug bei den Patienten mit ICM $7,2 \pm 8,0\%$, bei den Patienten mit DCM $5,3 \pm 11,0\%$ ($p=0,736$). Zwischen den beiden

Gruppen zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied (Einschluss: $p=0,325$, nach 12 Monaten: $p=0,808$) (s. Abb. 13, S.44).

Das NT-proBNP wurde bei 24 Patienten über 12 Monate regelmäßig bestimmt. Bei Einschluss wiesen die Patienten im Mittel einen Spiegel von 2068 ± 1897 ng/l (Median: 1484ng/l, Maximum: 7030ng/l, Minimum: 188,5ng/l) auf, wohingegen sich der Spiegel nach 12 Monaten mit $1108 \pm 1110,8$ ng/l (Median: 662ng/l, Maximum: 4698ng/l, Minimum: 121 ng/l) signifikant senkte ($p=0,0049$) (s. Abb. 14, S.45).

Bei Betrachtung der Patienten mit ICM ($n=11$) und DCM ($n=11$) fand sich in beiden Gruppen ein nicht signifikanter Abfall des NT-proBNP Spiegels (ICM: $1676,2 \pm 2039,9$ ng/l auf $1040,4 \pm 838,1$ ng/l, $p=0,0674$; DCM: $2231,9 \pm 1897,0$ ng/l auf $1224,8 \pm 1432,8$ ng/l, $p=0,1230$). Weder bei Einschluss noch nach 12 Monaten konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden (Einschluss: $p=0,470$; nach 12 Monaten: $p=0,931$). Auch die jeweilige mittlere Differenz (DCM: $1007,0 \pm 1923,0$ ng/l, ICM: $635,8 \pm 1419,0$ ng/l, $p=0,510$) unterschied sich nicht signifikant (s. Abb.15, S.45).

Die Ruheherzfrequenz wurde bei 47 Patienten binnen eines Jahres regelmäßig ermittelt. Dabei konnte eine Reduktion von im Mittel $71 \pm 13,3$ /min (Median: 70/min, Maximum: 115/min, Minimum: 53/min) auf $66 \pm 11,3$ /min (Median: 63/min, Maximum: 92/min, Minimum: 48/min) erreicht werden ($p=0,019$) (s. Abb. 16, S.46).

Unterteilt man die Patienten nach der Ätiologie fällt auf, dass in der Gruppe der Patienten mit DCM ($n=23$) die Ruheherzfrequenz im Mittel von $74,1 \pm 15,9$ /min auf $69,0 \pm 11,5$ /min abfällt ($p=0,149$), wohingegen bei den Patienten mit ICM ($n=18$) eine Senkung der mittleren Herzfrequenz von $65,6 \pm 9,4$ /min auf $62,6 \pm 10,7$ /min beobachtet werden konnte ($p=0,250$). Dies bedeutet im Mittel eine nicht signifikante Reduktion um $5,0 \pm 13,8$ /min bzw. um $3,0 \pm 10,8$ /min ($p=0,912$). Weder bei Einschluss noch nach 12 Monaten unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant (bei Einschluss: $p=0,084$; nach 12 Monaten: $p=0,068$) (s. Abb. 17, S. 46).

Von den Patienten, die über 12 Monate nachverfolgt wurden, befanden sich bei Einschluss 63% in der NYHA-Klasse I und II und 37% gaben eine ausgeprägtere Beschwerdesymptomatik (NYHA-Klasse von III/IV) an. Nach 12 Monaten wurde bei 67,4% eine NYHA-Klasse von I/II ($p=1,000$) und bei 32,6% eine NYHA-Klasse von III/IV ($p=1,000$) ermittelt.

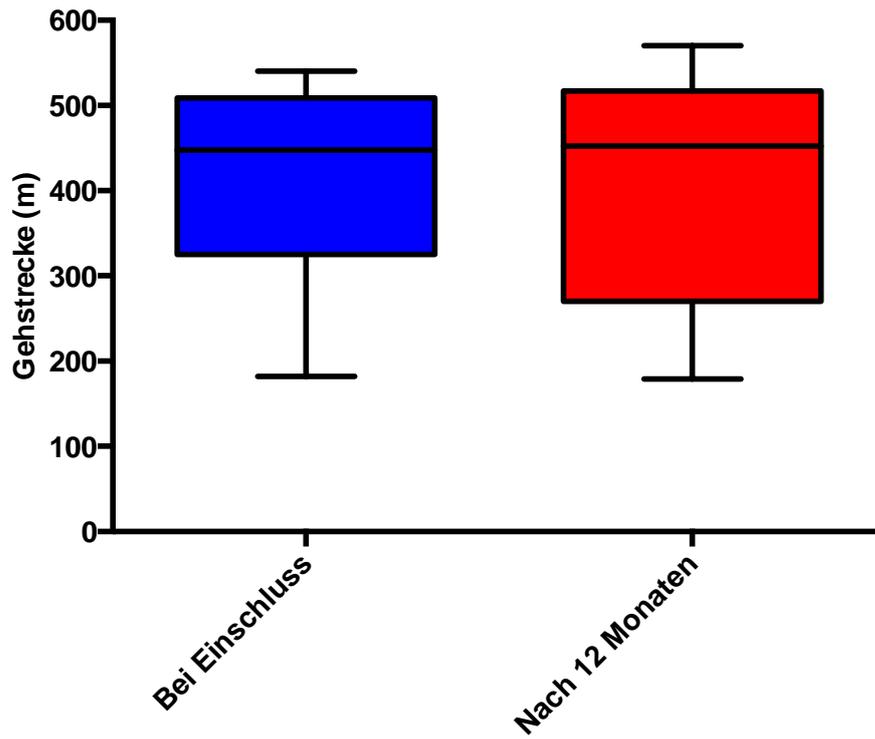


Abbildung 10: Erreichte Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest bei Einschluss und nach 12 Monaten (Gesamtkollektiv n=18)

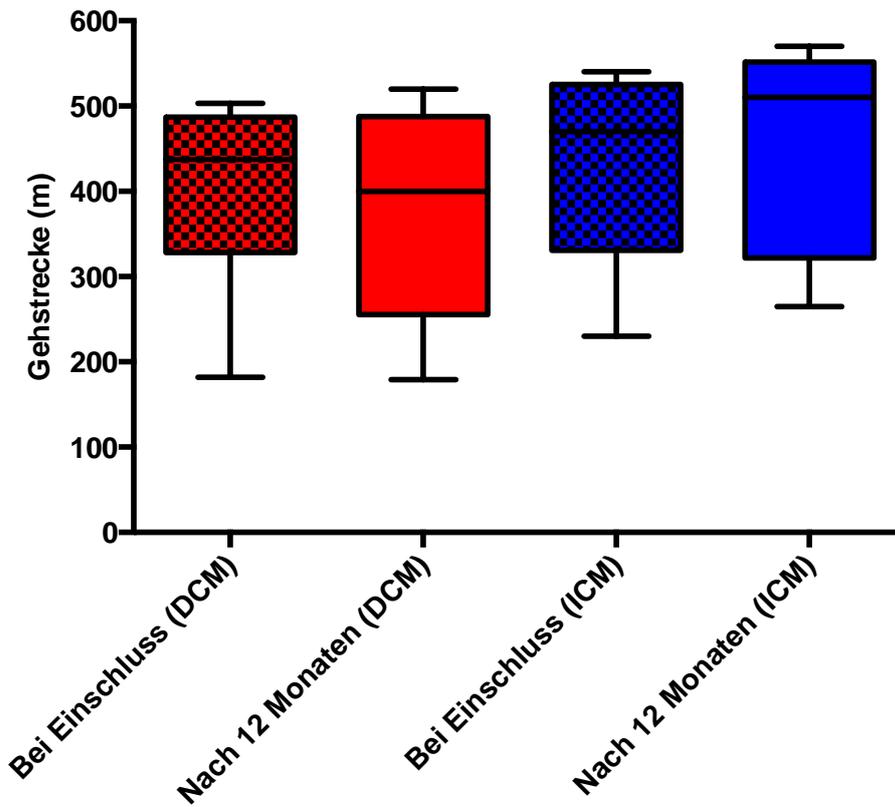


Abbildung 11: Erreichte Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest der Patienten mit ICM und DCM bei Einschluss und nach 12 Monaten

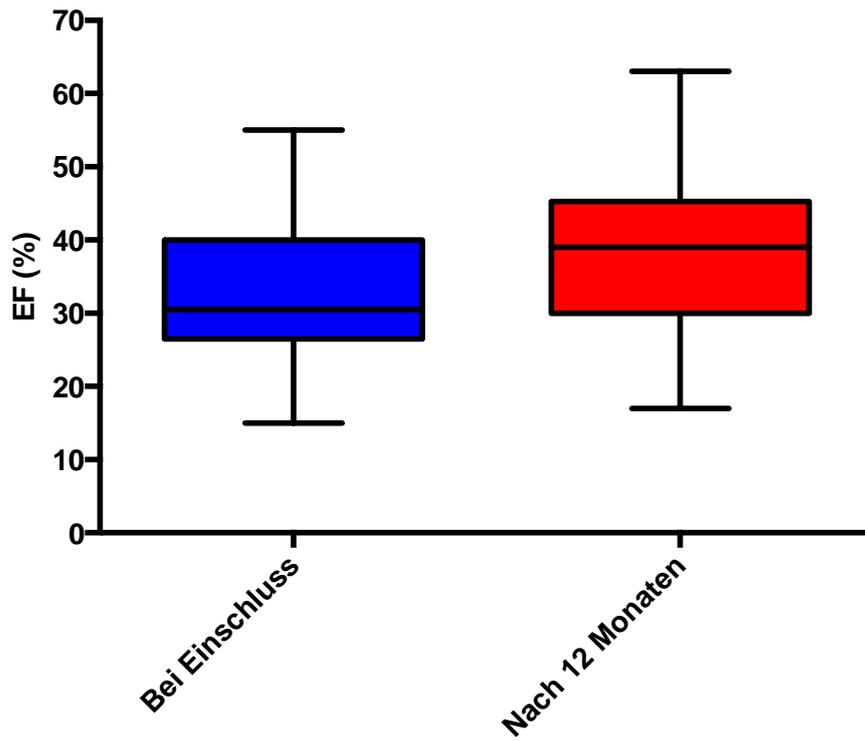


Abbildung 12: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Einschluss und nach 12 Monaten (Gesamtkollektiv n=42)

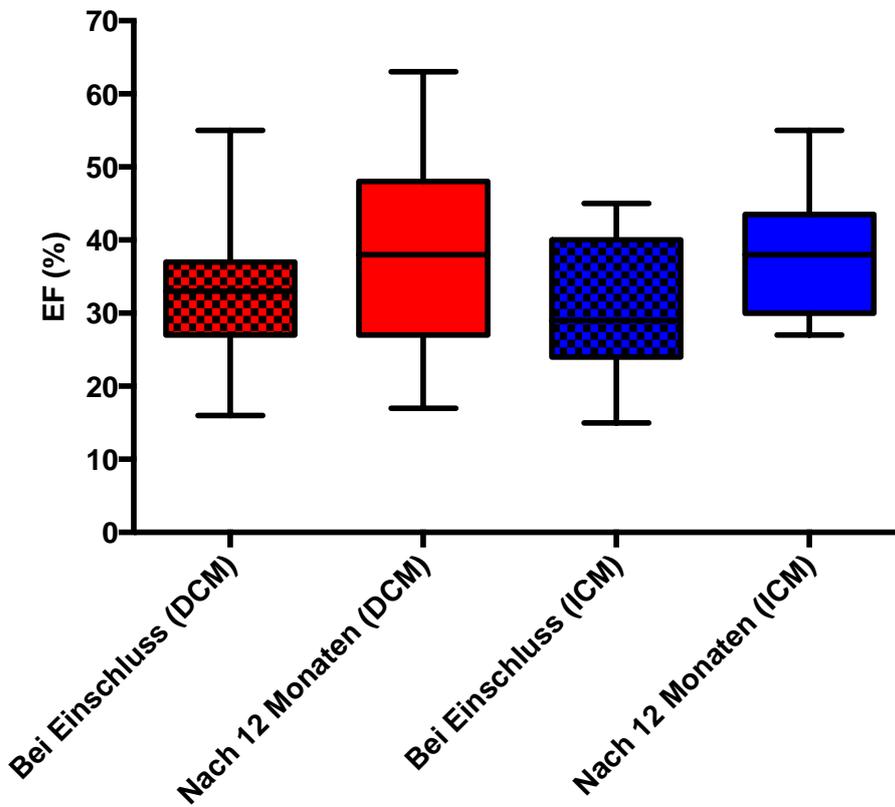


Abbildung 13: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Patienten mit ICM und DCM bei Einschluss und nach 12 Monaten

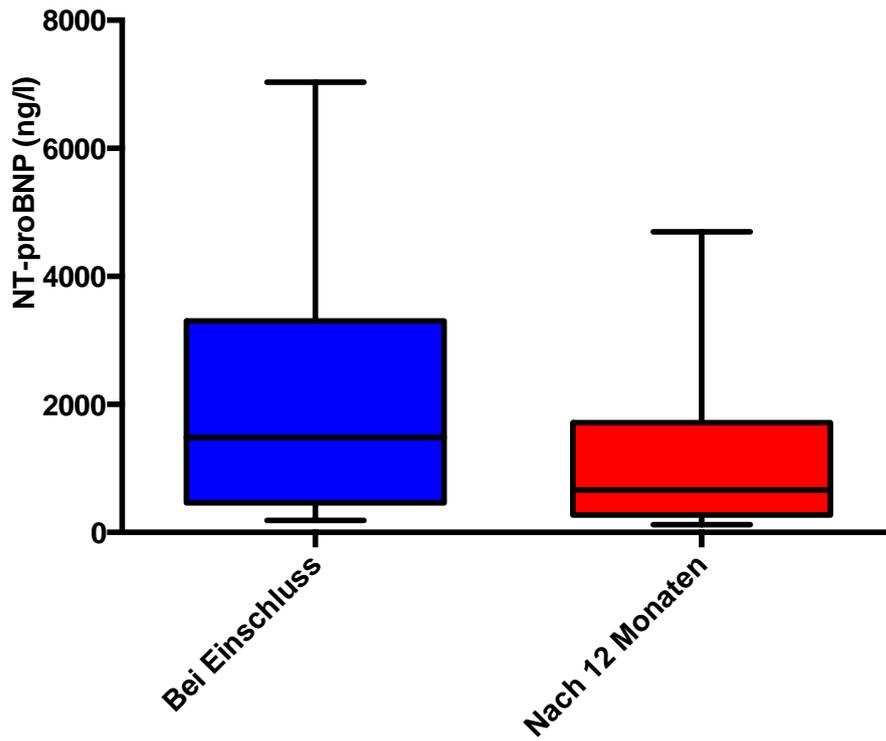


Abbildung 14: NT-proBNP-Spiegel bei Einschluss und nach 12 Monaten (Gesamtkollektiv n=24)

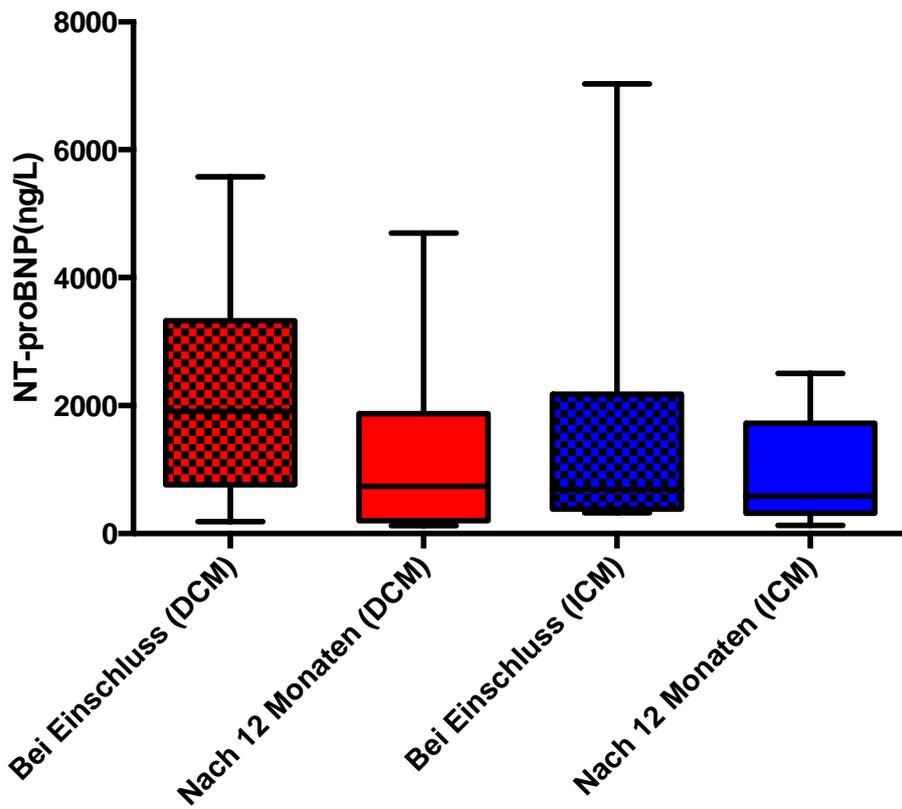


Abbildung 15: NT-proBNP-Spiegel der Patienten mit ICM und DCM bei Einschluss und nach 12 Monaten

