

Diplomarbeit

**Die Früherkennung und Verlaufsbeurteilung koronarer
Herzerkrankungen anhand eines standardisierten
Fragebogens**

**Telefonische 1-Jahres Follow-Up-Visite der Graz Heart Study im
Rahmen des Biopersmed-Projektes**

eingereicht von

Michaela Kraigher-Krainer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von

**PD Dr. Albrecht Schmidt
Dr. Caterina Colantonio**

Graz, 19.10.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.10.2015

Michaela Kraigher-Krainer eh

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all jenen bedanken, die mir sowohl mit fachlichen als auch persönlichen Kompetenzen bei der Erstellung dieser Diplomarbeit geholfen haben. Ganz besonders gilt dieser Dank Herrn PD Dr. Albrecht Schmidt und Frau Dr. Caterina Colantonio, die durch ihre ausgezeichnete fachliche Unterstützung und zahlreichen Anregungen ganz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Sehr herzlich bedanke ich mich auch bei Herrn Dr. Mounir Khafaga und Herrn Mag. Dr. Martin Kapl für ihre Unterstützung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, meinen Eltern Jörg und Kathrin und meinen beiden Schwestern Elisabeth und Nora, meinem Freund Josef und meinen Studienkolleginnen für die liebevolle Unterstützung, ihr Verständnis und die stetige Ermutigungen während meiner gesamten Studienzzeit.

Zusammenfassung

Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen zu den führenden Ursachen für Mortalität und Morbidität weltweit und führen zu hohen Kosten im Gesundheitswesen. Diverse etablierte Risikoscores werden derzeit im klinischen Alltag angewendet, um das individuelle Gesamtrisiko einzelner Personen für kardiovaskuläre Ereignisse anhand klassischer Risikofaktoren (wie Hypertonie, Diabetes Mellitus, Hyperlipidämie, Rauchen etc.) zu errechnen. Es erfolgt eine grobe Einteilung in Hoch-, Mittel- und Niedrigrisikogruppen. Durch die Entdeckung und Einführung funktioneller, laborchemischer oder bildgebender Biomarker soll in Kombination mit diesen bereits etablierten Risikofaktoren zukünftig sowohl eine genauere individualisierte Risikoeinschätzung für kardiovaskuläre Erkrankungen erfolgen, als auch die Früherkennung, Diagnostik und Verlaufsanalyse verbessert werden. Die therapeutischen Interventionsmaßnahmen sollen dabei individuell angepasst, die Treffsicherheit und Wirkung optimiert und damit eine erhöhte Lebensqualität erzielt werden.

Methoden

In die Graz Heart Study, eine prospektive Kohortenstudie mit Follow-Up-Visiten, werden ProbandInnen eingeschlossen, welche mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen, aber noch nicht klinisch manifest erkrankt sind. Nach der initialen Screening-Untersuchung werden die StudienteilnehmerInnen longitudinal im Jahr 2, 4 und 6 nachuntersucht. Hauptziel des Diplomarbeiten-Projektes war die Entwicklung und Etablierung eines standardisierten Fragebogens zur systematischen telefonischen Befragung der teilnehmenden ProbandInnen zwischen den klinischen Visiten. Diese Telefon-Visiten finden im 2-Jahres-Intervall zu den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Jahre nach Studieneinschluss statt. Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit wurden die 1-Jahres Telefonvisiten für den Zeitraum Dezember 2010 bis Jänner 2015 ausgewertet. Langfristig ist auch eine klinische Nachbeobachtung der ProbandInnen im Jahr 10, 20 und 30 geplant.

Ergebnisse

Von Dezember 2010 bis Jänner 2015 wurden insgesamt 665 1-Jahres Telefonvisiten durchgeführt. Hypercholesterinämie trat als häufigster kardiovaskulärer Risikofaktor auf, gefolgt von Hypertonie und Nikotinabusus. Im Verlauf eines Jahres kam es lediglich zu einer geringen Änderung der medikamentösen Therapie. Am häufigsten wurde eine zusätzliche Einnahme von Antihypertensiva verzeichnet. 8% der ProbandInnen unterzogen sich innerhalb des ersten Jahres einer Operation, wovon 11% kardiovaskulär bedingt waren. KeinE ProbandIn gab ein kardiovaskuläres Ereignis wie Herzinfarkt oder Schlaganfall während der Telefonvisite an. Bezüglich des körperlichen und psychischen Wohlbefindens, zeigte sich insgesamt eine ähnliche Verteilung wie bei der Screening-Untersuchung mit einer Tendenz zur geringfügigen Verschlechterung. Betreffend die Symptome Dyspnoe, Ödeme, körperliche Leistungsschwäche und Nykturie, konnte nach einem Jahr eine Verbesserungen festgestellt werden. Bei 38% der ProbandInnen verzeichneten wir einen Besuch beim Hausarzt/bei der Hausärztin und 22% hatte Kontakt mit einem Internisten/einer Internistin. 2% beschrieben eine Aufnahme in einer Notfallambulanz und 16% einen Krankenhausaufenthalt im Laufe des ersten Jahres.

Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich vorrangig mit der Einführung und Validierung eines standardisierten Fragebogens zur systematischen Befragung einer Risikokohorte für kardiovaskuläre Erkrankungen im 1-Jahres-Follow-Up. Die erste Datenauswertung liefert Tendenzen hinsichtlich der Risikofaktorverteilung und klinischer Ereignisse. Statistisch aussagekräftigere Erkenntnisse und sich daraus ergebende klinisch relevante Aussagen werden von der langfristigen Verlaufsbeobachtung erwartet.

Abstract

Background

Cardiovascular diseases (CVD,) are the leading cause of morbidity and mortality worldwide and cause high costs. In clinical practice risk scores are used to calculate the individual risk for CVD on the basis of established risk factors (e.g., hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking). High, middle and low risk groups have been roughly distinguished. Functional, laboratory and imaging biomarkers in combination with established risk factors may provide a more precise risk assessment for early detection, diagnosis and progression. Potentially, treatment could be more individualized, therapeutic accuracy and impact optimised, and a higher quality of life achieved.

Methods

The Graz Heart Study is a prospective long-term observational cohort study of asymptomatic men and women with at least one cardiovascular risk factor, albeit without clinically manifest CVD. Subjects are examined at baseline and at 2, 4, and 6 years and later at 10, 20 and 30 years. The objective of this thesis was to establish and develop a standardised questionnaire for systematic telephone interviews with the study participants. These telephone interviews are scheduled at years 1, 3, and 5 between the the clinical examinations. For this project, we analysed the data of the 1-year telephone interviews between December 2010 and January 2015.

Results

A total of 665 1-year telephone interviews were conducted. The main cardiovascular risk factor in this cohort was hypercholesterolaemia, followed by hypertension and smoking. In the course of the year only a slight change in medications occurred. There was a minor increase of intake of medications, most commonly antihypertensives. During the 1st year, 8% of study participants underwent a surgical procedure and 11% of these operations were due to cardiovascular indications. No cardiovascular events such as myocardial infarction or stroke could be recorded. The physical and mental wellbeing in the first year was similar to baseline, with a tendency towards a slight decline. Cardiac symptoms like dyspnea, oedema, physical inefficiency and nycturia improved.

38% of the participants were in contact with their general practitioner and 22% saw an internist. 2% had been admitted to an emergency department and 16% had been hospitalized.

Summary

This thesis mainly covers the implementation and validation of a standardised questionnaire to systematically interview a selected cohort at risk of cardiovascular diseases. The first analysis of the data provides tendencies regarding risk factors and clinical events. Upcoming follow up's will enable a statistically more meaningful analysis and may allow to draw first clinically relevant conclusions.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	v
Glossar und Abkürzungen.....	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1. Einleitung	1
1.1 Definition und Einteilung kardiovaskulärer Erkrankungen.....	1
1.2 Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen	1
1.3 Etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren	3
1.4 Prävention und Instrumente der Risikostratifizierung	8
1.4.1 Framingham Score	9
1.4.2 ESC Score (Euro Score).....	9
1.4.3 PROCAM Score.....	10
1.5 Definition, Kriterien und Verwendung von Biomarker	10
1.6 Biomarkers for Personalised Medicine (BioPersMed).....	12
1.6.1 Anregungen zur Graz Heart Study	12
1.6.2 Zielsetzung der Graz Heart Study.....	13
1.6.3 Telefonvisite.....	14
2. Material und Methoden.....	15
2.1 Studiendesign	15
2.2 Einschlusskriterien	17
2.3 Ausschlusskriterien	18
2.4 Studienaufbau.....	18
2.5 Statistische Basis.....	19
2.6 Ethische Aspekte.....	19
2.7 Methoden.....	20
2.8 Ablauf der Telefonvisite	21
3. Ergebnisse	24

3.1	Beschreibung der Kohorte	24
3.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	25
3.2.1	Nikotinabusus	25
3.2.2	Körperliche Aktivität	26
3.2.3	Hypertonie	26
3.2.4	Diabetes Mellitus.....	27
3.2.5	Hypercholesterinämie	27
3.3	Aktuelle Behandlung.....	27
3.4	Operative Eingriffe	29
3.5	Herzkatheteruntersuchungen und Interventionen.....	30
3.6	Erkrankungen	31
3.7	Körperliches und psychisches Wohlbefinden	31
3.6.1.	Kardiovaskuläre Symptome: Dyspnoe, periphere Ödeme, Leistungsschwäche und Nykturie	36
3.8	Kontakt zu ÄrztInnen.....	39
4.	Diskussion.....	44
5.	Literaturverzeichnis.....	54
Anhang	59

Glossar und Abkürzungen

AF	Atrial Fibrillation
BM	Biomarker
BMI	Body Mass Index
BioPersMed	Biomarkers for Personalised Medicine in Common Metabolic Disorders
bzw.	beziehungsweise
CAD	Coronary Artery Disease
CHD	Coronary Heart Disease
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
CVD	Cardiovascular Disease
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EBA	Erstuntersuchung/Beobachtung/Aufnahme (Internistische Notaufnahme LKH Graz)
ECG	Electrocardiography
ect.	et cetera
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ESC	European Society of Cardiology
Et al.	Et altera (und andere)
f	female
FHS	Framingham Heart Study
HDL	High Density Lipoprotein
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterin
IMT	Intimate-Media Thickness
Kap.	Kapitel
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
LKH	Landeskrankenhaus
m	male
MI	Myocardial Infarction
NIH	National Institutes of Health
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Study

Scr.	Screening
Tel.	Telefonvisite
u.a.	unter anderem
Vgl.	Vergleich
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersgruppen der österreichischen Bevölkerung im Jahr 2014 in %.	2
Abbildung 2: Todesursachen im Jahr 2013 in Österreich	3
Abbildung 3: natürlicher Verlauf von CVD	6
Abbildung 4: Kumulation mehrerer Risikofaktoren	8
Abbildung 5: Kriterien zur Einschätzung neuer kardiovaskulärer Biomarker im klinischen Gebrauch.....	11
Abbildung 6: Klinische Anwendung eines kardiovaskulären Biomarkers.....	12
Abbildung 7: Zeitlicher Ablauf der Graz Heart Study	15
Abbildung 8: Angaben zur Rauchgewohnheit.....	25
Abbildung 9: Anzahl der Zigaretten pro Tag.....	25
Abbildung 10: Körperliche Aktivität.....	26
Abbildung 11: Verteilung Hypertonie	26
Abbildung 12: Verteilung Diabetes Mellitus	27
Abbildung 13: Verteilung Hypercholesterinämie.....	27
Abbildung 14: Medikamentenänderung im vergangenen Jahr	28
Abbildung 15: Ursachen für Operationen	29
Abbildung 16: Skala für körperliches und psychisches Wohlbefinden.....	32
Abbildung 17: Körperliches Wohlbefinden bei der Telefonvisite.....	32
Abbildung 18: Körperliches Wohlbefinden beim Screening.....	33
Abbildung 19: Körperliches Wohlbefinden Screening vs. Telefonvisite	34
Abbildung 20: Psychischen Wohlbefinden bei der Telefonvisite.....	34
Abbildung 21: Psychisches Wohlbefinden beim Screening.....	35
Abbildung 22: Psychisches Wohlbefinden Screening vs. Telefonvisite	36
Abbildung 23: Auftreten von Kurzatmigkeit bei Belastung.....	36
Abbildung 24: Periphere Ödeme, Telefonvisite	37
Abbildung 25: Nächtlicher Harndrang, Telefonvisite.....	38
Abbildung 26: 1. Kontakt zum Hausarzt/zur Hausärztin, 2. Geplanter/nicht- geplanter Kontakt zum Hausarzt/zur Hausärztin	40
Abbildung 27: Anzahl der Besuche beim Hausarzt/bei der Hausärztin im vergangenen Jahr	40
Abbildung 28: 1. Kontakt zum Internisten/zur Internistin, 2. Geplanter/nicht- geplanter Kontakt zum Internisten/zur Internistin	41
Abbildung 29: Krankenhausaufenthalt im vergangenen Jahr	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bevölkerungsstand in %	2
Tabelle 2: Zusammenfassung relevanter Hauptkenntnisse der FHS	5
Tabelle 3: Geplante Work Packages der Graz Heart Study	17
Tabelle 4: Verstorbene PatientInnen	22
Tabelle 5: Beschreibung der Kohorte	24
Tabelle 6: Beruflicher Status	24
Tabelle 7: Angabe zur aktuellen Behandlung	27
Tabelle 8: Nicht kardiovaskulär bedingte Operationen	30
Tabelle 9: Anderweitige Erkrankungen.....	31
Tabelle 10: Körperliches Wohlbefinden; Screening vs. Telefonvisite	33
Tabelle 11: Psychisches Wohlbefinden; Screening vs. Telefonvisite	35
Tabelle 12: Kontakt zum Hausarzt/zur Hausärztin; geplant/ungeplant	39
Tabelle 13: Kontakt zum Internisten/zur Internistin.....	41
Tabelle 14: Notaufnahme kardiovaskulär/nicht kardiovaskulär bedingt.....	41
Tabelle 15: Krankenhausaufenthalt kardiovaskulär/nicht kardiovaskulär bedingt.	42
Tabelle 16: Krankenhausaufenthalt Ursache.....	43

1. Einleitung

1.1 Definition und Einteilung kardiovaskulärer Erkrankungen

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (engl. cardiovascular diseases, CVD) führen zu hoher Morbidität, einer großen Anzahl an Krankenhausaufenthalten und zu enormen Kosten im Gesundheitswesen. (1)

CVD bezeichnen eine Gruppe von Erkrankungen des Herzens und der Blutgefäße. Sie beinhalten laut der *World Health Organisation* (WHO): (2)

- Koronare Herzkrankheit
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Periphere arterielle Verschlusskrankheiten
- Rheumatische Herzerkrankungen (verursacht durch rheumatisches Fieber, Streptokokken)
- Kongenitale Herz-Erkrankungen
- Tiefe Venen Thrombosen und Pulmonalarterienembolien

Die Koronare Herzkrankheit ist die häufigste Manifestation der CVD. Sie wird als arteriosklerotische Veränderung in Herzkranzgefäßen definiert, wodurch es zu einer Verengung dieser Gefäße kommt. Zerebrovaskuläre Erkrankungen (Schlaganfall) werden in der Literatur als zweithäufigste Manifestation angegeben. (3-6)

1.2 Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts waren weltweit weniger als 10% Prozent der Todesfälle kardiovaskulären Ursprungs. Heutzutage stellen CVD die Ursache von bereits mehr als 30% der Todesfälle dar, was sie zu den weltweit häufigsten Todesursachen machen. (7)

Durch die kontinuierlich ansteigende Lebenserwartung, versterben Menschen heutzutage hauptsächlich an Erkrankungen, die vor allem im fortgeschrittenen Lebensalter auftreten.

Aus einem Bericht der *Statistik Austria*, veröffentlicht am 01.01.2014, geht hervor, dass in Österreich 19,9% Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren leben, 61,9% befanden sich im Haupterwerbsalter von 20 bis 65 Jahren und 18,3% der Bevölkerung waren im Alter von 65 Jahren oder älter. (8) (*siehe Abbildung 1*)

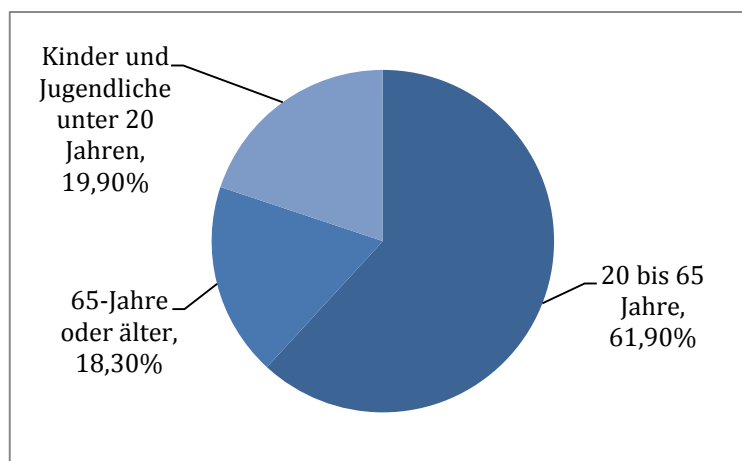


Abbildung 1: Altersgruppen der österreichischen Bevölkerung im Jahr 2014 in %,

Quelle: Statistik Austria

Verglichen mit dem Jahr 2013 reduzierte sich im Jahr 2014 die Zahl der Kinder und Jugendlichen. Die Anzahl der Personen in den Gruppen der 20- bis 65-Jährigen, welche nicht mehr erwerbsfähig waren, sowie die der Personen die hundert Jahre oder älter waren, nahm hingegen zu. Es sind weiterhin starke Zuwächse in der Gruppe der Personen im Pensionsalter von über 65 Jahren zu erwarten. Bis zum Jahr 2020 soll die Anzahl der über 65-Jährigen im Vergleich zum Jahr 2013 um 12% ansteigen. Im Jahr 2030 soll sie bereits bei nahezu 24% liegen. (8) (*Siehe Tabelle 1*)

	1990	2013	2030
Anteil 0 bis 19 Jahre in %	24.2%	20.0%	19.3%
Anteil 20 bis 64 Jahre in %	60.8%	61.8%	57.1%
Anteil 65 Jahre und älter in %	14.9%	18.2%	23.6%

Tabelle 1: Bevölkerungsstand in %, modifiziert von Statistik Austria

Auch in Österreich zählen CVD zur führenden Todesursache. Sie sind für 4 von 10 Todesfällen verantwortlich. Im Jahr 2013 sind in Österreich insgesamt 79.526 Personen verstorben, davon waren nach Angaben der *Statistik Austria* mit 52% etwas mehr Frauen als Männer betroffen. Bei 34.101 (42.9%) war die Todesursache kardiovaskulär bedingt (*siehe Abbildung 2*). (9)

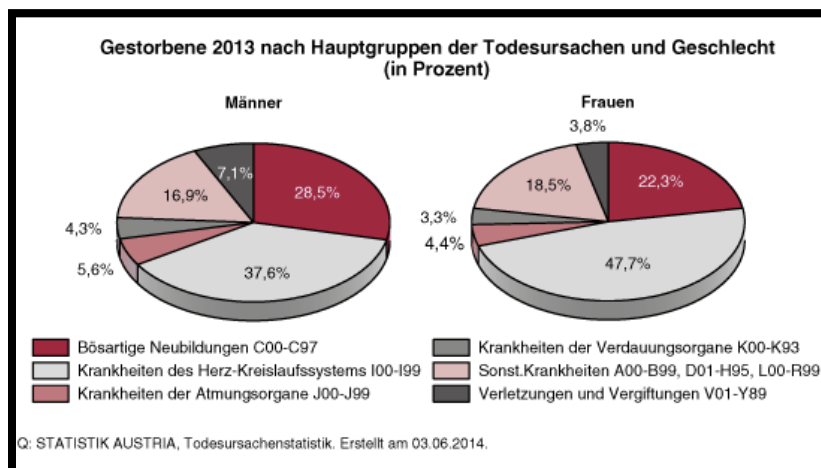


Abbildung 2: Todesursachen im Jahr 2013 in Österreich,
Übernommen von Statistik Austria

Laut WHO treten 75% der CVD in Entwicklungsländern auf. Zurückzuführen ist dieser Umstand auf den mangelhaften Zugang zur medizinischen Grundversorgung. Eine Früherkennung der RisikopatientInnen und eine adäquate, effektive medizinische Versorgung sind kaum möglich. (2)

Zudem ist das Wissen über die Relevanz der kardiovaskulären Risikofaktoren hauptsächlich in hochentwickelten Ländern verbreitet. Die Auswirkungen dieser Risikofaktoren sind in vielen Teilen der Welt unbekannt. (10)

1.3 Etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die *American Heart Association* definiert kardiovaskuläre Gesundheit im Jahr 2010 anhand eines optimalen Gesundheitsverhaltens und idealer Gesundheitsfaktoren. (11)

