

Diplomarbeit

**Abschätzbarkeit der Lebensqualität von Patient*innen mit
chronischer Herzinsuffizienz durch körperliche
Leistungsfähigkeit und herkömmliche diagnostische Parameter**

Fall-Kontroll-Studie der BioPersMed-Kohorte und RoC-HF-Kohorte der
Medizinischen Universität Graz

eingereicht von

Stefan Winter

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am/ an der

Universitätsklinikum für Innere Medizin

Klinischen Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Univ. FA Priv.-Doz. DDr. Nicolas Verheyen

und

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dirk von Lewinski

Graz, 04.11.2023

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 04.11.2023

Stefan Winter eh.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich im Laufe des Studiums und beim Verfassen dieser Arbeit begleitet, unterstützt und bestärkt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Diplomarbeitsbetreuer Priv.-Doz. DDr. Nicolas Verheyen, der mir von der Themenfindung bis zur Fertigstellung mit Rat, Geduld und Expertise zur Seite stand. Ich bin besonders dafür dankbar, dass ich die Daten meiner Arbeit bei der DGK Jahrestagung 2023 in Mannheim und beim ESC Kongress 2023 in Amsterdam präsentieren durfte.

Zudem will ich mich bei Katharina Eberhard BA MA. für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Datenzusammenführung der Kohorten bedanken.

Großer Dank gilt meiner Familie, die mir ein unbeschwertes Studium ermöglicht hat, immer für mich da war und mich in allen Belangen unterstützt hat.

Zu guter Letzt will ich mich bei meiner Freundin Johanna und all meinen Freund*innen und Studienkolleg*innen für die Hilfe, das Verständnis, die aufmunternden Worte und die vielen schönen und lustigen Stunden meines Studiums bedanken.

Zusammenfassung

Hintergrund

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit sich die Lebensqualität von herzinsuffizienten Patient*innen von der von gesunden unterscheidet. Zudem versuchte man festzustellen, ob die herkömmlichen Herzinsuffizienzparameter LVEF und NT-proBNP oder die körperliche Leistungsfähigkeit gute Prädiktoren der psychischen und physischen Lebensqualität bei Kranken und Gesunden sind.

Methoden

Es handelt sich um eine Querschnittsanalyse, die in zwei Kohorten der Medizinischen Universität Graz mit einem Fall-Kontroll-Design durchgeführt wurde. Die Fallkohorte (RoC-HF, n=205) umfasste Herzinsuffizienzpatient*innen mit einer aktuellen LVEF <50%, während die Kontrollkohorte (BioPersMed, n=1022) offensichtlich gesunde Personen mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor umfasste. Es wurden Laborparameter, transthorakale Echokardiographieparameter, körperliche Leistungsfähigkeit (Biopersmed: 6-Minuten-Gehstrecke [6MWD]; RoC-HF: 4-Meter-Gehgeschwindigkeit [4MGS]) und SF-36-Gesundheitserhebungsparameter als wichtigste Messwerte dieser Arbeit erhoben.

Ergebnisse

Fälle und Kontrollen wurden nach Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index gematcht, so dass sich zwei Kohorten von jeweils 188 Personen ergaben. Die Fälle wiesen bei allen acht Lebensqualitätsaspekten des SF-36 niedrigere Werte auf als die Kontrollen. Sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollkohorte waren LVEF und NT-proBNP nicht oder nur geringfügig mit den SF-36-Skalen assoziiert.

In der kranken Kohorte korrelierte die körperliche Leistungsfähigkeit signifikant mit sieben von acht SF-36-Subskalen und der körperlichen (PCS) und psychischen Summenskala (MCS). In der gesunden Kohorte fanden sich signifikante Korrelationen zu drei Subskalen und der PCS. Multivariate lineare Regressionsanalysen mit Adjustierung für Alter, Geschlecht, eGFR, LVEF, NT-proBNP und TAPSE wurden in beiden Kohorten separat durchgeführt. Bei den Fällen war nur 4MGS signifikant mit MCS (adjustiertes Beta 0.249, P=0.005) und PCS (adj. Beta= 0.298, p<0.001) assoziiert. Bei den Kontrollen war die 6MWD signifikant mit PCS (adj. beta= 0.280, p<0.001), aber nicht mit MCS (p=0.859) assoziiert.

Schlussfolgerung

Diese Arbeit zeigt, dass herkömmliche Herzinsuffizienzparameter die Lebensqualität bei

kranken und gesunden Menschen schlecht abbilden können. Körperliche Leistungsfähigkeit, die durch Gehgeschwindigkeitstests erhoben wurde, war v.a. in der herzinsuffizienten Kohorte ein guter Prädiktor für die Lebensqualität. In Anbetracht der zunehmenden Bedeutung der Lebensqualität als patientenorientiertes Ziel bei Herzinsuffizienz sollte die Bewertung und Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit als wesentlicher Aspekt der Behandlung angesehen werden. Gehtests könnten in der Zukunft eine wichtige Rolle bei routinemäßigen Verlaufskontrollen bei Herzinsuffizienten spielen und als schnelle, kostengünstige Tests einfach und flächendeckend durchgeführt werden.

Abstract

Background

Chronic heart failure impacts quality of life, yet the underlying connections remain unclear. This study explores quality of life disparities between heart failure patients and healthy individuals. It also investigates whether conventional heart failure parameters (LVEF and NT-proBNP) or walking speed tests are superior predictors for mental and physical quality of life in both groups.

Methods

A cross-sectional analysis with a case-control design was conducted using two cohorts: RoC-HF (n=205) and BioPersMed (n=1022) from the Medical University of Graz. The case cohort comprised heart failure patients with LVEF <50%, while the control cohort included apparently healthy individuals with at least one cardiovascular risk factor.

Parameters, such as echocardiography, laboratory tests, physical performance (Biopersmed: 6MWD; RoC-HF: 4MGS), and SF-36 health survey, were measured.

Bivariate and multivariate analyses explored associations between quality of life, LVEF, NT-proBNP, and physical capacity.

Results

Cases and controls were age, sex, and BMI matched, resulting in cohorts of 188 individuals each. Median NT-proBNP and LVEF were 965 (325-2183) pg/ml and 37 (30-44)% in cases and 72 (33-118) pg/ml and 64 (60-68)% in controls. Cases exhibited lower SF-36 scores in all eight dimensions. Conventional heart failure measures showed minimal to no associations with SF-36 scales.

In the heart failure cohort, physical capacity correlated significantly with seven out of eight SF-36 subscales and PCS/MCS. In the healthy cohort, significant correlations were found with three subscales and PCS. Multivariate regression analyses in both cohorts showed 4MGS significantly associated with MCS (beta 0.249, P=0.005) and PCS (beta=0.298, p<0.001) in cases, while LVEF, NT-proBNP, and TAPSE had no significant associations. In controls, 6MWD was significantly associated with PCS (beta=0.280, p<0.001) but not with MCS (p=0.859).

Conclusion

This study shows, that conventional heart failure parameters poorly predict quality of life. Physical performance, assessed through walking speed tests, emerged as a meaningful predictor of quality of life in heart failure. Recognizing the growing relevance of quality of life in heart failure care, evaluating and enhancing physical performance should be an

important component of heart failure management. Walking tests could play a vital role in routine heart failure check-ups due to their rapid, cost-effective, and widespread applicability.

Inhaltsverzeichnis

<i>Danksagungen</i>	<i>i</i>
<i>Zusammenfassung</i>	<i>ii</i>
<i>Abstract</i>	<i>iv</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>vi</i>
<i>Abkürzungen und deren Erklärung</i>	<i>viii</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>x</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>xi</i>
1 Einleitung	1
1.1 Chronische Herzinsuffizienz	1
1.1.1 Definition/ Einteilungen	1
1.1.2 Ätiologie, Pathophysiologie	2
1.1.3 Symptomatik und Diagnostik	4
1.2 Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz	8
1.2.1 Definition	8
1.2.2 Lebensqualität als Endpunkt von Studien	8
1.2.3 Veränderung und Zusammenhänge der Lebensqualität bei Herzinsuffizienz.....	10
1.3 Körperliche Funktionseinschränkung bei chronischer Herzinsuffizienz	12
1.3.1 Messung von körperlicher Leistungsfähigkeit	12
1.3.2 Körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität.....	14
1.4 Hypothesen und Ziele	15
2 Material und Methoden	16
2.1 BioPersMed Kohorte	16
2.1.1 Studiendesign	16
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
2.1.3 Untersuchungen/ erhobene Daten	17
2.2 RoC-HF-Kohorte	18
2.2.1 Studiendesign	18
2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
2.2.3 Untersuchungen/ erhobene Daten	19
2.3 SF-36-Fragebogen	19
2.3.1 Aufbau.....	19
2.3.2 Durchführung und Auswertung.....	20
2.3.3 Subskalen	20
2.3.4 Summenskalen	21
2.4 Transthorakale Echokardiografie (TTE)	21
2.5 N-Terminales- pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)	22
2.6 4-Meter Gehgeschwindigkeitstest	22
2.7 6-Minuten Gehstest	22
2.8 Statistik	23
3 Ergebnisse – Resultate	25

3.1	Deskriptive Statistik	25
3.1.1	Beschreibung der Kohorten.....	25
3.1.2	Ergebnisse des SF-36-Fragebogens.....	27
3.1.3	Körperliche Leistungsfähigkeit.....	29
3.2	Bivariate Korrelationen	30
3.2.1	Korrelationen zwischen SF-36-Skalen und NT-proBNP oder LVEF.....	30
3.2.2	Korrelationen zwischen SF-36-Skalen und körperlicher Leistungsfähigkeit.....	32
3.3	Multivariate lineare Regressionsanalyse der Summenskalen des SF-36	35
4	Diskussion	36
4.1	Zusammenfassung	36
4.1.1	Vergleich der Kohorten.....	36
4.1.2	Prädiktoren der Lebensqualität.....	38
4.2	Limitationen	42
4.3	Schlussfolgerungen	43
	Literaturverzeichnis	44
	Anhang	50

Abkürzungen und deren Erklärung

LVEF	linksventrikulären Ejektionsfraktion
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
HFmrEF	heart failure with mildly reduced ejection fraction
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
HZV	Herzzeitvolumen
NYHA	New York Heart Association
KHK	Koronare Herzkrankheit
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ANP	Atrial Natriuretic Peptide
BNP	Brain Natriuretic Peptide
NT-proBNP	N-Terminales-pro Brain Natriuretic Peptide
TTE	Transthorakalen Echokardiografie
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
SPECT	single photon emission computed tomography
WHO	World Health Organization
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
VO ₂ max	maximale Sauerstoffkapazität
peakVO ₂	höchste gemessene Sauerstoffkapazität
BioPersMed	Biomarkers of Personalised Medicine
RoC-HF	Role of Comorbidities in Chronic Heart Failure
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
BMI	Body Mass Index
SF-36	Shortform-36-Fragebogen
PF	Körperliche Funktionsfähigkeit
RP	Körperliche Rollenfunktion
BP	Körperliche Schmerzen
GH	Allgemeine Gesundheit
VT	Vitalität
SF	Soziale Funktionsfähigkeit
RE	Emotionale Rollenfunktion

MH	Psychisches Wohlbefinden
PCS	Körperliche Summenskala
MCS	Psychische Summenskala
4MGS	4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest
6MWT	6-Minuten Gehstest
ρ	Korrelationskoeffizient
p	Signifikanz
KL	Körperliche Leistungsfähigkeit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenfassung der im BioPersMed-Projekt durchgeführten Untersuchungen (Phenotyping/ Biobanking)(72).....	17
Abbildung 2: Boxplot der linksventrikulären Ejektionsfraktion beider Kohorten.	25
Abbildung 3: Histogramm der NT-proBNP-Konzentrationen in der RoC-HF-Kohorte.....	26
Abbildung 4: Boxplot der TAPSE beider Kohorten.....	27
Abbildung 5: Boxplot der eGFR beider Kohorten.	27
Abbildung 6: Mittelwerte der SF-36-Subskalen beider Kohorten: Körperliche Funktionsfähigkeit (PF), Körperliche Rollenfunktion (RP), Körperliche Schmerzen (BP), Allgemeine Gesundheit (GH), Vitalität (VT), Soziale Funktionsfähigkeit (SF), Emotionale Rollenfunktion (RE), Psychisches Wohlbefinden (MH).....	28
Abbildung 7: Boxplots der Körperlichen und Psychischen Summenskalen beider Kohorten.	29
Abbildung 8: Histogramme der 6-Minuten-Gehtest-Strecke der BioPersMed-Kohorte und der 4-Meter-Gehgeschwindigkeit der RoC-HF-Kohorte.....	29
Abbildung 9: Streudiagramme der Körperlichen Summenskala (oben) und Psychischen Summenskala (unten) des SF-36 zum log(NT-proBNP)-Wert beider Kohorten.	31
Abbildung 10: Streudiagramme der Körperlichen Summenskala (links) und Psychischen Summenskala (rechts) des SF-36 zur LVEF beider Kohorten.	31
Abbildung 11: Streudiagramme der Körperlichen Summenskala (links) und Psychischen Summenskala (rechts) des SF-36 zur 6-Minuten-Gehtest-Strecke der BioPersMed-Kohorte und 4-Meter-Gehgeschwindigkeit der RoC-HF-Kohorte.....	33
Abbildung 12: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Körperlichen Summenskala des SF-36.....	34
Abbildung 13: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Psychischen Summenskala des SF-36.....	34
Abbildung 14: SF-36-Fragebogen der BioPersMed-Studie (Seite 1).....	50
Abbildung 15: SF-36-Fragebogen der BioPersMed-Studie (Seite 2).....	51
Abbildung 16: SF-36-Fragebogen der BioPersMed-Studie (Seite 3).....	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation (3, 5)	2
Tabelle 2: Typische Symptome und Zeichen bei Herzinsuffizienz (in Anlehnung an (3))... 5	5
Tabelle 3: Itemanzahl und Inhalt der 8 Subskalen des SF-36 (in Anlehnung an (25))	21
Tabelle 4: Beschreibung der Kohorten, (Mittelwert \pm Standardabweichung). *Anzahl der Proband*innen, bei denen jene Daten zur Verfügung standen.....	25
Tabelle 5: Ergebnisse des SF-36 beider Kohorten (Mittelwert \pm Standardabweichung). ...	28
Tabelle 6: Spearman-Rangkorrelationen zwischen log (NT-proBNP) und SF-36-Skalen und zwischen LVEF und SF-36-Skalen für beide Kohorten.....	30
Tabelle 7: Spearman-Rangkorrelationen zwischen 6-Minuten-Gehtest und SF-36-Skalen aus der BioPersMed-Kohorte und zwischen 4-Meter-Gehgeschwindigkeit und SF-36-Skalen der RoC-HF-Kohorte.	32
Tabelle 8: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalysen mit PCS und MCS als abhängige Variablen in beiden Kohorten.	35

t

1 Einleitung

1.1 Chronische Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition/ Einteilungen

Herzinsuffizienz ist ein multifaktorielles klinisches Syndrom, bei dem es durch strukturelle oder funktionelle Schwäche des Herzens in Ruhe und/ oder bei Belastung zur Minderperfusion der Körperperipherie kommt. Durch die Leistungsminderung des Herzens, meist bei vermindertem Herzzeitvolumen und/ oder Erhöhung der intrakardialen Drücke, kann der metabolische Bedarf der meisten Organsysteme des Körpers schlecht oder gar nicht gedeckt werden. Zu den klinischen Symptomen zählen Atemnot, Knöchelödeme und Müdigkeit, die oft von erhöhtem Jugularvenendruck, auskultatorischen Rasselgeräuschen und peripheren Ödemen begleitet werden. (1-3)

Es gibt mehrere Möglichkeiten, die Herzinsuffizienz einzuteilen: (1, 3-5)

- Nach den hauptsächlich betroffenen Herzkammern: Linksherz-, Rechtsherz-, Globalinsuffizienz.
- Nach Pathomechanismus/ Auswurf- oder Füllungsfunktionsstörung: systolische und diastolische Herzinsuffizienz.
- Nach der Leistungsfähigkeit: kompensierte (Beschwerden nur unter stärkeren Belastung) und dekompenzierter (Beschwerden auch in Ruhe) Herzinsuffizienz.
- Nach dem zeitlichen Verlauf der Symptomatik: akute und chronische Herzinsuffizienz. Eine akute Herzinsuffizienz entwickelte sich innerhalb von Minuten bis Stunden, ist potentiell lebensbedrohlich und bedarf meist einer stationären Aufnahme. Sie entsteht häufiger als Aggravation einer chronischen Herzinsuffizienz, als de novo. Die chronische Herzinsuffizienz entwickelt sich meist progredient über Monate und Jahre, da es sich bei ihrer Ätiologie größtenteils um einen irreversible Schädigung der Herzfunktion handelt.
- Nach der Pumpleistung bzw. der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Vorausgesetzt, es liegen typische Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz vor, zählt man laut aktuellen ESC Guidelines (3) Patient*innen mit:
 - $LVEF \leq 40\%$ zu HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction
 - $LVEF = 41-49\%$ zu HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction
 - $LVEF \geq 50\%$ zu HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction

- Nach dem Herzzeitvolumen (HZV): Low Output-Failure (vermindertes HZV) und High-Output-Failure (normales bis erhöhtes HZV; nach ESC Guidelines keine Herzinsuffizienz).
- Nach dem klinischen Schweregrad durch die New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation (siehe Tabelle 1).

NYHA-Klasse	Beschreibung
Klasse I	Keine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Normale körperliche Belastung führt nicht zu Atemnot, Fatigue oder Palpitationen
Klasse II	Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Keine Symptomatik in Ruhe, aber schwere körperliche Belastung führt zu Atemnot, Fatigue oder Palpitationen
Klasse III	Starke Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Keine Symptomatik in Ruhe, aber leichte körperliche Belastung führt zu Atemnot, Fatigue oder Palpitationen
Klasse IV	Nicht fähig, jegliche körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuüben. Symptome sind in Ruhe möglich. Falls körperliche Belastung ausgeführt wird, nehmen die Beschwerden zu.

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation (3, 5)

1.1.2 Ätiologie, Pathophysiologie

Die Ätiologie und Pathogenese der Herzinsuffizienz kann individuell sehr unterschiedlich sein, da die Genese meist multifaktoriell ist. Die symptomatische Herzinsuffizienz hat laut der *Global Burden of Disease Study 2010* (6) 17 primäre Auslöser, wobei die vier Grunderkrankungen Koronare Herzkrankheit (KHK), Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Hypertensive Herzkrankheit und rheumatische Herzkrankheit über zwei Drittel (68.7%) der globalen Fälle begründen. In Industrieländern ist die Herzinsuffizienz überproportional häufiger auf die KHK und COPD zurückzuführen, in Entwicklungsländern häufiger auf hypertensive und rheumatische Herzkrankheit, Kardiomyopathie und Myokarditis. (6)

Eine Methode, wie man die Gründe und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz einteilen kann, ist nach der Art der Beeinträchtigung der Herzfunktion.

