

Dissertation

Biomarkers for Early Detection of Cardiovascular Diseases (K–Projekt, BioPersMed)

eingereicht von

Dr. med. univ. Caterina Raffaella COLANTONIO

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizinischen Wissenschaft

(Dr. scient. med.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

PD Dr. Albrecht Schmidt

Prof. Dr. Thomas Pieber

Prof. Dr. Burkert Pieske

Eidesstattliche Erklärung

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, Oktober 2014

Dr. med. univ. Caterina Raffaella Colantonio

Gleichheitsgrundsatz

Gleichheitsgrundsatz

Um die Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit zu erleichtern, habe ich mich entschlossen, das generische Maskulinum zu verwenden. Jedoch möchte ich ausdrücklich festhalten, dass in dieser Schreibweise sowohl männliche als auch weibliche Personen eingeschlossen sind.

Vorwort

Mein großer und besonderer Dank gilt meinem Erstbetreuer, Herrn PD Dr. Albrecht Schmidt, der mir stets freundlich und kompetent mit Rat und Tat zur Seite stand.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei all meinen Kolleginnen und Kollegen bedanken, die über die letzten Jahre an der Fortführung des K-Projektes, der Datenakquise und der Dateneingabe beteiligt waren, sowie ein Dank an Dr. Martin Kapl, für die Hilfe bei der statistischen Datenauswertung.

Ein großer Dank an meine gesamte Familie, besonders an meine Eltern, meine Schwester und meinen Partner, für die große Unterstützung über die vergangenen Jahre.

Zusammenfassung

Einleitung:

Die Risikostratifikation asymptomatischer Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko erfolgt heute auf dem Boden klassischer Risikofaktoren (wie z.B. arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, etc.) mit Hilfe von Score-Systemen (z.B. PROCAM-Score, EURO-Score). Allerdings sind die Zuverlässigkeit und der klinische Nutzen dieser Systeme unbefriedigend. Durch neue laborchemische und biophysikalische Biomarker könnte die Früherkennung und Risikostratifikation verbessert werden. Allerdings liegen derzeit keine Modelle vor, in denen die Kombination neuartiger Biomarker mit etablierten Risikomarkern untersucht wurde. Im Rahmen der 2010 angelaufenen „Graz Heart Study“, die Teil des Comet-Projektes (K-Projekt) „BioPersMed“ ist, ist die wichtigste Zielvorgabe, den vorhersagenden Wert bekannter und neuer Biomarker, Laborparameter, bildgebender Methoden und funktioneller Tests, für die Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen zu evaluieren.

Patienten und Methodik: Die Graz Heart Study

In die Graz Heart Study werden seit Dezember 2010 prospektiv Probanden mit kardiovaskulären Risikofaktoren, aber noch keinem arteriosklerotischen Ereignis, eingeschlossen und longitudinal nachbeobachtet. Die Screening–Untersuchung wird nach 2, 4 und 6 Jahren wiederholt, dazwischen finden zusätzlich 3 Telefon–Visiten statt. Es ist geplant, diese Kohorte noch über einen weitaus längeren Zeitraum zu beobachten und zu untersuchen. In Kooperation mit der BioBank der Medizinischen Universität Graz werden Blut- und Urinproben, Speichel, sowie DNA für genetische Analysen asserviert. In einer detaillierten kardiovaskulären Phänotypisierung werden neben Routineparametern die systolische und diastolische Ventrikelfunktion, kardiovaskuläres Remodeling sowie state-of-the-art echokardiographische Parameter (strain, strain-rate) erhoben. Die vaskuläre Funktion wird umfassend u.a. durch Endothelfunktion, Pulswellenanalyse und Analyse der Intima/Media–Dicke an den Carotiden bestimmt. Die körperliche Leistungsfähigkeit wird nicht-invasiv mittels Spiroergometrie, Lungenfunktion und 6 Minuten Gehstest erhoben. Zusätzliche Untersuchungen in Subgruppen beziehen zerebrale arteriosklerotische Ereignisse (Schädel-MRT), Augenhintergrunduntersuchung (Fundus Kamera), ambulante 24Stunden-Blutdruckmessung und eine umfassende Analyse von soziodemographischen Parametern und der Lebensqualität ein. Die Rekrutierung erfolgt in enger Kooperation mit dem niedergelassenen Bereich.

Ergebnisse:

Im Zeitraum von Dezember 2010 bis September 2014 konnten insgesamt 844 Probanden in die Graz Heart Study rekrutiert werden. Die primäre Auswertung des Basisdatensatzes (deskriptive Auswertung aller Screening–Untersuchungen) beschreibt das Patientenkollektiv der Graz Heart Study Kohorte selbst.

Unsere Daten an vermeintlich gesunden Probanden zeigen, dass die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) an den großen Gefäßen bereits in erheblichem Maße pathologisch verändert ist. Bezogen auf kardiales Remodeling und Herzfunktion weisen ca. 30% eine linksventrikuläre Hypertrophie und ca. 50% eine diastolische Ventrikelfunktionsstörung auf, davon ca. 5% klinisch signifikant. Es besteht außerdem

eine signifikante positive Korrelation zwischen PWV, kardiovaskulären Risikofaktoren, Intima/Media Dicke der Carotiden, Linksventrikulärer Masse und diastolischer Ventrikelfunktion. Dies deutet auf einen direkten Zusammenhang zwischen der „Steifigkeit des Herzens“ und der „Steifigkeit der Gefäße“ hin.

Die Wertigkeit der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) als selbstständiger, unabhängiger Frühmarker zur Detektion kardiovaskulärer Ereignisse ist Gegenstand aktueller Studien und wird im Rahmen der FollowUp Untersuchungen validiert werden.

Schlussfolgerung:

In der Graz Heart Study wird in einem großpopulationsbasierten Ansatz an subjektiv gesunden Probanden mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko die Bedeutung neuer biophysikalischer und biochemischer Biomarker für Risikostratifikation und Prädiktion kardiovaskulärer Komplikationen analysiert.

Insgesamt zeigt sich bei der deskriptiven Analyse der Kohorte, dass dieses Risikokollektiv bereits in erhöhtem Maße eine diastolische Dysfunktion, linksventrikuläre Hypertrophie und beschleunigte Pulswellengeschwindigkeiten aufweist, was für Remodeling–Zeichen am Herzen und an den Gefäßen spricht.

Diese ersten Befunde untermauern die hohe klinische Relevanz dieses Forschungsprojektes.

Abstract

Background

Cardiovascular diseases (CVD) and related complications are globally the most common cause of premature disability and death. The development and progression of CVD is modulated by a complex interplay of genetic, physiological, social and economic risk factors. Despite declining age adjusted mortality, CVD continues to represent a major social and socio-economic burden.

The risk stratification for asymptomatic patients with high-risk for CVD is based on classical risk factors and effected by SCORE systems (for example PROCAM-Score, EURO-Score). The reliability of those SCORE systems is insufficient.

Early disease detection and prevention by non-invasive methods is still a major challenge.

Methods

The Graz Heart Study (GHS) is a a long-time, mono-centre, observational, prospective cohort study, which is designed to evaluate novel biomarkers (BMs), derived from laboratory measurements, genetic investigations, imaging methods and function tests, for early CVD detection. The primary study aims are the identification of novel BMs for the prediction of CVD outcome, elucidation of CVD mechanisms and the validation of BMs for the development of novel therapeutic strategies and as indicators of therapeutic response.

A total of 844 asymptomatic men and women aged at least 45 years at CVD risk but without known CVD are recruited in the GH study as outpatients at the Medical University of Graz, Austria December 2010 to September 2014. Baseline examinations will be performed repeated after two, four and six years in addition to three telephone visits. Participants will be further followed up for 10, 20 and 30 years and clinical outcomes are ascertained prospectively.

In cooperation with the BioBank of the Medical University of Graz, blood-, urine-, saliva-, and DNA- samples are stored for genetic analysis.

At each visit, a careful assessment of patient's health status will be performed and data collection will include anthropometric, demographic, biochemical, dietary, physical activity, socio-economic, psychosocial, medical, and other variables. Furthermore, echocardiography (systolic and diastolic function, strain, strain-rate), carotid intima/media measurement, pulse wave analyses, spiroergometry and pulmonary function tests will be obtained at each study visit. Further examinations are performed in subgroups like brain-MRI, cardiac-CT, examination of ocular fundus and ambulatory blood pressure measurements (ABPM).

The design of the GH study, the data management, bio banking and data analyses conforms to the STROBE, STROBE-ME and STREGA recommendations.

The recruitment is effected in close cooperation with practitioners.

Results:

The first evaluation of the basic dataset (descriptive analysis of all screening-examinations) describes the collective of the GHS probands. The data of these assumed healthy participants shows that the pulse wave velocity (PWV) of the major vessels is already pathological altered to a high level.

Furthermore we could illustrate a positive correlation between PWV, cardiovascular risk factors, intima/media thickness of the carotids, left ventricular mass and diastolic function.

This shows a direct connection between “stiffness of the heart” and “stiffness of the vessels”.

The valence of the PWV as self-contained, independent marker for early CVD detection is to be analysed in further studies.

Conclusion

In the GHS we analyse the relevance of new biophysical and biochemical BMs for risk stratification and prediction of CV complications, based on a big population of assumed healthy probands with high risk for CVD.

The descriptive analysis of this cohort shows, that this risk probands already offer clearly changed BMs, for early manifestation of CV changes.

We could detect notably remodeling-signs of the heart and the vessels and a direct relationship between stiffness of the heart and stiffness of the vessels.

We expect that this study will generate new evidence on CVD disease mechanisms and the clinical utility of novel BMs for risk prediction, stratification, and clinical decision-making.

Glossar und Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ABPM	Ambulatory blood pressure monitoring
ACS	Acute Coronary Syndrome
AHA	American Heart Association
AI	Augmentationsindex
ASE	American Society of Echocardiography
BioPersMed	Biomarkers for personalised medicine
BMI	Body Mass Index
BMs	Biomarkers
BSL	Baseline
Bzw.	Beziehungsweise
CK	Creatininkinase
CK-MB	spezielle CK des Herzmuskels
CMP	Kardiomyopathie
COPD	Chronic Obstructive Pulmonal Disease
CRC	Clinical Research Center
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
CV	cardiovascular
CVD	Cardiovascular Diseases
d.h.	das heißt
DBP	Diastolic Blood Pressure
EBA	Erstuntersuchung/Beobachtung/Aufnahme (Internistische Notaufnahme, LKH Graz)
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
Et al.	Et altera (und andere)
Etc.	Et cetera (und weitere)
FHS	Framingham Heart Study

GCP	Good Clinical Practice
GHS	Graz Heart Study
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HF	Herzfrequenz
KHK	Koronare Herzkrankheit
LKH	Landeskrankenhaus
LV	Linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MUG	Medizinische Universität Graz
NSTEMI	Non ST-Elevation Myocardial Infarction
NT-proBNP	N-Terminal pro Brain natriuretic peptide
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PID	Patient Identity
PP	Pulse Pressure
PROCAM	Prospective-Cardiovascular-Münster Study
PWA	Pulse Wave Analysis
PWV	Pulse Wave Velocity
QI	Quality Index
RR	Blutdruck
RV	Rechter Ventrikel
SBP	Systolic Blood Pressure
SCR	Screening
SF36	Formular 36 Health Survey
SOP	standard operating procedure
STREGA	Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies
STROBE	Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology
STROBE – ME	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology:Molecular Epidemiology

TIA	transitorisch ischämische Attacke
u.a.	unter anderem
usw.	und so weiter
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	II
Gleichheitsgrundsatz	III
Vorwort.....	IV
Zusammenfassung	V
Abstract.....	VII
Glossar und Abkürzungsverzeichnis	IX
Inhaltsverzeichnis	XII
1 Einleitung	15
2 Material und Methoden	17
2.1 Studiendesign und Studienpopulation	17
2.2 Definition der Biomarker	18
2.3 Studien–Zielsetzungen.....	18
2.4 Einschlußkriterien	18
2.5 Ausschlußkriterien	19
2.6 Studien–Aufbau	19
2.7 Gesamtablauf des K–Projektes in BioPers Med für alle 3 Kohorten:	21
2.8 Kalkulation des Probenumfangs	22
2.9 Statistische Auswertungen.....	22
2.10 Ethische Aspekte:.....	23
2.11 Datenmonitoring und Qualitätskontrolle.....	23
2.12 Im Rahmen der Screening–Untersuchung durchgeführte Messungen.....	24
2.12.1 Anamnese–Erhebung:	24
2.12.2 Physikalischer Status:	25
2.12.3 Fragebögen:	25
2.12.1 Erfassung des NYHA–Stadiums:	26

2.12.2	Erfassung des CCS-Stadiums:	26
2.12.3	Elektrokardiogramm	27
2.12.4	6 Minuten Gehtest:	28
2.12.5	Echokardiographie:.....	28
2.12.6	Spiroergometrie und Lungenfunktion:	30
2.12.7	Pulswellenanalyse:	30
2.12.8	PP (Pulsdruck) und Augmentationsindex (ALx).....	33
2.12.9	Messung der Intima/Media Dicke an den Carotiden:	33
2.12.10	Ambulante 24-Stunden-Blutdruck-Messung:	34
2.12.11	Labor Messungen:.....	35
2.12.12	Kooperation mit der BioBank	35
3	Ergebnisse der Auswertungen des Basisdatensatzes	37
3.1	Studienplanung, „Clinical Research Center“, Ethik – Antrag	37
3.2	Soziodemographische Daten der Screening – Untersuchungen, Deskription der Graz Heart Study	37
3.3	Körperliches und Psychisches Befinden bei der Screening – Untersuchung	39
3.4	Verteilung der vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren	41
3.5	Klassische Symptome einer Herzinsuffizienz	44
3.6	Dauermedikation.....	48
3.7	Nicht – kardiovaskuläre Begleiterkrankungen:	51
3.8	Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen.....	52
3.9	6 Minuten Gehtest.....	54
3.10	BMI – Verteilung	56
4	Echokardiographie-Basisdatensatz.....	58
4.1.1	Echokardiographie – diastolische Ventrikelfunktion	59
4.1.2	Echokardiographie – Klappenstatus	61
4.1.3	Pathologische Echo – Parameter	63

5	Die Bedeutung der PWV als prädiktiver Biomarker für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen.....	65
5.1	PWV bei den Screening – Untersuchungen.....	65
5.2	Pulswellenanalyse: PP (Pulsdruck) und Augmentationsindex (ALx)	66
5.3	Zusammenhang zwischen Steifigkeit der Gefäße und Steifigkeit des Herzens....	71
6	Diskussion	76
7	Anhang	86
7.1	CRF1: Telefon – Visite.....	86
7.2	CRF 2: Screening-Fragebogen:	89
7.3	CRF 3: Echokardiographie	96
7.4	CRF 4: Spiroergometrie und Lungenfunktion	98
7.5	CRF 5: Carotis Intima/Media – Dicke Messung	100
7.6	CRF 6: Laborprofil Routine.....	101
7.7	CRF 7: Pulswellen – Analyse und Geschwindigkeitsmessung	102
7.8	CRF 8: Fragebögen (SF36, HADS und IPAQ).....	103
7.9	Verteilungen bei den Auswertungen des Basisdatensatzes	117
8	Abbildungsverzeichnis	122
9	Tabellenverzeichnis	124
10	Literaturverzeichnis.....	125

1 Einleitung

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems wie Herzinfarkt und Schlaganfall führen zu hoher Morbidität, Krankenhausaufnahmen und Kosten im Gesundheitswesen. Dazu kommt, dass mehr als die Hälfte aller Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen versterben. Im Jahr 2000 konnten über 4 Millionen Todesfälle auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückgeführt werden. Die finanzielle Bedeutung in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen wurde auf ca. 168,707 Millionen Euro in Europa geschätzt. [1]

Ursächlich ist ein schleichender Umbauprozess im Bereich der Gefäße, der schließlich in Gefäßwandversteifung, Arteriosklerose, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Nierenschädigung mündet.

Das heutige Gesundheitswesen sieht sich immer größeren Problemen gegenüber. Durch den medizinischen Fortschritt und die dadurch verbesserte Lebensqualität, erreichen die Menschen eine deutlich erhöhte Lebenserwartung.

Den Aufzeichnungen der *Statistik Austria* zu Folge sind 2010 zwei Millionen Österreicher 60 Jahre oder älter, dies entspricht ca. 23% der Gesamtbevölkerung. Bis zum Jahr 2040 wird dieser Anteil auf über 32% der Gesamtbevölkerung ansteigen, was bedeutet, dass etwas mehr als drei Millionen Österreicher 60 Jahre oder älter sein werden. (*Statistik Austria, „Vorausberechnete Bevölkerungsstruktur für Österreich 2010–2075 laut Hauptszenario“*).

Kardiovaskuläre Erkrankungen (cardiovascular diseases, CVD) und die damit verbundenen Komplikationen sind das Resultat von multiplen miteinander interagierenden Risikofaktoren.

Moderne Lebensgewohnheiten, inklusive Gebrauch von Tabak, ungesundes Essverhalten, körperliche Inaktivität und psychosozialer Stress sind wichtige Risikofaktoren für eine CVD innerhalb unterschiedlicher Altersgruppen. [2]. Lebenslange adäquate Veränderung all dieser potentieller Risikofaktoren lässt darauf schließen, dass über dreiviertel aller kardiovaskulärer Todesfälle verhindert werden könnten.

Über 50% der Abnahme der kardiovaskulären Todesfälle wird der Regulierung verschiedener Risikofaktoren zugeschrieben, so wie etwa Rauchen, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie.

Dennoch muss die Euphorie über das Absinken der CVD Prävalenz skeptisch betrachtet werden, beruhend auf der steigenden Prävalenz von Typ 2 Diabetikern und Herzinsuffizienz, so wie auch die weiterhin persistierende hohe Insult Mortalität. Außerdem bleiben weiterhin viele Patienten mit CVD nicht diagnostiziert und somit auch nicht therapiert. [3], [4].

Die frühzeitige Erkennung einer asymptomatischen kardiovaskulären Erkrankung bleibt eine große Herausforderung, ebenso wie die Vorbeugung der fortschreitenden kardiovaskulären Erkrankung und die Entstehung der damit verbundenen Komplikationen.

Die Identifizierung neuer Biomarker (BMs) für frühzeitige Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung wird zunehmend analysiert. [5]

Ein weiter differenzierter Zugang, mit Rücksicht auf die Mannigfaltigkeit der kardiovaskulären Pathophysiologie wird benötigt, um eine kardiovaskuläre Erkrankung in einem frühzeitigen Stadium zu diagnostizieren und vorzubeugen.

Die Identifikation und Validierung dieser neuen Biomarker für den klinischen Gebrauch als Prädiktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen vereinfachen (1) das Verstehen der zugrundeliegenden Mechanismen für die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung und (2) helfen mögliche Sollvorgaben für spezifische präventive Therapien zu detektieren.

Im K-Projekt, „BiopersMed“, sollen neue Biomarker aus Labor, bildgebenden Verfahren und Funktionstests eine Früherkennung, Diagnostik und Verlaufsanalyse von kardiovaskulären, hepatologischen und endokrin-metabolischen Erkrankungen ermöglichen und zu einer individualisierten Behandlung von Erkrankten führen. Neue Targets für innovative Therapieansätze sollen dabei ebenso identifiziert werden. Das Komet-Forschungsprojekt BioPersMed „Biomarker für personalisierte Medizin“ an der Medizinischen Universität Graz setzt sich aus drei wichtigen universitären Medizin-Forschungsgebieten – Kardiologie, Endokrinologie/Stoffwechsel und Hepatologie und ForschungspartnerInnen aus universitären und industriellen Einrichtungen zusammen und soll gemeinsam mit der Grazer BioBank die bisher größte detailliert untersuchte Sammlung von klinischen Daten und Material aufbauen. „Common metabolic disorders“, also „Volkskrankheiten“ wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes oder Fettleber sind dabei die wichtigen und häufigen Erkrankungen, die in Diagnostik, Therapie und Monitoring untersucht werden sollen.

Der Kardiologische Teil dieser Kohorten Studie, die Graz Heart Study, welcher Gegenstand dieser Dissertation ist, evaluiert die Bedeutung von Screening Hilfsmitteln zur Verbesserung der kardiovaskulären Risikostratifikation, Früherkennung, Prognose des klinischen Outcomes, Therapiereaktion und Monitoring an offenbar gesunden Probanden, jedoch mit erhöhtem Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war:

- Die Etablierung und Standardisierung aller zur kardiovaskulären Charakterisierung der Probanden erforderlichen Methoden im Rahmen einer neu eingerichteten interdisziplinären klinischen Studienambulanz.
- Der Aufbau der Graz Heart Study Kohorte, d.h. die vollständige Rekrutierung und Phänotypisierung von mindestens 800 asymptomatischen Probanden mit kardiovaskulären Risikofaktoren ohne manifeste Erkrankung.
- Die Auswertung und Interpretation des Baseline-Datensatzes der Graz Heart Study.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Die Graz Heart Study ist definiert als eine monozentrische, Langzeit-observierende prospektive Kohorten Studie, in welcher Männer und Frauen, ab dem 45. Lebensjahr und älter, jeder ethnischen Zugehörigkeit rekrutiert und im Verlauf beobachtet werden.

In die Kohorte eingeschlossen werden subjektiv gesunde Probanden ohne bisher bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen, jedoch mit zumindest einem vorbekannten klassischen kardiovaskulären Risikofaktor. (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, aktiver/chronischer Nikotinabusus, Adipositas, etc.).

Die Baseline Phänotypisierung wird zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses durchgeführt, mit anschließenden Follow-Ups nach 2, 4 und 6 Jahren. Dazwischen erfolgen nach 1, 3 und 5 Jahren zusätzlich Telefon-Visiten. (siehe CRF 1 und Abb.2).

Es ist geplant, die Probanden über einen längeren Zeitraum (10, 20, und bis zu 30 Jahre) weiter zu beobachten, um den Effekt von Risikofaktoren auf den Langzeitverlauf kardiovaskulärer Erkrankungen zu beobachten.

Im Rahmen von BioPersMed werden 3 prospektive Kohorten aus 3 verschiedenen Bereichen gefördert: Die Graz Heart Study (n=800), bestehend aus TeilnehmerInnen mit hohem Risiko für noch asymptomatische kardiovaskuläre Veränderungen, eine endokrinologische Kohorte mit Diabetikern (n=200), sowie eine Kohorte mit Risikofaktoren für Lebererkrankungen (n=300). Zur Möglichkeit einer übergreifenden Auswertung werden alle drei Kohorten auf der Basis eines gemeinsamen Basisdatensatzes analysiert. Ein neu eingerichtetes klinisches Studienzentrum wurde zur Rekrutierung, Durchführung aller Untersuchungen und Weiterbetreuung aller TeilnehmerInnen eingerichtet.

Es werden Messungen und Proben von Personen mit erhöhtem kardiovaskulären/hepatologischen/endokrin-metabolischen Risiko gesammelt. Dabei kann sowohl eine kardiologische (u.a. Herzultraschall, Spiroergometrie, Gefäßstatus), als auch eine endokrin-metabolische (u.a. Glucosestoffwechselltests, Hormone, Lipometrie) und eine hepatologische Abklärung (u.a. Fibroscan, Ultraschall) parallel durchgeführt werden, was einer umfassenden Phänotypisierung der Probanden entspricht.

Aus den gewonnenen Daten werden morphologische und serologische Biomarker als neue Risikoprädiktoren erforscht. Umfassende genetische Untersuchungen u.a. mit der Möglichkeit von „whole genome scans“, d.h. genomweiten Markeranalysen, sind für die Auffindung von neuen krankheitsassoziierten Genen und Signalwegen vorgesehen, um zu einer besseren Einschätzung von Erkrankungsrisiko und Monitoring, besonders aber zu neuen Therapieansätzen bei diesen häufigen Erkrankungen beizutragen.

2.2 Definition der Biomarker

Biomarker (BMs) sind definiert und evaluiert als charakteristische, objektiv messbare Indikatoren normaler biologischer Prozesse, pathogenetischer Prozesse, oder als pharmakologische Antworten auf eine therapeutische Intervention. [6]

Dabei können Biomarker mittels molekularen, biochemischen und zytogenetischen Techniken in vielen verschiedenen humanen Proben gemessen werden.

Auch Messungen, welche aus bildgebenden Methoden und funktionellen Tests, die biologische Prozesse reflektieren abgeleitet werden, werden als BMs im erweiterten Sinn definiert.

2.3 Studien-Zielsetzungen

Wenn man die große Belastung für die Gesundheit und den ökonomischen Aufwand von kardiovaskulären Erkrankungen betrachtet, ist die wichtigste Zielvorgabe der Graz Heart Study, den prädiktiven Wert neuer Biomarker, Laborparameter, bildgebender Methoden und funktioneller Tests, abgeleitet aus nicht invasiven Messungen, für die Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen und damit verbundener Folge-Erkrankungen zu evaluieren.

Die primären Zielvorgaben dieser Studie sind:

- Probanden, welche zumindest einen vorbekannten klassischen kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen, werden in regelmäßigen Follow-Up Untersuchungen phänotypisiert, um die klinischen, bildgebenden, demographischen Besonderheiten und das Gesundheitsbefinden der gesamten Kohorte zu erfassen.
- Es sollen neue Biomarker identifiziert und validiert werden
- Identifikation von prognostischen Subgruppen
- Identifikation neuer Mechanismen, welche der Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung unterliegen
- Identifikation von Biomarkern, welche die therapeutische Antwort reflektieren
- Identifikation neuer Behandlungsstrategien, beruhend auf selektierten Biomarkern, verbunden mit Krankheitsmechanismen.

2.4 Einschlusskriterien

Subjektiv gesunde Männer und Frauen ab dem 45. Lebensjahr oder älter ohne bisher bekannte manifeste kardiovaskuläre Erkrankung sind geeignet um an der Studie teilzunehmen, wenn sie:

- a) Zumindest einen klassischen kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen
- b) Keine bereits manifesten signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen aufweisen
- c) Sich subjektiv gesund fühlen

Bezugnehmend auf die kürzlich veröffentlichten europäischen Guidelines für Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen für den klinischen Alltag, sind klassische Risikofaktoren neben Alter und Geschlecht [7]

- 1) Rauchen
- 2) Erhöhte Cholesterinparameter und/oder Cholesterin/HDL Ratio
- 3) Arterielle Hypertonie

Da weitere Faktoren zum Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen beitragen, werden zusätzlich folgende Parameter in unserem SCORE System berücksichtigt:

- 1) Bewegungsarme Lebensweise
- 2) Übergewicht
- 3) Soziale Anpassungsfähigkeit
- 4) DM Typ I und II
- 5) Erniedrigtes HDL Cholesterin
- 6) Erhöhte Triglyzerid-Werte
- 7) Positive Familienanamnese

2.5 Ausschlußkriterien

Probanden, die jünger als 45 Jahre alt sind und/oder schwere Grunderkrankungen aufweisen, werden unabhängig der Ätiologie nicht in die Studie eingeschlossen.

Ferner werden schwerwiegende Komorbiditäten, aufgrund derer es den Probanden nicht möglich ist, die funktionellen Tests adäquat durchzuführen, als Ausschlußkriterien gewertet.

Schwangerschaft und schwere psychische Probleme sind ebenfalls definitive Ausschlussgründe.

2.6 Studien–Aufbau

Die Rekrutierung potentiell geeigneter Probanden erfolgt durch: (Abb. 1)

- Die kardiologische Ambulanz der klinischen Abteilung für Kardiologie (Medizinische Universität Graz)
- Durch Zuweisung niedergelassener Allgemeinmediziner, welchen das Projekt vorab vorgestellt wurde sowie durch periphere Krankenhäuser
- Durch einen Aufruf über die Homepage der klinischen Abteilung für Kardiologie
- Durch die „Herz.Leben“ Hypertonie–Schulungen (Abteilung für Kardiologie)
- Über das Herzkatheter–Labor (Ausschluss KHK) (Abteilung für Kardiologie)
- Über das Echo–Labor (Abteilung für Kardiologie)
- Über die internistische Notaufnahme des LKH Graz (EBA)

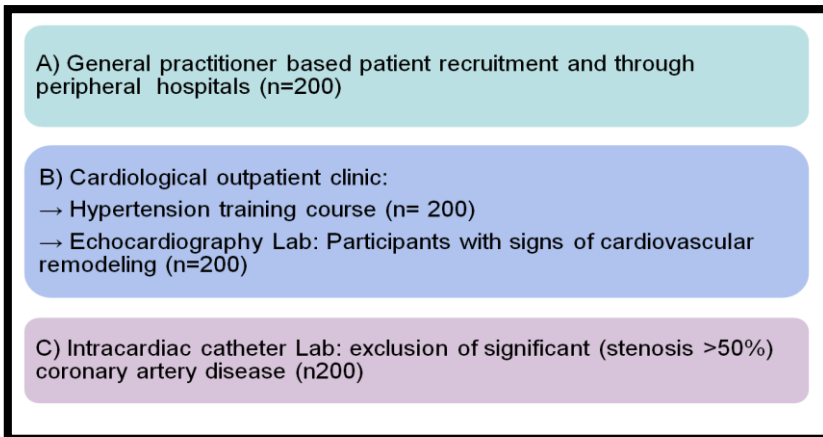


Abb. 1 Recruitment Strategies

Nach entsprechender Aufklärung und Unterzeichnung der Einverständniserklärung, wird mit den Probanden der Termin für die erste klinische Visite im klinischen Forschungszentrum (CRC) der Graz Heart Study, mit kompletter Phänotypisierung vereinbart. (Abb. 3)

Beim ersten Kontakt der Studienteilnehmer im CRC wird eine Studien-PID durch die elektronische Datenbank automatisch generiert, um alle erhobenen Daten anonymisiert verwenden zu können.

Die Probanden werden gebeten, nüchtern zu erscheinen und auf Tee, Kaffee und Rauchen zu verzichten für zumindest 12 Stunden über Nacht, bevor sie in das klinische Forschungszentrum kommen.

Weiters sollten am Morgen der Baseline Untersuchung vor der Blutabnahme keine Medikamente eingenommen werden.

Sämtliche Untersuchungen werden vormittags zwischen 08.00 – 13.00 Uhr durchgeführt. Pro Tag können maximal 4 Probanden untersucht werden, welche zeitlich versetzt alle Untersuchungen durchlaufen.

Es wird sehr große Sorgfalt darauf gelegt, jegliche Hämolyse der Blutproben oder längeres Stehen zu vermeiden. Die Aufarbeitung der Blutproben erfolgt sofort nach der Blutabnahme direkt im CRC durch die Mitarbeiter der BioBank.

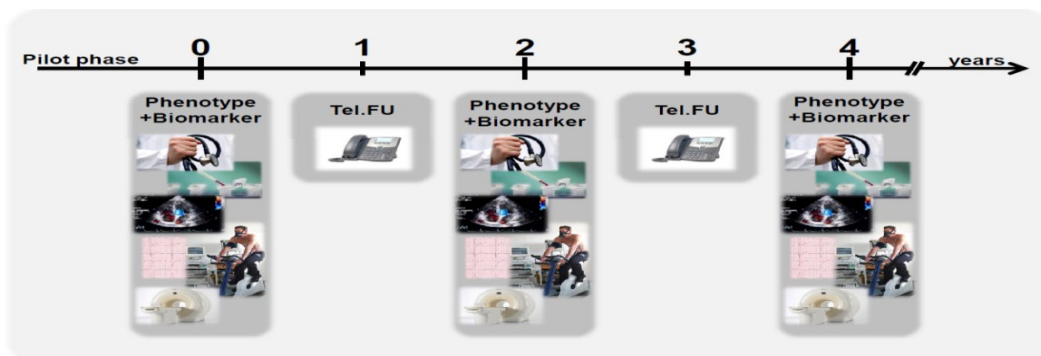


Abb. 2: Ablauf der Graz Heart Study in BioPersMed

2.7 Gesamtablauf des K-Projektes in BioPers Med für alle 3 Kohorten:

Die Graz Heart Study (kardiologische Kohorte) ist als eine von drei Kohorten in das BioPersMed-Projekt eingebunden. Nachfolgend sind die gemeinsamen und „Block-spezifischen“ Untersuchungen der endokrinologischen und hepatologischen Kohorte dargestellt.

KARDIOLOGISCHE PHÄNOTYPISIERUNGSKOMPONENTEN:

- Anamnese
- Physikalischer Status
- Fragebögen (Lebensqualität, Lebensstil, körperliche Aktivität, etc.)
- Serum, Plasma, Harn und Speichel-Analysen

1. KARDIO-BLOCK:

- EKG
- 6 Minuten Gehstest
- Lungenfunktion
- Spiroergometrie
- Pulswellenanalyse
- Carotis Intima-Media Dicke
- Echokardiographie
- Augenhintergrund-Spiegelung in Subgruppen
- 24h-Blutdruck-Messung in Subgruppen
- Schädel-MR in Subgruppen
- Koronar-CT in Subgruppen

2. LEBER-BLOCK:

- Leberfragebögen
- Leber-MR-Elastographie und MRI/MR Spektroskopie
- Ultraschallassozierte Messung der Leberelastizität (Fibroscan)
- Ultraschalluntersuchung der Oberbauchorgane

3. ENDO-BLOCK:

- endokrinologische Fragebögen
- DEXA-Knochendichtemessung/Fettmessung
- oraler Glucosetoleranztest
- Körperfettmessung (Lipometrie)
- Timed Up-and-Go Test
- Grip strength

Die Betreuung und Datenanalyse der endokrinologischen Kohorte erfolgt durch Prof. Dr. Thomas Pieber, Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch und Team.

Die Betreuung und Datenanalyse der gastroenterologischen Kohorte erfolgt durch Prof. Dr. Michael Trauner, Prof. Dr. Rudolf Stauber und Team.

Gegenstand dieser Dissertation ist ausschließlich die Datenanalyse der kardiologischen Kohorte des K-Projektes, Graz Heart Study, welche durch Prof. Dr. Burkert Pieske, PD Dr. Albrecht Schmidt, Dr. Caterina Colantonio und Team betreut wird.

2.8 Kalkulation des Probenumfangs

Der Probenumfang, welcher angedacht ist um die Hauptziele dieser observatorischen Studie zu erreichen, basiert auf der Annahme ausreichend statistische Power zu erreichen für die Evaluierung diagnostischer und prädiktiver Werte verschiedener Biomarker.

Da es sich dabei in der Regel nicht um unidimensionale Messkategorien handelt, sondern um unterschiedliche Marker, abgeleitet aus Labormessungen, bildgebenden Verfahren und funktionellen Tests, ist eine präzise und plausible Kalkulation des Probenumfangs nicht durchführbar.