Ideales Verhalten	Ideale Faktoren
Nicht zu Rauchen	Unbehandeltes Gesamtcholesterin von 200mg/dL
Body Mass Index von 25 kg/m ²	Unbehandelter Blutdruck von 120/80 mmHg
Sportliche Aktivität	Nüchternblutzuckerwert von 100mg/dL
Gesunde Ernährung nach aktuellen Empfehlungen	

Tabelle 2: Optimale kardiovaskuläre Gesundheit, American Heart Association (11)

Sind die Voraussetzungen für kardiovaskuläre Gesundheit nicht erfüllt, kann es im Bereich der Gefäße zu einem schleichenden Umbauprozess kommen. Sogenannte Fatty Streaks entwickeln sich im Verlauf zu Plaques, welche in weiterer Folge rupturieren und zu thrombotischen Okklusionen führen können. Dieser altersabhängig fortschreitende Prozess manifestiert sich am Herzen als Koronarerkrankung. (12) Weitere mögliche Endorganschäden treten als Gefäßwandversteifung, Arteriosklerose, Herz- und Niereninsuffizienz auf. (1)

Diverse Studien zeigen, dass dieser Prozess häufig bereits in der Kindheit beginnt und sich, unerkant und unbehandelt, nahtlos und unaufhaltsam im Erwachsenenalter fortsetzt. Dieser graduelle Verlauf bleibt lange Zeit subklinisch und asymptomatisch und manifestiert sich teilweise erst Jahrzehnte später. Das Eingreifen in die arteriosklerotische Kaskade mittels präventiver Maßnahmen ist daher in einem möglichst frühen Stadium und noch bevor es zu einer Manifestation gekommen ist am effektivsten. (12-18)

Eine Vielzahl von Risikofaktoren sind für die Entstehung arteriosklerotischer Veränderungen in arteriellen Gefäßbetten verantwortlich und somit ausschlaggebend für CVD und die damit verbundenen Komplikationen. (19) Die *Framingham Heart Study* (FHS), die erste Langzeit-Studie mit einem longitudinal nachbeobachteten PatientInnenkollektiv, die sich mit kardiovaskulären Erkrankungen und deren Risikofaktoren auseinandergesetzt hat, hat den Begriff "Risikofaktor" definiert und damit einen Meilenstein in der Medizin gesetzt. Zentrale Zielsetzung dieser Kohortenstudie war die Analyse der Darstellung von

koronarer Herzkrankheit in einer beliebig gewählten Population, sowie die Bestimmung prädisponierender Faktoren für die Entstehung der KHK durch klinische und labordiagnostische Untersuchungen und Langzeit-Follow-Ups. (20-22)

Zu den potentiellen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, welche im Rahmen der FHS als solche identifiziert wurden, zählen Alter, Geschlecht, systolischer und diastolischer Blutdruck, Cholesterinspiegel, Rauchverhalten, Diabetes Mellitus, Linksventrikuläre Hypertrophie, Blutzuckerspiegel und Body Mass Index. (23)

Einige Errungenschaften und wissenschaftliche Hauptkenntnisse der FHS, in Bezug auf die vorliegende Arbeit, werden in folgender Tabelle zusammengefasst:

1960	Zigarettenrauchen erhöht das Risiko für CVD
1961	Cholesterinspiegel, Blutdruck und EKG Abweichungen erhöhen das Risiko für CVD
1967	Körperliche Aktivität reduziert, Fettleibigkeit erhöht das Risiko für CVD
1970	Hypertonie erhöht das Risiko für einen zerebralen Insult
1970	Vorhofflimmern erhöht das Risiko für einen zerebralen Insult um das fünffache
1974	Überblick über Diabetes Mellitus, seine Folgeerkrankungen und DM als Risikofaktor für CVD
1977	HDL, LDL und Triglyzeride haben einen Einfluss auf CVD
1978	Psychosoziale Faktoren haben einen Einfluss auf CVD
1994	Linksventrikuläre Hypertrophie erhöht das Risiko für einen zerebralen Insult
1996	Beschreibung des Verlaufs vom Hypertonus zur Herzinsuffizienz
1998	Entwicklung eines Algorithmus um die Wahrscheinlichkeit für CVD vorhersagen und das kardiovaskuläre Risiko berechnen zu können
1999	Jeder zweite Mann und jede dritte Frau haben ein Lebenszeitrisko im Alter von 40 Jahren an CVD zu erkranken
2004	Serumaldosteron-Werte sagen einen Hypertonus bei Nicht-Hypertonikern vorher
2010	Schlafapnoe erhöht das Risiko für einen Schlaganfall
2009 - 2010	Entdeckung neuer Gene die den Hauptrisikofaktoren für CVD zugrundeliegen (BMI, Blutcholesterinspiegel, Rauchen, Blutdruck und Glukose/Diabetes)

Tabelle 2: Zusammenfassung relevanter Hauptkenntnisse der FHS(21)

Nachfolgende Abbildung veranschaulicht, angelehnt an die Ergebnisse der *Framingham Heart Study*, den natürlichen Verlauf von CVD. Aus der Interaktion

von genetischer Prädisposition und Lebensstil- und Umweltfaktoren (z.B. Rauchen, körperliche Inaktivität, etc.) entstehen Veränderungen bzw. Krankheitsprozesse, die sich zunächst nur auf Ebene der biochemischen und physiologischen Marker erfassen lassen. Diese resultieren unbehandelt in subklinischen, asymptomatischen Veränderungen der Gefäße, bevor sie schlussendlich in einer klinisch apparenten kardiovaskulären Erkrankung kumulieren. (16, 22)

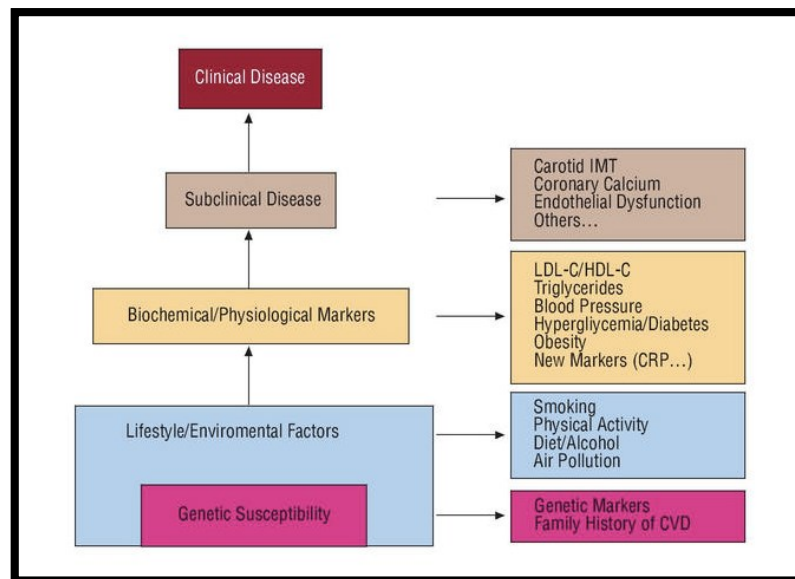


Abbildung 3: natürlicher Verlauf von CVD, übernommen aus (22)

Das kardiovaskuläre Risiko bestimmt die Wahrscheinlichkeit einer Person, ein arteriosklerotisches, kardiovaskuläres Ereignis in einer definierten Zeitspanne zu entwickeln (6). Die *Framingham Heart Study* hat sich mit der Berechnung des Risikos, im Laufe des Lebens an einer koronaren Herzkrankheit (engl. *Coronary Heart Disease* (CHD)) zu erkranken, beschäftigt. Im Alter von 40 Jahren liegt das Risiko für Männer bei 49%, für Frauen mit 32% etwas niedriger. Männer, die im Alter von 70 Jahren keine CHD aufweisen, haben ein Lebenszeitrisiko von 35%, Frauen von 24%, daran zu erkranken. Das Risiko nimmt zwar mit dem Alter ab, bleibt aber dennoch hoch. (24)

Heutzutage definiert man einen Risikofaktor als messbares, unabhängiges Element oder Charakteristikum, welches kausal im Zusammenhang mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer bestimmten Erkrankung steht (22). Laut den aktuellen Guidelines für Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen im klinischen Alltag zählen zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren

Alter, Geschlecht, Rauchen, erhöhte Cholesterinparameter, Arterielle Hypertonie und Diabetes Mellitus. Ebenso verleiten moderne Lebensgewohnheiten und Verhaltensweisen zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Zu diesen zählen psychosozialer Stress, körperliche Inaktivität und ungesundes Essverhalten innerhalb unterschiedlicher Altersgruppen. (6, 10) Bei über 90% der Personen die an einer CHD leiden, sind einer oder mehrere dieser Hauptrisikofaktoren nachweisbar. Das Nicht-Vorhandensein der klassischen Risikofaktoren sagt ein wesentlich geringeres Risiko voraus. (10, 25)

Zahlreiche Studien sowie auch die FHS haben festgestellt, dass das kombinierte Auftreten der genannten Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse wesentlich erhöht. Demnach existieren Risikofaktoren nicht unabhängig voneinander, sondern verstärken sich gegenseitig und interagieren miteinander. Bereits im Jugendalter hängt die Ansammlung mehrerer Risikofaktoren mit dem Ausmaß an arteriosklerotischen Läsionen der Koronargefäße zusammen. Die *Bogalusa Heart Study* sowie die FHS unterstreichen das Konzept des verstärkenden, synergistischen Effekts multipler Risikofaktoren auf CHD und die damit verbundene erhöhte Morbidität und Mortalität sowohl im Jugend- als auch im Erwachsenenalter. (17-19, 26)

Die weltweit renommierte *Interheart Study*, eine fallkontrollierte Studie für akuten Myokardinfarkt, mit PatientInnen aus 52 Ländern, hat den Konnex von messbaren und modifizierbaren Risikofaktoren und arteriosklerotischer CHD erläutert. Das Risiko eine CHD zu entwickeln korreliert mit der gesamten Risikobelastung eines Individuums. Neun potentiell beeinflussbare Risikofaktoren stehen in signifikantem Zusammenhang mit einem akuten Myokardinfarkt (MI). Zu diesen Risikofaktoren zählen Lipidstoffwechselstörung, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, psychosoziale Faktoren und Alkoholkonsum. Eine ausgewogene, gesunde Ernährung (tägliche Zufuhr von Früchten und/oder Gemüse) und körperliche Aktivität zählen zu den protektiven Faktoren. Die *Interheart Study* zeigt, dass die genannten Faktoren für über 90% der Myokardinfarkte verantwortlich sind, unabhängig von Geschlecht, Alter oder Herkunft. (10)

Abbildung 4 erläutert anhand der *Interheart Study* das Risiko für das Auftreten eines MI beim Zusammentreffen mehrerer Risikofaktoren. Treten die Faktoren in

Kombination (all risk factors) auf, kommt es zu einem exponentiellen Anstieg des Risikos.

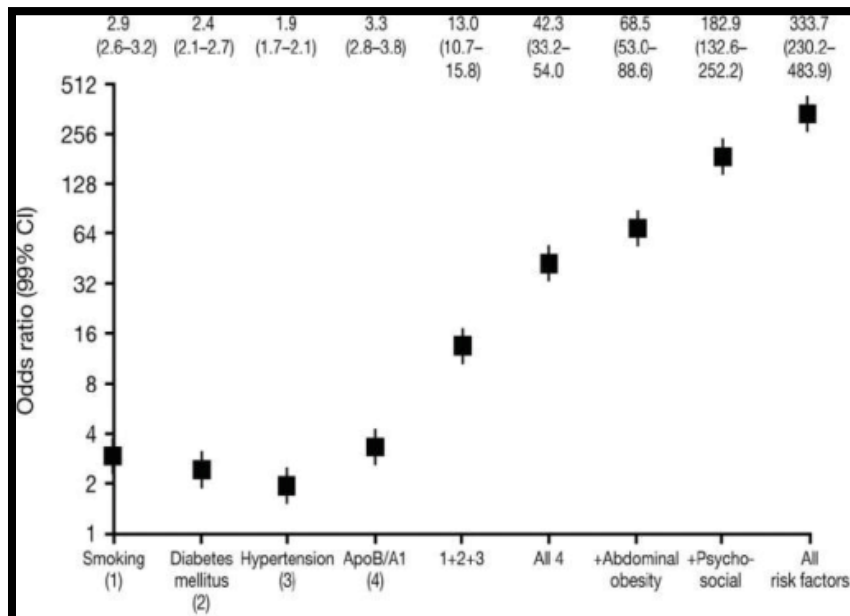


Abbildung 4: Kumulation mehrerer Risikofaktoren; Interheart Study; übernommen aus (10)

1.4 Prävention und Instrumente der Risikostratifizierung

Das rechtzeitige Erkennen von Personen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ist von entscheidender Bedeutung für eine adäquate, zeitgerechte Diagnostik und Therapie und stellt einen Schwerpunkt der *Österreichischen Gesellschaft für Public Health* dar. Grundsätzlich wird Prävention in Primär- und Sekundärprävention eingeteilt. Hält man sich den zugrundeliegenden, schleichenden Prozess der Arteriosklerose vor Augen, erscheint diese Unterscheidung bei CVD unmöglich. In der Initialphase der arteriosklerotischen Kaskade weist der Patient/die Patientin meist noch keine klinischen Symptome auf, was das Erkennen dieser subklinischen Pathologien für ÄrztInnen und WissenschaftlerInnen zu einer großen Herausforderung macht. (15, 16, 19, 27)

Aktuellste Empfehlungen bezüglich der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen im klinischen Alltag betonen die Notwendigkeit Interventionen auf der Beurteilung des Gesamtrisikos zu basieren und nicht auf der des einzelnen Risikofaktors.

„Als Arzt/Ärztin hat man den Patienten/die Patientin, dessen kardiovaskuläres Risiko durch eine Kombination mehrerer und nicht durch einen einzelnen Risikofaktor bestimmt wird, ganzheitlich zu behandeln.“ Mit diesem Satz plädiert

die aktuelle Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) für die Verwendung von Score-Systemen im klinischen Alltag. (6, 19)

Um das individuelle Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu errechnen, wurden verschiedene Bewertungssysteme auf dem Boden klassischer Risikofaktoren (Hypertonus, Hyperlipidämie, Rauchen etc.) entwickelt. Die Daten der jeweiligen Scores basieren auf EinwohnerInnen der entsprechenden Regionen, womit man Unterschieden der regionalen und bevölkerungsspezifischen Besonderheiten gerecht werden möchte. Die Scores ziehen dementsprechend jeweils unterschiedliche Risikofaktoren heran und setzen verschiedene Schwerpunkte. Diese integrative Sichtweise soll eine Abschätzung in Hoch-, Mittel- und Niedrigrisikogruppen ermöglichen. Der Patient/die Patientin wird als HochrisikopatientIn eingestuft, wenn eine CVD bereits bekannt ist. (6, 27)

Folgende Scores werden im klinischen Alltag zur Risikoeinschätzung angewendet:

1.4.1 Framingham Score

Der Framingham-Score berechnet das zehn-Jahres-Risiko für das Auftreten einer Koronaren Herzkrankheit. Dieser Score basiert auf Alter, Geschlecht, Gesamtcholesterinwert, HDL-Cholesterin-Wert, systolischem Blutdruck, Blutdruckmedikation (ja/nein), Raucherstatus (ja/nein) und Diabetesstatus (ja/nein). Ursprünglich stützt sich der Score auf epidemiologischen Daten eines US-amerikanischen, kaukasischen PatientInnenkollektivs. Nachfolgende Studien weisen allerdings darauf hin, dass der Score für sämtliche ethnische Gruppen, sowie bei Männern und Frauen anwendbar ist. (19, 28, 29)

1.4.2 ESC Score (Euro Score)

In Anlehnung an den Framingham Score, hat sich, unter Berücksichtigung der regionalen Variabilität, das europäische Scoresystem entwickelt. Der ESC-Score bestimmt, basierend auf Alter, Geschlecht, Gesamt-Cholesterin-Wert, HDL-Cholesterin Wert, systolischem Blutdruck und Raucherstatus (ja/nein) das Risiko, innerhalb der nächsten zehn Jahre an einer kardiovaskulären Erkrankung zu

versterben. Es wird bei diesem Score somit rein die Letalität berechnet, während die nicht-tödlich verlaufenden, kardiovaskulären Ereignisse nicht berücksichtigt werden. (19, 27)

1.4.3 PROCAM Score

Im Rahmen der *Münster heart study* wurde anhand einer Kohorte von Männern mittleren Alters der PROCAM Score (Prospective Cardiovascular Münster) entwickelt. Mittels den acht Risikovariablen Alter, LDL-Cholesterin, Nikotinabusus, HDL-Cholesterin, systolischer Blutdruck, Familienanamnese, Diabetes mellitus und Triglyzeride wird sowohl das Risiko für das Auftreten von nicht-tödlich verlaufenden, als auch für tödlich verlaufende kardiovaskuläre Erkrankung voraus gesagt.

Der PROCAM Score wurde ursprünglich zur Risikoabschätzung bei Männern entwickelt. Die Übertragbarkeit auf Frauen ist daher nur eingeschränkt möglich. (19, 27, 30)

1.5 Definition, Kriterien und Verwendung von Biomarker

Der im Jahr 2001 von den *National Institutes of Health* (NIH) standardisierte Begriff des Biomarkers (BM) bezeichnet ein molekulares, biologisches oder physikalisches Charakteristikum, welches durch eine standardisierte und objektivierbare Methode ermittelt und quantifiziert werden kann. Er weist auf einen zugrundeliegenden physiologischen bzw. pathologischen Zustand - oder eine pharmakologische Reaktion auf eine therapeutische Intervention hin. (31)

Nach *Morrow und De Lemos* (2007) werden drei Kriterien postuliert, die einen Biomarker als klinisch anwendbar kennzeichnen (*siehe Abbildung 5*) (16, 32, 33):

1. Kann der Arzt/die Ärztin den Biomarker messen?

Es müssen exakte, wiederholbare und gleichzeitig kostengünstige Messungen mit kurzer Verweildauer für den Patienten/die Patientin möglich sein. Die Ergebnisse müssen vom Arzt/von der Ärztin leicht zu interpretieren sein.

2. Liefert er neue Informationen?

Der Biomarker muss signifikante Ergebnisse, neue Informationen und/oder eine Verbesserung von bereits bestehenden Tests liefern. Er muss eine hohe Sensitivität sowie Spezifität aufweisen.

3. Hilft er dem Arzt/der Ärztin beim Management?

Er soll als Entscheidungshilfe für künftige Interventionen und Therapien dienen und das Management erheblich erleichtern.