Die erste Gruppe entspricht der systolischen Ventrikelfunktionsstörung. Einerseits kann es bei KHK, Kardiomyopathien und Myokarditis zum primären Verlust der Myokard- und

Pumpfunktion kommen, andererseits kann bei chronischer Volumenbelastung des Herzens, wie bei Klappenvitien, arterieller Hypertonie und pulmonalem Hochdruck die Kontraktionsfähigkeit des Herzens beeinträchtigt sein. Bei verminderter Kontraktilität bzw. Inotropie der Ventrikel, nimmt der Auswurf, das Schlagvolumen und folglich auch das maximal erreichbare Herzzeitvolumen ab. Es kommt zum „Vorwärtsversagen“ des Herzens und die Peripherie kann nicht mehr suffizient mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden. Um ähnliche Schlagvolumina wie bei Herzgesunden zu fördern, benötigt das Herz von Patient*innen mit Herzinsuffizienz einen höheren linksventrikulären enddiastolischen Druck, was bei chronischen Bestehen zur exzentrischen Myokardhypertrophie führt. (4)

Zur zweiten Gruppe zählt man alle diastolischen Ventrikelfunktionsstörungen bzw. Füllungsstörungen. Die Ätiologie dieser ist häufig die Myokardhypertrophie bei chronisch arterieller Hypertonie. Auch bei restriktiver Perikarditis, Herzbeutel tamponade oder restriktiver Kardiomyopathie ist die Ventrikelfüllung meist reduziert. Durch Störung der frühdiastolischen Relaxation, asynchroner Vorhofkontraktion und/ oder erhöhter passiver Steifheit des Ventrikels, werden die Kammern zu langsam oder ungenügend gefüllt. Dies führt dabei meist zum „Rückwärtsversagen“ und Rückstau des Blutes in das venöse Gefäßsystem. (1, 4)

Die letzte Gruppe bilden die Herzrhythmusstörungen, bei denen es bei Bradyarrhythmien zu einem frequenzbedingten verminderten kardialen Auswurf kommt und bei Tachyarrhythmien zu frequenzbedingten diastolischen Füllungsstörungen. (4) Bei den meisten Patient*innen lässt sich aber keine eindeutige Ätiologie feststellen, weil die Herzinsuffizienz häufig multifaktoriell bedingt ist und sich Funktionsstörungen im Krankheitsverlauf noch verändern oder neu auftreten können. (1)

Bei Personen mit Herzinsuffizienz versucht der Körper die eingeschränkte Auswurfleistung und Minderversorgung der Peripherie durch neuroendokrine und strukturelle Mechanismen zu kompensieren. Durch diese kann vorübergehend eine ausreichende Pumpfunktion gewährleistet werden, langfristig führen sie aber wiederum zur Schädigung des Myokards und Progression der Herzinsuffizienz.

Bei der neurohumoralen Aktivierung kommt es einerseits durch Sympathikusaktivierung und Katecholaminausschüttung zu Steigerung der Herzfrequenz und Inotropie, langfristig aber zur Downregulation der Beta-Rezeptoren am Herzen, Erhöhung des peripheren Widerstands, Myokardhypertrophie und Steigerung des kardialen Sauerstoffbedarfs bei

verminderter Koronarperfusion.

Andererseits wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) aktiviert. Angiotensin II erhöht durch Vasokonstriktion die Nachlast, Aldosteron durch Natrium- und Wasserretention die Vorlast. Bei chronisch gesteigerter Nachlast und Vorlast nimmt das Schlagvolumen ab, das Myokard hypertrophiert und Fibroblasten proliferieren im Gewebe.

Einen weiteren Teil der neuroendokrinen Reaktion stellen die natriuretischen Peptide ANP (atrial natriuretic peptide) und BNP (brain natriuretic peptide) dar. Sie wirken durch Vasodilatation und natriuretisch-diuretische Wirkung dem aktivierten Sympathikus und RAAS entgegen, verlieren aber mit zunehmender Herzinsuffizienz ihre geringe Wirksamkeit. Allerdings sind sie bei der Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz von Nutzen.

Diese neurohumoralen Kompensationsmechanismen verschlechtern auf lange Sicht den Verlauf der Herzinsuffizienz und greifen tief in die hämodynamische Kreisläufe ein. Allerdings bieten sie therapeutische Ansatzpunkte. (1, 4)

1.1.3 Symptomatik und Diagnostik

Laut den ESC Guidelines für Herzinsuffizienz 2021 benötigt man zur Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz das Vorhandensein von Symptomen und/ oder Zeichen von Herzinsuffizienz und einen objektiven Beweis einer kardialen Dysfunktion. In der folgende Tabelle 2 sind typische Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz angeführt. Die Klinik alleine reicht für die Diagnose der Herzinsuffizienz nicht aus, da sie individuell stark variieren kann und kaum ein Symptom hohe Spezifität und Sensitivität aufweist. Atemnot scheint das sensitivste Symptom zu sein, aber mit einer schwachen Spezifität. Andere Zeichen, wie u.a. Orthopnoe, Ödeme, erhöhter jugularvenöser Druck und zusätzliche Herzgeräusche sind spezifischer aber weniger sensitiv. (7)

Beim Vorhandensein der Symptomatik oder hinweisenden Risikofaktoren, wie einer Anamnese von Myokardinfarkt, arteriellen Hypertonus, KHK, Diabetes mellitus, Alkoholabusus, Chronischer Nierenerkrankung, kardiotoxischer Chemotherapie oder positiver Familienanamnese für Kardiomyopathie oder plötzlichen Herztod sollte als erste weiterführende Untersuchung ein 12-Kanal Echokardiogramm (EKG) abgeleitet werden. Bei herzinsuffizienten Menschen sind u.a. Vorhofflimmern, Q-Wellen, linksventrikuläre Hypertrophie und ein verbreiteter QRS-Komplex im EKG zu finden; unauffällige EKG-Untersuchungen sind bei Herzinsuffizienz sehr unwahrscheinlich. (3)

Symptome	Zeichen
Typische	Spezifisch
Kurzatmigkeit, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Atemnot, verminderte Belastbarkeit, Erschöpfung, Müdigkeit, verlängerte Erholungszeit nach Belastung, Köchelödeme	Erhöhter Jugularvenendruck, hepatojugulärer Reflux, dritter Herzton (Galopp Rhythmus), lateralisierte Herzspitzenstoß
Weniger typisch	Weniger spezifisch
Nächtlicher Husten, Giemen, Völlegefühl, Appetitverlust, Verwirrtheit (v.a. Ältere), Depression, Palpitationen, Schwindelgefühl, Synkope, Bendopnoe	Gewichtszunahme (> 2 kg/Woche), Gewichtsverlust (bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz), Gewebeschwund (Kachexie), zusätzliche Herzgeräusche, periphere Ödeme (Knöchel, sakral, skrotal), auskultatorische Rasselgeräusche über der Lunge, Pleuraerguss, Tachykardie, unregelmäßiger Puls, Tachypnoe, Cheyne-Stokes-Atmung, Hepatomegalie, Aszites, kalte Extremitäten, Oligurie, geringe Pulsamplitude

Tabelle 2: Typische Symptome und Zeichen bei Herzinsuffizienz (in Anlehnung an (3))

1.1.3.1 Laborparameter

Bei Verdacht auf Herzinsuffizienz (Risikofaktoren, Symptomatik, Auffälligkeiten im EKG) empfehlen die ESC Guidelines als weiterführende Diagnostik die Bestimmung von natriuretischen Peptiden (BNP, NT-proBNP). Ihre Bildung (bzw. die Bildung ihrer Vorstufen) im Myokard des Ventrikels und Atriums wird durch die enddiastolische Wandspannung initiiert. Diese geht bei der Herzinsuffizienz meist aus der vermehrten Volumenausdehnung und Drucküberlastung hervor. Erhöhte natriuretische Peptide sind aber nicht wirklich spezifisch für Herzinsuffizienz bzw. verminderte linksventrikuläre Funktion, sondern können bei einer Vielzahl von kardiologischen Pathologien, wie z.B. diastolischen Störungen, rechtsventrikuläre Störungen, Klappenvitien, erhöhtem pulmonalarteriellen Druck und atrialen Arrhythmien auftreten. Außerdem steigen BNP und NT-proBNP mit höherem Alter und verminderter Nierenfunktion; bei adipösen Menschen können die Werte disproportional erniedrigt sein. (3, 8)

Laut aktuellen ESC Guidelines sollte bei Verdacht auf Herzinsuffizienz im nicht-akuten

Setting ab einer Plasmakonzentration von 35 pg/mL BNP, und/ oder 125 pg/mL NT-proBNP weitere Diagnostik in Form einer Echokardiografie erfolgen. In Studien erreicht der negative prädiktive Wert für Konzentrationen unter diesen Grenzwerten zwischen 0.94 und 0.98.(9, 10) Diese hohe Spezifität macht die Diagnose Herzinsuffizienz bei niedrigeren natriuretischen Peptiden unwahrscheinlich. (3)

Unabhängig von den natriuretischen Peptiden sollte bei der Herzinsuffizienzabklärung auch auf weitere Laborparameter, wie Harnstoff, Elektrolyte, Kreatinin, Blutbild, Leber- und Schilddrüsenparameter nicht vergessen werden. Dies ist von hoher Relevanz um Differentialdiagnosen auszuschließen, Komorbiditäten zu erkennen und ggf. die die Herzinsuffizienztherapie dahingehend zu wählen oder anzupassen. (3)

1.1.3.2 Echokardiografie

Die Echokardiografie stellt die zentrale Diagnostik zur Abschätzung der Herzfunktion und strukturellen Gegebenheiten des Herzens da und ist eine schnelle, sichere Bildgebung mit leichter Verfügbarkeit. (11)

In der Diagnostik der Herzinsuffizienz sollte bei starkem Verdacht, bei erhöhten natriuretischen Peptiden oder wenn diese nicht verfügbar sind, auf jeden Fall eine Echokardiografie erfolgen. Dies ist nicht nur wichtig um die Diagnose zu stellen, sondern auch um den Phänotyp der Herzinsuffizienz mittels LVEF zu bestimmen (HFrEF, HFmrEF, HFpEF) und Ätiologie und Pathophysiologie der verminderten Herzfunktion zu evaluieren. (3, 12)

Wichtige untersuchte Parameter sind u.a. Kammergröße, linksventrikuläre Hypertrophie, Rechtventrikel Funktion, Pulmonale Hypertonie, Klappenfunktion, diastolische Funktion und regionale Wandbewegungsstörungen, die auf eine KHK, Takotsubosyndrom oder Myokarditis hindeuten können. (3)

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ist einer der wichtigsten Parameter, um die Leistungsfähigkeit des linken Herzens abzuschätzen und den Schweregrad bzw. den Phänotyp einer Herzinsuffizienz zu diagnostizieren.. Dies ist essentiell, da sich die Prognose und Therapie der HFrEF, HFmrEF und HFpEF mitunter stark voneinander unterscheiden. (3)

Die LVEF ist der prozentuelle Anteil des enddiastolischen Blutvolumens des linken Ventrikels, das während der Systole ausgeworfen wird. Sie wird bei der Transthorakalen Echokardiografie (TTE) meist aus den Messungen der inneren Kammergrenzen des apikalen Vier- und Zweikammerblicks in der Endsystole und Enddiastole ermittelt.

Anschließend bildet das Gerät aus den Umrissen eine vorgegebene Anzahl an Scheiben und kann daraus die Volumina berechnen (biplane Simpsons Methode). Die physiologische LVEF eines gesunden Erwachsenen sollte bei Männern 52–72% und bei Frauen 54–74% betragen. (13, 14)

Die Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) ist ein einfacher aber zuverlässiger echokardiografischen Parameter, um die Funktion des rechten Ventrikels abzuschätzen. Sie berechnet sich aus der Bewegung/ Distanz der Trikuspidalklappenebene von der endsystolischen zur enddiastolischen Position und wird im M-Mode im apikalen Vierkammerblick vermessen. (15)

Bei einer TAPSE < 17mm geht man von einer rechtsventrikulären Dysfunktion aus. In der Herzinsuffizienzdiagnostik und -therapie wird die TAPSE vor allem als unabhängiger prognostischer Parameter für HFpEF Patient*innen verwendet. (16)

1.1.3.3 Weiterführende Diagnostik

Eine weitere Bildgebung, die zur Basisdiagnostik der Herzinsuffizienz gehört, ist das Thoraxröntgen. Charakteristische radiologische Zeichen, wie die Kardiomegalie und pulmonale Stauungszeichen machen die Diagnose der Herzinsuffizienz wahrscheinlicher. Von einer Kardiomegalie, spricht man bei einer Verbreiterung des Herzdurchmessers auf über die Hälfte des transversalen Durchmessers des Thorax in p.a.-Projektion (Herz-Thorax-Quotient > 0,5). Zeichen der pulmonalvenöse Stauung sind u.a. beidseitige interstitielle oder alveoläre Infiltrate, unscharfe und verbeiterte Lungenhili und Lungengefäße (tlw. Kerley-Linien), hilusnahe Verschattungen und Pleuraergüsse. Das Thoraxröntgen dient außerdem dem Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen der Atemnot im akuten Setting. So kann man bei Dyspnoe neben der dekompensierter oder akuten Herzinsuffizienz u.a. Pneumonien, COPD oder Asthmaanfälle finden und tlw. mittels Thoraxröntgen bestätigen oder ausschließen. Dass manche dieser Differenzialdiagnosen, wie z.B. Herzinsuffizienz und COPD simultan bestehen können, erschwert die Diagnostik mit dieser Bildgebung. Aufgrund der geringen Spezifität und Sensitivität sollte das Röntgen alleine nicht als Diagnosekriterium der Herzinsuffizienz hergenommen werden. (1, 3, 17, 18)

Zur weiterführenden Diagnostik kann man die Kardio-MRT heranziehen, die aber aufgrund der geringen Verfügbarkeit und des hohen Aufwands nicht zur Basisdiagnostik der Herzinsuffizienz zählt. Hohe Relevanz und Genauigkeit bietet sie beim Erkennen

speziellerer Pathologien des Myokards, wie Myokarditiden, ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathien und dem Ausmaß der Koronaren Herzkrankheit. (4, 19)

Eine andere Bildgebung zur besseren Bewertung der Ischämie, Entzündung oder Infiltration des Myokards stellt die SPECT (single photon emission computed tomography) da. Durch Aufnahme spezieller radioaktiver Tracer in betroffenen Myokardbezirken können Pathologien, wie eine Transthyretin Amyloidose gefunden werden. (3, 20)

Speziell zur Evaluierung der Koronare Herzkrankheit gibt es noch weitere Untersuchungen und Bildgebung: Weniger invasiv wäre hier die Stressechokardiographie anzuführen, die eine durch Bewegung oder pharmakologische Belastung induzierbare Ischämie aufdecken kann, aber auch bei der Diagnostik von HFpEF, Klappenvitien und ungeklärter Atemnot hilfreich sein. (3)

Bei Patient*innen mit geringer bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit für KHK oder unklarer Stressechokardiographie, kann eine Kardiale Computertomographie Aufschluss über den Zustand und die Kalzifikation der Koronararterien geben.

Eine invasive Koronarangiografie wird bei Herzinsuffizienten mit therapierefraktärer Angina Pectoris empfohlen, um die Schwere der KHK zu ermitteln und ggf. eine Revaskularisation der stenosierten oder verschlossenen Koronarien durchzuführen. (3, 21)

1.2 Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz

1.2.1 Definition

Es existiert keine klare Definition von Lebensqualität, da es sich um einen abstrakten, individuellen Wert handelt. Die WHO definierte Lebensqualität einst als Wahrnehmung der Lebenssituation eines Menschen, im Kontext der Kultur und dem Wertesystem, in denen er lebt, und in Bezug auf seine Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen. Es handelt sich dabei um ein breit gefächertes Konzept, das in komplexer Weise von der körperlichen Gesundheit, der psychischen Verfassung, dem Grad der Unabhängigkeit, den sozialen Beziehungen und der Beziehung zu den wichtigsten Merkmalen der Umwelt beeinflusst wird. (22)

1.2.2 Lebensqualität als Endpunkt von Studien

In der Herzinsuffizienzforschung spielen „harte“ Endpunkte, wie die Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder Hospitalisierungsrate berechtigterweise die größte Rolle, da sie unkompliziert den Effekt oder die Wirkung von Therapie, Diagnostik usw. in genaue Zahlen fassen können und als wissenschaftlich strengste Endpunkte gelten.

Nichtsdestotrotz benötigen größere Studien heutzutage zusätzlich Patient*innen- und symptomorientierte Endpunkte, wie z.B. NYHA-Klasse, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Dyspnoe-Scores, die über den Krankheitsverlauf und klinischen Gesundheitszustand oft besseren Aufschluss geben, aber bei Methodik und Interpretation leider häufiger Limitationen aufweisen. So wäre es z.B. unmöglich die Wirkung eines neuen Medikamentes zu validieren, weil die Lebensqualität der behandelten Kohorte gestiegen ist, da ohne harte Endpunkte, das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu ungewiss ist. Die oben beschriebenen komplexe und individuelle Wahrnehmung der Lebensqualität zu messen und flächendeckend zu evaluieren, ist nun eine größere Herausforderung, als Sterberaten zu erheben. In den letzten Jahrzehnten haben sich dafür mehrere Fragebögen etabliert, die versuchen, die Lebensqualität der Befragten in Zahlen zu fassen. Der Short Form-36-Fragebogen (SF-36), der in dieser Arbeit benutzt wurde, gilt als ausführlicher Test um die allgemeine Lebensqualität von Kranken und Gesunden in acht Subskalen zu bewerten und diese in zwei Summenskalen zusammenzufassen. Allgemeine Fragebögen, wie der SF-36 können auch für wirtschaftliche Analysen und zum Vergleich mit gesunden Kohorten herangezogen werden und geben vermehrt Aufschluss über Nebenwirkungen und Belastungen von Therapien. (23, 24)

In der Herzinsuffizienzforschung werden auch häufig krankheitsspezifische Assessments, wie der Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) oder der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) verwendet, die beide mitunter die beste Validität und Sensitivität auf Veränderung der Lebensqualität bei Herzinsuffizienz aufweisen. Dies könnte aber darauf zurückzuführen sein, dass diese krankheitsspezifischen Fragebögen eher den Schweregrad der Symptome, als die tatsächliche Lebensqualität messen.