Aus diesem Grund wurde festgelegt, mindestens 800 Probanden für die Graz Heart Study zu rekrutieren, um einen ausreichenden und angemessenen Probenumfang zur Verfügung zu haben, um valide Aussagen für die Haupt-Studienziele treffen zu können.

2.9 Statistische Auswertungen

Für alle Variablen wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt. Kategoriale Variablen wurden anhand von Häufigkeit und relativer Häufigkeit und die kontinuierlichen Variablen wurden anhand von Stichprobenstatistiken (Mittelwert, Standardabweichung, Median und Quartile) analysiert.

Zur Datenbereinigung der kontinuierlichen Variablen erfolgte, außer für die Variablen bei denen Plausibilitätsgrenzen definiert wurden, ein allgemeines „Trimming“ am 1. und 99. Perzentil. Für die anderen kontinuierlichen Variablen erfolgte das „Trimming“ an den definierten Plausibilitätsgrenzen.

Eine Korrelationsanalyse und partielle Korrelationsanalyse (Pearson und Spearman) wurde für folgende bivariate Kombinationen durchgeführt: PWV/AI/PP vs. LV-Masse, vs. E/e^c medial, vs. Carotis Intima/Media-Dicke, vs. kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bei der partiellen Korrelationsanalyse wurde für das Geschlecht und das Alter kontrolliert. Eine Alpha-Adjustierung für das multiple Testen wurde nicht angewandt.

Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

Die statistischen Auswertungen erfolgten in enger Zusammenarbeit mit Mag. Dr. Martin Kapl, wissenschaftlicher Projektmitarbeiter, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Kardiologie)

Betrag des Korrelationskoeffizienten/mögliche Interpretation:

0	Keine Korrelation
über 0 bis 0,2	Sehr schwache Korrelation
0,2 bis 0,4	Schwache Korrelation
0,4 bis 0,6	Mittlere Korrelation
0,6 bis 0,8	Starke Korrelation
0,8 bis unter 1	Sehr starke Korrelation
1	Perfekte Korrelation

2.10 Ethische Aspekte:

Die ethische Genehmigung für die Graz Heart Study wurde verliehen durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Universität Graz.

Die Graz Heart Study wird ausgeführt in Übereinstimmung mit den „Good clinical Practice Guidelines Procedures“ (GCP), den Gesetzmäßigkeiten der Deklaration von Helsinki und des österreichischen Gesetzes.

Das Design der Graz Heart Study passt sich an die STROBE und STROBE–ME Guidelines („Strengthening the Reporting of observational studies in Epidemiology“) an und befolgt die Deklaration von Helsinki. [8] [9, 10]

In allen zukünftigen Publikationen werden wir den STROBE und STROBE–ME wie auch den STREGA Kriterien folgen.

2.11 Datenmonitoring und Qualitätskontrolle

Alle erhobenen Daten werden mittels einer für jeden einzelnen Probanden automatisch generierten Nummer (Studien–PID) gespeichert und vom Studienteam auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft. Anschließend werden all diese Daten in eine elektronische Datenbank (OpenClinica; www.openclinica.org) eingegeben. Die Software wurde spezifisch für dieses Projekt adaptiert. Alle Daten werden sowohl elektronisch, als auch in Papierform gespeichert, zusätzlich werden alle Sonographien auf DVD abgespeichert.

Die Qualität der Dateneingabe wird abgesichert durch automatisch generierte Kontrollen für falsche oder fehlende Eingaben. Fehlende oder implausible Daten werden reevaluiert und überprüft durch das Studienteam und den Principal Investigator.

Das Datenmanagement wird durchgeführt von [Joanneum Research Forschungsgesellschaft MBH Health–Institute for Biomedicine and Health Sciences](#), (DI Bernd Tschapeller & Christian Krainer MSc, Clinical data management) und Mag. Dr. Martin Kapl, wissenschaftlicher Projektmitarbeiter, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Kardiologie.

Das Studienteam der Graz Heart Study setzt sich derzeit aus folgenden Mitarbeitern zusammen:

- 1) 2 Ärzte
- 2) 2 Study Nurses
- 3) 2 Medizinstudenten



Abb. 3: Das klinische Studienzentrum, Billrothgasse 12, Graz (CRC)

2.12 Im Rahmen der Screening-Untersuchung durchgeführte Messungen

2.12.1 Anamnese-Erhebung:

Die klinische Studienvisite beginnt mit einer ausführlichen Erhebung der medizinischen Anamnese, gefolgt vom physikalischen Status. (siehe CRF 2)

Erhoben werden:

1. Soziodemographische Daten
2. Familienanamnese
3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren
4. Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz
5. Kardiovaskuläre Diagnosen
6. Bisherige Kardiovaskuläre Interventionen
7. Aktuelle Nebendiagnosen
8. Aktuelle Medikation
9. Bereits stattgefundenere Herzkatheter-Untersuchungen

2.12.2 Physikalischer Status:

Die vollständige Datensammlung beinhaltet anthropometrische, biochemische, diätetische, sozioökonomische und medizinische Parameter, Parameter über die körperliche Aktivität und weitere Variablen. (Abb. 4)

Der physikalische Status erfolgt nach der Blutabnahme bei jedem Probanden durch einen Arzt. (siehe CRF 2)

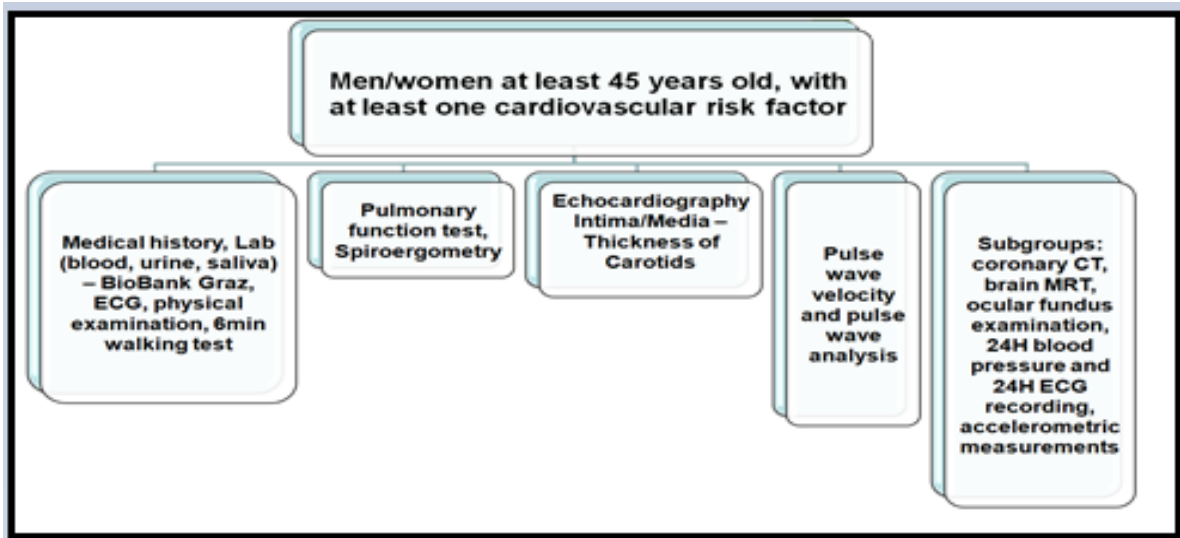


Abb. 4: Ablauf der klinischen Visite der Graz Heart Study

2.12.3 Fragebögen:

Die Lebensqualität wird mittels Formular 36 Health Survey (SF-36) beurteilt, und zur Beurteilung möglicher depressiven Symptome wird der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) verwendet. (siehe Anhang)

Psychosoziale Faktoren stehen signifikant in Zusammenhang mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität.

Beruflicher Stress wird beurteilt durch das Anstrengungs/Belohnungs-Ungleichgewichtsmodell. [11], [12]

Kürzlich publizierte Guidelines bestätigten, dass ein niedriger sozio-ökonomischer Status, der Mangel an sozialer Hilfestellung, Stress bei der Arbeit und in der Familie, Depressionen, Angstzustände, Feindschaften und die Typ-D-Persönlichkeit ein höheres kardiovaskuläres Risiko haben und empfehlen eine validierte Auswertung der psychosozialen Faktoren bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko. [13]

Die Typ-D-Persönlichkeit ist ein dysfunktionales Persönlichkeitsmerkmal, definiert durch das gleichzeitige Vorkommen von negativer Affektivität und sozialer Inhibition.

Der Typ-D wird als ein unabhängiger Prognosefaktor für Morbidität und Mortalität bei kardiovaskulären Patienten angesehen.

2.12.1 Erfassung des NYHA-Stadiums:

Die NYHA-Klassifikation ist ein ursprünglich von der New York Heart Association veröffentlichtes Schema zur Einteilung von Herzkrankheiten. Am häufigsten wird sie zur Einteilung der Herzinsuffizienz in verschiedene Stadien entsprechend der Leistungsfähigkeit des Patienten verwendet. Die NYHA-Klassifikation liefert keine Hinweise auf die Ursache der kardialen Störung. Die zur Beurteilung der Stadien herangezogenen Symptome beinhalten Atemnot (Dyspnoe), häufiges nächtliches Wasserlassen (Nykturie), Zyanose, allgemeine Schwäche und Müdigkeit, Angina Pectoris oder kalte Extremitäten.

Verschiedene Versionen und Übersetzungen der NYHA-Klassifikation unterscheiden sich im Wortlaut geringfügig, im deutschsprachigen Raum ist derzeit die unter anderem 2005 in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie verwendete Version am gebräuchlichsten (Abb. 5): [14], [15]

New York Heart Association-Classification (NYHA-Classification): Stadieneinteilung

Stadium	Definition
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht <ul style="list-style-type: none"> • keine inadäquate Erschöpfung, • keine Rhythmusstörungen, • keine Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit. ^[1]

Abb. 5: NYHA – Klassifikation

2.12.2 Erfassung des CCS-Stadiums:

Die Angina pectoris (AP) wird abhängig von Symptomen, Auftreten und Prognose unterteilt in die stabile Angina pectoris und die instabile Angina pectoris. [16]

Eine stabile AP liegt bei Patienten vor, die über einen längeren Zeitraum über gleichbleibende und unter ähnlichen Umständen reproduzierbare Beschwerden klagen. Die Symptome lassen typischerweise nach wenigen Minuten Ruhe nach und lassen sich durch sublinguale Nitroglyceringabe bessern. EKG-Veränderungen treten in der Regel nicht auf. Ursächlich sind in der Regel Stenosen der Herzkranzgefäße. Bei manchen Patienten kann es durch Fortsetzung der auslösenden Belastung nach einigen Minuten zu einer Besserung der Symptome kommen. Man spricht dann von einem Durchwanderungsphänomen. Erklärt wird dies mit Umgehungskreisläufen am Myokard. Die Prinzmetal-Angina stellt eine

Sonderform der stabilen Angina pectoris dar. Sie wird durch spastische Gefäßverengungen an den Koronararterien hervorgerufen und tritt oft belastungsunabhängig auf. Bei einer Prinzmetal-Angina können EKG-Veränderungen wie z.B. ST-Streckenhebungen auftreten. [16]

Die stabile Angina pectoris wird mit Hilfe der CCS-Klassifikation (Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society) in verschiedene Schweregrade eingeteilt (Abb. 6): [17]

Canadian Cardiovascular Society (CCS): Stadieneinteilung der stabilen Angina pectoris

Stadium	Definition
CCS 0	keine Einschränkung der körperlichen Aktivität Angina pectoris nur bei starken, schnellen oder anhaltenden Belastungen
CCS I	leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität Angina pectoris beim Gehen oder Treppensteigen mit erhöhter Geschwindigkeit oder nach Mahlzeiten, Gehen von mehr als 100 m oder Treppensteigen von mehr als 1 Etage in normaler Geschwindigkeit Bergaufgehen, Kälte, emotionalem Stress
CCS II	deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität Angina pectoris bei Gehen von weniger als 100 m oder nach Treppensteigen von 1 Etage in normaler Geschwindigkeit
CCS III	Angina pectoris schon bei leichter körperlicher Belastung oder bereits in Ruhe
CCS IV	Angina pectoris bei jeder körperlichen Belastung oder bereits in Ruhe

Abb. 6: CCS – Klassifikation

2.12.3 Elektrokardiogramm

Bei jeder klinischen Studienvisite wird ein EKG erhoben, zur Beurteilung des Herzrhythmus, der Herzfrequenz, der Überleitungsgeschwindigkeiten, QRS Komplex- und Endstrecken-Veränderungen.

Das EKG wird nach der Blutabnahme und dem Frühstück als erste Untersuchung durchgeführt, und muss sofort durch den Arzt befundet werden.

Sollte das Ruhe-EKG bereits medizinisch signifikante Veränderungen aufweisen, können weitere Untersuchungen, wie z.B. das Belastungs-EKG nicht durchgeführt werden.

In diesem Falle werden die Probanden zur weiteren Abklärung und Therapie direkt in die kardiologische Ambulanz, LKH Graz eingeschleust.

(siehe CRF 2)

2.12.4 6 Minuten Gehstest:

Der 6 Minuten Gehstest misst die maximale Distanz, die ein Proband in 6 Minuten zurücklegen kann und liefert eine Aussage über die Belastbarkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens. Der Patient läuft über 6 Minuten auf ebenen Boden, auf einem Rundkurs oder in einem Flur von mindestens 30m, da Richtungswechsel das Ergebnis interindividuell verfälschen können. Das Tempo wird vom Patienten selbst vorgegeben mit dem Ziel, der eigenen Leistung entsprechend möglichst weit zu laufen. Der Test kann erweitert werden durch die Messung von Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung, Blutgasanalyse sowie durch die Bestimmung von Lactat vor Beginn und am Ende des Tests.

(siehe CRF 2)

2.12.5 Echokardiographie:

Das Protokoll sieht vor, dass 2D, (in Subgruppen 4D, strain und strain-rate), Doppler Echokardiographie und M-Mode Bildgebung durchgeführt werden, nach den Weisungen der aktuellen Guidelines der American Society of Echocardiography (ASE). [18]

Die Echokardiographie wird mit einem *GE Vivid 9* Gerät durchgeführt, mit Bestimmung aller Routine Messungen bezüglich rechtsventrikulärer (RV) und linksventrikulärer (LV) Geometrie, Beurteilung des Klappenapparates, sowie systolischer und diastolischer Ventrikelfunktion.

Die Diastolische Ventrikelfunktion wird klassifiziert als: (siehe Abbildung 7 und 8)

- (1) Normale diastolische Funktion,
- (2) Milde diastolische Dysfunktion Grad I,
- (3) Moderate diastolische Dysfunktion Grad II und
- (4) Schwere diastolische Dysfunktion Grad III – IV).

Eine detaillierte SOP und ein CRF-Bogen wurden im Rahmen der Methodenetablierung und Standardisierung erstellt, um alle echokardiographischen Parameter in vergleichbarem Ausmaß zu erhalten.

Die Echokardiographie wird in Linksseitenlage, nach mindestens 10 Minuten Ruhe, in einem ruhigen, abgedunkelten, temperaturkontrollierten Raum, durch erfahrene Sonographeure der Graz Heart Study durchgeführt.

Für mögliche spätere echokardiographische Auswertungen, werden zusätzlich mehrere Loops in allen echokardiographischen Schnittebenen aufgezeichnet und auf DVD abgespeichert.

Vor dem Start der Rekrutierung, wurden alle am Projekt beteiligten Echokardiographeure trainiert und zertifiziert durch das EchoCoreLab in Graz.

(siehe CRF 3)

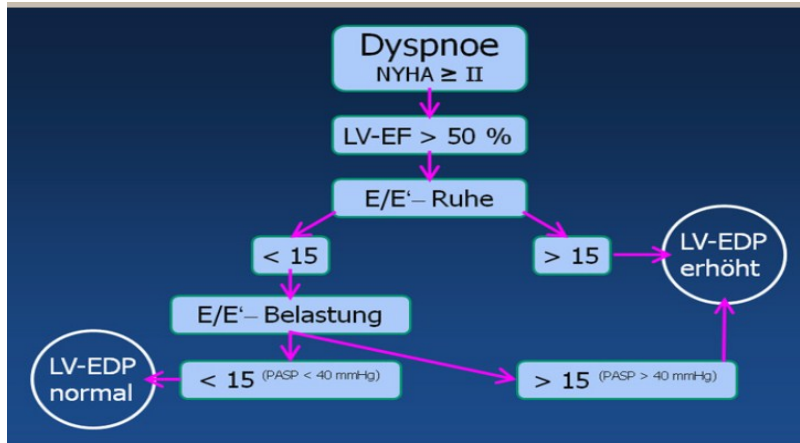


Abb. 7: Bestimmung der diastolischen Funktion

Als erstes erfolgt die Ermittlung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, danach die Messung der diastolischen Ventrikelfunktion mittels Bestimmung von E/e' und Messung dieser Werte unter Valsalva-Versuch.

Falls eine diastolische Ventrikelfunktionsstörung vorhanden ist, wird diese weiter Graduiert durch zusätzliche Bestimmung des pulmonalvenösen Flusses, der Größe des linken Atriums, usw.

(siehe CRF 3)

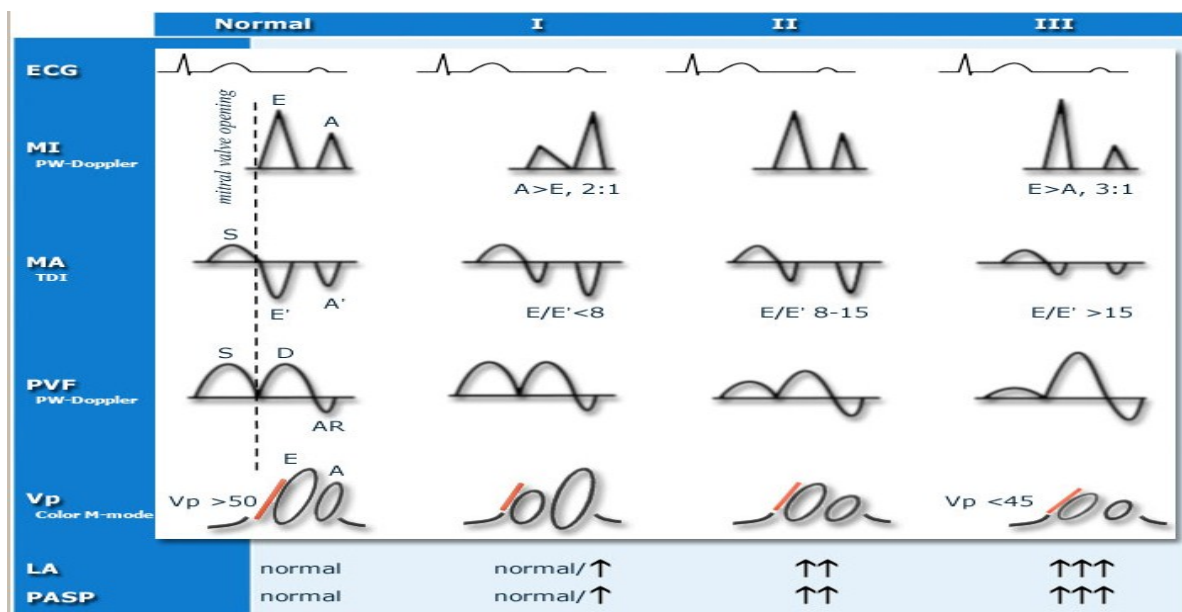


Abb. 8: Beurteilung des Grades der diastolischen Funktion

2.12.6 Spiroergometrie und Lungenfunktion:

Zu Beginn der Untersuchung erfolgt die Durchführung der Lungenfunktionsmessung. Der Proband bekommt genaue Anweisungen über den Untersuchungsablauf. Insgesamt werden 2 Untersuchungen in stehender Position durchgeführt und die mit der besseren Probanden-Mitarbeit wird verwendet.

Folgende Parameter werden bei der Lungenfunktion in standardisierter Form erhoben:

1. Vitalkapazität
2. FEV1
3. FEV1/VC

(siehe Anhang)

Ungefähr 10 Minuten nach der Lungenfunktionsuntersuchung erfolgt die Durchführung der Spiroergometrie. Dieser symptomorientierte kardiopulmonale Belastungstest auf einem Ergometer Fahrrad beginnt bei 20 Watt, gefolgt von einem stufenweisen Anstieg um weitere 20 Watt alle 2 Minuten.

Die Kriterien für eine Unterbrechung dieses Belastungstestes sind definiert wie durch die „European Society of Cardiology“ empfohlen. [19].

Ein Standard 12 Kanal EKG monitiert durchgehend die Herzfrequenz, ST–Streckenveränderungen und Arrhythmien.

Der Blutdruck wird in Ruhe und danach alle 2 Minuten erneut gemessen.

Der Gasaustausch, die Sauerstoff–Aufnahme (VO₂) und weitere kardiopulmonale Variablen werden erlangt durch die Durchschnittsberechnung der Atemzüge über 10 Sekunden Intervalle.

Die maximale Herzfrequenz und die maximal erbrachte Leistung werden direkt am Ende der Belastungsuntersuchung aufgezeichnet.

Peak V_{O2} ist definiert als der maximale Wert aus den letzten drei 10 Sekunden während der Belastungsphase und die anaerobe Schwelle wird detektiert mittels der V-Slope Methode. [20]

Eine standardisierte SOP und ein CRF für die Durchführung der Spiroergometrie wurden getestet und finalisiert durch das Graz Heart Study Team. (siehe Anhang)

Vor Start der Rekrutierung, wurden alle Untersucher in der Durchführung und Auswertung dieses Belastungstests trainiert und zertifiziert.

2.12.7 Pulswellenanalyse:

In den neuen Empfehlungen der Europäischen Hochdruckgesellschaft und der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft von 2007 zum Management der arteriellen Hypertonie wird die Messung der PWV zu Abschätzung eines möglichen Endorganschadens des arteriellen Systems ausdrücklich empfohlen ("recommended test" wie z.B. auch Echokardiographie, Fundoskopie, Glucosetoleranztest, ABPM–Messung) [21]

Die Messung der Carotis-Femoralis-(cf)-PWV wird derzeit als der Goldstandard zur Bestimmung der arteriellen Steifigkeit angesehen. [22]

Es ist eine einfache, direkte, robuste, nicht invasive und gut reproduzierbare Methode, deren prognostische Bedeutung in zahlreichen epidemiologischen Studien gezeigt wurde. In den letzten Jahren konnte v.a. für die PWV in verschiedenen Populationen gezeigt werden, dass eine Erhöhung (der Schwellenwert wurde in den rezenten europäischen Guidelines mit 12m/sec festgelegt) ein potenter unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität) ist. (z.B. Rotterdam – Studie). [23]

Bei jungen Personen beträgt die PWV in der ascendierenden Aorta ca. 4-5m/sec, in der abdominellen Aorta ca. 5-6m/sec und in der A. iliaca und A. femoralis ca. 8-9m/sec. Bei 80jährigen Personen kann die cf-PWV auf mehr als 12m/sec ansteigen. Die Messung der PWV ist somit ein Maß für die regionale arterielle Steifigkeit („arterial stiffness“). [24]

Die Pulswellenanalyse (PWA) und die Pulswellengeschwindigkeits-Messungen (PWV), werden durchgeführt gemäß dem Experten Konsensus, welcher publiziert wurde von Laurent et al. [22].

Die Messungen der PWA und PWV werden durch geschulte technische Assistentinnen und diplomierte Krankenschwestern durchgeführt mittels SphygmoCor Device (Version7.0, Atcor Medical, Sydney, Australia) und durch einen Arzt supervidiert (Abb.9). [25]

Die Messungen werden in den Morgenstunden zwischen 08.00 – 10.00 durchgeführt, in Rückenlage, nach mindestens 10–15 Minuten Ruhephase, in einem ruhigen, temperaturkontrolliertem Raum, nachdem der Blutdruck am rechten und linken Oberarm gemessen wurde. [22]

Die Messung des zentralen Blutdruckes erfolgt nicht-invasiv mittels Applanationstonometrie.

Die PWC (carotis-femoralis), welche die arterielle Steifigkeit widerspiegelt, wird durch Verwendung der Fuß-zu-Fuß Geschwindigkeitsmessung erhalten.

Die Wellenform wird transkutan gemessen, einseitig, an der rechten A. Carotis communis und an der rechten A. femoralis sowie an der rechten A. radialis.

Zusätzlich wird der Augmentationsindex durch Applanationstonometrie an den zentralen Druckwellen bestimmt, wie in den angeführten Empfehlungen empfohlen.

Der SphygmoCor Qualitäts-Index (QI) welcher die Reproduzierbarkeit der Wellenformen repräsentiert, wird nach jeder PWA kontrolliert und die Messungen werden wiederholt, sofern ein $QI < 80\%$ besteht.

Alle Messungen der PWA und der PWV werden zweimal durchgeführt, die Untersuchung mit dem höheren Qualitäts-Index wird dann in die Datenbank eingetragen.

Vor Beginn der Rekrutierung wurden alle Investigatoren, welche die Pulswellenmessungen durchführen, darin trainiert und zertifiziert.

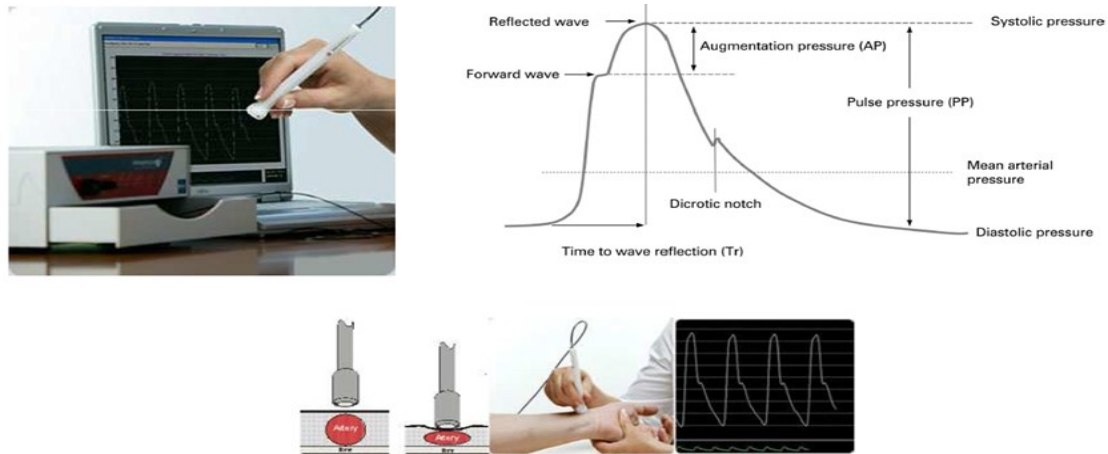


Abb. 9: Pulswellenmessung mit SphygmoCor

Am häufigsten wird die PWV mittels der tonometrischen Methode gemessen, welche bereits vor 150 Jahren angewandt wurde. Die Verfahren sind gut validiert. Zur PWV-Messung wird die Pulswelle mit einem Druckabnehmer (Tonometer) an der A. Carotis und A. femoralis registriert. Dies geschieht entweder simultan (Comlior, Artech Medical, Frankreich) oder EKG-getriggert hintereinander (SphygmoCor, AtCor Medical, Australien, sowie PulsePen, DiaTecne, Italien) [26], [27]

Der Augmentationsindex (AI) ist definiert als Differenz zwischen dem ersten und zweiten systolischen Gipfel des Aortenpulses, ausgedrückt als Prozentsatz des Pulsdruckes. Dieser zweite Gipfel entsteht durch das Phänomen der Pulswellenreflexion: die Pulswelle, die durch den kardialen Auswurf entsteht, läuft mit einer Geschwindigkeit von etwa 6–12 m/sec über Aorta und große Arterien in die Peripherie, wird am Übergang zu den Widerstandsgefäßen und an Gefäßbifurkationen reflektiert und kehrt noch während desselben Herzzyklus zur aufsteigenden Aorta zurück. Die Pulswellengeschwindigkeit hängt wesentlich von der Steifigkeit der Aorta und der großen Arterien ab, d.h. sie nimmt mit Abnahme der Elastizität der Gefäße zu. [28]

Junge, gesunde Personen mit dehnbaren Gefäßen weisen eine relativ langsame Pulswellengeschwindigkeit auf, wodurch die reflektierte Welle erst in der Diastole wieder die Aorta ascendens erreicht und hier den DBP steigert (und damit die Koronarperfusion) – der AI ist negativ. Bei älteren Personen (mit steiferen Gefäßen) nimmt die Pulswellengeschwindigkeit zu, die reflektierte Pulswelle erreicht die aufsteigende Aorta schon in der Systole. Dadurch nimmt einerseits der SBP und damit die kardiale Arbeitslast zu, andererseits kommt es in der Diastole durch den Verlust der reflektierten Welle zu einer Abnahme des DBPs (und dadurch zu einer verringerten Koronarperfusion). Der AI ist positiv und steigt im Alter zunehmend an – die reflektierte Welle erhöht („augmentiert“) die primäre, durch den kardialen Auswurf entstandene Welle und damit den spätsystolischen Druck [29].

2.12.8 PP (Pulsdruck) und Augmentationsindex (ALx)

Die Bestimmung der Steifigkeitsparameter PWV und ALx liefert eine breite Information über die Steifigkeit des arteriellen Gefäßsystems, was von hoher prognostischer Bedeutung ist. Ihre Messung und die der Pulswellenreflexion (PWV und AIx) können Patienten mit hohem Risiko für kardiale und zerebrale Ereignisse stratifizieren, die von einer aggressiveren kardiovaskulären Therapie profitieren könnten [30].

Die Steifigkeitsparameter PWV und AIx beinhalten unterschiedliche Informationen über den arteriellen Gefäßstatus. So ist der altersabhängige Anstieg bei der PWV ab dem 60. Lebensjahr am stärksten, während der AIx bis zu einem Alter von 60 Jahren steil ansteigt und danach kaum noch zunimmt [31]. Ab dem 60. Lebensjahr ist die PWV der zuverlässigere Pulswellenparameter zur Abschätzung der arteriellen Steifigkeit [32].

Der Pulsdruck resultiert aus dem Zusammenwirken von kardialen Auswurfmuster, Herzfrequenz, Elastizität der Aorta und der großen Arterien sowie der reflektierten Pulswellen. Die beiden letzten Faktoren können mit der Pulswellenanalyse nicht invasiv quantifiziert werden. Einer der wesentlichen Parameter ist der „Augmentations-Index“ (AI), der angibt, um welchen Prozentsatz die initiale, durch den kardialen Auswurf entstandene Pulswelle durch die reflektierte Welle erhöht (augmentiert) wird. Der AI nimmt mit steigendem Alter zu, er ist beim Vorliegen vaskulärer Risikofaktoren und manifester Erkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit erhöht und, wie zumindest in kleinen Kollektiven gezeigt werden konnte, ein prognostischer Parameter hinsichtlich Mortalität. [28]

Der PP selbst ist ein wesentlicher, unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse. [33]

Der Mangel an exakten Vorgaben für das Vorgehen bei der Ermittlung der Gefäßsteifigkeitsparameter sowie das Fehlen valider Normwerte zur Interpretation der Messwerte verhindert derzeit die breite Akzeptanz der bereits vorhandenen Geräte in der klinischen Praxis.

In den Auswertungen der Pulswellenanalysen, welche bei den Screening-Untersuchungen der GHS durchgeführt wurden konnte gezeigt werden, dass Frauen generell einen höheren Augmentationsindex aufweisen als Männer, was bereits durch frühere Arbeiten gezeigt werden konnte. [34]

2.12.9 Messung der Intima/Media Dicke an den Carotiden:

Die Carotis–Sonographie wird in Rückenlage, nach mindestens 10 Minuten Ruhe und nach Messung des arteriellen Blutdruckes am rechten und linken Oberarm, durch erfahrene Sonographeure der Studienklinik der Graz Heart Study durchgeführt.

Bei jeder Sonographie (*GE, Vivid 9*) werden Bilder der A. Carotis communis gespeichert und die Intima/Media Dicke wird durch ein automatisiertes Intima/Media Messprogramm (von *GE*) an mehr als 200 Punkten, ca. 2cm distal des Bulbus der A. Carotis communis beidseitig gemessen (Abb. 10). [35]

Entdeckte Plaques werden in die maximale Carotis communis Intima-Media Dicke (CIMT) Messung nicht inkludiert, jedoch gesondert beschrieben. (siehe CRF 5)
Auch für die Durchführung dieser Sonographie wurden alle Mitarbeiter des CRC vorab geschult und zertifiziert.

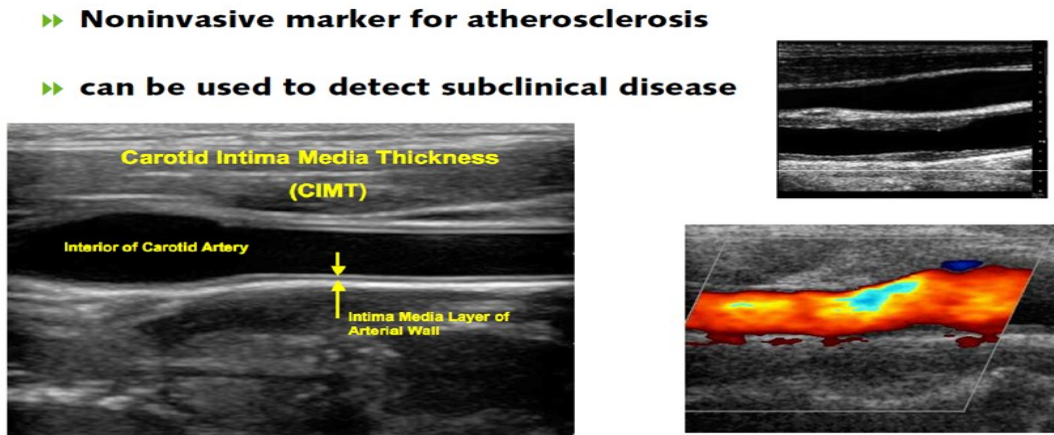


Abb. 10: Messung der Intima/Media – Dicke

2.12.10 Ambulante 24-Stunden-Blutdruck-Messung:

Die ambulante 24-Stunden-Blutdruck-Messung (ABPM) ist eine zuverlässigere Methode den individuellen Blutdruck Status zu bestimmen, im Vergleich zu den klinischen Blutdruck Messungen. [36]

Nächtliche sowie tagsüber durchgeführte Blutdruck-Messungen und deren Veränderungen zeigen sich als starke unabhängige Prädiktoren kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität. [37]

Unser Team wurde geschult um die Genauigkeit der ABPM – Messung sicherzustellen.