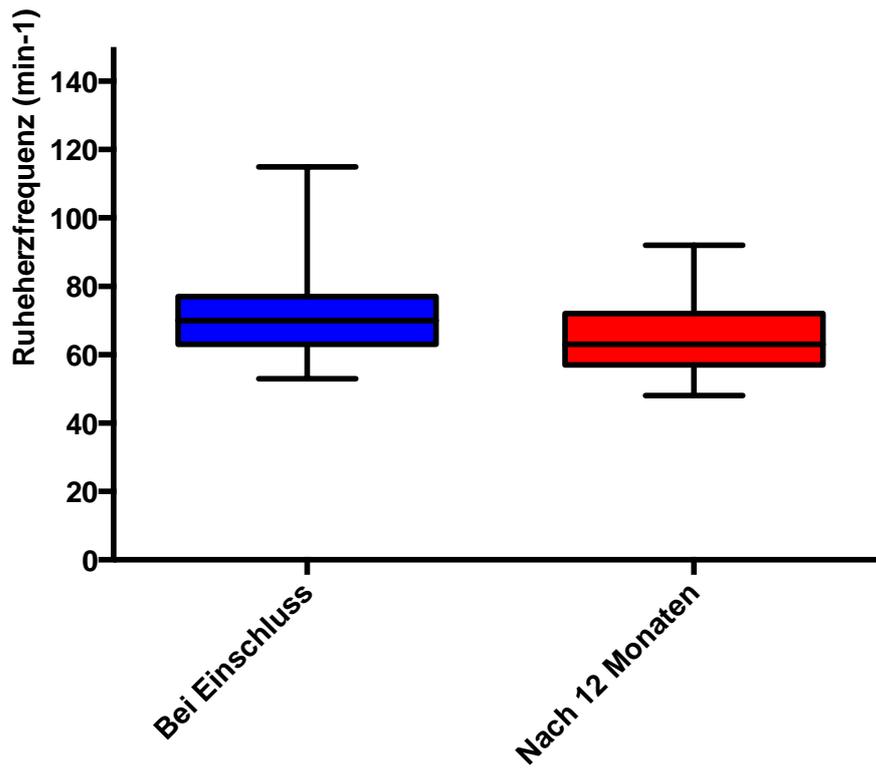


Abbildung 16: Ruheherzfrequenz bei Einschluss und nach 12 Monaten (Gesamtkollektiv n=47)

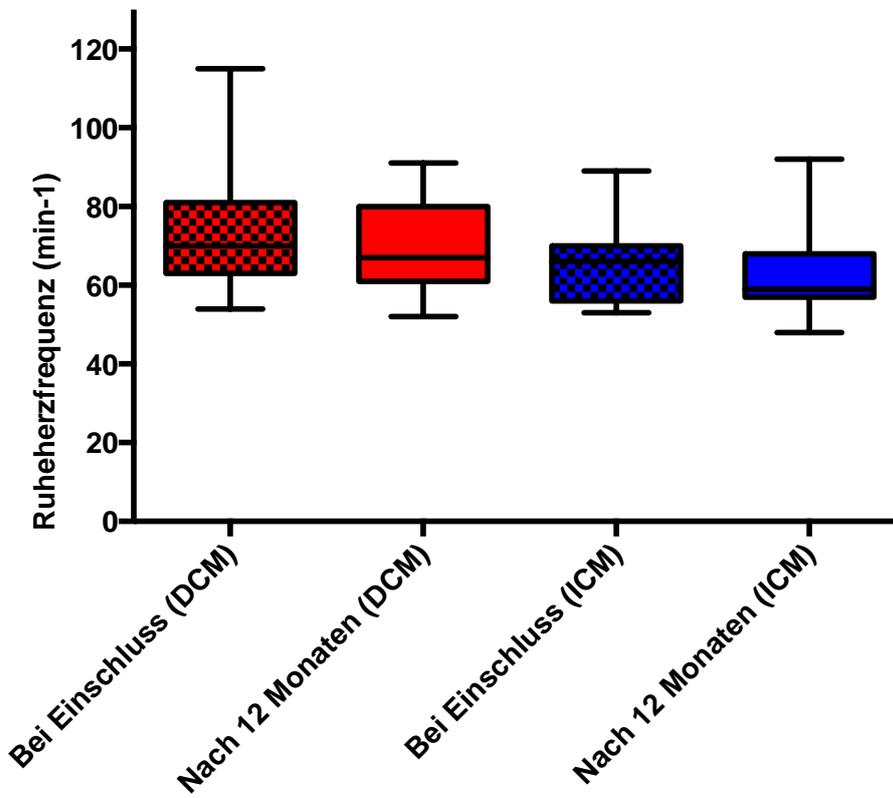


Abbildung 17: Ruheherzfrequenz der Patienten mit ICM und DCM bei Einschluss und nach 12 Monaten

4.3. Depression

Von den 167 Patienten konnte für 57 Patienten das Depressionsscreening mittels PHQ-9-Bogen erfolgen.

Die Verteilung der einzelnen Punktwerte des PHQ-9-Screenings in der Gesamtstudienpopulation sowie den einzelnen ätiologischen Untergruppen ist in der Abbildung 18, Seite 47 ersichtlich. Wir fanden einen Trend zu einem höheren mittleren Punktwert unter den Patienten mit ICM im Vergleich zu denen mit DCM (s. Tab. 11, S.48). Nur sehr selten fanden sich Punktwerte >15 Punkte unabhängig von der Ätiologie der Herzinsuffizienz in unserer Studienpopulation.

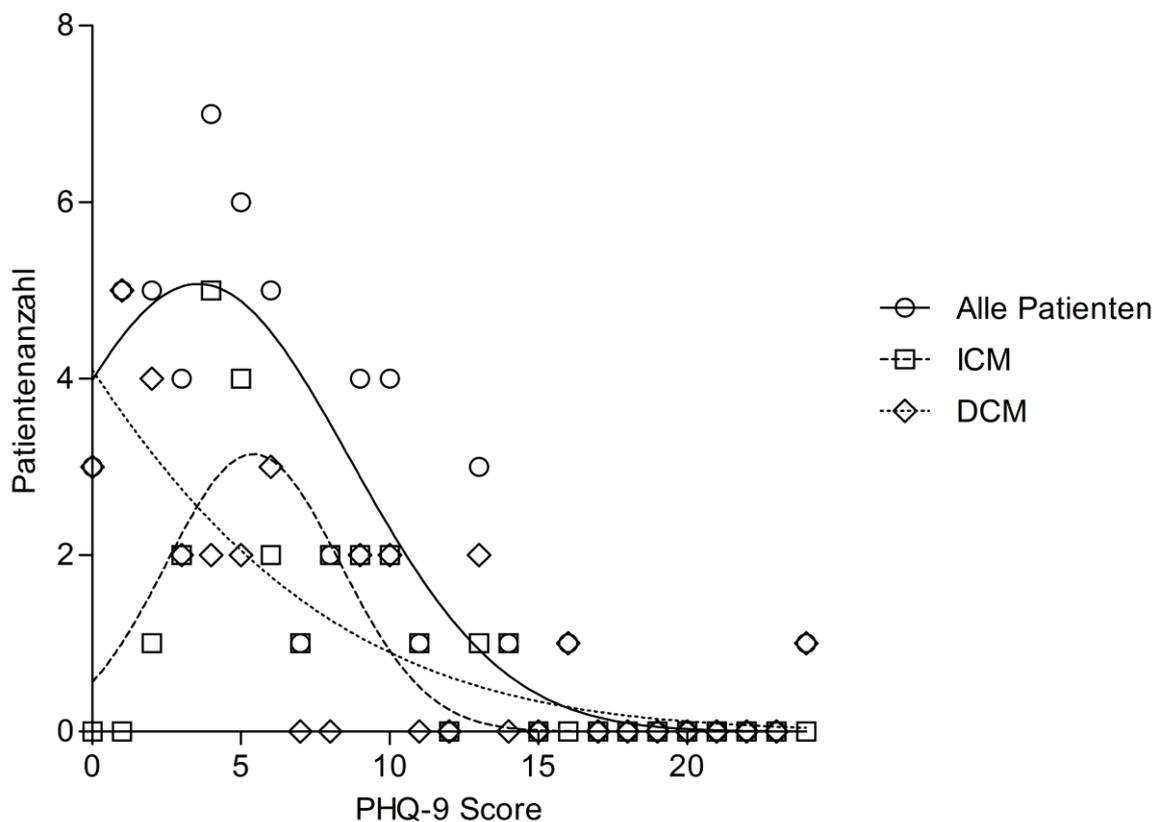


Abbildung 18: Verteilung der PHQ-9-Punktwerte
PHQ-9: Patient Health Questionnaire

Knapp $\frac{1}{3}$ der von uns betrachteten Patienten hatte einen PHQ-9-Wert >9 Punkte als Hinweis auf eine *Minor* bzw. *Major Depression*. Nur etwa $\frac{1}{10}$ der Patienten hatte eine schwere Depression. In beiden Untergruppen zeigte sich eine ähnliche Verteilung (s. Tab. 11, S.48).

Depressionsstatus	Gesamt n=57(100)	DCM n=29 (50.8)	ICM n=24 (42.1)	p-Wert Differenz ICM/DCM
Depressionsstatus ermittelt durch PHQ-9;				
Median	5.0	4.0	5.5	
Minimum	0	0	2	
Maximum	24	24	14	
Mittelwert	6.0 ± 4.7	5.5 ± 5.6	6.6 ± 3.3	p=0.065
PHQ-9 Wert <9	40 (70.2)	21 (72.4)	17 (70.8)	
PHQ-9 Wert 9-11	11 (19.3)	4 (13.8)	5 (20.8)	
PHQ-9-Wert >11	6 (10.5)	4 (13.8)	2 (8.4)	

Tabelle 11: Depressionsstatus der Patienten bei Einschluss
Mittelwerte± Standardabweichung, Median und Extremwerte, PHQ-9: *Patient Health Questionnaire*, DCM: dilatative Kardiomyopathie, ICM: ischämische Kardiomyopathie

Eine erneute Evaluation der Depression wurde bei 15 Patienten nach 12 Monaten durchgeführt. Innerhalb des Untersuchungszeitraums zeigte sich ein signifikanter Anstieg des mittleren Depressions-Scores.

Drei Patienten entwickelten innerhalb eines Jahres eine Depression, davon ein Patient eine leichte und zwei Patienten eine schwere Depression. Ein Patient gab nach einem Jahr einen niedrigeren Punktwert, jedoch noch immer eine leichte Depression an (s. Tabelle 12, S.48)

Depressionsstatus	Bei Einschluss (n=15)	Nach 12 Monaten (n=15)	p-Wert Differenz ICM/DCM
Depressionsstatus ermittelt durch PHQ-9;			
Median	4	8	
Minimum	0	1	
Maximum	16	16	
Mittelwert	5,67 ± 4,49	7,53 ± 4,32	p=0.031
PHQ-9 Wert <9	12 (80.0)	9 (60.0)	
PHQ-9 Wert 9-11	1 (6.7)	3 (20.0)	
PHQ 9 Wert >11	2 (13.3)	3 (20.0)	

Tabelle 12: Einjahresanalyse des Depressionsstatus der Patienten mit Herzinsuffizienz
Mittelwerte± Standardabweichung, Median und Extremwerte, PHQ-9:*Patient Health Questionnaire*, DCM: dilatative Kardiomyopathie, ICM: ischämische Kardiomyopathie; **Signifikante p-Werte sind dick gedruckt**

Korrelation klinischer und biochemischer Parameter sowie Marker der körperlichen Belastbarkeit mit dem Depressionsstatus

Zur Identifikation einer Korrelation zwischen einzelnen klinischen Parametern und dem Ausmaß bzw. Vorliegen einer Depression wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Hierbei konnten unterschiedlich starke, sowohl positive als auch negative, Korrelationen aufgezeigt werden. Keine der Korrelationen erreichte statistische Signifikanz. Wir konnten in unserem gesamten Patientenkollektiv als auch bei den Patienten mit DCM eine Tendenz zu einer positiven Korrelation zwischen dem Depressionsstatus und der NYHA-Klasse feststellen.

Alle von uns ermittelten Korrelationen sind in Tabelle 15 auf Seite 80 aufgeführt.

4.4. Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patienten war im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung reduziert (s. Abb. 19, S.49).

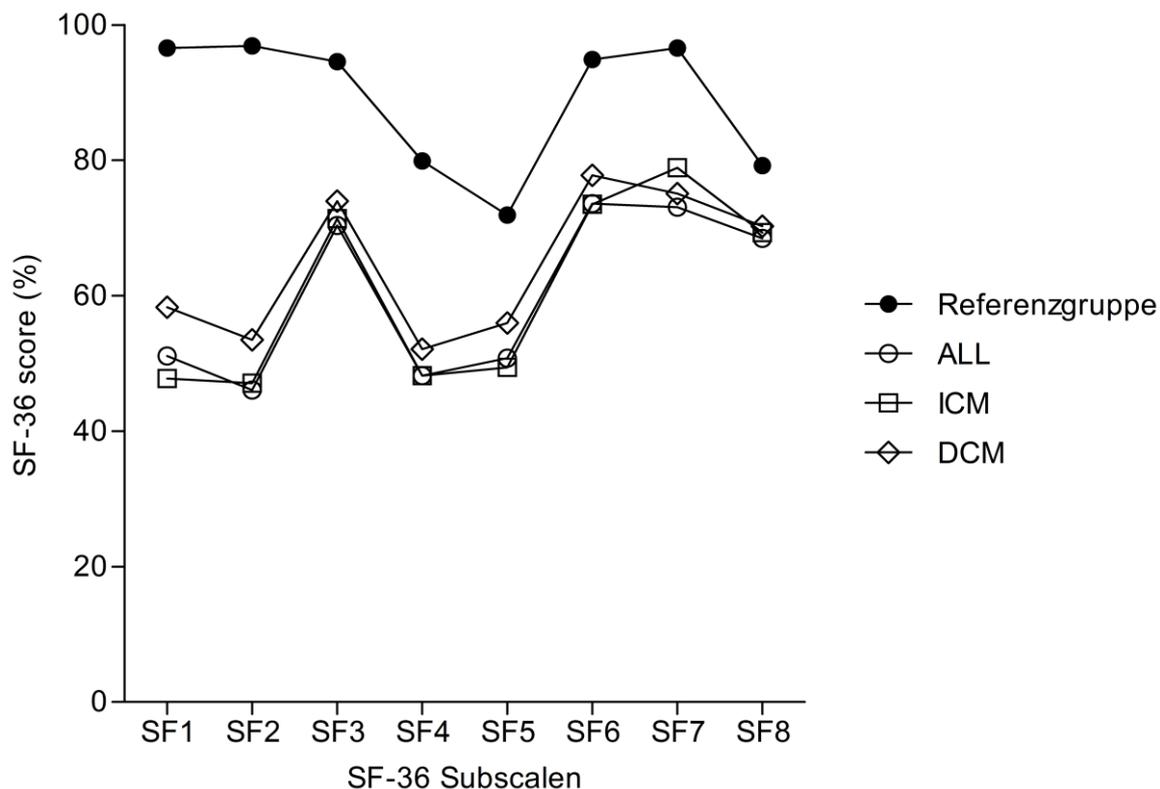


Abbildung 19: Vergleich der SF-36 Subskalen der Normalbevölkerung mit der Studienpopulation
SF-36-Subskalen für die Allgemeinbevölkerung (n=906), modifiziert nach Juenger et al. (76), alle untersuchten Patienten mit Herzinsuffizienz (n=65), Patienten mit DCM (n=28) sowie ICM (n=28)

Zwischen den zwei betrachteten Subgruppen konnten wir keinen signifikanten Unterschied nachweisen. Auch wenn keine Signifikanz erreicht werden konnte, fiel auf, dass die Patienten mit ICM in 6 von 8 Kategorien schlechtere Werte erzielten als die Patienten mit DCM, wobei insbesondere in Dimensionen der körperlichen Gesundheit und der Dimension „Vitalität“ beide Gruppen sehr niedrige Werte erzielten (s. Tab. 13, S. 50). Eine Betrachtung der angegebenen Lebensqualität bei Einschluss sowie nach 12 Monaten wurde für 16 Patienten durchgeführt. Eine signifikante Verschlechterung der wahrgenommenen Lebensqualität zeigte sich nach 12 Monaten in der Dimension „körperlicher Schmerz“. Die Reduktion der wahrgenommenen Lebensqualität in den Dimensionen „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“ und „Psychisches Wohlbefinden“ war ebenso wenig signifikant wie die Verbesserung in den Dimensionen „körperliche Rollenfunktion“ und „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (s. Tab. 14, S. 51).