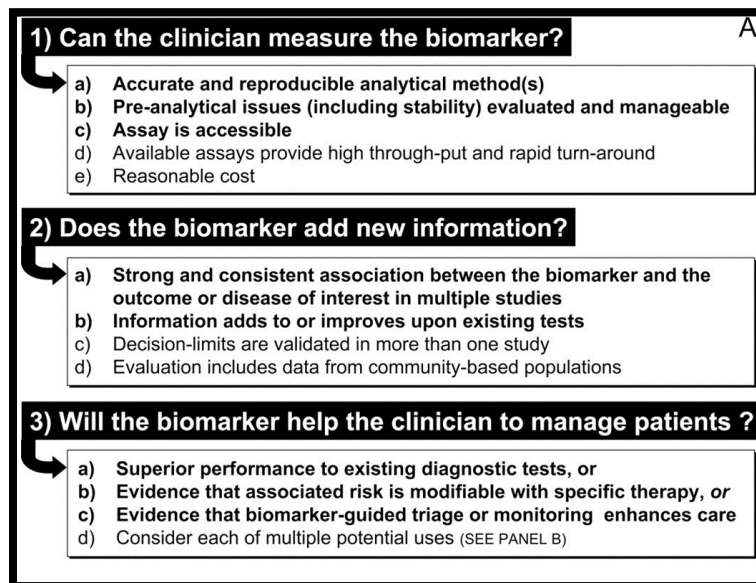


Abbildung 5: Kriterien zur Einschätzung neuer kardiovaskulärer Biomarker im klinischen Gebrauch, übernommen aus (33)

Anhand von funktionellen, laborchemischen oder bildgebenden Biomarker, kann ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen vorhergesagt werden und eine Früherkennung, verbesserte Diagnostik, und Verlaufsanalyse ermöglicht werden. Es können somit neue Therapieansätze geschaffen werden, wobei die Ansprechraten erhöht und ungewünschte Nebeneffekte reduziert werden sollen. Viele Biomarker sind potentielle Risikofaktoren und daher für ein therapeutisches Management ausschlaggebend. Kardiovaskuläre Biomarker dienen daher primär dazu, dem Patienten/der Patientin ein optimales klinisches Management zu ermöglichen. (1, 16)

Für folgende Bereiche werden BM im Detail herangezogen (siehe Abbildung 6) (1):

- Diagnose
- Früherkennung subklinischer Erkrankungen
- Identifizierung von RisikopatientInnen
- Staging der Erkrankung (Schweregrad)
- Prognose der Erkrankung
- Risikostratifizierung
- Identifizierung von Respondern und Non-Respondern
- Monitoring des Erkrankungsfortschritt
- Monitoring therapeutischer oder pharmakodynamischer Effekte
- Therapiewahl

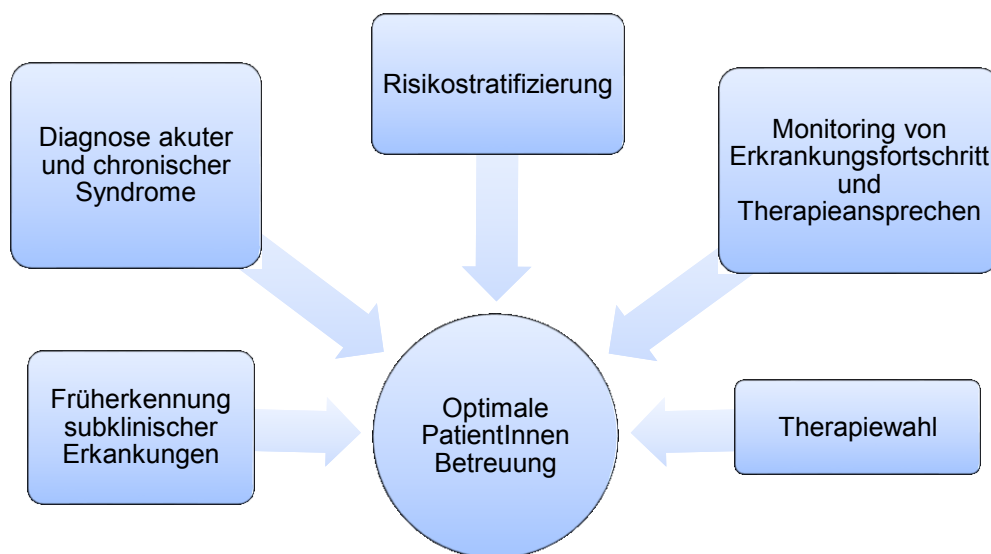


Abbildung 6: Klinische Anwendung eines kardiovaskulären Biomarkers, modifiziert aus (33)

1.6 Biomarkers for Personalised Medicine (BioPersMed)

1.6.1 Anregungen zur Graz Heart Study

Im Jahr 2003 wurde der Begriff "Multimarker Paradigma" von *Morrow et al.* eingeführt, um auf die Bedeutung einer Kombination aus bereits etablierten

Risikofaktoren und neuen Biomarker für eine exakte Risikoabschätzung und klinische Vorgehensweise hinzuweisen. Der Studie zufolge hat diese Vision ein hohes Potential, den klinischen Verlauf des Patienten/der Patientin deutlich zu verbessern. (34) Derzeit liegen jedoch keine Modelle vor, in denen klassische Risikofaktoren und neue Biomarker kombiniert einbezogen sind. Intention der Graz Heart Study ist das Schließen dieser medizinisch-wissenschaftlichen Lücke. Eine Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen soll zukünftig durch die Kombination aus traditionellen Risikofaktoren und neuen Biomarkern, Laborparametern und bildgebenden Methoden erfolgen. (1)

1.6.2 Zielsetzung der Graz Heart Study

Ziele der Graz Heart Study sind eine Verbesserung der Risikostratifizierung, ein maßgeschneidertes, Stadium-spezifisches und optimiertes präventives Management und die Entwicklung von effizienten Strategien, um eine Reduktion der Erkrankungen zu erreichen. Mittels der Graz Heart Study soll es möglich werden, sich in Bezug auf Prävention, Diagnostik und Therapie von jeglicher Standardisierung zu lösen und die Zukunft mit Hilfe der BM individualisiert und auf den einzelnen Patienten/die einzelne Patientin bezogen auszurichten. Dadurch können Treffsicherheit und Wirkung von speziellen Therapien optimiert werden und eine erhöhte Lebensqualität erzielt werden. (1)

Spezifische Ziele des Projektes sind (1):

- Charakterisierung neuer Biomarker, die für vaskuläre Umbauprozesse sprechen
- Prüfung der neuen Biomarker gegen etablierte bildgebende Verfahren und funktionelle Beurteilungssysteme
- Identifizierung der Biomarker um einen Vorhersagewert für zukünftige kardiovaskuläre Komplikationen zu bekommen
- Validierung der Biomarker mit etablierten Serumparametern für vaskuläre Umbauprozesse

1.6.3 Telefonvisite

In der vorliegenden Arbeit wird insbesondere die telefonische Befragung der ProbandInnen der Graz Heart Study näher beleuchtet. Das Durchführen einer Telefonvisite, jeweils ein Jahr nach dem Screening bzw. dem Follow-Up, stellt für die genannte Zielsetzung eine wichtige Grundlage dar und führt zu einer erheblichen Erweiterung des Datensatzes der Graz Heart Study. Bei der telefonischen Befragung steht die Erfassung des Ist-Zustandes der ProbandInnen nach Ablauf eines Jahres nach dem Screening im Vordergrund. Hier gilt der Frage nach einer Veränderung (Verbesserung/Verschlechterung) des psychischen und/oder körperlichen Befindens ganz besonderes Interesse. Der Gesundheits- und Allgemeinzustand des Probanden/der Probandin soll anschließend in Assoziation mit dem erhobenen Basisdatensatz gebracht werden. Die Einführung identer Beurteilungsskalen im Screening und der Telefonvisite ermöglicht den direkten Vergleich. Variablen die im Rahmen des Screenings erhoben wurden sollen künftig den Gesundheitsverlauf der ProbandInnen prognostizieren können. Anhand der vorliegenden Arbeit soll eine erste deskriptive Auswertung und Interpretation jener Datensätze erfolgen, welche während der Telefonvisite erhoben wurden.

2. Material und Methoden

Die nachfolgenden Unterkapitel *Studiendesign*, *Einschlusskriterien*, *Ausschlusskriterien*, *Studienaufbau* und *ethische Aspekte* orientieren sich am Studienprotokoll des BioPersMed Projektes. (1, 35)

2.1 Studiendesign

Bei der Graz Heart Study handelt es sich um eine prospektive, longitudinale Follow-Up Kohortenstudie. Im Rahmen dieses Projektes wird seit Dezember 2010 eine Kohorte von asymptomatischen PatientInnen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko untersucht und im Verlauf nachbeobachtet. Es werden ProbandInnen, Frauen und Männer jeder ethnischer Zugehörigkeit, ab dem 45. Lebensjahr eingeschlossen, die zumindest einen bekannten kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen (z.B. arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas, Diabetes Mellitus, Nikotinabusus).

Die PatientInnen unterziehen sich nach der ersten Basisuntersuchung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in den Jahren 2, 4 und 6 einem longitudinalen Follow-Up, ident zur ersten klinischen Untersuchung. In der Zeit dazwischen werden insgesamt 3 Telefonvisiten durchgeführt (*siehe Abbildung 7*). Um den Effekt der erhobenen Variablen auf kardiovaskuläre Erkrankungen langfristig einschätzen zu können, ist eine Nachuntersuchung der ProbandInnen nach 10, 20 und 30 Jahren geplant.

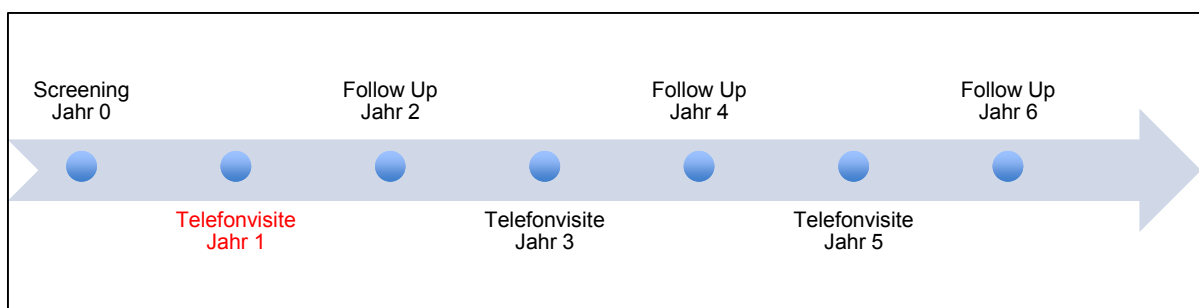


Abbildung 7: Zeitlicher Ablauf der Graz Heart Study

Die BioPersMed Studie schließt drei verschiedene Kohorten aus drei klinischen Bereichen mit ein: Die kardiologische Kohorte, Graz Heart Study (K-Projekt), mit

800 TeilnehmerInnen, die endokrinologisch-metabolische Kohorte, eine Gruppe von 200 DiabetikerInnen und die hepatologische Kohorte (n=300). Diese drei Gruppen werden auf der Grundlage eines identen Basisdatensatzes untersucht, sodass hier eine übergreifende Analyse der erhobenen Daten möglich ist.

In der vorliegenden Diplomarbeit findet ausschließlich die Datenanalyse der kardiologischen Kohorte, Graz Heart Study, statt.

Im Rahmen der Graz Heart Study erfolgt eine detaillierte Anamneseerhebung, eine Erhebung des physikalischen Status und die Beantwortung diverser Fragebögen in Bezug auf die Lebensqualität, den Lebensstil und die körperlichen Aktivitäten etc. Außerdem werden Daten von Untersuchungen und Messungen sowie Proben der StudienteilnehmerInnen gesammelt, um die potentiellen morphologischen und serologischen Biomarker als neue Risikoprädiktoren zu untersuchen. Durch die enge Zusammenarbeit mit der BioBank der Medizinischen Universität Graz werden Serum-, Plasma- und Urinproben, Speichel und DNA für genetische Untersuchungen und die Auffindung von neuen krankheitsassoziierten Genen und Signalwegen (u.a. mit „whole genome scans“, genomweiten Markeranalysen) aufbewahrt.

Es werden kardiovaskuläre Routineparameter bestimmt sowie die systolische und diastolische Ventrikelfunktion, kardiovaskuläres Remodeling und echokardiographische Parameter erhoben. Um die funktionellen und morphologischen Parameter eines vaskulären Umbauprozesses feststellen zu können, muss die vaskuläre Funktion anhand von Gefäßwand-Sonographie bestimmt werden. Es erfolgt eine Analyse der Intima/Media-Dicke an den Carotiden und die Bestimmung der Endothelfunktion und der Mikrozirkulation.

Zusätzlich wird eine Pulswellenanalyse durchgeführt. Die körperliche Leistungsfähigkeit wird mittels Spiroergometrie, Lungenfunktionstest und Gehetest (sechs Minuten) erhoben. Ergänzende Untersuchungen in Subgruppen sind: Augenhintergrundspiegelung, 24-Stunden-Blutdruckmessung, Magnetresonananzuntersuchung und Koronar-CT des Schädels.

In der Graz Heart Study werden anhand dieser Untersuchungen primär BM identifiziert und evaluiert, die günstig, leicht zugänglich und wiederholt messbar sind, eine genaue Aussage liefern und somit den bereits erwähnten Kriterien eines klinisch anwendbaren BM entsprechen (*Vgl. siehe Kapitel 1.5 Definition, Kriterien und Verwendung von Biomarker*). Dadurch sollen u.a. der Remodeling-Prozess von Gefäßen und das Risiko für das Fortschreiten einer arteriosklerotischen Gefäßerkrankung präklinisch, mit derselben hohen Spezifität und Sensitivität wie mit State-of-the-Art-Verfahren, vorhergesagt werden können. (1)

Work Packages

Work Package 1	Aufbau einer prospektiven Kohorte von asymptomatischen PatientInnen mit einem mittleren bis hohen Risiko für kardiovaskuläre Remodeling-Ereignisse und - Erkrankungen
Work Package 2	Phänotypisierung dieser Kohorte, um frühe und intermediäre Stadien für vaskuläre Erkrankungen und darauffolgende Endorganschäden zu erkennen
Work Package 3	Durchführung von State-of-the-art Follow-Up Untersuchungen und Protokollierung von kardiovaskulären Ereignissen. Follow-Up Phänotypisierung im zwei-Jahres-Intervall für die Detektion des Erkrankungsfortschrittes
Work Package 4	Entnahme von Blut, Urin und ähnlichen Ressourcen für die Detektion potentieller biochemischer Marker
Work Package 5	Identifizierung von neuen Biomarker um vaskuläres Remodeling, Arteriosklerose und Fortschreitung der Erkrankung frühzeitig zu erkennen und eine Vorhersage für kardiovaskuläre Ereignisse treffen zu können
Work Package 6	Entwicklung und Validierung eines neuen Risiko-Scores, welcher klinische, bildgebende und biochemische Biomarker für die Vorhersage von asymptomatischen, vaskulären Erkrankungen heranzieht und ein individuelles Risiko vorhersagen kann

Tabelle 3: Geplante Work Packages der Graz Heart Study, modifiziert aus (1)

2.2 Einschlusskriterien

An der Graz Heart Study können Männer und Frauen ab einem Alter von 45 Jahren teilnehmen, vorausgesetzt sie fühlen sich erstens subjektiv gesund, weisen

zweitens bisher keine bekannte kardiovaskuläre Erkrankung auf aber drittens mindestens einen bewiesenen kardiovaskulären Risikofaktor.

Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren der Graz Heart Study zählen:

- Arterielle Hypertonie
- Rauchen
- Erhöhte Cholesterinparameter und/oder Cholesterin/HDL-Ratio
- Körperliche Inaktivität
- Übergewicht
- Diabetes Mellitus Typ I und II
- Erniedrigtes HDL-Cholesterin
- Erhöhte Triglyzerid-Werte
- Positive Familienanamnese
- Soziale Anpassungsstörung

Zudem muss bei Studieneinschluss eine Einverständniserklärung unterzeichnet werden. (1, 35)

2.3 Ausschlusskriterien

Personen unter 45 Jahren mit einer apparenten kardiovaskulären Erkrankung und/oder einem Zustand, welcher das Ausführen der klinischen Untersuchungen erschweren oder gar unmöglich machen würde, können nicht an der Studie teilnehmen. Schwangerschaft und gravierende psychische Erkrankungen zählen ebenfalls zu den Ausschlusskriterien. Zudem wird der Proband/die Probandin bei nicht gegebener Einverständniserklärung aus der Studie ausgeschlossen. (1, 35)

2.4 Studienaufbau

Die Rekrutierung der ProbandInnen erfolgte durch (1, 35):

- Die allgemein internistische Abteilung des LKH-Klinikums der Medizinischen Universität Graz
- Die kardiologische Abteilung des LKH Graz (Ambulanz, Herzkatheter-Labor, Echokardiographisches Labor, Hypertonie-Schulung "Herz.Leben", Aufruf auf der Homepage)

- Die Zuweisung peripherer Krankenhäuser
- Die Zuweisung niedergelassener ÄrztInnen
- Die Internistische Notaufnahme (EBA Graz)

Für die Durchführung des BioPersMed Projektes und weiterer Projekte in Kooperation mit dem Ludwig Boltzmann Institut wurde ein Studienzentrum (Clinical Research Center, CRC) errichtet. (35)

Nach erfolgter Rekrutierung der ProbandInnen, werden diese ausführlich über den gesamten Ablauf der Studie aufgeklärt und müssen anschließend eine Einverständniserklärung unterzeichnen. Es wird ein Termin für die erste Basisuntersuchung zur kompletten Phänotypisierung im Studienzentrum vereinbart. Die TeilnehmerInnen werden nach erfolgter Screening-Untersuchung über die telefonische Befragung nach einem Jahr informiert. Im Zuge der Telefonvisite wird der aktuelle Zustand der ProbandInnen sowie der Verlauf im vergangenen Jahr erfragt und schlussendlich der Termin für das zweite klinische Follow-Up vereinbart. (1)

2.5 Statistische Basis

Das Studiendesign dieser Arbeit entspricht einer prospektiven Kohortenstudie. Der Datensatz der vorliegenden Arbeit setzt sich aus der telefonischen Befragung sowie aus im Screening erhobenen Daten (wie z.B. Alter, Geschlecht, BMI, Risikofaktoren, Symptome, Wohlbefinden) zusammen. Für alle Variablen wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden anhand von Stichprobenstatistiken (Mittelwert, Standardabweichung, Median und Quartil), kategoriale Variablen anhand von Häufigkeit und relativer Häufigkeit analysiert. Bei allen kontinuierlichen Variablen erfolgte standardmäßig ein Winsorizing an dem 3 und 97. Perzentil.

2.6 Ethische Aspekte

Die gesamte Planung des BioPersMed Projektes erfolgte in der Vorstudienphase. Die Fragebögen, CRF's und SOP's wurden selbstständig erstellt. Nachdem alle Unterlagen bei der Ethikkommission Graz eingereicht wurden, erhielt die Studie eine positive Zusage für die Durchführung des Projektes.

Die Genehmigung für die Graz Heart Study wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Universität Graz ausgestellt. Die Graz Heart Study wird in Übereinstimmung mit den *Good clinical Practice Guidelines Procedures* (GCP), den *STROBE* und *STROBE-ME Guidelines* durchgeführt und befolgt die Gesetzmäßigkeiten der *Deklaration von Helsinki* und des österreichischen Rechts. (1, 35)

2.7 Methoden

Im Rahmen dieser prospektiven Kohortenstudie wurde ein strukturierter Telefoninterview-Leitfaden erarbeitet und umgesetzt. Es handelt sich hierbei um einen standardisierten Fragebogen zur systematischen telefonischen Befragung eines klinisch noch gesunden Risikokollektivs. Jeweils ein Jahr nach der Baseline-Untersuchung bzw. dem Follow-Up wird eine gezielte Telefonvisite durchgeführt. Da eine jährliche Nachuntersuchung aus finanziellen und logistischen Gründen nicht sinnvoll, jedoch ein zu langer Abstand zwischen den Untersuchungen ungünstig wäre, stellt die Telefonvisite in den Jahren 1, 3 und 5 eine gute Überbrückung dar. Zum einen kann der aktuelle Zustand im Zuge der Befragung hinreichend und kostengünstig erfasst werden, zum anderen bleibt der Kontakt zum Probanden/zur Probandin erhalten. (1)

Das Ziel dieser telefonischen Datenerhebung besteht darin, die Informationsbasis der ProbandInnendaten zu erweitern und den gesundheitlichen, psychischen und sozialen Verlauf im vergangenen Jahr zu erfassen. Zwischenzeitlich aufgetretene klinische Veränderungen wie z.B. Erkrankungen, Kontakte zu ÄrztInnen, Medikamentenänderungen oder Veränderung des psychischen und/oder körperlichen Wohlbefindens werden erfragt.

In vorliegender Arbeit soll primär die deskriptive Analyse des standardisierten Fragebogens ein Jahr nach dem Screening (*siehe Abbildung 7, Jahr 1*) erfolgen. Des Weiteren soll ein Vergleich zwischen dem klinischen Zustandsbild zum Zeitpunkt des Screenings und dem der Telefonvisite gezogen werden. Assoziationen zwischen den individuellen Basisdaten und den Ereignissen nach einem Jahr sollen hergestellt werden.

2.8 Ablauf der Telefonvisite

Der Fragebogen zur Telefonvisite wird im Anhang an die Diplomarbeit beigefügt (siehe Anhang: *Telefonvisite Version I*). Anhand eines strukturierten Textes wurden bis Jänner 2015 insgesamt 665 Telefonvisiten im Jahr 1 durchgeführt. Abhängig davon, wie groß die Anzahl an zwischenzeitlich aufgetretenen Ereignissen war und wie ausführlich der Proband/die Probandin darüber berichten wollte, hat das Telefoninterview im Durchschnitt circa drei Minuten gedauert. Personen, die zum Zeitpunkt der Telefonvisite (im geplanten Abstand von exakt einem Jahr) nicht angetroffen wurden, wurden vermerkt und zu einem späteren Termin erneut kontaktiert. Waren die ProbandInnen erneut nicht erreichbar, wurde der Kurzfragebogen per Post zugeschickt, mit der Bitte diesen auszufüllen und an das Studienzentrum zurückzusenden. Prinzipiell waren all jene ProbandInnen, welche weiterhin an der Studie teilnehmen wollten, bereit das Telefoninterview durchzuführen. Erneut zu erwähnen ist an dieser Stelle, dass die ProbandInnen im Vorhinein über das Stattfinden der Telefonvisite informiert wurden. Eine Vorankündigung, die auch aus forschungsethischen Gründen erforderlich ist.