Die ABPM Messungen werden nach den Richtlinien der European Society of Hypertension und der American Association for Medical Instrumentation durchgeführt. [38]

Der Ablauf der ABPM Messungen wird allen Probanden durch das Studienteam ausführlich erklärt. Zusätzlich wird jeder Proband darüber aufgeklärt, dass der Monitor korrekterweise über 24 Stunden angebracht wird, und welche richtigen Positionen während der Blutdruck–Messungen einzuhalten sind. Des Weiteren sollten die Teilnehmer ihre normalen körperlichen Aktivitäten, Essgewohnheiten und ihren Lifestyle während der ABPM Messungen beibehalten.

Als Minimum werden 14 abgelesene Werte tagsüber und 7 über Nacht für eine gültige ambulante 24h RR Messung angesehen. [39]

Die ambulante 24H RR–Messung wird in der Graz Heart Study in Subgruppen durchgeführt.

2.12.11 Labor Messungen:

Das Ziel der Graz Heart Study ist es, genetische, omic-basierte Marker sowie Entzündungsmarker, Marker für oxidativen Stress, cardiac Remodeling und Fibrose zu evaluieren und ihren wachsenden diagnostischen und prädiktiven Wert zusätzlich zu bereits existierenden Algorithmen und Score Systemen zu untersuchen. (Abb.11)

Klinische Routine-Laborparameter wie Blutbild, Gerinnung, Serum-Elektrolyte, Nierenfunktion, HBA1c, c-Peptide, Insulin, Glucose, hsCRP, Lipide (Cholesterin, HDL, LDL, Triglyzeride), Leberfunktion, hsTropT, CKMB, MPO, CDT, alpha1-Antitrypsin, Coeruloplasmin, Lipidelektrophorese, Lp(a), IgE, Hepatitis Screening, Transglutaminasen, werden bei allen Probanden bei jeder Studien-Visite gemessen. (siehe CRF 6)

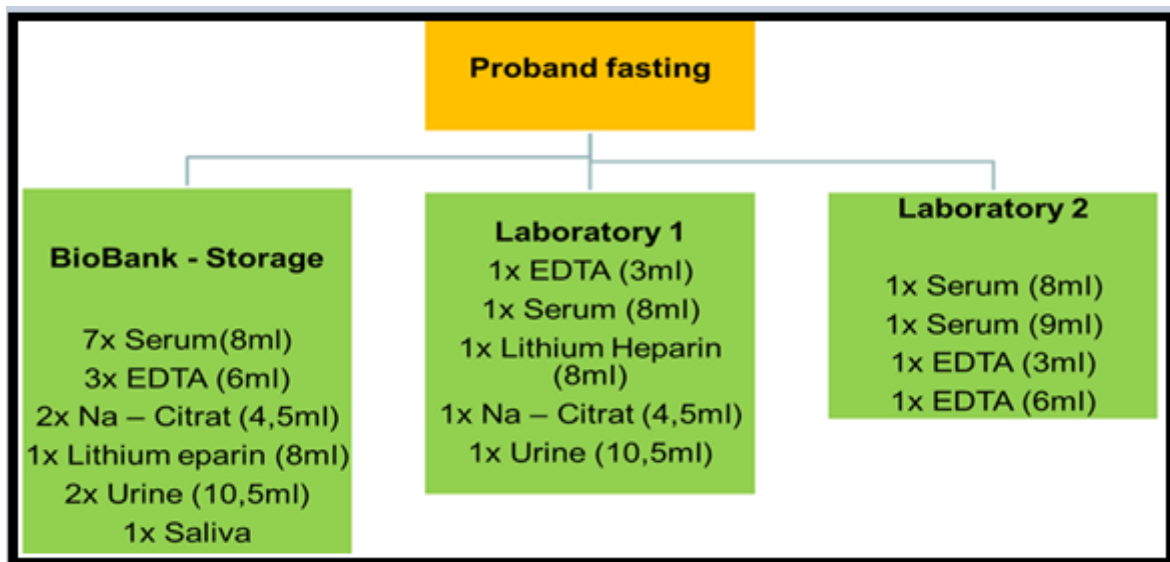


Abb.11: Ablauf der Verarbeitung der Blutproben

2.12.12 Kooperation mit der BioBank

Es erfolgt eine Kooperation mit der BioBank, MedUniGraz zur fachgerechten Aufarbeitung und Lagerung der gesammelten Bioproben.

Nach erfolgter Blutabnahme wird ein Teil der Proben sofort ins Blocklabor des LKH Graz gebracht zur Analyse der angeführten Laborparameter, und ein weiterer Teil wird direkt im CRC von Analytikerinnen der BioBank aufgearbeitet, aliquotiert und in der BioBank bei -80°C unter standardisierten Methoden gelagert.



Abb.12: BioBank, MedUniGraz

Die BioBank Graz ist eine zentrale Serviceeinrichtung der MUG, die die Logistik und Infrastruktur zur Verfügung stellt, um die Forschungsgruppen der MUG beim Sammeln, Bearbeiten, Lagern von biologischen Proben und zugehörigen Daten bestmöglich zu unterstützen. Mit rund 4,4 Millionen biologischen Proben zählt sie damit zu einer der größten derartigen Einrichtungen Europas. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die Qualität von Proben und Daten und auf den Schutz der persönlichen Rechte der PatientInnen gelegt. Die BioBank Graz betreibt ein Qualitätsmanagementsystem nach ISO 9001:2008 und bietet folgende Leistungen bei der Bearbeitung und Lagerung der biologischen Proben und beim Handling der Daten:

- Einheitlich hohe Probenqualität durch Probenverarbeitung nach standardisierten Verfahren gemäß schriftlichen Arbeitsanweisungen (SOPs)
- Ressourceneinsparung durch den Aufbau gemeinsam genutzter Infrastruktur und durch Entwicklung optimierter Prozesse
- Hohe Ausfallsicherheit durch Probenlagerung in Rund-um-die-Uhr überwachten Lagersystemen
- Datenschutzgesetz-konforme Verarbeitung und Speicherung aller Daten (DVR 2109494)

Ansprechpartner für das K-Projekt, BioPersMed sind:

Prof. Berthold Huppertz, Vr-Ped. Karine Sargsyan, Mag. rer.-nat. Manuela Strahlhofer-Augsten



Abb.13: BioBank

(<https://www.medunigraz.at/11812>)

3 Ergebnisse der Auswertungen des Basisdatensatzes

3.1 Studienplanung, „Clinical Research Center“, Ethik – Antrag

In der Vorstudienphase erfolgte die gesamte Planung dieser Kohortenstudie. Die Fragebögen, CRF's und SOP's für alle Untersuchungen wurden selbstständig erstellt. Nachdem alle Unterlagen der Ethikkommission Graz vorgelegt wurden, erfolgte eine positive Bewertung für die Durchführung dieses Projektes.

Für dieses Großprojekt wurde ein „Clinical Research Center“ (CRC) errichtet zur Rekrutierung der Probanden und zur Durchführung dieses, und weiterer Projekte in Kooperation mit dem Ludwig Boltzmann Institut, Graz (LBI).

3.2 Soziodemographische Daten der Screening – Untersuchungen, Deskription der Graz Heart Study

Label	Kategorie	Männer (N=378)	Frauen (N=466)	Gesamt (N=844)
sex	f	0 (0%)	466 (100%)	466 (55.21%)
	m	378 (100%)	0 (0%)	378 (44.79%)
Alter		57 (51,64)	56.5 (51,63)	57 (51,63)
Ethnische Zugehörigkeit	kaukasisch (weiß)	372 (99.73%)	457 (99.78%)	829 (99.76%)
	türkisch	1 (0.27%)	1 (0.22%)	2 (0.24%)
BMI [kg/m ²]		26.45 (24.8,29.01)	24.4 (22.2,27.7)	25.56 (23.41,28.4)
Körpergröße [cm]		178 (173,181.5)	165 (162,169)	170 (164,177)
Gewicht [kg]		84 (76,92)	67 (60.95,75.65)	75 (65,85.5)
Gewicht im 25 LJ [kg]		75 (70,80)	58 (54,64)	64 (57,75)
Blutdruck Systolisch [mmHg]		140 (127,154)	130 (118,144)	134 (123,150)
Blutdruck Diastolisch [mmHg]		87 (80,94)	84 (78,92)	86 (78,94)
Herzfrequenz [min ⁻¹]		66 (59,74)	68 (62,74)	67 (61,74)
Umfang Taille [cm]		98 (92,106)	85 (77,95)	92 (82,101)
Umfang Hüfte [cm]		101 (97,106)	100 (93,106)	101 (96,106)

Tab. 1: Soziodemographische Daten der Screening–Untersuchungen

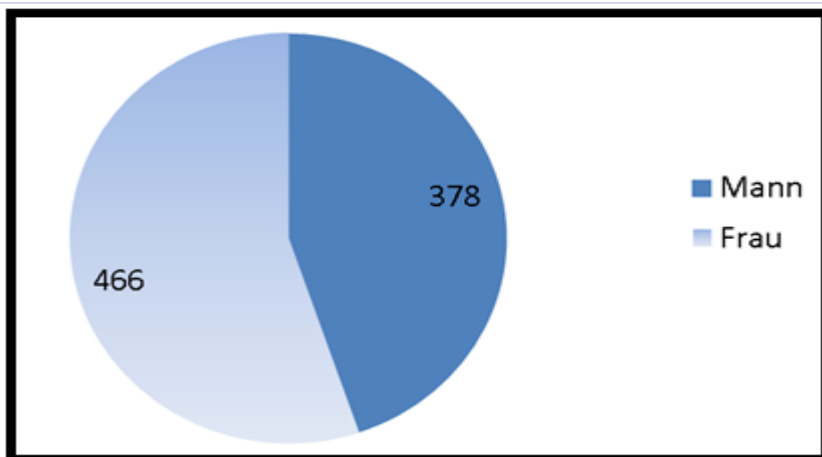


Abb. 14: Geschlechterverteilung in der GHS

Insgesamt wurden bis inklusive September 2014, 844 Probanden in die Graz Heart Study, die kardiologische Kohorte des K-Projektes, BioPersMed, rekrutiert. Darunter 378 Männer (44,79%) und 466 Frauen (55,21%). (Abb. 14)

Das Durchschnittsalter lag bei den Männern bei 57 Jahren und bei den Frauen bei 56,5 Jahren, 829 Probanden (99,76%) sind kaukasisch. (Abb. 15)

Der jüngste Teilnehmer ist 45 Jahre, der älteste ist 89 Jahre alt.

Die Körpergröße und das Körpergewicht wurden bei der Screening-Untersuchung gemessen, das durchschnittliche Körpergewicht im 25. Lebensjahr wurde erfragt.

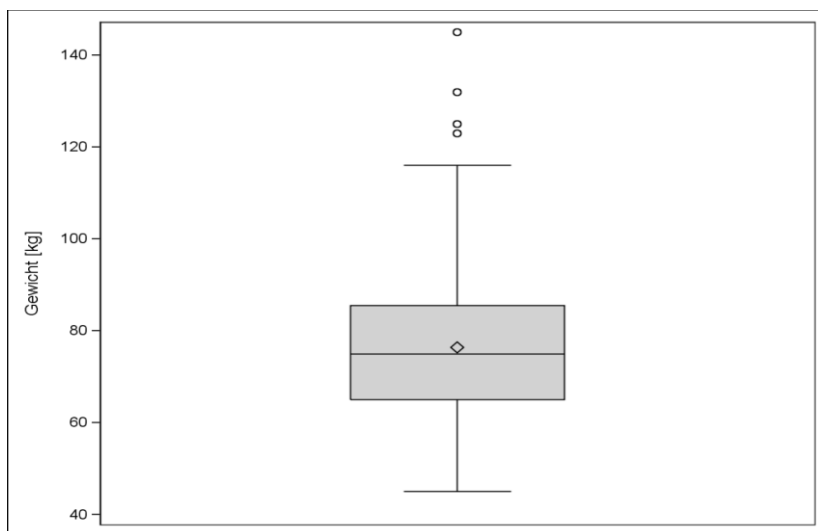


Abb. 15: Verteilung des Körpergewichtes in der Kohorte

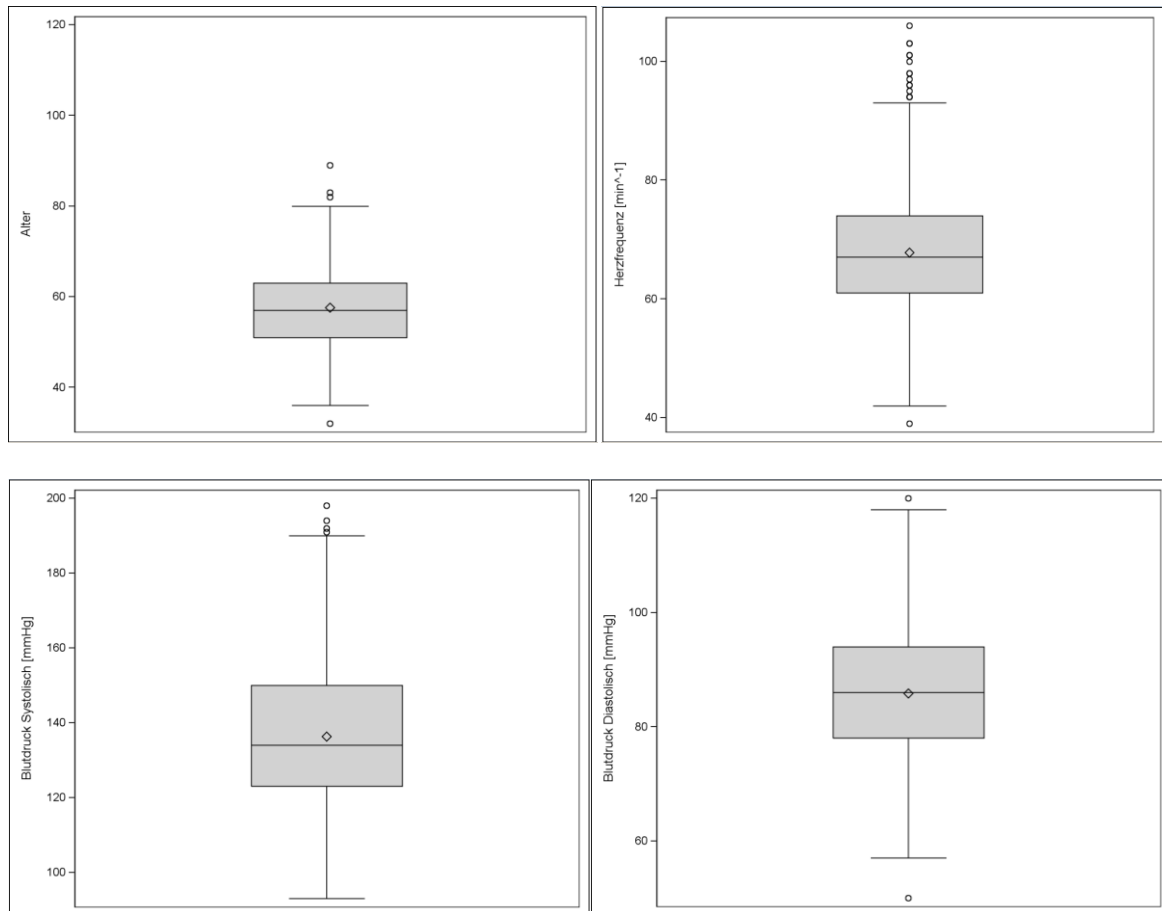


Abb. 16: Verteilung von Alter, Herzfrequenz und Blutdruck zur Screening-Visite

3.3 Körperliches und Psychisches Befinden bei der Screening – Untersuchung

Die Probanden wurden bei der Screening–Untersuchung nach ihrem körperlichen und psychischen Befinden befragt und mussten dieses anhand der folgenden Scala definieren:

Körperliches Befinden:				
<input type="radio"/> 1 (schlecht)	<input type="radio"/> 2 (eher schlecht)	<input type="radio"/> 3 (mittelmässig)	<input type="radio"/> 4 (gut)	<input type="radio"/> 5 (sehr gut)
Psychisches Befinden/Lebensqualität:				
<input type="radio"/> 1 (schlecht)	<input type="radio"/> 2 (eher schlecht)	<input type="radio"/> 3 (mittelmässig)	<input type="radio"/> 4 (gut)	<input type="radio"/> 5 (sehr gut)

Abb. 17: Festlegung des körperlichen/psychischen Befindens.

Hier zeigte die Mehrheit der Probanden ein gutes (52,82%)–mittelmäßiges (28,09%) körperliches Befinden, und nur 16,33% zeigten ein sehr gutes körperliches Befinden. 2,52% zeigten ein eher schlechtes und 0,24% ein schlechtes körperliches Befinden.

Beim psychischen Befinden zeigten die Probanden Großteils ein gutes (48,8%)–sehr gutes (33,29%) psychisches Befinden. 14,42% zeigten ein mittelmäßiges, 3% ein eher schlechtes und 0,48% ein schlechtes psychisches Befinden. (Abb. 18)

In beiden Kategorien gaben die Männer ein etwas Besseres körperliches und psychisches Befinden an, als die Frauen.

Label	Kategorie	Männer (N=378)	Frauen (N=466)	Gesamt (N=844)
Körperliches Befinden	schlecht	1 (0.27%)	1 (0.22%)	2 (0.24%)
	eher schlecht	11 (2.94%)	10 (2.18%)	21 (2.52%)
	mittelmäßig	98 (26.2%)	136 (29.63%)	234 (28.09%)
	gut	198 (52.94%)	242 (52.72%)	440 (52.82%)
	sehr gut	66 (17.65%)	70 (15.25%)	136 (16.33%)
Psychisches Befinden	schlecht	2 (0.54%)	2 (0.43%)	4 (0.48%)
	eher schlecht	10 (2.69%)	15 (3.26%)	25 (3%)
	mittelmäßig	45 (12.1%)	75 (16.3%)	120 (14.42%)
	gut	188 (50.54%)	218 (47.39%)	406 (48.8%)
	sehr gut	127 (34.14%)	150 (32.61%)	277 (33.29%)

Tab. 2: Auswertung körperliches und psychisches Befinden bei Screening

Für die genauere Beurteilung der psychischen und körperlichen Verfassung wurden zusätzlich noch weitere Fragebögen verwendet, welche von den Probanden selbstständig auszufüllen waren: (siehe Anhang)

1. HADS – Fragebogen [12]
2. SF36 Fragebogen zur Lebensqualität
3. IPAQ Fragebogen (International physical activity questionnaire)

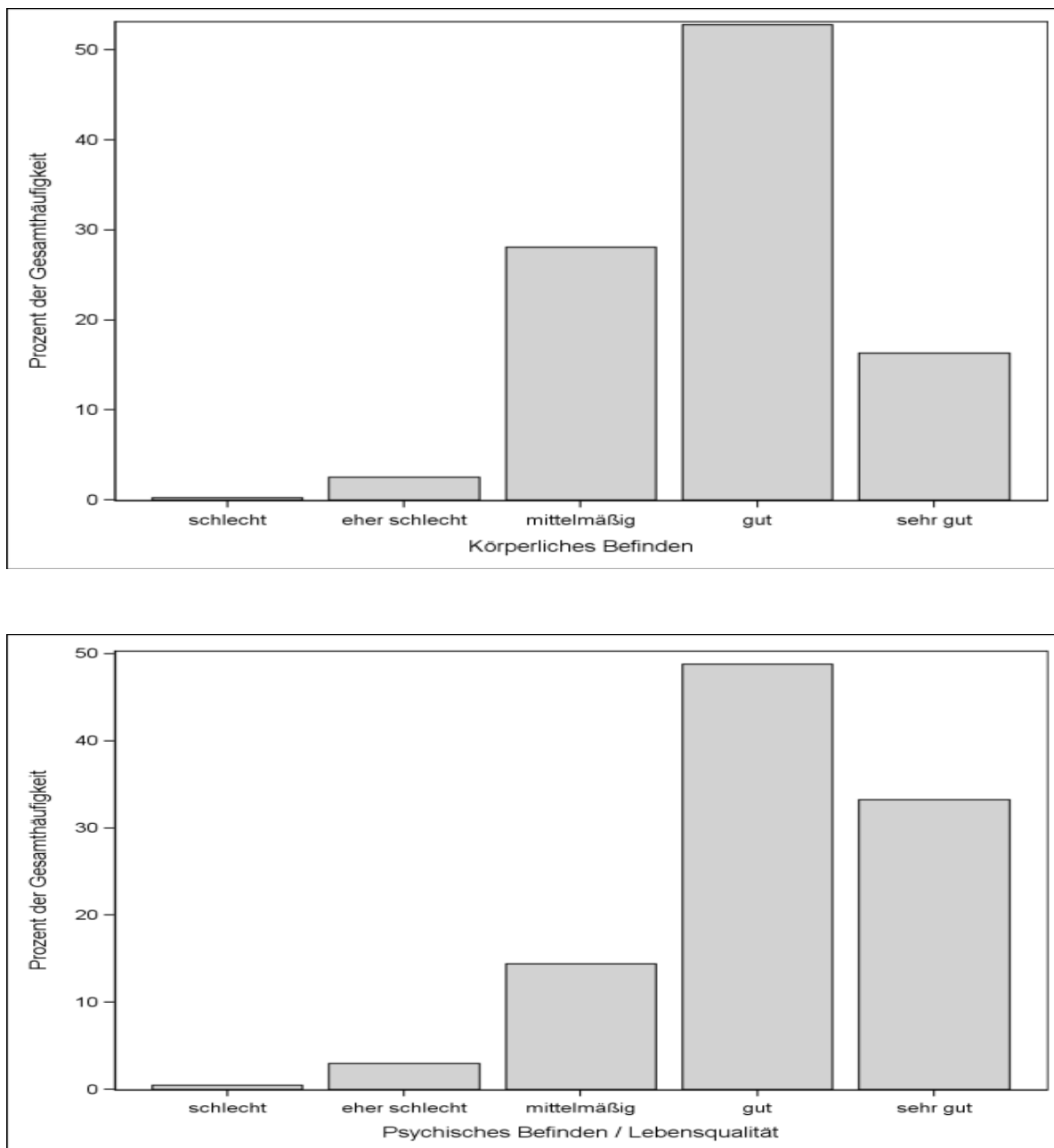


Abb.18: Verteilung des körperlichen und Psychischen Befindens

3.4 Verteilung der vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren

Im Rahmen der Screening–Untersuchung erfolgt die ausführliche Erhebung der vorbestehenden klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Auswertung dieser Untersuchungen zeigte folgende Verteilungen:

Insgesamt sind 6,85% der Probanden bekannte Diabetiker (Männer 8,31%, Frauen 5,66%), davon 44,44% mit oralen Antidiabetika eingestellt (Männer 56,67%, Frauen 29,17%), und

11,11% insulinpflichtig (Männer 6,67%, Frauen 16,67%), 44,44% sind diätetisch eingestellt (Männer 36,67%, Frauen 54,17%). (Abb. 20)

Als Hauptrisikofaktoren zeigen 40,39% eine bekannte arterielle Hypertonie, Männer häufiger als Frauen (Männer 45,65%, Frauen 36,17%) und 52,18% eine Hyperlipidämie (Männer 52,79%, Frauen 51,69%). (Abb. 19)

16% sind aktive Raucher (Männer 15,01%, Frauen 16,81%) und 34,9% sind Ex-Raucher und haben vor über 6 Monaten vollkommen mit dem Rauchen aufgehört. (Männer 41,02%, Frauen 29,91%). 49,1% aller Probanden gaben an, niemals geraucht zu haben.

11,28% zeigten eine Hyperurikämie, 14,46% der Männer und 8,71% der Frauen.

Im Durchschnitt konsumieren die Männer 3 alkoholische Getränke pro Woche, und die Frauen 1 alkoholisches Getränk pro Woche. (Abb. 21)

Label	Kategorie	Männer (N=378)	Frauen (N=466)	Gesamt (N=844)
Diabetes Mellitus	ja	31 (8.31%)	26 (5.66%)	57 (6.85%)
	nein	342 (91.69%)	433 (94.34%)	775 (93.15%)
Therapie	Tabletten	17 (56.67%)	7 (29.17%)	24 (44.44%)
	Insulin	2 (6.67%)	4 (16.67%)	6 (11.11%)
	Diät	11 (36.67%)	13 (54.17%)	24 (44.44%)
Arterieller Hypertonie	ja	168 (45.65%)	166 (36.17%)	334 (40.39%)
	nein	200 (54.35%)	293 (63.83%)	493 (59.61%)
Hyperlipidämie	ja	189 (52.79%)	229 (51.69%)	418 (52.18%)
	nein	169 (47.21%)	214 (48.31%)	383 (47.82%)
Hyperurikämie	ja	47 (14.46%)	35 (8.71%)	82 (11.28%)
	nein	278 (85.54%)	367 (91.29%)	645 (88.72%)
Raucher	Ja	56 (15.01%)	77 (16.81%)	133 (16%)
	Ex-Raucher (>=6 mon. aufgehört)	153 (41.02%)	137 (29.91%)	290 (34.9%)
	Nein (niemals geraucht)	164 (43.97%)	244 (53.28%)	408 (49.1%)
Wenn Ex-Raucher, wieviele Packungen pro Jahr		16 (8,25)	10 (6,20)	12.25 (7,22)
Wenn Raucher, wieviele Packungen pro Jahr		29.5 (14.5,32.38)	17.25 (10,30)	20 (10,30)
Alkoholkonsum (Drinks pro Woche)		3 (1,7)	1 (0,2)	2 (0,4)

Tab. 3: Verteilung der klassischen Risikofaktoren in der GHS

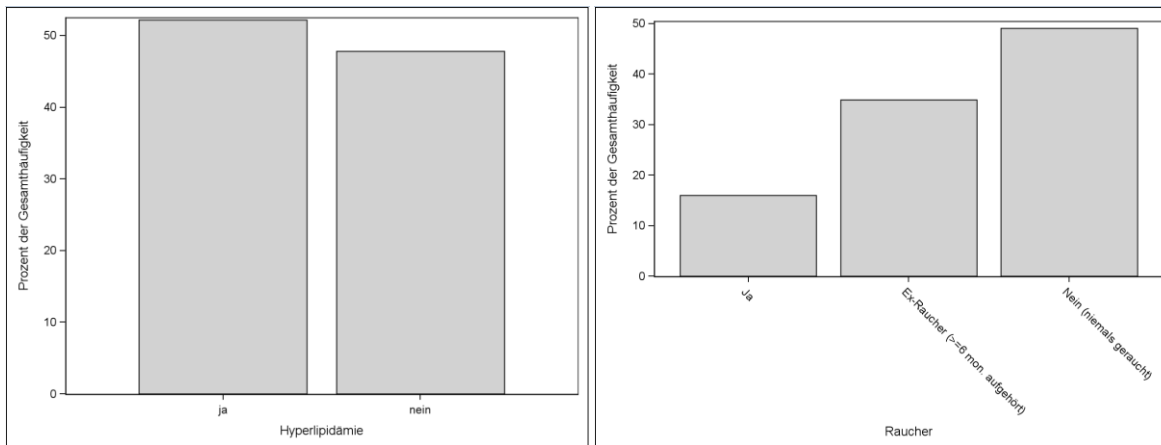


Abb. 19: Verteilung der Hyperlipidämie und des Rauchverhaltens

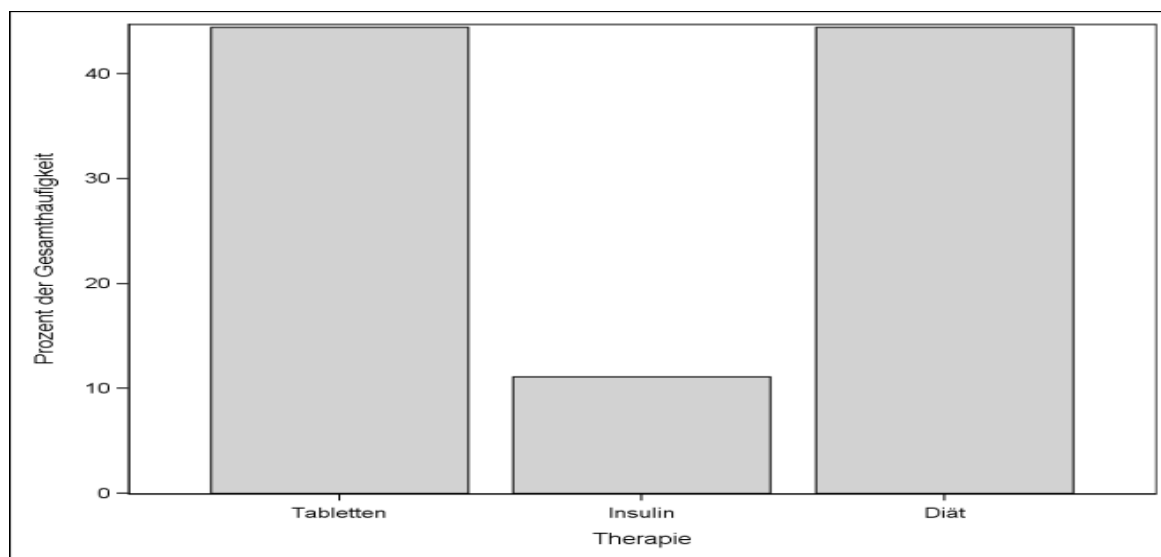


Abb. 20: Verteilung der Diabetes mellitus–Therapie

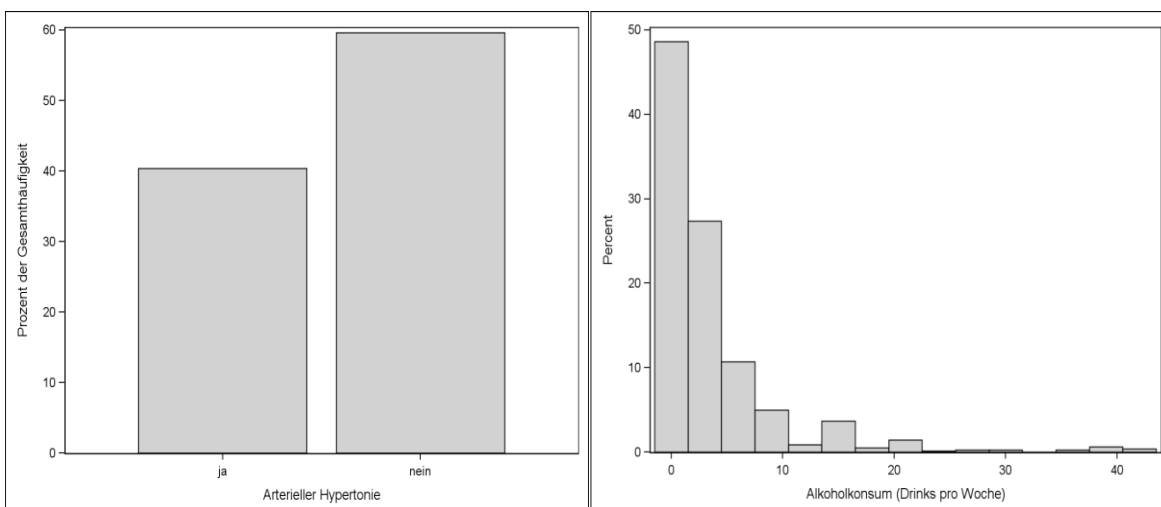


Abb. 21: Verteilung der arteriellen Hypertonie und des Alkoholkonsums bei der Screening-Untersuchung

Label	fehlende Werte	Männer (N=365)	Frauen (N=449)	Gesamt (N=814)
Risikoberechnung nach PROCAM	395 (143,252)	0.06 (0.03,0.11)	0.01 (0.01,0.03)	0.03 (0.01,0.07)
Risikoberechnung nach Framingham	74 (24,50)	0.1 (0.06,0.16)	0.02 (0.01,0.05)	0.05 (0.02,0.12)

Tab. 4: Risiko-Scores in der GHS

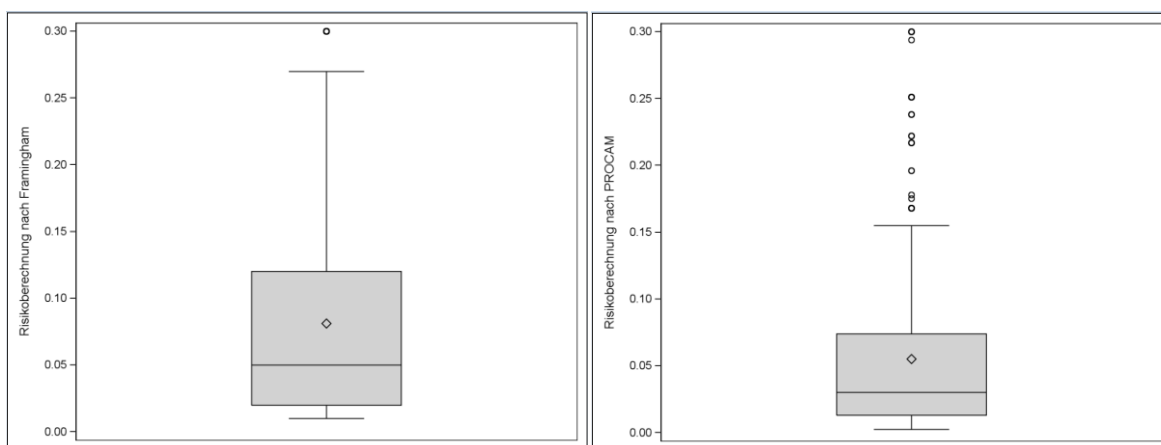


Abb. 22: Risikoberechnung nach Framingham und Procam

Der PROCAM Risiko-Rechner schätzt das individuelle Risiko, innerhalb der nächsten 10 Jahre einen Herzinfarkt zu erleiden.

Die Risikobestimmung basiert auf den Daten der Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM-) Studie. Hier zeigte sich das durchschnittliche Risiko bei 0,03%. (bei Männern etwas höher als bei Frauen).

Das 10-Jahres-Risikos für einen Herzinfarkt nach der Framingham-Studie betrug 0,05%; auch hier war das Risiko bei den Männern höher als bei den Frauen. (Abb. 22)

Limitierend ist hier, dass bei vielen Probanden diese Scores nicht gemessen werden konnten, da die Probanden öfter nicht in die zulässigen Referenzbereiche der abgefragten Parameter passten. (Cholesterin, LDL, HDL oder Alter)

3.5 Klassische Symptome einer Herzinsuffizienz

Alle in die Graz Heart Study rekrutierten Probanden weisen eine normale linksventrikuläre Auswurfraction auf, welche echokardiographisch ermittelt wurde.