SF-36-Subskalen	Gesamt n=65 (100)	DCM n=28 (43.1)	ICM n=28 (43.1)	p-Wert Differenz ICM/DCM
SF1 (körperliche Funktionsfähigkeit)				
Median	50	55	50	
Minimum	0	5	0	
Maximum	100	100	85	
Mittelwert	52.1 ± 29.7	58.8 ± 30.2	45.5 ± 26.6	p=0.102
SF2 (körperliche Rollenfunktion)				
Median	25	50	25	
Minimum	0	0	0	
Maximum	100	100	100	
Mittelwert	39.6 ± 39.2	51.0 ± 40.0	33.9 ± 38.0	p=0.109
SF3 (körperlicher Schmerz)				
Median	80	100	71	
Minimum	12	12	12	
Maximum	100	100	100	
Mittelwert	73.6 ± 28.8	79.43 ± 26.9	71 ± 29.9	p=0.251
SF4 (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung)				
Median	45	47	41	
Minimum	10	25	10	
Maximum	100	100	87	
Mittelwert	47.3 ± 20.6	51.6 ± 20.7	43.3 ± 19.7	p=0.173
SF5 (Vitalität)				
Median	50	50	45	
Minimum	0	0	10	
Maximum	95	95	85	
Mittelwert	48.3 ± 22.2	52.1 ± 23.8	45.7 ± 20.1	p=0.263
SF6 (Soziale Funktionsfähigkeit)				
Median	87.5	87.5	87.5	
Minimum	0	0	25	
Maximum	100	100	100	
Mittelwert	75.4 ± 28.4	76.3 ± 31.6	76.3 ± 24.6	p=0.563
SF7 (Emotionale Rollenfunktion)				
Median	100	100	100	
Minimum	0	0	0	
Maximum	100	100	100	
Mittelwert	72.3±39.8	79.8±35.5	72.6 ± 38.5	p=0.424
SF8 (Psychisches Wohlbefinden)				
Median	72	76	74	
Minimum	0	0	24	
Maximum	100	100	100	
Mittelwert	70 ± 21.1	70.9 ± 22.4	71.8 ± 20.4	p=0.993

Tabelle 13: Lebensqualität der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz
Mittelwerte +/- Standardabweichungen, Median und Extremwerte sowie absolute und relative Anzahl der Patienten;
Die Unterteilung erfolgte nach der zugrundeliegenden Ätiologie der Herzinsuffizienz in Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (ICM) und dilatativer Kardiomyopathie (DCM), SF-36-: *Short-Form-36*, PHQ-9: *Patient Health Questionnaire*, QoL: *Quality of Life*

	Bei Einschluss (n=16)	Nach 12 Monaten (n=16)	p-Wert
SF 1 (Körperliche Funktionsfähigkeit)			
Median	65	65	
Minimum	0	15	
Maximum	100	95	
Mittelwert	56.6 ± 32.0	58.4 ± 28.8	p=0.585
SF 2 (Körperliche Rollenfunktion)			
Median	50	87,5	
Minimum	0	0	
Maximum	100	100	
Mittelwert	54.7 ± 40.0	64.1 ± 42.8	p=0.399
SF 3 (Körperlicher Schmerz)			
Median	100	67	
Minimum	12	22	
Maximum	100	100	
Mittelwert	79.4 ± 31.8	67.3 ± 26.0	p=0.044
SF 4 (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung)			
Median	46	50	
Minimum	10	10	
Maximum	100	92	
Mittelwert	51.7 ± 23.3	53.3 ± 22.1	p=0.824
SF 5 (Vitalität)			
Median	50	45	
Minimum	20	20	
Maximum	75	90	
Mittelwert	49.7 ± 16.6	48.4 ± 19.2	p=0.782
SF 6 (Soziale Funktionsfähigkeit)			
Median	87,5	68	
Minimum	25	25	
Maximum	100	100	
Mittelwert	78.9 ± 24.9	64.4 ± 28.6	p=0.104
SF 7 (Emotionale Rollenfunktion)			
Median	100	100	
Minimum	0	0	
Maximum	100	100	
Mittelwert	72.92 ± 40.7	75.8 ± 41.2	p=0.586
SF 8 (Psychisches Wohlbefinden)			
Median	72	58	
Minimum	24	32	
Maximum	100	92	
Mittelwert	69.0±21.1	61.3±20.9	p=0.131

Tabelle 14: Einjahresanalyse der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz
Mittelwerte +/- Standardabweichungen, Median und Extremwerte sowie absolute und relative Anzahl der Patienten;
Die Unterteilung erfolgte nach der zugrundeliegenden Ätiologie der Herzinsuffizienz in Patienten mit ischämischer
Kardiomyopathie (ICM) und dilatativer Kardiomyopathie (DCM), SF-36-: *Short-Form-36*, PHQ-9: *Patient Health
Questionnaire*, QoL: *Quality of Life*; **Signifikante p-Werte sind dick gedruckt**

Korrelation klinischer und biochemischer Parameter sowie Marker der körperlichen Belastbarkeit mit einer Einschränkung der Lebensqualität

Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen der Lebensqualität und ausgewählten klinischen und biochemischen Parametern wurde erneut auf den Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman zurückgegriffen.

Es konnte gezeigt werden, dass die NYHA-Klasse im Gesamtkollektiv signifikant negativ mit den Dimensionen „körperliche Funktionsfähigkeit“ und „körperlicher Schmerz“ assoziiert war. Ein ebensolcher Trend zeigte sich auch bei den Dimensionen „körperliche Rollenfunktion“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“ und „Psychisches Wohlbefinden“. Bei Betrachtung der zwei Untergruppen zeigte sich eine Tendenz zu einer negativen Korrelation zwischen der NYHA-Klasse und der Lebensqualität in beiden Gruppen für die Dimension „körperlicher Schmerz“. Einzig bei den Patienten mit ICM fanden wir einen entsprechenden Trend bei den Dimensionen „soziale Funktionsfähigkeit“ und „körperliche Funktionsfähigkeit“. Für die Dimension „körperliche Rollenfunktion“ zeigte sich eine Tendenz zu einem negativen Zusammenhang für die Patienten mit DCM. Einen signifikanten, inversen Zusammenhang der CCS-Klasse mit der Dimension „körperlicher Schmerz“ konnten wir im Gesamtkollektiv als auch unter den Patienten mit ICM zeigen. Bei den Patienten mit DCM fanden wir einen solchen Zusammenhang nur mit der Dimension „emotionale Rollenfunktion“.

Die echokardiographisch erhobenen Marker der kardialen Funktion, die EF sowie die diastolische Dysfunktion, zeigten beide in keiner Gruppe einen signifikanten Zusammenhang mit der Lebensqualität der Patienten. Es fiel jedoch die Tendenz zu einem negativen Zusammenhang zwischen der EF und der Lebensqualität in der Gruppe der Patienten mit ICM in den Dimensionen „körperliche Rollenfunktion“, „körperliche Funktionsfähigkeit“ und „psychisches Wohlbefinden“ auf.

Bei der Betrachtung der körperlichen Belastbarkeit der Patienten im 6-Minuten-Gehtest konnten wir für das Gesamtkollektiv als auch für die Patienten mit DCM einen gleichgerichteten, signifikanten Zusammenhang mit den Dimensionen „körperliche Funktionsfähigkeit“ sowie „körperlicher Schmerz“ feststellen. Es zeigte sich zudem für die Dimension „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ ein signifikanter Zusammenhang mit der erreichten Distanz. Ein solcher Trend lies sich auch bei beiden Untergruppen aufzeigen. Der Zusammenhang zwischen der Gehstrecke und der Dimension „körperliche Funktionsfähigkeit“ verfehlte zwar bei den Patienten mit ICM das nach Bonferroni-Korrektur festgelegte Signifikanzniveau, zeigte jedoch einen entsprechenden Trend. Ebenfalls nur eine Tendenz zu einem gleichgerichteten Zusammenhang ließ sich bei den

Dimensionen „körperliche Rollenfunktion“ sowie „Vitalität“ im Gesamtkollektiv sowie der Gruppe der Patienten mit DCM feststellen.

Unter den biochemischen Parametern konnten wir für das NT-proBNP einen Trend zu einem entgegengesetzten Zusammenhang mit der Lebensqualität in der Dimension „körperliche Funktionsfähigkeit“ im Gesamtkollektiv zeigen. Für den HbA1c konnten wir sowohl für die Patienten mit DCM als auch für die Patienten mit ICM den Trend zu einer Korrelation mit der Dimension „körperlicher Schmerz“ aufzeigen. Dabei fand sich bei den Patienten mit DCM ein gleichgerichteter, hingegen bei den Patienten mit ICM ein entgegengesetzter Zusammenhang. Für das Gesamtkollektiv zeigte sich die Tendenz zu einem entgegengesetzten Zusammenhang des HbA1c mit der Subskala „Emotionale Rollenfunktion“.

Sowohl für den systolischen, als auch den diastolischen Blutdruck, den mittleren arteriellen Druck, die Ruheherzfrequenz und die Pulswellengeschwindigkeit konnten wir keine signifikanten Zusammenhänge nachweisen. Die einzelnen Werte inklusive der Signifikanzniveaus sind den Tabellen 16-23 (S. 81-84) zu entnehmen.

5. Diskussion

Die Herzinsuffizienz stellt als eine häufige Erkrankung und eine der führenden Todesursachen in den Industrienationen einen wichtigen Forschungsschwerpunkt dar. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein elektronisches, web-basiertes Register zur Begutachtung der Versorgungsqualität für den Raum Lübeck entwickelt und etabliert. Während in Süddeutschland mehrere Register existieren, fehlte bisher ein vergleichbares in Schleswig-Holstein. Unser Ziel war es ein zunächst nationales Register zur Analyse multizentrischer Erhebungen in Schleswig-Holstein bzw. Norddeutschland für die chronische Herzinsuffizienz zu etablieren und neue für die Versorgungsqualität wichtige Parameter in die Datenerfassung aufzunehmen. Als webbasiertes Register in englischer Sprache erlaubt es darüber hinaus als bisher umfangreichstes Register international standardisiert Herzinsuffizienzambulanzen zu führen, die Versorgungsqualität zu verbessern sowie nationale wie internationale Vergleiche in der Versorgung herzinsuffizienter Patienten vornehmen zu können. Es ermöglicht die simultane Analyse dreier psychischer Evaluationsbögen als auch vieler physischer Parameter und bietet die Möglichkeit einer umfassenden Darstellung anamnestischer Fakten. Dabei ist es aufgrund des „Mutter-Kind-Prinzips“ in Anbetracht der Datenmenge angenehm komprimiert und zügig in der Eingabe, so dass es einfach in den klinischen Alltag integriert werden kann. Da bisher vergleichende Untersuchungen zu Patienten mit ICM und DCM im Rahmen von Herzinsuffizienzregistern in diesem Umfang fehlen, konzipierten wir unser Register so, dass eine Unterteilung nach der Ätiologie der Herzinsuffizienz unkompliziert erfolgen kann.

Das von uns untersuchte Patientenkollektiv deckt sich bezüglich des Alters, der Geschlechterverteilung, des BMIs, der EF und begleitender Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, aHTN, Hyperlipidämie) weitestgehend mit den Studienpopulationen anderer westeuropäischer und nationaler Erhebungen (97, 98, 164). Obwohl Männer und Frauen etwa gleich häufig von der Herzinsuffizienz betroffen sind, fällt auch in unserem all-comers Register die von Heiat et al. diskutierte Unterrepräsentation von Frauen in Herzinsuffizienzstudien auf (33, 68). In unserem Patientenkollektiv ist das Alter ein wichtiger Einflussfaktor für die Dominanz des männlichen Geschlechtes, da bei Patienten jünger als 75 Jahre der Anteil der Männer überwiegt, wohingegen sich dieses Verhältnis mit zunehmendem Alter hin zu einer Häufung des weiblichen Geschlechtes verschiebt (33). Geschuldet ist dies in erster Linie einer unterschiedlichen Verteilung der Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz als auch der jeweiligen Lebenserwartung (33, 152). Des Weiteren gibt es Hinweise dafür, dass die ambulante

fachärztliche Betreuung sowie auch die stationäre Zuweisung für herzinsuffiziente Patienten sich geschlechtsabhängig unterscheidet, wodurch sich der hohe Anteil männlicher Patienten in unserem Register unter anderem erklären ließe (152). Dies und die Tatsache, dass sich diese Unterrepräsentanz des weiblichen Geschlechtes auch in vielen vorangegangenen Studien wiederfindet, ist besonders im Hinblick auf die Bewertung der Versorgungssituation und der medikamentösen Therapie bedeutsam. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Versorgung aber auch bezüglich des Risikos eine Depression zu entwickeln oder eine Minderung der Lebensqualität zu empfinden, werden in verschiedenen Arbeiten herausgestellt (70, 77). Dabei zeigt sich bei Frauen zumeist ein größerer Einfluss psychosozialer Faktoren auf die Lebensqualität als auch, zumindest in einigen Arbeiten, ein höheres Risiko an einer Depression zu erkranken (70, 77). Der Vorteil eines Registers ist in der langjährigen Beobachtung und Dokumentation zu sehen, mittels derer sich geschlechtsspezifische Risikoprofile, Versorgungsunterschiede und Therapieansätze detektieren und interpretieren lassen. Die koronare Herzerkrankung und damit verbundene koronare Ereignisse sind bei Männern jeder Altersgruppe eine der wichtigsten Ursachen einer Herzinsuffizienz, wohingegen insbesondere jüngere Frauen eine Herzinsuffizienz idiopathischer bzw. genetischer Ursache oder im Rahmen eines aHTN entwickeln (41, 58, 101, 152). Daher ist es für die in unserem Register abgebildeten Altersklassen nachvollziehbar, dass sich in der Gruppe der Patienten mit ICM signifikant mehr Männer befanden als in der Gruppe mit DCM.

Während bei uns mehr Patienten an einer DCM als an einer ICM litten, fanden sich z.B. im EVITA-HF-Register mehr Patienten mit einer ICM (56%) als einer DCM (27%) (164). Obwohl regionale Unterschiede in der Verteilung möglich sind, ist bei uns eher von einer Verzerrung durch die selektive Betrachtung uns zugewiesener Patienten auszugehen (98).

Zur Beurteilung der Qualität der medizinischen Versorgung in unserer Herzinsuffizienzambulanz wurden sowohl die leitliniengetreue medikamentöse Therapie und ihre Anpassung im Verlauf eines Jahres, als auch die EF, die erreichte Distanz im 6-Minuten-Gehtest, die Ruheherzfrequenz und das NT-proBNP herangezogen. Die Bedeutung einer bestmöglichen Therapie der Patienten kommt eindrucksvoll in einer Arbeit von Fonarow et al. zum Ausdruck, die davon ausgehen, dass knapp 68.000 Patienten pro Jahr mit Herzinsuffizienz in den USA durch die Implementierung einer leitliniengerechten Therapie hätten überleben können (52).

Die Mehrzahl unserer Patienten wurde zum Zeitpunkt der Untersuchungen in die NYHA-Klassen II und III eingeordnet. In der medikamentösen Therapie hatten bei Einschluss fast alle Patienten einen ACE-Hemmer oder einen Aldosteron-Rezeptorblocker und einen

Betablocker. Dabei war kein Unterschied zwischen den Patienten mit ICM und denen mit DCM feststellbar. Zusätzlich bekamen knapp $\frac{3}{4}$ der Patienten einen Aldosteron-Antagonisten. Die zur Symptomlinderung als förderlich erachtete diuretische Therapie erhielt ebenfalls ein Großteil der gesehenen Patienten (106). Dies entspricht den Forderungen der ESC bezüglich der Herzinsuffizienztherapie (106). Ein häufiges Problem in der Therapie der Herzinsuffizienz ist die Unterdosierung der empfohlenen Medikamente. Diese Tatsache wird im *ESC-HF-Long-Term Registry* kritisch diskutiert (97). In unserer Ambulanz erreichten wir unter der engmaschigen Betreuung nicht nur vergleichbare bis höhere Raten der einzelnen empfohlenen Medikamente als in oben genanntem Register, sondern es nahmen bei uns auch deutlich mehr Patienten die Zieldosis eines Betablockers ein (97).

Im Vergleich zu anderen Arbeiten erhielten bei uns 43,8% der Patienten bei Einschluss und 50% nach 12 Monaten die Zieldosis des Betablockers, in der SHIFT-Studie erhielten diese dagegen im Vergleich initial nur 26% der Patienten (17, 155). Interessanterweise fanden wir keinen Zusammenhang zwischen der erhaltenen Tagesdosis der drei eingesetzten Betablockersubstanzen und der Ruheherzfrequenz. Unsere Ergebnisse suggerieren, dass es zur Reduktion der Herzfrequenz nicht entscheidend ist welche Substanz und in welcher Dosis sie eingesetzt wird. Von anderen Autoren wird dagegen ein Unterschied zwischen den einzelnen Substanzen in der Reduktion der Herzfrequenz beschrieben (43, 128). Auffällig ist, dass die Patienten, die initial Carvedilol erhielten eine bei Einschluss signifikant höhere Ruheherzfrequenz hatten als die Patienten unter Bisoprolol. Nach 12 Monaten verlor dieser Unterschied seine Signifikanz. Ursächlich hierfür ist möglicherweise ein unterschiedlicher Messzeitpunkt nach Beginn der Gabe der einzelnen Substanzen, da die Initiierung der Herzinsuffizienztherapie zumeist während eines stationären Aufenthaltes zwei bis drei Monate vor Vorstellung in der Ambulanz oder durch den Hausarzt vor Zuweisung erfolgte. Es empfehlen sich weitere Untersuchungen in einem größeren Patientenkollektiv zur Klärung einer fraglichen Abhängigkeit der Herzfrequenzreduktion von der Dosis und der Betablockersubstanz. Obwohl wir für das Gesamtkollektiv eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz nachweisen konnten, gelang dies weder für die Patienten mit ICM noch DCM alleine. Ob sich ein unterschiedlicher Einfluss der Dosis oder der eingenommenen Betablockersubstanz abhängig von der Ätiologie bemerkbar macht, sollte in größeren Studienpopulationen überprüft werden.

Initial erhielt bei uns nur ein Patient den I_f -Kanal-Blocker Ivabradin, im Verlauf des ersten Jahres erhöhte sich im Rahmen von Therapieanpassungen die Anzahl auf fünf Patienten. Auch in anderen, kürzlich publizierten Arbeiten erhielt nur eine geringe Anzahl an Patienten Ivabradin (97, 98). Eine Ursache für die bei uns seltene Verschreibung von

Ivabradin ist die, unter der Erhöhung der Betablockerdosis erreichte Reduktion der Ruheherzfrequenz. Damit war gemäß der Leitlinie bei vielen Patienten eine additive Ivabradintherapie nicht mehr notwendig (106). Einige Hausärzte verzichteten möglicherweise darüber hinaus aufgrund höherer Therapiekosten und geringer eigener Erfahrung mit dem Medikament auf die Umsetzung unserer Empfehlung.

Nicht nur die medikamentöse Therapie wurde unter der Betreuung durch die Herzinsuffizienzambulanz modifiziert, innerhalb eines Jahres erhielten auch 20,8% der Patienten ein *Device*.