Limitationen der Lebensqualität Fragebögen und Assessment Tools sind u.a., dass verstorbene Proband*innen, oder all jene, die zu schwach waren diese auszufüllen, aus der Statistik herausfallen. Es gibt zwar verschiedene Herangehensweisen, mit diesen fehlenden Daten umzugehen, aber nur mit limitierter Validität. Weiters gibt es keine klare Definition, welche Abweichung der Lebensqualitätsparameter einer klinisch bedeutsamen Veränderung entspricht. Diese wird oft willkürlich gewählt. (23-25)

1.2.3 Veränderung und Zusammenhänge der Lebensqualität bei Herzinsuffizienz

Die Vielzahl an physischen und psychischen Komplikationen, wie Fatigue, Depression, Atemnot, Angststörung, Ödeme und der chronische und oft progrediente Krankheitsverlauf führen dazu, dass Herzinsuffizienzpatient*innen eine schlechtere Lebensqualität im Vergleich zu Gesunden, aber auch anderen chronisch kranken Menschen haben. Neue Medikamente, bessere Behandlungen und implantierte Geräte können dazu beitragen die Lebenserwartung und Lebensqualität zu erhalten und zu verbessern, doch die Lebensqualität wird dennoch meist mit fortschreitender Herzinsuffizienz abnehmen. Studien zeigen, dass für die Mehrheit der Herzinsuffizienz Patient*innen die Lebensqualität von höherem Stellenwert ist als die Länge der Überlebenszeit. Viele Erkrankte wären zudem bereit, drei bis zwölf Monate ihrer Lebenszeit gegen bessere Lebensqualität zu tauschen. (26-32)

In sämtlichen longitudinalen Studien wurde gezeigt, dass schlechtere Ergebnisse in den Lebensqualitätassessments mit höherer Mortalität assoziiert sind und umgekehrt eine Verbesserung in den Scores mit verminderter Mortalität korreliert. (32-36)

Wenn man versucht, Zusammenhänge der Lebensqualität mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz zu finden, stößt man auf verschiedene Ergebnisse. So ergaben sich zwischen dem Biomarker NT-proBNP und Lebensqualitätsscores in der Literatur nur wenige schwache Korrelationen.(37, 38) Auch beim etablierten echokardiografischen Parameter LVEF findet man keine oder nur schwache Korrelationen zu den Lebensqualitätsskalen bei Herzinsuffizienzpatient*innen. (39, 40) Bessere Korrelationen erkannte man zur symptomorientierten NYHA-Klassifikation. (31, 34, 36, 39) In einer rezenten Studie unterscheiden sich die durchschnittlichen KCCQ-Scores um mindestens 5 Punkte pro NYHA-Klasse. Da eine Abweichung von fünf oder mehreren Punkten des KCCQ als klinisch relevant gilt, ist der Unterschied in der Lebensqualität zwischen den NYHA-Klassen signifikant. (32)

Viele Studien untersuchen, was die Lebensqualität bei Herzinsuffizienten beeinflusst. So wird diese unter anderem durch Komorbiditäten verschlechtert. Ein rezentes Review von *Comín-Colet et al.* über nicht-kardiovaskuläre Komorbiditäten zeigte, dass die häufigsten in Studien gefundenen Assoziationen zu schlechter Lebensqualität, bei Anämie und/oder Eisenmangel, psychischen Störungen und Verhaltensstörungen, Diabetes mellitus und Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung vorliegen. Signifikant, aber seltener untersucht waren Assoziationen zu Nierenversagen, Hypothyreose, Neoplasien oder Adipositas. (41)

Daher spielt neben der konventionellen medikamentösen kardialen Therapie, die Behandlung dieser anderen Erkrankungen bei der Behandlung von Herzinsuffizienz eine essentielle Rolle. (3, 31, 41, 42)

Eine unterschätzte Komorbidität, die aber einer der stärksten Prädiktoren der Lebensqualität bei Herzinsuffizienten darstellt, ist Depression. Eine aktuelle Meta-Analyse von *Moradi et al.* schätzt, dass bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz die globale Prävalenz an Depression jeglichen Schweregrads bei 41.9% liegt und Frauen im Durchschnitt häufiger (45.5%) betroffen sind als Männer. (43) Abgesehen von der verminderten Lebensqualität, ist die Komorbidität Depression auch signifikant mit erhöhter Mortalität assoziiert. Die Literatur empfiehlt bei Herzinsuffizienten gezielt die psychische Gesundheit zu evaluieren und ggf. an Psychotherapeut*innen oder Psychiater*innen zu überweisen, da die Lebensqualität unter Depression stark abnimmt. (31, 40, 43-48)

Ein wichtiges Ziel in Herzinsuffizienzstudien zur Lebensqualität ist, wie man diese erhält oder verbessert. Innovationen der medikamentösen Therapie der letzten Jahre haben bei HFrEF-Patient*innen dazu beigetragen, dass Überleben zu verlängern, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen, Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern. Für Menschen mit HFpEF sind leider noch wenige etablierte effektive Medikamente verfügbar. (31)

Eine erwiesene zielführende Maßnahme zur Verbesserung der Lebensqualität und Abnahme der Mortalität ist körperliches Training. Bei der HF-ACTION-Studie nahmen Herzinsuffiziente an 36 Gruppentrainings in drei Monaten teil und befolgten danach zu Hause einen individuellen Trainingsplan. Der KCCQ Lebensqualität Score verbesserte sich in den 3 Monaten mit zwei Punkten signifikant mehr in der Gruppe mit körperlichem Training, als in einer Vergleichskohorte. Nach den drei Monaten zeigten sich keine weiteren Verbesserungen, aber die Lebensqualität konnte über einen medianen Follow-up von 2.5 Jahren gehalten werden. (49-52)

In Studien zeigt sich limitierte Evidenz, dass eine kardiale Rehabilitation die Sterberate und Krankenhausaufenthalte von Herzinsuffizienz Patient*innen verringern, aber bessere Evidenz, dass die Lebensqualität und die Komorbidität Depression verbessert werden. Angesichts der (global) zu geringen Überweisungsrate zu Rehabilitation und der sehr individuell variablen Compliance für körperliches Training, besteht das Potenzial, dass Initiativen zur Steigerung der Einhaltung von kardiologischer Rehabilitation im Allgemeinen, und insbesondere von häuslicher Rehabilitation, einen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität bei Herzinsuffizienz leisten können. (53, 54)

Die Studienlage zum Nutzen von Gewichtsreduktion ist etwas paradox. Einerseits steigt bei Adipositas mit jedem Punkt des Body-Mass-Indexes das Herzinsuffizienzrisiko für Frauen um 7 und für Männer um 5 Prozent. Andererseits ist die Mortalität bei Fettleibigkeit bei vorhandener Herzinsuffizienz verringert und es gibt wenig Evidenz für den Nutzen einer Gewichtsreduktion. Bei einer Studie über Übergewicht bei HFpEF konnte Kalorienrestriktion und körperliches Training in Kombination körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität verbessern. (31, 55, 56)

1.3 Körperliche Funktionseinschränkung bei chronischer Herzinsuffizienz

1.3.1 Messung von körperlicher Leistungsfähigkeit

Die körperliche Leistungsfähigkeit stellt seit Dekaden einen starken prognostischen Marker für kardiovaskuläre und chronische Krankheiten dar. Der Goldstandard für ihre Messung ist die maximale Sauerstoffkapazität ($VO_2\text{max}$), die während eines kardiopulmonalen Belastungstests erhoben wird. Die $VO_2\text{max}$ gibt an, wieviel Volumen Sauerstoff der menschliche Körper bei maximaler Belastung verwerten bzw. zellulär aufnehmen kann.

Beim kardiopulmonalen Belastungstest werden auf einem Laufband oder Ergometer mit einer Maske der Sauerstoff- und Kohlendioxidgehalt der ein- und ausgeatmeten Luft, sowie die Atemvolumina gemessen, während die körperliche Belastung stetig zunimmt. Beim Assessment von Herzinsuffizienzpatient*innen beginnt man für gewöhnlich mit 20-25 Watt, die alle zwei Minuten um 15-25 Watt gesteigert werden, bis die maximale Belastungsfähigkeit erreicht ist. Dabei wird bei der Sauerstoffaufnahme in Relation zur Kraftleistung ein Plateau erreicht.

Da die körperliche Leistungsfähigkeit schon bei milder Herzinsuffizienz stark reduziert ist und das Herzzeitvolumen unzureichend gesteigert und folglich die Muskulatur insuffizient perfundiert werden kann, ermüden die Erkrankten früher und der Verlust der Muskulatur nimmt über die Zeit zu. Man verwendet beim Testen von chronisch Kranken infolge dessen eher den Terminus „peak VO_2 “, da diese normalerweise nicht in der Lage sind die tatsächliche $VO_2\text{max}$ zu erreichen. (57, 58)

Für diese Patientengruppen, die an Belastungsintoleranz leiden, wurden schon vor Jahrzehnten andere Testmöglichkeiten, wie der 6-Minuten-Gehtest gefunden, der in der klinischen Community seitdem immer anerkannter wird. Er gilt als kostengünstige, einfache Alternative zum kardiopulmonalen Belastungstest, wird von (älteren)

Patient*innen besser angenommen und verlangt nur submaximale körperliche Belastung. Die Proband*innen werden beim 6-Minuten-Gehtest gebeten, sechs Minuten auf einem ebenen Terrain so schnell wie möglich zu gehen, ohne zu laufen. Die zurückgelegte Wegstrecke gilt als Ergebnis des Tests und ist laut vielen Studien mit der Mortalität und Prognose bei Herzinsuffizienz assoziiert, ist aber kein genauer Prädiktor für peakVO₂ und damit dem Goldstandard für körperliche Belastungsfähigkeit. Außerdem gibt es noch immer keine validierten, international anerkannten normativen Werte und Cut-offs, um die Resultate des 6-Minuten-Gehtests zu interpretieren. (58-60)

Ein weiterer, noch einfacherer Test zur Evaluierung der körperlichen Leistungsfähigkeit, aber auch der Gebrechlichkeit oder Sarkopenie, ist die Gehgeschwindigkeit an sich. Dabei wird die Zeit gemessen, die Proband*innen für eine kurze Gehstrecke, wie vier oder zehn Meter benötigen und daraus die Gehgeschwindigkeit berechnet. In der Literatur gelten auch die Resultate dieses Tests als Prädiktor für Mortalität und Morbidität auch wenn ihre prognostische Stärke noch weiter untersucht und validiert werden muss. In einer Studie von *Kamiya et al.* (61) zeigte die 10-Meter-Gehgeschwindigkeit eine gleich große prognostische Vorhersagekraft für die Gesamtmortalität bei älteren Patient*innen mit kardiovaskulären Erkrankungen, wie der 6-Minuten-Gehtest. Laut einer großen Meta-Analyse von *Veronese et al.* ist jede Reduktion der Gehgeschwindigkeit um 0.1 m/s mit einem 12% höherem Risiko für frühzeitige Mortalität unter älteren Menschen assoziiert. (62) Da für die Durchführung des Tests wenig Zeit, Platz, Equipment und Übung nötig ist, könnte die Gehgeschwindigkeit in Zukunft zu den Routine Untersuchungen von alten und/oder chronisch-kranken Menschen gehören. (61, 63-65)

Da die körperlichen Einschränkungen bei Herzinsuffizienz nicht ausschließlich auf das Herz, sondern u.a. auch auf den Verlust der Skelettmuskulatur zurückzuführen sind, ist die Messung der Muskelkraft eine weitere etablierte Möglichkeit die körperliche Leistungsfähigkeit bei Erkrankten abzuschätzen. Der Goldstandard um die Muskelkraft zu messen ist der Eine-Wiederholung-Maximalkraft-Test, bei dem bei den Proband*innen mit freien Gewichten oder Widerstandstrainingsmaschinen die maximale Kraft beim Bankdrücken oder der Beinpresse ermittelt wird. Ein anderer, für ältere oder kranke Menschen ggf. einfacher durchführbarer Test, ist die Evaluierung der Griffkraft mittels Dynamometer. Der Griff des Dynamometers wird für drei Sekunden so stark wie möglich gedrückt und der Test wird insgesamt dreimal pro Hand absolviert. Anerkannte Normwerte für Muskelkraft für Herzinsuffizienzpatient*innen müssen allerdings erst ermittelt und validiert werden. (58, 66)

1.3.2 Körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität

Wie schon oben beschrieben finden sich viele Studien, die untermauern, dass die Resultate der verschiedenen Leistungsfähigkeitstests mit der Mortalität und Morbidität bei Herzinsuffizienz korrelieren. Eine schlechteres Ergebnis bei peakVO₂, 6-Minuten-Gehtest, Gehgeschwindigkeit, oder Muskelkrafttests scheint mit einem schlechterem Outcome bei Herzinsuffizienz assoziiert zu sein. (60, 62, 67, 68)

Ähnliche Zusammenhänge wurden auch oben zwischen Lebensqualität und Mortalität erwähnt, allerdings ist die Datenlage zwischen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität nicht eindeutig. In einer Studie von *Ahmeti et al.* wurden signifikante starke Korrelationen zwischen dem Gesamt-MLHFQ-Score und 6-Minuten-Gehtest bei der Gesamtkohorte an Herzinsuffizienten und der HFpEF-Subgruppe gefunden, nicht aber bei der HFrEF-Gruppe. Der MLHFQ-Score war ein unabhängiger Prädiktor für verminderte 6-Minuten-Gehtest-Resultate in der Gesamt- und HFpEF-Kohorte. (69) In einer älteren longitudinalen Studie von *Flynn et al.* fanden sich keine starken Korrelationen in den Veränderungen der Lebensqualität, gemessen durch KCCQ-Scores, und körperlicher Leistungsfähigkeit, gemessen durch peakVO₂ und 6-Minuten-Gehtest. (70) *Lans et al.* publizierten kürzlich eine Studie, bei der Patient*innen mit geringem 6-Minuten-Gehtest eine signifikant schlechtere Lebensqualität in der Hälfte der SF-36-Subskalen und dessen Summenskalen aufwiesen, aber keine signifikanten Unterschiede beim MLHFQ-Score zeigten. (71) *Juenger et al.* fanden in ihrer Herzinsuffizienzkohorte wiederum in alle Subskalen des SF-36 signifikante und teil starke Korrelationen zum 6-Minuten-Gehtest. (39)

Bei Studien zu der Auswirkung körperlichen Trainings auf Herzinsuffizienz Patient*innen konnten Leistungsfähigkeit und Lebensqualität durch Ausdauertraining simultan signifikant verbessert werden. Allerdings konnten man kaum Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der Lebensqualitätsparameter und den Veränderungen der Leistungsfähigkeit finden. (51, 52)

Aus der derzeitigen Literatur lässt sich nicht immer eindeutiger ein Zusammenhang zwischen Lebensqualitätsparametern und der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Herzinsuffizienz finden, allerdings scheinen sie nicht komplett unabhängig voneinander zu sein. Es zeigt, dass beide Messungen bei kardiologischen Studien ihren Stellenwert haben und einander nicht ersetzen können.

1.4 Hypothesen und Ziele

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie von zwei unabhängigen gematchten Kohorten. Als Endpunkt wurden die Lebensqualitätsparametern des SF-36 gewählt. Es soll vorab untersucht werden, ob sich die Lebensqualität zwischen Fall- und Kontroll-Kohorte unterscheiden. Hauptziel der Arbeit ist es herauszufinden, ob herkömmliche Herzinsuffizienzparameter, wie LVEF oder NT-proBNP mit der Lebensqualität von gesunden oder herzinsuffizienten Menschen zusammenhängen und ob man Tests zur körperlichen Leistungsfähigkeit als Prädiktoren für die Lebensqualität nutzen kann.

2 Material und Methoden

2.1 BioPersMed Kohorte

2.1.1 Studiendesign

Bei der „Biomarkers of Personalised Medicine“ (BioPersMed) Studie handelt es sich um eine longitudinale, prospektive, monozentrische Kohortenstudie, bei der die Teilnehmer*innen in 2-Jahres-Intervallen untersucht wurden. Ziel ist, die prädiktive Wirkung von Biomarkern auf kardiovaskuläre, endokrine und metabolische Vorgänge bei asymptomatischen Personen mit einem Risiko für kardiovaskuläre und/oder metabolische Erkrankungen zu bewerten. Im Zeitraum zwischen 2010 und 2016 wurden 1022 Teilnehmer*innen durch die allgemein internistische, kardiologische und endokrinologische Abteilungen des LKH Graz, durch die internistische Notaufnahme Graz und durch Zuweisung aus peripheren Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzt*innen aus dem Großraum Graz rekrutiert. Die ausführlichen, klinischen Untersuchungen, Blutabnahmen und Fragebögen wurden zum Einschlusszeitpunkt und danach in 2-Jahresabständen durchgeführt bzw. erhoben. In den Jahren dazwischen fanden Telefonvisiten statt.

In dieser Arbeit werden Daten der ersten vollständigen Untersuchung der Teilnehmer*innen genutzt, die zur überwiegenden Mehrheit zum Einschlusszeitpunkt erfolgte. Für die Nutzung der Daten der BioPersMed-Studie liegt ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vor, das jährlich erneuert wird (EC Nr. 24-224 ex 11/12). (72)

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Im BioPersMed-Projekt wurden subjektiv gesunde Personen ab dem 45. Lebensjahr, ohne vorbekannte kardiovaskuläre Erkrankung mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor aufgenommen. (72)

Eingeschlossene Risikofaktoren waren:

- Rauchen
- Erhöhtes Gesamtcholesterin oder vermindertes High-density Lipoprotein
- Arterielle Hypertension
- Körperliche Inaktivität
- Übergewicht
- Soziales Umfeld

- Diabetes Mellitus Typ 1 oder 2
- Hypertriglyceridämie
- Erhöhtes Fibrinogen, Apolipoprotein B und/oder Lipoprotein A
- Erhöhtes high sensitivity C-reaktives Protein
- Familiäre Hypercholesterinämie
- Präklinische Nachweis von Atherosklerose
- Chronische Nierenerkrankung (GFR ≤ 60 mL/min/1.73 m²)

Ausgeschlossen wurden Personen, die jünger als 45 Jahre alt waren, an einer vorbekannten kardiovaskulären Erkrankung, an einer schweren nicht-kardiovaskulären Krankheit oder psychischen Krankheit litten. Schwangere und Personen, die die geplanten klinischen Untersuchungen ggf. nicht durchführen konnten, wurden auch nicht in die Kohorte aufgenommen. Außerdem mussten alle Proband*innen vor dem Einschluss eine Einverständniserklärung unterschreiben. (72)

2.1.3 Untersuchungen/ erhobene Daten

Im BioPersMed-Projekt wurden bei der Ausgangsuntersuchung und alle zwei Jahre danach eine Vielzahl an klinischen Test durchgeführt, Proben zum Zweck der Archivierung bei -80°C (Biobanking) entnommen und Fragebögen ausgefüllt (Siehe Abb. 1). (72)

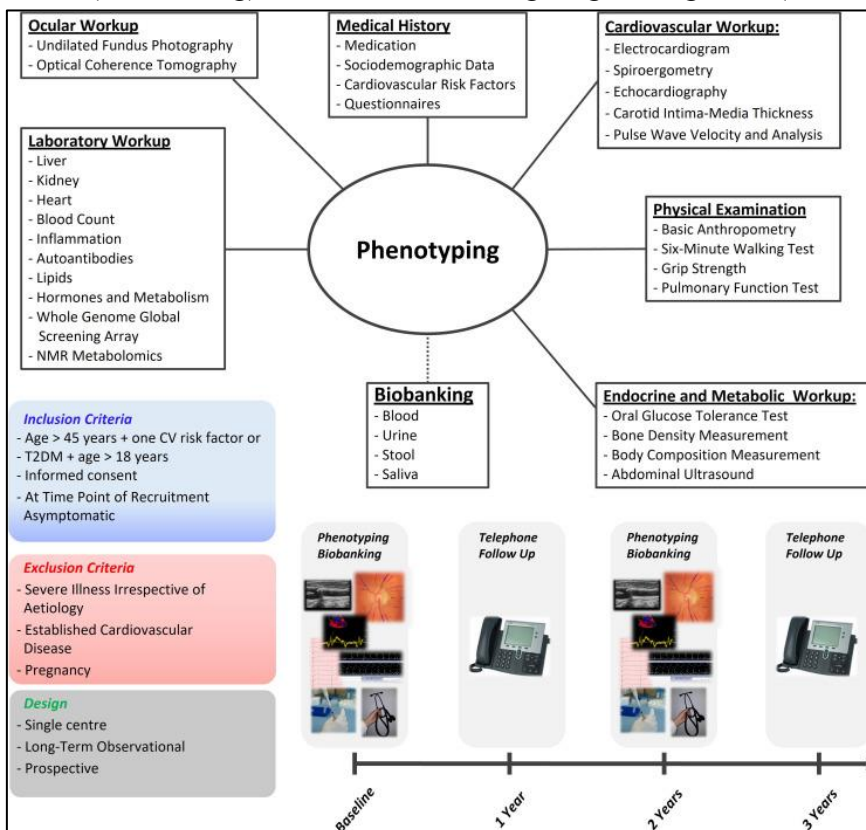


Abbildung 1: Zusammenfassung der im BioPersMed-Projekt durchgeführten Untersuchungen (Phenotyping/ Biobanking) (72)

In dieser Arbeit wurden Ergebnisse folgender Untersuchungen des ersten vollständigen Visits verwendet:

- Körpergröße, Gewicht, BMI, Alter zum Untersuchungszeitpunkt
- Deutsche Version des SF-36 (siehe unten)
- Standardisierte state-of-the-art transthorakale Echokardiografie:
 - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
 - Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)
- Labor- und Biomarker aus Serum, EDTA und Citratplasma Blutproben
 - NT-proBNP
 - eGFR (berechnet via MDRD-Formel aus Serum-Kreatinin (mg/dl) und Alter) (73)
- 6 Minuten Gehstest (siehe unten)

2.2 RoC-HF-Kohorte

2.2.1 Studiendesign

Bei der „Role of Comorbidities in Chronic Heart Failure“ (RoC-HF) Studie handelt es sich um eine longitudinale, prospektive, monozentrische Kohortenstudie, mit dem Ziel, die Prävalenz von Osteoporose und Wirbelbrüchen, bzw. den zentralen Blutdruck und arterielle Gefäßsteifigkeit bei chronischer Herzinsuffizienz zu untersuchen. Zwischen 2016 und 2018 wurden 205 Teilnehmer*innen mit chronischer Herzinsuffizienz durch die klinische Abteilung für Kardiologie des LKH Graz rekrutiert und untersucht.