Bei der Abfrage der klassischen Herzinsuffizienz-Symptome zeigt sich in diesem Risikokollektiv folgende Verteilung:

25,6% gaben eine klassische Belastungsdyspnoe an, Frauen (31.15%) öfter als Männer (18,77%). 2,04% berichten über eine Ruhedyspnoe, auch hier die Frauen häufiger betroffen.

Insgesamt zeigten 12,86% periphere Beinödeme (6,43% Männer und 18,08% Frauen). Keiner zeigte bei der physikalischen Untersuchung eine Halsvenenstauung und niemand leidet unter einer Orthopnoe.

1,68% berichteten über eine paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Männer (0,8%) und Frauen (2,4%) und 19,13% berichteten über eine allgemeine Müdigkeit und Leistungsschwäche, Männer (14,78%) und Frauen (22,66%).

4,57% berichteten über einen nächtlichen Husten, Männer (2,68%) und Frauen (6,1%). 6,19% klagten über Oberbauchbeschwerden, Männer (3,79%) und Frauen (8,13%). 40,29% berichten über eine Nykturie, (Männer 36,68% und Frauen 43,24%), am häufigsten 1-2x/Nacht. (Abb. 23)

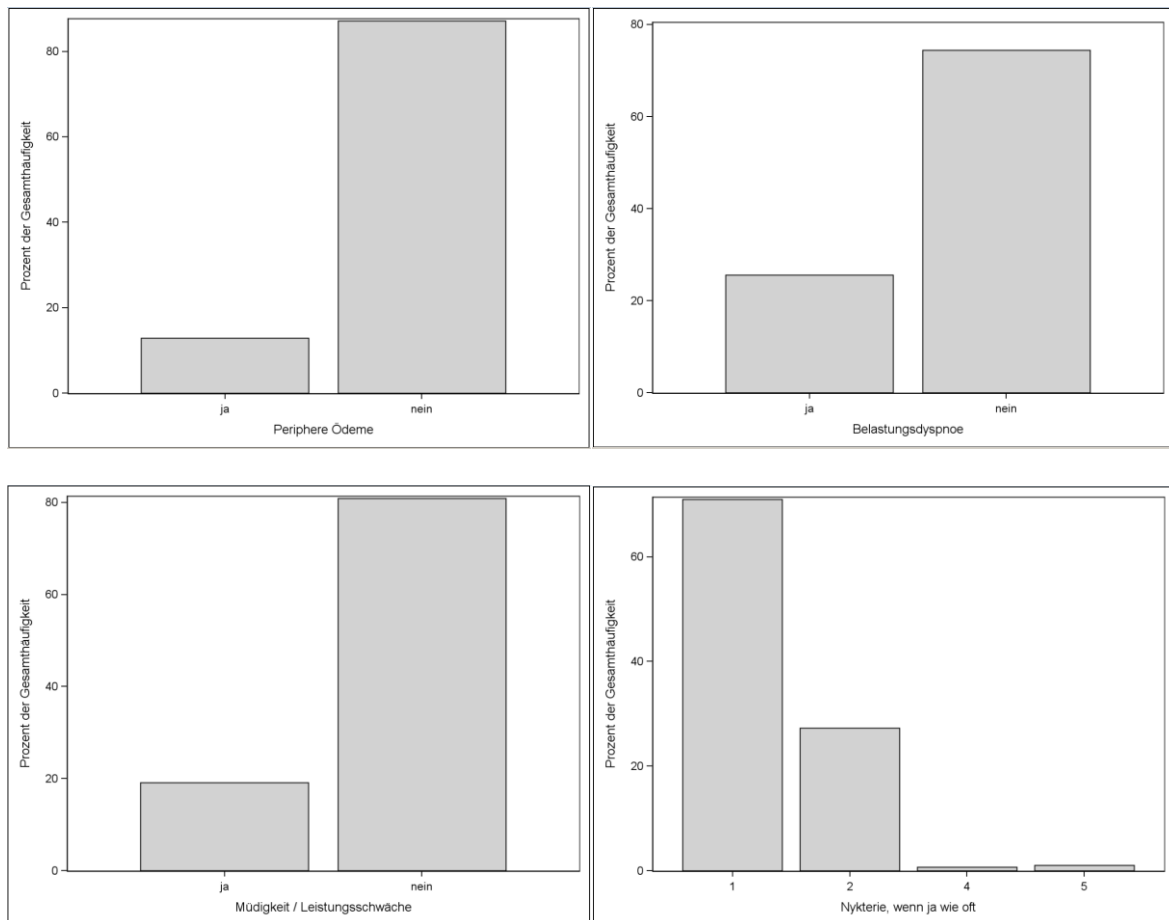


Abb. 23: Verteilung der Herzinsuffizienz – Symptome in der Kohorte

Label	Kategorie	Männer (N=378)	Frauen (N=466)	Gesamt (N=844)
Belastungsdyspnoe	ja	70 (18.77%)	143 (31.15%)	213 (25.6%)
	nein	303 (81.23%)	316 (68.85%)	619 (74.4%)
Ruhedyspnoe	ja	4 (1.07%)	13 (2.83%)	17 (2.04%)
	nein	369 (98.93%)	446 (97.17%)	815 (97.96%)
Periphere Ödeme	ja	24 (6.43%)	83 (18.08%)	107 (12.86%)
	nein	349 (93.57%)	376 (81.92%)	725 (87.14%)
Halsvenenstauung	ja	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	nein	373 (100%)	459 (100%)	832 (100%)
Orthopnoe	ja	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	nein	373 (100%)	457 (100%)	830 (100%)
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe	ja	3 (0.8%)	11 (2.4%)	14 (1.68%)
	nein	370 (99.2%)	448 (97.6%)	818 (98.32%)
nächtlicher Husten	ja	10 (2.68%)	28 (6.1%)	38 (4.57%)
	nein	363 (97.32%)	431 (93.9%)	794 (95.43%)
Müdigkeit/ Leistungsschwäche	ja	55 (14.78%)	104 (22.66%)	159 (19.13%)
	nein	317 (85.22%)	355 (77.34%)	672 (80.87%)
Nykturie	ja	135 (36.68%)	195 (43.24%)	330 (40.29%)
	nein	233 (63.32%)	256 (56.76%)	489 (59.71%)
Nykturie, wenn ja wie oft	1	87 (71.9%)	116 (70.3%)	203 (70.98%)
	2	30 (24.79%)	48 (29.09%)	78 (27.27%)
	3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	4	2 (1.65%)	0 (0%)	2 (0.7%)
	5	2 (1.65%)	1 (0.61%)	3 (1.05%)
Oberbauch Beschwerden	ja	14 (3.79%)	37 (8.13%)	51 (6.19%)
	nein	355 (96.21%)	418 (91.87%)	773 (93.81%)

Tab. 5: Verteilung der Herzinsuffizienz–Symptome in der GHS

Der Großteil der Probanden gab bei der Screening–Untersuchung eine NYHA und CCS–Klasse I an. (in beiden Fällen >90%). (Abb. 24)

Label	Kategorie	Männer (N=378)	Frauen (N=466)	Gesamt (N=844)
NYHA-Klasse	I	348 (94.05%)	429 (94.08%)	777 (94.07%)
	II	20 (5.41%)	24 (5.26%)	44 (5.33%)
	III	2 (0.54%)	3 (0.66%)	5 (0.61%)
	IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CCS-Klasse	I	364 (98.38%)	439 (97.34%)	803 (97.81%)
	II	6 (1.62%)	11 (2.44%)	17 (2.07%)
	III	0 (0%)	1 (0.22%)	1 (0.12%)
	IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tab. 6: CCS- und NYHA– Stadium bei SCR in der GHS

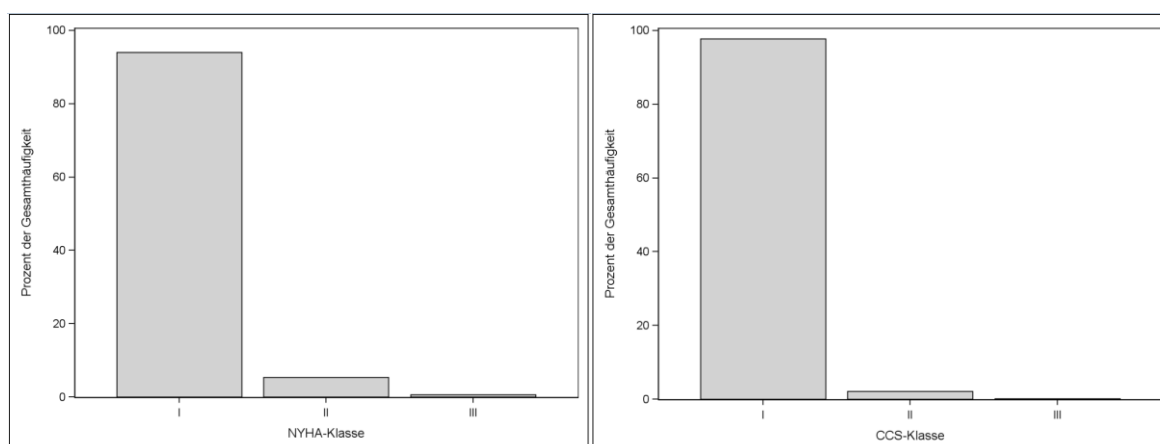


Abb. 24: CCS und NYHA–Stadium bei der Screening-Visite

Insgesamt hatten 11,69% der Probanden (Männer 13,44% und Frauen 10,26%) bereits eine Herzkatheter–Untersuchung.

Label	Kategorie	Männer (N=378)	Frauen (N=466)	Gesamt (N=844)
Herzkatheteruntersuchung	ja	50 (13.44%)	47 (10.26%)	97 (11.69%)
	nein	322 (86.56%)	411 (89.74%)	733 (88.31%)

Tab. 7: Durchgeführte Koronarangiographien

3.6 Dauermedikation

In dieser Kohorte nehmen 60,26% regelmäßig eine Dauermedikation ein, Frauen (64,78%) häufiger als Männer (54,69%), davon sind 33,89% kardiovaskuläre Medikamente (Männer 36,56% und Frauen 31,74%). (Abb. 25)

Label	Kategorie	Männer (N=378)	Frauen (N=466)	Gesamt (N=844)
Einnahme von Medikamenten	ja	204 (54.69%)	298 (64.78%)	502 (60.26%)
	nein	169 (45.31%)	162 (35.22%)	331 (39.74%)
Einnahme von kardiovaskulären Medikamenten	ja	136 (36.56%)	146 (31.74%)	282 (33.89%)
	nein	236 (63.44%)	314 (68.26%)	550 (66.11%)

Tab. 8: Dauermedikation bei der Screening-Untersuchung

Die Medikation der Probanden lässt sich wie folgt aufgliedern:

Antihypertensive Medikation:

- ACE-Hemmer: 12,26% (Männer 13,17%, Frauen 11,52%)
- Beta-Blocker: 17,55% (Männer 16,94%, Frauen 18,04%)
- Renin-Inhibitor: 0,36% (Männer 0,27%, Frauen 0,43%)
- AT1 Rezeptorantagonisten: 11,54% (Männer 14,52%, Frauen 9,13%)
- Thiazide: 11,9% (Männer 12,9%, Frauen 11,09%)
- Schleifendiuretika: 0,24% (Männer 0,27%, Frauen 0,22%)
- Aldosteron-Antagonisten: 0,96% (Männer 0,27%, Frauen 1,52%)
- Andere Diuretika: 1,2% (Männer 1,08%, Frauen 1,3%)
- Ca-Antagonisten: 5,05% (Männer 5,91%, Frauen 4,35%)

Antiarrhythmika:

- Herzglykoside: 0,12% (Männer 0,27%, Frauen 0%)
- Antiarrhythmika: 0,72% (Männer 0,81%, Frauen 0,65%)

Lipidstoffwechsel:

- Statine: 13,45% (Männer 15,28%, Frauen 11,96%)
- Anderen Lipidsenker: 1,68% (Männer 0,8%, Frauen 2,39%)
- HDL-Modulatoren: 0%

Nitrate (als Dauermedikation): 1,8% (Männer 1,34%, Frauen 2,17%)

Gerinnungshemmer:

- ASS: 11,76% (Männer 14,48%, Frauen 9,57%)
- Andere Plättchenhemmer: 1,32% (Männer 1,61%, Frauen 1,09%)
- Vitamin K Antagonisten: 2,64% (Männer 2,95%, Frauen 2,39%)
- Andere Antikoagulantien: 0,48% (Männer 1,07%, Frauen 0%)

Psychopharmaka:

- Antidepressiva: 8,41% (Männer 5,9%, Frauen 10,46%)
- Schlaf- oder Beruhigungsmittel: 1,8% (Männer 1,88%, Frauen 1,74%)

1,44% nehmen antiobstruktive Inhalativa ein, 3,13% ein Allopurinol, 2,04% regelmäßig Analgetika.

0,6% benötigen ein Insulin, 3,12% nehmen orale Antidiabetika ein.

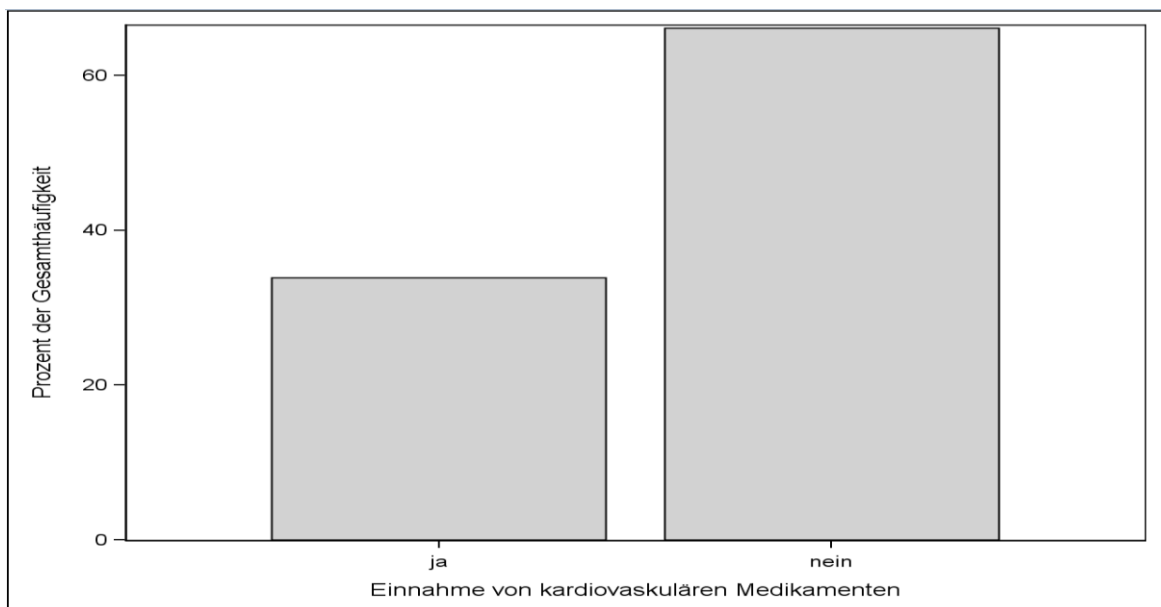
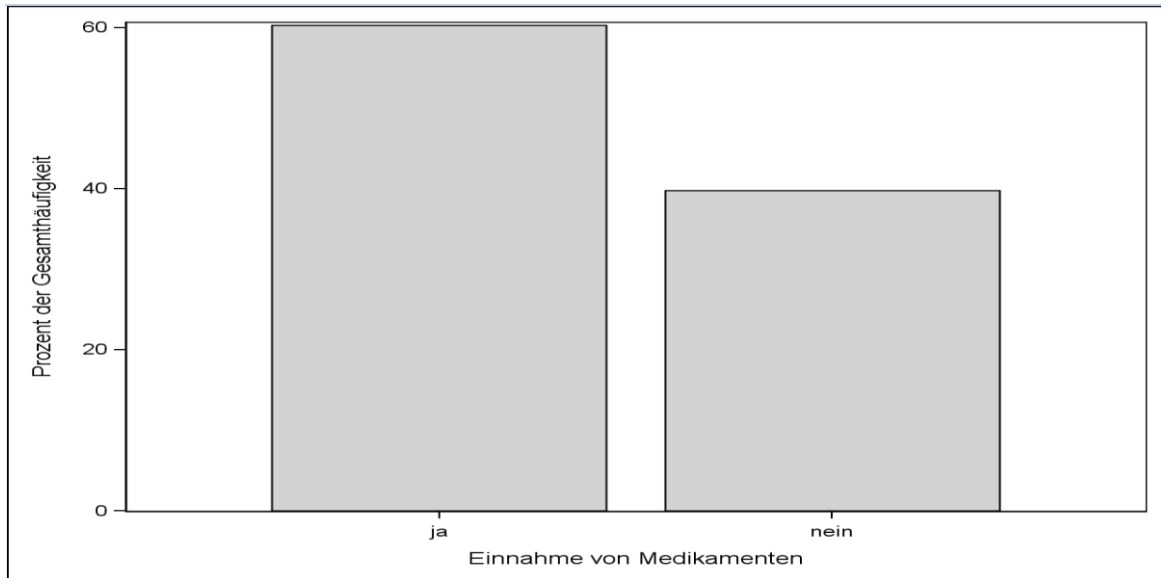


Abb. 25: Dauermedikation zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung

Label	Kategorie	Männer (N=378)	Frauen (N=466)	Gesamt (N=844)
ACE - Hemmer	ja	49 (13.17%)	53 (11.52%)	102 (12.26%)
	nein	323 (86.83%)	407 (88.48%)	730 (87.74%)
Renin-Inhibitor	ja	1 (0.27%)	2 (0.43%)	3 (0.36%)
	nein	371 (99.73%)	458 (99.57%)	829 (99.64%)
AT1-Rezeptorantagonist	ja	54 (14.52%)	42 (9.13%)	96 (11.54%)
	nein	318 (85.48%)	418 (90.87%)	736 (88.46%)
B-Blocker	ja	63 (16.94%)	83 (18.04%)	146 (17.55%)
	nein	309 (83.06%)	377 (81.96%)	686 (82.45%)
Thiazide	ja	48 (12.9%)	51 (11.09%)	99 (11.9%)
	nein	324 (87.1%)	409 (88.91%)	733 (88.1%)
Schleifendiuretika	ja	1 (0.27%)	1 (0.22%)	2 (0.24%)
	nein	371 (99.73%)	459 (99.78%)	830 (99.76%)
Aldosteron-Antagonist	ja	1 (0.27%)	7 (1.52%)	8 (0.96%)
	nein	371 (99.73%)	453 (98.48%)	824 (99.04%)
andere Diuretika	ja	4 (1.08%)	6 (1.3%)	10 (1.2%)
	nein	368 (98.92%)	454 (98.7%)	822 (98.8%)
Herzglykoside	ja	1 (0.27%)	0 (0%)	1 (0.12%)
	nein	371 (99.73%)	460 (100%)	831 (99.88%)
Nitrat (Dauermedikation)	ja	5 (1.34%)	10 (2.17%)	15 (1.8%)
	nein	367 (98.66%)	450 (97.83%)	817 (98.2%)
Ca-Antagonist	ja	22 (5.91%)	20 (4.35%)	42 (5.05%)
	nein	350 (94.09%)	440 (95.65%)	790 (94.95%)
Antiarrhythmika	ja	3 (0.81%)	3 (0.65%)	6 (0.72%)
	nein	369 (99.19%)	457 (99.35%)	826 (99.28%)
Statine	ja	57 (15.28%)	55 (11.96%)	112 (13.45%)
	nein	316 (84.72%)	405 (88.04%)	721 (86.55%)
andere Lipidsenker	ja	3 (0.8%)	11 (2.39%)	14 (1.68%)
	nein	370 (99.2%)	449 (97.61%)	819 (98.32%)
HDL-Modulatoren	ja	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	nein	373 (100%)	460 (100%)	833 (100%)
ASS	ja	54 (14.48%)	44 (9.57%)	98 (11.76%)
	nein	319 (85.52%)	416 (90.43%)	735 (88.24%)
andere Plättchenhemmer	ja	6 (1.61%)	5 (1.09%)	11 (1.32%)
	nein	367 (98.39%)	455 (98.91%)	822 (98.68%)
Vit. K-Antagonist	ja	11 (2.95%)	11 (2.39%)	22 (2.64%)
	nein	362 (97.05%)	449 (97.61%)	811 (97.36%)
andere Antikoagulantien	ja	4 (1.07%)	0 (0%)	4 (0.48%)
	nein	369 (98.93%)	460 (100%)	829 (99.52%)
Insulin	ja	2 (0.54%)	3 (0.65%)	5 (0.6%)
	nein	371 (99.46%)	457 (99.35%)	828 (99.4%)
Orale Antidiabetika	ja	16 (4.29%)	10 (2.17%)	26 (3.12%)
	nein	357 (95.71%)	450 (97.83%)	807 (96.88%)
GLP-1 Analoga	ja	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	nein	373 (100%)	460 (100%)	833 (100%)
Orale Substanzen	ja	0 (0%)	1 (0.22%)	1 (0.12%)
	nein	373 (100%)	459 (99.78%)	832 (99.88%)
Inhalativa	ja	7 (1.88%)	5 (1.09%)	12 (1.44%)
	nein	366 (98.12%)	455 (98.91%)	821 (98.56%)
Antidepressiva	ja	22 (5.9%)	48 (10.46%)	70 (8.41%)
	nein	351 (94.1%)	411 (89.54%)	762 (91.59%)
Schlaf- / Beruhigungsmittel	ja	7 (1.88%)	8 (1.74%)	15 (1.8%)
	nein	366 (98.12%)	451 (98.26%)	817 (98.2%)
Allopurinol	ja	21 (5.63%)	5 (1.09%)	26 (3.13%)
	nein	352 (94.37%)	454 (98.91%)	806 (96.88%)
Analgetika	ja	7 (1.88%)	10 (2.18%)	17 (2.04%)
	nein	366 (98.12%)	449 (97.82%)	815 (97.96%)

Tab. 9: Verteilung der Dauermedikation

3.7 Nicht – kardiovaskuläre Begleiterkrankungen:

Bei der Auswertung nicht kardiovaskulärer Begleiterkrankungen wurde folgendes von den Probanden bei der Screening–Untersuchung angegeben:

Label	Kategorie	Männer (N=378)	Frauen (N=466)	Gesamt (N=844)
Zustand nach Synkope	ja	31 (8.42%)	61 (13.32%)	92 (11.14%)
	nein	337 (91.58%)	397 (86.68%)	734 (88.86%)
Bekante Migraene	ja	33 (8.92%)	86 (18.74%)	119 (14.35%)
	nein	337 (91.08%)	373 (81.26%)	710 (85.65%)
COPD	ja	6 (1.61%)	9 (1.97%)	15 (1.81%)
	nein	366 (98.39%)	448 (98.03%)	814 (98.19%)
Primäre pulmonale Hypertonie	ja	0 (0%)	2 (0.43%)	2 (0.24%)
	nein	372 (100%)	458 (99.57%)	830 (99.76%)
Depression	ja	25 (6.72%)	45 (9.8%)	70 (8.42%)
	nein	347 (93.28%)	414 (90.2%)	761 (91.58%)
Malignom	ja	27 (7.26%)	34 (7.39%)	61 (7.33%)
	nein	345 (92.74%)	426 (92.61%)	771 (92.67%)
Nierenerkrankung	ja	19 (5.11%)	18 (3.91%)	37 (4.45%)
	nein	353 (94.89%)	442 (96.09%)	795 (95.55%)
Asthma	ja	8 (2.15%)	10 (2.18%)	18 (2.17%)
	nein	364 (97.85%)	449 (97.82%)	813 (97.83%)
Fettlebererkrankung	ja	41 (11.23%)	20 (4.42%)	61 (7.46%)
	nein	324 (88.77%)	433 (95.58%)	757 (92.54%)
Schilddrüsenerkrankung	ja	31 (8.4%)	168 (36.92%)	199 (24.15%)
	nein	338 (91.6%)	287 (63.08%)	625 (75.85%)

Tab. 10: Nicht kardiovaskuläre Begleiterkrankungen

Hauptsächlich waren Schilddrüsenerkrankungen (24,15%), Migräne (14,35%), Depressionen (8,42%) und Fettlebererkrankungen (7,46%) vertreten. (Abb. 26)

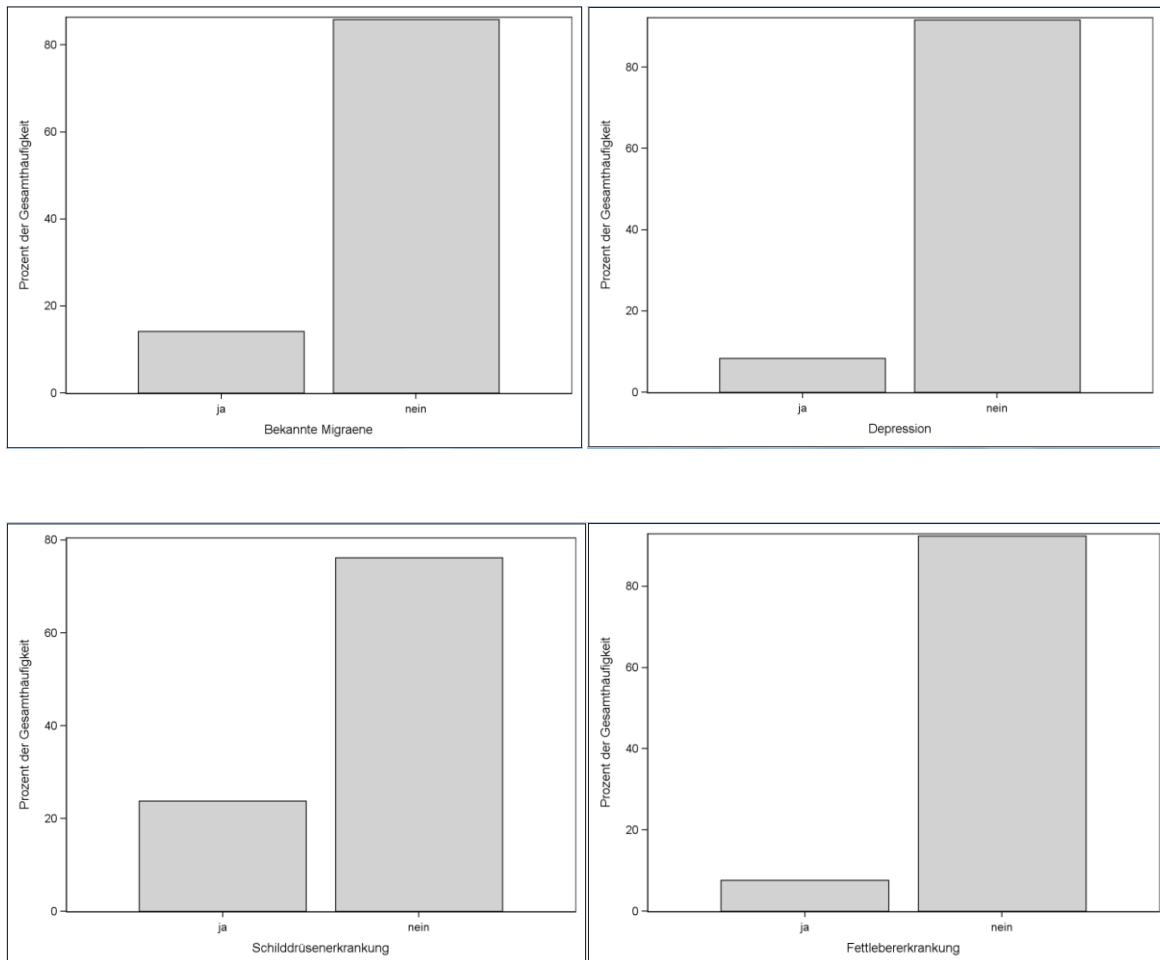


Abb. 26: Verteilung der nicht kardiovaskulären Begleiterkrankungen bei der Screening-Untersuchung

3.8 Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen

Die Verteilung der vorbekannten kardiovaskulären Begleiterkrankungen gliedert sich wie folgt auf: Insgesamt zeigten 3,01% eine bekannte nicht stenosierende KHK (Männer 4,58%, Frauen 1,74%).

14,54% leiden unter einer typischen Angina pectoris (AP) Symptomatik, Frauen häufiger als Männer. (Männer 13,75%, Frauen 15,19%). Großteils wurde eine AP-Häufigkeit von 0-1x/Monat (60,13%) angegeben. 28,1% haben Angina pectoris-Anfälle ca. 2-5x/Monat und 11,76% haben AP-Anfälle >5x/Monat. (Abb. 27)

Bei 2,05% ist eine Vorhofflimmerarrhythmie bekannt (Männer 3,49%, Frauen 0,87%), 81,25% davon sind paroxysmal, 12,5% persistierend und 6,25% permanent.

Bei einem weiblichen Probanden ist eine hypertrophe Kardiomyopathie bekannt.

Eine vorab bekannte LV-Hypertrophie gaben 1,46% an (Männer 1,91%, Frauen 1,09%).

Bei 0,96% war in der Anamnese eine PAVK zu erheben (Männer 1,62%, Frauen 0,44%), am häufigsten eine PAVK I (66,67%), zu 16,67% eine PAVK IIb, und zu 16,67% eine PAVK IV. 2,76% gaben cerebrovaskuläre Erkrankungen an, Frauen (3,04%) häufiger als Männer (2,41%).

Label	Kategorie	Männer (N=378)	Frauen (N=466)	Gesamt (N=844)
Nicht stenosierende KHK	ja	17 (4.58%)	8 (1.74%)	25 (3.01%)
	nein	354 (95.42%)	452 (98.26%)	806 (96.99%)
Angina Pectoris Symptomatik	ja	48 (13.75%)	65 (15.19%)	113 (14.54%)
	nein	300 (85.96%)	363 (84.81%)	663 (85.33%)
	atypisch	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	unbekannt	1 (0.29%)	0 (0%)	1 (0.13%)
Häufigkeit von AP-Anfällen pro Monat	0 bis 1	36 (54.55%)	56 (64.37%)	92 (60.13%)
	2 bis 5	23 (34.85%)	20 (22.99%)	43 (28.1%)
	> 5	7 (10.61%)	11 (12.64%)	18 (11.76%)
Zustand nach Myokardinfarkt	ja	6 (1.61%)	1 (0.22%)	7 (0.84%)
	nein	366 (98.39%)	459 (99.78%)	825 (99.16%)
Vorhofflimmern	ja	13 (3.49%)	4 (0.87%)	17 (2.05%)
	nein	359 (96.51%)	455 (99.13%)	814 (97.95%)
Vorhofflimmern, wenn ja	paroxysmal	10 (83.33%)	3 (75%)	13 (81.25%)
	persistierend	1 (8.33%)	1 (25%)	2 (12.5%)
	permanent	1 (8.33%)	0 (0%)	1 (6.25%)
Kardiomyopathie	ja	0 (0%)	1 (0.22%)	1 (0.12%)
	nein	373 (100%)	458 (99.78%)	831 (99.88%)
Kardiomyopathie, wenn ja	dilatative	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	hypertrophie	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
	unbekannt	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
LV Hypertrophie	ja	7 (1.91%)	5 (1.09%)	12 (1.46%)
	nein	360 (98.09%)	452 (98.91%)	812 (98.54%)
PAVK	ja	6 (1.62%)	2 (0.44%)	8 (0.96%)
	nein	365 (98.38%)	457 (99.56%)	822 (99.04%)
PAVK, wenn ja	I	2 (50%)	2 (100%)	4 (66.67%)
	IIa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	IIb	1 (25%)	0 (0%)	1 (16.67%)
	III	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	IV	1 (25%)	0 (0%)	1 (16.67%)
Cerebrovaskuläre Erkrankung	ja	9 (2.41%)	14 (3.04%)	23 (2.76%)
	nein	364 (97.59%)	446 (96.96%)	810 (97.24%)

Tab. 11: Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen

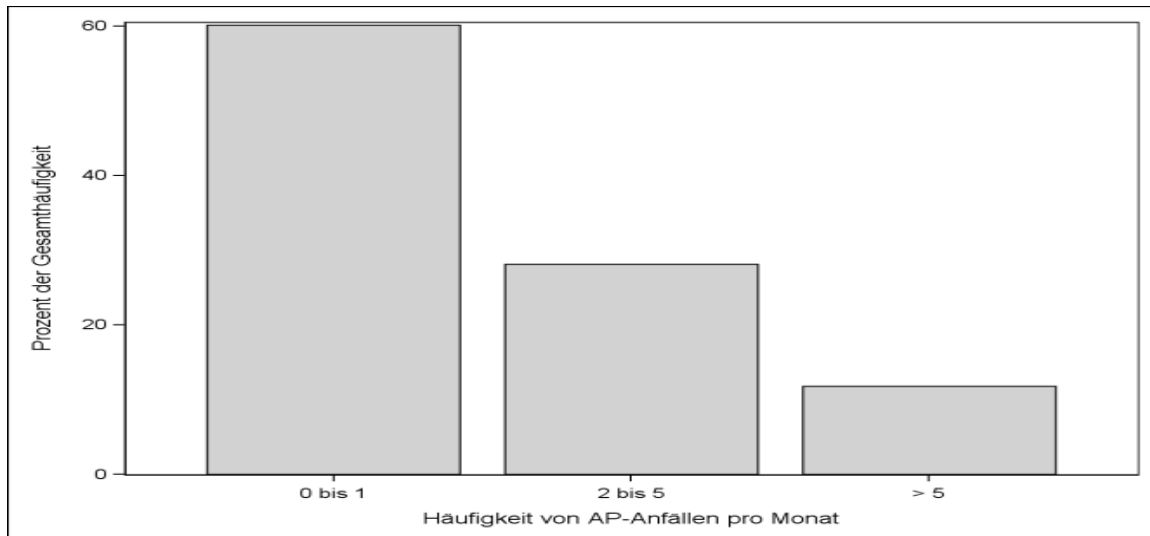


Abb. 27: Häufigkeit von AP – Symptomatik pro Monat bei Screening-Untersuchung

3.9 6 Minuten Gehstest

Insgesamt konnte bei 770 (94,59%) Probanden der 6 Minuten Gehstest durchgeführt werden (343 Männer und 427 Frauen).