Nach einem Jahr zeigte sich bezüglich der initial verordneten medikamentösen Therapie kein signifikanter Unterschied, was für eine gute Compliance der betreuten Patienten spricht. Dies ist unseres Erachtens am ehesten auf die intensive Betreuung in der Ambulanz zurückzuführen.

Ebenfalls für die Qualität der medizinischen Betreuung in unserer Ambulanz spricht die über den Beobachtungszeitraum als unverändert eingeschätzte Belastbarkeit. Hier konnte jedoch in großen Zentren sogar eine Verbesserung der Symptomatik innerhalb eines Jahres erreicht werden. Allerdings gaben die Patienten in diesen Studien bei Einschluss auch eine stärkere Beeinträchtigung an (164).

In Anbetracht der signifikanten Steigerung der EF sowohl bei den Patienten mit ICM als auch mit DCM, sowie des Absinkens des NT-proBNP-Spiegels, zumindest bei Betrachtung beider Patientengruppen gemeinsam, hätte man jedoch eine deutlichere Verbesserung der Symptomatik erwartet. Da die Einteilung gemäß NYHA jedoch stark vom subjektiven Empfinden der Patienten abhängig ist, kommt hier möglicherweise die tendenziell eher stärker ausgeprägte Depressivität sowie die unverändert eingeschränkte Lebensqualität der Patienten zum Tragen. Dass in den einzelnen Gruppen keine Signifikanz für die Reduktion des NT-proBNP-Spiegels erzielt werden konnte, führen wir auf die kleine Anzahl an Patienten zurück. Die körperliche Belastbarkeit, gemessen anhand der Gehstrecke, verbesserte sich im Gesamtkollektiv über einen Zeitraum von 12 Monaten nicht signifikant. Auffällig ist in diesem Zusammenhang, dass sich bei den Patienten mit DCM ein Trend zu einer Reduktion der erreichten Gehstrecke zeigte, wohingegen die Patienten mit ICM sich, wenn auch nicht signifikant, verbesserten. Da beide Patientengruppen gleich therapiert wurden und eine signifikante Steigerung der EF messbar war, würde man auch eine entsprechende Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit in beiden Gruppen erwarten. Es ist denkbar, dass die zumal jüngeren Patienten mit DCM weniger zu körperlichem Training motiviert wurden, als die Gruppe der Patienten mit ICM. Diese erfahren zudem häufig, beispielsweise im Zuge einer Rehabilitation nach Infarkt, physiotherapeutische Anleitung und neigen möglicherweise deshalb nach Erhalt der Diagnose zu einem geringeren Vermeidungsverhalten bezüglich

moderater Belastung. Ein möglicher Unterschied der körperlichen Belastbarkeit zwischen Patienten mit DCM und ICM ist bisher in der Literatur nicht beschrieben und sollte in weiteren Studien mit einem größerem Patientenkollektiv evaluiert werden. Dies könnte zukünftig einen wichtigen Punkt in der Betreuung der Patienten darstellen.

Trotz der engen Anbindung der Patienten an die Ambulanz kam es im Verlauf eines Jahres bei fast der Hälfte der Patienten zu mindestens einem erneuten Krankenhausaufenthalt. Eine ähnliche Hospitalisierungsrate innerhalb eines Jahres zeigte sich mit 45,2% auch im EVITA-HF-Register, eine etwas niedrigere Rate (37,7%) fand sich für westeuropäische Patienten im ESC-HF-Pilot-Register (98, 164). Es ist zu bedenken, dass unser Patientenkollektiv mit hoher Wahrscheinlichkeit vorselektioniert war, da die Anbindung an unsere Ambulanz in enger Zusammenarbeit mit den Hausärzten zustande kam und die Zuweisung möglicherweise bevorzugt Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung betraf.

Insgesamt sprechen die Verbesserung der EF und die Reduktion des NT-proBNP-Spiegels als auch der Herzfrequenz sowie die Therapietreue der Patienten für die Güte der intensiven Betreuung, die Leitlinie zur medikamentösen Therapie wurde erfolgreich umgesetzt. Der erhöhte Depressionsscore sowie die eingeschränkte Lebensqualität weisen jedoch auch auf negative Aspekte häufiger Arztbesuche hin. Lossnitzer et al. zeigten, dass >4 Arztbesuche im Jahr einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression darstellen (93). Diese Tatsache sollte bei der Betreuung der Patienten in einer Herzinsuffizienzambulanz nicht außer Acht gelassen werden.

Die Prävalenz einer schweren Depression wird in der Allgemeinbevölkerung mit etwa 5-6% angegeben (28). Hingegen fanden sich deutlich höhere Prävalenzen bei Patienten mit Herzinsuffizienz (11, 75, 93, 134). Rutledge et al. konnten in einer großen Meta-Analyse bei 21,5% der Patienten mit Herzinsuffizienz eine relevante Depression nachweisen (134).

Unterschiede in der Prävalenz der Depression bei Patienten mit Herzinsuffizienz in den einzelnen Studien, auch im Vergleich zu unseren Ergebnissen, sind möglicherweise vor allem auf unterschiedliche Definitionen der Depression mit unterschiedlichen Screeningmethoden und variierenden *Cut-Off*-Werten zurückzuführen (93, 134). Eine gute Vergleichbarkeit unserer Analyse ergibt sich mit den Studien von Angermann et al. sowie Holzapfel et al., die ebenfalls mit dem PHQ-9-Test sowie identischen *Cut-Off*-Werten gearbeitet haben (11, 72). Hier zeigten sich bei Angermann et al. jedoch höhere Raten an schweren Depressionen mit 24% und einer leichten Depression mit 15%. Allerdings wurden in die Studie auch deutlich mehr Patienten eingeschlossen (n=702) (11). Sehr ähnliche Prävalenzen zeigten sich hingegen bei Holzapfel et al. (72).

Unter den nachverfolgten Patienten lag für 15 Patienten sowohl bei Einschluss als auch nach 12 Monaten ein PHQ-9-Wert vor. 1/5 der 15 Patienten entwickelten innerhalb dieses Zeitraumes eine Depression. In einer Arbeit von Lossnitzer et al. wird im Vergleich dazu eine Inzidenz von 12,9% bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in einem Zeitraum von 12 Monaten angegeben (93).

Der Zusammenhang zwischen der NYHA-Klasse und der erreichten Distanz im 6-Minuten-Gehtest mit dem Vorliegen einer Depression konnte schon in mehreren Studien eindrucksvoll gezeigt werden (11, 61, 72, 134).

In unserer Studie deutete sich ein entsprechender Zusammenhang für die NYHA-Klasse ebenso an. Auch wenn nach der Bonferroni-Korrektur keine Signifikanz mehr erzielt werden konnte, so zeigt sich doch ein deutlicher Trend, insbesondere bei den Patienten mit DCM und im Gesamtkollektiv. Der Unterschied zwischen unseren beiden Subgruppen ist am ehesten im Rahmen der geringen Fallzahlen zu sehen und nicht auf die unterschiedlichen Ätiologien der Herzinsuffizienz zurückzuführen.

Wie bereits in vorangegangenen Studien diskutiert, ist auffällig, dass eine Korrelation mit der Depression vor allem in den von den Patienten selbst wahrgenommenen Möglichkeiten der körperlichen Betätigung und Belastbarkeit auftritt. Hingegen wurde jedoch eine Korrelation mit den objektiv ermittelbaren Parametern wie NT-proBNP/BNP und der EF bisher meist verneint (61, 115, 143). Ebenso findet sich weder in Hinsicht auf das NT-proBNP, noch bei Betrachtung der EF bei uns ein messbarer signifikanter Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Depression. Anders als in der Studie von Faris et al. konnten wir auch für restriktive Füllungsstörungen keine signifikante Korrelation mit dem PHQ-9-Wert für eine unserer untersuchten Patientengruppen finden (48).

Möglicherweise ist der bisher fehlende Nachweis eines Zusammenhanges jedoch den gemischten Patientenkollektiven geschuldet. Da wir aufgrund geringer Fallzahlen diese Frage nicht zufriedenstellend beantworten konnten, sollte in entsprechend größeren Gruppen eine erneute/ergänzende Untersuchung erfolgen. Die Beschreibung eines Zusammenhangs zwischen einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit und einer Depression bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, insbesondere eine vergleichende Untersuchung bei Patienten mit ICM und DCM, fehlt bisher. Obwohl mehrere Autoren eine Assoziation der Depression mit einer erhöhten Gefäßsteifigkeit und cerebrovaskulären Erkrankungen beschreiben, konnten wir in unserem Patientenkollektiv insgesamt, als auch in den einzelnen Subgruppen, keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und einer Depression nachweisen (5, 159).

Ein von uns vermuteter Zusammenhang zwischen der CCS-Klasse und der Depression erzielte, bei schwach negativer Ausprägung unter den Patienten mit ICM und im

Gesamtkollektiv keine Signifikanz. Im Unterschied dazu deutete sich kein Zusammenhang dieser beiden Parameter in der Gruppe der Patienten mit DCM an. Studien konnten zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen dem von Patienten angegebenen, subjektivem Gesundheitszustand und der Depression besteht. Häufig findet sich bei depressiven Patienten daher ein höherer Wert in entsprechenden Funktions-Scores (146). Häufigere Angaben einer pektanginösen Beschwerdesymptomatik und eine geringere Lebensqualität konnten bei depressiven Patienten nach einem Infarkt gezeigt werden (130). Für die CCS-Klasse als subjektives Maß für eine pektanginöse Beschwerdesymptomatik und die Depression wurde bei Patienten mit Herzinsuffizienz bisher kein Zusammenhang beschrieben. Zudem sind Unterschiede zwischen Patienten mit ICM und DCM zu vermuten. Da uns, möglicherweise aufgrund geringer Fallzahlen, der Nachweis eines Zusammenhanges nicht gelungen ist, sollten größer angelegte Studien hierzu vorgenommen werden.

Eine Reduktion der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Vergleich zu einer gesunden Vergleichspopulation, gemessen mittels SF-36-Fragebogen, konnte in vorangegangenen Untersuchungen bereits gezeigt werden (74, 76). Bei uns konnte darüber hinaus in keiner der acht Dimensionen des SF-36-Fragebogens ein signifikanter Unterschied in der mittleren Einschätzung der Lebensqualität zwischen den Patienten mit ICM und DCM aufgezeigt werden. Nach unseren Erkenntnissen wurde ein direkter Vergleich zwischen Patienten mit ICM und DCM bezüglich der Lebensqualität noch nicht vorgenommen. Steptoe et al. haben die Lebensqualität einer Gruppe von Patienten mit DCM mit der bei Patienten mit HCM sowie mit anderen schweren kardialen Erkrankungen verglichen und nur in zwei bzw. drei Dimensionen des SF-36-Fragebogens signifikante Unterschiede feststellen können (150). Mit etwa 100 eingeschlossenen Patienten war die Studienpopulation etwas größer als bei uns. Möglicherweise würde sich bei einer größeren Fallzahl auch bei uns ein Unterschied in einer der Dimensionen ergeben. Für 16 unserer Patienten konnten wir die Einschätzung der Lebensqualität bei Einschluss und nach 12 Monaten vornehmen. Der einzige signifikante Unterschied in der Wahrnehmung zeigte sich in der Dimension „körperlicher Schmerz“. Hier wurden deutlich niedrigere Werte im Verlauf erzielt. Lossnitzer et al. stellten einen interessanten Zusammenhang zwischen dem Schmerzempfinden, gemessen mittels SF-36-Fragebogen, und der Entstehung einer Depression in der univariablen Analyse fest (93). Es deuten sich hier komplexe Zusammenhänge zwischen dem Schmerzempfinden und der psychischen sowie körperlicher Verfassung von Patienten mit Herzinsuffizienz an, die möglicherweise auch zu dem von uns gefundenen Ergebnis führen.

Wir konnten mehrere Zusammenhänge zwischen einer als eingeschränkt empfundenen Lebensqualität und einzelnen klinischen Parametern bei Patienten mit ICM als auch DCM identifizieren. Zudem zeigten sich einige Unterschiede unter den einzelnen Subgruppen. Einige der identifizierten Faktoren sind möglicherweise über eine Assoziationen mit der Depression bedingt, da diese selbst einen großen Einfluss auf das Empfinden der Lebensqualität ausübt (115). Unsere Ergebnisse gehen mit vorangegangenen Untersuchungen in Einklang, das die NYHA-Klasse einen starken Prädiktor für eine Einschränkung der empfundenen Lebensqualität bei Herzinsuffizienzpatienten allgemein darstellt (76). Dass bei uns nur in einigen Dimensionen des Fragebogens eine Signifikanz erzielt werden konnte, ist vermutlich der geringen Fallzahl geschuldet. In beiden Untergruppen ließen sich Tendenzen, jedoch keine signifikanten negativen Korrelation zwischen der NYHA-Klasse und der Lebensqualität nachweisen. Dabei fanden sich diese bei den Patienten mit DCM eher im Bereich der körperlichen Gesundheit, hingegen bei den Patienten mit ICM sowohl im Bereich der körperlichen, als auch der psychischen Gesundheit. In Anbetracht der fehlenden Signifikanz kann hier jedoch kein Rückschluss auf einen tatsächlichen Unterschied gezogen werden.

Für die CCS-Klasse konnten wir einen ausgeprägten, signifikanten, entgegengesetzt gerichteten Zusammenhang mit der Dimension „körperlicher Schmerz“ im Gesamtkollektiv als auch in den Patienten mit ICM zeigen. Bei den Patienten mit DCM fanden wir einen solchen Zusammenhang nur mit der Dimension „emotionale Rollenfunktion“. In unserer Gruppe der Patienten mit DCM lag nur von 5 Patienten die Angabe einer CCS-Klasse vor. Aufgrund der unterschiedlichen Genese der ICM und der DCM und dem signifikant selteneren Vorliegen einer KHK bei unseren Patienten mit DCM, ist bei diesen Patienten seltener von einer pectanginösen Beschwerdesymptomatik auszugehen. Eventuell wurden deshalb entsprechende Informationen seltener erfragt. Aufgrund dieser geringen Fallzahl ist unser Ergebnis kritisch zu betrachten. Der gefundene Zusammenhang zwischen der CCS-Klasse und der Dimension „körperlicher Schmerz“ bei Patienten mit ICM wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Eine Beeinflussung ist in beide Richtungen denkbar und über die Ursache-Wirkungsbeziehung keine Aussage möglich. Eine häufige Angabe pectanginöser Beschwerden sollte jedoch nicht nur zur Therapie der körperlichen Beschwerden sondern auch zur Evaluation der Lebensqualität und möglichen Hilfestellungen in diesem Bereich führen. Trotz der geringen Fallzahl ist hier ein Unterschied zwischen den Patienten mit ICM und denen mit DCM zu vermuten. Unterstützt wird diese Annahme durch die Feststellung, dass die Patienten mit DCM nicht nur bei uns, sondern auch bei Steptoe et al. höhere Werte bezüglich der Dimension „körperlicher Schmerz“ erreichten, hier also weniger limitiert waren, als die Patienten mit

ischämischen Herzerkrankungen, wobei bei uns diesbezüglich keine statistische Signifikanz erzielt werden konnte (150). Bei Angaben hoher CCS-Klassen bei Patienten mit DCM, z. B. im Rahmen eines Mischbildes der Erkrankungen und zusätzlichem Vorliegen einer KHK, sollte man trotzdem die möglichen Auswirkungen auf die Lebensqualität bedenken.

Wie bereits in der Einleitung dargestellt, sind die EF als auch die diastolische Funktion wichtige, objektivierbare Parameter für das Vorliegen und die Schwere der Herzinsuffizienz. In vorangegangenen Studien wurde häufig ein Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der EF verneint (76, 115). Auch bei uns konnte weder für die EF noch für die diastolische Dysfunktion in einer der beiden Gruppen ein signifikanter Zusammenhang mit der Lebensqualität der Patienten gefunden werden. Wir fanden einen Trend zu einem negativen Zusammenhang zwischen der EF und der Lebensqualität in der Gruppe der Patienten mit ICM in drei Dimensionen. Für die Patienten mit einer DCM konnten wir weder eine Tendenz noch einen signifikanten Zusammenhang feststellen. Möglicherweise erklärt die fehlende Unterteilung nach der Ätiologie in anderen Untersuchungen die unterschiedlichen Ergebnisse. Weitere Untersuchungen zur Klärung der Frage nach einem Zusammenhang der echokardiographischen Funktionsparameter mit der Lebensqualität für die jeweilige Ätiologie sollten angestrebt werden.

Der 6-Minuten-Gehtest ist ein probates, kostengünstiges und unkompliziertes Mittel mit prognostischer Bedeutung bezüglich der Mortalität und Morbidität zur Überprüfung der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz (40, 129, 140). Der von uns gefundene, gleichgerichtete, signifikante Zusammenhang für das Gesamtkollektiv als auch die Patienten mit DCM zwischen mehreren Dimensionen der körperlichen Gesundheit und der Tendenz zu einem gleichgerichteten Zusammenhang bei weiteren Dimensionen mit der zurückgelegten Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest, passt zu bereits in vorangegangenen Studien beschriebenen Ergebnissen (76, 103).

Es fällt auf, dass unter den Patienten mit ICM, im Gegensatz zu der Gruppe mit DCM keine signifikanten Zusammenhänge mit der Gehstrecke erreicht werden konnten. Hier zeichnet sich ein Unterschied zwischen den beiden Ätiologien ab. Es ist also fraglich, ob sich die Gehstrecke tatsächlich sowohl bei Patienten mit ICM als auch mit DCM zur Prädiktion einer Einschränkung der Lebensqualität eignet.