In dieser Arbeit wurden die Daten dieser Ausgangsuntersuchungen verwendet. Die Nutzung der Daten der Patient*innen wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gewährt (EC Nr. 28-467 ex 15/16). (74)

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien der RoC-HF-Kohortenstudie: (74)

- Alter \geq 18 Jahre
- NYHA Klasse II – IV
- Chronische Herzinsuffizienz mit LVEF $<$ 50%
- Therapie entsprechend der (zum Untersuchungszeitpunkt) aktuellen Heart Failure Guidelines der European Society of Cardiology
- Bereitschaft und Fähigkeit, eine Einverständniserklärung für die Studie und Untersuchungen zu unterzeichnen.

- Vorhergehende HFrEF Diagnose (symptomatische LVEF < 40% mit Bedarf an Therapieoptimierung)

Ausschlusskriterien: (74)

- Ungeplanter Krankenhausaufenthalt im Monat vor der Baseline Untersuchung
- Änderung oder Beginn einer medikamentösen oder Device-Therapie für HFrEF im Monat vor der Baselineuntersuchung
- koronare oder periphere Revaskularisierung, Klappeneingriffe ,oder größere Operation in den letzten 3 Monaten vor der Baselineuntersuchung
- akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall, transiente ischämische Attacke (TIA) in den letzten 3 Monaten vor der Baselineuntersuchung
- jegliche akute Erkrankung zum Zeitpunkt der Baselineuntersuchung
- Erkrankung, die die Lebenserwartung < 1 Jahr senkt, außer bei HFrEF
- Zustand nach Organtransplantation
- Primäres signifikantes Klappenvitium (min. moderat bis schwer)

2.2.3 Untersuchungen/ erhobene Daten

In dieser Arbeit wurden Ergebnisse folgender Untersuchungen des ersten Visits verwendet:

- Körpergröße, Gewicht, BMI, Alter zum Untersuchungszeitpunkt
- Deutsche Version des SF-36 (siehe unten)
- Standardisierte state-of-the-art transthorakale Echokardiografie:
 - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
 - Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)
- Labor- und Biomarker aus Serum, EDTA und Citratplasma Blutproben
 - NT-proBNP
 - eGFR (berechnet via MDRD-Formel aus Serum-Kreatinin (mg/dl) und Alter) (73)
- 4-Meter Gehgeschwindigkeitstest (siehe unten)

2.3 SF-36-Fragebogen

2.3.1 Aufbau

Der SF-36 dient der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des*der Befragten. Seine Entwicklung geht auf die Medical Outcome Study 1970 über Versicherungssysteme in den USA zurück. Die Fragen wurden seither mehrfach angepasst und reduziert, sodass

es sich nun um 36 Fragen, teils im dichotomen Entscheidungsfragen-Format, teils im (3-, 5-, 6-stufigen) Likert-skaliertem Format handelt.

Die einzelnen Fragen (Items) werden in acht Subskalen zusammengefasst, die wiederum in die Berechnung einer psychischen und einer physische Summenskala fließen. (25)

2.3.2 Durchführung und Auswertung

Die Teilnehmer*innen beider Kohorten füllten den SF-36 in der klassischen Paper-Pencil-Methode in 5-20 Minuten auf ausgedruckten Bögen aus. (Siehe Abb. 14, 15 und 16 im Anhang). Die ausgefüllten Fragebögen wurden dahingehend digitalisiert, dass jeder Antwort in einem Microsoft Office Excel-File einen Wert von 1-6 zugeordnet wurde. Anschließend wurde ein Syntax des deutschen Manual des SF-36 verwendet, um auf IBM SPSS Statistics 27 aus den Daten die Subskalen und Summenskalen zu bilden. (25)

2.3.3 Subskalen

Die Antworten auf die zwei bis zehn Items pro Subskala werden gleich gewichtet und ein Durchschnittswert ermittelt. Aus diesem wird schließlich der von 0-100 skalierten Subskalen-Wert errechnet. Je höher der Wert, umso besser ist die Lebensqualität in jener Dimension. In Tabelle 3 ist ersichtlich, aus wie vielen Antworten bzw. Items sich die einzelnen Subskalen errechnen und welchen Inhalt diese widerspiegeln. (25)

Subskala	Abkürzung	Itemanzahl	Inhalt
Körperliche Funktionsfähigkeit	PF	10	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppen steigen, Bücken, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigt
Körperliche Rollenfunktion	RP	4	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, zum Beispiel weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivitäten oder Schwierigkeiten, bestimmte Aktivitäten auszuführen
Körperliche Schmerzen	BP	2	Ausmaß der Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im als auch außerhalb des Hauses
Allgemeine Gesundheit	GH	5	Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich aktueller Gesundheitszustand, zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen

Vitalität	VT	4	Sich energiegeladen und voller Schwung versus müde und erschöpft fühlen
Soziale Funktionsfähigkeit	SF	2	Ausmaß, in dem körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen
Emotionale Rollenfunktion	RE	3	Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen; unter anderem weniger Zeit aufbringen, weniger schaffen und nicht so sorglos wie üblich arbeiten
Psychisches Wohlbefinden	MH	5	Allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Gestimmtheit

Tabelle 3: Itemanzahl und Inhalt der 8 Subskalen des SF-36 (in Anlehnung an (25))

2.3.4 Summenskalen

Alle Ergebnisse kann man in zwei grundlegende Dimensionen der subjektiven Lebensqualität zusammenfassen: der physischen und psychischen Gesundheit. Daher werden aus den Subskalen-Werten PF, RP, BP und GH eine physische Summenskala und aus VT, SF, RE und MH die Psychische Summenskala gebildet.

Es werden für die 8 Subskalen-Ergebnisse auf Basis einer deutschen Normstichprobe von 1994 z-Werte ermittelt, die mit den Regressionskoeffizienten der Normstichprobe multipliziert werden. Anschließend werden diese Werte so transformiert, dass ihre Mittelwerte 50 und die Standardabweichungen 10 betragen. Die Rohwerte werden mit 10 multipliziert und mit 50 addiert.

So erhält man aus den 2 x 4 Subskalen die Körperliche Summenskala (physical component summary= PCS) und die Psychische Summenskala (mental component summary= MCS).

(25)

2.4 Transthorakale Echokardiografie (TTE)

Eine der zentralen diagnostischen Untersuchungen, um die Funktion des Herzens abzuschätzen, ist die Echokardiografie. Durch Messungen und Berechnungen in ausgewählten Schnitten, kann neben der linksventrikulären Ejektionsfraktion, die als ein Diagnosekriterium der Herzinsuffizienz gilt, u.a. Ventrikelgröße, Wandbewegungsstörungen, exzentrische oder konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie, Rechtsventrikuläre Funktion, pulmonale Hypertonie, Klappenfunktion, und diastolische Funktion bewertet werden. (3)

Als Untersuchungsmodalität wurde in beiden Studien (RoC-HF und BioPersMed) eine standardisierte transthorakale Echokardiografie gewählt. Die in dieser Arbeit untersuchten echokardiografischen Parameter waren die LVEF für die linksventrikuläre Pumpfunktion und die TAPSE für die Funktion des rechten Ventrikels. (72, 74)

2.5 *N-Terminales- pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)*

Das NT-proBNP ist die Vorstufe des Brain natriuretic peptides (BNP) und wird in den Kardiomyozyten des Atriums und Ventrikels gebildet. Der maßgebliche Anreiz für die Synthese des Peptids ist die enddiastolische Wandspannung. Daher stellt es einen sehr sensitiven Marker für die Volumenbelastung des Herzens da und wird zur Diagnostik und Prognostik von Herzinsuffizienz verwendet. Allerdings ist ein erhöhter NT-proBNP Wert nicht spezifisch für Herzinsuffizienz, sondern kann viele andere Gründe, wie u.a. Vorhofflimmern, akute oder chronische Niereninsuffizienz oder steigendes Alter haben. (3, 8)

Nach aktuellen ESC Guidelines ist Herzinsuffizienz im nicht-akutem Setting bei NT-proBNP-Werten unter 125 pg/mL Herzinsuffizienz sehr unwahrscheinlich und eine Echokardiografie zur weiteren Abklärung nur mehr bei starkem Verdacht nötig. (3)

2.6 *4-Meter Gehgeschwindigkeitstest*

In der RoC-HF-Studie wurde zum Ermitteln der Gehgeschwindigkeit der 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest (4MGS) angewandt. Er ist ein einfacher, billiger, zuverlässiger Test zur Abschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Studien zeigten, dass verminderte Gehgeschwindigkeit ein guter Prädiktor für schlechtes Outcome bei kardiopulmonalen Patient*innen, aber auch bei alten Menschen im Allgemeinen ist. (63, 75)

Die Teilnehmer*innen wurden instruiert, aus dem Stand vier Meter in ihrer gewöhnlichen Gehgeschwindigkeit zurückzulegen während die Zeit in Sekunden gemessen wurde. Die Geschwindigkeit wurde in m/s in die SPSS Statistik Datenbank übertragen. (74)

2.7 *6-Minuten Gehstest*

Bei BioPersMed wurde zum Ermitteln der körperliche Leistungsfähigkeit unter anderem der 6-Minuten Gehstest (6MWT) durchgeführt. Proband*innen wurden gebeten, sechs Minuten lang so weit wie möglich auf einem abgemessenen ebenen Kurs zu gehen, ohne zu laufen oder zu joggen. Die absolut zurückgelegte Strecke in Metern wurde in die Datenbank aufgenommen. (72)

2.8 Statistik

Um die unterschiedlichen Gruppengrößen und vorhandenen Störfaktoren auszugleichen wurde ein Case Control Matching in SPSS durchgeführt. Dabei ist es wichtig, mögliche Störfaktoren/Confounding Variablen im Vorfeld zu definieren. Mögliche Störgrößen wurden daher anhand von Literaturrecherchen diagnostiziert und im Gesamtdatensatz auf deren tatsächlichen Einfluss hin überprüft. Die beiden Kohorten, BioPersMed und RoC-HF, wurden bezüglich Alter, Geschlecht und BMI gematcht. Mit diesem Verfahren konnten pre-existierende Differenzen angeglichen, ein Selektionsbias reduziert und die interne Validität verbessert werden. Aus den ursprünglichen Studienkohorten (BioPersMed: n=1022; RoC-HF: n=205) wurde eine Fallzahl von jeweils 188 Personen gematcht.

Für den Vergleich der zwei unabhängigen Stichproben (BioPersMed Kohorte und RoC-HF-Kohorte) hinsichtlich relevanter Forschungsparameter (u.a. Alter, BMI, eGFR, SF-36-Skalen, LVEF, NT-proBNP, TAPSE) wurde der verteilungsfreie Mann-Whitney-U-Test zur Untersuchung der Fragestellungen herangezogen. Die Darstellung der deskriptiven Statistik erfolgte hierbei unter Angabe der Mediane und Perzentile (25 Perzentile und 75 Perzentile). Die graphische Aufbereitung erfolgte in Form von Boxplots. Für selbige Vergleiche unter der Voraussetzung normalverteilter, metrischer Forschungsparameter wurde der unabhängige T-Test durchgeführt. Die Darstellung der deskriptiven Statistik erfolgt hier anhand von Mittelwerten mit den jeweiligen Standardabweichungen. Die graphische Aufbereitung erfolgt anhand von Balkendiagrammen mit Mittelwerten und Standardabweichungen.

Bivariate Korrelationen zwischen den Skalen des SF-36 und den NT-proBNP Werten bzw. der LVEF wurden mittels Rangkorrelationen nach Spearman in beiden Kohorten untersucht. Gleiche Verfahren wurden für die Testung der Zusammenhänge zwischen den SF-36-Skalen und den Leistungsfähigkeitsparametern (4MGS, 6MWT) verwendet.

Um den Einfluss diverser Faktoren (Alter, Geschlecht, eGFR, LVEF, NT-proBNP, TAPSE, 4MGS und 6MWT) auf hier relevante Parameter (Summenskalen des SF-36: PCS und MCS) zu testen wurden verschiedene uni- und multivariate lineare Regressionsmodelle gerechnet. In den finalen Regressionsmodellen wurden die Modellprämissen getestet und mit erfüllt beurteilt. Zu diesen Voraussetzungen zählen die Prämissen einer nicht vorliegenden Multikollinearität, Autokorrelation, Heteroskedastizität und die Erfüllung der Normalverteilung der Störgrößen. Die Annahme der

Homoskedastizität der Störgrößen (Residuen) wurde mittels Scatterplot untersucht. Die Unabhängigkeit der Störgrößen (Residuen) wurden mittels Durbin Watson Statistik getestet. Es liegt keine Autokorrelation der Residualwerte vor. Auch die lineare Abhängigkeit zwischen den unabhängigen Variablen ist gewährleistet und eine störende Multikollinearität kann ausgeschlossen werden. Die Normverteilung der Störgrößen wurde mit einem P-P Plot überprüft.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS Version 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt. Ein Signifikanzwert $p\text{-Wert} < 0.05$ wird als statistisch signifikant angenommen.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Beschreibung der Kohorten

	BioPersMed-Kohorte (n=188)	RoC-HF-Kohorte (n=188)	p-Wert
Alter, Jahre	63.5 ± 9.2	64.4 ± 9.4	0.299
Frauen, %	22.9	22.9	1.000
BMI, kg/m ²	28.2 ± 4.2	28.6 ± 4.6	0.426
LVEF, %	64.0 ± 5.9 (n=186)*	36.1 ± 9.0	< 0.001
NT-proBNP, pg/ml	120.3 ± 243.4 (n=183)*	1967.8 ± 3328.7	< 0.001
TAPSE, mm	23.5 ± 3.4 (n=168)*	19.5 ± 4.7	< 0.001
eGFR, ml/min/1.73 m ²	77.2 ± 14.3 (n=185)*	62.7 ± 22.1 (n=182)*	< 0.001

Tabelle 4: Beschreibung der Kohorten, (Mittelwert ± Standardabweichung).

*Anzahl der Proband*innen, bei denen jene Daten zur Verfügung standen.

Die BioPersMed- und die RoC-HF-Kohorten wurden nach Alter, Geschlecht und BMI gematcht, sodass Resultate aus je 188 Proband*innen gewonnen werden konnten. In beiden Kohorten gab es mit 43 (22.9%) Frauen und 145 (77.1%) Männer eine Mehrheit an männlichen Studienteilnehmer*innen. Das Alter und der BMI betragen in der BioPersMed-Kohorte 63.5 ± 9.2 Jahre und 28.2 ± 4.2 kg/m² und in der RoC-HF-Kohorte 64.4 ± 9.4 Jahre und 28.6 ± 4.6 kg/m². Durch das Matching waren diese drei Werte in beiden Populationen im Durchschnitt annähernd gleich und im T-Test nicht signifikant unterschiedlich (Siehe Tab. 4).

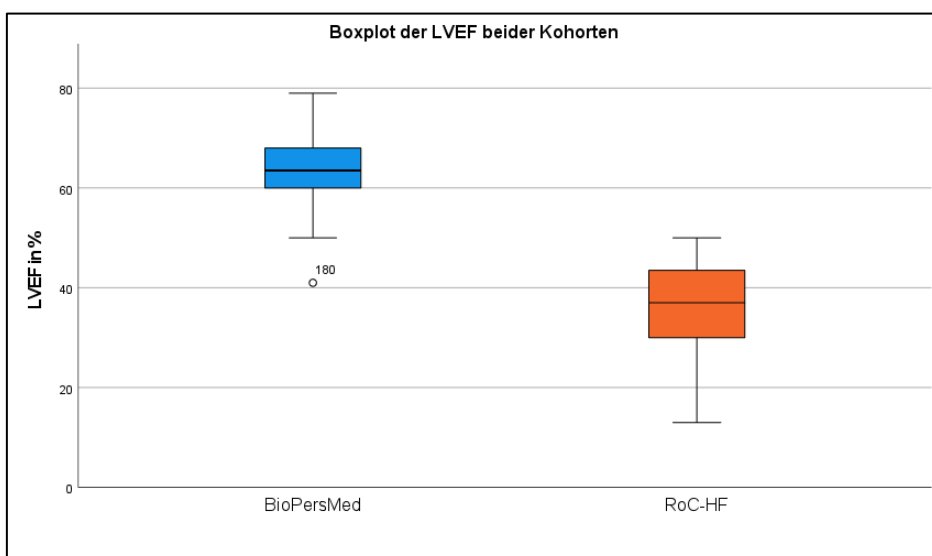


Abbildung 2: Boxplot der linksventrikulären Ejektionsfraktion beider Kohorten.

Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug bei der gesunden Kohorte $64.0 \pm 5.9\%$ und war damit im physiologischen Bereich. Sie wurde in dieser Kohorte nur bei 186 Personen bestimmt. Bei der RoC-HF-Kohorte galt eine LVEF $< 50\%$ als Einschlusskriterium und so war diese in der kranken Kohorte mit durchschnittlich $36.1 \pm 9.0\%$ signifikant niedriger ($p < 0.001$) (siehe Abb.2).

Noch größere Unterschiede zeigten sich im Vergleich der NT-proBNP-Konzentrationen der beiden Kohorten. Mit durchschnittlich 120.3 ± 243.4 pg/ml in der BioPersMed-Kohorte (nur bei $n=183$ verfügbar) und 1967.8 ± 3328.7 pg/ml ist die Streuung der Daten ziemlich groß (Siehe Abb. 3). Die Mediane und Quartile der NT-proBNP-Konzentrationen betragen 72.0 ($33.0-118.0$) und 965.0 ($325.3-2183.3$) pg/ml. Um für die Korrelationsberechnungen normalverteilte Daten zu generieren, wurden die Werte logarithmiert.