Die durchschnittliche Gehstrecke betrug bei den Männern 520,39m und bei der Frauen 497,42m. (Abb. 28)

Der Blutdruck veränderte sich bei den Männern im Durchschnitt von im Mittel 141/88mmHg auf 148/90mmHg, bei den Frauen von 134/85mmHg auf 140/88mmHg.

Die Herzfrequenz stieg bei den Männern von 72/min auf 80/min und bei den Frauen von 73/min auf 82/min. Bei 0,49% der Probanden musste der 6 Minuten Gehstest vorzeitig abgebrochen werden aufgrund von Beinschmerzen oder Schwindel.

Der Borg-Score wurde bei den Männern im Schnitt mit 0,7 und bei den Frauen mit 0,6 angegeben.

Bei der Borg-Skala gibt der Patient auf einer Skala mit zehn Stufen (von kaum wahrnehmbar bis maximal) das subjektive Ausmaß seiner Luftnot an: Dabei wird nur das individuelle Empfinden der Luftnot gemessen. (Abb. 29)

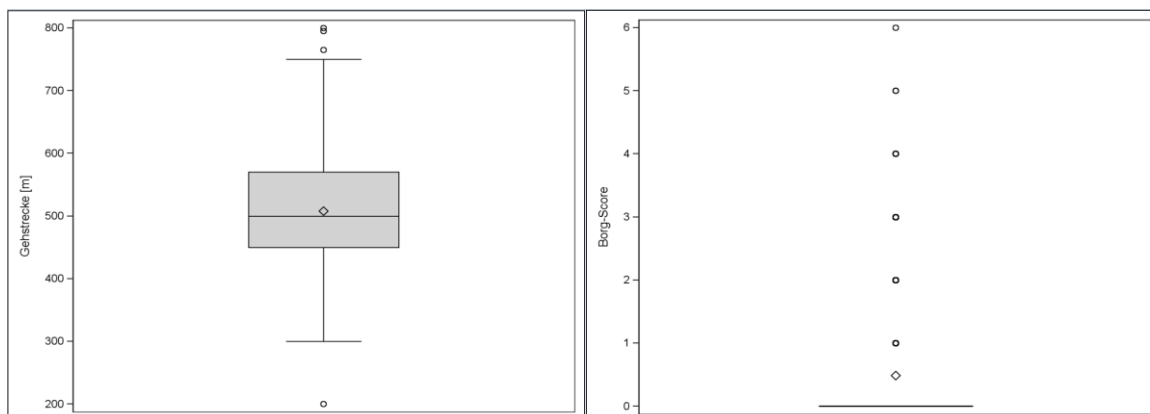


Abb. 28: Gehstrecke und Borg-Score im 6 Minuten Gehstest

Variable	Label	Kategorie	Männer (N=365)	Frauen (N=449)	Gesamt (N=814)
Gehstest durchgeführt	missing		5 (1.37%)	6 (1.34%)	11 (1.35%)
	ja		343 (93.97%)	427 (95.1%)	770 (94.59%)
	nein		17 (4.66%)	16 (3.56%)	33 (4.05%)
Gehstrecke [m]		52 (25,27)	520.39 ±93.06	497.42 ±77.78	507.67 ±85.65
Blutdruck Systolisch Ruhe [mmHg]		44 (22,22)	140.45 ±18.23	133.51 ±19.05	136.6 ±18.99
Blutdruck Diastolisch Ruhe [mmHg]		46 (24,22)	87.72 ±10.94	84.97 ±10.96	86.19 ±11.03
Blutdruck Systolisch Maximal [mmHg]		50 (26,24)	147.61 ±20.14	140.24 ±20.98	143.51 ±20.92
Blutdruck Diastolisch Maximal [mmHg]		45 (22,23)	89.65 ±10.97	87.81 ±11.03	88.63 ±11.03
Herzfrequenz Ruhe [1/min]		44 (22,22)	71.99 ±13.55	72.71 ±10.99	72.39 ±12.19
Herzfrequenz Maximal [1/min]		45 (22,23)	79.82 ±15.65	81.5 ±14.13	80.75 ±14.84
vorzeitiges Abbrechen	missing		23 (6.3%)	23 (5.12%)	46 (5.65%)
	ja		2 (0.55%)	2 (0.45%)	4 (0.49%)
	nein		340 (93.15%)	424 (94.43%)	764 (93.86%)
Dauer bis Abbruch [min:sec]	missing		364 (99.73%)	447 (99.55%)	811 (99.63%)
	2:05		0 (0%)	1 (0.22%)	1 (0.12%)
	3:30		0 (0%)	1 (0.22%)	1 (0.12%)
	5:00		1 (0.27%)	0 (0%)	1 (0.12%)
Stoppkriterien	missing		364 (99.73%)	448 (99.78%)	812 (99.75%)
	allgemeineErschöpfung		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Angina pectoris		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Claudicatio		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Dyspnoe		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	anderer		1 (0.27%)	1 (0.22%)	2 (0.25%)
Anderer Grund bei Stoppkriterien	missing		364 (99.73%)	448 (99.78%)	812 (99.75%)
	Fußschmerzen		1 (0.27%)	0 (0%)	1 (0.12%)
	Schwindel		0 (0%)	1 (0.22%)	1 (0.12%)
Borg-Score		105 (51,54)	0.66 ±4.8	0.55 ±1.08	0.6 ±3.29

Tab. 12: 6 Minuten Gehstest

	keine
0,5	sehr, sehr leicht
1	sehr leicht
2	leicht
3	mäßig
4	recht schwer
5	schwer
6	
7	sehr schwer
8	
9	
10	sehr, sehr schwer; maximal

Abb. 29: Modifizierte Borg-Skala zur Ermittlung der subjektiven Atemnot

3.10 BMI – Verteilung

Werte von normalgewichtigen Personen liegen gemäß der Adipositas-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zwischen $18,5\text{kg/m}^2$ und $24,99\text{kg/m}^2$, ab einer Körpermassenzahl von 30kg/m^2 gelten übergewichtige Personen als behandlungsbedürftig. (Abb. 31)

Das Alter und das Geschlecht spielen bei der Interpretation des BMI eine wichtige Rolle, da Männer in der Regel einen höheren Anteil von Muskelmasse an der Gesamtkörpermasse haben als Frauen. Deshalb sind die Unter- und Obergrenzen der BMI-Wertklassen bei Männern etwas höher als bei Frauen.

So liegt das Normalgewicht bei Männern laut Deutscher Gesellschaft für Ernährung im Intervall von 20 bis 25kg/m^2 , während es sich bei Frauen im Intervall von 19 bis 24kg/m^2 befindet.

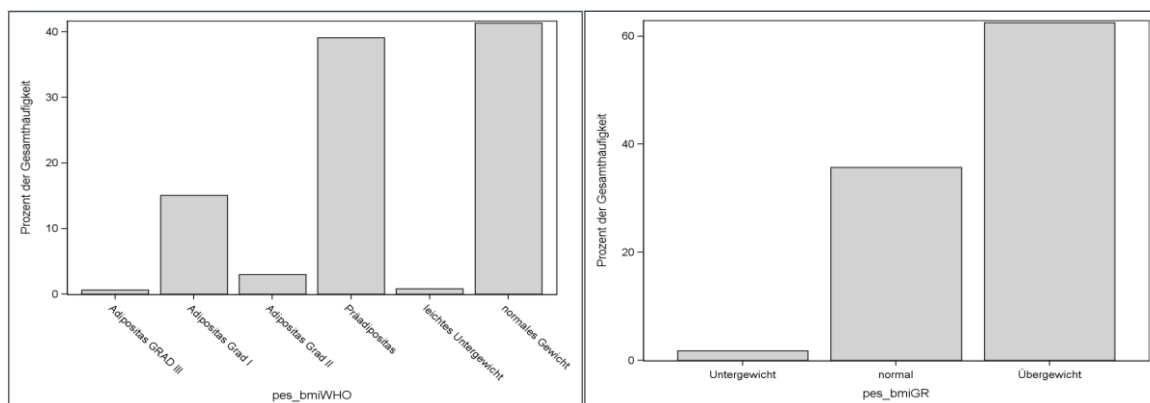


Abb. 30: BMI - Graduierung

Kategorie	BMI (kg/m ²)	Körpergewicht
starkes Untergewicht	≤ 16,00	Untergewicht
mäßiges Untergewicht	16,00–16,99	
leichtes Untergewicht	17,00–18,49	
Normalgewicht	18,50–24,99	Normalgewicht
Präadipositas	25,00–29,99	Übergewicht
Adipositas Grad I	30,00–34,99	Adipositas
Adipositas Grad II	35,00–39,99	
Adipositas Grad III	≥ 40,00	

Abb. 31: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO, Stand 2008) [40]

Insgesamt zeigten 26,58% der Männer und 52,34% der Frauen ein Normalgewicht. 50,68% der Männer und 28,73% der Frauen eine Präadipositas, 14,86% eine Adipositas Grad I (18,36% Männer, 12,03% Frauen), 2,95% eine Adipositas Grad II (2,74% Männer und 3,12% Frauen), und bei 0,61% bestand eine Adipositas Grad III (0,55% Männer, 0,67% Frauen). (Abb. 30)

Im Gegensatz dazu hatten 0,86% der Teilnehmer ein leichtes Untergewicht.

Erstaunlich ist, dass insgesamt bereits 61,67% aller Studienteilnehmer ein leichtes Übergewicht aufwiesen.

Variable	Label	Männer (N=365)	Frauen (N=449)	Gesamt (N=814)
BMI/WHO	missing	4 (1.1%)	7 (1.56%)	11 (1.35%)
	Adipositas GRAD III	2 (0.55%)	3 (0.67%)	5 (0.61%)
	Adipositas Grad I	67 (18.36%)	54 (12.03%)	121 (14.86%)
	Adipositas Grad II	10 (2.74%)	14 (3.12%)	24 (2.95%)
	Präadipositas	185 (50.68%)	129 (28.73%)	314 (38.57%)
	leichtes Untergewicht	0 (0%)	7 (1.56%)	7 (0.86%)
	normales Gewicht	97 (26.58%)	235 (52.34%)	332 (40.79%)
BMI/Graduierung	missing	4 (1.1%)	7 (1.56%)	11 (1.35%)
	Untergewicht	1 (0.27%)	13 (2.9%)	14 (1.72%)
	normal	101 (27.67%)	186 (41.43%)	287 (35.26%)
	Übergewicht	259 (70.96%)	243 (54.12%)	502 (61.67%)

Tab. 13: Verteilung der BMI-Werte bei der Screening-Untersuchung

4 Echokardiographie-Basisdatensatz

Variable	Label	Kategorie	Männer (N=365)	Frauen (N=449)	Gesamt (N=814)
Aorta [mm]		21 (9,12)	31.68 ±3.63	27.55 ±3.26	29.4 ±4
Aorta gemessen	missing		17 (4.66%)	21 (4.68%)	38 (4.67%)
	gemessen		345 (94.52%)	423 (94.21%)	768 (94.35%)
	nicht gemessen		3 (0.82%)	5 (1.11%)	8 (0.98%)
LVDED [mm]		31 (17,14)	50.31 ±7.13	45.17 ±5.1	47.45 ±6.6
LVDES [mm]		31 (17,14)	31.67 ±4.68	28 ±4.16	29.63 ±4.76
IVSES [mm]		31 (17,14)	15.2 ±3.16	13.13 ±2.33	14.05 ±2.91
LAES (quer) [mm]		24 (10,14)	41.48 ±5.34	36.34 ±4.89	38.65 ±5.7
IVSED [mm]		33 (17,16)	11.31 ±2.8	9.94 ±1.77	10.55 ±2.39
PWED [mm]		31 (17,14)	11.41 ±1.83	10.12 ±1.84	10.69 ±1.94
PWES [mm]		31 (17,14)	15.16 ±2.65	13.81 ±2.77	14.41 ±2.8
parasternal anlotbar	missing		67 (18.36%)	99 (22.05%)	166 (20.39%)
	parasternal anlotbar		289 (79.18%)	342 (76.17%)	631 (77.52%)
	parasternal nicht anlotbar		9 (2.47%)	8 (1.78%)	17 (2.09%)
LVEF [%]		20 (11,9)	63.37 ±5.66	64.52 ±5.4	64.01 ±5.55
Methode für LVEF	missing		33 (9.04%)	36 (8.02%)	69 (8.48%)
	Simpson biplan		11 (3.01%)	16 (3.56%)	27 (3.32%)
	Simpson monoplan		299 (81.92%)	370 (82.41%)	669 (82.19%)
	visuell		22 (6.03%)	27 (6.01%)	49 (6.02%)
LVVED [ml]		44 (19,25)	103.36 ±25.22	76.56 ±18.69	88.61 ±25.6
LVVES [ml]		44 (19,25)	39.87 ±14.65	27.81 ±8.85	33.23 ±13.24
LVV gemessen	missing		15 (4.11%)	14 (3.12%)	29 (3.56%)
	gemessen		337 (92.33%)	417 (92.87%)	754 (92.63%)
	nicht gemessen		13 (3.56%)	18 (4.01%)	31 (3.81%)
LVED (ap. längs) [mm]		29 (14,15)	78.68 ±8.12	71.57 ±7.74	74.75 ±8.66
LVED (ap. quer) [mm]		32 (17,15)	45.52 ±5.17	41.51 ±4.97	43.3 ±5.44
LVED gemessen	missing		14 (3.84%)	12 (2.67%)	26 (3.19%)
	gemessen		341 (93.42%)	428 (95.32%)	769 (94.47%)
	nicht gemessen		10 (2.74%)	9 (2%)	19 (2.33%)
LAES gemessen	missing		15 (4.11%)	13 (2.9%)	28 (3.44%)
	gemessen		344 (94.25%)	431 (95.99%)	775 (95.21%)
	nicht gemessen		6 (1.64%)	5 (1.11%)	11 (1.35%)
A1 LA-Area (4CH) [cm ²]		23 (12,11)	20.73 ±17.44	17.66 ±10.18	19.03 ±13.97
A2 LA-Area (2CH) [cm ²]		154 (63,91)	21.3 ±18.55	18.38 ±14.65	19.72 ±16.6
A1,2 gemessen	missing		18 (4.93%)	24 (5.35%)	42 (5.16%)
	gemessen		341 (93.42%)	419 (93.32%)	760 (93.37%)
	nicht gemessen		6 (1.64%)	6 (1.34%)	12 (1.47%)
Wandbewegungsstörung	missing		13 (3.56%)	10 (2.23%)	23 (2.83%)
	ja		5 (1.37%)	2 (0.45%)	7 (0.86%)
	nein		347 (95.07%)	437 (97.33%)	784 (96.31%)
RV Dilatation	missing		11 (3.01%)	10 (2.23%)	21 (2.58%)
	ja		3 (0.82%)	0 (0%)	3 (0.37%)
	nein		351 (96.16%)	439 (97.77%)	790 (97.05%)
Perikarderguss	missing		11 (3.01%)	10 (2.23%)	21 (2.58%)
	ja		2 (0.55%)	2 (0.45%)	4 (0.49%)
	nein		352 (96.44%)	437 (97.33%)	789 (96.93%)
Vena Cava Inferior gestaut	missing		12 (3.29%)	11 (2.45%)	23 (2.83%)
	ja		2 (0.55%)	2 (0.45%)	4 (0.49%)
	nein		351 (96.16%)	436 (97.1%)	787 (96.68%)

Tab. 14: Echo-Daten aus SCR-Untersuchungen

Die Auswertungen der Screening–Untersuchungen zeigten bei den echokardiographischen Parametern folgende Verteilungen:

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug bei den Männern im Schnitt 63% und bei den Frauen 65%. Diese wurde bei 82,19% der Probanden mittels der Simpson-monoplan-Methode ermittelt. (Abb. 32)

Nur in Ausnahmefällen konnten regionale Wandbewegungsstörungen (0,86%), eine rechtsventrikuläre Dilatation (0,37%), ein Perikarderguß (0,49%) oder eine gestaute Vena cava inferior (0,49%) detektiert werden.

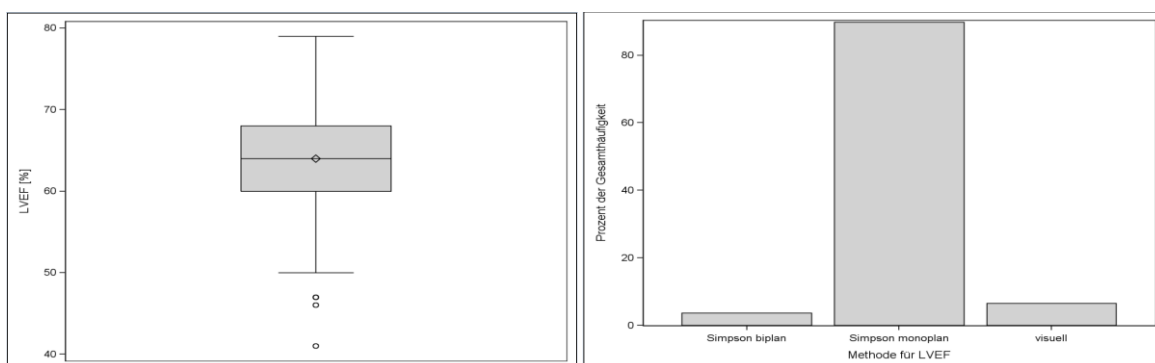


Abb. 32: Messung der LVEF

4.1.1 Echokardiographie – diastolische Ventrikelfunktion

Insgesamt zeigten die Probanden in der Echokardiographie zu 46,31% eine normale diastolische Ventrikelfunktion. 44,47% zeigten eine leichtgradige diastolische Ventrikelfunktionsstörung Grad 1, 5,28% eine diastolische Dysfunktion Grad 2 und niemand eine diastolische Dysfunktion Grad 3 oder 4. (Abb. 33)

Die errechnete LV–Masse lag im Durchschnitt bei 176g (213g bei den Männern versus 153g bei den Frauen).

Die durchschnittliche Carotis-Intima/Media–Dicke links und rechts wurde mit 0,7cm gemessen.

Variable	Label	Kategorie	Männer (N=365)	Frauen (N=449)	Gesamt (N=814)
Grad der diastolischen Funktionsstörung	missing		16 (4.38%)	16 (3.56%)	32 (3.93%)
	0		152 (41.64%)	225 (50.11%)	377 (46.31%)
	1		181 (49.59%)	181 (40.31%)	362 (44.47%)
	2		16 (4.38%)	27 (6.01%)	43 (5.28%)
	3		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	4		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
E/e' medial LV		28 (14,14)	9.56 ±2.78	9.9 ±2.87	9.75 ±2.83

Tab. 15: Graduierung der diastolischen Ventrikelfunktion

Die E-Welle betrug bei den Männern im Schnitt 66,72cm/s und bei den Frauen 73,69cm/s.
Die A-Welle betrug bei den Männern 65,97cm/s und bei den Frauen 68,48cm/s.

E' medial war bei den Männern 7,87 cm/s und bei den Frauen 8,08 cm/s.

E/e' medial, als Surrogat-Parameter für den enddiastolischen linksventrikulären Füllungsdruck, betrug bei den Männern im Durchschnitt 9,6 und bei den Frauen 9,9.

Variable	Label	Kategorie	Männer (N=365)	Frauen (N=449)	Gesamt (N=814)
Mitralis E-Welle [cm/s]		17 (8,9)	66.72 ±15.89	73.69 ±16.78	70.57 ±16.74
Mitralis A-Welle [cm/s]		22 (12,10)	65.97 ±17.6	68.48 ±19.31	67.36 ±18.6
Mitralis Dezelerationszeit [ms]		22 (11,11)	228.59 ±60.23	220.53 ±53.49	224.13 ±56.71
Mitralis IVRT [ms]		49 (32,17)	119.43 ±21.21	120.8 ±74.67	120.2 ±57.8
Mitralis ADUR [ms]		167 (80,87)	133.65 ±52.68	130.84 ±25.84	132.08 ±39.94
Mitralis Ejektionszeit Aorta [ms]		167 (78,89)	267.27 ±38.1	276.95 ±31.09	272.65 ±34.69
Mitralis Ende A/Anfang E [ms]		175 (83,92)	446.79 ±47.36	452.62 ±43.51	450.05 ±45.31
Valsalva E-Welle [cm/s]		671 (313,358)	59.96 ±12.3	67.15 ±15.31	64.54 ±14.66
Valsalva A-Welle [cm/s]		671 (313,358)	64.4 ±29.46	64.26 ±21.35	64.31 ±24.51
Valsalva Dezelerationszeit [ms]		674 (314,360)	231.65 ±55.84	234.2 ±64.49	233.27 ±61.29
Valsalva gemessen	missing		26 (7.12%)	20 (4.45%)	46 (5.65%)
	gemessen		48 (13.15%)	95 (21.16%)	143 (17.57%)
	nicht gemessen		291 (79.73%)	334 (74.39%)	625 (76.78%)
lateraler Mitralanulus e-Welle [cm/s]		31 (14,17)	11.35 ±10.18	10.87 ±3.79	11.08 ±7.37
lateraler Mitralanulus a-Welle [cm/s]		47 (20,27)	11.25 ±5.84	9.83 ±2.88	10.47 ±4.51
lateraler Mitralanulus Aussage	missing		23 (6.3%)	29 (6.46%)	52 (6.39%)
	Aussage möglich		332 (90.96%)	407 (90.65%)	739 (90.79%)
	keine Aussagemöglich		10 (2.74%)	13 (2.9%)	23 (2.83%)
medialer Mitralanulus e-Welle [cm/s]		21 (11,10)	7.87 ±6.29	8.08 ±3.72	7.99 ±5.03
medialer Mitralanulus a-Welle [cm/s]		32 (18,14)	10.98 ±11.43	9.25 ±2.88	10.02 ±7.95
medialer Mitralanulus Aussage	missing		24 (6.58%)	28 (6.24%)	52 (6.39%)
	Aussage möglich		333 (91.23%)	416 (92.65%)	749 (92.01%)
	keine Aussagemöglich		8 (2.19%)	5 (1.11%)	13 (1.6%)
Pulmo Systolischer Fluss [cm/s]		355 (162,193)	60.11 ±12.89	59.52 ±12.65	59.78 ±12.75
Pulmo Diastolischer Fluss [cm/s]		355 (162,193)	43.08 ±9.93	42.31 ±9.55	42.65 ±9.72
Pulmo Sys-Dia-Fluss Aussage	missing		27 (7.4%)	30 (6.68%)	57 (7%)
	Aussage möglich		185 (50.68%)	236 (52.56%)	421 (51.72%)
	keine Aussagemöglich		153 (41.92%)	183 (40.76%)	336 (41.28%)
Pulmo Atrialer Rückfluss [cm/s]		368 (168,200)	31.65 ±14.71	32.22 ±15.42	31.97 ±15.09
Pulmo PVADUR [ms]		369 (168,201)	102.81 ±24.01	102.63 ±29.15	102.71 ±26.97
Pulmo Aussage	missing		28 (7.67%)	30 (6.68%)	58 (7.13%)
	Aussage möglich		181 (49.59%)	231 (51.45%)	412 (50.61%)
	keine Aussagemöglich		156 (42.74%)	188 (41.87%)	344 (42.26%)
Flow-Propagation-Time [cm/s]		204 (87,117)	62.77 ±23.95	65.52 ±37.23	64.26 ±31.88
Grad der diastolischen Funktionsstörung	missing		16 (4.38%)	16 (3.56%)	32 (3.93%)
	0		152 (41.64%)	225 (50.11%)	377 (46.31%)
	1		181 (49.59%)	181 (40.31%)	362 (44.47%)
	2		16 (4.38%)	27 (6.01%)	43 (5.28%)
	3		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	4		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
E/e' medial LV		28 (14,14)	9.56 ±2.78	9.9 ±2.87	9.75 ±2.83

Tab. 16: Messparameter der diastolischen Ventrikelfunktion

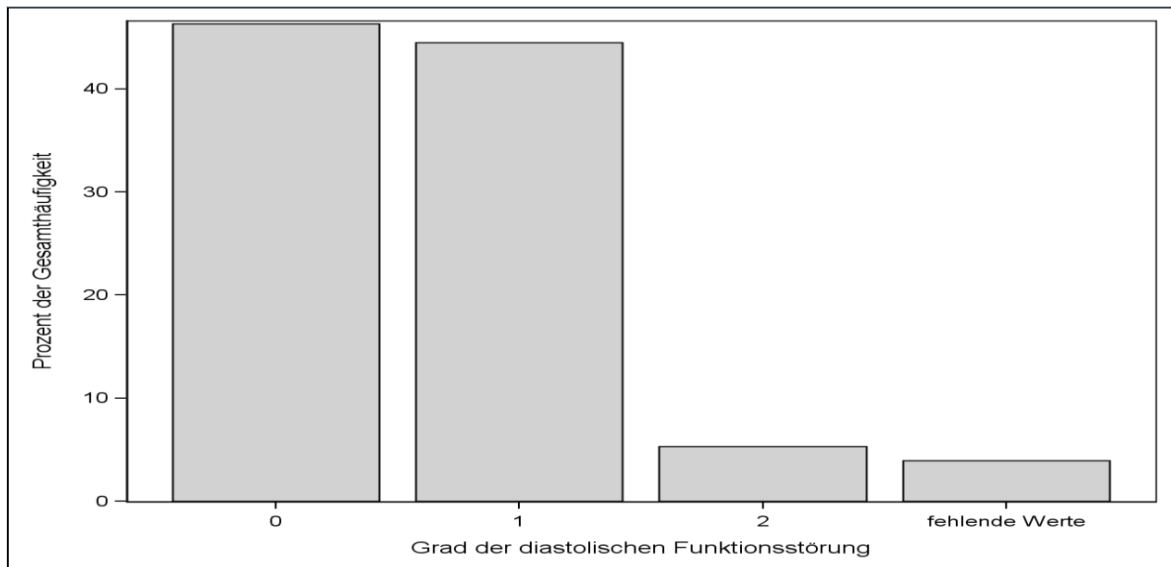


Abb. 33: Graduierung der diastolischen Dysfunktion

4.1.2 Echokardiographie – Klappenstatus

Bei der echokardiographischen Evaluierung des Klappenapparates konnte bei einigen Patienten eine minimale–geringgradige Insuffizienz von Aorten-, Mitral-, Tricuspidal-, und Pulmonalklappe ermittelt werden, jedoch zeigte keiner der untersuchten Probanden ein klinisch relevantes Klappenvitium. (Abb. 35)

Insgesamt bestand bei den meisten Probanden eine gute Schallqualität.

Der Gradient über der Tricuspidalklappe betrug im Durchschnitt 21,25mmHg, konnte allerdings nur bei knapp 35% der Probanden gemessen werden. (Abb. 34)

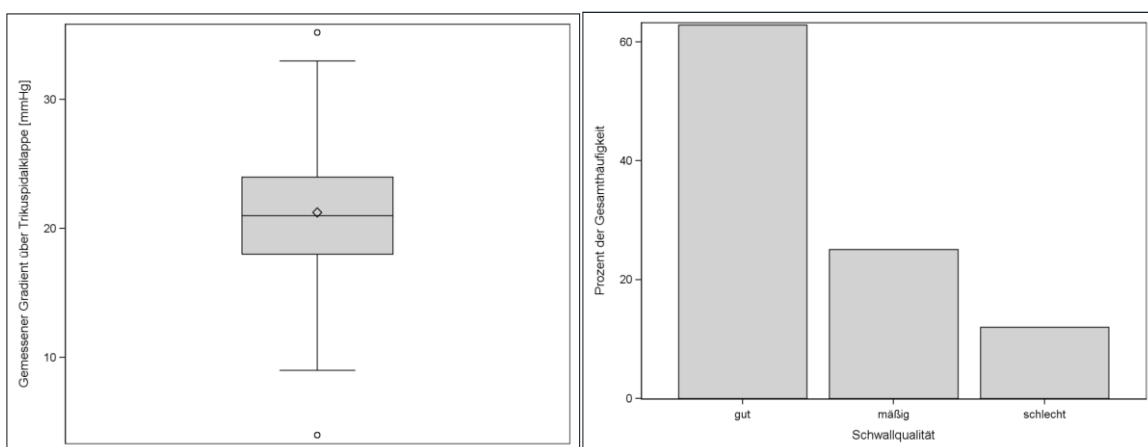


Abb. 34: Schallqualität und Gradient über der Tricuspidalklappe

Variable	Label	Kategorie	Männer (N=365)	Frauen (N=449)	Gesamt (N=814)
Mitralinsuffizienz	missing		9 (2.47%)	7 (1.56%)	16 (1.97%)
	keine		148 (40.55%)	160 (35.63%)	308 (37.84%)
	leicht		135 (36.99%)	158 (35.19%)	293 (36%)
	mittel		1 (0.27%)	6 (1.34%)	7 (0.86%)
	schwer		0 (0%)	2 (0.45%)	2 (0.25%)
	minimal		72 (19.73%)	116 (25.84%)	188 (23.1%)
Mitralstenose	missing		10 (2.74%)	8 (1.78%)	18 (2.21%)
	keine		355 (97.26%)	438 (97.55%)	793 (97.42%)
	leicht		0 (0%)	2 (0.45%)	2 (0.25%)
	mittel		0 (0%)	1 (0.22%)	1 (0.12%)
	schwer		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Aorteninsuffizienz	missing		8 (2.19%)	7 (1.56%)	15 (1.84%)
	keine		267 (73.15%)	361 (80.4%)	628 (77.15%)
	leicht		53 (14.52%)	45 (10.02%)	98 (12.04%)
	mittel		3 (0.82%)	2 (0.45%)	5 (0.61%)
	schwer		1 (0.27%)	0 (0%)	1 (0.12%)
	minimal		33 (9.04%)	34 (7.57%)	67 (8.23%)
Aortenstenose	missing		8 (2.19%)	7 (1.56%)	15 (1.84%)
	keine		350 (95.89%)	440 (98%)	790 (97.05%)
	leicht		6 (1.64%)	2 (0.45%)	8 (0.98%)
	mittel		1 (0.27%)	0 (0%)	1 (0.12%)
	schwer		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Pulmonalinsuffizienz	missing		15 (4.11%)	13 (2.9%)	28 (3.44%)
	keine		184 (50.41%)	251 (55.9%)	435 (53.44%)
	leicht		104 (28.49%)	107 (23.83%)	211 (25.92%)
	mittel		0 (0%)	1 (0.22%)	1 (0.12%)
	schwer		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	physiologisch		62 (16.99%)	77 (17.15%)	139 (17.08%)
Pulmonalstenose	missing		17 (4.66%)	15 (3.34%)	32 (3.93%)
	keine		348 (95.34%)	430 (95.77%)	778 (95.58%)
	leicht		0 (0%)	3 (0.67%)	3 (0.37%)
	mittel		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	schwer		0 (0%)	1 (0.22%)	1 (0.12%)
Trikuspidalinsuffizienz	missing		11 (3.01%)	7 (1.56%)	18 (2.21%)
	keine		108 (29.59%)	119 (26.5%)	227 (27.89%)
	leicht		51 (13.97%)	98 (21.83%)	149 (18.3%)
	mittel		2 (0.55%)	4 (0.89%)	6 (0.74%)
	schwer		0 (0%)	1 (0.22%)	1 (0.12%)
	physiologisch		193 (52.88%)	220 (49%)	413 (50.74%)
Gemessener Gradient über Trikuspidalklappe [mmHg]		520 (253,267)	21.47 ±4.83	21.12 ±4.95	21.25 ±4.9
Gradient gemessen	missing		23 (6.3%)	20 (4.45%)	43 (5.28%)
	gemessen		106 (29.04%)	174 (38.75%)	280 (34.4%)
	nicht gemessen		135 (36.99%)	166 (36.97%)	301 (36.98%)
	nicht messbar		101 (27.67%)	89 (19.82%)	190 (23.34%)
M-Mode lat. Trikuspidalanulus		285 (123,162)	2.44 ±1.87	2.67 ±2.81	2.57 ±2.42
M-Mode med. Trikuspidalanulus		492 (214,278)	1.52 ±0.38	1.53 ±0.32	1.52 ±0.35
Distanz der Bewegung des Trikuspidalanulus ED - ES [cm]		460 (198,262)	1.97 ±0.36	2.19 ±2.32	2.08 ±1.7
M-Mode lat. Mitralanulus		244 (105,139)	1.72 ±1.3	1.79 ±1.99	1.76 ±1.71
M-Mode med. Mitralanulus		279 (121,158)	1.43 ±0.26	1.39 ±0.27	1.41 ±0.27
Distanz der bewegung des Mitralanulus ED - ES [cm]		273 (115,158)	1.53 ±0.23	1.58 ±1.48	1.56 ±1.09

Tab. 17: Echokardiographische Evaluierung des Klappenapparates

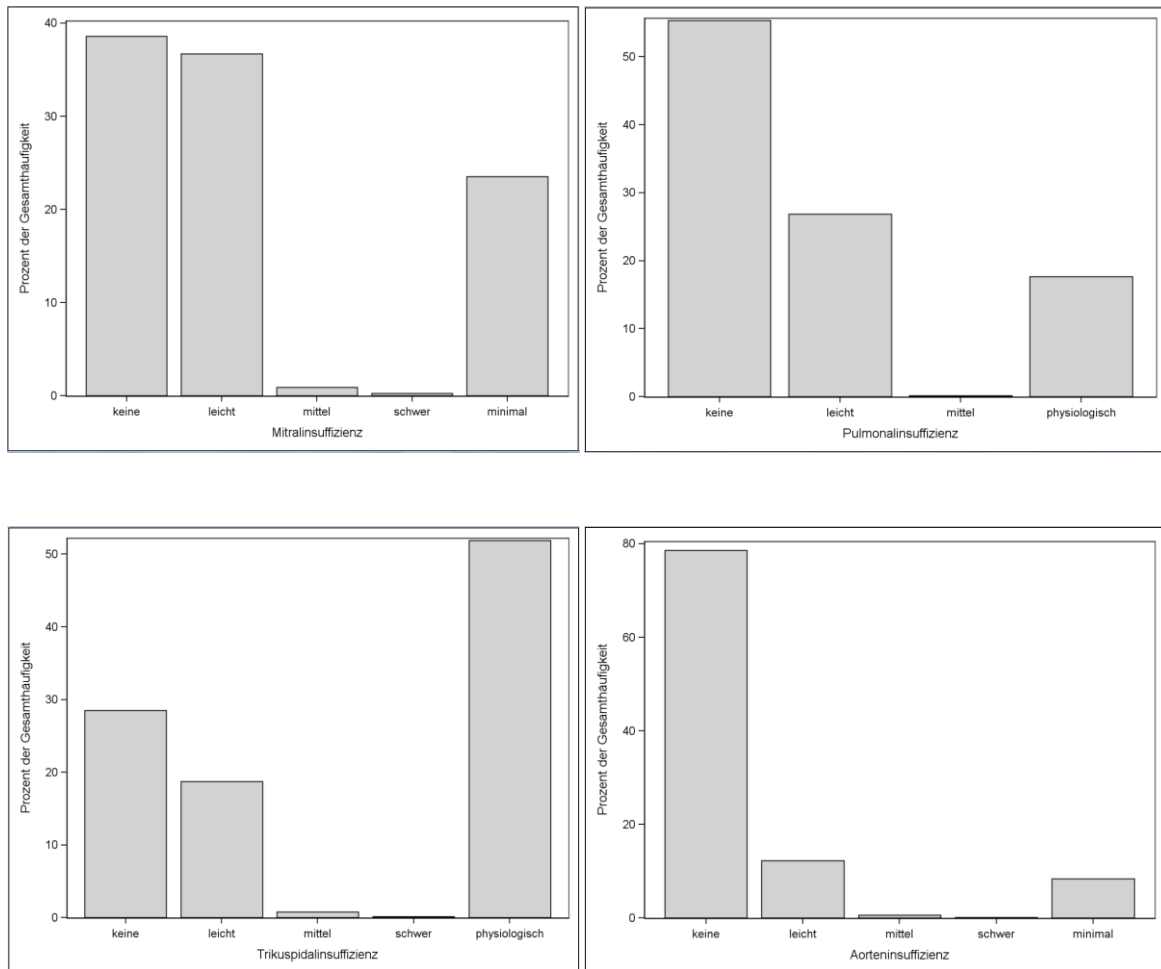


Abb. 35: Echokardiographische Evaluierung des Klappenapparates

4.1.3 Pathologische Echo – Parameter

Insgesamt zeigten 95,58% einen kleinen bis normal großen linken Ventrikel. 0,25% zeigten einen leicht vergrößerten linken Ventrikel, 0,12 % einen mittelgradig vergrößerten linken Ventrikel und 0,12% einen stark vergrößerten linken Ventrikel.