Der Einfluss der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) auf die Lebensqualität wird in der Literatur nur wenig beschrieben. Kidher et al. konnten kürzlich zeigen, dass in einer

kleinen Population von Patienten mit einer Aortenstenose vor und nach einem Klappenersatz, die PWV einen unabhängigen Prädiktor der Lebensqualität darstellt (79). Brunner et al. konnten ebenfalls Hinweise für einen Einfluss der PWV auf die Lebensqualität, insbesondere in Hinsicht auf eine reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit, in der britischen Allgemeinbevölkerung finden (22). Vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind die Erkenntnisse gering. Aufgrund dessen wurde die PWV sowohl im Gesamtkollektiv als auch in beiden Untergruppen mit der Lebensqualität korreliert. Hinweise auf einen Einfluss der PWV auf die Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurden nicht gefunden, dies ist möglicherweise der geringen Fallzahl geschuldet.

Der Zusammenhang der Lebensqualität mit dem HbA1c wird in der Literatur aufgrund unterschiedlichster Studienergebnisse kritisch diskutiert (124, 132, 161, 166). Bei uns korrelierte der HbA1c-Wert in unterschiedlichen Dimensionen der Lebensqualität und in unterschiedlichem Ausmaß in allen untersuchten Gruppen mit der empfundenen Lebensqualität, ohne dabei eine Signifikanz zu erreichen. Bei den Patienten mit DCM kam es, im Unterschied zu denen mit ICM zu einem angedeutet gleichgerichteten Zusammenhang. Eine Einschränkung der empfundenen Lebensqualität konnte bei Patienten mit Diabetes in mehreren Studien gezeigt werden (60, 132, 166).

Der Einfluss metabolischer Störungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird viel diskutiert. Suskin et al. als auch AlZadjali et al. konnten zeigen, dass eine gestörte Glucosetoleranz bzw. Insulinresistenz und Hyperglykämien, als auch ein manifester Diabetes mellitus mit einer ausgeprägteren Symptomatik bzw. höheren NYHA-Klasse und einer eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit, unabhängig von der EF, assoziiert waren (7, 153). Es ist zu vermuten, dass sowohl bei Patienten mit ICM als auch mit DCM eine Assoziation zwischen dem Blutglucose-Spiegel und der Lebensqualität besteht, es gibt jedoch bei uns Hinweise für einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei jedoch fehlender Signifikanz sollten in einer größeren Studienpopulation weitere Untersuchungen folgen.

Bei der Korrelation des Hämoglobinwertes konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Hämoglobin und der Lebensqualität finden. Zusätzliche, mit einer Anämie im Zusammenhang stehende, Faktoren wurden von uns nicht erhoben. Enjuanes et al. konnten ebenfalls keinen unabhängigen Effekt des Hämoglobins in ihrer Studie zeigen. Der Einfluss des Hämoglobins auf die Lebensqualität wurde, mit geringeren Hämoglobinwerten bei Herzinsuffizienz und Eisenmangel, jedoch zunehmend gravierender. Die Kombination eines Eisenmangels mit einer Anämie hatte dabei den größten Einfluss auf die Lebensqualität. Diese Ergebnisse fanden sich unabhängig von

der EF, nähere Unterscheidungen der Ätiologie wurden nicht getroffen (46). Weitere Untersuchungen unter Berücksichtigung der entsprechenden Parameter, insbesondere hinsichtlich eines möglichen Unterschiedes im Rahmen unterschiedlicher Ätiologien, sollten folgen.

Ebenfalls keine Signifikanz erreichten unsere Korrelationen des systolischen als auch des diastolischen Blutdruckes, des mittleren arteriellen Druckes sowie der Ruheherzfrequenz mit der Lebensqualität. Entsprechend sind Aussagen zu Unterschieden zwischen den Patienten mit ICM und DCM anhand unserer Ergebnisse nicht möglich.

Abschließend ist zu sagen, dass wir im Rahmen dieser Arbeit an einem Patientenkollektiv aus Schleswig-Holstein einige, nicht nur bekannte, sondern auch neue Zusammenhänge einer als eingeschränkt empfundenen Lebensqualität identifizieren konnten. Darüber hinaus, konnten wir für den klinischen Alltag wichtige Unterschiede zwischen Patienten mit einer ICM und einer DCM aufzeigen. Insbesondere für eine gute Versorgung herzinsuffizienter Patienten sind diese Erkenntnisse relevant.

Einige Limitationen dieser Arbeit müssen in der Interpretation der Ergebnisse Berücksichtigung finden. Unsere insgesamt eher geringe Fallzahl ist ein wichtiger Einflussfaktor und schränkt die Repräsentativität und Aussagekraft unserer Ergebnisse ein. Im Rahmen der Vergleiche der Gruppe der Patienten mit DCM und ICM kann es durch ungleiche Verteilung einzelner Basischarakteristika, wie zum Beispiel dem Geschlecht, die bekannte Einflussgrößen der Depression aber auch der Lebensqualität sind, zu einer relevanten Interaktion der gefundenen Zusammenhänge gekommen sein. Die unter den betroffenen Frauen höhere Prävalenz der Depression als auch die deutlichere Beeinträchtigung der Lebensqualität lässt einen Bias in der Analyse bestehender Korrelationen in ICM und DCM Patienten erwarten. Aber auch ein Einfluss auf die Therapietreue als auch die Annahme bestehender Versorgungsangebote und -strukturen sind denkbar und sollten in weiteren Auswertungen berücksichtigt bzw. gezielt untersucht werden.

Da wir jedoch die Versorgungsrealität möglichst exakt darstellen wollten, entschieden wir uns für ein *all-comers* Design und bewusst gegen eine Randomisierung. Im weiteren Verlauf und mit größerer Patientenzahl ist eine Analyse unter Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede wünschenswert. Darüber hinaus unterscheidet sich die Größe der Studienpopulation zwischen den einzelnen, verglichenen Parameter zum Teil deutlich, da nicht alle Parameter bei allen Patienten im gleichen Maße erhoben werden oder verwendet werden konnten.

Eine weitere erhebliche Einschränkung, die bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit zu bedenken ist, ist die fehlende Evaluation der antidepressiven Komedikation sowie die Therapie mit CSE-Hemmern. Eine Beeinflussung durch diese Komedikation kann folglich nicht ausgeschlossen werden und ist kritisch zu diskutieren.

6. Literatur

1. <http://www.arztbibliothek.de/themenschwerpunkt/themen-von-a-z/medizinregister> (Tag des Zugriffs: 16.06.2015)
2. <http://knhi.de/wp-content/uploads/2013/06/KNHI-Broschuere.pdf> (Tag des Zugriffs: 26.09.2014)
3. http://www.transplantation.de/fileadmin/transplantation/txmedizin/txmedizin_2010_1/03_zugck.pdf (Tag des Zugriffs: 27.09.2014)
4. Abraham W. T., Fisher W. G., Smith A. L., Delurgio D. B., Leon A. R., Loh E., Kocovic D. Z., Packer M., Clavell A. L., Hayes D. L., Ellestad M., Trupp R. J., Underwood J., Pickering F., Truex C., McAtee P., Messenger J. und Evaluation Miracle Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 346(24), 1845-53 (2002)
5. Alexopoulos G. S., Meyers B. S., Young R. C., Campbell S., Silbersweig D. und Charlson M.: 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 54(10), 915-22 (1997)
6. Alosco M. L., Spitznagel M. B., Miller L., Raz N., Cohen R., Sweet L. H., Colbert L. H., Josephson R., Waechter D., Hughes J., Rosneck J. und Gunstad J.: Depression is associated with reduced physical activity in persons with heart failure. *Health Psychol* 31(6), 754-62 (2012)
7. AlZadjali M. A., Godfrey V., Khan F., Choy A., Doney A. S., Wong A. K., Petrie J. R., Struthers A. D. und Lang C. C.: Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 53(9), 747-53 (2009)
8. Ambrose J. A. und Barua R. S.: The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 43(10), 1731-7 (2004)
9. Anand I. S.: Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology. *Heart Fail Rev* 13(4), 379-86 (2008)
10. Anderson R. J., Freedland K. E., Clouse R. E. und Lustman P. J.: The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 24(6), 1069-78 (2001)
11. Angermann C. E., Gelbrich G., Stork S., Schowalter M., Deckert J., Ertl G., Faller H. und Competence Network Heart Failure: Somatic correlates of comorbid major depression in patients with systolic heart failure. *Int J Cardiol* 147(1), 66-73 (2011)
12. Anker S. D., Ponikowski P., Varney S., Chua T. P., Clark A. L., Webb-Peploe K. M., Harrington D., Kox W. J., Poole-Wilson P. A. und Coats A. J.: Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 349(9058), 1050-3 (1997)
13. Bagger J. P., Baandrup U., Rasmussen K., Moller M. und Vesterlund T.: Cardiomyopathy in western Denmark. *Br Heart J* 52(3), 327-31 (1984)
14. Bayturan O., Kapadia S., Nicholls S. J., Tuzcu E. M., Shao M., Uno K., Shreevatsa A., Lavoie A. J., Wolski K., Schoenhagen P. und Nissen S. E.: Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 55(24), 2736-42 (2010)
15. Bestehorn K.: [Medical registries]. *Med Klin (Munich)* 100(11), 722-8 (2005)
16. Bleumink G. S., Knetsch A. M., Sturkenboom M. C., Straus S. M., Hofman A., Deckers J. W., Witteman J. C. und Stricker B. H.: Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 25(18), 1614-9 (2004)

17. Bohm M., Borer J., Ford I., Gonzalez-Juanatey J. R., Komajda M., Lopez-Sendon J., Reil J. C., Swedberg K. und Tavazzi L.: Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 102(1), 11-22 (2013)
18. Bohm M., Swedberg K., Komajda M., Borer J. S., Ford I., Dubost-Brama A., Lerebours G., Tavazzi L. und Investigators Shift: Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 376(9744), 886-94 (2010)
19. Brandenburg R. O. Chazor E., Cherian G., Falase A. O., Grosogeat Y., Kawai C., Loogen F., Martin Judez V., Orinius E., Goodwin J. F., Olsen E. G. J., Oakley C. M., Pisa Z.: Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 44(6), 672-3 (1980)
20. Braunstein J. B., Anderson G. F., Gerstenblith G., Weller W., Niefeld M., Herbert R. und Wu A. W.: Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 42(7), 1226-33 (2003)
21. Bristow M. R., Saxon L. A., Boehmer J., Krueger S., Kass D. A., De Marco T., Carson P., DiCarlo L., DeMets D., White B. G., DeVries D. W., Feldman A. M., Investigators: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 350(21), 2140-50 (2004)
22. Brunner E. J., Shipley M. J., Witte D. R., Singh-Manoux A., Britton A. R., Tabak A. G., McEniery C. M., Wilkinson I. B. und Kivimaki M.: Arterial stiffness, physical function, and functional limitation: the Whitehall II Study. *Hypertension* 57(5), 1003-9 (2011)
23. Brutsaert D. L., Sys S. U. und Gillebert T. C.: Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 22(1), 318-25 (1993)
24. Buck T., Breithardt, O.-A., Faber, L., Fehske, W., Flachskampf, F.A., Franke, A., Hagendorff, A., Hoffmann, R., Kruck, I., Kücherer, H., Menzel, T., Pethig, K., Tiemann, K., Voigt, J.-U., Weidemann, F., Nixdorff, U.: Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology* 4(3-51) (2009)
25. Bullinger M.: 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(10), 1359-66 (1995)
26. Bullinger M.: Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 3(190-197) (2000)
27. Carlsen C. M., Bay M., Kirk V., Gotze J. P., Kober L. und Nielsen O. W.: Prevalence and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction and elevated N-terminal pro brain natriuretic peptide: a 10-year analysis from the Copenhagen Hospital Heart Failure Study. *Eur J Heart Fail* 14(3), 240-7 (2012)
28. Carney R. M., Rich M. W., teVelde A., Saini J., Clark K. und Freedland K. E.: Prevalence of major depressive disorder in patients receiving beta-blocker therapy versus other medications. *Am J Med* 83(2), 223-6 (1987)
29. Chen Y. T., Vaccarino V., Williams C. S., Butler J., Berkman L. F. und Krumholz H. M.: Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med* 106(6), 605-12 (1999)
30. Chhatrwalla A. K., Nicholls S. J., Wang T. H., Wolski K., Sipahi I., Crowe T., Schoenhagen P., Kapadia S., Tuzcu E. M. und Nissen S. E.: Low levels of low-

- density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 53(13), 1110-5 (2009)
31. Clarke S. P., Frasure-Smith N., Lesperance F. und Bourassa M. G.: Psychosocial factors as predictors of functional status at 1 year in patients with left ventricular dysfunction. *Res Nurs Health* 23(4), 290-300 (2000)
 32. Cleland J. G., Daubert J. C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., Tavazzi L. und Cardiac Resynchronization-Heart Failure Study Investigators: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352(15), 1539-49 (2005)
 33. Cleland J. G., Swedberg K., Follath F., Komajda M., Cohen-Solal A., Aguilar J. C., Dietz R., Gavazzi A., Hobbs R., Korewicki J., Madeira H. C., Moiseyev V. S., Preda I., van Gilst W. H., Widimsky J., Freemantle N., Eastaugh J., Mason J. und Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology: The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 24(5), 442-63 (2003)
 34. Codd M. B., Sugrue D. D., Gersh B. J. und Melton L. J., 3rd: Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 80(3), 564-72 (1989)
 35. Cohn J. N., Ferrari R. und Sharpe N.: Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 35(3), 569-82 (2000)
 36. Cowie M. R., Wood D. A., Coats A. J., Thompson S. G., Poole-Wilson P. A., Suresh V. und Sutton G. C.: Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 20(6), 421-8 (1999)
 37. Cox S., O'Donoghue A. C., McKenna W. J. und Steptoe A.: Health related quality of life and psychological wellbeing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 78(2), 182-7 (1997)
 38. Davie A. P., Francis C. M., Caruana L., Sutherland G. R. und McMurray J. J.: Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 90(5), 335-9 (1997)
 39. Davie A. P., Francis C. M., Love M. P., Caruana L., Starkey I. R., Shaw T. R., Sutherland G. R. und McMurray J. J.: Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 312(7025), 222 (1996)
 40. Demers C., McKelvie R. S., Negassa A., Yusuf S. und Investigators Resolvd Pilot Study: Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J* 142(4), 698-703 (2001)
 41. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., McMurray J. J., Ponikowski P., Poole-Wilson P. A., Stromberg A., van Veldhuisen D. J., Atar D., Hoes A. W., Keren A., Mebazaa A., Nieminen M., Priori S. G., Swedberg K. und Guidelines E. S. C. Committee for Practice: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 29(19), 2388-442 (2008)
 42. DiFrancesco D.: Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res* 53(5), 399-406 (2006)
 43. Dungen H. D., Apostolovic S., Inkrot S., Tahirovic E., Topper A., Mehrhof F., Prettin

- C., Putnikovic B., Neskovic A. N., Krotin M., Sakac D., Lainscak M., Edelmann F., Wachter R., Rau T., Eschenhagen T., Doehner W., Anker S. D., Waagstein F., Herrmann-Lingen C., Gelbrich G., Dietz R., investigators Cibis-Eld und Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure: Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 13(6), 670-80 (2011)
44. Elliott P.: Cardiomyopathy. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. *Heart* 84(1), 106-12 (2000)
 45. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P., Dubourg O., Kuhl U., Maisch B., McKenna W. J., Monserrat L., Pankuweit S., Rapezzi C., Seferovic P., Tavazzi L. und Keren A.: Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 29(2), 270-6 (2008)
 46. Enjuanes C., Klip I. T., Bruguera J., Cladellas M., Ponikowski P., Banasiak W., van Veldhuisen D. J., van der Meer P., Jankowska E. A. und Comin-Colet J.: Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol* 174(2), 268-75 (2014)
 47. Eriksson H., Svardsudd K., Larsson B., Ohlson L. O., Tibblin G., Welin L. und Wilhelmsen L.: Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913. *Eur Heart J* 10(7), 647-56 (1989)
 48. Faris R., Purcell H., Henein M. Y. und Coats A. J.: Clinical depression is common and significantly associated with reduced survival in patients with non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail* 4(4), 541-51 (2002)
 49. Felker G. M., Thompson R. E., Hare J. M., Hruban R. H., Clemetson D. E., Howard D. L., Baughman K. L. und Kasper E. K.: Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 342(15), 1077-84 (2000)
 50. Flannery G., Gehrig-Mills R., Billah B. und Krum H.: Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol* 101(6), 865-9 (2008)
 51. Flynn K. E., Pina I. L., Whellan D. J., Lin L., Blumenthal J. A., Ellis S. J., Fine L. J., Howlett J. G., Keteyian S. J., Kitzman D. W., Kraus W. E., Miller N. H., Schulman K. A., Spertus J. A., O'Connor C. M., Weinfurt K. P. und Investigators Hf-Action: Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 301(14), 1451-9 (2009)
 52. Fonarow G. C., Yancy C. W., Hernandez A. F., Peterson E. D., Spertus J. A. und Heidenreich P. A.: Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J* 161(6), 1024-30 e3 (2011)
 53. Fonseca C.: Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 11(2), 95-107 (2006)
 54. Fox K. F., Cowie M. R., Wood D. A., Coats A. J., Gibbs J. S., Underwood S. R., Turner R. M., Poole-Wilson P. A., Davies S. W. und Sutton G. C.: Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 22(3), 228-36 (2001)
 55. Fox K., Ford I., Steg P. G., Tendera M., Robertson M., Ferrari R. und investigators Beautiful: Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 372(9641), 817-21 (2008)
 56. Freedland K. E., Rich M. W., Skala J. A., Carney R. M., Davila-Roman V. G. und Jaffe A. S.: Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart

- failure. *Psychosom Med* 65(1), 119-28 (2003)
57. Garg R. und Yusuf S.: Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 273(18), 1450-6 (1995)
 58. Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L., Benjamin E. J., Berry J. D., Blaha M. J., Dai S., Ford E. S., Fox C. S., Franco S., Fullerton H. J., Gillespie C., Hailpern S. M., Heit J. A., Howard V. J., Huffman M. D., Judd S. E., Kissela B. M., Kittner S. J., Lackland D. T., Lichtman J. H., Lisabeth L. D., Mackey R. H., Magid D. J., Marcus G. M., Marelli A., Matchar D. B., McGuire D. K., Mohler E. R., 3rd, Moy C. S., Mussolino M. E., Neumar R. W., Nichol G., Pandey D. K., Paynter N. P., Reeves M. J., Sorlie P. D., Stein J., Towfighi A., Turan T. N., Virani S. S., Wong N. D., Woo D., Turner M. B., American Heart Association Statistics Committee und Stroke Statistics Subcommittee: Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 129(3), e28-e292 (2014)
 59. Goerss J. B., Michels V. V., Burnett J., Driscoll D. J., Miller F., Rodeheffer R., Tajik A. J. und Schaid D.: Frequency of familial dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 16 Suppl O(2-4) (1995)
 60. Goldney R. D., Phillips P. J., Fisher L. J. und Wilson D. H.: Diabetes, depression, and quality of life: a population study. *Diabetes Care* 27(5), 1066-70 (2004)
 61. Gottlieb S. S., Kop W. J., Ellis S. J., Binkley P., Howlett J., O'Connor C., Blumenthal J. A., Fletcher G., Swank A. M., Cooper L. und Investigators Hf-Action: Relation of depression to severity of illness in heart failure (from Heart Failure And a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training [HF-ACTION]). *Am J Cardiol* 103(9), 1285-9 (2009)
 62. Grossman W., Jones D. und McLaurin L. P.: Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 56(1), 56-64 (1975)
 63. Grossman W. und Paulus W. J.: Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling. *J Clin Invest* 123(9), 3701-3 (2013)
 64. Haffner S. M., Lehto S., Ronnema T., Pyorala K. und Laakso M.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339(4), 229-34 (1998)
 65. Havranek E. P., Spertus J. A., Masoudi F. A., Jones P. G. und Rumsfeld J. S.: Predictors of the onset of depressive symptoms in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 44(12), 2333-8 (2004)
 66. Hawkins N. M., Petrie M. C., Jhund P. S., Chalmers G. W., Dunn F. G. und McMurray J. J.: Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 11(2), 130-9 (2009)
 67. Hawkins N. M., Virani S. und Ceconi C.: Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J* 34(36), 2795-803 (2013)
 68. Heiat A., Gross C. P. und Krumholz H. M.: Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med* 162(15), 1682-8 (2002)
 69. Hellermann J. P., Jacobsen S. J., Redfield M. M., Reeder G. S., Weston S. A. und Roger V. L.: Heart failure after myocardial infarction: clinical presentation and survival. *Eur J Heart Fail* 7(1), 119-25 (2005)
 70. Heo S., Moser D. K. und Widener J.: Gender differences in the effects of physical and emotional symptoms on health-related quality of life in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 6(2), 146-52 (2007)
 71. Ho K. K., Pinsky J. L., Kannel W. B. und Levy D.: The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22(4 Suppl A), 6A-13A (1993)

72. Holzzapfel N., Zugck C., Muller-Tasch T., Lowe B., Wild B., Schellberg D., Nelles M., Remppis A., Katus H., Herzog W. und Junger J.: Routine screening for depression and quality of life in outpatients with congestive heart failure. *Psychosomatics* 48(2), 112-6 (2007)
73. Hoppe U. C., Bohm M., Dietz R., Hanrath P., Kroemer H. K., Osterspey A., Schmaltz A. A., Erdmann E. und Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie--Herz- und Kreislaufforschung e V.: [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol* 94(8), 488-509 (2005)
74. Jenkinson C., Jenkinson D., Shepperd S., Layte R. und Petersen S.: Evaluation of treatment for congestive heart failure in patients aged 60 years and older using generic measures of health status (SF-36 and COOP charts). *Age Ageing* 26(1), 7-13 (1997)
75. Jiang W., Alexander J., Christopher E., Kuchibhatla M., Gaulten L. H., Cuffe M. S., Blazing M. A., Davenport C., Califf R. M., Krishnan R. R. und O'Connor C. M.: Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 161(15), 1849-56 (2001)
76. Juenger J., Schellberg D., Kraemer S., Haunstetter A., Zugck C., Herzog W. und Haass M.: Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart* 87(3), 235-41 (2002)
77. Kao C. W., Chen T. Y., Cheng S. M., Lin W. S., Friedmann E. und Thomas S. A.: Gender differences in the predictors of depression among patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 13(4), 320-8 (2014)
78. Kenchaiah S., Evans J. C., Levy D., Wilson P. W., Benjamin E. J., Larson M. G., Kannel W. B. und Vasan R. S.: Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347(5), 305-13 (2002)
79. Kidher E., Harling L., Nihoyannopoulos P., Shenker N., Ashrafian H., Francis D. P., Mayet J. und Athanasiou T.: High aortic pulse wave velocity is associated with poor quality of life in surgical aortic valve stenosis patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 19(2), 189-97 (2014)
80. Kirkpatrick J. N., Vannan M. A., Narula J. und Lang R. M.: Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 50(5), 381-96 (2007)
81. Koenig H. G.: Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. *Gen Hosp Psychiatry* 20(1), 29-43 (1998)
82. Komajda M., Carson P. E., Hetzel S., McKelvie R., McMurray J., Ptaszynska A., Zile M. R., Demets D. und Massie B. M.: 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(1), 27-35 (2011)
83. Kraai I. H., Vermeulen K. M., Luttik M. L., Hoekstra T., Jaarsma T. und Hillege H. L.: Preferences of heart failure patients in daily clinical practice: quality of life or longevity? *Eur J Heart Fail* 15(10), 1113-21 (2013)
84. Kroenke K., Spitzer R. L. und Williams J. B.: The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 16(9), 606-13 (2001)
85. Lakdawala N. K., Winterfield J. R. und Funke B. H.: Dilated cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 6(1), 228-37 (2013)
86. Lam C. S., Donal E., Kraigher-Krainer E. und Vasan R. S.: Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 13(1), 18-28 (2011)
87. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B., Flachskampf F. A., Foster E., Pellikka P. A.,

- Picard M. H., Roman M. J., Seward J., Shanewise J. S., Solomon S. D., Spencer K. T., Sutton M. S., Stewart W. J., Chamber Quantification Writing Group, American Society of Echocardiography's Guidelines, Standards Committee und European Association of Echocardiography: Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18(12), 1440-63 (2005)
88. Lee C. S., Chien C. V., Bidwell J. T., Gelow J. M., Denfeld Q. E., Masterson Creber R., Buck H. G. und Mudd J. O.: Comorbidity profiles and inpatient outcomes during hospitalization for heart failure: an analysis of the U.S. Nationwide inpatient sample. *BMC Cardiovasc Disord* 14(73) (2014)
 89. Lee D. S., Gona P., Vasan R. S., Larson M. G., Benjamin E. J., Wang T. J., Tu J. V. und Levy D.: 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(24), 3070-7 (2009)
 90. Lett H., Ali S. und Whooley M.: Depression and cardiac function in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Psychosom Med* 70(4), 444-9 (2008)
 91. Levy W. C., Mozaffarian D., Linker D. T., Sutradhar S. C., Anker S. D., Cropp A. B., Anand I., Maggioni A., Burton P., Sullivan M. D., Pitt B., Poole-Wilson P. A., Mann D. L. und Packer M.: The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 113(11), 1424-33 (2006)
 92. Lonn E. M., Rambihar S., Gao P., Custodis F. F., Sliwa K., Teo K. K., Yusuf S. und Bohm M.: Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. *Clin Res Cardiol* (2013)
 93. Lossnitzer N., Herzog W., Stork S., Wild B., Muller-Tasch T., Lehmkuhl E., Zugck C., Regitz-Zagrosek V., Pankuweit S., Maisch B., Ertl G., Gelbrich G., Angermann C. E. und Competence Network Heart Failure: Incidence rates and predictors of major and minor depression in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 167(2), 502-7 (2013)
 94. Lowe B., Grafe K., Zipfel S., Witte S., Loerch B. und Herzog W.: Diagnosing ICD-10 depressive episodes: superior criterion validity of the Patient Health Questionnaire. *Psychother Psychosom* 73(6), 386-90 (2004)
 95. Lowe B., Spitzer R. L., Grafe K., Kroenke K., Quenter A., Zipfel S., Buchholz C., Witte S. und Herzog W.: Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *J Affect Disord* 78(2), 131-40 (2004)
 96. Luijendijk H. J., Tiemeier H., van den Berg J. F., Bleumink G. S., Hofman A. und Stricker B. H.: Heart failure and incident late-life depression. *J Am Geriatr Soc* 58(8), 1441-8 (2010)
 97. Maggioni A. P., Anker S. D., Dahlstrom U., Filippatos G., Ponikowski P., Zannad F., Amir O., Chioncel O., Leiro M. C., Drozd J., Erglis A., Fazlibegovic E., Fonseca C., Fruhwald F., Gatzov P., Goncalvesova E., Hassanein M., Hradec J., Kavoliuniene A., Lainscak M., Logeart D., Merkely B., Metra M., Persson H., Seferovic P., Temizhan A., Tousoulis D., Tavazzi L. und Heart Failure Association of the E. S. C.: Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*

- 15(10), 1173-84 (2013)
98. Maggioni A. P., Dahlstrom U., Filippatos G., Chioncel O., Crespo Leiro M., Drozd J., Fruhwald F., Gullestad L., Logeart D., Fabbri G., Urso R., Metra M., Parissis J., Persson H., Ponikowski P., Rauchhaus M., Voors A. A., Nielsen O. W., Zannad F., Tavazzi L. und Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 15(7), 808-17 (2013)
 99. Mant J., Doust J., Roalfe A., Barton P., Cowie M. R., Glasziou P., Mant D., McManus R. J., Holder R., Deeks J., Fletcher K., Qume M., Sohanpal S., Sanders S. und Hobbs F. D.: Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 13(32), 1-207, iii (2009)
 100. Maron B. J., Towbin J. A., Thiene G., Antzelevitch C., Corrado D., Arnett D., Moss A. J., Seidman C. E., Young J. B., American Heart Association, Council on Clinical Cardiology Heart Failure, Transplantation Committee, Quality of Care, Outcomes Research, Functional Genomics, Translational Biology Interdisciplinary Working Groups, Council on Epidemiology und Prevention: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 113(14), 1807-16 (2006)
 101. Martinez-Selles M., Doughty R. N., Poppe K., Whalley G. A., Earle N., Tribouilloy C., McMurray J. J., Swedberg K., Kober L., Berry C., Squire I. und Meta-Analysis Global Group In Chronic Heart Failure: Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 14(5), 473-9 (2012)
 102. Masoudi F. A., Havranek E. P., Smith G., Fish R. H., Steiner J. F., Ordin D. L. und Krumholz H. M.: Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 41(2), 217-23 (2003)
 103. Masoudi F. A., Rumsfeld J. S., Havranek E. P., House J. A., Peterson E. D., Krumholz H. M., Spertus J. A. und Cardiovascular Outcomes Research Consortium: Age, functional capacity, and health-related quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail* 10(5), 368-73 (2004)
 104. Mathies-Edenhofer S., Piso, B.: Formen medizinischer Register – Definitionen, ausgewählte methodische Aspekte und Qualität der Forschung mit Registern. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 161(23-24), 580-590 (2011)
 105. McMurray J. J.: Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 362(3), 228-38 (2010)
 106. McMurray J. J., Adamopoulos S., Anker S. D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M. A., Jaarsma T., Kober L., Lip G. Y., Maggioni A. P., Parkhomenko A., Pieske B. M., Popescu B. A., Ronnevik P. K., Rutten F. H., Schwitler J., Seferovic P., Stepinska J., Trindade P. T., Voors A. A., Zannad F., Zeiher A. und Guidelines E. S. C. Committee for Practice: 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 Heart J* 33(14), 1787-847 (2012)
 107. McMurray J. J. und Pfeffer M. A.: Heart failure. *Lancet* 365(9474), 1877-89 (2005)

108. McMurray J. J. und Stewart S.: Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83(5), 596-602 (2000)
109. McMurray J., Petrie, M., Swedberg, K., Komajda, M., Anker, S., Gardner, R.: Heart Failure. In: Camm J., Lüscher, TF., Serruys, PW. (Hrsg.): *The ESC Textbook of cardiovascular medicine*. 2. Aufl., 835-892, Oxford University Press,
110. Miller A. B.: Heart failure and depression. *Eur J Heart Fail* 4(4), 401-2 (2002)
111. Morgan A. L., Masoudi F. A., Havranek E. P., Jones P. G., Peterson P. N., Krumholz H. M., Spertus J. A., Rumsfeld J. S. und Cardiovascular Outcomes Research Consortium: Difficulty taking medications, depression, and health status in heart failure patients. *J Card Fail* 12(1), 54-60 (2006)
112. Mosterd A. und Hoes A. W.: Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93(9), 1137-46 (2007)
113. Mosterd A., Hoes A. W., de Bruyne M. C., Deckers J. W., Linker D. T., Hofman A. und Grobbee D. E.: Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 20(6), 447-55 (1999)
114. Mukoyama M., Nakao K., Hosoda K., Suga S., Saito Y., Ogawa Y., Shirakami G., Jougasaki M., Obata K., Yasue H. und et al.: Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 87(4), 1402-12 (1991)
115. Muller-Tasch T., Peters-Klimm F., Schellberg D., Holzapfel N., Barth A., Junger J., Szecsenyi J. und Herzog W.: Depression is a major determinant of quality of life in patients with chronic systolic heart failure in general practice. *J Card Fail* 13(10), 818-24 (2007)
116. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Luengo-Fernandez R., Leal J., Gray A., Rayner M.: *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology. Sophia Antipolis (2012)
117. Nieminen M. S., Bohm M., Cowie M. R., Drexler H., Filippatos G. S., Jondeau G., Hasin Y., Lopez-Sendon J., Mebazaa A., Metra M., Rhodes A., Swedberg K., Piori S. G., Garcia M. A., Blanc J. J., Budaj A., Cowie M. R., Dean V., Deckers J., Burgos E. F., Lekakis J., Lindahl B., Mazzotta G., Morais J., Oto A., Smiseth O. A., Garcia M. A., Dickstein K., Albuquerque A., Conthe P., Crespo-Leiro M., Ferrari R., Follath F., Gavazzi A., Janssens U., Komajda M., Morais J., Moreno R., Singer M., Singh S., Tendera M., Thygesen K. und Guideline E. S. C. Committe for Practice: Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26(4), 384-416 (2005)
118. Niklas J. M., Pitt B., Rogers J., Pouleur H., Rousseau M. F., McIntyre K. M., Salem D., Le Jemtel T. H., Kohn R. M., Rich S., Brundage B. H., Shanes J. G., Pepine C. J., Johnstone D. E., Young J. B., Kirlin B. C., Willis P.W., Cohn J. N., Bourassa M. G., Kronenberg M.W., Friesinger G. C., Kostis J. B., Jessup M., Brozena S., Greenberg B., Capone R. J., Hood W. B., Jr., Stewart D. K., Gregory J. J. und Herman M. V.: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 325(5), 293-302 (1991)
119. Otaki Y., Gransar H., Berman D. S., Cheng V. Y., Dey D., Lin F. Y., Achenbach S., Al-Mallah M., Budoff M. J., Cademartiri F., Callister T. Q., Chang H. J., Chinnaiyan K., Chow B. J., Delago A., Hadamitzky M., Hausleiter J., Kaufmann P., Maffei E., Raff G., Shaw L. J., Villines T. C., Dunning A. und Min J. K.: Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol* 111(8), 1081-6 (2013)

120. Oudejans I., Mosterd A., Bloemen J. A., Valk M. J., van Velzen E., Wielders J. P., Zuithoff N. P., Rutten F. H. und Hoes A. W.: Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 13(5), 518-27 (2011)
121. Oudejans I., Mosterd A., Zuithoff N. P. und Hoes A. W.: Comorbidity drives mortality in newly diagnosed heart failure: a study among geriatric outpatients. *J Card Fail* 18(1), 47-52 (2012)
122. Packer M., Fowler M. B., Roecker E. B., Coats A. J., Katus H. A., Krum H., Mohacsi P., Rouleau J. L., Tendera M., Staiger C., Holcslaw T. L., Amann-Zalan I., DeMets D. L. und Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group: Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 106(17), 2194-9 (2002)
123. Pekkanen J., Linn S., Heiss G., Suchindran C. M., Leon A., Rifkind B. M. und Tyroler H. A.: Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 322(24), 1700-7 (1990)
124. Petterson T., Lee P., Hollis S., Young B., Newton P. und Dornan T.: Well-being and treatment satisfaction in older people with diabetes. *Diabetes Care* 21(6), 930-5 (1998)
125. Pitt B., Zannad F., Remme W. J., Cody R., Castaigne A., Perez A., Palensky J. und Wittes J.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341(10), 709-17 (1999)
126. Pocock S. J., Ariti C. A., McMurray J. J., Maggioni A., Kober L., Squire I. B., Swedberg K., Dobson J., Poppe K. K., Whalley G. A., Doughty R. N. und Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure: Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 34(19), 1404-13 (2013)
127. Pocock S. J., Wang D., Pfeffer M. A., Yusuf S., McMurray J. J., Swedberg K. B., Ostergren J., Michelson E. L., Pieper K. S. und Granger C. B.: Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 27(1), 65-75 (2006)
128. Poole-Wilson P. A., Swedberg K., Cleland J. G., Di Lenarda A., Hanrath P., Komajda M., Lubsen J., Lutiger B., Metra M., Remme W. J., Torp-Pedersen C., Scherhag A., Skene A. und Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators: Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 362(9377), 7-13 (2003)
129. Rasekaba T., Lee A. L., Naughton M. T., Williams T. J. und Holland A. E.: The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J* 39(8), 495-501 (2009)
130. Reutlinger J., Muller-Tasch T., Schellberg D., Frankenstein L., Zugck C., Herzog W. und Lossnitzer N.: [Depression, social support and compliance in patients with chronic heart failure]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 60(9-10), 380-4 (2010)
131. Richardson P., McKenna W., Bristow M., Maisch B., Mautner B., O'Connell J., Olsen E., Thiene G., Goodwin J., Gyarfás I., Martin I. und Nordet P.: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93(5), 841-2 (1996)
132. Rubin R. R. und Peyrot M.: Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*