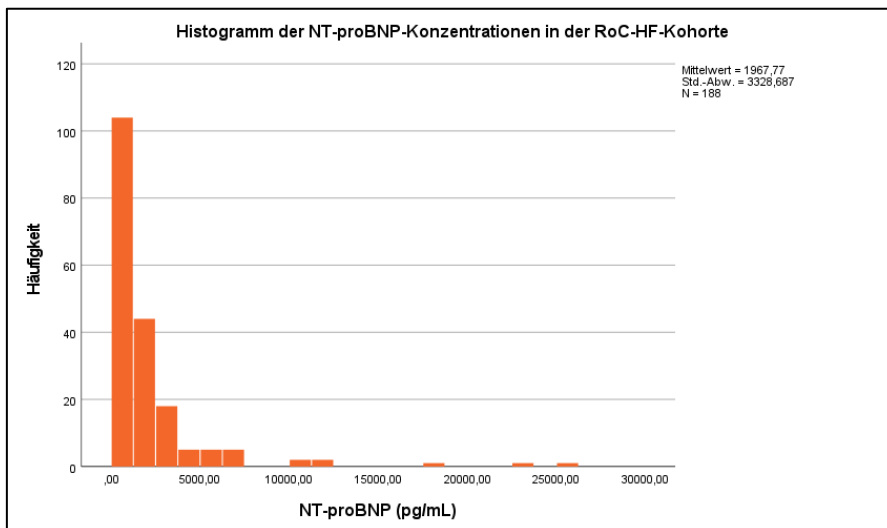


Abbildung 3: Histogramm der NT-proBNP-Konzentrationen in der RoC-HF-Kohorte.

Die Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) betrug in der Kontroll-Kohorte durchschnittlich 23.5 ± 3.4 mm und in der Fall-Kohorte 19.5 ± 4.7 mm (Siehe Abb. 4). Die Mittelwerte wiesen also weder in der gesunden, noch in der kranken Gruppe auf rechtsventrikuläre Dysfunktion hin, aber waren signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$). Bei BioPersMed waren für die TAPSE nur Werte von $n=168$ Proband*innen verfügbar.

Die Daten zur Abschätzung der Nierenfunktion per eGFR waren bei der BioPersMed-Kohorte für $n=185$ und bei der RoC-HF-Kohorte für $n=182$ Personen vorhanden. Die eGFR der gesunden Kohorte entsprach im Durchschnitt 77.2 ± 14.3 ml/min/1.73 m², die der Herzinsuffizienzkohorte entsprach 62.7 ± 22.1 ml/min/1.73 m² und war damit auch signifikant geringer (Siehe Abb. 5).

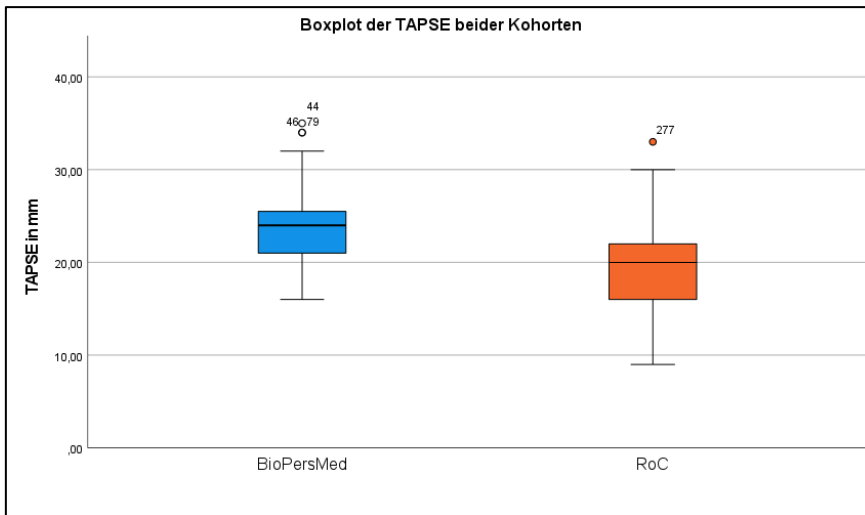


Abbildung 4: Boxplot der TAPSE beider Kohorten.

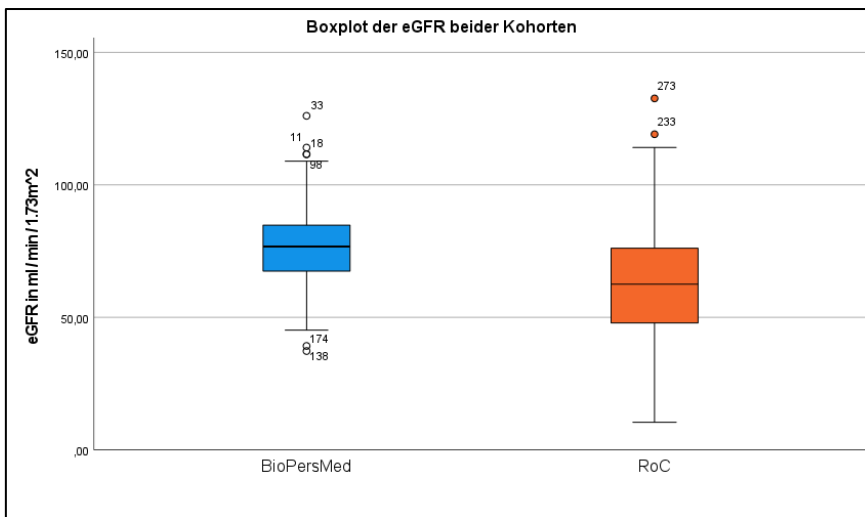


Abbildung 5: Boxplot der eGFR beider Kohorten.

3.1.2 Ergebnisse des SF-36-Fragebogens

Bei der Auswertung der Resultate des SF-36 waren die Daten leider nicht von allen Teilnehmer*innen beider Kohorten vollständig vorhanden, aber bei allen Skalen Werte von mindestens 178 Proband*innen verwertbar. Wie man in Tabelle 5 und Abbildung 6 sehen kann, waren alle acht Lebensqualität Subskalen, sowie beide Summenskalen in der Herzinsuffizienz Kohorte signifikant schlechter als in der Vergleichskohorte ($p < 0.001$). Besonders große Unterschiede fand man u.a. bei der Körperlichen Funktionsfähigkeit (PF) mit durchschnittlich 86.2 ± 15.4 in der BioPersMed-Kohorte und $56,8 \pm 26,0$ in der RoC-HF-Kohorte, oder bei der Körperlichen Rollenfunktion (RP) mit 85.3 ± 28.0 und $42,3 \pm 42,6$. Dass Herzinsuffizienz auch auf einer emotional bzw. psychischen Ebene den Alltag beeinträchtigt, sieht man u.a. bei der Emotionalen Rollenfunktion (RE), bei der die

Kranken ($58,4 \pm 44,8$) im Vergleich zu den Gesunden ($89,8 \pm 25,3$) auch merklich schlechter abschnitten.

Subskala	BioPersMed-Kohorte	RoC-HF-Kohorte	p-Wert
Körperliche Funktionsfähigkeit (PF)	86.2 ± 15.4 (n=187)	56,8 ± 26,0 (n=186)	< 0.001
Körperliche Rollenfunktion (RP)	85.3 ± 28.0 (n=182)	42,3 ± 42,6 (n=185)	< 0.001
Körperliche Schmerzen (BP)	73.0 ± 23.8 (n=186)	63,4 ± 27,5 (n=187)	< 0.001
Allgemeine Gesundheit (GH)	69.0 ± 16.4 (n=184)	50,9 ± 19,3 (n=187)	< 0.001
Vitalität (VT)	66.6 ± 15.2 (n=184)	49,4 ± 20,0 (n=187)	< 0.001
Soziale Funktionsfähigkeit (SF)	87.3 ± 16.8 (n=187)	75,5 ± 24,3 (n=186)	< 0.001
Emotionale Rollenfunktion (RE)	89.8 ± 25.3 (n=183)	58,4 ± 44,8 (n=185)	< 0.001
Psychisches Wohlbefinden (MH)	77.0 ± 14.2 (n=184)	68,9 ± 20,0 (n=187)	< 0.001
Körperliche Summenskala (PCS)	49.4 ± 7.3 (n=178)	39,1 ± 9,6 (n=185)	< 0.001
Psychische Summenskala (MCS)	51.6 ± 8.7 (n=178)	44,9 ± 13,7 (n=185)	< 0.001

Tabelle 5: Ergebnisse des SF-36 beider Kohorten (Mittelwert ± Standardabweichung).

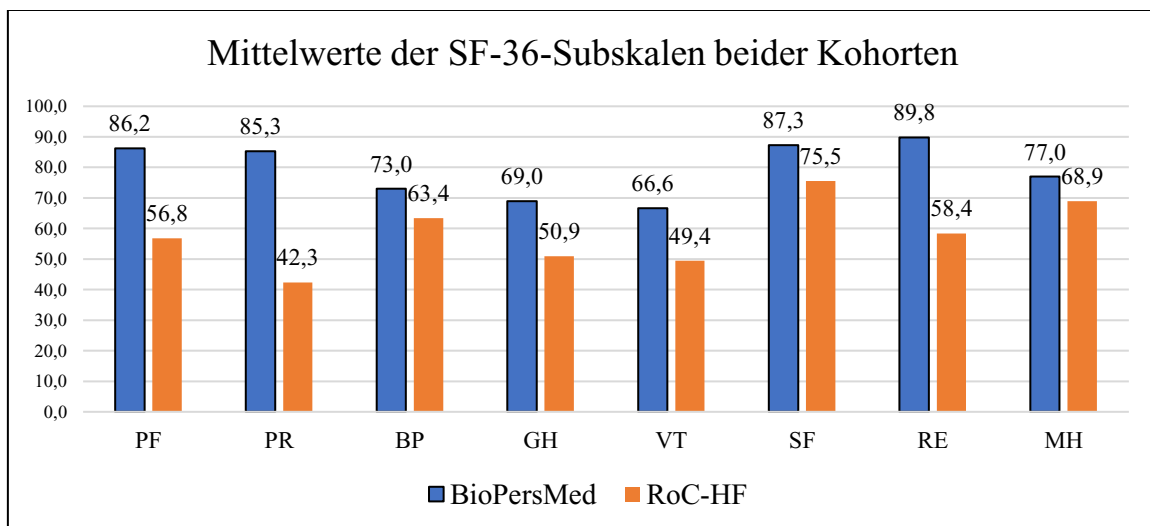


Abbildung 6: Mittelwerte der SF-36-Subskalen beider Kohorten: Körperliche Funktionsfähigkeit (PF), Körperliche Rollenfunktion (RP), Körperliche Schmerzen (BP), Allgemeine Gesundheit (GH), Vitalität (VT), Soziale Funktionsfähigkeit (SF), Emotionale Rollenfunktion (RE), Psychisches Wohlbefinden (MH).

Die beiden Summenskalen, die sich aus den acht Subskalen des SF-36 errechnen sind niedriger als diese, weil sie auf einen Mittelwert von 50 normiert werden. Bei der Körperliche Summenskala, die eine Zusammenfassung der Subskalen PF, PR, BP und GH darstellen, konnte man einen starken signifikanten Unterschied zwischen Gesunden ($49,4 \pm$

7.3) und Kranken ($39,1 \pm 9,6$) sehen. Stark signifikant, aber etwas kleiner war die Abweichung bei der psychischen Summenskala ($51,6 \pm 8,7$ vs. $44,9 \pm 13,7$), die sich aus VT, SR, ER und MH ableitet (Siehe auch Abb. 7).

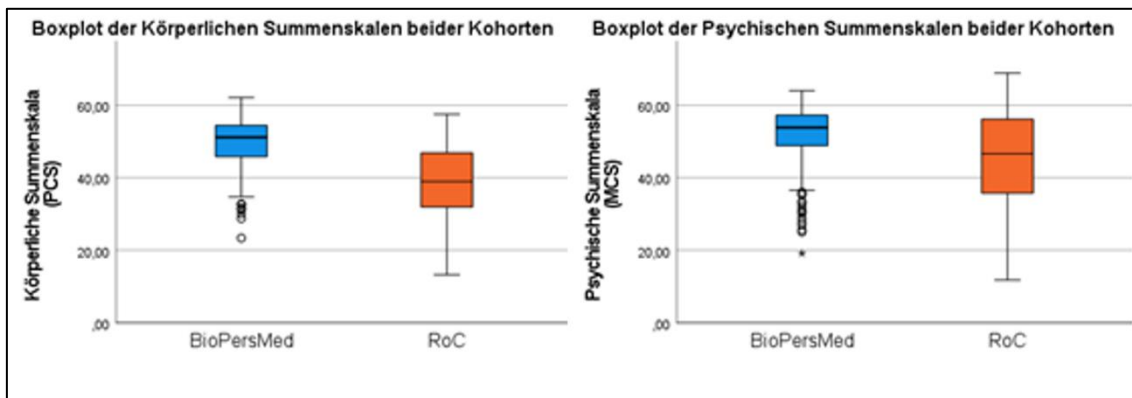


Abbildung 7: Boxplots der Körperlichen und Psychischen Summenskalen beider Kohorten.

3.1.3 Körperliche Leistungsfähigkeit

Für die beiden Kohorten wurden jeweils andere Tests zur Erhebung der körperliche Leistungsfähigkeit durchgeführt, auch wenn es sich in beiden Fällen um Gehtests handelte. In der BioPersMed-Kohorte wurden von $n=177$ Personen im 6-Minuten-Gehtest durchschnittlich $470,4 \pm 89,1$ m erreicht. Die kleinste gemessene Gehstrecke entsprach 200 m, die größte Strecke lag bei 720 m.

Bei der RoC-HF-Kohorte betrug die durchschnittliche Gehgeschwindigkeit im 4-Meter-Gehtest bei $n=170$ verfügbaren Proband*innen $0,94 \pm 0,26$ m/s. Die minimal gemessene Geschwindigkeit entsprach 0,36 m/s, die maximale 2,0 m/s (Siehe Abb. 8).

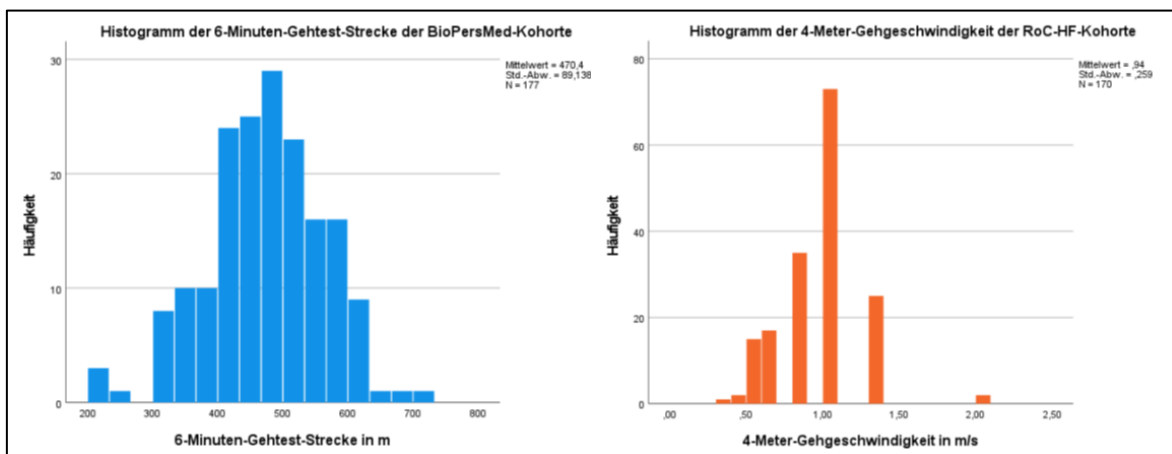


Abbildung 8: Histogramme der 6-Minuten-Gehtest-Strecke der BioPersMed-Kohorte und der 4-Meter-Gehgeschwindigkeit der RoC-HF-Kohorte.

3.2 Bivariate Korrelationen

3.2.1 Korrelationen zwischen SF-36-Skalen und NT-proBNP oder LVEF

Anschließend suchte man mittels Rangkorrelationen nach Spearman nach bivariaten Korrelationen zwischen den SF-36 Lebensqualitätskalen und den herkömmlichen Herzinsuffizienz-Parametern NT-proBNP und LVEF.

In der BioPersMed-Kohorte konnten negative Korrelationen zwischen dem logarithmierten NT-proBNP und der Hälfte der Lebensqualitätsparameter festgestellt werden. Die drei physischen Subskalen Körperliche Funktionsfähigkeit ($\rho=-0.230$, $p=0.002$), Körperliche Rollenfunktion ($\rho=-0.226$, $p=0.002$), Körperliche Schmerzen ($\rho=-0.153$, $p=0.039$), sowie die Emotionale Rollenfunktion ($\rho=-0.203$, $p=0.007$) und die Körperliche Summenskala ($\rho=-0.200$, $p=0.008$) waren signifikant mit $\log(\text{NT-proBNP})$ assoziiert.

SF-36 Skala		log(NT-proBNP) BioPersMed	log(NT-proBNP) RoC-HF	LVEF BioPersMed	LVEF RoC-HF
PF	Korr.	-0.230**	-0.164*	-0.008	0.079
	Sig.	0.002	0.025	0.909	0.286
RP	Korr.	-0.226**	-0.145*	-0.018	0.023
	Sig.	0.002	0.049	0.806	0.753
BP	Korr.	-0.153*	-0.106	0.123	-0.023
	Sig.	0.039	0.147	0.095	0.759
GH	Korr.	-0.037	-0.085	0.190*	0.013
	Sig.	0.618	0.248	0.010	0.861
VT	Korr.	-0.131	-0.042	0.124	-0.038
	Sig.	0.081	0.572	0.094	0.603
SF	Korr.	-0.125	-0.029	0.119	-0.026
	Sig.	0.093	0.689	0.107	0.728
RE	Korr.	-0.203**	-0.090	0.019	-0.006
	Sig.	0.007	0.222	0.795	0.936
MH	Korr.	-0.078	0.001	0.129	-0.009
	Sig.	0.301	0.991	0.083	0.903
PCS	Korr.	-0.200**	-0.178*	0.077	0.065
	Sig.	0.008	0.015	0.313	0.376
MCS	Korr.	-0.070	-0.002	0.102	-0.045
	Sig.	0.361	0.979	0.178	0.544

Tabelle 6: Spearman-Rangkorrelationen zwischen $\log(\text{NT-proBNP})$ und SF-36-Skalen und zwischen LVEF und SF-36-Skalen für beide Kohorten.

Korr. = Korrelationskoeffizient ρ , Sig. = Signifikanz p (zweiseitig)

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

In der Herzinsuffizienz Kohorte konnten nur in den zwei Subskalen Körperliche Funktionsfähigkeit ($\rho=-0.164$, $p=0.025$) und Körperliche Rollenfunktion ($\rho=-0.145$, $p=$

0.049), sowie der Körperlichen Summenskala ($\rho=-0.178$, $p= 0.015$) signifikante negative Korrelationen zu den $\log(\text{NT-proBNP})$ -Werten ermittelt werden.

Beim Versuch Assoziationen zwischen den SF-36-Scores und der linksventrikulären Ejektionsfraktion zu finden, war in beiden Kohorten nur eine einzige Korrelation signifikant. Nur der Subscore Generelle Gesundheit korrelierte in der BioPersMed-Gruppe mit der LVEF ($\rho=0.190$, $p= 0.010$). Die genauen Resultate der Korrelations-Analysen sind in Tabelle 6 aufgeführt und in Abb. 9 und 10 dargestellt.