Die LVEF zeigte sich zu 95,7% im Normbereich, die diastolische Füllung (E/e^c) war bereits bei vielen Patienten moderat erhöht („Graubereich“), bei immerhin knapp 5% lag hier ein bereits eindeutiger klinisch relevanter Befund vor. Kardiales linksventrikuläres Remodeling im Sinne von LV-Hypertrophie war in 27,28% nachweisbar. Der Vorhofdurchmesser, ein Hinweis für eine chronische Erhöhung des Füllungsdruckes, war in knapp 25% bereits leicht- bzw. leicht-/mittelgradig dilatiert. (Abb. 36)

Die Referenzwerte wurden dem Kursbuch der Echokardiographie (Frank Arnold Flachskampf 5. Auflage, 2011) entnommen.

Label	Kategorie	Männer (N=365)	Frauen (N=449)	Gesamt (N=814)
LVED (ap. quer) GR	missing	17 (4.66%)	15 (3.34%)	32 (3.93%)
	leicht vergrößert	1 (0.27%)	1 (0.22%)	2 (0.25%)
	mittelgradig vergrößert	0 (0%)	1 (0.22%)	1 (0.12%)
	normal	259 (70.96%)	285 (63.47%)	544 (66.83%)
	schwer	0 (0%)	1 (0.22%)	1 (0.12%)
LAES (ap. längs) GR	verkleinert	88 (24.11%)	146 (32.52%)	234 (28.75%)
	missing	25 (6.85%)	23 (5.12%)	48 (5.9%)
	höhergradig vergrößert	1 (0.27%)	0 (0%)	1 (0.12%)
	leicht - mittelgradig vergrößert	31 (8.49%)	26 (5.79%)	57 (7%)
	leichtgradig vergrößert	104 (28.49%)	87 (19.38%)	191 (23.46%)
IVSED GR	mittel - höhergradig vergrößert	3 (0.82%)	0 (0%)	3 (0.37%)
	mittelgradig vergrößert	5 (1.37%)	4 (0.89%)	9 (1.11%)
	verkleinert	196 (53.7%)	309 (68.82%)	505 (62.04%)
	missing	17 (4.66%)	16 (3.56%)	33 (4.05%)
	höhergradig hypertrophiert	8 (2.19%)	3 (0.67%)	11 (1.35%)
IVSED GR	leicht - mittelgradig hypertrophiert	52 (14.25%)	24 (5.35%)	76 (9.34%)
	leichtgradig hypertrophiert	45 (12.33%)	47 (10.47%)	92 (11.3%)
	mittel - höhergradig hypertrophiert	8 (2.19%)	1 (0.22%)	9 (1.11%)
	mittelgradig hypertrophiert	26 (7.12%)	8 (1.78%)	34 (4.18%)
	normal dick	209 (57.26%)	350 (77.95%)	559 (68.67%)
A1 LA-Area (4CH) GR	missing	12 (3.29%)	11 (2.45%)	23 (2.83%)
	leicht vergrößert	133 (36.44%)	66 (14.7%)	199 (24.45%)
	mittelgradig vergrößert	3 (0.82%)	0 (0%)	3 (0.37%)
	normal	213 (58.36%)	369 (82.18%)	582 (71.5%)
	stark vergrößert	4 (1.1%)	3 (0.67%)	7 (0.86%)
LVEF GR	missing	10 (2.74%)	9 (2%)	19 (2.33%)
	leicht reduziert	10 (2.74%)	5 (1.11%)	15 (1.84%)
	mittelgradig reduziert	1 (0.27%)	0 (0%)	1 (0.12%)
	normal	344 (94.25%)	435 (96.88%)	779 (95.7%)
E/e' medial LV GR	missing	14 (3.84%)	14 (3.12%)	28 (3.44%)
	8-12	234 (64.11%)	294 (65.48%)	528 (64.86%)
	<8	102 (27.95%)	116 (25.84%)	218 (26.78%)
	>15	15 (4.11%)	25 (5.57%)	40 (4.91%)

Tab. 18: Pathologische Parameter der Echokardiographie

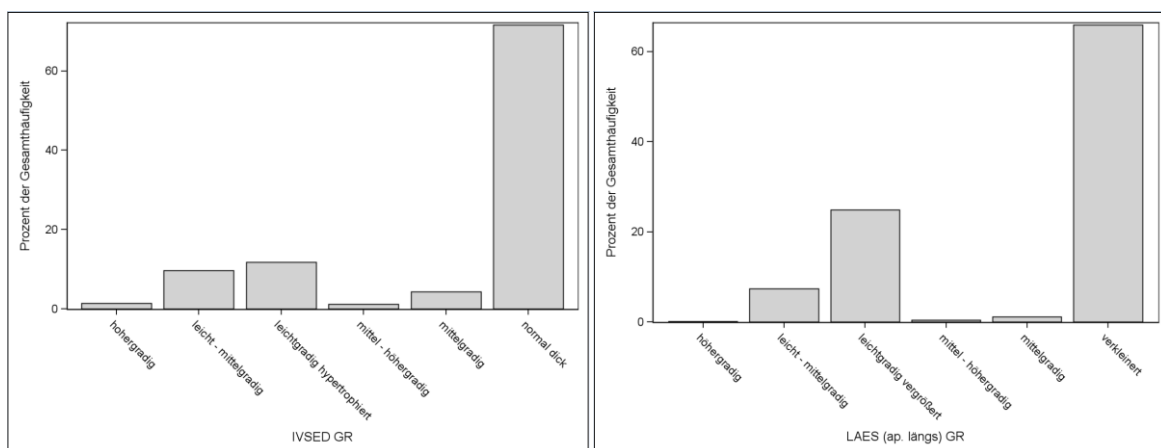


Abb. 36: Pathologische Parameter der Echokardiographie

5 Die Bedeutung der PWV als prädiktiver Biomarker für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen

5.1 PWV bei den Screening – Untersuchungen

In der Graz Heart Study wurde die PWV mittels SphygmoCor, AtCor, Sydney, Australien) gemessen, dem am weitesten verbreiteten Gerät, welches durch Studien gut validiert ist. Die durchschnittliche PWV lag bei 7,3m/sec (Männer) bzw. bei 6,9m/sec (Frauen), insgesamt zeigten 48,08% eine optimale PWV, 40,83% eine normale PWV, 8,68% eine erhöhte PWV und 2,42% eine deutlich pathologische PWV mit >12m/sec. (Abb. 37)

Optimale PWV: <7m/sec
Normale PWV: 7m/sec – 9,7m/sec
Erhöhte PWV: 9,7m/sec – 12m/sec
Pathologische PWV: >12m/sec

Tab. 19: Einteilung der PWV - Geschwindigkeiten

Label	Kategorie	Männer (N=378)	Frauen (N=466)	Gesamt (N=844)
PWV	< 7	133 (41.3%)	205 (53.81%)	338 (48.08%)
	>= 7 und < 9.7	143 (44.41%)	144 (37.8%)	287 (40.83%)
	>= 9.7 und < 12	35 (10.87%)	26 (6.82%)	61 (8.68%)
	> 12	11 (3.42%)	6 (1.57%)	17 (2.42%)

Tab. 20: Quantifizierung der PWV bei SCR in der GHS

Schwerpunkt dieser ersten Auswertungen war es zu untersuchen, ob die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) als Indikator der Steifigkeit der Gefäße direkt mit der Steifigkeit des Herzens zusammenhängt, und ob die PWV ein potentieller prädiktiver Biomarker zur Früherkennung kardiovaskulären Remodeling sein könnte.

Zu diesem Zweck wurde die Korrelation der PWV mit Parametern der diastolischen Ventrikelfunktion des Herzens, der Carotis-Intima-Media-Dicke, LV-Masse, und kardiovaskulären Risikofaktoren geprüft.

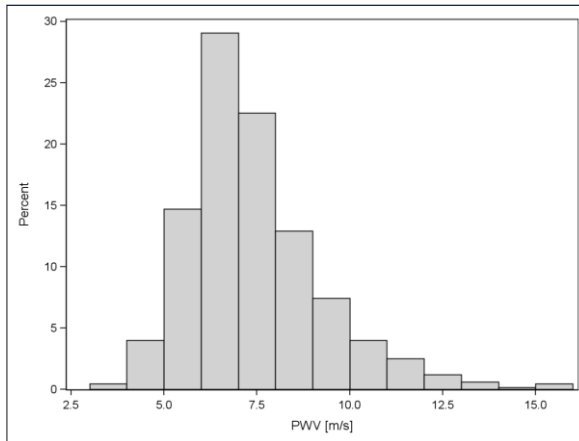


Abb. 37: Verteilung der PWV

5.2 Pulswellenanalyse: PP (Pulsdruck) und Augmentationsindex (ALx)

In den Auswertungen der Pulswellenanalyse konnte gezeigt werden, dass Frauen generell einen höheren Augmentationsindex aufweisen als Männer, was bereits durch frühere Arbeiten gezeigt werden konnte. [34]

Variable	Männer (N=365)	Frauen (N=449)	Gesamt (N=814)
Sp [mmHg]	128.57 ±16.6	124.42 ±18.13	126.31 ±17.56
Dp [mmHg]	87.63 ±11.09	84.7 ±10.74	86.03 ±10.99
AP [mmHg]	10.95 ±9.82	13.31 ±7.29	12.24 ±8.61
Alx [%]	23.27 ±11.42	32.19 ±10.07	28.16 ±11.58
Alx @ HR75 [%]	19.06 ±11.83	27.83 ±9.58	23.87 ±11.51
PP [mmHg]	40.96 ±12.24	39.72 ±12.88	40.28 ±12.6
PWV [m/s]	7.64 ±1.95	7.15 ±1.68	7.38 ±1.83

Tab. 21: Messung von Augmentationsindex, PP und PWV

Bei den Partiellen Residuen–Streuungsdiagrammen wurde für Alter und BMI kontrolliert, das bedeutet, der Effekt wurde um diese beiden Variablen bereinigt.

Positive Korrelationen konnten gezeigt werden zwischen Augmentationsindex und der Intima/Media–Dicke rechts ($p=0,0011$) und der Intima/Media-Dicke links ($p=<0,0001$).

(Abb. 38, 39)

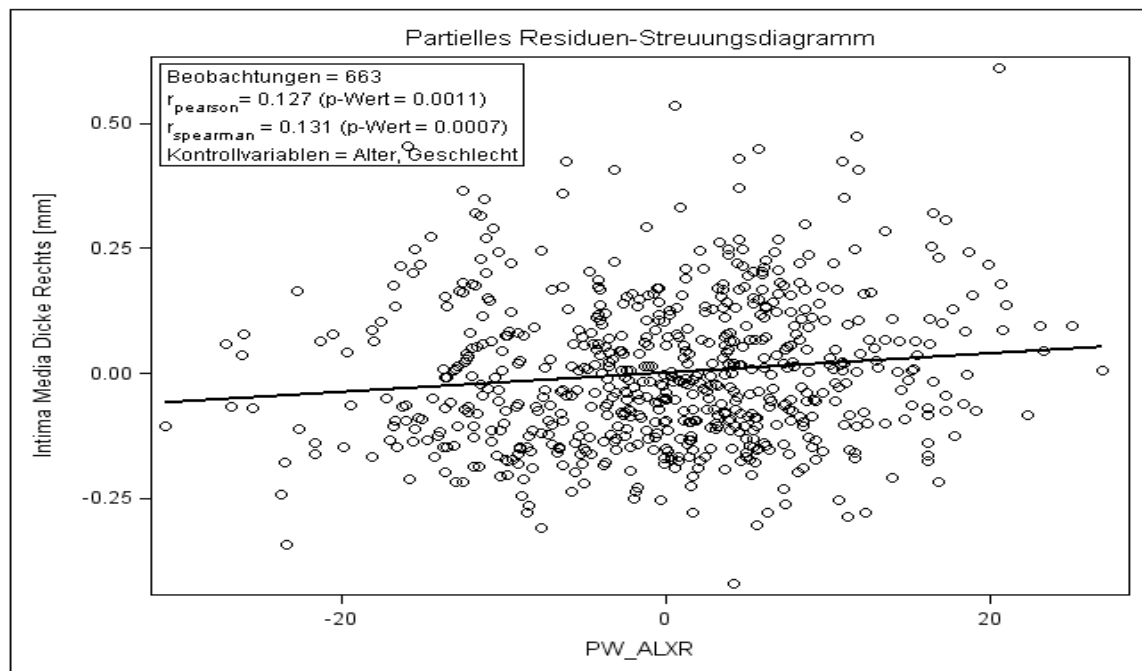


Abb. 38: Korrelation Alx und Intima/Media-Dicke rechts

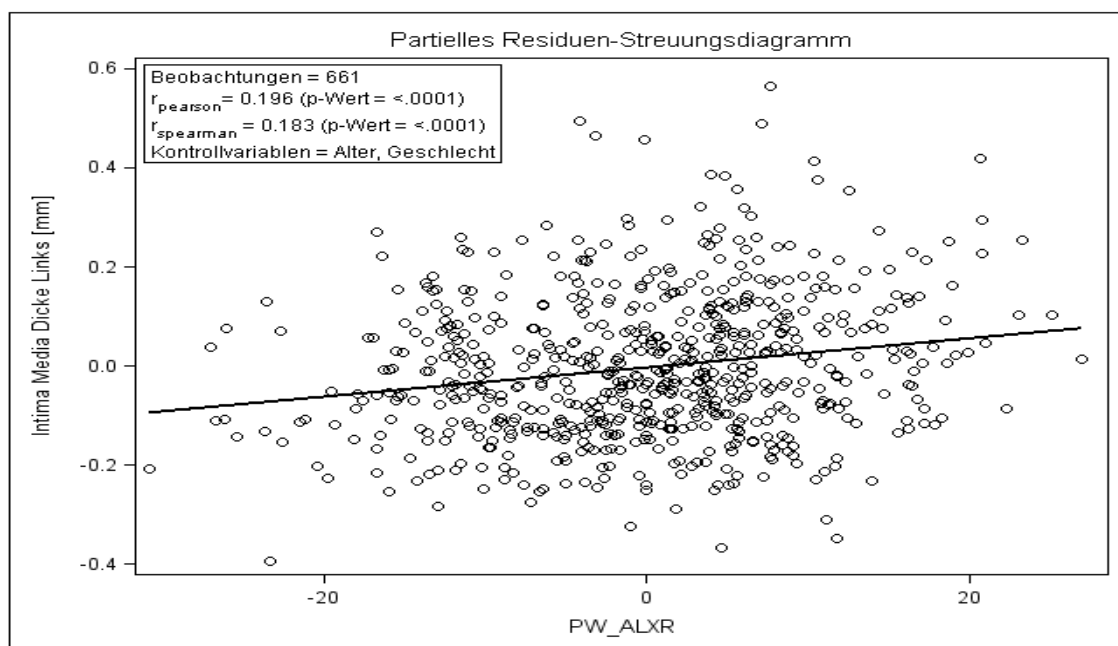


Abb. 39: Korrelation Alx und Intima/Media-Dicke links

Weiters zeigten sich positive Korrelationen zwischen Augmentationsindex und der Größe des linken Atriums ($p=0,0462$), sowie zwischen Augmentationsindex und systolischem ($p<0,0001$) und diastolischem ($p<0,0001$) Blutdruckwert bei der Screening-Untersuchung. (Abb. 40, 41, 42)

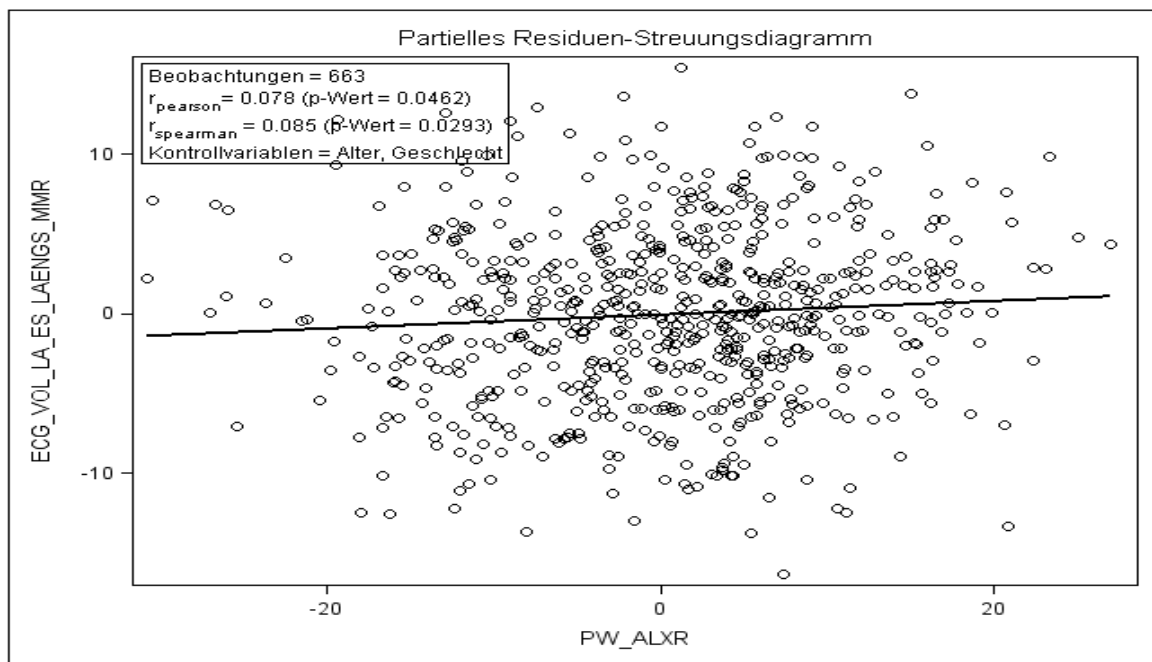


Abb. 40: Korrelation Alx und Größe linkes Atrium

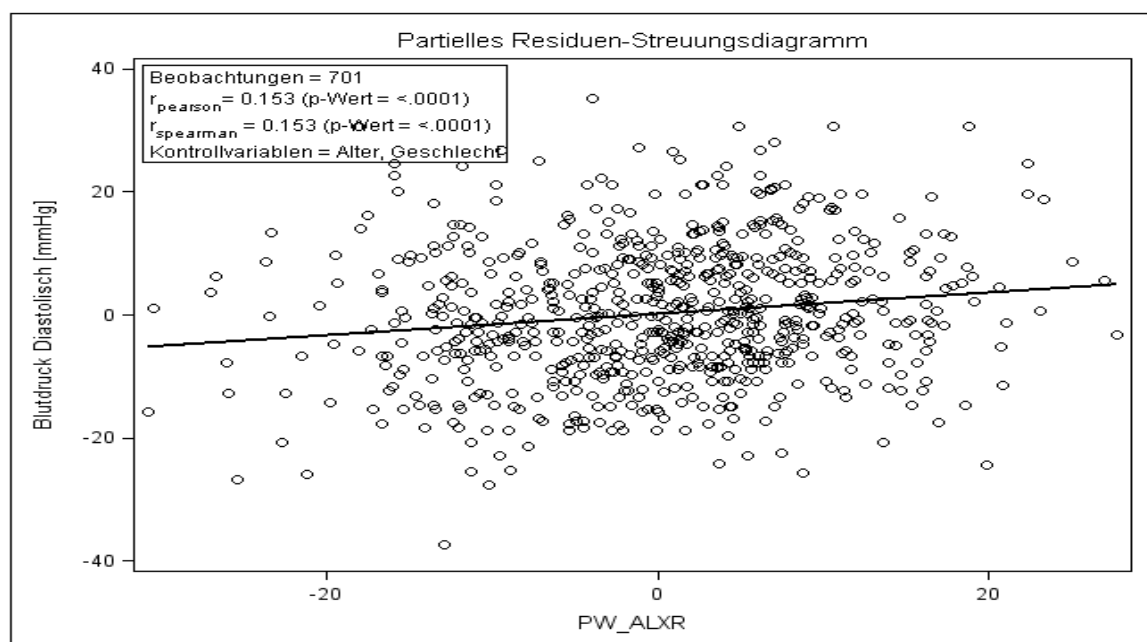


Abb. 41: Korrelation Alx und diastolischer Blutdruck

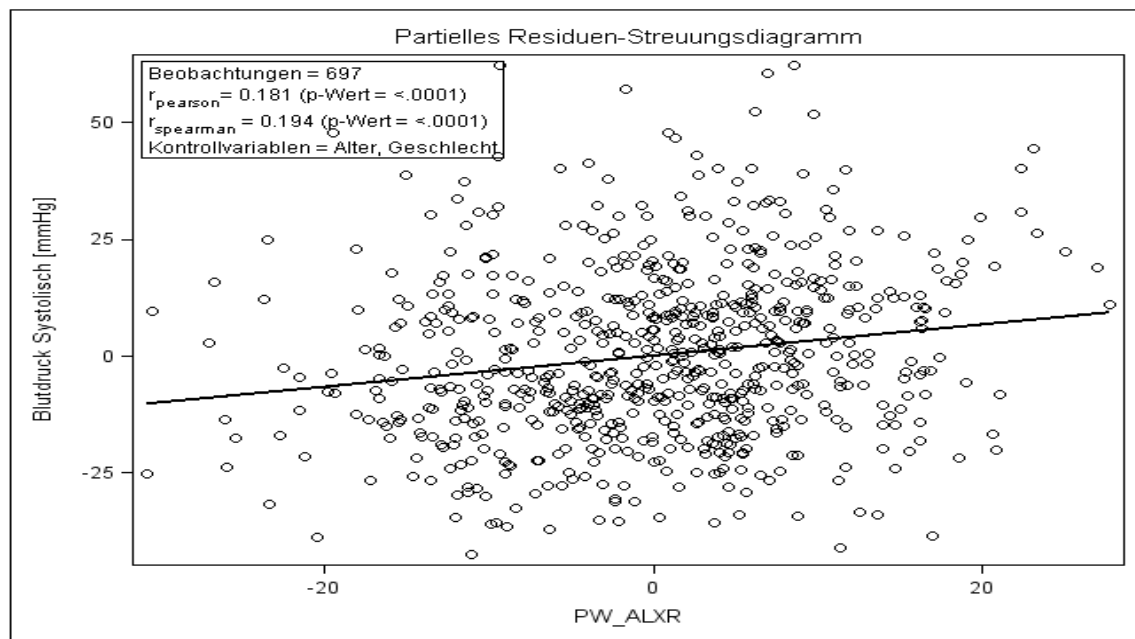


Abb. 42: Korrelation Alx und systolischer Blutdruck

Auch die Korrelationsanalysen des Pulsdruckes zeigten signifikante Werte. Es konnte erneut eine positive Korrelation zwischen PP und Intima/Media-Dicke an der Carotis communis links ($p=0,0011$) und rechts ($p=0,0005$) gezeigt werden. Ebenso zeigte sich eine positive Korrelation zwischen PP und E/e' medial ($p=0,0084$), als Marker für eine diastolische Ventrikelfunktionsstörung. (Abb. 43)

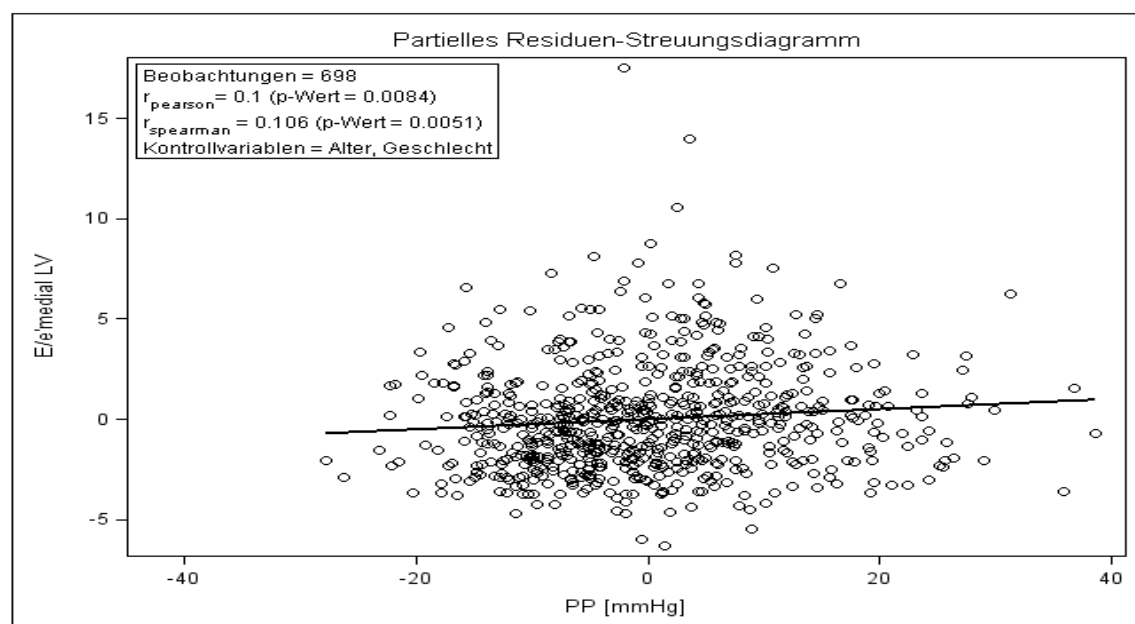


Abb. 43: Korrelation PP und diastolische Ventrikelfunktion

Eine positive Korrelation zeigte auch die Analyse des PP mit der posterioren Wand des linken Ventrikels enddiastolisch ($p=0,0006$) und endsystolisch ($p=0,0977$), was für Remodeling-Zeichen am Herzen spricht.

Für den PP konnten auch positive Korrelationen zur Größe des linken Atriums ($p<0,0001$) sowie zur LV-Masse ($p=0,0003$) detektiert werden, sowie zum systolischen ($p<0,0001$) und diastolischen ($p<0,0001$) Blutdruck. (Abb. 44, 45)

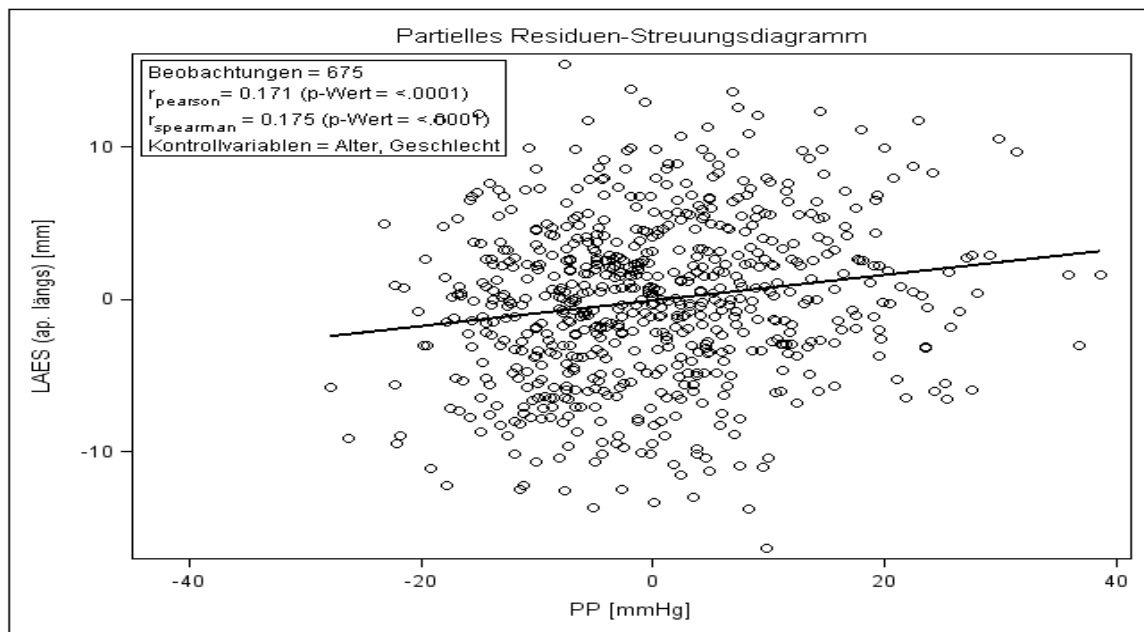


Abb. 44: Korrelation PP und LAES

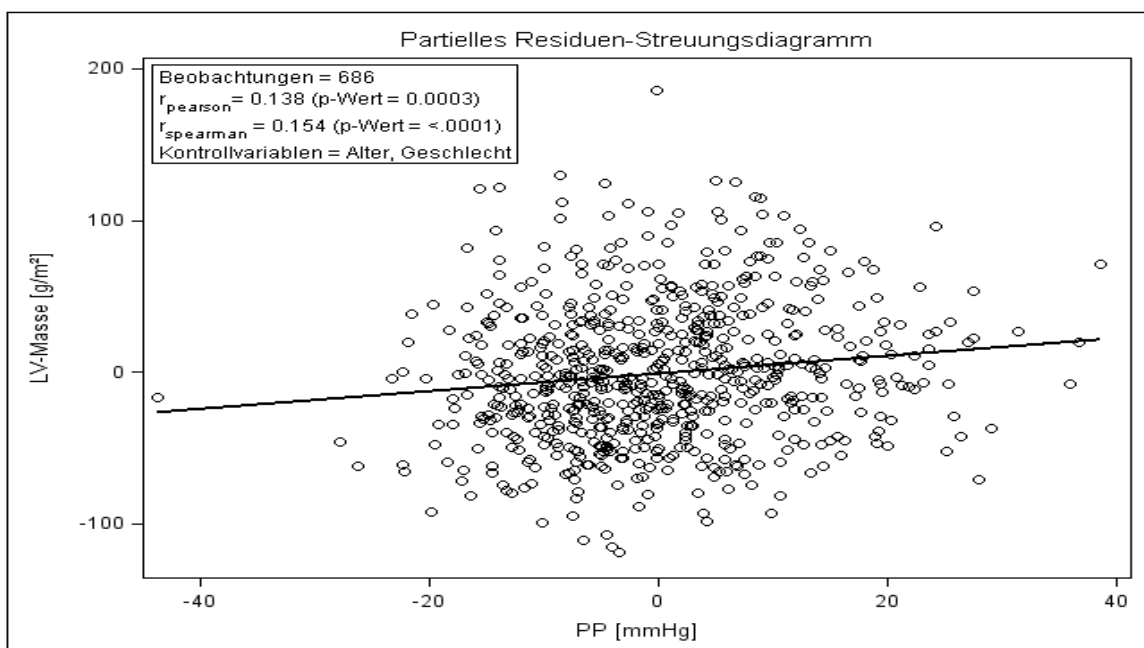


Abb. 45: Korrelation PP und LV-Masse

5.3 Zusammenhang zwischen Steifigkeit der Gefäße und Steifigkeit des Herzens

Die folgenden Korrelationsanalysen beschäftigen sich mit der Pulswellengeschwindigkeitsmessung, Parametern der Echokardiographie, hier insbesondere mit der diastolischen Ventrikelfunktion und der LV-Masse, Risikofaktoren wie z.B. dem BMI und Blutdruck-Parametern, sowie der Intima/Media-Dicke an den Carotiden beidseits.

Es konnte eine positive Korrelation gezeigt werden zwischen der PWV und der LV-Masse ($p=0,0004$), sowie zwischen der PWV und der diastolischen Ventrikelfunktion ($p=0,0001$). (Abb. 46, 47)

Ebenso zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der PWV und der Intima/Media-Dicke an den Carotiden ($p<0,0062$), sowie zwischen der PWV und der Größe des linken Vorhofes ($p=0,0063$).

Bei den Partiellen Residuen-Streuungsdiagrammen wurde für Alter und BMI kontrolliert, das bedeutet, der Effekt wurde um diese beiden Variablen bereinigt.

Die Korrelationen zeigten sich hochsignifikant, jedoch mit einer schwachen Effektstärke.