- 15(3), 205-18 (1999)
133. Rumsfeld J. S., Havranek E., Masoudi F. A., Peterson E. D., Jones P., Tooley J. F., Krumholz H. M., Spertus J. A. und Cardiovascular Outcomes Research Consortium: Depressive symptoms are the strongest predictors of short-term declines in health status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 42(10), 1811-7 (2003)
 134. Rutledge T., Reis V. A., Linke S. E., Greenberg B. H. und Mills P. J.: Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 48(8), 1527-37 (2006)
 135. Sayers S. L., Hanrahan N., Kutney A., Clarke S. P., Reis B. F. und Riegel B.: Psychiatric comorbidity and greater hospitalization risk, longer length of stay, and higher hospitalization costs in older adults with heart failure. *J Am Geriatr Soc* 55(10), 1585-91 (2007)
 136. Scherer M., Dungen H. D., Inkrot S., Tahirovic E., Lashki D. J., Apostolovic S., Edelmann F., Wachter R., Loncar G., Haverkamp W., Neskovic A. und Herrmann-Lingen C.: Determinants of change in quality of life in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly (CIBIS-ELD). *Eur J Intern Med* 24(4), 333-8 (2013)
 137. Schunkert H. und Weil J.: Definition und Epidemiologie. In: (Hrsg.): *Rationelle Diagnostik und Therapie bei Herzinsuffizienz*. Aufl. 1, 1-14, Springer Medizin Verlag, Heidelberg
 138. Shah A. J., Ghasemzadeh N., Zaragoza-Macias E., Patel R., Eapen D. J., Neeland I. J., Pimple P. M., Zafari A. M., Quyyumi A. A. und Vaccarino V.: Sex and age differences in the association of depression with obstructive coronary artery disease and adverse cardiovascular events. *J Am Heart Assoc* 3(3), e000741 (2014)
 139. Shah K. B., Tang D. G., Cooke R. H., Harton S., Flattery M., Katlaps G. J., Kasirajan V. und Hess M. L.: Implantable mechanical circulatory support: demystifying patients with ventricular assist devices and artificial hearts. *Clin Cardiol* 34(3), 147-52 (2011)
 140. Shah M. R., Hasselblad V., Gheorghiade M., Adams K. F., Jr., Swedberg K., Califf R. M. und O'Connor C. M.: Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 88(9), 987-93 (2001)
 141. Silverberg D. S., Wexler D., Blum M., Keren G., Sheps D., Leibovitch E., Brosh D., Laniado S., Schwartz D., Yachnin T., Shapira I., Gavish D., Baruch R., Koifman B., Kaplan C., Steinbruch S. und Iaina A.: The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 35(7), 1737-44 (2000)
 142. Sisakian H.: Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World J Cardiol* 6(6), 478-94 (2014)
 143. Skotzko C. E., Krichten C., Zietowski G., Alves L., Freudenberger R., Robinson S., Fisher M. und Gottlieb S. S.: Depression is common and precludes accurate assessment of functional status in elderly patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 6(4), 300-5 (2000)
 144. Slaughter M. S., Rogers J. G., Milano C. A., Russell S. D., Conte J. V., Feldman D., Sun B., Tatooles A. J., Delgado R. M., 3rd, Long J. W., Wozniak T. C., Ghumman W., Farrar D. J., Frazier O. H. und HeartMate I. I. Investigators: Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 361(23), 2241-51 (2009)
 145. Solomon S. D., Anavekar N., Skali H., McMurray J. J., Swedberg K., Yusuf S., Granger C. B., Michelson E. L., Wang D., Pocock S., Pfeffer M. A. und

- Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality Investigators: Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 112(24), 3738-44 (2005)
146. Spertus J. A., McDonell M., Woodman C. L. und Fihn S. D.: Association between depression and worse disease-specific functional status in outpatients with coronary artery disease. *Am Heart J* 140(1), 105-10 (2000)
 147. Spitzer R. L., Kroenke K. und Williams J. B.: 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(18), 1737-44 (1999)
 148. Spitzer RL Williams JBW, Kroenke K, et al. : Validity and utility of the Patient Health Questionnaire in assessment of 3000 obstetrics-gynecologic patients. *Am J Obstet Gynecol* 183(759-769) (2000)
 149. Stanek E. J., Oates M. B., McGhan W. F., Denofrio D. und Loh E.: Preferences for treatment outcomes in patients with heart failure: symptoms versus survival. *J Card Fail* 6(3), 225-32 (2000)
 150. Steptoe A., Mohabir A., Mahon N. G. und McKenna W. J.: Health related quality of life and psychological wellbeing in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart* 83(6), 645-50 (2000)
 151. Stork S., Hense H. W., Zentgraf C., Uebelacker I., Jahns R., Ertl G. und Angermann C. E.: Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study. *Eur J Heart Fail* 10(12), 1236-45 (2008)
 152. Stromberg A. und Martensson J.: Gender differences in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2(1), 7-18 (2003)
 153. Suskin N., McKelvie R. S., Burns R. J., Latini R., Pericak D., Probstfield J., Rouleau J. L., Sigouin C., Solymoss C. B., Tsuyuki R., White M. und Yusuf S.: Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 21(16), 1368-75 (2000)
 154. Swedberg K., Cleland J., Dargie H., Drexler H., Follath F., Komajda M., Tavazzi L., Smiseth O. A., Gavazzi A., Haverich A., Hoes A., Jaarsma T., Korewicki J., Levy S., Linde C., Lopez-Sendon J. L., Nieminen M. S., Pierard L., Remme W. J., Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26(11), 1115-40 (2005)
 155. Swedberg K., Komajda M., Bohm M., Borer J. S., Ford I., Dubost-Brama A., Lerebours G., Tavazzi L. und Investigators Shift: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 376(9744), 875-85 (2010)
 156. Swedberg K., Komajda M., Bohm M., Borer J. S., Ford I. und Tavazzi L.: Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur J Heart Fail* 12(1), 75-81 (2010)
 157. Tebbe U., Tschope C., Wirtz J. H., Lokies J., Turgonyi E., Bramlage P., Strunz A. M., Lins K. und Bohm M.: Registry in Germany focusing on level-specific and evidence-based decision finding in the treatment of heart failure: REFLECT-HF. *Clin Res Cardiol* 103(8), 665-73 (2014)
 158. Thiene G., Corrado D. und Basso C.: Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *Eur Heart J* 25(20), 1772-5 (2004)
 159. Tiemeier H., Breteler M. M., van Popele N. M., Hofman A. und Witteman J. C.: Late-

- life depression is associated with arterial stiffness: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 51(8), 1105-10 (2003)
160. Tinetti M. E., McAvay G. J., Chang S. S., Newman A. B., Fitzpatrick A. L., Fried T. R. und Peduzzi P. N.: Contribution of multiple chronic conditions to universal health outcomes. *J Am Geriatr Soc* 59(9), 1686-91 (2011)
 161. Uden A. L., Elofsson S., Andreasson A., Hillered E., Eriksson I. und Brismar K.: Gender differences in self-rated health, quality of life, quality of care, and metabolic control in patients with diabetes. *Gend Med* 5(2), 162-80 (2008)
 162. Velazquez E. J., Lee K. L., Deja M. A., Jain A., Sopko G., Marchenko A., Ali I. S., Pohost G., Gradinac S., Abraham W. T., Yii M., Prabhakaran D., Szwed H., Ferrazzi P., Petrie M. C., O'Connor C. M., Panchavinnin P., She L., Bonow R. O., Rankin G. R., Jones R. H., Rouleau J. L. und Investigators Stich: Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 364(17), 1607-16 (2011)
 163. Velazquez E. J., Williams J. B., Yow E., Shaw L. K., Lee K. L., Phillips H. R., O'Connor C. M., Smith P. K. und Jones R. H.: Long-term survival of patients with ischemic cardiomyopathy treated by coronary artery bypass grafting versus medical therapy. *Ann Thorac Surg* 93(2), 523-30 (2012)
 164. von Scheidt W., Zugck C., Pauschinger M., Hambrecht R., Bruder O., Hartmann A., Rauchhaus M., Zahn R., Brachmann J., Tebbe U., Neumann T., Strasser R. H., Bohm M., Stork S., Hochadel M., Heidemann P. und Senges J.: Characteristics, management modalities and outcome in chronic systolic heart failure patients treated in tertiary care centers: results from the EVIDence based TreAtment in Heart Failure (EVITA-HF) registry. *Clin Res Cardiol* (2014)
 165. Ware J. E., Jr. und Sherbourne C. D.: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30(6), 473-83 (1992)
 166. Wasem J., Bramlage P., Gitt A. K., Binz C., Krekler M., Deeg E., Tschöpe D. und DiaRegis Study Group: Co-morbidity but not dysglycaemia reduces quality of life in patients with type-2 diabetes treated with oral mono- or dual combination therapy--an analysis of the DiaRegis registry. *Cardiovasc Diabetol* 12(47) (2013)
 167. Wegscheider K.: [Medical registries. Benefits and limitations]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 47(5), 416-21 (2004)
 168. Weil J. und Schunkert H.: [Pathophysiology of chronic heart failure]. *Clin Res Cardiol* 95 Suppl 4(1-15; quiz 16-7) (2006)
 169. Williams D. G. und Olsen E. G.: Prevalence of overt dilated cardiomyopathy in two regions of England. *Br Heart J* 54(2), 153-5 (1985)
 170. Yancy C. W., Lopatin M., Stevenson L. W., De Marco T., Fonarow G. C., Committee Adhere Scientific Advisory und Investigators: Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 47(1), 76-84 (2006)
 171. Yoshikawa T., Baba A. und Nagatomo Y.: Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy. *Circ J* 73(4), 602-7 (2009)
 172. Zannad F., McMurray J. J., Krum H., van Veldhuisen D. J., Swedberg K., Shi H., Vincent J., Pocock S. J., Pitt B. und Group Emphasis-Hf Study: Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 364(1), 11-21 (2011)

7. Anhang



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
PD Dr. med. Reppel
Medizinische Klinik II

im Hause

nachrichtlich:
Herrn Prof. Schunkert, Direktor der Medizinischen Klinik II

Ethik-Kommission
Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. F. Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 4639
Fax: +49 451 500 3026
janine.erdmann@medizin.uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 11-162
Datum: 26. Oktober 2011

Sitzung der Ethik-Kommission am 06. Oktober 2011 – Ihr Schreiben aus dem Oktober 2011
Antragsteller: Herr Dr. Reppel / Herr Prof. Schunkert
Titel: Herzsuffizienz- und Herzfrequenz-Register Heidelberg-Lübeck

Sehr geehrter Herr Dr. Reppel,

vielen Dank für Ihr Schreiben aus dem Oktober 2011, in dem Sie den Hinweisen aus unserer Sitzung vom 06. Oktober 2011 nachkommen und überarbeitete Aufklärungsmaterialien vorlegen.

Die Kommission hat keine Bedenken gegen die Durchführung des o.g. Studienvorhabens.

Wir machen allerdings nochmals darauf aufmerksam, dass in der vorgelegten Patienteninformation (Version 1 vom 25.08.11) immer noch fälschlicher Weise von anonymisierten Daten gesprochen wird. In der Einwilligungserklärung wird korrekt von Pseudonymisierung gesprochen. Bitte korrigieren Sie dies.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muss die Kommission umgehend benachrichtigt werden. Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich
Ihr

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Raspe'.

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Vorsitzender

	Korrelation mit	Gesamt			DCM			ICM		
		Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert
PHQ-9	NYHA-Klasse	57	0.373	<i>0.004</i>	29	0.507	<i>0.005</i>	24	0.345	0.099
	CCS-Klasse	26	0.176	0.391	6	-0.051	0.923	18	0.143	0.572
	LVEF [%]	55	-0.087	0.526	27	-0.174	0.386	24	0.265	0.210
	Diastolische Dysfunktion	30	-0.178	0.348	19	0.196	0.422	10	-0.537	0.109
	6-Minuten-Gehstrecke [m]	49	-0.191	0.188	25	-0.063	0.763	20	-0.002	0.994
	Systolischer Blutdruck [mmHg]	57	-0.011	0.933	29	-0.034	0.860	24	0.054	0.804
	Diastolischer Blutdruck [mmHg]	57	0.075	0.578	29	0.020	0.917	24	0.151	0.480
	Pulsdruck	57	-0.031	0.820	29	0.115	0.552	24	-0.093	0.667
	Arterieller Mitteldruck	57	-0.017	0.898	29	0.011	0.957	24	-0.020	0.925
	Ruheherzfrequenz [min ⁻¹]	56	0.079	0.561	28	0.206	0.292	24	0.176	0.411
	Pulswellengeschwindigkeit [m/s]	21	-0.110	0.635	8	-0.168	0.691	12	-0.029	0.929
	Hämoglobin [g/l]	48	0.006	0.967	24	-0.003	0.988	20	-0.161	0.498
	HbA1C [%]	37	0.278	0.096	16	0.408	0.117	19	0.151	0.537
	NT-proBNP [ng/l]	47	0.194	0.192	23	0.191	0.384	21	0.243	0.289

Tabelle 15: Korrelation der PHQ-9-Werte mit klinischen und biochemischen Parametern sowie der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz
 ICM: Ischämische Kardiomyopathie, DCM: Dilatative Kardiomyopathie, PHQ-9: *Patient Health Questionnaire*, CCS: *Canadian Cardiovascular Society*, NYHA-Klasse: *New York Heart Association*, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, HbA1c: glykiertes Hämoglobin, NT-proBNP: N-terminales Brain-Natriuretisches Peptid;
Signifikante p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind dick gedruckt, p-Werte <0,05 sind kursiv geschrieben

SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit	Korrelation mit	Gesamt			DCM			ICM		
		Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert
	NYHA-Klasse	65	-0.378	0.002	28	-0.324	0.093	28	-0.349	0.068
	CCS-Klasse	29	-0.202	0.239	5	-0.354	0.559	20	-0.075	0.755
	LVEF [%]	64	0.008	0.951	27	-0.032	0.874	28	-0.346	0.072
	Diastolische Dysfunktion	38	-0.074	0.658	19	-0.187	0.443	14	-0.042	0.887
	6-Minuten-Gehstrecke [m]	59	0.584	<0.0001	27	0.613	0.001	25	0.430	<i>0.032</i>
	Systolischer Blutdruck [mmHg]	65	0.070	0.581	28	0.032	0.870	28	0.023	0.906
	Diastolischer Blutdruck [mmHg]	65	0.080	0.529	28	0.124	0.529	28	-0.057	0.774
	Pulsdruck	65	0.025	0.845	28	-0.130	0.510	28	0.044	0.823
	Arterieller Mitteldruck	65	0.086	0.496	28	0.101	0.610	28	-0.002	0.993
	Ruheherzfrequenz [min ⁻¹]	64	0.189	0.136	27	0.267	0.178	28	0.058	0.769
	Pulswellengeschwindigkeit [m/s]	20	0.284	0.226	6	0.314	0.544	13	0.492	0.087
	Hämoglobin [g/l]	55	0.110	0.425	24	0.056	0.794	24	0.113	0.599
	HbA1C [%]	43	-0.014	0.930	17	-0.072	0.783	21	-0.250	0.274
	NT-proBNP [ng/l]	56	-0.317	0.017	24	-0.341	0.103	25	-0.168	0.422

Tabelle 16: Korrelation der Dimension „körperliche Funktionsfähigkeit“ mit klinischen und biochemischen Parametern sowie der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

ICM: Ischämische Kardiomyopathie, DCM: Dilatative Kardiomyopathie, CCS: *Canadian Cardiovascular Society*, NYHA-Klasse: *New York Heart Association*, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, HbA1c: glykiertes Hämoglobin, NT-proBNP: N-terminales Brain-Natriuretisches Peptid;

Signifikante p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind dick gedruckt, p-Werte <0,05 sind kursiv geschrieben

SF-36 Körperliche Rollenfunktion	Korrelation mit	Gesamt			DCM			ICM		
		Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert
	NYHA-Klasse	65	-0.281	<i>0.024</i>	28	-0.365	0.056	28	-0.341	0.076
	CCS-Klasse	29	-0.012	0.952	5	-0.544	0.343	20	0.090	0.705
	LVEF [%]	64	-0.069	0.589	27	0.070	0.728	28	-0.358	0.062
	Diastolische Dysfunktion	38	-0.079	0.636	19	-0.144	0.556	14	-0.329	0.250
	6-Minuten-Gehstrecke [m]	59	0.329	<i>0.011</i>	27	0.368	0.059	25	0.253	0.221
	Systolischer Blutdruck [mmHg]	65	-0.185	0.141	28	-0.122	0.535	28	-0.245	0.209
	Diastolischer Blutdruck [mmHg]	65	-0.202	0.107	28	-0.166	0.398	28	-0.248	0.203
	Pulsdruck	65	-0.135	0.284	28	-0.031	0.875	28	-0.172	0.382
	Arterieller Mitteldruck	65	-0.191	0.127	28	-0.147	0.457	28	-0.222	0.256
	Ruheherzfrequenz [min ⁻¹]	64	0.055	0.665	27	-0.036	0.860	28	0.077	0.695
	Pulswellengeschwindigkeit [m/s]	20	0.123	0.607	6	0.324	0.531	13	0.092	0.765
	Hämoglobin [g/l]	55	0.147	0.284	24	0.159	0.458	24	-0.017	0.938
	HbA1C [%]	43	0.011	0.943	17	-0.142	0.568	21	-0.184	0.423
	NT-proBNP [ng/l]	56	-0.057	0.678	24	-0.210	0.324	25	0.113	0.592