Die Telefonvisite befasst sich mit dem körperlichen und psychischen Wohlbefinden des Probanden/der Probandin. Zu Beginn wurde nach dem familiären und sozialen Umfeld des Patienten/der Patientin gefragt und nach diesbezüglich etwaigen Veränderungen im Vergleich zum Vorjahr. Anschließend wurden kardiovaskulären Risikofaktoren (Rauchen, Gewicht, Größe, körperliche Aktivität) sowie die typischen Herz-Kreislauf-Risikofaktoren (Hypertonus, Diabetes Mellitus, Hypercholesterinämie) befragt. Eine Familienanamnese wurde ebenfalls durchgeführt. Im nächsten Abschnitt wurde auf die aktuelle Behandlung des Probanden/der Probandin und insbesondere auf Änderung der Medikation im vergangenen Jahr Bezug genommen. Die ProbandInnen werden außerdem befragt, ob im letzten Jahr ein operativer/invasiver Eingriff (z.B. Eingriff am Herzen, Schrittmacher, Defibrillator, Herzkatheteruntersuchung) durchgeführt wurde und ob im letzten Jahr zusätzliche Beschwerden, Erkrankungen oder sonstige Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzrhythmusstörung, Angina Pectoris) aufgetreten sind. Nach dem Auftreten von anderweitigen Erkrankungen wurde ebenfalls gefragt. Anschließend wurden die ProbandInnen gebeten ihr

körperliches und psychisches Wohlbefinden auf einer vorgegebenen Skala von 1 – 5 zu bewerten. Die nächste Frage beschäftigte sich mit dem Auftreten typischer Beschwerden die mit dem Herz Kreislauf System zusammenhängen. Hierzu zählen Dyspnoe, Ödeme, nächtlicher Husten, Nykturie und körperliche Leistungsschwäche. Wenn die Frage mit „Ja“ beantwortet wurde, wurde der Proband/die Probandin zusätzlich gebeten, das Symptom in einen Schweregrad von leicht, mittel oder schwer einzuteilen. Der letzte Abschnitt des Fragebogens befasst sich mit der Anzahl an geplantem oder ungeplantem Kontakt zum Hausarzt/zur Hausärztin oder zum Facharzt/zur Fachärztin bzw. der Frage nach einem Aufenthalt in der Notaufnahme oder im Krankenhaus. Anschließend wurde ein Follow-Up Termin in einem Jahr vereinbart.

Jene ProbandInnen, die im Zuge der ersten telefonischen Befragung bekannt gaben, dass sie nicht mehr an der Studie teilnehmen wollen, wurden als “Drop Out“ markiert und aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt gab es nach dem ersten Jahr 17 Drop Outs (2.56%), die die StudienassistentInnen im Zuge des ersten Telefonats über den gewünschten Ausstieg informierten. Davon waren zwölf ProbandInnen (70.59%) bereit die Telefonvisite noch durchzuführen. Fünf ProbandInnen (29.41%) wollten nicht mehr über ihren aktuellen Zustand berichten. Drei ProbandInnen, welche als Drop Out vermerkt wurden, sind im vergangenen Jahr (2013) aus nicht-kardiovaskulären Gründen, im Alter von 62 Jahren (m), 65 Jahren (f) und 71 Jahren (m) verstorben. (Tab. 4)

Datum	Ursache	Alter	Geschlecht
04.07.13	Nicht kardial bedingt	62	m
01.08.13	Nicht kardial bedingt	65	f
30.07.13	Nicht kardial bedingt	71	m

Tabelle 4: Verstorbene PatientInnen

Da sich der ursprüngliche Fragebogen der Telefonvisite (*Version II, siehe Anhang*) im Laufe der Zeit als statistisch beschränkt quantitativ auswertbar erwies, wurde dieser entsprechend adaptiert (*Version I, siehe Anhang*). Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit wurde die anfängliche Telefonvisite neu überarbeitet, um so eine quantitativ bessere Auswertbarkeit zu erzielen und leichter Vergleiche mit den Baseline-Daten ziehen zu können. Es wurden offene Fragestellungen in geschlossene, inhaltlich idente Fragestellungen umgeschrieben und die Skalen an

die der Basisuntersuchung angeglichen. Jene Telefonvisiten, welche in alter Form vorlagen, wurden in die neue Version konvertiert, wobei sämtliche Angaben der ProbandInnen und somit die inhaltliche Form erhalten geblieben sind. Daten, die in der ersten Telefonvisite nicht erhoben wurden, werden im Nachfolgenden als "missing" bezeichnet. Wenn ProbandInnen aus persönlichen Gründen bestimmte Fragen nicht beantworten wollten, blieb die Frage unbeantwortet und wird in der nachfolgenden Datenauswertung ebenfalls als "missing" bezeichnet. In der nachstehenden deskriptiven Analyse der Datensätze, wird ausschließlich die neue Version des Fragebogens beschrieben.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Kohorte

	Männer (N=305)	Frauen (N=360)	Gesamt (N=665)
Alter	57.55 ±8.25	57.05 ±8.08	57.28 ±8.16
Ethnische Zugehörigkeit			
Missing	1 (0.33%)	2 (0.56%)	3 (0.45%)
Kaukasisch (weiß)	303 (99.34%)	357 (99.17%)	660 (99.25%)
Türkisch	1 (0.33%)	1 (0.28%)	2 (0.3%)
Körpergröße [cm]	176.99 ±5.8	165.2 ±5.63	170.61 ±8.19
Gewicht [kg]	85.65 ±11.3	69.57 ±11.49	76.94 ±13.93
BMI [kg/m ²]	27.26 ±3.34	25.42 ±3.99	26.27 ±3.81

Tabelle 5: Beschreibung der Kohorte

Die Telefonvisite wurde bei 665 ProbandInnen durchgeführt. Davon sind 305 (45.9%) Männer und 360 (54.1%) Frauen. Das Durchschnittsalter liegt bei 57.3 ±8.2 Jahren. Der jüngste Proband ist 36 Jahre alt, der älteste ist 89 Jahre alt. Die ethnische Zugehörigkeit ist mit 99.3% kaukasisch, 0.3% der ProbandInnen sind Türken. Die durchschnittliche Körpergröße dieser Kohorte liegt bei 170.61 cm ± 8.2 und das Durchschnittsgewicht bei 76.9 kg ± 13.9. Der berechnete BMI beträgt im Durchschnitt 26.3 kg/m² ± 3.8.

Der erste Teil des Fragebogens beschäftigt sich mit dem derzeitigen familiären und sozialen Umfeld der ProbandInnen. Der Großteil der TeilnehmerInnen, 533 (80,2%), lebt in einer Ehe/Partnerschaft, 94 (14.1%) ProbandInnen sind Alleinstehend, bei 38 (5.7%) wurden diesbezüglich keine Daten angegeben. KeineR der TeilnehmerInnen gab an, SelbstversorgerIn oder in einer Pflegeeinrichtung zu sein.

Des Weiteren wurde nach dem derzeitigen beruflichen Status der TeilnehmerInnen gefragt. 54.7% der vorliegenden Kohorte ist berufstätig, mehr Männer (60%) als Frauen (50.3%). 39.3% sind pensioniert. 4 PatientInnen (0,6%) sind berufsunfähig und 36 (5,4%) gaben auf diese Frage keine Angabe.

	Männer (N=305)	Frauen (N=360)	Gesamt (N=665)
missing	11 (3.61%)	25 (6.94%)	36 (5.41%)
Berufstätig	183 (60%)	181 (50.28%)	364 (54.74%)
Berufsunfähig	3 (0.98%)	1 (0.28%)	4 (0.6%)
Berentet/Pensioniert	108 (35.41%)	153 (42.5%)	261 (39.25%)

Tabelle 6: Beruflicher Status

3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bezüglich der Befragung nach kardiovaskulären Risikofaktoren wurde der Proband/die Probandin darauf hingewiesen, eine etwaige Veränderung zur Basisuntersuchung anzugeben.

3.2.1 Nikotinabusus

Die deutliche Mehrheit der Kohorte sind mit 84,2% NichtraucherInnen. 14,7% geben regelmäßigen Nikotinabusus an (Abb. 8), wobei 16,7% der Frauen und 12,5% der Männer rauchen. Bei sieben Personen (1,1%) fehlt die Angabe zur Rauchgewohnheit.

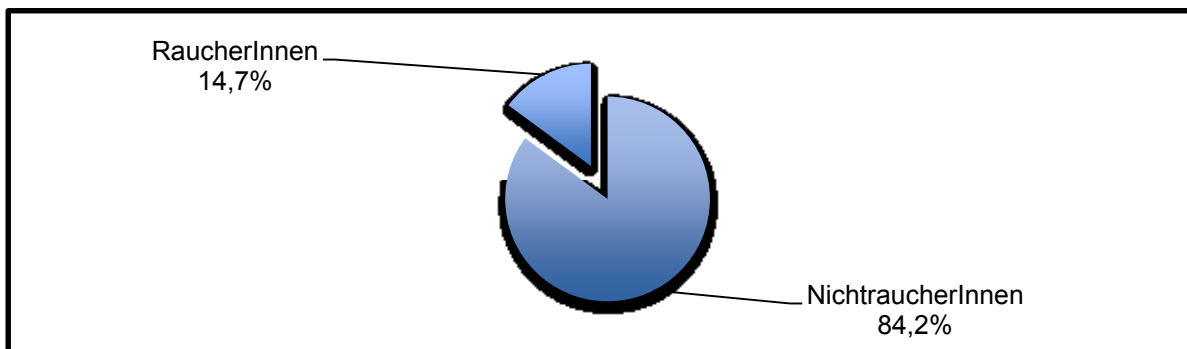


Abbildung 8: Angaben zur Rauchgewohnheit

Im Durchschnitt werden 13,4 Zigaretten mit einer Standardabweichung von $\pm 9,9$ pro Tag geraucht (Abb. 9). Die Männer dieser Kohorte rauchen mit 16,2 Zigaretten pro Tag im Durchschnitt mehr als Frauen mit 11,7 Zigaretten.

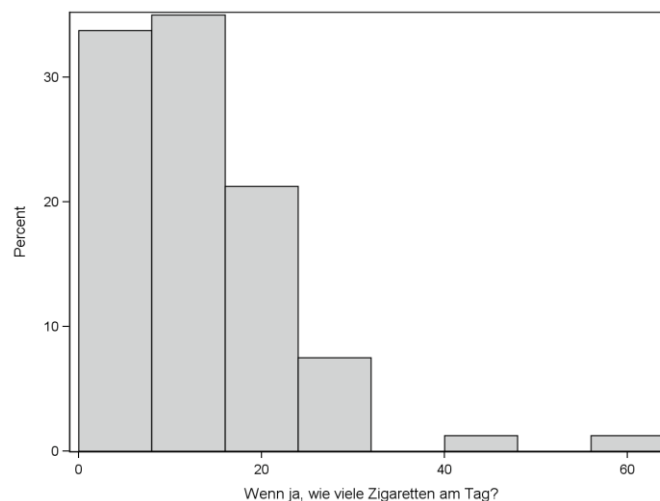


Abbildung 9: Anzahl der Zigaretten pro Tag

3.2.2 Körperliche Aktivität

Die Frage nach der körperlichen Aktivität wurde auf einer Skala von 1 – 5 bewertet, wobei 1 keine sportliche Aktivität und 5 sehr intensive, tägliche sportliche Aktivität bedeutet. 23.6% der PatientInnen betreiben keinerlei Sport, die Mehrheit mit 31.4% der ProbandInnen hat ihre sportliche Aktivität auf der Skala mit 2 bewertet, 10.4% mit 3, 27.1% mit 4 und eine sehr geringe Anzahl, 3.6%, betreibt laut eigenen Angaben intensive, tägliche körperliche Aktivität. Zur Veranschaulichung siehe folgende Abbildung (Abb.10):

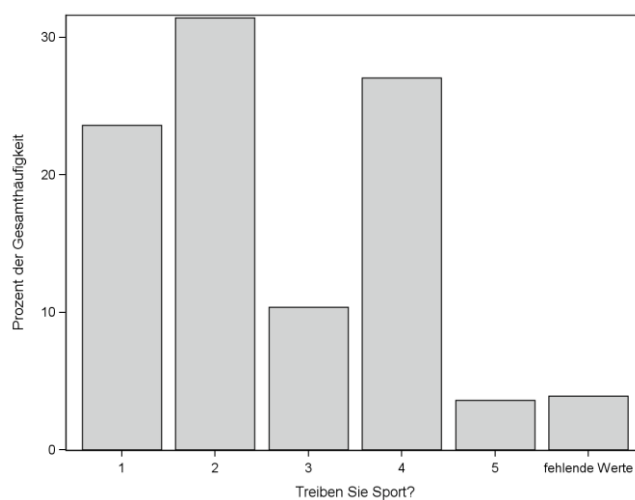


Abbildung 10: Körperliche Aktivität

3.2.3 Hypertonie

278 StudienteilnehmerInnen (41.8%) leiden an Bluthochdruck. 46.6% der Männer und 37.8% der Frauen. Bei 56.5% ist nach Ablauf eines Jahres kein Hypertonus bekannt. Bei 1.7% sind Daten diesbezüglich ausständig. (Abb.11)

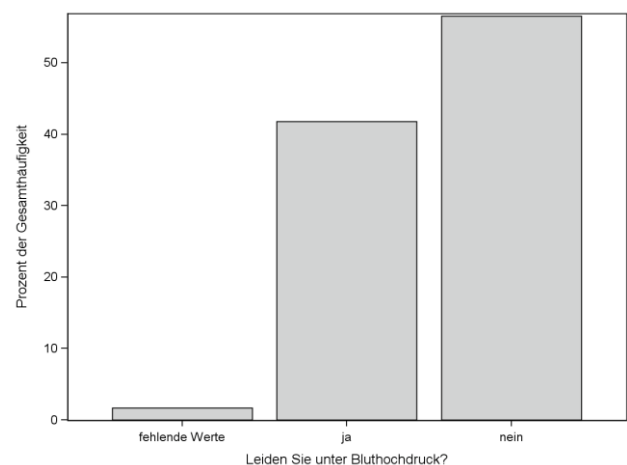


Abbildung 11: Verteilung Hypertonie

3.2.4 Diabetes Mellitus

In der beschriebenen Kohorte leiden 6% der TeilnehmerInnen an Diabetes Mellitus, 8.2% der Männer und 4.2% der Frauen. Bei 92,2% liegt kein Diabetes vor. 1.8% der ProbandInnen haben diesbezüglich keine Information angegeben. (Abb. 12)

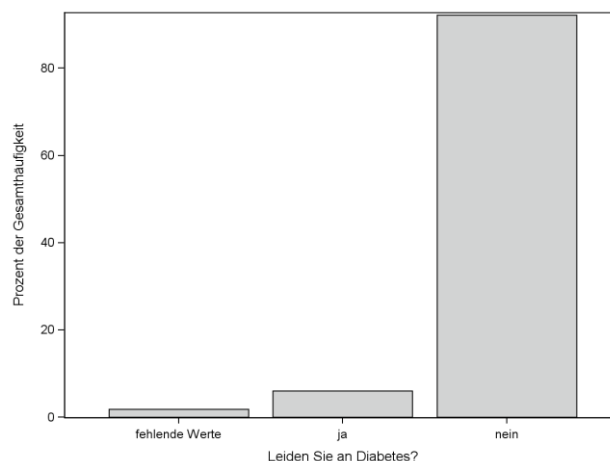


Abbildung 12: Verteilung Diabetes Mellitus

3.2.5 Hypercholesterinämie

Nahezu die Hälfte (45,6%) der ProbandInnen leidet an einer Dyslipidämie, 43.6% der Männer und 47.2% der Frauen. Bei 51.6% besteht keine Hyperlipidämie. Bei 2.9% fehlt diese Angabe. (Abb. 13)

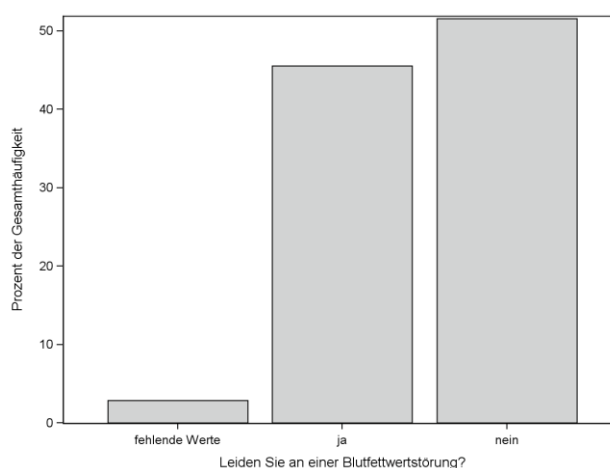


Abbildung 13: Verteilung Hypercholesterinämie

3.3 Aktuelle Behandlung

Die aktuelle Behandlung der ProbandInnen betreffend, wurden diese in erster Linie nach einer Medikamentenänderung im vergangenen Jahr gefragt.

		Männer (N=305)	Frauen (N=360)	Gesamt (N=665)
Medikament Tel.	fehlend	15 (4.92%)	17 (4.72%)	32 (4.81%)
	ja	174 (57.05%)	249 (69.17%)	423 (63.61%)
	nein	116 (38.03%)	94 (26.11%)	210 (31.58%)
Medikament Scr.	fehlend	1 (0.33%)	0 (0%)	1 (0.15%)
	ja	169 (55.41%)	241 (66.94%)	410 (61.65%)
	nein	135 (44.26%)	119 (33.06%)	254 (38.2%)
	fehlend	16 (5.25%)	17 (4.72%)	33 (4.96%)
Vergleich Scr./Tel.	Verbesserung	14 (4.59%)	12 (3.33%)	26 (3.91%)
	keine Veränderung	247 (80.98%)	300 (83.33%)	547 (82.26%)
	Verschlechterung	28 (9.18%)	31 (8.61%)	59 (8.87%)

Tabelle 7: Angabe zur aktuellen Behandlung

63.6% aller ProbandInnen nahmen zum Zeitpunkt der Telefonvisite eine regelmäßige Medikation ein. Etwa ein Drittel der ProbandInnen (31.6%) nimmt keinerlei Medikamente ein. Bei 4.8% fehlt eine Angabe bezüglich der derzeitigen medikamentösen Behandlung.

Im Vergleich zum Screening zeigt sich nach einem Jahr eine leichte Zunahme an Personen die regelmäßig eine Medikation einnehmen. 61.7% gaben bei der Basisuntersuchung eine regelmäßige Medikamenteneinnahme an und 38.2% nahmen keine Medikamente ein.

3.9% zeigen in Bezug auf die Medikamenteneinnahme nach einem Jahr eine Verbesserung (weniger Medikamente werden eingenommen) und bei 8.9% zeigt sich diesbezüglich eine Verschlechterung (mehr Medikamente werden eingenommen). Bei 82.3% der ProbandInnen wird keine Veränderung verzeichnet.

Bei insgesamt 21.2% der ProbandInnen hat im vergangenen Jahr eine Medikamentenänderung stattgefunden. Davon sind 42.6% Männer und 57.5% Frauen. Es kann sich dabei um eine Dosisänderung der im Screening erhobenen Medikation handeln und/oder ein Hinzukommen oder Wegfallen von anderen Medikamenten. 77.4% nehmen entweder weiterhin keine Medikation oder die gleiche Medikation ein. Bei 1.4% der ProbandInnen liegen diesbezüglich keine Angaben vor.

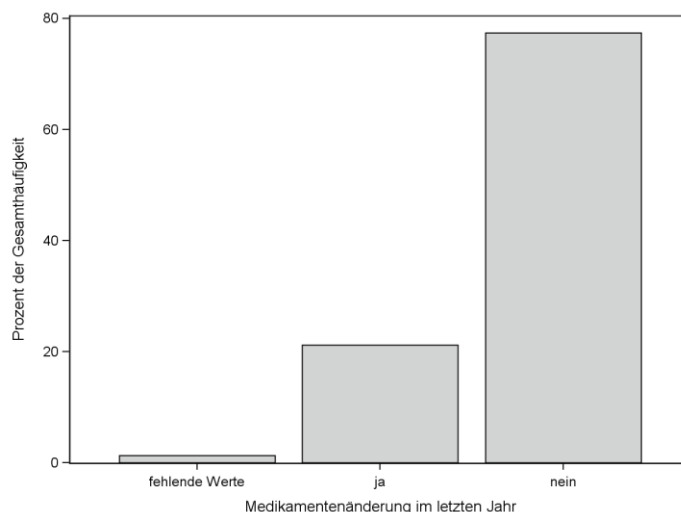


Abbildung 14: Medikamentenänderung im vergangenen Jahr

64.4% der Medikamentenänderungen waren kardiovaskulär bedingt, ausschließlich 32.9% davon waren nicht kardiovaskulär bedingt.

Die häufigsten Änderungen, in Bezug auf die Wirkstoffklasse, werden im nachfolgenden Absatz, absteigend in ihrer Häufigkeit, aufgelistet:

14.2% der ProbandInnen, und damit die größte Anzahl, hatte im vergangenen Jahr eine Medikamentenänderung in Form von Zugabe eines Antihypertensivums, 13.8% erhielten im vergangenen Jahr einen Beta-Rezeptoren-Blocker, 8.5% ein Diuretikum, 6.4% einen ACE-Hemmer. 5.7% der Kohorte erhielten ein Thyroxin, 5% ein Statin, 5% ein Antidepressivum, 4.3% der ProbandInnen einen Calciumkanalblocker und ebenfalls 4.3% erhielten einen Thrombozytenaggregationshemmer.

3.4 Operative Eingriffe

Die Frage ob im vergangenen Jahr ein operativer Eingriff stattgefunden hat, beantworteten 8% mit "ja" und 91% mit "nein". Bei sieben Personen (1.1%) liegen angesichts dieser Fragestellung keine Angaben vor.

11% der Operationen haben aufgrund von kardiovaskulären Ursachen stattgefunden, 89.1% der Operationen waren nicht kardiovaskulär bedingt (Abb.15).