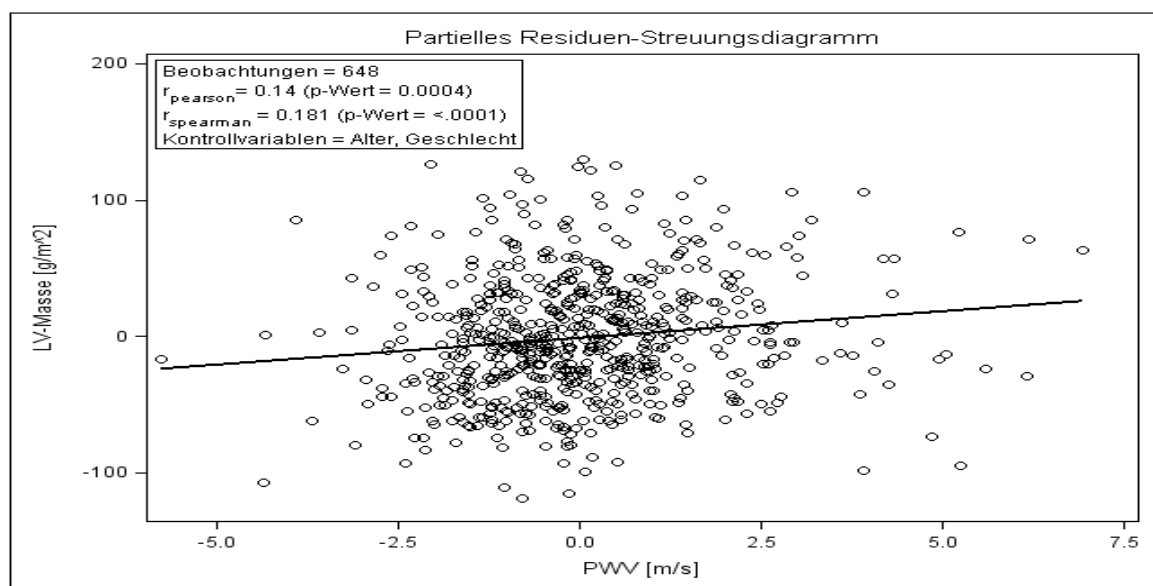


Abb. 46: Partielles Residuen – Streuungsdiagramm: LV-Masse und PWV

Bezüglich Gefäßsteifigkeit konnte eine positive Korrelation zwischen der PWV und der Intima/Media Dicke an den Carotiden beidseits gezeigt werden. Je schneller die PWV, desto dicker auch die Intima/Media-Dicke. ($p=0,0161$; $p=0,0149$)

Als Parameter für die Steifigkeit des Herzens wurde die diastolische Füllung (E/e') mit der PWV korreliert – auch hier zeigte sich eine positive Korrelation. ($p=0,0001$).

Das bedeutet je schneller die PWV, desto ausgeprägter ist die diastolische Ventrikelfunktionsstörung. (Abb. 47)

Der Vorhofdurchmesser, ein Hinweis für eine chronische Erhöhung des Füllungsdruckes, zeigte ebenso eine positive Korrelation mit der PWV. ($p=0,0063$)

Weiters zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der PWV und der LV-Masse, je schneller die PWV, desto größer auch die LV-Masse. ($p=0,0004$)

Als weiteres Zeichen eines kardialen Remodeling konnte eine positive Korrelation zwischen der PWV und der posterioren Wand des linken Ventrikels, enddiastolisch ($p=0,0002$) und endsystolisch ($p=0,0086$) gezeigt werden. (Abb. 49, 50)

Auch der BMI zeigte positive Korrelationen mit der PWV, als mögliche frühe Manifestation einer Gefäßsteifigkeit bei adipösen Patienten. ($p<0,0001$). (Abb. 51)

Positive Korrelationen zwischen PWV und systolischen ($p<0,0001$) und diastolisch ($p<0,0001$) Blutdruckwerten.

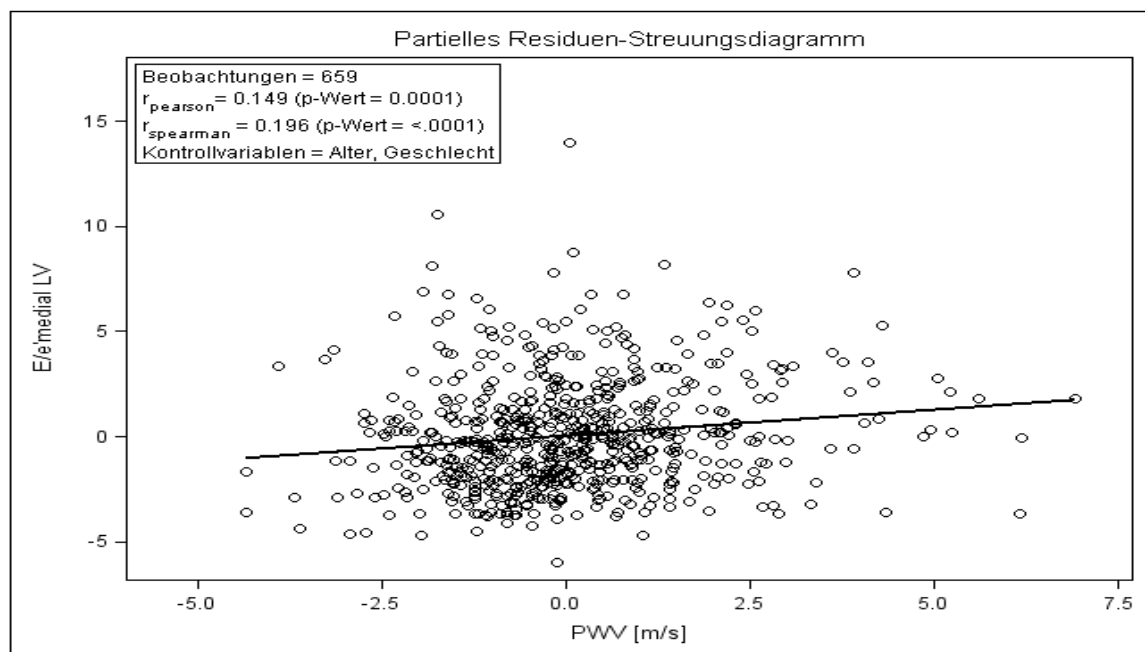


Abb. 47: Partielles Residuen-Streuungsdiagramm: E/E' medial und PWV

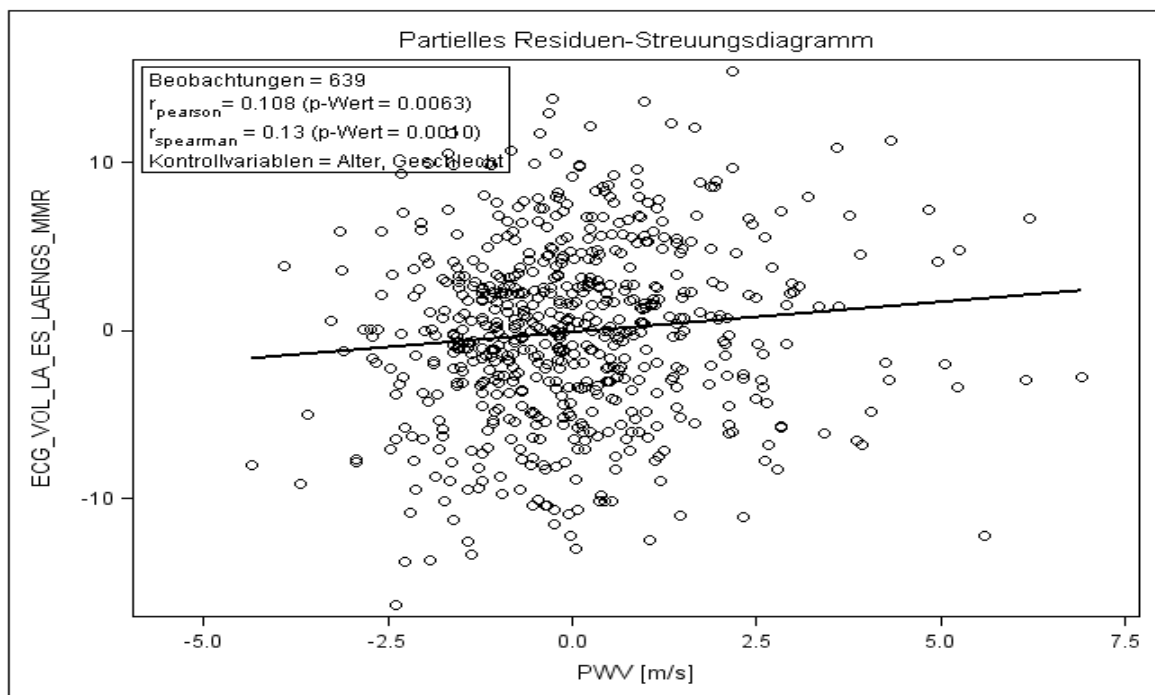


Abb. 48: Partielles Residuen-Streuungsdiagramm: LA und PWV

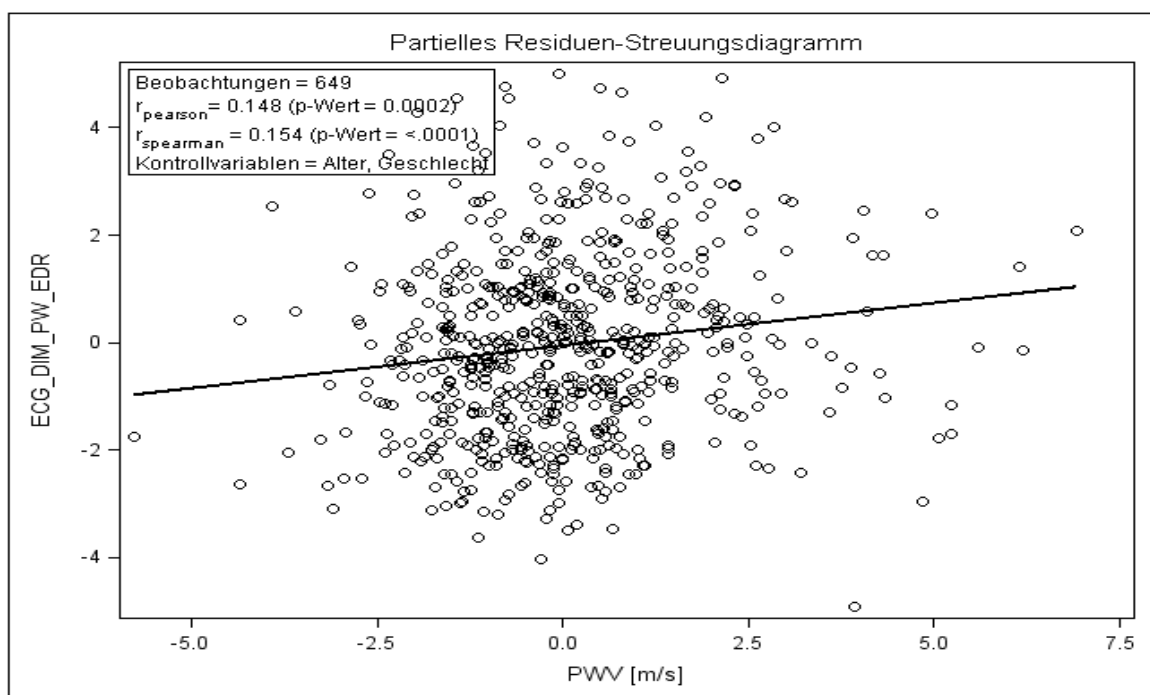


Abb. 49: Partielles Residuen-Streuungsdiagramm: PD (ed) und PWV

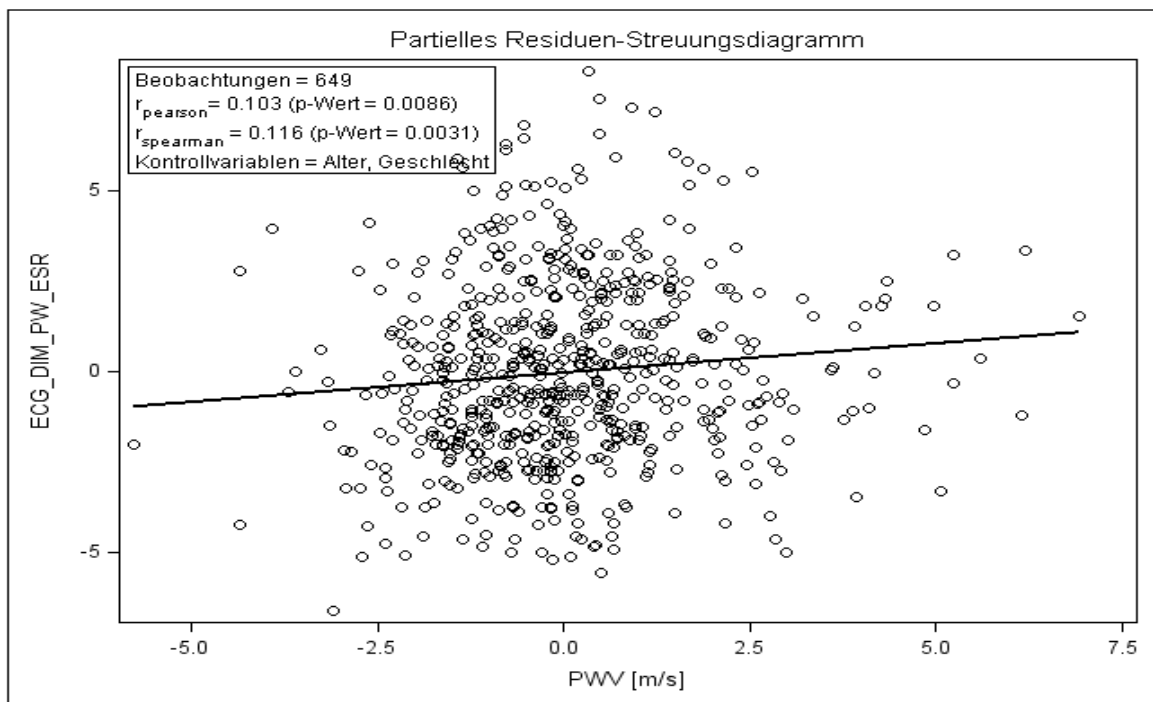


Abb. 50: Partielles Residuen-Streuungsdiagramm: PW es und PWV

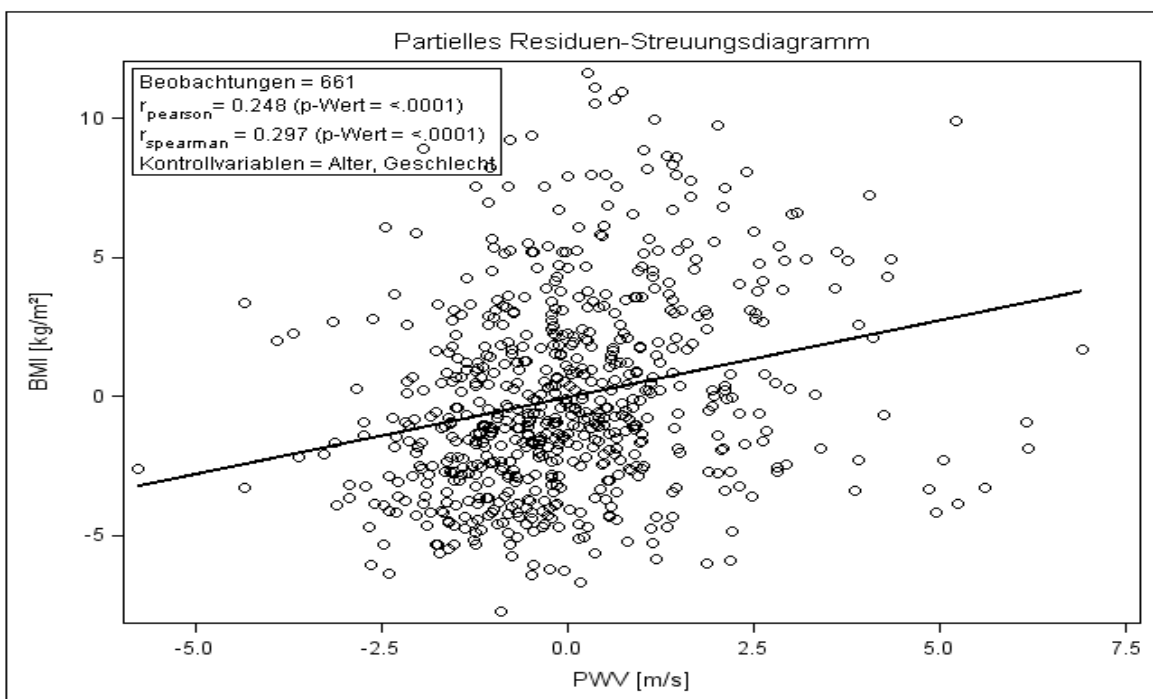


Abb. 51: Partielles Residuen-Streuungsdiagramm: BMI und PWV

Diese Korrelationen weisen auf einen direkten Zusammenhang zwischen der Steifigkeit der Gefäße und der Steifigkeit des Herzens hin. Positive Korrelationen konnten sowohl für die PWV als auch für den Augmentationsindex und den PP (siehe oben) gezeigt werden.

Die Pulswellengeschwindigkeit hängt wesentlich von der Steifigkeit der Aorta und der großen Arterien ab, d.h. sie nimmt mit Abnahme der Elastizität der Gefäße zu. [28]
Somit könnte sich die PWV als ein einfacher, kostengeringer, unabhängiger, eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung, und als Screeningmethode für Atherosklerose und Diastolische Dysfunktion etablieren, so wie sie es bereits für die arterielle Hypertonie ist.

Diese Biomarker aus bildgebenden Verfahren, zeigen, dass bereits bei asymptomatischen, subjektiv gesunden Probanden. fassbare Veränderungen an Gefäßen und dem Herzen zu detektieren sind.

Die Follow Up's in den nächsten Jahren werden zeigen, wie sehr diese Parameter sich weiter verändern und mitreagieren, und ob es in der Folge zu klinisch manifesten Neuerkrankungen des kardiovaskulären Systems kommt.

6 Diskussion

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die führende Ursache von Morbidität und Mortalität in Europa und in Österreich. Den Aufzeichnungen der *Statistik Austria* zu Folge sind 2010 zwei Millionen Österreicher 60 Jahre oder älter, dies entspricht ca. 23% der Gesamtbevölkerung. Bis zum Jahr 2040 wird dieser Anteil auf über 32% der Gesamtbevölkerung ansteigen, was bedeutet, dass etwas mehr als drei Millionen Österreicher 60 Jahre oder älter sein werden. (*Statistik Austria*, „Vorausberechnete Bevölkerungsstruktur für Österreich 2010–2075 laut Hauptszenario“).

Primäre und sekundäre Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen haben deshalb höchste Priorität für das Gesundheitswesen.

Gegenwärtig verfügbare diagnostische bildgebende Methoden, so wie die Koronarangiographie, zeigen bereits manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen. Die vorzeitige Diagnose kardiovaskulärer Erkrankungen mit nicht invasiver Bildgebung und Labor Methoden sollte die Früherkennung asymptomatischer Risikoprobanden verbessern und eine Rationale für gezielte therapeutische Strategien liefern. Zusätzlich sind nicht invasive Biomarker-basierte diagnostische Methoden für verlässliche kardiovaskuläre Risikoprädiktion eine kosteneffektive Alternative zu invasiven bildgebenden Methoden, welche weitgehend unempfindlich sind, frühe atherosklerotische Veränderungen zu erkennen. [2]

Zahlreiche große epidemiologische Untersuchungen bemerkten einen möglichen Rahmen für die Verbesserung primärer Prädiktion kardiovaskulärer Erkrankungen. [41], [42], [43].

Herz-Kreislaufkrankungen spiegeln einen lebenslangen Krankheitsweg wieder, der mit der Evolution von Risikofaktoren beginnt, die sich wiederum in die Entstehung subklinischer Erkrankungen fortsetzt und in der Manifestation offen klinischer Krankheitsbilder gipfelt. [44]

Die Erkennung von Menschen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Komplikationen ist wichtig für eine frühzeitige Identifikation, mögliche Prävention, akkurate Diagnostik und effektive Behandlung. [45]

Bisher bilden neben der klinischen Beurteilung des Patienten sogenannte klassische Risikofaktoren das Basiswerkzeug für die Identifizierung eines „vulnerablen“ Patienten. Zu den klassischen Risikofaktoren, die mit kardiovaskulären Umbauprozessen verbunden sind, zählen Bluthochdruck, metabolisches Syndrom und Diabetes; ferner auch Lipidstoffwechselstörungen und Rauchen, aber auch Übergewicht, körperliche Inaktivität und ungesunder Ernährungsstil.

Heutige Risikostratifizierungsmöglichkeiten (z.B. der PROCAM-Score, EURO-Score), die auf diesen typischen kardiovaskulären Risikofaktoren beruhen, erlauben allerdings nur bedingt, das individuelle Risiko für einen Betroffenen zu bestimmen. Aus diesem Grund sollen im Rahmen der Graz Heart Study, „BioPersMed“ (Biomarkers for Personalised Medicine in Common Metabolic Disorders) neue Algorithmen und Biomarker zur Primär- und Sekundärprävention in Risikogruppen erarbeitet werden.

Dies steht in direktem Zusammenhang mit einem zentralen Thema für personalisierte Medizin: Individuelle Risikostratifikation und therapeutische Strategien durch individuelle Biomarker Profilierung.

Biomarker sind dabei objektiv messbare Indikatoren von normalen biologischen Prozessen, pathophysiologischen Alterationen oder therapeutischen Interventionen. [6]

Hauptziel der Graz Heart Study ist, funktionelle, laborchemische oder bildgebende Biomarker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zu identifizieren und zu validieren. Hierzu wurde prospektiv im Rahmen der vorliegenden Arbeit „Graz Heart Study“ eine 844 Probanden umfassende Kohorte von Menschen mit mittlerem bis hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse rekrutiert und im Baseline-Screening detailliert phänotypisiert. Für Biomarker Analysen erfolgte die Akquisition und Lagerung von Blut- und Urinproben über die BioBank der Medizinischen Universität Graz (MUG). In der Folge schließen sich eine longitudinale Nachbeobachtung und die Identifikation und Validierung von Biomarkern an.

Zentrale Ergebnisse der vorliegenden Studie sind:

- Die erfolgreiche Etablierung und Validierung standardisierter Methoden zur kardiovaskulären Phänotypisierung der Studienteilnehmer.
- Die Rekrutierung und Charakterisierung der Graz Heart Study Kohorte mit insgesamt 844 asymptomatischen Probanden mit kardiovaskulären Risikofaktoren ohne klinisch manifeste Erkrankung.
- Die statistische Auswertung und Interpretation des Baseline-Datensatzes der Graz Heart Study (GHS).

Im Einzelnen konnten folgende Befunde erhoben werden:

1. Studienpopulation:

Von Dezember 2010 bis September 2014 wurden insgesamt 844 Probanden in die GHS rekrutiert, wobei die Frauen zahlenmäßig überwiegen. Das durchschnittliche Alter bei der Screening-Visite lag bei 57 Jahren. Die Probanden waren fast ausschließlich kaukasisch, andere ethnische Zugehörigkeiten waren deutlich unterrepräsentiert.

Der durchschnittliche BMI zeigte sich in über 60% leicht erhöht (Präadipositas), wobei die Männer höhere BMI-Werte aufwiesen als die Frauen. In Einzelfällen konnte auch eine Adipositas Grad II und III festgestellt werden.

Im Vergleich zur Framingham Heart Study (FHS, n=5209), welche 1948 als Ursprungskohorte gestartet wurde, zeigt die GHS zwar weniger Teilnehmer, jedoch wurden die Probanden detaillierter und breiter phänotypisiert. [42]

In der FHS waren die Teilnehmer im Vergleich zur GHS etwas jünger, die meisten unter 50 Jahre, auch hier überwog der Frauenanteil und die Teilnehmer waren Großteils kaukasisch.

Die Verlaufskontrollen erfolgten in beiden Kohorten gleich, im 2 Jahres Intervall. In der FHS wurde ab 1971 zusätzlich auch die 2. Generation untersucht, die Kinder der bereits teilnehmenden Probanden, und ab 2002 auch noch die dritte Generation, die Enkelkinder der Ursprungskohorte. [46]

Die Untersuchung von Blutsverwandten ist in der GHS bisher nicht geplant, wäre jedoch ein interessanter Erweiterungspunkt für die FollowUp Untersuchungen, da dies wesentliche Zusatzinformationen im Bereich der Genetik liefern würde.

In der British Regional Heart Study, einer prospektiven Studie, wurden in 24 britischen Städten zwischen 1978-1980 insgesamt ca. 8000 Männer im Alter von 40-59 Jahren auf kardiovaskuläre Risikofaktoren untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass die kardiovaskuläre Mortalität mit dem systolischen Blutdruck und dem Nikotin- und Alkohol-Konsum assoziiert ist.

Der Nikotin und Alkohol-Konsum ebenso auch zu einem geringeren Anteil der systolische Blutdruck, waren assoziiert mit dem sozialen Status der Teilnehmer.

Auch in der British Regional Heart Study wurden die Teilnehmer alle 2 Jahre durch praktische Ärzte nachuntersucht.

Im Vergleich zur GHS handelt es sich hier um eine multicenter Kohortenstudie, in welche eine größere Anzahl an Teilnehmer eingeschlossen werden konnte. Allerdings wurden auch hier wesentlich weniger Untersuchungen durchgeführt, als in der GHS.

Außerdem wurden in der GHS auch Frauen untersucht, und die FollowUp Abstände für die Befragungen mittels Fragebögen waren engmaschiger als in der British Regional Heart Study. [47]

Des Weiteren noch zu erwähnen die INTERHEART-Studie, eine Fall-Kontrolle-Studie, wo in 52 Ländern die Auswirkung potentiell beeinflussbarer Risikofaktoren des Myokardinfarktes untersucht wurden.

In dieser Studie wurden ca. 15.000 Infarktpatienten mit einer gleich großen Zahl gesunder Kontrollen verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass neun modifizierbare Risikofaktoren für 90% aller Infarkte verantwortlich sind, sprich bei einer gesunden Lebensweise vermeidbar wären.

Auch hier zeigt sich durch das multicenter Design eine größere Anzahl an Teilnehmern, jedoch erneut eine im Vergleich zur GHS minimale Phänotypisierung mittels Fragebögen. (Soziodemographie, Lifestyle, Anamnese und Familienanamnese wurden einmalig nach dem Myokardinfarkt erhoben). Hier gibt es keine FollowUp Untersuchungen. [48]

Die Stärke der GHS ist sicherlich, dass die kardiovaskuläre Phänotypisierung, die Befragungen mittels standardisierter Fragebögen und die umfassenden klinischen Untersuchungen, Laboranalysen und Lagerung von Blutproben über die BioBank, von Anfang an sehr ausführlich und umfangreich sind. Dadurch entsteht eine sehr detaillierte und breite Charakterisierung dieser Risikokohorte.

Eine weitere Stärke der GHS sind die engmaschigen standardisierten FollowUp Untersuchungen mittels Telefon- und klinischen Visiten, sowie die geplante Langzeitbeobachtung der Kohorte über mehrere Jahrzehnte.

2. Körperliches und seelisches Befinden

Die überwiegende Mehrheit der GHS Teilnehmer berichtete über ein gutes körperliches und seelisches Befinden bei der Screening-Untersuchung. Dennoch gab es auch eine beachtliche Gruppe, die ihr Befinden in beiden Bereichen nur als mittelmäßig eingestuft hat. Somit bestehen offensichtlich signifikante Einschränkungen im körperlichen als auch im psychischen Befinden, was wiederum ein Risikofaktor für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung sein könnte. Die beiden Extremausprägungen, schlechtes und sehr schlechtes Befinden, waren dennoch zahlenmäßig gering vertreten.

Dass die Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Erkrankungen einen besonderen Stellenwert hat, ist bereits aus zahlreichen Studien bekannt. (z.B. Hausärztliche Nordbaden-Schlaganfall-Nachsorgestudie, HANS-Studie).

Auch bekannt ist, dass regelmäßige körperliche Aktivität, im Sinne der aeroben dynamischen Ausdauer antidepressiv wirkt, Stress reduziert bzw. die Stresstoleranz erhöht, die Lebensqualität verbessert, scheinbar dementiellen Prozessen vorbeugt und das kardiovaskuläre Risikoprofil günstig beeinflusst.[49]

Ein niedriger sozioökonomischer Status wirkt sich hingegen negativ auf die Lebensqualität aus. [50]

In einer interessanten Arbeit wurde die Bedeutung des körperlichen und psychischen Befindens an Patienten mit Thoraxschmerzen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer kardialen Erkrankung (Koronare Herzerkrankung, andere kardiale Erkrankung, keine kardiale Erkrankung, unklare Diagnose) untersucht. [51]

Bei der Hälfte aller Patienten konnte keine kardiale Erkrankung zur Erklärung des Thoraxschmerzes nachgewiesen werden (n=383). Das körperliche und psychische Befinden der Patienten war unabhängig vom Vorhandensein einer kardialen Erkrankung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung beeinträchtigt. Frauen zeigten sich insgesamt ängstlicher als Männer.

Die hohe psychische Komorbidität, die in dieser Studie gezeigt werden konnte, betont die Notwendigkeit einer integrierten psychosomatischen Versorgung unabhängig vom medizinischen Befund. Eine Dichotomie „kardial vs. psychisch krank“ ist beim Verständnis des Symptoms „Thoraxschmerz“ nicht angemessen.[51]

Einige dieser Ergebnisse spiegeln sich auch in der GHS wieder. Auch hier gaben die Männer ein tendenziell besseres körperliches und psychisches Befinden an als die Frauen. Des Weiteren konnten in der GHS bei kardial gesunden Patienten verhältnismäßig oft eine Angina pectoris (AP) Symptomatik („Thoraxschmerz“), mit bis zu 5 Anfällen pro Monat und ein schlechteres körperliches und psychisches Befinden detektiert werden.

Die weiteren FollowUps der GHS werden zeigen, inwieweit die Probanden mit einem schlechteren körperlichen und psychischen Befinden eher kardiovaskuläre Veränderungen entwickeln, als Probanden mit einem guten Befinden und ob sich dieses subjektive Befinden als kardiovaskulärer Risikofaktor entwickeln wird.

3. Vorbestehenden CV-Risikofaktoren und klassische Symptome

In der GHS zeigten sich als Hauptrisikofaktoren eine Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, chronischer oder Zustand nach chronischem Nikotinabusus und Diabetes mellitus.

Die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren in der GHS zeigt sich vergleichbar mit anderen Studien, wie der FHS.[46]

In der INTERHEART Studie, einer fallkontrollierten Studie für akuten Myokardinfarkt, konnten 9 messbare und modifizierbare Faktoren, die für die Entwicklung von atherosklerotischen Erkrankungen ausschlaggebend sind, gefunden werden. Rauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie, abdominelle Fettsucht, psychosoziale Faktoren und Lipidstoffwechselstörungen erhöhen das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung.

Ernährung, Bewegung und Alkohol sind protektive Faktoren. Die in der INTERHEART Studie gezeigten Assoziationen gelten für Männer und Frauen in gleicher Weise und sind verantwortlich für 90% des Gesamtrisikos bei Männern und für 94% des Gesamtrisikos bei Frauen. [48]

Zahlreiche andere Studien, wie z.B. die British Regional Heart Study fanden Rauchen, Blutdruck und Cholesterin als Hauptrisikofaktoren. [47]

Ein starker, nichtbeeinflussbarer Risikofaktor ist neben dem Alter auch das Geschlecht. In einer Metaanalyse konnte der relative Effekt des Diabetes auf das Insult-Risiko bei Frauen und Männern separat untersucht werden. Dazu wurde die medizinische Datenbank Pubmed systematisch nach prospektiven und populationsbasierten Kohortenstudien durchsucht, die zwischen 01/1966 und 12/2013 durchgeführt wurden. Erwartungsgemäß war die Schlaganfall-Inzidenz unter den Diabetikern höher als unter den Nicht-Diabetikern. Außerdem wiesen die Diabetiker einen höheren systolischen Blutdruck, höhere Gesamtcholesterinwerte, einen höheren BMI, einen höheren Taillenumfang und niedrigere HDL-Cholesterinwerte auf. Diabetesranke Frauen hatten hier ein um 27% höheres relatives Schlaganfall-Risiko als Männer mit dieser Stoffwechselerkrankung. [52]

Weltweit sind die beiden wichtigsten modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren Rauchen und Hyperlipidämie, es folgen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, psychosoziale Faktoren und abdominelle Fettsucht.

Dies konnten wir auch im Risikokollektiv der GHS bestätigen.

Zusätzlich wurden bei der GHS auch die klassischen Herzinsuffizienz-Symptome genau abgefragt, und es war beeindruckend, dass über 1/4 dieses Risikokollektives unter einer Belastungsdyspnoe leidet, Frauen häufiger als Männer und knapp 13% berichten über periphere Ödeme. Auch wurde eine allgemeine Müdigkeit und Leistungsschwäche von knapp 20% angegeben, des Weiteren auch Nykturie und in einzelnen Fällen Ruhedyspnoe und paroxysmale nächtliche Dyspnoe.

Diese detaillierte Anamnese zeigt erneut die Stärken der GHS.

Beachtlich in der GHS war auch, dass über 60% regelmäßig Medikamente einnehmen (Frauen häufiger als Männer), und davon sind knapp 1/3 kardiovaskuläre Medikamente. Dies ist doch erstaunlich, wenn man bedenkt, dass hier ein „gesundes“ Risikokollektiv untersucht wurde.

Die abgefragten NYHA und CCS-Klassen waren zu über 90% Grad I.

Überraschend war, dass knapp 15% dieser Probanden unter einer typischen Angina pectoris-Symptomatik leiden. Meistens 0-1x/Monat, jedoch auch bis zu >5x/Monat.

Wenn man die Daten der GHS Probanden mit den Daten von Patienten mit stabiler Angina pectoris Symptomatik vergleicht, so scheint die GHS eindeutig eine Risikopatienten-Studie zu sein. [53]

Zeichen der Herzinsuffizienz wurden in der Euro Heart Survey eher selten angegeben (221 von 3022 Patienten) im Vergleich zur GHS. [53]

Die CCS Klasse wurde in der Euro Heart Survey zwischen CCS I – II angegeben, in der GHS Großteils CCS I.

Erstaunlich ist, dass in der GHS ein großer Anteil der Teilnehmer nach ausführlicher Befragung, typische Herzinsuffizienz-Symptome angegeben hat, bei normaler LVEF. Dies deutet womöglich darauf hin, dass in den FollowUp Untersuchungen mit einigen kardiovaskulären Ereignissen zu rechnen ist.

4. Kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Begleiterkrankungen

In der GHS zeigten sich als nicht-kardiovaskuläre Begleiterkrankungen hauptsächlich Schilddrüsenerkrankungen, Migräne, Depressionen, Fettlebererkrankungen, und Nierenerkrankungen, gefolgt von selten angegebenen Begleiterkrankungen wie COPD, primäre pulmonale Hypertonie und Asthma.