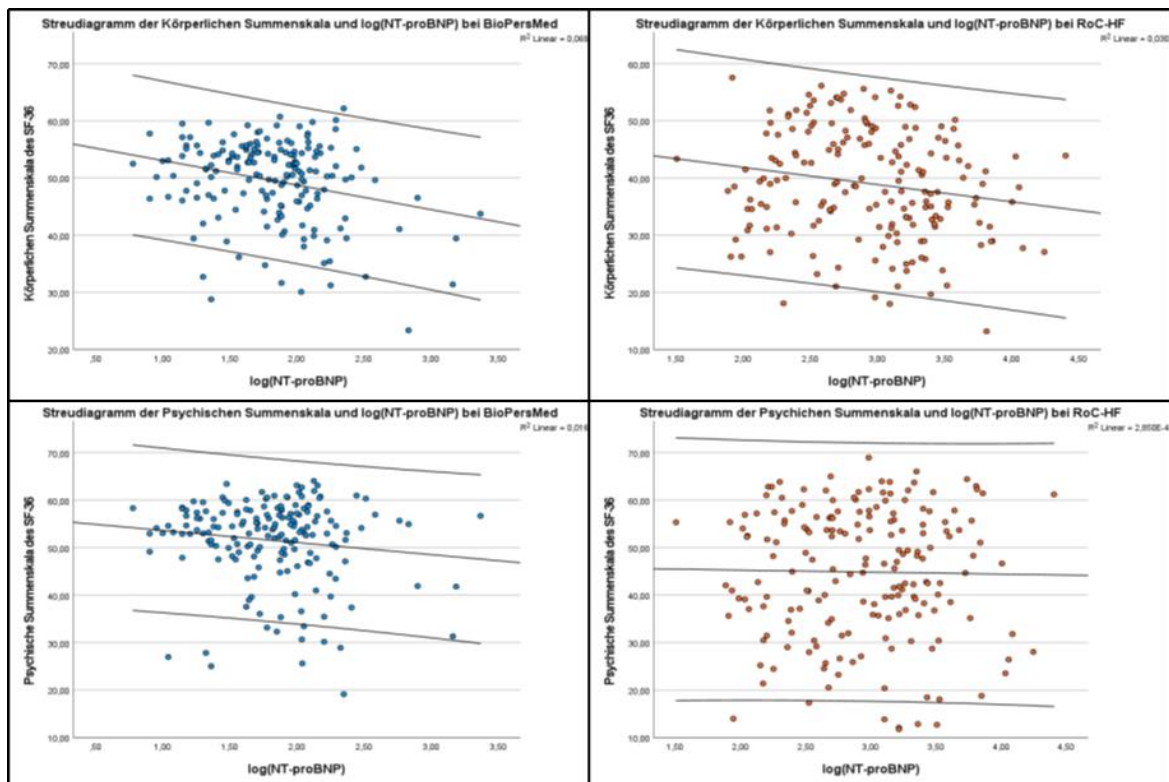


Abbildung 9: Streudiagramme der Körperlichen Summenskala (oben) und Psychischen Summenskala (unten) des SF-36 zum $\log(\text{NT-proBNP})$ -Wert beider Kohorten.

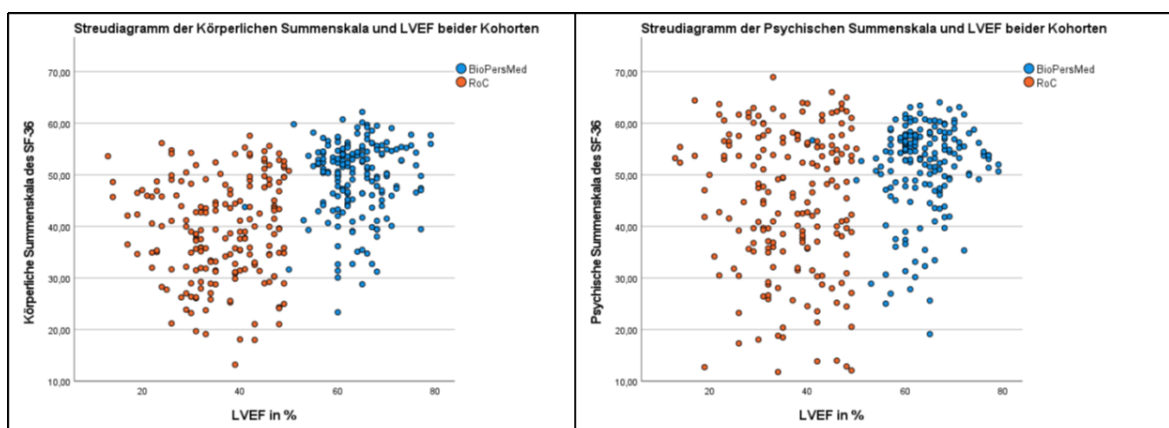


Abbildung 10: Streudiagramme der Körperlichen Summenskala (links) und Psychischen Summenskala (rechts) des SF-36 zur LVEF beider Kohorten.

In Abbildung 9 kann man sehen, dass Lebensqualität und log(NT-proBNP) v.a. in der RoC-HF-Kohorte nicht korrelieren und die Werte stark streuen. In der BioPersMed-Kohorte ist die Korrelation mit der Körperlichen Summenskala links oben signifikant. In Abbildung 10 ist ersichtlich, dass keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Summenskalen und der LVEF bestehen.

3.2.2 Korrelationen zwischen SF-36-Skalen und körperlicher Leistungsfähigkeit

Bei der Durchführung der Spearman-Korrelationsanalysen zwischen der Lebensqualität und Parametern der körperlichen Leistungsfähigkeit identifizierte man v.a. in der RoC-HF-Kohorte viele signifikante Zusammenhänge (Siehe Tabelle 7).

SF-36 Skala		6MWD BioPersMed	4MGS RoC-HF
PF	Korr.	0.345**	0.473**
	Sig.	<0.001	<0.001
RP	Korr.	0.148	0.196*
	Sig.	0.053	0.011
BP	Korr.	0.240**	0.267**
	Sig.	0.001	<0.001
GH	Korr.	0.137	0.217**
	Sig.	0.071	0.005
VT	Korr.	0.127	0.286**
	Sig.	0.095	<0.001
SF	Korr.	-0.063	0.150
	Sig.	0.405	0.053
RE	Korr.	0.171*	0.239**
	Sig.	0.025	0.002
MH	Korr.	-0.050	0.185*
	Sig.	0.510	0.016
PCS	Korr.	0.327**	0.363**
	Sig.	<0.001	<0.001
MCS	Korr.	-0.083	0.178*
	Sig.	0.288	0.021

Tabelle 7: Spearman-Rangkorrelationen zwischen 6-Minuten-Gehtest und SF-36-Skalen aus der BioPersMed-Kohorte und zwischen 4-Meter-Gehgeschwindigkeit und SF-36-Skalen der RoC-HF-Kohorte.

Korr. = Korrelationskoeffizient ρ , Sig. = Signifikanz p (zweiseitig)

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

In der BioPersMed-Kohorte waren die Subskalen Körperliche Funktionsfähigkeit ($\rho=0.345$, $p<0.001$), Körperliche Schmerzen ($\rho=0.240$, $p=0.001$) und Emotionale

Rollenfunktion ($\rho=0.171$, $p=0.025$), sowie die Körperliche Summenskala ($\rho=0.327$, $p<0.001$) signifikant mit der 6-Minuten-Gehtest-Strecke assoziiert. Zu der Psychischen Summenskala konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden ($p=0.288$).

Die Daten der 4-Meter-Gehgeschwindigkeit der Herzinsuffizienz-Gruppe korrelierten signifikant mit sieben von acht Subskalen und beiden Summenskalen des SF-36. Sowohl in den körperlichen Skalen PF ($\rho=0.473$, $p<0.001$), RP ($\rho=0.196$, $p=0.011$), BP ($\rho=0.267$, $p<0.001$), GH ($\rho=0.217$, $p=0.005$), als auch in den psychischen Skalen VT ($\rho=0.286$, $p<0.001$), RE ($\rho=0.239$, $p=0.002$), MH ($\rho=0.185$, $p=0.016$) waren mitunter starke Zusammenhänge feststellbar. Die einzige nicht signifikante Subskala SF ($p=0.053$) verfehlte die Signifikanz um nur 0.003. Die Körperliche Summenskala ($\rho=0.363$, $p<0.001$) korrelierte stärker mit der 4-Meter-Gehgeschwindigkeit als die psychische ($\rho=0.178$, $p=0.021$).

In den Streudiagrammen in Abbildung 11 werden die Korrelationen zwischen den SF-36 Summenskalen und den beiden Leistungsfähigkeitsparametern visualisiert.

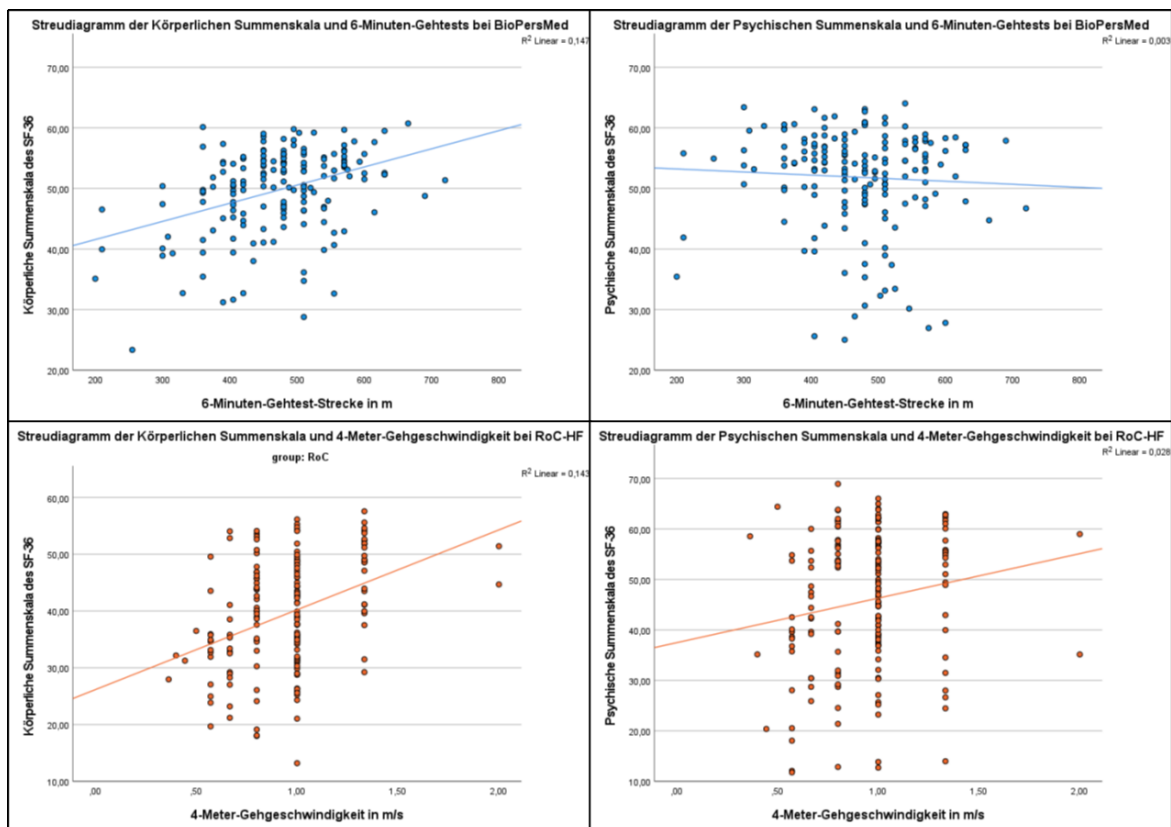


Abbildung 11: Streudiagramme der Körperlichen Summenskala (links) und Psychischen Summenskala (rechts) des SF-36 zur 6-Minuten-Gehtest-Strecke der BioPersMed-Kohorte und 4-Meter-Gehgeschwindigkeit der RoC-HF-Kohorte.

Um die beiden Kohorten mit den unterschiedlichen körperlichen Leistungsfähigkeits-Überprüfungen anschaulicher darstellen und vergleichen zu können, wurden in Abb. 12 und 13 aus den 6-Minuten-Gehtest-Werten der BioPersMed-Kohorte und den 4-Minuten-

Gehgeschwindigkeit-Resultaten der RoC-HF-Kohorte Rang-Quartilen gebildet und in Zusammenhang mit den beiden SF-36-Summenskalen gebracht. In den Grafiken ist erkennbar, dass sich die Körperliche Summenskala der ersten und vierten Quartile in beiden Kohorten signifikant unterschieden ($p < 0.001$). Bei der Psychischen Summenskala waren nur die Abweichung der Quartile in der RoC-HF-Kohorte signifikant ($p = 0.017$), was sich auch mit den oben genannten Spearman-Korrelationen deckt.

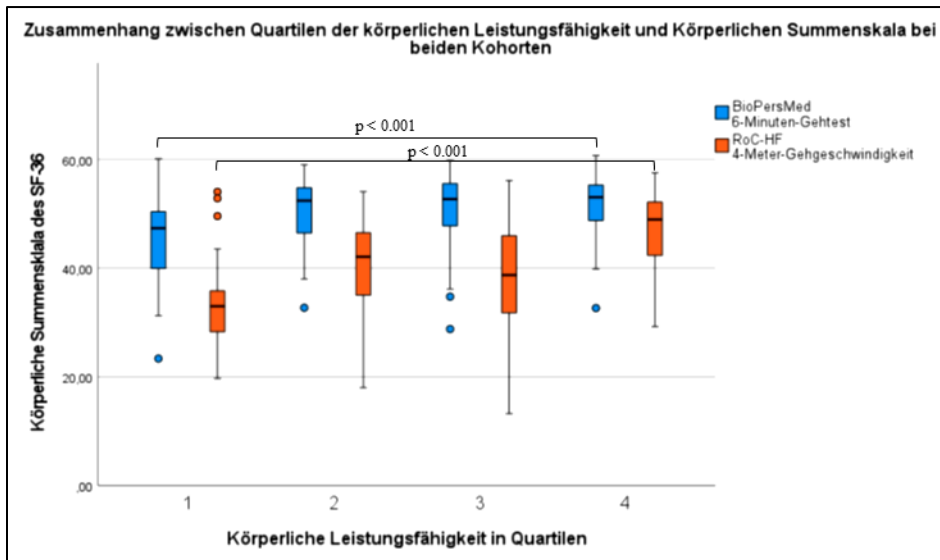


Abbildung 12: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Körperlichen Summenskala des SF-36

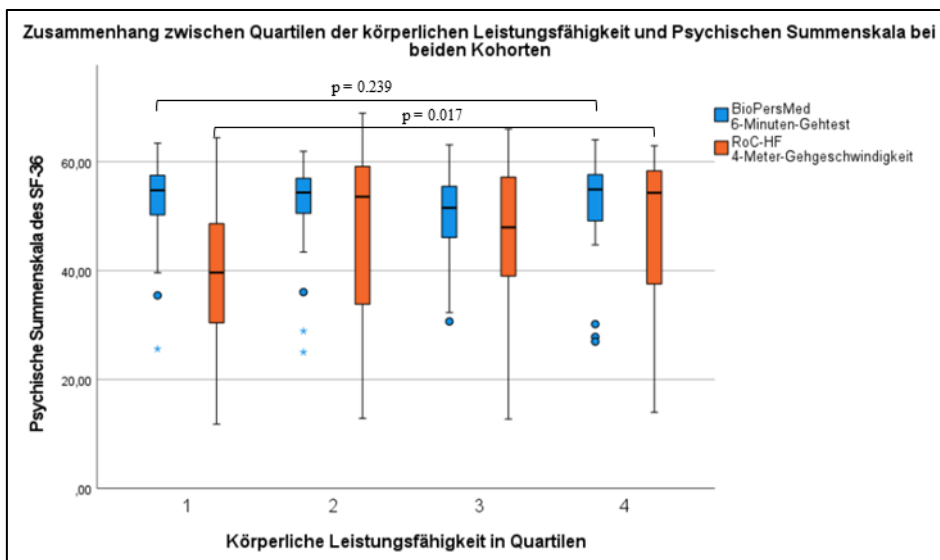


Abbildung 13: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Psychischen Summenskala des SF-36

3.3 Multivariate lineare Regressionsanalyse der Summenskalen des SF-36

Abschließend wurde der Einfluss gewisser Größen (Alter, Geschlecht, eGFR, LVEF, NT-proBNP, TAPSE, körperliche Leistungsfähigkeit) auf die Summenskalen des SF-36 getestet und dafür multivariate lineare Regressionsmodelle gerechnet. Die Modellprämissen wurden getestet und waren erfüllt.

In der multivariaten Regressionsanalyse für die Körperliche Summenskala als abhängige Variable war die körperliche Leistungsfähigkeit der einzige signifikante Prädiktor in der BioPersMed- (adjustiertes beta= 0.280, $p < 0.001$) und in der RoC-HF-Kohorte (stand. beta= 0.298, $p < 0.001$). Alter, Geschlecht, eGFR, LVEF, NT-proBNP und TAPSE erreichten in keiner der beiden Kohorten Signifikanz (Siehe Tabelle 8).

Bei der Psychischen Summenskala als abhängige Variable wurden in der BioPersMed-Kohorte keine signifikanten Prädiktoren gefunden. Auch die körperliche Leistungsfähigkeit war nicht prädiktiv ($p = 0.859$). In der RoC-HF-Gruppe bestand eine signifikante Assoziation zwischen der Psychischen Summenskala und der körperlichen Leistungsfähigkeit gemessen mit 4-Meter-Gehgeschwindigkeit (adjustiertes beta= 0.249, $p = 0.005$) (Siehe Tabelle 8).

Unabhängige Variable	PCS als abhängige Variable BioPersMed		PCS als abhängige Variable RoC-HF	
	Adj. Beta	Signifikanz	Adj. Beta	P-Wert
Alter	-0.146	0.121	-0.049	0.57
Geschlecht	-0.123	0.135	0.107	0.162
eGFR	0.091	0.274	0.036	0.685
log(NT-proBNP)	0.007	0.942	-0.033	0.729
LVEF	0.106	0.168	-0.083	0.318
TAPSE	0.011	0.885	0.152	0.06
KL	0.28**	<0.001	0.298**	<0.001

Unabhängige Variable	MCS als abhängige Variable BioPersMed		MCS als abhängige Variable RoC-HF	
	Adj. Beta	Signifikanz	Adj. Beta	P-Wert
Alter	0.036	0.718	-0.075	0.4
Geschlecht	-0.118	0.181	-0.111	0.166
eGFR	-0.141	0.114	-0.23	0.015
log(NT-proBNP)	-0.12	0.243	0.018	0.851
LVEF	0.146	0.076	-0.129	0.135
TAPSE	-0.036	0.666	0.075	0.373
KL	-0.015	0.859	0.249**	0.005

Tabelle 8: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalysen mit PCS und MCS als abhängige Variablen in beiden Kohorten.

KL = Körperliche Leistungsfähigkeit (gemessen durch 4MGS und 6MWD); Adj. Beta= adjustiertes Beta
 ** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es einerseits festzustellen, inwieweit sich die Lebensqualität von herzinsuffizienten Patient*innen von der einer gesunden Population unterscheidet und in welchen Teilaspekten sie eine stärkere Verminderung als in anderen zeigt. Weiters wurde untersucht, ob herkömmliche Herzinsuffizienzparameter, wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion oder die NT-proBNP-Konzentration mit den Lebensqualitätsskalen des SF-36 assoziiert sind, oder ob Tests der körperlichen Funktionsfähigkeit bessere Prädiktoren für die Lebensqualität bei Herzkranken und Gesunden darstellen.