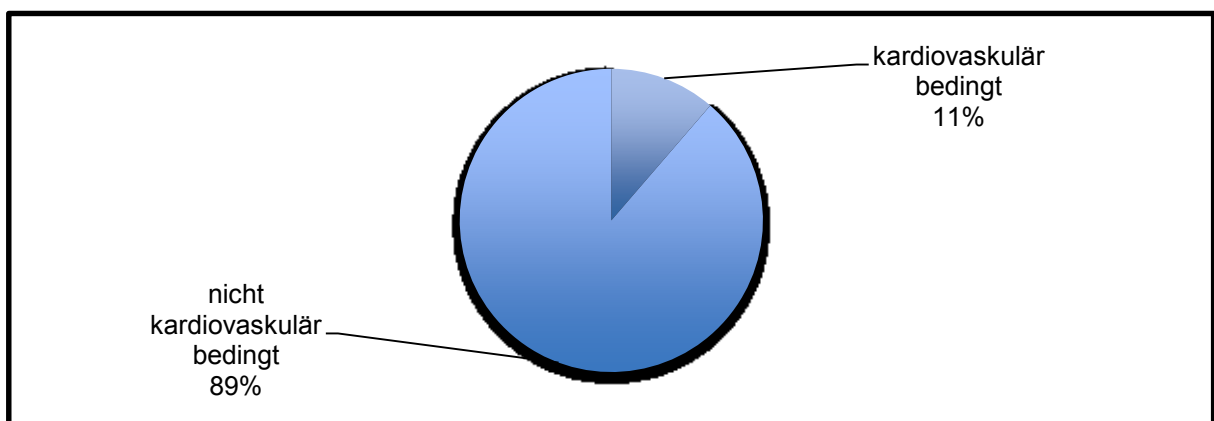


Abbildung 15: Ursachen für Operationen

Nicht-kardiovaskuläre Ursachen für eine operative Intervention wurden eingeteilt in die Hauptgruppen Orthopädie, Onkologie, Ophthalmologie und in restliche Gruppen.

28.6% der Fälle und damit der größte Anteil der Personen, die im vergangenen Jahr operiert wurden, fallen unter den Fachbereich der Orthopädie. 20.4% wurden aufgrund eines onkologischen Geschehens (benigne und maligne Art inkludiert) operiert. Bei 14.3% der PatientInnen wurde im vergangenen Jahr eine Operation der Augen durchgeführt. Des Weiteren wurden PatientInnen auf dem Bereich der Angiologie (12.2%), Allgemeinchirurgie (8.2%) oder auf der Nephrologie (6.1%) operiert. In nachfolgender Tabelle werden die exakten Zahlen aufgelistet (Tab. 8).

	Männer (N=20)	Frauen (N=29)	Gesamt (N=49)
Orthopädie	6 (30%)	8 (27.59%)	14 (28.57%)
Onkologie	3 (15%)	7 (24.14%)	10 (20.41%)
Ophthalmologie	4 (20%)	3 (10.34%)	7 (14.29%)
Angiologie	2 (10%)	4 (13.79%)	6 (12.24%)
Allgemeinchirurgie	1 (5%)	3 (10.34%)	4 (8.16%)
Nephrologie	1 (5%)	2 (6.9%)	3 (6.12%)
Gynäkologie	0 (0%)	2 (6.9%)	2 (4.08%)
Urologie	2 (10%)	0 (0%)	2 (4.08%)
Hals-Nasen-Ohren	1 (5%)	0 (0%)	1 (2.04%)

Tabelle 8: Nicht kardiovaskulär bedingte Operationen

3.5 Herzkatheteruntersuchungen und Interventionen

Separat zu den operativen Eingriffen, wurden Eingriffe wie Herzkatheter, elektrophysiologische Untersuchung, Schrittmacher- oder Defibrillator Implantation betrachtet. Acht StudienteilnehmerInnen (1.25%) unterzogen sich im vergangenen Jahr einer Herzkatheter-Untersuchung: Dabei wurde bei fünf PatientInnen eine beginnende KHK oder Koronarsklerose festgestellt, bei zwei PatientInnen wurde eine signifikante koronare Herzerkrankung diagnostiziert (1x KHK I, 1x KHK II). In einem Fall konnte koronarangiographisch eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden.

Insgesamt wurde bei drei Personen (0.48% der Gesamtkohorte) während des vergangenen Jahres eine diagnostische elektrophysiologische Untersuchung (EPU) durchgeführt, wobei sich in einem Fall eine Ablation aufgrund einer atrialen Tachykardie anschloss. Bei einer Patientin war ein Schrittmacherwechsel erforderlich, bei einem weiteren Probanden erfolgte ein Austausch des Defibrillators/ICDs.

3.6 Erkrankungen

Es wurde im vergangenen Jahr bei keinem Teilnehmer/keiner Teilnehmerin ein Herzinfarkt oder ein Schlaganfall verzeichnet. 13 ProbandInnen (2%) haben im Rahmen der Telefonvisite das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beschrieben. Bei 12 (1.8%) Personen wurden im vergangenen Jahr aufgetretene Angina Pectoris Symptome vermerkt.

Nicht-kardiovaskuläre Erkrankungen waren im Beobachtungszeitraum von 1 Jahr bei 10.1% der Kohorte neu aufgetreten. Die angegebenen Erkrankungen wurden wiederum in Subgruppen unterteilt:

26.9% der Erkrankungen, und damit der größte Anteil, haben eine allgemein-internistische Genese. 14.9% sind onkologischer Genese, sowie weitere 14.9% fallen in die Kategorie der Infektiologie. 25.4% der neu aufgetretenen Erkrankungen haben ein orthopädisches/unfallchirurgisches Krankheitsbild als Ursache. Erwähnenswert an dieser Stelle ist, dass mit 58.8% der orthopädischen Erkrankungen, Bandscheibenprobleme im Vordergrund stehen. Dieses Krankheitsbild ist bei den ProbandInnen im vergangenen Jahr am häufigsten aufgetreten.

	Männer (N=24)	Frauen (N=35)	Gesamt (N=59)
Allgemein internistisch	9 (31.03%)	10 (23.81%)	19 (26.76%)
Infektiologie	4 (13.79%)	6 (14.29%)	10 (14.08%)
Orthopädie	4 (13.79%)	6 (14.29%)	10 (14.08%)
Onkologie	2 (6.9%)	7 (16.67%)	9 (12.68%)
Urologie	3 (10.34%)	1 (2.38%)	4 (5.63%)
Angiologie	1 (3.45%)	1 (2.38%)	2 (2.82%)
Nephrologie	1 (3.45%)	1 (2.38%)	2 (2.82%)
Ophthalmologie	0 (0%)	2 (4.76%)	2 (2.82%)
Gynäkologie	0 (0%)	1 (2.38%)	1 (1.41%)

Tabelle 9: Anderweitige Erkrankungen

3.7 Körperliches und psychisches Wohlbefinden

Das körperliche und psychische Wohlbefinden wurde anhand einer Skala von 1 bis 5 erfragt. 1 bezeichnet ein sehr schlechtes, 2 ein schlechtes, 3 ein mittelmäßiges, 4 ein gutes, und 5 ein sehr gutes Wohlbefinden. (Abb. 16)

Auf einer Skala von 1-5 (wobei 1 schlecht und 5 hervorragend ist) wie würden Sie derzeit Ihr körperliches Wohlbefinden beschreiben?

1 (schlecht) 2 (eher schlecht) 3 (mittelmäßig) 4 (gut) 5 (sehr gut)

Auf einer Skala von 1-5 (wobei 1 schlecht und 5 hervorragend ist) wie würden Sie derzeit Ihr psychisches Wohlbefinden beschreiben?

1 (schlecht) 2 (eher schlecht) 3 (mittelmäßig) 4 (gut) 5 (sehr gut)

Abbildung 16: Skala für körperliches und psychisches Wohlbefinden

0.5% der ProbandInnen bewerteten ihr derzeitiges körperliches Wohlbefinden mit einer 1 (schlecht), 2% bezeichneten ihr Wohlbefinden als eher schlecht (2), 27.5% gaben auf der Skala eine 3 an (entsprechend einem mittelmäßig), 53.1% eine 4 (gut) und 15.9% gaben an, dass ihr körperliches Wohlbefinden sehr gut sei.

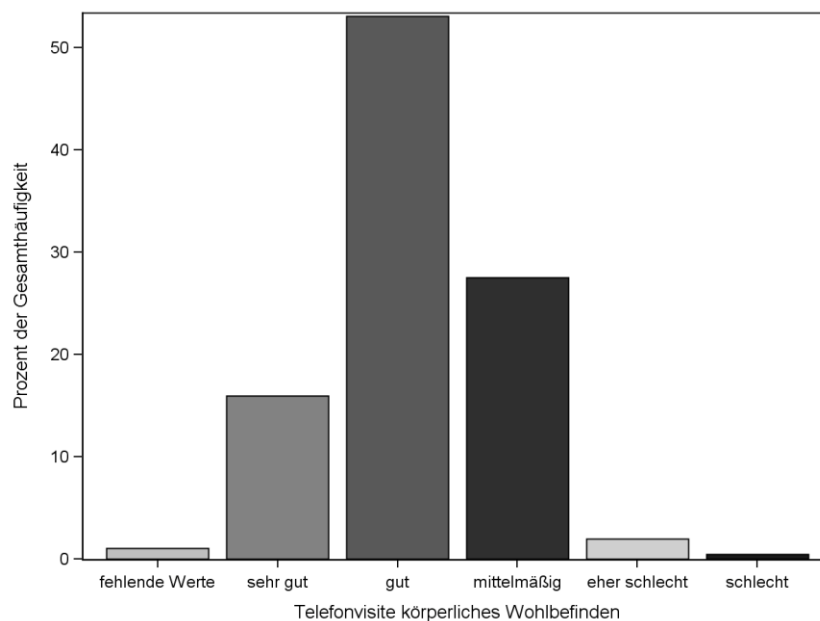


Abbildung 17: Körperliches Wohlbefinden bei der Telefonvisite

Analog dazu wurden die ProbandInnen während dem Screening gebeten, ihr körperliches Wohlbefinden zu bewerten. Dabei haben 17.3% ihr Wohlbefinden mit einer 5 (sehr gut) bewertet, 54% Personen haben es mit einer 4 (gut) bewertet, 26.5% haben ihr körperliches Wohlbefinden als mittelmäßig (3) bezeichnet und

nur 2.1% als eher schlecht (2). Keiner der ProbandInnen hat angegeben es sei schlecht (1). Somit zeigt sich bei ähnlicher Verteilung des körperlichen Wohlbefindens tendenziell eine geringfügige Verschlechterung des Wohlbefindens in der 1-Jahres Telefonvisite.

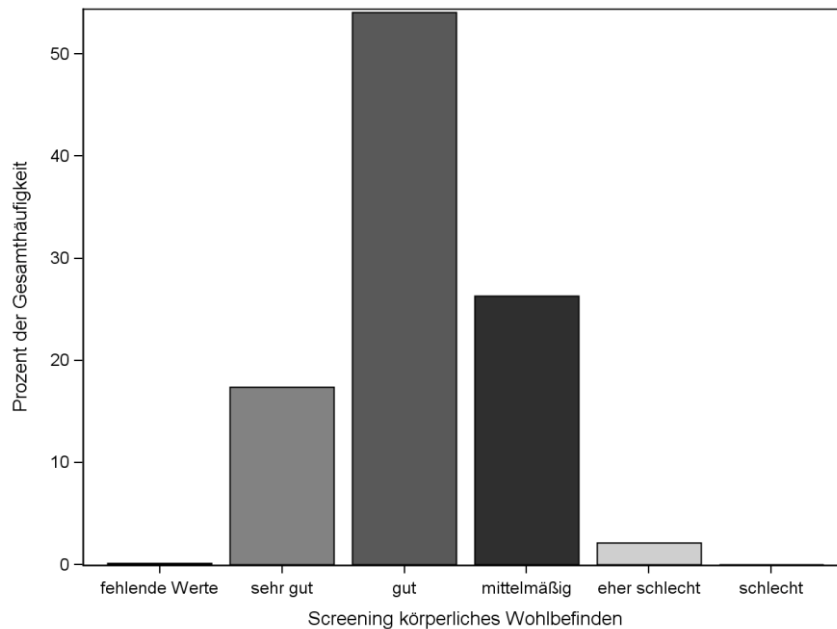


Abbildung 18: Körperliches Wohlbefinden beim Screening

Bei 23.6% fand nach einem Jahr eine Verbesserung in Bezug auf das körperliche Wohlbefinden statt. Bei 26.2% ist eine Verschlechterung des körperlichen Befindens eingetreten. 49% beschreiben diesbezüglich keine Veränderung. (Tab.10, Abb.19)

	Männer (N=305)	Frauen (N=360)	Gesamt (N=665)
missing	1 (0.33%)	7 (1.94%)	8 (1.2%)
Verbesserung	71 (23.28%)	86 (23.89%)	157 (23.61%)
keine Veränderung	151 (49.51%)	175 (48.61%)	326 (49.02%)
Verschlechterung	82 (26.89%)	92 (25.56%)	174 (26.17%)

Tabelle 10: Körperliches Wohlbefinden; Screening vs. Telefonvisite

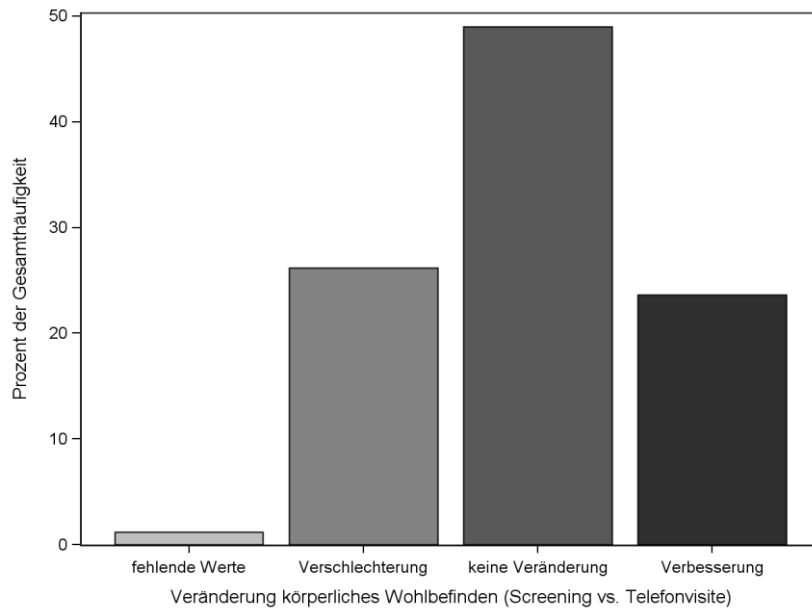


Abbildung 19: Veränderung des körperlichen Wohlbefindens (Screening vs. Telefonvisite)

Die gleiche Frage, mit identer Beurteilungsskala, wurde in Bezug auf das psychische Wohlbefinden der ProbandInnen gestellt. 1.4% bezeichneten ihr derzeitiges psychisches Wohlbefinden mit einer 1, 3.2% mit einer 2, 10.4% der TeilnehmerInnen gaben ein mittelmäßiges Wohlbefinden an, 57% ein gutes und 27.1% empfanden ihr derzeitiges psychischen Wohlbefinden als sehr gut.

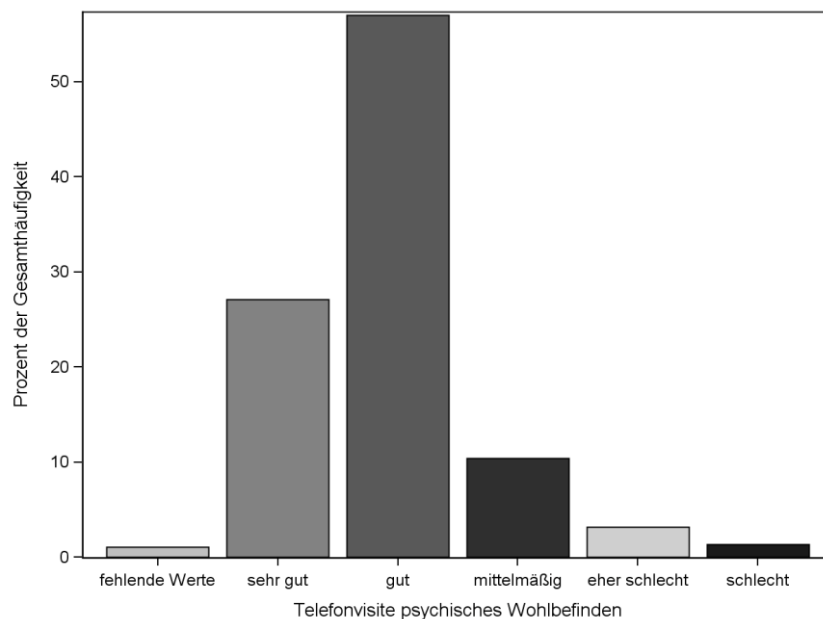


Abbildung 20: Psychisches Wohlbefinden bei der Telefonvisite

Auch diese Frage wurde im Zuge des Screenings von den ProbandInnen beantwortet. Dabei bezeichneten 0.3% der PatientInnen ihr psychisches Wohlbefinden als schlecht und ausschließlich 3.2% kreuzten auf der vorliegenden Skala eine 2 an. 14% der ProbandInnen definierten es als mittelmäßig und 48.3% gaben an, ihr psychisches Wohlbefinden wäre gut. Eine 5, und damit ein sehr gutes Wohlbefinden, wurde von 34.1% angekreuzt.

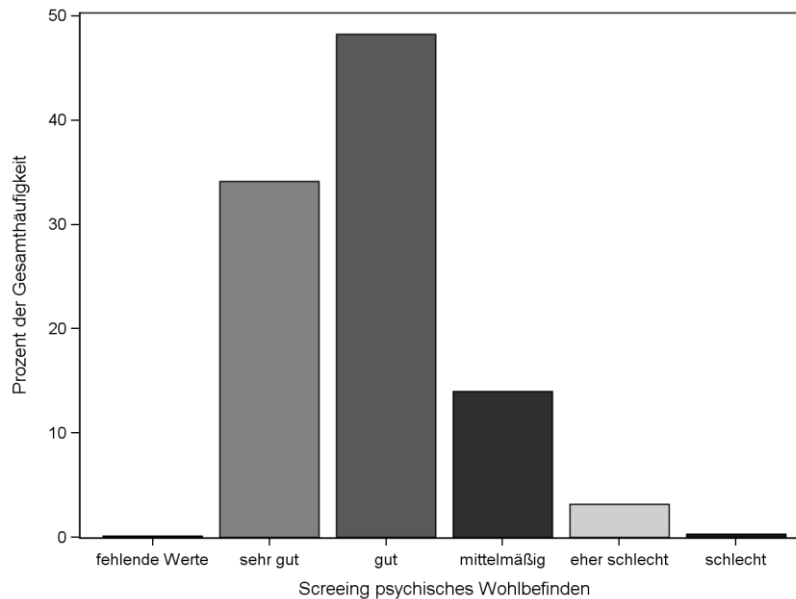


Abbildung 21: Psychisches Wohlbefinden beim Screening

Im Bereich des psychischen Wohlbefindens ergab sich bei 22% der ProbandInnen eine Verbesserung nach einem Jahr. Bei 26.2% trat eine Verschlechterung ein. Knapp die Hälfte (50.7%) gab keine Veränderung des psychischen Zustandes an. Männer zeigen mit 27.5% eine etwas stärkere Verschlechterung des psychischen Befindens nach einem Jahr als Frauen mit 25%. (Tab. 11)

	Männer (N=305)	Frauen (N=360)	Gesamt (N=665)
missing	2 (0.66%)	6 (1.67%)	8 (1.2%)
Verbesserung	66 (21.64%)	80 (22.22%)	146 (21.95%)
keine Veränderung	153 (50.16%)	184 (51.11%)	337 (50.68%)
Verschlechterung	84 (27.54%)	90 (25%)	174 (26.17%)

Tabelle 11: Psychisches Wohlbefinden; Screening vs. Telefonvisite

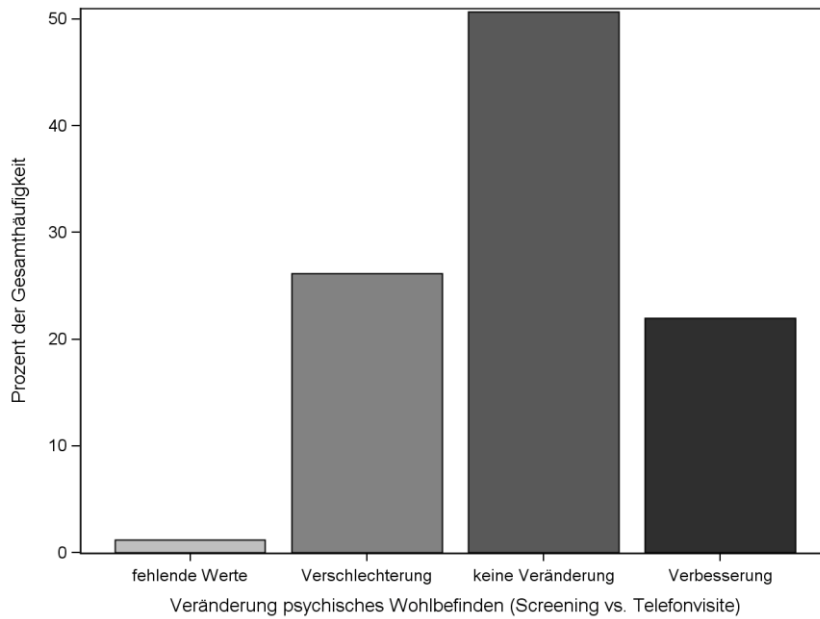


Abbildung 22: Psychisches Wohlbefinden Screening vs. Telefonvisite

3.7.1. Kardiovaskuläre Symptome: Dyspnoe, periphere Ödeme, Leistungsschwäche und Nykturie

Im nachfolgenden Teil wurde nach typischen Anzeichen und Beschwerden gefragt, die mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen einhergehen können.