Tabelle 17: Korrelation der Dimension „körperliche Rollenfunktion“ mit klinischen und biochemischen Parametern sowie der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

ICM: Ischämische Kardiomyopathie, DCM: Dilatative Kardiomyopathie, CCS: *Canadian Cardiovascular Society*, NYHA-Klasse: *New York Heart Association*, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, HbA1c: glykiertes Hämoglobin, NT-proBNP: N-terminales Brain-Natriuretisches Peptid;

Signifikante p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind dick gedruckt, p-Werte <0,05 sind kursiv geschrieben

	Gesamt			DCM			ICM			
	Korrelation mit	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert
SF-36 Körperlicher Schmerz	NYHA-Klasse	65	-0.372	0.002	28	-0.408	<i>0.031</i>	28	-0.357	0.062
	CCS-Klasse	29	-0.646	<0.0001	5	-0.725	0.165	20	-0.686	0.001
	LVEF [%]	64	-0.065	0.612	27	-0.186	0.353	28	-0.291	0.133
	Diastolische Dysfunktion	38	0.071	0.672	19	-0.034	0.891	14	0.123	0.675
	6-Minuten-Gehstrecke [m]	59	0.481	<0.0001	27	0.563	0.002	25	0.319	0.121
	Systolischer Blutdruck [mmHg]	65	0.072	0.570	28	-0.051	0.795	28	0.124	0.529
	Diastolischer Blutdruck [mmHg]	65	0.115	0.363	28	0.106	0.593	28	0.019	0.925
	Pulsdruck	65	-0.112	0.376	28	-0.298	0.124	28	-0.111	0.574
	Arterieller Mitteldruck	65	0.117	0.353	28	0.069	0.728	28	0.110	0.577
	Ruheherzfrequenz [min ⁻¹]	64	0.050	0.694	27	0.054	0.790	28	-0.018	0.927
	Pulswellengeschwindigkeit [m/s]	20	0.399	0.082	6	0.580	0.228	13	0.312	0.300
	Hämoglobin [g/l]	55	0.083	0.547	24	-0.024	0.910	24	0.027	0.899
	HbA1C [%]	43	0.111	0.479	17	0.457	0.065	21	-0.431	0.051
	NT-proBNP [ng/l]	56	-0.067	0.623	24	0.061	0.777	25	-0.022	0.918

Tabelle 18: Korrelation der Dimension „körperlicher Schmerz“ mit klinischen und biochemischen Parametern sowie der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

ICM: Ischämische Kardiomyopathie, DCM: Dilatative Kardiomyopathie, CCS: *Canadian Cardiovascular Society*, NYHA-Klasse: *New York Heart Association*, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, HbA1c: glykiertes Hämoglobin, NT-proBNP: N-terminales Brain-Natriuretisches Peptid;

Signifikante p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind dick gedruckt, p-Werte <0,05 sind kursiv geschrieben

	Gesamt			DCM			ICM			
	Korrelation mit	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert
SF-36-Vitalität	NYHA-Klasse	65	-0.277	<i>0.026</i>	28	-0.291	0.133	28	-0.136	0.489
	CCS-Klasse	29	-0.169	0.382	5	-0.544	0.343	20	0.003	0.991
	LVEF [%]	64	0.022	0.865	27	0.121	0.548	28	-0.256	0.188
	Diastolische Dysfunktion	38	0.023	0.892	19	0.122	0.619	14	-0.081	0.782
	6-Minuten-Gehstrecke [m]	59	0.343	<i>0.008</i>	27	0.362	0.063	25	0.202	0.333
	Systolischer Blutdruck [mmHg]	65	-0.044	0.726	28	-0.153	0.436	28	-0.093	0.640
	Diastolischer Blutdruck [mmHg]	65	-0.039	0.760	28	-0.152	0.440	28	-0.022	0.913
	Pulsdruck	65	-0.055	0.662	28	-0.114	0.565	28	-0.116	0.556
	Arterieller Mitteldruck	65	-0.029	0.819	28	-0.125	0.527	28	-0.048	0.809
	Ruheherzfrequenz [min ⁻¹]	64	0.095	0.454	27	0.064	0.752	28	-0.054	0.786
	Pulswellengeschwindigkeit [m/s]	20	0.189	0.426	6	0.294	0.571	13	0.154	0.616
	Hämoglobin [g/l]	55	0.039	0.779	24	0.081	0.707	24	-0.013	0.953
	HbA1C [%]	43	-0.020	0.897	17	0.088	0.737	21	-0.338	0.134
	NT-proBNP [ng/l]	56	0.111	0.414	24	0.253	0.233	25	0.129	0.538

Tabelle 19: Korrelation der Dimension „Vitalität“ mit klinischen und biochemischen Parametern sowie der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

ICM: Ischämische Kardiomyopathie, DCM: Dilatative Kardiomyopathie, CCS: *Canadian Cardiovascular Society*, NYHA-Klasse: *New York Heart Association*, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, HbA1c: glykiertes Hämoglobin, NT-proBNP: N-terminales Brain-Natriuretisches Peptid;

Signifikante p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind dick gedruckt, p-Werte <0,05 sind kursiv geschrieben

	Korrelation mit	Gesamt			DCM			ICM		
		Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert
SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit	NYHA-Klasse	65	-0.254	0.042	28	-0.295	0.128	28	-0.362	0.058
	CCS-Klasse	29	0.113	0.560	5	-0.745	0.148	20	0.397	0.083
	LVEF [%]	64	-0.036	0.777	27	-0.054	0.789	28	-0.213	0.276
	Diastolische Dysfunktion	38	-0.001	0.993	19	0.081	0.740	14	-0.123	0.675
	6-Minuten-Gehstrecke [m]	59	0.197	0.134	27	0.288	0.145	25	0.042	0.842
	Systolischer Blutdruck [mmHg]	65	-0.057	0.652	28	-0.067	0.737	28	-0.090	0.648
	Diastolischer Blutdruck [mmHg]	65	-0.052	0.683	28	-0.092	0.642	28	-0.072	0.715
	Pulsdruck	65	-0.009	0.943	28	-0.088	0.655	28	0.024	0.902
	Arterieller Mitteldruck	65	-0.042	0.740	28	-0.084	0.671	28	-0.046	0.817
	Ruheherzfrequenz [min ⁻¹]	64	0.076	0.553	27	0.150	0.455	28	-0.051	0.798
	Pulswellengeschwindigkeit [m/s]	20	-0.020	0.935	6	0.339	0.510	13	-0.274	0.365
	Hämoglobin [g/l]	55	-0.050	0.719	24	-0.166	0.440	24	-0.029	0.892
	HbA1C [%]	43	-0.159	0.307	17	-0.036	0.891	21	-0.331	0.142
NT-proBNP [ng/l]	56	-0.155	0.254	24	-0.020	0.925	25	-0.207	0.321	

Tabelle 20: Korrelation der Dimension „Soziale Funktionsfähigkeit“ mit klinischen und biochemischen Parametern sowie Parametern der Funktionstest bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

ICM: Ischämische Kardiomyopathie, DCM: Dilatative Kardiomyopathie, CCS: Canadian Cardiovascular Society, NYHA-Klasse: New York Heart Association, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, HbA1c: glykiertes Hämoglobin, NT-proBNP: N-terminales Brain-Natriuretisches Peptid;

Signifikante p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind dick gedruckt, p-Werte <0,05 sind kursiv geschrieben

	Korrelation mit	Gesamt			DCM			ICM		
		Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert
SF-36-Emotionale Rollenfunktion	NYHA-Klasse	65	-0.080	0.525	28	-0.081	0.681	28	-0.159	0.419
	CCS-Klasse	29	-0.203	0.292	5	-1.000	<0.0001	20	0.023	0.924
	LVEF [%]	64	0.006	0.962	27	0.179	0.372	28	-0.316	0.101
	Diastolische Dysfunktion	38	0.065	0.700	19	0.260	0.282	14	-0.330	0.249
	6-Minuten-Gehstrecke [m]	59	0.185	0.161	27	0.004	0.983	25	0.216	0.300
	Systolischer Blutdruck [mmHg]	65	0.051	0.684	28	-0.010	0.959	28	-0.058	0.768
	Diastolischer Blutdruck [mmHg]	65	-0.036	0.775	28	-0.085	0.669	28	-0.140	0.478
	Pulsdruck	65	0.096	0.448	28	0.036	0.855	28	0.029	0.883
	Arterieller Mitteldruck	65	0.006	0.963	28	-0.058	0.769	28	-0.103	0.602
	Ruheherzfrequenz [min ⁻¹]	64	-0.038	0.766	27	-0.140	0.486	28	-0.119	0.548
	Pulswellengeschwindigkeit [m/s]	20	0.228	0.334	6	0.135	0.798	13	0.142	0.643
	Hämoglobin [g/l]	55	-0.051	0.712	24	0.203	0.342	24	-0.150	0.484
	HbA1C [%]	43	-0.340	0.026	17	-0.350	0.168	21	-0.443	0.044
NT-proBNP [ng/l]	56	0.075	0.582	24	0.117	0.586	25	-0.165	0.431	

Tabelle 21: Korrelation der Dimension „Emotionale Rollenfunktion“ mit klinischen und biochemischen Parametern sowie der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

ICM: Ischämische Kardiomyopathie, DCM: Dilatative Kardiomyopathie, CCS: Canadian Cardiovascular Society, NYHA-Klasse: New York Heart Association, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, HbA1c: glykiertes Hämoglobin, NT-proBNP: N-terminales Brain-Natriuretisches Peptid;

Signifikante p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind dick gedruckt, p-Werte <0,05 sind kursiv geschrieben

	Gesamt			DCM			ICM			
	Korrelation mit	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert
SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	NYHA-Klasse	65	-0.154	0.221	28	0.031	0.877	28	-0.233	0.233
	CCS-Klasse	29	-0.342	0.070	5	-0.725	0.165	20	-0.165	0.488
	LVEF [%]	64	-0.036	0.779	27	-0.126	0.530	28	-0.310	0.109
	Diastolische Dysfunktion	38	0.103	0.537	19	0.053	0.831	14	0.134	0.647
	6-Minuten-Gehstrecke [m]	59	0.466	<0.0001	27	0.378	0.052	25	0.446	<i>0.025</i>
	Systolischer Blutdruck [mmHg]	65	-0.007	0.957	28	0.017	0.932	28	-0.145	0.463
	Diastolischer Blutdruck [mmHg]	65	-0.003	0.983	28	0.026	0.894	28	-0.067	0.737
	Pulsdruck	65	-0.017	0.891	28	-0.079	0.689	28	-0.108	0.586
	Arterieller Mitteldruck	65	0.010	0.935	28	0.035	0.859	28	-0.077	0.699
	Ruheherzfrequenz [min ⁻¹]	64	0.146	0.251	27	0.066	0.744	28	0.106	0.591
	Pulswellengeschwindigkeit [m/s]	20	0.111	0.640	6	0.000	1.000	13	0.265	0.382
	Hämoglobin [g/l]	55	0.060	0.664	24	0.038	0.860	24	0.216	0.312
	HbA1C [%]	43	-0.171	0.273	17	-0.115	0.661	21	-0.382	0.087
	NT-proBNP [ng/l]	56	0.043	0.753	24	0.007	0.974	25	0.180	0.389

Tabelle 22: Korrelation der Dimension „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ mit klinischen und biochemischen Parametern sowie der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

ICM: Ischämische Kardiomyopathie, DCM: Dilatative Kardiomyopathie, CCS: *Canadian Cardiovascular Society*, NYHA-Klasse: *New York Heart Association*, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, HbA1c: glykiertes Hämoglobin, NT-proBNP: N-terminales Brain-Natriuretisches Peptid;

Signifikante p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind dick gedruckt, p-Werte <0,05 sind kursiv geschrieben

	Gesamt			DCM			ICM			
	Korrelation mit	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert	Anzahl an Korrelationen	Spearman's rho	p-Wert
SF-36 Psychisches Wohlbefinden	NYHAKlasse	65	-0.303	<i>0.014</i>	28	-0.258	0.186	28	-0.291	0.134
	CCS-Klasse	29	0.034	0.860	5	-0.707	0.182	20	0.114	0.631
	LVEF [%]	64	-0.136	0.284	27	0.017	0.931	28	-0.377	<i>0.048</i>
	Diastolische Dysfunktion	38	-0.026	0.878	19	0.028	0.909	14	0.019	0.950
	6-Minuten-Gehstrecke [m]	59	0.186	0.159	27	0.150	0.454	25	0.268	0.195
	Systolischer Blutdruck [mmHg]	65	-0.022	0.859	28	-0.098	0.619	28	0.029	0.883
	Diastolischer Blutdruck [mmHg]	65	-0.068	0.593	28	-0.122	0.536	28	-0.110	0.576
	Pulsdruck	65	-0.059	0.643	28	-0.141	0.475	28	0.012	0.951
	Arterieller Mitteldruck	65	-0.058	0.645	28	-0.111	0.574	28	-0.030	0.881
	Ruheherzfrequenz [min ⁻¹]	64	0.076	0.550	27	0.162	0.419	28	-0.039	0.844
	Pulswellengeschwindigkeit [m/s]	20	0.035	0.885	6	-0.143	0.787	13	-0.065	0.834
	Hämoglobin [g/l]	55	-0.080	0.560	24	-0.131	0.542	24	0.044	0.837
	HbA1C [%]	43	0.115	0.463	17	-0.120	0.647	21	-0.186	0.420
	NT-proBNP [ng/l]	56	-0.065	0.635	24	0.274	0.196	25	-0.068	0.745

Tabelle 23: Korrelation der Dimension „Psychisches Wohlbefinden“ mit klinischen und biochemischen Parametern sowie der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

ICM: Ischämische Kardiomyopathie, DCM: Dilatative Kardiomyopathie, CCS: *Canadian Cardiovascular Society*, NYHA-Klasse: *New York Heart Association*, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, HbA1c: glykiertes Hämoglobin, NT-proBNP: N-terminales Brain-Natriuretisches Peptid;

Signifikante p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind dick gedruckt, p-Werte <0,05 sind kursiv geschrieben

8. Danksagung

Viele Menschen haben auf ganz unterschiedliche Weise die Entstehung dieser Arbeit möglich gemacht. Ihnen allen möchte ich für ihre Unterstützung danken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Doktorvätern Prof. Dr. Michael Reppel sowie PD Dr. Kai Mortensen, die mir nicht nur das Thema zur Verfügung gestellt haben, sondern mich darüber hinaus über die gesamte Zeit intensiv betreut haben und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Des Weiteren möchte ich Dr. Stefan Reers und Dr. Christopher Hourand für ihre fortdauernde Unterstützung bei diesem Projekt außerordentlich danken. Ihre Fachkenntnis und ihr durch nichts zu erschütternder Optimismus haben ganz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenfalls danken möchte ich den beteiligten Mitarbeitern der Medizinischen Klinik II der Universitätsklinik Schleswig-Holstein (Campus Lübeck) und der Herzinsuffizienzambulanz. Insbesondere gilt mein Dank Britta Wedemeier, ohne deren unendliches Engagement die reibungslose Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Zudem gilt mein Dank Dr. Albrecht von der IT-Firma „Ideenhafen“, der die technische Umsetzung des Registers in webbasierter Form möglich gemacht hat.

Zu guter Letzt möchte ich von Herzen meiner Familie, insbesondere meinem Mann und meinem Sohn, danken, die mit ihrer Geduld, kritischen Nachfragen und ermutigenden Worten den Abschluss dieser Dissertation ermöglicht haben.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Jenny Bischoff (geb. Bock)
Schwerinstraße 8
23564 Lübeck



Geburtsdatum, -ort 31.05.1987, Wolfenbüttel

Ausbildung

10/2006 - 05/2013 Universität zu Lübeck;
Fachgebiet: Humanmedizin
09/2008 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum)
05/2013 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Staatsexamen)

Dissertation

09/2011 - heute Aufbau und Etablierung eines Herzinsuffizienz Registers zur Beurteilung der Versorgung und der Lebensqualität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Praktische Erfahrungen

11/2009 - 02/2012 Studentische Hilfskraft Echokardiographie und Angiologie, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Lübeck
02/2012 - 06/2012 1. Terial Praktisches Jahr, Innere Medizin, Universitätsklinikum Lübeck
06/2012 - 08/2012 1. Teil 2. Terial Praktisches Jahr, Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsspital Zürich
08/2012 - 10/2012 2. Teil 2. Terial Praktisches Jahr, Gynäkologie und Geburtshilfe, Sana Klinik Eutin
10/2012 - 01/2013 3. Terial Praktisches Jahr, Chirurgie, Sana Klinik Eutin
10/2012 - 02/2013 Erteilung theoretischen Fachunterrichts, Fachgebiet Innere Medizin, Gesundheits- und Krankenpflegeschule Eutin
07/2013 - 09/2014 Assistenzärztin in der Inneren Medizin der Schön Klinik in Neustadt i. H.
Leitung: Prof. Dr. B. Bätge und Prof. Dr. P. W. Radke
09/2014 - 07/2015 Elternzeit
08/2015 Wiedereintritt in Teilzeit (60%) in Elternzeit als Assistenzärztin in der Inneren Medizin

Mitgliedschaften in Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Zusatzqualifikationen

Fachkunde n RÖV Teilgebiet Notfalldiagnostik

Lübeck, 06.01.2016