Es wurden dazu aus der Herzinsuffizienzkohorte von RoC-HF 188 Proband*innen mit 188 Vergleichspersonen aus der gesunden BioPersMed-Kohorte nach Alter, Geschlecht und BMI gematcht und die Daten beider Gruppen verglichen. Mit bivariaten und multivariaten Korrelationsanalysen wurden signifikante Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität und LVEF, NT-proBNP und der Leistungsfähigkeit gesucht.

4.1 Zusammenfassung

4.1.1 Vergleich der Kohorten

Durch das Matching der beiden Kohorten wurden die möglichen Confounder Alter, Geschlecht und BMI weitestgehend ausgeschlossen und die ursprünglichen unterschiedlich großen Kohorten von BioPersmed (n=1022) und RoC-HF (n=205) auf die exakt gleiche Teilnehmer*innen-Zahl gebracht.

Wenig überraschend waren alle Messwerte der Herz- und Nierenfunktion in der kranken Kohorte deutlich schlechter als in der gesunden. Bei der LVEF ist zu erwähnen, dass in der RoC-HF-Gruppe durch das Einschlusskriterium $LVEF < 50\%$ damals noch nicht zwischen HFrEF und HFmrEF unterschieden wurde und die Kohorte dieser Arbeit aus n=68 HFmrEF- ($LVEF = 41-49\%$) und n=120 HFrEF-Patient*innen ($LVEF < 40\%$) zusammengesetzt war.

Wenn man den Mittelwert der NT-proBNP-Konzentration der gesunden Kohorte (120.3 ± 243.4 pg/ml) bewertet, könnte man meinen, dass diese Werte für gesunde Menschen erhöht sind, da ab einem NT-proBNP > 125 pg/ml eine weitere Abklärung sinnvoll ist. Weil dieser Laborparameter nicht normalverteilt ist und starke statistische Ausreißer hat, ist der Median mit Quartilen die bessere statistische Darstellung der Kohorte (72.0 ($33.0-118.0$) pg/ml). (3)

Die Nierenfunktion, die bei der Herzinsuffizienzkohorte im Vergleich zu den Gesunden signifikant verringert war, würde nach KDIGO in beiden Kohorten im Mittel in die CKD-

Kategorie G2 („leicht vermindert“) fallen (GFR= 60-89 ml/min/1.73 m²), was aber u.a auch durch das Durchschnittsalter der Kohorten zu erklären ist. (76)

Die Ergebnisse des SF-36 zur Lebensqualität waren erwartungsgemäß in der Herzinsuffizienzkohorte schlechter als in der gesunden. Dies deckt sich mit zahlreichen früheren Studien, die belegen, dass die Lebensqualität bei Herzinsuffizienz vermindert ist.

Erkrankte werden im Alltag stark eingeschränkt, einerseits durch die zahlreichen physischen und psychischen Komplikationen, wie Atemnot, Fatigue, Depression, Angststörungen und Ödeme, andererseits durch den chronischen und progredienten Verlauf. Die sozialen und psychischen Folgen sind nicht zu unterschätzen. (28, 30, 31)

Die drei SF-36-Subskalen, die zwischen den beiden Kohorten die größte Differenz aufwiesen, waren die Körperliche Funktionsfähigkeit (Differenz der Mittelwerte=29.4), die Körperliche Rollenfunktion (Differenz der Mittelwerte=43.0) und die Emotionale Rollenfunktion (Differenz der Mittelwerte=31.4). Hieraus lässt sich schließen, dass der verschlechterte Gesundheitszustand bei chronischer Herzinsuffizienz v.a. körperliche Aktivitäten, sowie Selbstversorgung, Fortbewegung, alltägliche Tätigkeiten und Arbeitsfähigkeit stark einschränkt. Das schlechtere Abschneiden bei der Emotionalen Rollenfunktion deutet darauf hin, dass auch emotionale Probleme den Alltag und die Arbeits- und Leistungsfähigkeit bei Herzinsuffizienten beeinträchtigen. (25)

In einer Metaanalyse von *Moradi et al.*, die die Lebensqualität bei Herzinsuffizienz-Patient*innen global untersuchte, wurden 14 Studien mit vollständigen SF-36-Ergebnissen inkludiert. (30) Die Mittelwerte dieser Studien für die Körperlichen und Psychischen Summenskalen betragen 33.3 (95% KI 31.9, 34.7; I² = 88.0%) und 50.6 (95% KI 43.8, 57.4; I² = 99.3%). Die Herzinsuffizienzkohorte dieser Arbeit (RoC-HF) wies mit PCS= 39.1 ± 9.6 und MCS= 44.9 ± 13.7 zwar im Vergleich bessere Mittelwerte in der Körperlichen Summenskala, aber schlechtere Mittelwerte in der Psychischen Summenskala auf. Man muss diese Ergebnisse vorsichtig betrachten, da sich die Ein- und Ausschlusskriterien, Therapien usw. der vielen Kohorten unterscheiden. Trotzdem könnte man interpretieren, dass die körperlichen Parameter in einer österreichischen Kohorte mit leitliniengerechter Therapie besser als im globalen Schnitt sind, da durch das etablierte Gesundheitssystem und Medikamente heutzutage die physischen Komponenten der Herzinsuffizienz in Österreich vergleichsweise gut behandelbar sind.

Das schlechtere Abschneiden bei der psychischen Summenskala könnte daran liegen, dass diese Aspekte vielleicht seltener routinemäßig evaluiert und behandelt werden und z.B. die

Dunkelziffer an Depression unter Herzinsuffizienten höher sein könnte als bisher gedacht. (43)

Für die Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde in der BioPersMed-Kohorte der 6-Minuten-Gehtest angewandt. Mit einer durchschnittlichen absoluten Gehstrecke von 470.4 ± 89.1 m schnitt die Gruppe von mutmaßlich gesunden Individuen vergleichsweise eher schlecht ab. Eine vergleichbare ältere Population aus gesunden Bewohner*innen von Alten- und Pflegeheimen aus Japan erreichte mit durchschnittlich 466 ± 81 m ähnliche Gehstrecken und jüngere gesunde Populationen, wie bei *Gibbons et al.* erreichen im Durchschnitt Distanzen von 655 ± 84 m. (77-79) Dieses eher schlechte Abschneiden im 6-Minuten-Gehtest ist mit den vorliegenden Daten schwierig zu interpretieren. Einerseits könnten die einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren als Einschlusskriterium, oder auch der mäßig erhöhte BMI für eine langsamere Gehgeschwindigkeit gesorgt haben. Andererseits muss man ggf. eruieren, ob der 6-Minuten Gehtest entsprechend internationalen Empfehlungen standardisiert durchgeführt wurde.

In der RoC-HF-Kohorte wurden beim 4-Meter-Gehtest mit einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von 0.94 ± 0.26 m/s für Patient*innen mit Herzinsuffizienz vergleichsweise gute Werte erreicht. Bei ähnlichen, aber etwas älteren Herzinsuffizienzkohorten wurden bei *Lo et al.* im Median 0.76 (0.65 - 0.91) m/s und bei *Pulignano et al.* im Durchschnitt 0.74 ± 0.23 m/s gemessen. (65, 80) Dies könnte daran liegen, dass die Kohorte dieser Arbeit im Durchschnitt mehr als zehn Jahre jünger ist als die beiden anderen angeführten Kohorten. Außerdem könnte die RoC-HF-Kohorte möglicherweise anders bzw. besser therapiert worden sein, oder die Herzinsuffizienz war im Vergleich noch nicht soweit fortgeschritten.

4.1.2 Prädiktoren der Lebensqualität

In den Korrelationsanalysen wurden zunächst Zusammenhänge zwischen den SF-36-Skalen und den herkömmlichen Herzinsuffizienz-Parametern NT-proBNP und LVEF gesucht. Etwas überraschend war, dass in der gesunden Kohorte bei fünf Lebensqualitätsskalen signifikante Zusammenhänge zum logarithmierten NT-proBNP gefunden wurden. Da NT-proBNP ein stark streuender Biomarker mit eher geringerer Spezifität ist und bei gesunden Personen kaum Aussagekraft hat, wird er auch nicht für ein Herzinsuffizienzscreening empfohlen. (81) Daher konnte auch keine vergleichbare Literatur zu diesen statistischen Zusammenhängen gefunden werden. Obwohl weitere

Studien und Abklärungen zu NT-proBNP bei Gesunden interessant wären, scheint die klinische Relevanz eher gering zu sein. (81)

In der RoC-HF-Kohorte waren in der bivariaten Korrelationsanalyse zwei körperliche Subskalen (PF, RP) und die Körperliche Summenskala (PCS) signifikant mit $\log(\text{NT-proBNP})$ assoziiert. In einer vergleichbaren Herzinsuffizienz-Studie von *Müller-Tasch et al.* mit 180 Proband*innen und einer durchschnittlichen LVEF von $36.6 \pm 7.3\%$ korrelierten die gleichen Skalen und zusätzlich noch die Subskalen Vitalität und Emotionale Rollenfunktion signifikant mit $\log(\text{NT-proBNP})$ in univariaten Analysen, allerdings nicht im multivariaten Modell. (37) Die gefundenen univariaten Korrelationen waren zwar stärker, als jene in der vorliegenden Arbeit, aber in den multivariaten Regressionsanalysen war $\log(\text{NT-proBNP})$ auch nicht prädiktiv für die Lebensqualität. *Fangauf et al.* beschrieben in einer Kohorte von Patient*innen mit Koronarer Herzkrankheit ebenfalls signifikante Korrelationen zwischen PF und $\log(\text{NT-proBNP})$. (82) Bei einer weiteren Studie einer KHK-Kohorte konnten keine signifikanten Assoziationen zwischen den Ergebnissen des spezifischen Lebensqualitätsfragebogen MLHFQ und $\ln(\text{NT-proBNP})$ gefunden werden. (38) Hierbei ist aber zu beachten, dass es sich in beiden Studien um Kohorten mit durchschnittlich höherer LVEF und geringerer NT-proBNP-Konzentrationen handelt, da Herzinsuffizienz kein primäres Einschlusskriterium war.

Die Ergebnisse der Analysen dieser Arbeit weisen darauf hin, dass es Korrelationen zwischen den körperlichen Komponenten der Lebensqualität und der NT-proBNP-Konzentration gibt, diese aber eher schwach sind. Da $\log(\text{NT-proBNP})$ auch in den multivariaten Regressionsanalysen nicht signifikant für die beiden Summenskalen PCS und MCS war, scheint dieser Biomarker kein wirklich verlässlicher Prädiktor für die Lebensqualität zu sein.

Bei den Korrelationsanalysen zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraktion und den Lebensqualitätsskalen, fand sich nur eine schwache, signifikante Korrelation einer einzigen Skala (GH) in der BioPersMed-Kohorte. In der herzinsuffizienten Population war kein Zusammenhang zwischen Lebensqualität und LVEF signifikant. In der vergleichbaren Literatur zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Bei *Juenger et al.* konnten bei einer Kohorte von $n=205$ HFrEF-Patient*innen keine signifikanten Assoziationen zwischen jeglichen SF-36-Skalen und der LVEF gefunden werden. (39) Bei einem aktuelleren Systematic Review von *Baert et al.* wurden 29 Studien zur Lebensqualität bei Herzinsuffizienz untersucht. Sie

kamen u.a. auch zu dem Ergebnis, dass keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Lebensqualitätsparametern und der LVEF gefunden werden konnten und schätzten, dass sich die Lebensqualität folglich zwischen HF_rEF und HF_pEF möglicherweise auch nicht signifikant unterscheidet. (40) Da sich das Ergebnis unserer Berechnungen mit der Literatur durchaus deckt, kann man davon ausgehen, dass die LVEF kein verlässlicher Prädiktor der Lebensqualität bei Herzinsuffizienz ist. Nichtsdestotrotz sollen diese Ergebnisse nicht die Relevanz von NT-proBNP und LVEF als essentiellen Teil der Diagnostik und als wichtige Prädiktoren für harte Endpunkte der Herzinsuffizienz schmälern. (3)

Bei den Korrelationsanalysen zwischen den SF-36-Skalen und den Parametern der körperlichen Leistungsfähigkeit zeigten sich einige interessante Zusammenhänge. In der gesunden BioPersMed-Kohorte waren drei Subskalen und die Körperliche Summenskala (PCS) signifikant assoziiert mit der 6-Minuten-Gehteststrecke. Vor allem die Körperliche Funktionsfähigkeit ($\rho=0.345$, $p<0.001$) und die PCS ($\rho=0.327$, $p<0.001$) zeigten stärkere Korrelationen. In den multivariaten Regressionsanalysen mit PCS als abhängige Variable war die körperliche Leistungsfähigkeit der einzige signifikante Prädiktor. Bei der Regressionsanalyse zu MCS konnte man leider keine signifikanten Prädiktoren finden. Eine vergleichbare Studie von *Sartor-Glittenberg et al.* mit $n=84$ mutmaßlich gesunden Teilnehmer*innen mit einem Durchschnittsalter von 78.6 Jahren konnte ähnliche Zusammenhänge feststellen. In dieser Studie war eine schnellere Gehgeschwindigkeit signifikant mit besseren Werten der Körperlichen Summenskala ($\rho=0.43$; $p<0.001$), aber nicht signifikant mit der Psychischen Summenskala (MCS) ($\rho=0.14$; $p=0.20$) assoziiert. Auch in der Regressionsanalyse mit PCS als abhängige Variable war die schnellere Gehgeschwindigkeit der stärkste signifikante Prädiktor, während in der Analyse zu MCS die Gehgeschwindigkeit keinen signifikanten Einfluss zeigte. (83)

Aus diesen Ergebnissen lässt sich interpretieren, dass anscheinend die Tests zur Gehgeschwindigkeit bei mutmaßlich gesunden Menschen zwar die körperlichen Komponenten der Lebensqualität gut widerspiegeln, aber die sozialen und psychischen Komponenten eher schlecht vorhersagen können. Das könnte daran liegen, dass gesunde Menschen, die im Lebensqualität-Fragebogen ihre körperliche Leistungsfähigkeit als schlechter einschätzten, im 6-Minuten-Gehtest auch eine geringere Gehstrecke zurücklegen konnten, während die Ursachen für psychosoziale Einschränkungen bei

Gesunden in einem stärkeren Ausmaß als bei Herzinsuffizienten durch nicht-körperliche Faktoren bedingt sein könnten.

In der RoC-HF-Kohorte waren in der bivariaten Korrelationsanalyse sieben von acht Subskalen des SF-36 und sowohl die Körperliche als auch die Psychische Summenskala signifikant mit der 4-Meter-Gehgeschwindigkeit assoziiert. Erwähnenswert ist u.a. die starke Korrelation der Körperlichen Funktionsfähigkeit (PF) ($\rho=0.473$, $p<0.001$) und, dass die einzige nicht signifikante Subskala SF die Signifikanz ($p=0.053$) nur knapp verfehlte. In der multivariaten Regressionsanalyse war die körperliche Leistungsfähigkeit der einzige signifikante Prädiktor, sowohl bei PCS, als auch bei MCS als abhängiger Variable. Auffällig bei diesen Resultaten ist u.a., dass auch die psychischen Komponenten der Lebensqualität mit der Gehgeschwindigkeit zusammenhängen. Dieser Zusammenhang ist in der gesunden Vergleichspopulation viel geringer und wenig bis gar nicht signifikant. Es ließe sich möglicherweise interpretieren, dass Menschen mit Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Gehgeschwindigkeit, Fitness und Mobilität, eher Probleme haben am sozialen Leben teilzunehmen und ggf. die psychische Gesundheit darunter leidet.

Wenn man nach ähnlicher Literatur sucht, konnte man in Studien selten so viele signifikante Korrelationen zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz finden. So zeigten *Lans et al.* in vier von acht SF-36-Subskalen signifikante Unterschiede zwischen größerer und kleinerer 6-Minuten-Gehstrecke bei Menschen mit HFrEF. Diese Korrelationen waren vor allem in den körperlichen Dimensionen der Lebensqualität zu finden. (71) Bei einer Studie von *Aladin et al.* über Patient*innen mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz zeigte die 6-Minuten-Gehstrecke schwache signifikante Korrelationen zur PCS des SF-12 aber nicht zur MCS. In der Regressionsanalyse war die Gehstrecke auch nur ein schwacher signifikanter Prädiktor der PCS. (84) In einer anderen Studie war der MLHFQ-Gesamtscore ein signifikanter Prädiktor für verminderte 6-Minuten-Gehstrecke in der Gesamtkohorte von Herzinsuffizienten und der HFpEF-Gruppe, aber nicht in der HFrEF-Untergruppe. (69) *Marino et al.* konnten in einer Kohorte von Menschen mit Vorhofflimmern keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Lebensqualität und 6-Minuten-Gehtest feststellen. (85)

Man kann davon ausgehen, dass in dieser Arbeit eine größere Zahl an signifikanten Zusammenhängen zwischen der Lebensqualität und der Gehgeschwindigkeit bei Herzinsuffizienten gefunden wurden als in anderen vergleichbaren publizierten Studien.

Allerdings findet man kaum Studien zum spezifischen Zusammenhang von SF-36-Scores und der 4-Meter-Gehgeschwindigkeit in Kohorten mit Herzinsuffizienz. Diese Korrelation bedarf weiterer Nachforschung ggf. in longitudinalen Studien mit größeren Kohorten. Durch diese Ergebnisse lässt sich annehmen, dass die Gehgeschwindigkeit einen Stellenwert in der Bewertung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität bei Menschen mit Herzinsuffizienz hat. So könnte sie in der Diagnostik und bei Verlaufskontrollen in Zukunft als einfache, billige Untersuchung eine wichtige Rolle spielen.

4.2 Limitationen

Diese Arbeit weist einige Limitationen auf. Zum einen handelt es sich um eine retrospektive und monozentrische Querschnittstudie. Dadurch erhält man nur Daten einer Punktaufnahme im Lebens- und Krankheitsverlauf der Proband*innen und kann die Ergebnisse dieser Kohorten nur beschränkt auf andere Ethnien oder Populationen mit schlechterer bzw. anderer medizinischer Versorgung verallgemeinern. Zudem könnten sich die Resultate in der RoC-HF-Kohorte aus 2016-2018 von aktuellen Herzinsuffizienz-Kohorten unterscheiden, da sich die leitliniengerechte Therapie u.a. durch die Zulassung von SGLT2-Inhibitoren inzwischen verändert hat. (3)

Zum anderen waren einige Parameter des SF-36 und der Test zur körperlichen Leistungsfähigkeit in beiden Kohorten nicht vollständig von allen 188 Teilnehmer*innen verfügbar, allerdings jeder Messwert von mindestens 90% der Kohorte vorhanden. Somit kann man davon ausgehen, dass die Messwerte die gesamte Kohorte valide abbilden. Eine weitere Limitierung dieser Arbeit ist, dass für die Evaluierung der körperlichen Leistungsfähigkeit von den beiden Kohorten zwei verschiedene Tests verwendet wurden. Auch wenn es sich in beiden Fällen um Gehtests handelt, kann man Resultate des 6-Minuten-Gehtests nicht mit Ergebnissen des 4-Meter-Gehtests gleichsetzen, da die körperliche Ausdauer beim 4-Meter-Gehtest eine untergeordnete Rolle spielt.