Die erste Frage bezieht sich auf das Auftreten von Kurzatmigkeit bei Belastung. 19.6% der untersuchten Kohorte schilderten das Auftreten von Dyspnoe bei körperlicher Belastung im vergangenen Jahr, während 79% diese Frage verneinten. Von 1.5% liegen diesbezüglich keine Angaben vor.

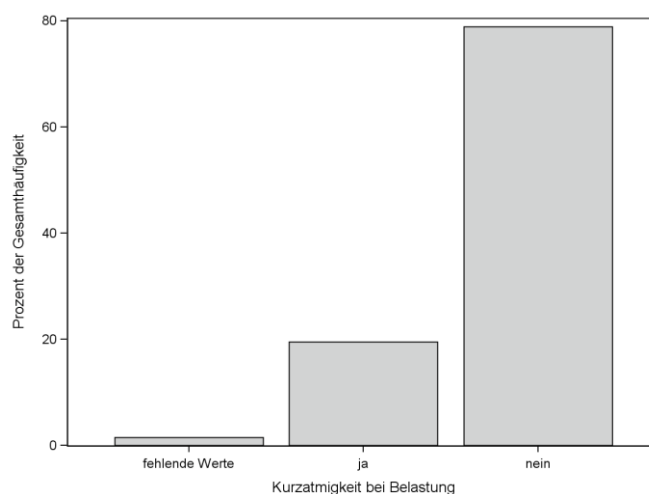


Abbildung 23: Auftreten von Kurzatmigkeit bei Belastung

Im Vergleich dazu wurde die Frage nach einer Kurzatmigkeit bei Belastung im Zuge des Screenings von 26.3% der ProbandInnen mit "ja" und von 73.5% mit "nein" beantwortet. Bei 5.7% ist eine Belastungsdyspnoe im vergangenen Jahr neu aufgetreten. Bei 12% der ProbandInnen trat diese im vergangenen Jahr nicht mehr auf.

Ein wesentlich geringerer Anteil beschreibt eine Kurzatmigkeit in Ruhe. Ausschließlich 1.5% der Personen leiden laut eigenen Angaben an Ruhedyspnoe. 97% konnten diese im Rahmen der Telefonvisite ausschließen.

Die entsprechende Frage wurde gleichermaßen im Laufe des Screenings gestellt. Hierbei bestätigen 2.3% das Vorliegen einer Ruhedyspnoe. 97.4% konnten die Frage während des Screenings verneinen.

Eine noch geringere Anzahl an StudienteilnehmerInnen (0.5%) bezeichnete sich, ein Jahr nach dem Screening, als orthopnoeisch. Der Großteil (98.1%) weist laut eigenen Angaben keine Orthopnoe auf. Die restlichen Angaben sind fehlend. Beim Screening gab im Vergleich dazu keinE PatientIn an, an Orthopnoe zu leiden.

Auf die Frage nach dem Auftreten von peripheren Wassereinlagerungen bestätigten 7.7% der TeilnehmerInnen das Auftreten peripherer Ödeme im Laufe des vergangenen Jahres. 90.7% verneinen diese. Bei 1.7% der Telefonvisiten sind diese Angaben ausständig. (Abb. 24)

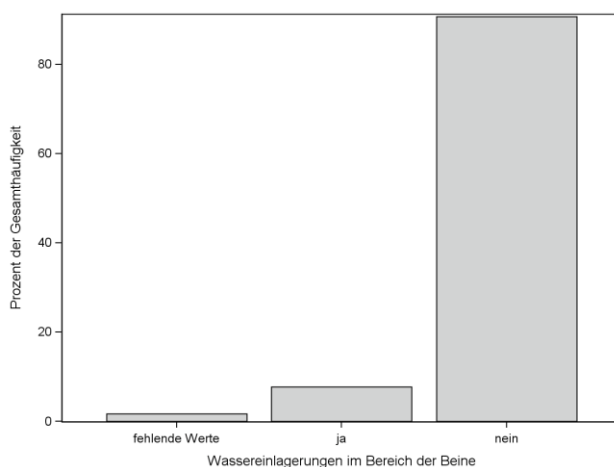


Abbildung 24: Periphere Ödeme, Telefonvisite

Ein Vergleich mit dem Screening zeigt, dass zum damaligen Zeitpunkt 13.4% der ProbandInnen das Auftreten von peripheren Ödemen mit "ja" beantworteten. 86.2% kreuzten "nein" an. Bei 0.3% liegen keine Angaben vor. Innerhalb eines Jahres entwickelten 3.8% der ProbandInnen Ödeme. Bei 9.2% traten diese im Jahr nach dem Screening nicht mehr auf.

2.1% beschrieben nächtlich auftretenden Husten. 96.2% der ProbandInnen sind frei von Husten in der Nacht. Während dem Screening teilten 3.9% der TeilnehmerInnen mit, dass entsprechende Beschwerden auftreten würden. 95.8% waren im Screening frei von nächtlichem Husten.

Eine körperliche Leistungsschwäche wird wesentlich öfter angegeben: Insgesamt bezeichneten sich 9.9% der StudienteilnehmerInnen im Rahmen der telefonischen Befragung als leistungsschwach, während 88.3% diese Frage verneinten. 1.8% machten diesbezüglich keine Angaben. Während dem Screening bestätigte nahezu die doppelte Anzahl an ProbandInnen (19%) eine körperliche Leistungsschwäche. 80.6% konnten diese Frage verneinen. Bei 4.7% trat körperliche Leistungsschwäche nach einem Jahr neu auf. 13.2% gaben während der Telefonvisite an, im Jahr seit dem Screening keine körperliche Leistungsschwäche mehr zu verspüren.

Abschließend wurden die ProbandInnen noch nach Bestehen eines nächtlichen Harndranges, einer Nykturie, gefragt. Diese trat bei 20% der Personen im vergangenen Jahr auf. Von 78.2% der ProbandInnen wurde keine Nykturie beschrieben. Bei 1.8% blieben entsprechende Angaben ausständig.

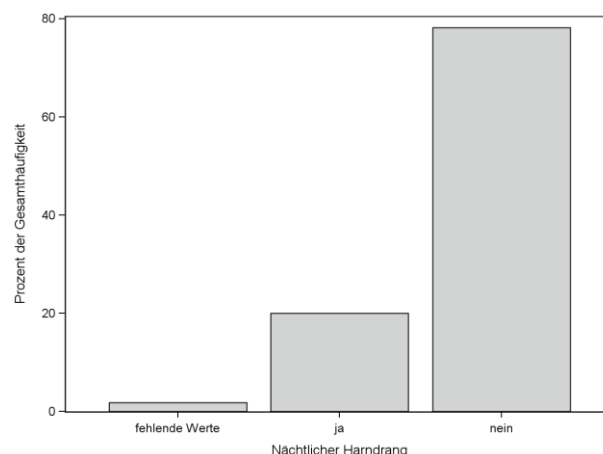


Abbildung 25: Nächtlicher Harndrang, Telefonvisite

Jene PatientInnen, welche eine Nykturie beschrieben, gaben eine Häufigkeit des Harndranges von durchschnittlich 1.95 ± 0.9 Mal pro Nacht an.

Während dem Screening gaben 37.7% an, an nächtlichem Harndrang zu leiden. 60.3% konnten diese Frage mit "nein" beantworten. Innerhalb eines Jahres entwickelten 8.3% eine Nykturie, bei 23.8% trat eine zuvor bestehende Nykturie nicht mehr auf.

3.8 Kontakt zu ÄrztInnen

Der letzte Teil des Fragebogens beschäftigt sich mit der Anzahl an geplanten und ungeplanten Kontakten zu ÄrztInnen.

37.4% der Kohorte hatte im vergangenen Jahr Kontakt zum Hausarzt/zur Hausärztin, 60.3% nicht. 61.9% der Besuche beim Hausarzt/bei der Hausärztin waren geplant, jedoch hatten etwas mehr als die Hälfte der PatientInnen (51%) auch einen ungeplanten Besuch beim Arzt/bei der Ärztin. Bei dieser Frage liegt eine hohe Anzahl an fehlenden Werten vor, nachdem eine konkrete Zuteilung zu geplant/nicht geplant oftmals nicht möglich war. (14% der Daten sind bei den geplanten Besuchen fehlend, 35.7% bei den ungeplanten Besuchen fehlend) (Tab.12, Abb.26)

		Männer (N=305)	Frauen (N=360)	Gesamt (N=665)
Kontakt zum Hausarzt/zur Hausärztin?	missing	5 (1.64%)	10 (2.78%)	15 (2.26%)
	nein	188 (61.64%)	213 (59.17%)	401 (60.3%)
	ja	112 (36.72%)	137 (38.06%)	249 (37.44%)
Wenn ja, geplant?	missing	13 (11.61%)	22 (16.06%)	35 (14.06%)
	ja	74 (66.07%)	80 (58.39%)	154 (61.85%)
	nein	25 (22.32%)	35 (25.55%)	60 (24.1%)
Wenn ja, ungeplant?	missing	38 (33.93%)	51 (37.23%)	89 (35.74%)
	ja	57 (50.89%)	70 (51.09%)	127 (51%)
	nein	17 (15.18%)	16 (11.68%)	33 (13.25%)

Tabelle 12: Kontakt zum Hausarzt/zur Hausärztin; geplant/ungeplant

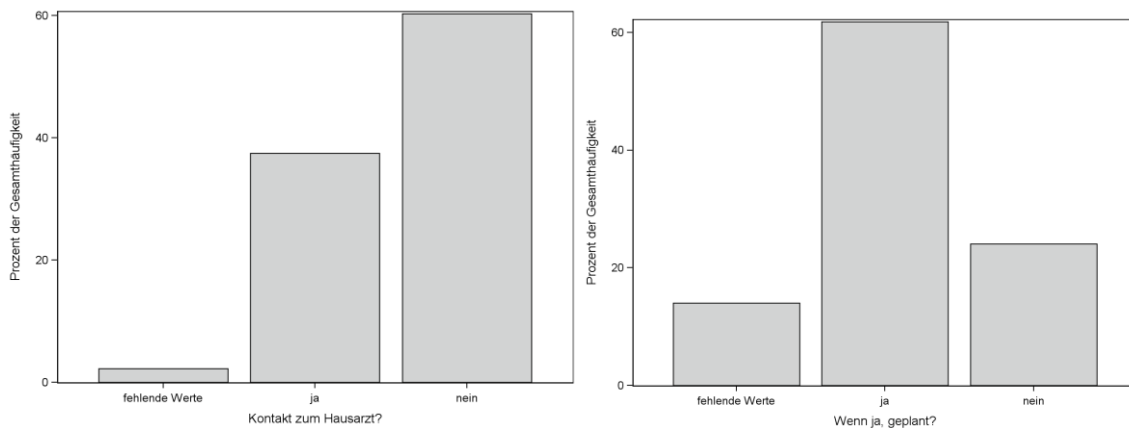


Abbildung 26: 1. Kontakt zum Hausarzt/zur Hausärztin, 2. geplanter/nicht-geplanter Kontakt zum Hausarzt/zur Hausärztin

Die durchschnittliche Anzahl an Besuchen beim Hausarzt/bei der Hausärztin im vergangenen Jahr liegt bei 2.63 Besuchen mit einer Standardabweichung von ± 2.64 . (Abb. 27)

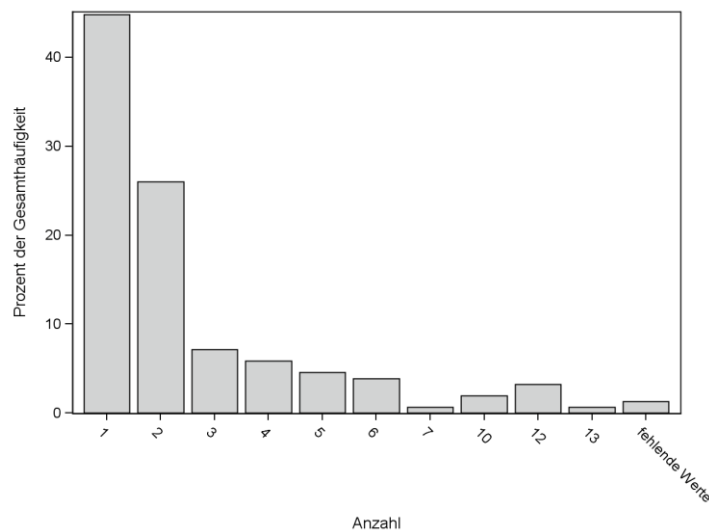


Abbildung 27: Besuche beim Hausarzt/bei der Hausärztin im vergangenen Jahr

Nahezu jedeR fünfte TeilnehmerIn (22.3%) beschrieb nach Ablauf eines Jahres einen Besuch beim Internisten/bei der Internistin. Bei 75.2% wurde kein Besuch bei einem Internisten/bei einer Internistin verzeichnet. 72.3% der Kontakte zum Internisten/zur Internistin waren geplant, 46.6% waren ungeplant.

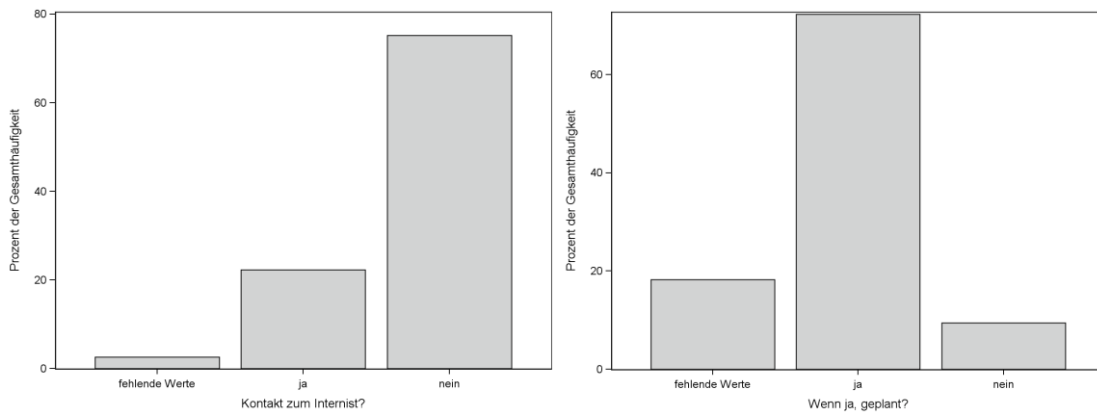


Abbildung 28: 1. Kontakt zum Internisten/zur Internistin, 2. geplanter/nicht-geplanter Kontakt zum Internisten/zur Internistin

		Männer (N=305)	Frauen (N=360)	Gesamt (N=665)
Kontakt zum Internisten/zur Internistin?	missing	6 (1.97%)	11 (3.06%)	17 (2.56%)
	nein	229 (75.08%)	271 (75.28%)	500 (75.19%)
	ja	70 (22.95%)	78 (21.67%)	148 (22.26%)
Wenn ja, geplant?	missing	16 (22.86%)	11 (14.1%)	27 (18.24%)
	ja	48 (68.57%)	59 (75.64%)	107 (72.3%)
	nein	6 (8.57%)	8 (10.26%)	14 (9.46%)
Wenn ja, ungeplant?	missing	29 (41.43%)	40 (51.28%)	69 (46.62%)
	ja	20 (28.57%)	14 (17.95%)	34 (22.97%)
	nein	21 (30%)	24 (30.77%)	45 (30.41%)

Tabelle 13: Kontakt zum Internisten/zur Internistin

2.1% der PatientInnen wurden in der Zeitspanne zwischen Screening und erster Telefonvisite in einer Notaufnahme oder Notfallambulanz aufgrund eines akuten Ereignisses aufgenommen. 95.5% Personen verneinten diese Frage.

20% der Notfälle waren kardiovaskulär bedingt, 73.3% waren anderer Ätiologie. 6.7% der Angaben sind ausständig.

	Männer (N=5)	Frauen (N=10)	Gesamt (N=15)
Notaufnahme nicht-kardiovaskulär bedingt	4 (80%)	7 (70%)	11 (73.33%)
Notaufnahme kardiovaskulär bedingt	1 (20%)	2 (20%)	3 (20%)
Notaufnahme missing	0 (0%)	1 (10%)	1 (6.67%)

Tabelle 14: Notaufnahme kardiovaskulär/nicht kardiovaskulär bedingt

Wenn nicht-kardiovaskulär bedingt, waren 45.5% der Notaufnahmen allgemein internistischer Ursache, 18.2% Trauma bedingt und weitere 18.18% orthopädischer Ursache sowie jeweils 9.1% onkologischer und ophthalmologischer Ursache.

Bei 15.8% wurde ein Krankenhausaufenthalt im vergangenen Jahr protokolliert. 15.9% der Aufenthalte waren kardiovaskulär bedingt und 80.4% nicht kardiovaskulär. Bei 3.7% ist nicht bekannt ob der Krankenhausaufenthalt aufgrund von kardiovaskulären oder nicht kardiovaskulären Ursachen stattgefunden hat. (Tab.15)

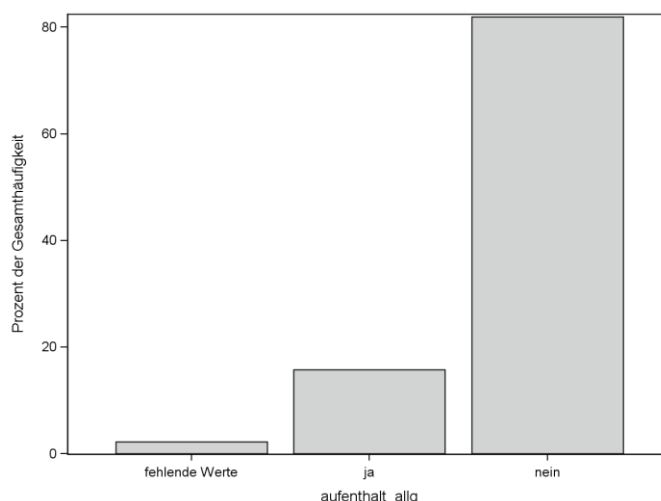


Abbildung 29: Krankenhausaufenthalt im vergangenen Jahr

	Männer (N=52)	Frauen (N=55)	Gesamt (N=107)
Krankenhausaufenthalt nicht-kardiovaskulär bedingt	42 (80.77%)	44 (80%)	86 (80.37%)
Krankenhausaufenthalt kardiovaskulär bedingt	8 (15.38%)	9 (16.36%)	17 (15.89%)
Krankenhausaufenthalt unklarer Ursache	2 (3.85%)	2 (3.64%)	4 (3.74%)

Tabelle 15: Krankenhausaufenthalt kardiovaskulär/nicht kardiovaskulär bedingt

Die drei häufigsten Gründe für einen nicht-kardiovaskulär bedingten Krankenhausaufenthalt waren mit 25.9% orthopädischer, mit 24.4% allgemein internistischer und mit 15.1% onkologischer Ursache. Weitere Ursachen; siehe Tab. 16.

	Männer (N=42)	Frauen (N=44)	Gesamt (N=86)
Orthopädie	9 (21.43%)	13 (29.55%)	22 (25.58%)
Allgemein internistisch	10 (23.81%)	11 (25%)	21 (24.42%)
Onkologie	7 (16.67%)	6 (13.64%)	13 (15.12%)
Infektiologie	3 (7.14%)	3 (6.82%)	6 (6.98%)
Angiologie	2 (4.76%)	3 (6.82%)	5 (5.81%)
Trauma	2 (4.76%)	2 (4.55%)	4 (4.65%)
Allgemeinchirurgie	2 (4.76%)	1 (2.27%)	3 (3.49%)
Psychiatrie	1 (2.38%)	2 (4.55%)	3 (3.49%)
Urologie	3 (7.14%)	0 (0%)	3 (3.49%)
Nephrologie	0 (0%)	2 (4.55%)	2 (2.33%)
Ophtalmologie	2 (4.76%)	0 (0%)	2 (2.33%)
Gynäkologie	0 (0%)	1 (2.27%)	1 (1.16%)
HNO	1 (2.38%)	0 (0%)	1 (1.16%)

Tabelle 16: Krankenhausaufenthalt Ursache

4. Diskussion

“Koronare Herzerkrankungen sind die derzeit weltweit führende Todesursache. Sie nehmen weiterhin zu und haben sich zu einer Pandemie entwickelt, die keine Grenzen kennt.“ Mit diesem Satz warnte die WHO bereits im Jahr 2009 vor der wachsenden Pandemie kardiovaskulärer Erkrankungen. (6) Allein in Europa sind sie für mehr als 50% der Todesfälle verantwortlich. Eine Epidemie, die allerdings durch adäquate, präventive Maßnahmen drastisch reduziert werden könnte. Die Perspektive der Graz Heart Study setzt genau hier an: neue Biomarker zu entdecken, welche eine frühzeitige Vorhersage bezüglich eines erhöhten kardiovaskulären Risikos erlauben.

Die Ursachen diverser Erkrankungen sind komplex und vielfältig. Das gilt auch für koronare Herzerkrankungen. Sie resultieren aus einem komplexen Zusammenspiel genetischer, neurohormoneller, entzündlicher und biochemischer Veränderungen. (32) Dass es einige etablierte kardiovaskuläre Hauptrisikofaktoren (z.B. Hypertonus, Hyperlipidämie, Rauchen, Diabetes Mellitus) gibt, welche für die Entwicklung von CVD verantwortlich sind, wurde im Rahmen diverser Studien gezeigt. (10, 23, 36) Allerdings erkranken auch Personen an kardiovaskulären Erkrankungen, ohne einen einzelnen dieser Risikofaktoren aufzuweisen. Bei anderen wiederum lassen sich, trotz des Vorhandenseins eines oder mehrerer Hauptrisikofaktoren, keine Anzeichen einer CHD nachweisen. (37) Daher ist die Suche nach neuen laborchemischen und biophysikalischen Biomarkern essentiell für eine effiziente Erkennung von subklinischen kardiovaskulären Veränderungen in einem frühen asymptomatischen Stadium und stellt nach wie vor eine große Herausforderung in diesem Bereich der Medizin dar. (4, 5)

Das Interesse an der Detektion neuer BM hat auch aufgrund der Tatsache, dass die Ursache von kardiovaskulären Erkrankungen bis zum heutigen Tag noch immer nicht zweifelsfrei geklärt ist, die pathophysiologischen Vorgänge jedoch immer besser verstanden werden, stark zugenommen. Zudem treibt die Einführung und Verwendung neuer Technologien, welche die Identifikation dieser molekularen Marker überhaupt erst ermöglichen, die Forschung in diesem Bereich stark voran. (14) Die Mehrzahl bisheriger Erkenntnisse liefert jedoch nur Marker,

welche schwer messbar, kostspielig und/oder für eine Hausarzt-/Hausärztinnenpraxis unzugänglich sind. Biomarker, welche im Rahmen der GHS erforscht werden, sollten allerdings günstig und minimal bzw. nicht-invasiv sowie einfach und genau messbar sein, um zukünftig eine Verbesserung der Risikovorhersage zu erzielen. (4, 14)

Derzeitige Guidelines für CVD empfehlen die Einteilung in individuelle Risikogruppen anhand eines Score-Systems (FRS, ESC-Score), welches sich aus den etablierten Hauptrisikofaktoren (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Lipidstoffwechselstörungen, Rauchen, Übergewicht, körperliche Inaktivität und ungesunder Ernährungsstil) zusammensetzt. (6) Mithilfe dieser Scores erfolgt eine grobe Einteilung in Hochrisiko-, Mittelrisiko- und Niedrigrisikogruppen, was allerdings einen Spielraum für dazwischenliegende Risikogruppen zulässt. Diese oberflächliche Risikoeinschätzung resultiert häufig in zu geringen oder übermäßigen therapeutischen Interventionsmaßnahmen. Um eine präzisere Kategorisierung der individuellen Risikogruppe zu ermöglichen, ist daher eine exakte Einteilung der PatientInnen erforderlich. (6, 38) Das Management kann durch eine genaue Zuordnung nämlich individuell an den Patienten/die Patientin und die zugrundeliegenden körperlichen Veränderungen angepasst und eine maßgeschneiderte Diagnostik sowie persönliche Therapiepläne können entwickelt werden.

Eine Vielzahl wissenschaftlicher Studien bestätigt, dass durch die Entdeckung neuer Biomarker (z.B. IGF-1, hsCRP, HbA1c, ankle brachial index, coronary artery calcium, LV-Hypertrophie, PWV>12m/s, Fibrinogen, Homozystein, LpPLA2) eine verbesserte Risikoeinschätzung für kardiovaskuläre Erkrankungen erfolgen kann. (6, 27, 38-40) Durch eine Kombination aus etablierten Hauptrisikofaktoren mit neuen Biomarkern soll die Identifizierung von gefährdeten PatientInnen erleichtert und verbessert, sowie eine genaue Einschätzung kardiovaskulärer Erkrankungen ermöglicht werden. (16)

In der heutigen Wohlstandsgesellschaft, die sich durch vermehrte Kalorienzufuhr, ungesunde Lebensweise und mangelnde Bewegung auszeichnet, treten CVD in zunehmender Häufigkeit auf. Somit stellen diese sogenannten Zivilisationskrankheiten nicht nur eine beträchtliche gesundheitliche, sondern auch

eine wirtschaftliche und soziale Belastung der heutigen Gesellschaft dar. Im fortgeschrittenen Stadium erweist sich die Therapie der kardiovaskulären Erkrankungen als schwierig und die Behandlungskosten sind hoch. (1) Eine adäquate Prävention ist daher von besonderem Interesse und dient nicht nur der Reduktion der derzeit hohen Morbidität und Mortalität sondern auch einer finanziellen Entlastung des Gesundheitssystems. Die Entwicklung einer CVD ist stark assoziiert mit dem zugrundeliegenden Lebensstil, insbesondere mit Faktoren wie Rauchen, ungesunder Ernährung, körperlicher Inaktivität und psychosozialen Stress. (6) Das Ergebnis der Potsdamer *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) - Langzeitstudie zeigt, dass Personen mit einer gesunden Lebensweise ein 80% geringeres Risiko haben, chronische Erkrankungen (CVD, Diabetes Mellitus, Tumorerkrankungen) zu entwickeln, als Personen mit gegenteiligem Lebensstil. (41) Des Weiteren betonen diverse andere Studien, dass eine Umstellung auf eine gesunde Lebensweise arteriosklerotische Veränderung sogar rückgängig machen könnte. (42, 43)

In anderen wissenschaftlichen Arbeiten wird betont, dass ein erhöhter BMI (über 25 kg/m²) für die Entstehung verschiedener Erkrankungen einschließlich CAD, Schlaganfall und Tumorerkrankungen, mitverantwortlich sein kann. Übergewicht ist also assoziiert mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und damit einer erhöhten Mortalität. Die Gesamtsterblichkeit ist am niedrigsten bei einem BMI von 20 – 24.9 kg/m². (6, 41, 44, 45)

Der durchschnittliche BMI der untersuchten Kohorte dieser Arbeit fällt bereits unter die Kategorie "leichtes Übergewicht" (Präadipositas), wobei Männer in dieser Kohorte einen etwas höheren BMI aufwiesen als Frauen.

Studien zufolge, wirken regelmäßige sportliche Aktivität und Ausdauertraining hinsichtlich dem Auftreten chronischer Erkrankungen (inklusive CVD) protektiv, reduzieren Stress und haben eine antidepressive Wirkung. (6, 41, 46). So führt regelmäßige körperliche Aktivität zu einer Reduktion der Mortalität von 20-30%. Daher empfehlen aktuelle Guidelines physische Aktivität als Präventionsmaßnahme für kardiovaskuläre Erkrankungen. (6)

Die Mehrheit der ProbandInnen bewertete ihre persönliche sportliche Aktivität auf einer Skala von 1 – 5 mit 2, also einer sehr geringen körperlichen Betätigung.

Auf die FHS und die *Interheart Study* wurde in Bezug auf klassische Risikofaktoren in der Einleitung bereits eingegangen. (10, 23) Eine ähnliche Studie zu diesem Thema, die *British Regional Heart Study* (eine prospektive klinische Studie) wurde in 24 Städten Großbritanniens Ende der 1970er Jahre durchgeführt, um klassische Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen zu determinieren und deren Interaktion zu analysieren. Im Rahmen der klinischen Untersuchungen von 7735 Männern mittleren Alters kam man zu dem Erkenntnis, dass die kardiovaskuläre Mortalität in engem Zusammenhang mit erhöhtem systolischem Blutdruck, Rauchen, Alkoholkonsum und erhöhtem Cholesterinspiegel steht. (36, 47, 48)

Die Prävalenz der konventionellen Risikofaktoren bei PatientInnen mit CHD wurde von *U. N. Khot et al.* untersucht. Hyperlipidämie, Hypertonus, Rauchen und Diabetes Mellitus erwiesen sich auch in dieser Studie als klassische Risikofaktoren. Bei PatientInnen mit bekannter CHD war bei 85% der Frauen und 81% der Männer mindestens einer der vier klassischen Risikofaktoren nachweisbar. Nur 10% bis 15% der PatientInnen mit instabiler Angina Pectoris oder nach perkutaner Koronarintervention wiesen keinen der vier Risikofaktoren auf. Frühzeitige CHD war mit Rauchen bei Männern und Rauchen und Diabetes bei Frauen assoziiert. (37)

Die Studie von *J. Stamler et al.* (1999) zeigt, dass bei einer Kohorte von Nicht-DiabetikerInnen, Nicht-RaucherInnen bzw. ProbandInnen mit günstigen Cholesterin- und Blutdruckwerten, ohne stattgefundenem MI und ohne EKG-Abweichungen, die Langzeitmortalität signifikant niedriger und die Lebensdauer wesentlich höher ist. (49)

In der Graz Heart Study sieht die Verteilung der klassischen Risikofaktoren folgendermaßen aus: 15% (Männer: 13%, Frauen: 17%) der ProbandInnen sind RaucherInnen, nahezu die Hälfte (Männer: 47%, Frauen: 38%) sind HypertonikerInnen und 46% (44% der Männer, 47% der Frauen) weisen eine Hypercholesterinämie auf. 8% der Männer und 4% der Frauen leiden an Diabetes Mellitus (gesamt: 6%).

Ob die konstante medizinische Betreuung der PatientInnen im ein-Jahres-Intervall im Rahmen der GHS einen positiven Einfluss auf die Lebensweise und damit den kardiovaskulären Zustand der ProbandInnen hat, wird sich in den kommenden

Follow-Up-Untersuchungen und Telefonvisiten herausstellen und formuliert eine interessante zukünftig Forschungsfrage.

Die Lebensqualität hängt außerdem stark mit der Entwicklung chronischer Erkrankungen zusammen und spielt eine entscheidende Rolle im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen. Einige Studien haben gezeigt, dass Depression eine koronare Herzerkrankung vorhersagt und demnach als hochrelevanter Risikofaktor der CAD zählt. (50-52) Der Zusammenhang zwischen Depressionen und kardiovaskulären Ereignissen ist häufig auf den Lebenswandel, speziell auf körperliche Inaktivität zurückzuführen. (53) Zudem wirken sich andauernde Angstzustände laut diverser Studien negativ auf das Auftreten einer CAD aus. (54) Bei bereits manifester CAD führen diese zu einem erhöhten Risiko für MI oder zum Tod. (55)

Ein Review über Arbeits-bezogene, psychosoziale Faktoren und die Entwicklung einer ischämischen Herzerkrankung weist darauf hin, dass kardiovaskuläre Erkrankungen mit beruflicher Überlastung (andauernde Belastung, Mangel an sozialem Rückhalt, hohe psychologische Anforderungen) bei Männern assoziiert sind. (56)

Bei einem Großteil der ProbandInnen der vorliegenden Arbeit wurde eine Verschlechterung des psychischen Wohlbefindens nach einem Jahr verzeichnet. Männer waren etwas stärker davon betroffen als Frauen. Der Großteil der Kohorte gab zwar im Rahmen der Telefonvisite nach einem Jahr ein gutes psychisches Wohlbefinden an, nahezu jedeR sechste ProbandIn bewertete sein psychisches Wohlbefinden jedoch mit "mittelmäßig" bis "schlecht". Eine auffallend hohe Anzahl der Personen, die im Zuge der telefonischen Befragung eine Verschlechterung des psychischen Zustandes äußerten, schilderten eine zugrundeliegende Depression oder Anzeichen eines psychosozialen Stresssyndroms aufgrund von beruflicher Überlastung.

Es scheint also ein Zusammenhang zwischen CHD und einem schlechten psychischen Zustand zu existieren. (50-55) Ob sich auch in der Graz Heart Study ein Konnex zwischen psychischem Wohlbefinden und CHD finden lässt, wird sich anhand der kommenden Follow-Up-Untersuchungen und Telefonvisiten zeigen.

Zudem wurde im Rahmen der Telefonvisite nach klassischen Beschwerden gefragt, die mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen einhergehen können. Knapp jedeR fünfte ProbandIn gab im Zuge der Telefonvisite eine Dyspnoe während körperlicher Belastung an. Nahezu 20% der ProbandInnen beschrieben eine Nykturie, 10% gaben eine körperliche Leistungsschwäche an. Das Auftreten von peripheren Ödemen, nächtlichem Husten sowie von Dyspnoe in Ruhe und im Liegen wurde bei einer etwas geringeren Anzahl verzeichnet. Insgesamt wurde jedoch eine Verbesserung der Symptome im Vergleich zum Jahr 0 erkennbar.

Knapp 2/3 der Kohorte nahmen zum Zeitpunkt der Telefonvisite regelmäßig Medikamente ein. Es konnte bei circa 9% der ProbandInnen eine Zunahme der Medikamenteneinnahme im vergangenen Jahr verzeichnet werden. Ob die Verbesserung der mit Herzinsuffizienz assoziierten Symptome rein mit der Zunahme der medikamentöser Therapie in Zusammenhang steht, kann zu diesem Zeitpunkt noch nicht gesagt werden. Jedoch wäre dies ein interessanter Ansatzpunkt für künftige Studien.

Auch wenn im untersuchten telefonischen 1-Jahres-Follow-Up noch keine schweren kardiovaskulären Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall aufgetreten sind, so hatten knapp 8% der ProbandInnen im vergangenen Jahr einen operativen Eingriff, von denen 11% kardiovaskulär bedingt waren. Bei acht ProbandInnen wurde eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, dabei wurde bei fünf PatientInnen eine beginnende koronare Herzerkrankung oder Koronarsklerose und bei zwei PatientInnen sogar eine signifikante KHK festgestellt. Bei drei ProbandInnen wurde eine diagnostische elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt, wobei bei einem Probanden eine Ablation aufgrund von atrialer Tachykardie erfolgte. Bei 13 ProbandInnen trat eine Herzrhythmusstörung auf und bei zwölf ProbandInnen eine Angina Pectoris-Symptomatik.

Laut einer erst kürzlich im *European Journal of Public Health* erschienenen Studie besuchen ÖsterreicherInnen, SpezialistInnen, Ambulanzen und Krankenhäuser in einem Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten im Vergleich zu anderen europäischen Ländern besonders häufig. Der Besuch eines Hausarztes/einer Hausärztin findet hingegen vergleichsweise relativ selten statt. 15% der

untersuchten Kohorte gaben an, einen Spezialisten/eine Spezialistin konsultiert, ohne zuvor den Hausarzt/die Hausärztin kontaktiert zu haben. Laut *Hoffmann et al.* führe dieser Umstand aber zu keinem verbesserten Gesundheitszustand der österreichischen Bevölkerung. (57)

In vorliegender Arbeit liegen die Zahlen jener PatientInnen, die einen Besuch bei einem Hausarzt/einer Hausärztin und jener die einen Kontakt zum Internisten/zur Internistin angaben, ähnlich nahe beieinander. Bei etwas mehr als einem Drittel der ProbandInnen wurde im vergangenen Jahr ein Besuch bei einem Hausarzt/einer Hausärztin verzeichnet. 22.3% suchten einen Internisten/eine Internistin auf. FachärztInnen aus anderen Gebieten wie Radiologie, Gynäkologie, Urologie sind in diese Berechnung nicht miteinbezogen. Unter Berücksichtigung aller SpezialistInnen, wären diese Werte höher. Bei 16% wurde ein Krankenhausaufenthalt im vergangenen Jahr verzeichnet.

Eine Reduktion jener Gruppe, die willkürlich SpezialistInnen, Ambulanzen oder Krankenhäuser aufsucht, ohne zuvor den Allgemeinmediziner/die Allgemeinmedizinerin zu konsultieren, würde zu einer drastischen finanziellen Entlastung des Gesundheitssystems in Österreich führen. Spezifische Untersuchungen durch SpezialistInnen einer bestimmten Fachrichtung, könnten durch die ganzheitliche Medizin des Hausarztes/der Hausärztin vermindert werden. Zudem würde man sich teure, aufwendige und belastende Untersuchungen ersparen. Die Graz Heart Study unterstützt diesen Standpunkt durch ihr Ziel der Detektion neuer BM, die es in Zukunft ermöglichen sollen, sich teure Diagnostik zu ersparen und mit einem vergleichsweise günstigen, einfach durchführbaren Verfahren, wie z.B. einem Laborwert, eine subklinische Veränderung diagnostizieren zu können.

Diese Arbeit beschäftigt sich vorrangig mit der Einführung und Validierung eines standardisierten Fragebogens zur systematischen Befragung einer Risikokohorte für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie der statistischen Auswertung und Interpretation der daraus gewonnenen Daten. Ein Fragebogen mit offenen Fragestellungen, hat sich im Rahmen dieser Arbeit als statistisch nicht auswertbar und damit als zwecklos erwiesen. Eine telefonische Befragung sollte daher stets geschlossene Fragestellungen beinhalten und quantitative Informationen liefern, um eine statistische Aussagekraft zu erzielen.

Die Telefonvisite stellt eine verhältnismäßig kostengünstige und schnelle Art der Datenerhebung im Intervall dar und führt seit ihrer Einführung in die Graz Heart Study zu einer erheblichen Erweiterung der Informationsbasis. Für den Probanden/die Probandin selbst ist diese Methode der Verlaufskontrolle ein minimaler Aufwand, der aber mit einer guten Begleitung durch medizinisches Personal verbunden ist (Vergleich siehe (58, 59)). Die Verwendung eines umfassenden, standardisierten Fragebogens sowie die einheitliche Durchführung der Telefonvisite durch konstantes Studienpersonal führen zu einem qualitativ hochwertigen Datensatz und einer repräsentativen Grundlage. Das Studienzentrum der Graz Heart Study bleibt auf diese Weise ideal mit den ProbandInnen in Kontakt und kann diese langfristig begleiten und betreuen. Eine Drop-Out-Rate kann folglich verringert werden.

Der detaillierte drei-seitige Fragebogen stellt eine breite, umfangreiche Datenerhebung dar und lässt eine wesentlich engmaschigere Kontrolle der StudienteilnehmerInnen zu, als ausschließlich klinische Visiten im zwei-Jahres-Abstand. In diesem Punkt hebt sich die Graz Heart Study deutlich von renommierten Studien wie z.B. der FHS und der *British Heart Study* ab, bei welchen zwar ein Follow-Up im zwei-Jahres-Intervall durchgeführt wurde, allerdings ohne einer zwischenzeitlichen telefonischen Befragung. (23, 36) Die *Interheart Study* basiert rein auf den Daten der Basisuntersuchung. Es wurden weder Telefonvisiten noch Follow-Up-Visiten durchgeführt. (10) Erwähnenswert ist an dieser Stelle auch die große Anzahl an StudienteilnehmerInnen der Graz Heart Study und damit die große Anzahl an Basisuntersuchungen und vorliegenden Telefonvisiten. Zwar weisen die FHS (n=5209), die BHS (n=7735) und die *Interheart* Fall-Kontroll-Studie mit 15152 Fällen und 14820 Kontrollen eine noch größere Anzahl an StudienteilnehmerInnen auf, jedoch kam es bei diesen Studien durch die fehlenden klinischen und/oder telefonischen Visiten zu einer geringeren Phänotypisierung der ProbandInnen und zu einem wesentlich geringeren Datensatz als bei der GHS. (10, 20, 36)

Für das Telefoninterview steht eine begrenzte Dauer für die Befragung zur Verfügung. Daher müssen die Fragen geschlossen gestellt bzw. klar und präzise formuliert werden, was wiederum auch die statistische Auswertung erleichtert. Die Antwortmöglichkeiten müssen vollständig oder teilweise im Voraus festgelegt

werden. Der Fragebogen muss kurz und unkompliziert sein, die Motivation des Befragten darf dabei nicht zu sehr beansprucht werden. (58)

Ein methodischer Nachteil dieser Arbeit ist sicherlich, dass die telefonische Befragung rein eine Momentaufnahme der ProbandInnen darstellt. Die Ergebnisse basieren auf subjektiven und deskriptiven Daten und nicht auf Werten die mittels standardisierter Diagnostik bzw. Verfahren objektiviert wurden. Bei der Erfragung der Skalenwerte musste beim Telefoninterview auf die visuelle Hilfestellung verzichtet werden, was zu einer etwaigen Verzerrung der Daten geführt haben könnte. Zudem basiert eine Telefonvisite im Zuge eines Telefongesprächs zweier, sich fremder Personen immer auf einer unpersönlicheren Ebene als ein Gespräch von Angesicht zu Angesicht. Dementsprechend ist eine geringe Vertrauensbasis gegeben und der ProbandInnen eventuell gehemmt, persönliche Informationen preiszugeben. Um einen direkten Vergleich der Aussagekraft von Face-to-Face-Interviews mit Telefoninterviews zu ziehen, müsste man jedoch die eine Hälfte persönlich und die andere per Telefon interviewen.