Abschließend ist zu sagen, dass es sich trotz dieser Limitationen um eine Fall-Kontroll-Studie aus zwei sehr hochwertigen, professionellen Studien der Medizinischen Universität Graz handelt. Die verwendeten Daten wurden sorgfältig erhoben, die echokardiografischen Parameter von erfahrenen Kardiolog*innen bestimmt und durch das Matching zwei gut vergleichbarere Kohorten geschaffen.

4.3 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit haben bestätigt, dass Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz im Vergleich mit Gesunden eine stark eingeschränkte Lebensqualität haben.

Nach unseren Berechnungen können die herkömmlichen Herzinsuffizienz Parameter NT-proBNP und LVEF die Lebensqualität der Patient*innen schlecht vorhersagen oder abbilden. Die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen durch die Gehgeschwindigkeit war hingegen ein signifikanter Prädiktor, sowohl für physische, als auch psychische Komponenten der Lebensqualität. In der gesunden Kontroll-Gruppe war die körperliche Leistungsfähigkeit nur prädiktiv für die physische, aber nicht für die psychische Lebensqualität.

Durch die Verbesserungen der Therapie und Interventionen und folglich besserer Prognose von chronischer Herzinsuffizienz gewinnt die Lebensqualität immer mehr an Stellenwert in der Behandlung der Betroffenen. Umso wichtiger ist es, Mittel zu finden um diese abzuschätzen und hierfür scheinen Gehgeschwindigkeitstests möglicherweise kostengünstige, einfache Methoden zu sein. So könnten diese routinemäßiger Teil von Verlaufskontrollen von Herzinsuffizienten oder ggf. auch anderen chronisch Kranken werden.

Es sollte in weiteren randomisiert kontrollierten Studien untersucht werden, ob eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, durch Therapie, Interventionen oder körperliches Training zu einer verbesserten Lebensqualität führen. Dementsprechend würde die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen durch Gehtests zu einem noch wichtigeren Endpunkt in der Herzinsuffizienzforschung werden.

Literaturverzeichnis

1. Altiok E. Basislehrbuch Innere Medizin: Elsevier; 2022.
2. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT. Duale Reihe Innere Medizin: Georg Thieme Verlag; 2018.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
4. Herold G. Innere Medizin 2023. Innere Medizin 2023: De Gruyter; 2022.
5. Flexikon D. Herzinsuffizienz: DocCheck Flexikon; 2023 [cited 2023 Mar 10] Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Herzinsuffizienz>
6. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163-96.
7. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*. 2009;13(32):1-207, iii.
8. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31.
9. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*. 1997;350(9088):1349-53.
10. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):537-41.
11. Omar AM, Bansal M, Sengupta PP. Advances in Echocardiographic Imaging in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circ Res*. 2016;119(2):357-74.
12. Prastaro M, D'Amore C, Paolillo S, Losi M, Marciano C, Perrino C, et al. Prognostic role of transthoracic echocardiography in patients affected by heart failure and reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev*. 2015;20(3):305-16.
13. Kosaraju A GA, Grigorova Y, et al. . Left Ventricular Ejection Fraction: StatPearls 2022 [cited 2023 Feb 13] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459131/>
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
15. Zeydabadinejad M. Echokardiographie des rechten Herzens: eine praxisorientierte Einführung: Georg Thieme Verlag; 2006.
16. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):16-37.
17. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the

American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032.

18. Güder G, Störk S. COPD and heart failure: differential diagnosis and comorbidity. *Herz*. 2019;44(6):502-8.

19. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance. *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12(4):276-83.

20. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail*. 2019;7(8):709-16.

21. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.

22. Group W. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of life Research*. 1993;2:153-9.

23. Kelkar AA, Spertus J, Pang P, Pierson RF, Cody RJ, Pina IL, et al. Utility of Patient-Reported Outcome Instruments in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(3):165-75.

24. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, Armstrong PW, Calvo G, Cleland JG, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1082-94.

25. Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand: Deutsche Version des Short Form-36 Health Survey. 2., ergänzte und überarbeitete Auflage ed: Hogrefe Verlag; 2011. 1-221 p.

26. Kraai IH, Vermeulen KM, Luttik ML, Hoekstra T, Jaarsma T, Hillege HL. Preferences of heart failure patients in daily clinical practice: quality of life or longevity? *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1113-21.

27. Stevenson LW, Hellkamp AS, Leier CV, Sopko G, Koelling T, Warnica JW, et al. Changing preferences for survival after hospitalization with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(21):1702-8.

28. Roalfe AK, Taylor CJ, Hobbs FDR. Long term changes in health-related quality of life for people with heart failure: the ECHOES study. *ESC Heart Fail*. 2023;10(1):211-22.

29. Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware JE, Jr., Aaronson NK, Mosconi P, et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res*. 2004;13(2):283-98.

30. Moradi M, Daneshi F, Behzadmehr R, Rafiemanesh H, Bouya S, Raeisi M. Quality of life of chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2020;25(6):993-1006.

31. Freedland KE, Rich MW, Carney RM. Improving Quality of Life in Heart Failure. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(11):159.

32. Sepehrvand N, Savu A, Spertus JA, Dyck JRB, Anderson T, Howlett J, et al. Change of Health-Related Quality of Life Over Time and Its Association With Patient Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(17):e017278.

33. Zuluaga MC, Guallar-Castillón P, López-García E, Banegas JR, Conde-Herrera M, Olcoz-Chiva M, et al. Generic and disease-specific quality of life as a predictor of long-term mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(12):1372-8.

34. Greene SJ, Butler J, Spertus JA, Hellkamp AS, Vaduganathan M, DeVore AD, et al. Comparison of New York Heart Association Class and Patient-Reported Outcomes for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(5):522-31.
35. Luo N, O'Connor CM, Cooper LB, Sun JL, Coles A, Reed SD, et al. Relationship between changing patient-reported outcomes and subsequent clinical events in patients with chronic heart failure: insights from HF-ACTION. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(1):63-70.
36. Johansson I, Joseph P, Balasubramanian K, McMurray JJV, Lund LH, Ezekowitz JA, et al. Health-Related Quality of Life and Mortality in Heart Failure: The Global Congestive Heart Failure Study of 23 000 Patients From 40 Countries. *Circulation.* 2021;143(22):2129-42.
37. Muller-Tasch T, Krug K, Peters-Klimm F. Associations between NT-proBNP and psychosocial factors in patients with chronic systolic heart failure. *J Psychosom Res.* 2021;143:110385.
38. Kazukauskienė N, Burkauskas J, Macijauskienė J, Mickuviene N, Brozaitienė J. Exploring potential biomarkers associated with health-related quality of life in patients with coronary artery disease and heart failure. *European Journal of Cardiovascular Nursing.* 2018;17(7):645-51.
39. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart.* 2002;87(3):235-41.
40. Baert A, De Smedt D, De Sutter J, De Bacquer D, Puddu PE, Clays E, et al. Factors associated with health-related quality of life in stable ambulatory congestive heart failure patients: Systematic review. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(5):472-81.
41. Comín-Colet J, Martín Lorenzo T, González-Domínguez A, Oliva J, Jiménez Merino S. Impact of non-cardiovascular comorbidities on the quality of life of patients with chronic heart failure: a scoping review. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):329.
42. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272-87.
43. Moradi M, Doostkami M, Behnamfar N, Rafiemanesh H, Behzadmehr R. Global Prevalence of Depression among Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(6):100848.
44. Sokoreli I, de Vries JJG, Pauws SC, Steyerberg EW. Depression and anxiety as predictors of mortality among heart failure patients: systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2016;21(1):49-63.
45. Schowalter M, Gelbrich G, Störk S, Langguth JP, Morbach C, Ertl G, et al. Generic and disease-specific health-related quality of life in patients with chronic systolic heart failure: impact of depression. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(4):269-78.
46. de Leon CF, Grady KL, Eaton C, Rucker-Whitaker C, Janssen I, Calvin J, et al. Quality of life in a diverse population of patients with heart failure: BASELINE FINDINGS FROM THE HEART FAILURE ADHERENCE AND RETENTION TRIAL (HART). *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2009;29(3):171-8.
47. Bekelman DB, Havranek EP, Becker DM, Kutner JS, Peterson PN, Wittstein IS, et al. Symptoms, depression, and quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2007;13(8):643-8.
48. Tsabedze N, Kinsey JH, Mpanya D, Mogashoa V, Klug E, Manga P. The prevalence of depression, stress and anxiety symptoms in patients with chronic heart failure. *Int J Ment Health Syst.* 2021;15(1):44.

49. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *Jama*. 2009;301(14):1451-9.
50. von Haehling S, Arzt M, Doehner W, Edelmann F, Evertz R, Ebner N, et al. Improving exercise capacity and quality of life using non-invasive heart failure treatments: evidence from clinical trials. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(1):92-113.
51. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effects of exercise training on cardiac function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2019;24(4):535-47.
52. Brubaker PH, Avis T, Rejeski WJ, Mihalko SE, Tucker WJ, Kitzman DW. Exercise Training Effects on the Relationship of Physical Function and Health-Related Quality of Life Among Older Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2020;40(6):427-33.
53. Bjarnason-Wehrens B, Nebel R, Jensen K, Hackbusch M, Grilli M, Gielen S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with reduced left ventricular ejection fraction: The Cardiac Rehabilitation Outcome Study in Heart Failure (CROS-HF): A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(9):929-52.
54. Golwala H, Pandey A, Ju C, Butler J, Yancy C, Bhatt DL, et al. Temporal Trends and Factors Associated With Cardiac Rehabilitation Referral Among Patients Hospitalized With Heart Failure: Findings From Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(8):917-26.
55. Kenchiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305-13.
56. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(1):36-46.
57. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgraduate Medical Journal*. 2007;83(985):675-82.
58. Piepoli MF, Spoletini I, Rosano G. Monitoring functional capacity in heart failure. *European Heart Journal Supplements*. 2019;21(Supplement_M):M9-M12.
59. Haass M, Zugck C, Kübler W. [The 6 minute walking test: a cost-effective alternative to spiro-ergometry in patients with chronic heart failure?]. *Z Kardiol*. 2000;89(2):72-80.
60. Yamamoto S, Yamaga T, Nishie K, Sakai Y, Ishida T, Oka K, et al. Impact of physical performance on prognosis among patients with heart failure: Systematic review and meta-analysis. *J Cardiol*. 2020;76(2):139-46.
61. Kamiya K, Hamazaki N, Matsue Y, Mezzani A, Corrà U, Matsuzawa R, et al. Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(2):212-9.
62. Veronese N, Stubbs B, Volpato S, Zuliani G, Maggi S, Cesari M, et al. Association Between Gait Speed With Mortality, Cardiovascular Disease and Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(11):981-8.e7.
63. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(10):881-9.

64. Hirabayashi R, Takahashi Y, Nagata K, Morimoto T, Wakata K, Nakagawa A, et al. The validity and reliability of four-meter gait speed test for stable interstitial lung disease patients: the prospective study. *Journal of Thoracic Disease*. 2020;12(4):1296-304.
65. Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, Alunni G, Senni M, Tarantini L, et al. Incremental Value of Gait Speed in Predicting Prognosis of Older Adults With Heart Failure: Insights From the IMAGE-HF Study. *JACC Heart Fail*. 2016;4(4):289-98.
66. Emami A, Saitoh M, Valentova M, Sandek A, Evertz R, Ebner N, et al. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1580-7.
67. Dai KZ, Laber EB, Chen H, Mentz RJ, Malhotra C. Hand Grip Strength Predicts Mortality and Quality of Life in Heart Failure: Insights From the Singapore Cohort of Patients With Advanced Heart Failure. *J Card Fail*. 2023;29(6):911-8.
68. Sato T, Yoshihisa A, Kanno Y, Suzuki S, Yamaki T, Sugimoto K, et al. Cardiopulmonary exercise testing as prognostic indicators: Comparisons among heart failure patients with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(18):1979-87.
69. Ahmeti A, Henein MY, Ibrahim P, Elezi S, Haliti E, Poniku A, et al. Quality of life questionnaire predicts poor exercise capacity only in HFpEF and not in HFrEF. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):268.
70. Flynn KE, Lin L, Moe GW, Howlett JG, Fine LJ, Spertus JA, et al. Relationships between changes in patient-reported health status and functional capacity in outpatients with heart failure. *Am Heart J*. 2012;163(1):88-94.e3.
71. Lans C, Cider Å, Nylander E, Brudin L. The relationship between six-minute walked distance and health-related quality of life in patients with chronic heart failure. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2022;56(1):310-5.
72. Haudum CW, Kolesnik E, Colantonio C, Mursic I, Url-Michitsch M, Tomaschitz A, et al. Cohort profile: 'Biomarkers of Personalised Medicine' (BioPersMed): a single-centre prospective observational cohort study in Graz/Austria to evaluate novel biomarkers in cardiovascular and metabolic diseases. *BMJ Open*. 2022;12(4):e058890.
73. Diseases NIDaDaK. Estimating Glomerular Filtration Rate: NIDDK; 2022 [cited 2023 Feb 16] Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate/estimating>
74. Ablasser K. MVN, MD. Role of Comorbidities in Chronic Heart Failure (RoC-HF) Study – Study Protocol. In: Department of Cardiology MUG, Auenbruggerplatz 15, 8036, editor. Graz2018. p. 1-29.
75. Kon SSC, Patel MS, Canavan JL, Clark AL, Jones SE, Nolan CM, et al. Reliability and validity of 4-metre gait speed in COPD. *European Respiratory Journal*. 2013;42(2):333-40.
76. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements*. 2013;3(1):1-150.
77. Kamiya K, Adachi T, Kono Y, Shibata K, Kitamura H, Izawa H, et al. The 6-Minute Walk Test: DIFFERENCE IN EXPLANATORY VARIABLES FOR PERFORMANCE BY COMMUNITY-DWELLING OLDER ADULTS AND PATIENTS HOSPITALIZED FOR CARDIAC DISEASE. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2019;39(5):E8-e13.

78. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil.* 2001;21(2):87-93.
79. Steffen TM, Hacker TA, Mollinger L. Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. *Phys Ther.* 2002;82(2):128-37.
80. Lo AX, Donnelly JP, McGwin G, Jr., Bittner V, Ahmed A, Brown CJ. Impact of gait speed and instrumental activities of daily living on all-cause mortality in adults ≥ 65 years with heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115(6):797-801.
81. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):289-93.
82. Fangauf SV, Herbeck Belnap B, Meyer T, Albus C, Binder L, Deter HC, et al. Associations of NT-proBNP and parameters of mental health in depressed coronary artery disease patients. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;96:188-94.
83. Sartor-Glittenberg C, Lehmann S, Okada M, Rosen D, Brewer K, Bay RC. Variables explaining health-related quality of life in community-dwelling older adults. *J Geriatr Phys Ther.* 2014;37(2):83-91.
84. Aladin AI, Whellan D, Mentz RJ, Pastva AM, Nelson MB, Brubaker P, et al. Relationship of physical function with quality of life in older patients with acute heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(7):1836-45.
85. Marino FR, Lessard DM, Saczynski JS, McManus DD, Silverman-Lloyd LG, Benson CM, et al. Gait Speed and Mood, Cognition, and Quality of Life in Older Adults With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(22):e013212.

Anhang


Fragebogen zur Lebensqualität																						
	SF 36	LQ-1 LEBENSQ																				
Pat. – Nr.: _____	Datum der Befragung __ / __ / 20 __ T T M M J J J J																					
<p>Hiermit überreichen wir Ihnen einige Fragebögen zu Ihrem Gesundheitszustand, Ihrem persönlichen Lebensgefühl und Ihrem seelischen Empfinden, um den Zusammenhang zwischen Herzfunktion und allgemeinem Befinden zu untersuchen.</p> <p>Selbstverständlich ist die Beantwortung freiwillig und ohne Einfluss auf Ihre Behandlung. Alle Ihre Angaben unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nach den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes anonym ausgewertet. Eine Weitergabe an Dritte ist ausgeschlossen.</p> <p>Bitte beachten Sie beim Ausfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei den vorliegenden Bögen handelt es sich um abgeschlossene Fragenkomplexe, so dass es sich nicht vermeiden ließ, dass sich einige Fragen ähneln oder wiederholen. Wir bitten Sie dennoch, alle Fragen <u>vollständig</u> mit jeweils <u>einem</u> Kreuz zu beantworten. Sollten Sie bei einer Frage Zweifel haben, kreuzen Sie bitte die Antwort an, die noch am ehesten für Sie zutrifft. • Bei der Beantwortung können Sie sich ruhig Zeit lassen. Allerdings sollten Sie nicht ins Grübeln geraten, sondern eher spontan antworten. • Selbstverständlich ist es unbedingt notwendig, dass Sie die Fragen selbst beantworten und sich dabei z.B. nicht „helfen“ oder gar „vertreten“ lassen. Hilfe ist auch gar nicht möglich, da es bei den Fragen um Ihre ganz persönlichen Empfindungen geht, die nur Sie allein kennen. <p>Wir bedanken uns herzlich für Ihre Mitarbeit!</p> <p style="text-align: right;"><i>Ihr Studienteam</i></p> <hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin: 10px 0;"/> <p>1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben ? Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort an.</p> <table style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Ausgezeichnet</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Sehr gut</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Gut</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Weniger gut</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">schlecht</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> </table> <hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin: 10px 0;"/> <p>2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben? Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort an.</p> <table style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Viel besser</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Etwas besser</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Etwa gleich</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Etwas schlechter</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Viel schlechter</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> </table>			Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	schlecht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Viel besser	Etwas besser	Etwa gleich	Etwas schlechter	Viel schlechter	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	schlecht																		
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																		
Viel besser	Etwas besser	Etwa gleich	Etwas schlechter	Viel schlechter																		
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																		

Abbildung 14: SF-36-Fragebogen der BioPersMed-Studie (Seite 1)

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. **Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt?** Wenn ja, wie stark? Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Antwort an.

	ja, stark eingeschränkt	ja, etwas eingeschränkt	nein, gar nicht eingeschränkt
Anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, Kegeln, Golf spielen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Einen Treppenabsatz steigen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sich beugen, knien, bücken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sich baden oder anziehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. Hatten Sie in den **vergangenen 4 Wochen** aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause ?

- Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein ja nein
 Ich habe weniger geschafft als ich wollte ja nein
 Ich konnte nur bestimmte Dinge tun ja nein
 Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z. B. ich musste mich besonders anstrengen) ja nein

5. Hatten Sie in den **vergangenen 4 Wochen** aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten) ?

- Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein ja nein
 Ich habe weniger geschafft als ich wollte ja nein
 Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten ja nein

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder Ihre seelischen Probleme in den **vergangenen 4 Wochen** Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Abbildung 15: SF-36-Fragebogen der BioPersMed-Studie (Seite 2)

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den **vergangenen 4 Wochen**?

Nicht vorhanden	Sehr leicht	leicht	mäßig	stark
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den **vergangenen 4 Wochen** bei der Ausübung Ihrer Alltags-tätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

Überhaupt nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9. In diesen Fragen geht es darum wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur die Antwort an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht. Wie oft waren Sie in den **vergangenen 4 Wochen**:

	immer	meistens	oft	manchmal	selten	nie
... voller Schwung ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... sehr nervös ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... so niedergeschlagen, dass nichts Sie aufheitern konnte ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... ruhig und gelassen ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... voller Energie ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... entmutigt und traurig ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... erschöpft ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... glücklich ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... müde ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den **vergangenen 4 Wochen** Ihre normalen Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

immer	meistens	manchmal	selten	nie
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu ? Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Antwort an.

	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft gar nicht zu
Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Abbildung 16: SF-36-Fragebogen der BioPersMed-Studie (Seite 3)