Die vorläufigen Grenzen der Arbeit liegen bei der Beobachtung der ProbandInnen in einem bisherigen Zeitraum von zwölf Monaten. Man kann also noch keine Vergleiche zwischen den Telefonvisiten untereinander ziehen oder eine Aussage über die longitudinale Entwicklung und den Verlauf des psychischen bzw. körperlichen Zustandes treffen. Diese Arbeit dient der Analyse und Überarbeitung des strukturierten Fragebogens im ersten Jahr. Die Gegenüberstellung mit nachfolgenden Telefonvisiten sowie mit Follow-Up-Untersuchungen stellt einen interessanten Ansatzpunkt für künftige Studien im Rahmen der Graz Heart Study dar.

Die Telefonvisite macht einen entscheidenden Aspekt in der Umsetzung des BioPersMed Projektes aus und liefert auch weiterhin wichtige und interessante Beiträge zur Überprüfung der individuellen Entwicklung der ProbandInnen. Weitere Telefonvisiten und deren Vergleiche untereinander sowie mit Basisuntersuchungen werden eine immer größere Anzahl an relevanten Daten bereitstellen. Diese Datenbank bildet die Basis für künftige klinisch-wissenschaftliche Forschung im Rahmen der Graz Heart Study und die

Entdeckung kardiovaskulärer Biomarker zur Früherkennung von kardiovaskulären Erkrankungen.

5. Literaturverzeichnis

1. Internes Studienprotokoll des BioPersMed Projekts, Eigentum der Kardiologie des LKH Universitätsklinikums Graz.
2. WHO Cardiovascular diseases (CVDs) 2015 [cited 2015 01.02.2015]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
3. Nationale Versorgungsleitlinie der Bundesärztekammer, Chronische KHK, Version 1.8, April 2008. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-3aufl-vers1-lang.pdf>.
4. Corrigendum to "Mean platelet volume and coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis" [Int J Cardiol. 175 (3) (2014) 433–40]. International Journal of Cardiology. 2014;177(3):1145.
5. Gerszten RE, Wang TJ. The search for new cardiovascular biomarkers. Nature. 2008;451(7181):949-52.
6. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)2012 2012-07-01 00:00:00. 1635-701 p.
7. T. A. Gaziano JMG. Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen, Harrisons Innere Medizin, Band 2.17. Auflage.
8. Statistik Austria Bevölkerungsprognosen [16.12.2014]. Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/demographische_prognose_n/bevoelkerungsprognosen/.
9. Statistik Austria Todesursachen [16.12.2014]. Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/todesursache_n_ausgewaehlte/.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937-52.
11. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. Circulation. 2010;121(4):586-613.
12. Rosenfeld ME. An overview of the evolution of the atherosclerotic plaque: from fatty streak to plaque rupture and thrombosis. Zeitschrift fur Kardiologie. 2000;89 Suppl 7:2-6.

13. Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug design, development and therapy*. 2011;5:325-80.
14. Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clinical chemistry*. 2012;58(1):72-82.
15. Fuster V, Lois F, Franco M. Early identification of atherosclerotic disease by noninvasive imaging. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(6):327-33.
16. Vasan RS. Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations. *Circulation*. 2006;113(19):2335-62.
17. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(23):1650-6.
18. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: The cardiovascular risk in young finns study. *Jama*. 2003;290(17):2277-83.
19. Erdmann E. *Klinische Kardiologie*: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2011.
20. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet*. 383(9921):999-1008.
21. Framingham Heart Study - a project of the National Heart, Lung and Blood Institute and Boston University. About the FHS [document on the internet]. Available from: <http://www.framinghamheartstudy.org/about/index.html>.
22. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. *Revista Española de Cardiología (English Version)*. 2008;61(03):299-310.
23. Yashin A, Akushevich I, Arbeev K, Akushevich L, Ukraintseva S, Kulminski A. Insights on aging and exceptional longevity from longitudinal data: novel findings from the Framingham Heart Study. *AGE*. 2006;28(4):363-74.
24. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006;113(6):791-8.
25. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW, Sempos CT, Sundstrom J, Kannel WB, et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Annals of internal medicine*. 2005;142(6):393-402.


26. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D, Pitt B. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(4s1):A6-A13.
27. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal*. 2003;24(11):987-1003.
28. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
29. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, Group CHDRP. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *Jama*. 2001;286(2):180-7.
30. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310-5.
31. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2001;69(3):89-95.
32. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(20):2148-59.
33. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the Assessment of Novel Cardiovascular Biomarkers. *Circulation*. 2007;115(8):949-52.
34. Morrow DA, Braunwald E. Future of Biomarkers in Acute Coronary Syndromes: Moving Toward a Multimarker Strategy. *Circulation*. 2003;108(3):250-2.
35. Dr. med. univ. Caterina Raffaella Colantonio. Biomarkers for Early Detection of Cardiovascular Diseases (K-Projekt, BioPersMed). Graz: Medizinische Universität Graz; 2014.
36. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Cohen NM, Wale CJ, Thomson AG. British Regional Heart Study: cardiovascular risk factors in middle-aged men in 24 towns. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 1981;283(6285):179-86.
37. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *Jama*. 2003;290(7):898-904.
38. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *Jama*. 2012;308(8):788-95.

39. Schneider HJ, Wallaschofski H, Völzke H, Markus MRP, Doerr M, Felix SB, et al. Incremental Effects of Endocrine and Metabolic Biomarkers and Abdominal Obesity on Cardiovascular Mortality Prediction. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e33084.
40. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Petersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE2010 2010-04-01 00:00:00. 883-91 p.
41. Healthy living is the best revenge: Findings from the european prospective investigation into cancer and nutrition–potsdam study. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(15):1355-62.
42. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. INTensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *Jama*. 1998;280(23):2001-7.
43. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet*. 1990;336(8708):129-33.
44. Prospective Studies C. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*. 373(9669):1083-96.
45. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *The New England journal of medicine*. 2010;363(23):2211-9.
46. Neumann NU, Frasch K. [The significance of regular physical exercise for health and well-being]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2007;132(45):2387-91.
47. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Phillips AN, Whitehead TP, Macfarlane PW. Risk factors for ischaemic heart disease: the prospective phase of the British Regional Heart Study. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1985;39(3):197-209.
48. Shaper AG, Pocock SJ. Risk factors for ischaemic heart disease in British men. *British Heart Journal*. 1987;57(1):11-6.
49. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: Findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *Jama*. 1999;282(21):2012-8.
50. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis¹. *American Journal of Preventive Medicine*. 2002;23(1):51-61.
51. Wulsin LR, Singal BM. Do Depressive Symptoms Increase the Risk for the Onset of Coronary Disease? A Systematic Quantitative Review. *Psychosomatic Medicine*. 2003;65(2):201-10.

52. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2004;66(6):802-13.
53. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, et al. DEpressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *Jama.* 2008;300(20):2379-88.
54. Frasure-Smith N, Lespérance F. DEpression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Archives of General Psychiatry.* 2008;65(1):62-71.
55. Shibeshi WA, Young-Xu Y, Blatt CM. Anxiety Worsens Prognosis in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;49(20):2021-7.
56. Eller NH, Netterstrom B, Gyntelberg F, Kristensen TS, Nielsen F, Steptoe A, et al. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiology in review.* 2009;17(2):83-97.
57. Hoffmann K, Stein KV, Maier M, Rieder A, Dörner TE. Access points to the different levels of health care and demographic predictors in a country without a gatekeeping system. Results of a cross-sectional study from Austria. *European journal of public health.* 2013;23(6):933-9.
58. J. Zentes BS. Grundbegriffe des Marketing, Marktorientiertes globales Management-Wissen. Stuttgart: Schäffer-Poeschel Verlag; 2001.
59. L. Berekoven WE, P. Ellenrieder. Marktforschung, Methodische Grundlagen und praktische Anwendung. Wiesbaden: Gabler Verlag, Betriebswirtschaftlicher Verlag.

Anhang

Version I:

	Telefon – Visite	Seite 1 von 3
K – Projekt 3.4	Pat. ID: _____	S-1
Telefonvisite am: <u> </u> / <u> </u> / 20 <u> </u> <u> </u> <u> </u> / <u> </u> <u> </u> / <u> </u> <u> </u> <u> </u>		
<input type="radio"/> durchgeführt <input type="radio"/> Patient verstorben – D-Bogen		
<p>Grüß Gott, mein Name ist ... ich rufe Sie von der Univ. Klinik Graz Kardiologie im Rahmen vom K-Projekt (BioPersMed Studie) an.</p> <p>Sie haben vor einem Jahr bei uns eine ausführliche Durchuntersuchung im Rahmen dieser Studie durchführen lassen. Damals haben Sie zugestimmt, dass wir Sie nach einem Jahr anrufen dürfen und uns nach Ihrem Wohlbefinden erkundigen.</p> <p>Würde es Ihnen passen, wenn wir dieses Telefongespräch jetzt führen? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Es wird etwa zehn Minuten dauern, oder wäre Ihnen ein anderer Termin lieber?</p> <p>Vielen Dank, dass Sie dem jetzigen Telefoninterview zugestimmt haben. Ich werde Ihnen jetzt ein paar Fragen zu Ihrem körperlichen und psychischen Wohlbefinden stellen und bitte Sie, mir diese möglichst genau zu beantworten. Sie können sicher sein, dass all Ihre Angaben vertraulich behandelt werden.</p> <p>Der erste Teil meiner Fragen beschäftigt sich mit Ihrem derzeitigen familiären und sozialen Umfeld. Bitte erzählen Sie vor allem, wenn sich gegenüber dem vergangenen Jahr etwas verändert hat.</p> <p>•Wie leben Sie? <input type="radio"/> Partnerschaft/ Ehe <input type="radio"/> Alleinstehend <input type="radio"/> Selbstversorgend <input type="radio"/> Pflegeeinrichtung</p> <p>•Sind Sie <input type="radio"/> Berufstätig <input type="radio"/> Berufsunfähig <input type="radio"/> Berentet/Pensioniert?</p> <p>Kommentar: _____</p>		
<p>Ich stelle Ihnen nun ein paar wichtige Fragen zu den kardiovaskulären Risikofaktoren. Bitte geben Sie vor allem an, wenn sich im Vergleich zur Untersuchung vor einem Jahr etwas geändert hat.</p> <p>•Rauchen Sie? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: wie viele Zigaretten pro Tag? _____)</p> <p>•Wie ist Ihr Körpergewicht? _____</p> <p>•Wie ist Ihre Körpergröße? _____</p> <p>•Sind Sie körperlich aktiv oder treiben Sie Sport? Wenn ja, bitte schätzen Sie das Ausmaß Ihrer körperlichen Aktivität auf einer Skala von 1-5 ein, wobei 1 keine und 5 sehr intensive tägliche sportliche Aktivität bedeutet. <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5</p> <p>Leiden Sie unter folgenden typischen Herz-Kreislauf-Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bluthochdruck <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja, wie war Ihr letzter Blutdruck _____)• Diabetes? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja, wie war Ihr letzter HbA1c _____)• Blutfettwertstörung? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <p>Familienanamnese:</p> <p>•Gab es in Ihrem unmittelbaren familiären Umfeld Herz-Kreislauf-Ereignisse im letzten Jahr? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja, welche? _____)</p> <p>Ich möchte Ihnen nun ein paar Fragen zu der aktuellen Behandlung stellen. Insbesondere interessiert uns, ob es im vergangenen Jahr Änderungen in der Behandlung gegeben hat.</p> <p>•Welche Medikamente nehmen Sie derzeit ein und in welcher Dosierung? _____ _____</p>		

K – Projekt 3.4

Pat. ID: _____

S-2

- Ist nach Ihrer Erinnerung im letzten Jahr eine Medikamentenänderung erfolgt?
 ja nein (wenn ja, welche? _____)
- Wurde bei Ihnen im Laufe des letzten Jahres ein operativer Eingriff durchgeführt? Zum Beispiel am Herzen?
 ja nein (wenn ja, welcher? _____)
- Wurde bei Ihnen im letzten Jahr ein Schrittmacher, Defibrillator oder ähnliches eingesetzt?
 ja nein (wenn ja, was? _____)
- Wurde bei Ihnen im letzten Jahr eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt?
 ja nein

Wir kommen nun zu einem ganz wichtigen Teil der Befragung. Es geht darum, ob Ihnen im vergangenen Jahr irgendwelche zusätzlichen Beschwerden, Erkrankungen oder Ereignisse aufgefallen sind. Hierzu zählen insbesondere:

- Herzinfarkt ja nein
- Schlaganfall ja nein
- Schaufensterkrankheit ja nein
- Herzrhythmusstörungen ja nein
- Angina Pectoris Symptomatik, Schmerzen oder Druck auf der Brust ja nein
- Gibt es anderweitige Erkrankungen, die nicht mit dem Herz-Kreislaufsystem zusammenhängen, die während des vergangenen Jahres aufgetreten sind? Zum Beispiel Schilddrüsenerkrankungen oder Magengeschwür?
 ja nein (wenn ja, welche? _____)

Für uns ist es wichtig, zu wissen, wie es Ihnen aktuell geht.

•Auf einer Skala von 1-5 (wobei 1 schlecht und 5 hervorragend ist) wie würden Sie derzeit Ihr körperliches Wohlbefinden beschreiben?

- 1 (schlecht) 2 (eher schlecht) 3 (mittelmäßig) 4 (gut) 5 (sehr gut)

•Auf einer Skala von 1-5 (wobei 1 schlecht und 5 hervorragend ist) wie würden Sie derzeit Ihr psychisches Wohlbefinden beschreiben?

- 1 (schlecht) 2 (eher schlecht) 3 (mittelmäßig) 4 (gut) 5 (sehr gut)

Kommentar:

K – Projekt 3.4	Pat. ID: _____	S-3
<p>Wir kommen nun langsam zum Schluss unseres Gespräches. Wir würden gerne von Ihnen wissen ob Ihnen im Laufe des letzten Jahres typische Zeichen und Beschwerden aufgefallen sind, die mit Herz-Kreislaufferkrankungen einhergehen können.</p> <p>Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Kurzatmigkei bei Belastung <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer) •Kurzatmigkei schon in Ruhe <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer) •Kurzatmigkei im Liegen <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer) •Wassereinlagerungen im Bereich der Beine <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer) •Nächtlicher Husten <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer) •Körperliche Leistungsschwäche <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer) •Nächtlicher Harndrang <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: wie oft? ____ x pro Nacht) 		
<p>Zuletzt kommen wir zum wichtigsten Teil der Fragen. Diese erlauben uns, noch genauer einzuschätzen, ob Ihre gesundheitliche Situation stabil ist. Es handelt sich darum, wie häufig Sie im vergangenen Jahr geplanten oder nicht geplanten Kontakt zu Ärzten hatten.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Kontakt zum Hausarzt? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: <input type="radio"/> geplant, <input type="radio"/> ungeplant, Anzahl _____, Name des HA: _____) •Kontakt zum Internisten? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: <input type="radio"/> geplant, <input type="radio"/> ungeplant, Anzahl _____, Name des Internisten: _____) •Aufnahme in einer Notaufnahme oder einer Notfallambulanz wegen eines akuten Ereignisses? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: Datum: _____ Ort: _____ Grund: _____) •Krankenhausaufenthalte? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: <input type="radio"/> kardiovaskulär bedingt, <input type="radio"/> nicht kardiovaskulär bedingt Datum(Von/Bis): _____ Ort: _____ Grund: _____) 		
<p>Damit sind wir jetzt am Ende unseres Gespräches. Ich möchte mich bei Ihnen schon einmal sehr herzlich für die Beantwortung der Fragen bedanken. Gibt es noch etwas was für uns für die Einschätzung Ihres Gesundheitszustandes von Bedeutung sein könnte, und was wir bisher nicht besprochen haben? Dann würde ich Sie bitten, mir dies jetzt mitzuteilen.</p> <p>Ich bedanke mich nocheinmal sehr herzlich bei Ihnen. Wir würden Sie in etwa einem Jahr zu einer erneuten Untersuchung zu uns auf die Klinik einladen.</p> <p>Termin, Follow Up: _____</p> <p>CRF-Inhalt von/m Prüfer/in bestätigt am: _____</p> <p style="text-align: right;">__/__/20__ T T M M J J J J</p> <p>Name (in Druckbuchstaben) Unterschrift: _____</p>		
<p><i>Kommentar zur Durchführung der Telefonvisite:</i></p> <p>_____</p>		

K – Projekt 3.4	Pat. ID: _____	S-2																																												
<p>Klassifikation NYHA und CCS – Klasse:</p> <p>CCS-Klasse (derzeit) <input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV</p> <p>NYHA-Klasse (derzeit) <input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV</p> <p>Anamnestiche Angaben</p> <p>In den <u>letzten 12 Monaten</u> fanden <u>wegen Herzinsuffizienz</u> statt:</p> <p>Kontakte zur/m Hausärztin/arzt (Anzahl): _____</p> <p>Kontakte zur/m Kardiologin/en (Anzahl): _____</p> <p>Krankenhausaufenthalte (Anzahl): _____</p> <p>Stationäre Reha-/ Kuraufenthalte (Anzahl): _____</p> <p>Weitere anamnestiche Angaben aus den <u>letzten 12 Monaten</u>:</p> <p>Kontakte zur/m Hausärztin/arzt aus anderen Ursachen: _____</p> <p>Kontakte zu anderen FachärztInnen aus anderen Ursachen: _____</p> <p>Krankenhausaufenthalte aus anderen Ursachen: _____</p> <p>Anzahl der Tage im Krankenhaus insgesamt: _____</p>																																														
<p>Kardiovaskuläre Interventionen seit der letzten Studien-Visite</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">falls ja:</th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Datum des letzten Ereignisses (Monat/Jahr)</th> <th style="width: 20%;"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Koronare Revaskularisation (PTCA / Stent / andere PCI)</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td></td> <td style="text-align: center;">__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Periphere Revaskularisation (PTA Nierenarterie, Carotiden, Extremitätengefäße, Aortenstent)</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td></td> <td style="text-align: center;">__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Bypass-OP</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td></td> <td style="text-align: center;">__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Sonstige Gefäß-Operation (Thrombendarterektomie Carotiden, Bypass-OP bei PAVK, Resektion eines Aortenaneurysmas, u.a.)</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td></td> <td style="text-align: center;">__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Herzklappen-OP</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td></td> <td style="text-align: center;">__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Schrittmacher</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td></td> <td style="text-align: center;">__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Implantierter Defibrillator</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td></td> <td style="text-align: center;">__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Assist-Devices</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td></td> <td style="text-align: center;">__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Herztransplantation</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td></td> <td style="text-align: center;">__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Reanimation / Defibrillation</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</td> <td></td> <td style="text-align: center;">__ / 20 __</td> </tr> </tbody> </table> <p>falls ICD-Träger (egal, wann implantiert):</p> <p>adäquate Entladung <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt</p>				falls ja:	Datum des letzten Ereignisses (Monat/Jahr)		Koronare Revaskularisation (PTCA / Stent / andere PCI)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __	Periphere Revaskularisation (PTA Nierenarterie, Carotiden, Extremitätengefäße, Aortenstent)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __	Bypass-OP	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __	Sonstige Gefäß-Operation (Thrombendarterektomie Carotiden, Bypass-OP bei PAVK, Resektion eines Aortenaneurysmas, u.a.)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __	Herzklappen-OP	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __	Schrittmacher	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __	Implantierter Defibrillator	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __	Assist-Devices	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __	Herztransplantation	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __	Reanimation / Defibrillation	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __
	falls ja:	Datum des letzten Ereignisses (Monat/Jahr)																																												
Koronare Revaskularisation (PTCA / Stent / andere PCI)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __																																											
Periphere Revaskularisation (PTA Nierenarterie, Carotiden, Extremitätengefäße, Aortenstent)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __																																											
Bypass-OP	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __																																											
Sonstige Gefäß-Operation (Thrombendarterektomie Carotiden, Bypass-OP bei PAVK, Resektion eines Aortenaneurysmas, u.a.)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __																																											
Herzklappen-OP	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __																																											
Schrittmacher	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __																																											
Implantierter Defibrillator	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __																																											
Assist-Devices	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __																																											
Herztransplantation	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __																																											
Reanimation / Defibrillation	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		__ / 20 __																																											

K – Projekt 3.4

Pat. ID: _____

S-3

Allgemeines Wohlbefinden:

Psychisches Wohlbefinden:

Kommentar:

**CRF-Inhalt
von/m Prüfer/in bestätigt am:**

Name (in Druckbuchstaben)

Unterschrift:

__/__/20__
T T M M J J J J