Bei den kardiovaskulären Begleiterkrankungen waren die Häufigsten cerebrovaskuläre Erkrankungen, Vorhofflimmern und LV-Hypertrophie, gefolgt von bekannter nicht stenosierender koronarer Herzerkrankung, Zustand nach Myokardinfarkt, Kardiomyopathie und PAVK.

Bei dem Euro Heart Survey wurden die nicht kardiovaskulären Begleiterkrankungen nicht so detailliert erfragt, jedoch decken sich einige mit denen der GHS.

Bei den kardiovaskulären Begleiterkrankungen zeigten sich hier ein stattgehabter Myokardinfarkt (>1 Jahr vor Studieneinschluss), eine PAVK, eine stattgehabte TIA oder bekannte Lungenerkrankungen.

Bei der ursprünglichen FHS wurden als Risikofaktoren Alter, Geschlecht, BMI, arterielle Hypertonie und Hypertonie-Therapie, Cholesterin, Diabetes mellitus, Zustand nach Myokardinfarkt und valvuläre Klappenerkrankungen erhoben. Zusätzlich auch Herzinsuffizienz-Symptome wie Dyspnoe, Beinödeme und Belastungsdyspnoe.

Die große Stärke der GHS ist sicherlich die ausführliche und breite Anamneseerhebung, welche im Vergleich zu anderen genannten großen Studien, noch einige zusätzliche Daten liefert. Dies hängt sicherlich damit zusammen, dass es sich bei der GHS ja um ein subjektiv gesundes Risikokollektiv handelt, welches über die nächsten Jahre weiterbeobachtet wird und somit eine möglichst breite Datenerhebung (sowohl in der Befragung, als auch in den Untersuchungen) sehr wichtig erscheint.

Bei vielen Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass über $\frac{3}{4}$ der Teilnehmer Hypertoniker waren, und ungefähr die Hälfte davon wurde mit antihypertensiven Medikamenten therapiert. [54] [46]

Dies spiegelt sich auch in der GHS wieder, wo über 40% eine arterielle Hypertonie zeigten, davon waren knapp 60% medikamentös therapiert, Männer etwas häufiger als Frauen.

In einer Meta-Analyse wurden Fall-Kontroll- und Kohorten-Studien zusammengefasst, in welchen der Zusammenhang zwischen Migräne und verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen (ischämischer und hämorrhagischer Hirnschlag, transitorisch ischämische Attacke (TIA), Angina pectoris, Herzinfarkt und Tod aufgrund einer Herz-Kreislaufkrankung) untersucht wurden. Hier konnte gezeigt werden, dass hauptsächlich Migräne-Erkrankungen mit Auraphänomen mit einem erhöhten Risiko für ischämische Hirninfarkte und TIA's einhergehen.

Ein Alter von weniger als 45 Jahren, Rauchen und die Einnahme von oralen Kontrazeptiva erhöhten das Risiko zusätzlich.

Kein klarer Zusammenhang konnte zwischen Migräne, hämorrhagischem Hirnschlag, Angina pectoris, Herzinfarkt oder Tod aufgrund einer Herz-Kreislaufkrankung gezeigt werden. Allerdings lagen hier teilweise nur wenige Studien vor. [55]

In der Newcastle 85+ Study wurden ältere Patienten, über 85 Jahre alt, untersucht. In dieser Kohorte wurde echokardiographisch die systolische und diastolische Ventrikelfunktion erhoben.

Es konnte gezeigt werden, dass 32% der Teilnehmer eine systolische Ventrikelfunktionsstörung zeigten. Bei 20% konnte eine höhergradige diastolische Dysfunktion mit erhaltener LVEF detektiert werden.

Von 2/3 dieser Probanden wurde eine limitierende Dyspnoe angegeben mit signifikanter systolischer oder diastolischer Dysfunktion.

In der Newcastle Studie zeigten 26% eine nicht diagnostizierte signifikante LV Dysfunktion. Das bedeutet dass in einer älteren Bevölkerung signifikante systolische und diastolische LV Dysfunktion viel häufiger vorkommt als angenommen. Die meisten waren symptomatisch und nicht diagnostiziert. [56]

Diese Kohorte ist zahlenmäßig kleiner als die GHS und die Teilnehmer wesentlich älter. In der GHS zeigten fast alle Teilnehmer eine normale LVEF, ca. 45% eine diastolische Dysfunktion und davon 5% eine klinisch relevante, schwere diastolische Dysfunktion. Ein beachtlicher Anteil der Probanden leidet unter Belastungsdyspnoe, paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe und sogar Ruhedyspnoe.

In der FHS konnte außerdem gezeigt werden, dass der diastolische Blutdruckwert ab einem Alter von 50 Jahren sinkt und der systolische Blutdruckwert hingegen steigt. Diese beiden Tatsachen sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung.

In der GHS Study zeigte sich der durchschnittliche Blutdruck-Wert bei 134/86mmHg, die weiteren FollowUp Untersuchungen werden zeigen, ob es auch hier zu einer derartigen Blutdruck-Entwicklung, wie in der FHS gezeigt werden konnte, kommt. [57]

5. Funktionstest(s): 6min-Gehtest

In der GHS konnte bei fast allen Teilnehmern ein 6 Minuten Gehtest durchgeführt werden. Dieser zeigte bei unserem Patientenkollektiv eine durchschnittliche Gehstrecke von 508m und ein unauffälliges Blutdruck-Verhalten.

Anhand der Borg Scala gaben alle Probanden nur eine sehr sehr leichte subjektive Atemnot (Borg Scala: 0,6) an. Somit zeigte der zur Screening-Untersuchung in der GHS durchgeführte 6 Minuten Gehtest keine Besonderheiten.

Es konnte bereits in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt und reduzierter LVEF der 6 Minuten Gehtest ein guter Test zur Risikostratifikation ist. Abhängig von der LVEF zeigten die Patienten eine längere oder kürzere Gehstrecke. [58]

In der Heart and Soul Study wurde der 6 Minuten Gehtest bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung als Prädiktor für kardiovaskuläre Events gewertet. Insgesamt wurde der Test bei 556 Patienten durchgeführt und diese Patienten wurden über 8 Jahre nachkontrolliert in Hinblick auf kardiovaskuläre Events (Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Tod). 39,2% der Teilnehmer erlitten ein kardiovaskuläres Ereignis. Die Patienten mit der geringeren Gehstrecke (87-419m) hatten 4x häufiger Events als die mit der längeren Gehstrecke (544-837m). Jede Verringerung der Gehstrecke (104m) war assoziiert mit einer 55% höheren Rate für kardiovaskuläre Events.

Somit sagte die Gehstrecke im 6 Minuten Gehtest kardiovaskuläre Events voraus bei Patienten mit stabiler KHK. Die zusätzliche Ausführung des 6 Minuten Gehtests zur

Erhebung klassischer Risikofaktoren, verbesserte die Risikoprädiktion und war vergleichbar mit dem Laufband Belastungstest. [59]

Auch hier wird sich die Veränderung der Gehstrecke im 6 Minuten Gehstest in den FollowUp Untersuchungen zeigen und spannend ist, ob sich diese Gehstrecke auch bei subjektiv gesunden Risikoprobanden ohne bisher bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen als Risikofaktor etablieren wird.

Des Weiteren wird auch spannend ob sich ein Unterschied im 6 Minuten Gehstest zeigen wird bei den Probanden mit diastolischer Dysfunktion im Vergleich zu denen ohne diastolische Dysfunktion.

6. Echokardiographie

Die Auswertung der echokardiographischen Daten der Screening-Untersuchungen zeigte eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in über 96% der Probanden. Eine höhergradig reduzierte LVEF konnte bei keinem Teilnehmer festgestellt werden. Die Dimensionen des rechten und linken Ventrikels waren fast ausschließlich im Normbereich. Der linke Vorhof zeigte sich bei 32% der Probanden vergrößert. Bei knapp einem Drittel der Teilnehmer konnte eine LV Hypertrophie diagnostiziert werden. Eine klinisch signifikante diastolische Dysfunktion wiesen knapp 5% der Probanden auf, eine leichtgradige diastolische Dysfunktion zeigte sich in 45%, hier waren Männer häufiger betroffen als Frauen.

Bei der Erhebung des Klappenstatus zeigten sich keine klinisch signifikanten Klappenvitien. Wandbewegungsstörungen, Perikarderguß und Zeichen einer gestauten Vena cava inferior konnten nur in Einzelfällen festgestellt werden.

Die GHS Kohorte zeigt somit bereits deutliche Veränderungen am Herzen bei erhaltener systolischer Pumpfunktion, die für Remodeling und beginnende kardiovaskuläre Veränderungen sprechen.

In der Studie von Olmsted County wurden Einwohner (1) ohne kardiovaskuläre Erkrankungen (n=617), (2) mit Hypertension aber ohne Herzinsuffizienz (n=719), oder (3) mit Herzinsuffizienz (n=244) prospektiv untersucht.

Hier wiesen die Ergebnisse darauf hin, dass die Progression der diastolischen Dysfunktion eine Schlüsselrolle in der Entwicklung von Herzinsuffizienz Symptomen spielt bei Personen mit hypertensiver Herzerkrankung. [60]

Da in der GHS bereits bei der Screening-Untersuchung ein hoher Anteil an leichter diastolischer Dysfunktion detektiert wurde, könnte man nun davon ausgehen, dass dieser Anteil eher/schneller Herzinsuffizienz Symptome entwickelt als der Anteil mit normaler diastolischer Dysfunktion. Dies werden die geplanten FollowUp Untersuchungen zeigen.

Präklinische diastolische Dysfunktion wird definiert als Patienten mit normaler LVEF, diastolischer Dysfunktion aber ohne Herzinsuffizienz-Symptome. Bei der Analyse echokardiographischer Daten der Mayo Klinik, wurden Patienten mit leicht-schwerer diastolischer Dysfunktion und EF >50% analysiert (n=82). Zum Zeitpunkt der Echokardiographie wiesen diese Patienten keine Herzinsuffizienz Zeichen oder Herzinsuffizienz Symptome auf. Der primäre Endpunkt war der Zeitpunkt der Entwicklung von Herzinsuffizienz Kriterien oder Symptomen wie Dyspnoe, periphere Ödeme oder allgemeine Ermüdung.

Diese Studie zeigte, dass Hypertonie, Hyperlipidämie, koronare Herzerkrankungen und Niereninsuffizienz verbreitet sind in Patienten mit präklinischer diastolischer Dysfunktion. Die Progression zur Entwicklung einer klinischen Herzinsuffizienz innerhalb von 2 Jahren war zwar gering, aber es zeigte sich eine moderate Progression für die Entwicklung von Symptomen und kardialen Hospitalisierungen über 2 Jahre. [61]

Auch in der GHS wiesen die Probanden als Risikofaktoren hauptsächlich eine Hypertonie und Hyperlipidämie auf. Inwieweit die Gruppe mit diastolischer Dysfunktion sich weiter in Richtung Herzinsuffizienz/kardiovaskuläre Ereignisse entwickeln wird, werden die FollowUp Untersuchungen zeigen. Ebenso bleibt spannend, wie schnell sich die Remodeling-Zeichen am Herzen klinisch bemerkbar machen werden.

7. Die Pulswellenanalyse und Pulswellengeschwindigkeit

In der GHS zeigte sich bei über 10% der Teilnehmer eine beschleunigte Pulswellengeschwindigkeit (PWV) an den großen Gefäßen. Ebenso hatten die Frauen im Vergleich zu den Männern einen erhöhten Augmentationsindex.

Um frühe Remodeling-Zeichen an den Gefäßen und am Herzen vor Auftreten einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und den Zusammenhang dieser Parameter untereinander und mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zu zeigen, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Bei den partiellen Korrelationsanalysen wurde für das Geschlecht und das Alter kontrolliert.

Diese zeigten unter anderem eine positive Korrelation zwischen PWV und Intima/Media Dicke an den Carotiden beidseits, der PWV und linksventrikulären Masse (LV-Masse) und der diastolischen Ventrikelfunktion (E/e'), sowie zwischen der PWV und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (wie z.B. arterielle Hypertonie, Adipositas, etc.).

Auch für den Augmentationsindex (AI) und den Pulsdruck (PP) konnten diese Korrelationen Großteils bestätigt werden, beim PP konnte sogar eine positive Korrelation mit der Dicke der posterioren Wand des linken Ventrikels gezeigt werden, als Korrelat für Remodeling-Zeichen am Herzen.

Somit zeigt die Auswertung der Screening-Untersuchungen, dass die GHS-Kohorte bereits deutliche kardiovaskuläre Veränderungen aufweist. Sowohl Zeichen eines kardialen und vaskulären Remodelings konnten detektiert werden, als auch ein direkter Zusammenhang zwischen der „Steifigkeit der Gefäße“ und der „Steifigkeit des Herzens“.

Da es sich bei dieser Kohorte um ein „gesundes“ Risikokollektiv handelt, ist auch naheliegend, dass die Korrelationen hochsignifikant sind, jedoch mit einer schwachen Effektstärke.

In einer Arbeit von T. Weber wurde bei 520 männlichen Patienten, welche eine Koronarangiographie bekommen sollen die Pulswellenanalyse durchgeführt. Primärer Endpunkt waren Mortalität, Myokardinfarkt, Insult, sowie koronare, cerebrovaskuläre und periphere Revaskularisationen. Die FollowUp Untersuchungen gingen über 49 Monate, 170 Patienten erreichten den primären Endpunkt.

Die Erhebung der Pulswellenanalyse zeigte sich hier als beständig und unabhängig, kardiovaskuläre Events bei Patienten mit koronaren Herzerkrankungen vorherzusagen. [62]

In einer Metaanalyse wurde untersucht, ob die Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Berücksichtigung der carotid-femorale PWV (aortale PWV) über die konventionellen Risikofaktoren hinaus, verbessert werden kann.

Es wurden 16 geeignete Studien mit individuellen Patientendaten und adäquater Nachbeobachtungsdauer identifiziert, die zum Einen Messwerte der PWV enthielten und zum Anderen neu aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse dokumentierten. (allgemeine und kardiovaskuläre Mortalität, KHK-Ereignisse, Myokardinfarkte, Revaskularisierungen, Schlaganfälle). Es konnte hier gezeigt werden, dass sich Anhand der PWV zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse und die Mortalität prognostizieren lassen, selbst nach Adjustierung für andere etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren. Der prädiktive Wert fiel bei jüngeren Probanden stärker aus als bei den älteren Patienten. Mithilfe der PWV lassen sich Hochrisikopopulationen, die von einer aggressiveren Therapie profitieren könnten, besser identifizieren. [63]

Insgesamt konnte bei der Auswertung des Basisdatensatzes der Screening-Untersuchungen eindrucksvoll gezeigt werden, dass es sich bei der GHS um ein Risikokollektiv handelt. Dieses zeigt neben vorbekannten klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, bereits deutliche funktionelle und morphologische Veränderungen im Bereich des kardiovaskulären Systems.

Es konnten in dieser Kohorte bereits Remodeling-Zeichen an Gefäßen und am Herzen festgestellt werden. An den Gefäßen zeigte sich eine zunehmende Gefäßsteifigkeit, welche mittels Pulswellenanalyse und Messung der Pulswellengeschwindigkeit detektiert wurden. Am Herzen zeigten sich diese Remodeling-Zeichen durch einen hohen Anteil an diastolischer Dysfunktion, sowie Vergrößerung des linken Vorhofs, und LV-Hypertrophie. Im nächsten Schritt konnten positive Korrelationen zwischen dieser Steifigkeit der Gefäße und der Steifigkeit des Herzens gezeigt werden.

Die Ergebnisse der Auswertung der Screening-Untersuchung der GHS zeigen eindrucksvoll, dass in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zukünftig noch ein großer Handlungsbedarf besteht.


Besonders als möglicher Frühmarker kardiovaskulärer Erkrankungen qualifizieren konnte sich die Messung der Pulswellenanalyse und der Pulswellengeschwindigkeit. Diese zeigten in der GHS bereits deutliche Pathologien. Da die GHS Teilnehmer keine manifesten koronaren Erkrankungen aufweisen, kann vermutet werden, dass die Pulswellengeschwindigkeit bereits verändert ist, bevor eine kardiovaskuläre Erkrankung bzw. kardiovaskuläres Remodeling auftritt.

Somit könnte sich diese einfache, kostengünstige Untersuchungsmethode als ein unabhängiger, eigenständiger Risikofaktor für Atherosklerose und diastolische Dysfunktion etablieren, so wie sie es bereits für die arterielle Hypertonie ist.

Die Follow Up's in den nächsten Jahren werden zeigen, wie sehr sich diese Parameter der Pulswellenanalyse und Pulswellengeschwindigkeit weiter verändern und mitreagieren, und ob es in der Folge zu klinisch manifesten Neuerkrankungen des kardiovaskulären Systems kommt.

7 Anhang

7.1 CRF1: Telefon – Visite


 Telefon – Visite Seite 1 von 3		
K – Projekt 3.4	Pat. ID: _____	S-1
Telefonvisite am: / / 20 T T M M J J J J		
<p>Grüß Gott, mein Name ist ... ich rufe Sie von der Univ. Klinik Graz Kardiologie im Rahmen vom K-Projekt (BioPersMed Studie) an.</p> <p>Sie haben vor einem Jahr bei uns eine ausführliche Durchuntersuchung im Rahmen dieser Studie durchführen lassen. Damals haben Sie zugestimmt, dass wir Sie nach einem Jahr anrufen dürfen und uns nach Ihrem Wohlbefinden erkundigen.</p> <p>Würde es Ihnen passen, wenn wir dieses Telefongespräch jetzt führen? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Es wird etwa zehn Minuten dauern, oder wäre Ihnen ein anderer Termin lieber?</p> <p>Vielen Dank, dass Sie dem jetzigen Telefoninterview zugestimmt haben. Ich werde Ihnen jetzt ein paar Fragen zu Ihrem körperlichen und psychischen Wohlbefinden stellen und bitte Sie, mir diese möglichst genau zu beantworten. Sie können sicher sein, dass all Ihre Angaben vertraulich behandelt werden.</p> <p>Der erste Teil meiner Fragen beschäftigt sich mit Ihrem derzeitigen familiären und sozialen Umfeld. Bitte erzählen Sie vor allem, wenn sich gegenüber dem vergangenen Jahr etwas verändert hat.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wie leben Sie? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Partnerschaft/Ehe <input type="radio"/> Alleinstehend <input type="radio"/> Selbstversorgend <input type="radio"/> Pflegeeinrichtung ▪ Sind Sie <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Berufstätig <input type="radio"/> Berufsunfähig <input type="radio"/> Berentet/Pensioniert? <p>Kommentar: _____</p>		
<p>Ich stelle Ihnen nun ein paar wichtige Fragen zu den kardiovaskulären Risikofaktoren. Bitte geben Sie vor allem an, wenn sich im Vergleich zur Untersuchung vor einem Jahr etwas geändert hat.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rauchen Sie? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: wie viele Zigaretten pro Tag? _____) ▪ Wie ist Ihr Körpergewicht? _____ ▪ Wie ist Ihre Körpergröße? _____ ▪ Sind Sie körperlich aktiv oder treiben Sie Sport? Wenn ja, bitte schätzen Sie das Ausmaß Ihrer körperlichen Aktivität auf einer Skala von 0-5 ein, wobei 0 keine und 5 sehr intensive tägliche sportliche Aktivität bedeutet. <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <p>Leiden Sie unter folgenden typischen Herz-Kreislauf-Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bluthochdruck <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja, wie war Ihr letzter Blutdruck _____) ▪ Diabetes? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja, wie war Ihr letzter HbA1c _____) ▪ Blutfettwertstörung? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein 		
<p>Familienanamnese:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gab es in Ihrem unmittelbaren familiären Umfeld Herz-Kreislauf-Ereignisse im letzten Jahr? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja, welche? _____) <p>Ich möchte Ihnen nun ein paar Fragen zu der aktuellen Behandlung stellen. Insbesondere interessiert uns, ob es im vergangenen Jahr Änderungen in der Behandlung gegeben hat.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Welche Medikamente nehmen Sie derzeit ein und in welcher Dosierung? _____ _____ 		

K – Projekt 3.4	Pat. ID: _____	S-2																												
<p>Wir kommen nun langsam zum Schluss unseres Gespräches. Wir würden gerne von Ihnen wissen ob Ihnen im Laufe des letzten Jahres typische Zeichen und Beschwerden aufgefallen sind, die mit Herz-Kreislaufkrankungen einhergehen können.</p> <p>Hierzu zählen:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 40%;">▪ Kurzatmigkeit bei Belastung</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><input type="radio"/> ja</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><input type="radio"/> nein</td> <td style="width: 40%;">(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)</td> </tr> <tr> <td>▪ Kurzatmigkeit schon in Ruhe</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> ja</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> nein</td> <td>(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)</td> </tr> <tr> <td>▪ Kurzatmigkeit im Liegen</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> ja</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> nein</td> <td>(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)</td> </tr> <tr> <td>▪ Wassereinlagerungen im Bereich der Beine</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> ja</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> nein</td> <td>(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)</td> </tr> <tr> <td>▪ Nachtlicher Husten</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> ja</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> nein</td> <td>(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)</td> </tr> <tr> <td>▪ Körperliche Leistungsschwäche</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> ja</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> nein</td> <td>(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)</td> </tr> <tr> <td>▪ Nächtlicher Harndrang</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> ja</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> nein</td> <td>(wenn ja: wie oft? ____ x pro Nacht)</td> </tr> </table>			▪ Kurzatmigkeit bei Belastung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)	▪ Kurzatmigkeit schon in Ruhe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)	▪ Kurzatmigkeit im Liegen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)	▪ Wassereinlagerungen im Bereich der Beine	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)	▪ Nächtlicher Husten	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)	▪ Körperliche Leistungsschwäche	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)	▪ Nächtlicher Harndrang	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	(wenn ja: wie oft? ____ x pro Nacht)
▪ Kurzatmigkeit bei Belastung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)																											
▪ Kurzatmigkeit schon in Ruhe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)																											
▪ Kurzatmigkeit im Liegen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)																											
▪ Wassereinlagerungen im Bereich der Beine	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)																											
▪ Nächtlicher Husten	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)																											
▪ Körperliche Leistungsschwäche	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	(wenn ja: <input type="radio"/> leicht, <input type="radio"/> mittel, <input type="radio"/> schwer)																											
▪ Nächtlicher Harndrang	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	(wenn ja: wie oft? ____ x pro Nacht)																											
<p><u>Zuletzt kommen wir zum wichtigsten Teil der Fragen. Diese erlauben uns, noch genauer einzuschätzen, ob Ihre gesundheitliche Situation stabil ist. Es handelt sich darum, wie häufig Sie im vergangenen Jahr geplanten oder nicht geplanten Kontakt zu Ärzten hatten.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Kontakt zum Hausarzt?</u> <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: <input type="radio"/> geplant, <input type="radio"/> ungeplant, Anzahl _____, Name des HA: _____) ▪ <u>Kontakt zum Internisten?</u> <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: <input type="radio"/> geplant, <input type="radio"/> ungeplant, Anzahl _____, Name des Internisten: _____) ▪ <u>Aufnahme in einer Notaufnahme oder einer Notfallambulanz wegen eines akuten Ereignisses?</u> <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: Datum: _____ Ort: _____ Grund: _____) ▪ <u>Krankenhausaufenthalte?</u> <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein (wenn ja: Datum(Von/Bis): _____ Ort: _____ Grund: _____) 																														
<p><u>Damit sind wir jetzt am Ende unseres Gespräches. Ich möchte mich bei Ihnen schon einmal sehr herzlich für die Beantwortung der Fragen bedanken. Gibt es noch etwas was für uns für die Einschätzung Ihres Gesundheitszustandes von Bedeutung sein könnte, und was wir bisher nicht besprochen haben? Dann würde ich Sie bitten, mir dies jetzt mitzuteilen. Ich bedanke mich noch einmal sehr herzlich bei Ihnen. Wir würden Sie in etwa einem Jahr zu einer erneuten Untersuchung zu uns auf die Klinik einladen.</u></p> <p><u>Termin, Follow Up:</u> _____</p> <p>CRF-Inhalt von/m Prüfer/in bestätigt am: _____ T _ / _ _ / 20 _ _ T T M M J J J J</p> <p>Name (in Druckbuchstaben) Unterschrift: _____</p>																														

Durchführung der Telefonvisite zwischen den klinischen FollowUp Untersuchungen.
(nach 1,3,5, etc. Jahren)

7.2 CRF 2: Screening-Fragebogen:

Version 1.1 vom 14.5.12

		Screening Seite 1 von 10		
K – Projekt 3.4		Pat. ID: _____		
Durchführung der Befragung zur Lebensqualität Händigen Sie der Patientin / dem Patienten die Broschüre zur Befragung der Lebensqualität aus und lassen Sie die Fragen vollständig von ihr / ihm ausfüllen.				
Soziodemographische Angaben:		Untersuchungsdatum ____/____/20____ <small> r r M M J J J J</small>		
Geschlecht <input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich Geburtsdatum ____/____/20____ <small> r r M M J J J J</small>				
Ethnische Zugehörigkeit: <input type="radio"/> kaukasisch ("Weiße") <input type="radio"/> türkisch <input type="radio"/> afrikanisch <input type="radio"/> asiatisch <input type="radio"/> andere				
Körperliche Untersuchung: (– Bitte <u>messen</u> , nicht erfragen!) BMI ____/____/____ kg/m ²				
Körpergröße ____/____/____ cm		Gewicht ____/____/____ kg im 25 Lj: ____/____/____ kg		
Blutdruck ____/____/____ mm Hg <small>(sitzend, nach 10 min Ruhe) systolisch / diastolisch</small>		Herzfrequenz ____/____/____ / min <small>(sitzend, nach 10 min Ruhe)</small>		
Umfang Taille ____/____/____ cm		Umfang Hüfte ____/____/____ cm		
Körperliches Befinden: <input type="radio"/> 1 (schlecht) <input type="radio"/> 2 (eher schlecht) <input type="radio"/> 3 (mittelmässig) <input type="radio"/> 4 (gut) <input type="radio"/> 5 (sehr gut)				
Psychisches Befinden/Lebensqualität: <input type="radio"/> 1 (schlecht) <input type="radio"/> 2 (eher schlecht) <input type="radio"/> 3 (mittelmässig) <input type="radio"/> 4 (gut) <input type="radio"/> 5 (sehr gut)				
Kommentar: _____				
Familienanamnese: (Blutsverwandte der ersten Generation)				
Diabetes mellitus		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
Arterieller Hypertonie		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
Hyperlipidämie		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
Myokardinfarkt nach dem 60. Lebensjahr		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
Herz/Gefäß-OP's		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
Erhebliches Übergewicht (BMI > 30)		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
Familiärer Lebensstil		<input type="radio"/> sportlich	<input type="radio"/> unsportlich	
Malignome		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
Gefäßerkrankungen/PAVK		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
Cerebrovaskuläre Erkrankung (z. B. Schlaganfall, TIA)		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
Bekannte KHK		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
Lebererkrankungen		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
Anzahl lebender Angehöriger: Eltern _____ Geschwister _____ oder Kinder _____ (Sektio <input type="radio"/> Normale Geburt <input type="radio"/>)				

K – Projekt 3.4

Pat. ID: _____

S-2
Kardiovaskuläre Risikofaktoren: (Eigenanamnese und Vorbefunde)

Diabetes mellitus	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
<u>Therapie:</u>	<input type="radio"/> Tabletten	<input type="radio"/> Insulin	<input type="radio"/> Diät
Arterielle Hypertonie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
Hyperlipidämie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
Hyperurikämie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
Schlafapnoesyndrom	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt

Raucher ja Ex-Raucher (26 Mon. aufgehört) → aufgehört seit wann: _ _ _ _ (Jahr)
 nein (niemals geraucht)
 → wenn ja oder ‚Ex-Raucher‘: _____ pack years (1 pack year = 20 Zig./d für ein Jahr)

Alkoholkonsum _____ dpw (dpw = drinks per week; 1 drink = 0,25 l Bier oder 0,1 l Wein oder 2 cl Spirituosen)
 (Bitte durchschnittliche Menge pro Woche angeben.)

 NYHA-Klasse (derzeit) I II III IV

 CCS-Klasse (derzeit) I II III IV

Bekannt Allergien:

Bekannte Erkrankungen:

Operationen:

Erkrankungen in der Kindheit:

Anamnestic Angaben: In den letzten 12 Monaten fanden statt:

Kontakte zum Hausarzt/ärztin (Anzahl): _____

Kontakte zum Kardiologen/in (Anzahl): _____

Krankenhausaufenthalte (Anzahl): _____

Anzahl der Tage im Krankenhaus insgesamt: _____

Stationäre Reha- / Kuraufenthalte (Anzahl): _____

Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz

Belastungsdyspnoe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Ruhedyspnoe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Periphere Ödeme	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Halsvenenstauung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Orthopnoe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
paroxysmale nächtliche Dyspnoe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
nächtlicher Husten	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Müdigkeit / Leistungsschwäche	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Nykturie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
<u>wenn ja, wie oft</u>	ca. _____ x / Nacht		
Oberbauch Beschwerden	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Müdigkeit	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben

K – Projekt 3.4		Pat. ID: _____		S-3
Kardiovaskuläre Diagnosen: (Eigenanamnese und Vorbefunde)				
Bekannte KHK	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
Angina Pectoris Symptomatik	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> atypisch	<input type="radio"/> unbekannt
Häufigkeit von AP-Anfällen pro Monat	<input type="radio"/> 0 bis 1	<input type="radio"/> 2 bis 5	<input type="radio"/> > 5	
Zustand nach Myokardinfarkt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
Vorhofflimmern	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
wenn ja:	<input type="radio"/> paroxysmal	<input type="radio"/> persistierend	<input type="radio"/> permanent	
Kardiomyopathie (primäre Herzmuskulaturkrankung)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
wenn ja: (Form)	<input type="radio"/> dilatative	<input type="radio"/> hypertrophe	<input type="radio"/> unbekannt	
LV-Hypertrophie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
PAVK	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
wenn ja: Fontaine-Stadium*	<input type="radio"/> I	<input type="radio"/> IIa	<input type="radio"/> IIb	<input type="radio"/> III
			<input type="radio"/> IV	
Cerebrovaskuläre Erkrankung (z.B. Schlaganfall, TIA)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
wenn ja: Ätiologie	<input type="radio"/> thromboembolisch	<input type="radio"/> hämorrhagisch	<input type="radio"/> unbekannt	
Diagnose	<input type="radio"/> TIA	<input type="radio"/> PRIND	<input type="radio"/> Apoplex	<input type="radio"/> unbekannt
Bisherige kardiovaskuläre Interventionen:				
Koronare Interventionen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
<small>(PTCA / Stent / andere PCI)</small>				
Schrittmacher-Implantation	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
Implantierter Defibrillator	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
Periphere Revaskularisation	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
<small>(PTA Nierenarterie, Carotiden, Extremitätengefäße, Aortenklappe)</small>				
Bypass-OP	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
Sonstige Gefäß-Operation	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
<small>(Thrombendarteriektomie, Carotiden, Bypass-OP bei PAVK, Resektion eines Aortenaneurysmas, u.a.)</small>				
Herzklappen-OP	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
Reanimation / Defibrillation	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
Aktuelle Nebendiagnosen: (Eigenanamnese und Vorbefunde)				
Zustand nach Synkope	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
Bekannte Migräne	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
COPD	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
Primäre pulmonale Hypertonie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
Depression	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
Malignom	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
Nierenerkrankung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
Asthma	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
Fettlebererkrankung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	
Schilddrüsenerkrankung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
*Fontaine-Klassifikation der arteriellen Verschlusskrankheit:				
Stadium I: obstruierbare Stenosen oder Verschlüsse ohne klinische Symptome				
Stadium II: belastungsabhängige Schmerzen, die sich in Ruhe zurückbilden (Claudicatio Intermitte)				
II a: schmerzfreie Wegstrecke > 200m				
II b: schmerzfreie Wegstrecke < 200m				
Stadium III: Ruheschmerz				
Stadium IV: ischämische Gewebedeckel + Ruheschmerz				

K – Projekt 3.4	Pat. ID: _____	S-4
Physikalischer Status:		
Halsvenen	<input type="radio"/> gestaut <input type="radio"/> nicht gestaut	<input type="radio"/> hepatojug. Reflux
Carotis <i>rechts</i>	<input type="radio"/> Strömungsgeräusch <input type="radio"/> Systolikum	<input type="radio"/> verschlossen <input type="radio"/> operiert
Carotis <i>links</i>	<input type="radio"/> Strömungsgeräusch <input type="radio"/> Systolikum	<input type="radio"/> verschlossen <input type="radio"/> operiert
Schilddrüse	<input type="radio"/> unauffällig <input type="radio"/> vergrößert	<input type="radio"/> operiert
Cor	<input type="radio"/> palpatorisch unauffällig <input type="radio"/> Galopp-Rhythmus	
	<input type="radio"/> Herzspitzenstoß normal <input type="radio"/> Herzspitzenstoß verbreitert/hebend	
RV-Impuls	<input type="radio"/> tastbar <input type="radio"/> nicht tastbar	
Peripheres Pulsdefizit	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> Kommentar: _____
Auskultation	<input type="radio"/> rhythmisch <input type="radio"/> arrhythmisch	
	<input type="radio"/> normocard <input type="radio"/> bradycard <input type="radio"/> tachycard	
Aorten - Areal	<input type="radio"/> unauffällig <input type="radio"/> Systolikum	<input type="radio"/> Diastolikum
Pulmonal - Areal	<input type="radio"/> unauffällig <input type="radio"/> Systolikum	<input type="radio"/> Diastolikum
Mitral - Areal	<input type="radio"/> unauffällig <input type="radio"/> Systolikum	<input type="radio"/> Diastolikum
Trikuspidal – Areal	<input type="radio"/> unauffällig <input type="radio"/> Systolikum	<input type="radio"/> Diastolikum
Erscher Punkt	<input type="radio"/> unauffällig <input type="radio"/> Systolikum	<input type="radio"/> Diastolikum
Pulmo	<input type="radio"/> vesiculär Atmung <input type="radio"/> verschärftes Atemgeräusch	<input type="radio"/> verlängertes Exspirium
Perkussion	<input type="radio"/> abgeschwächt <input type="radio"/> aufgehoben	
	<input type="radio"/> sonor <input type="radio"/> hypersonor <input type="radio"/> Dämpfung	<input type="radio"/> Sonstiges: _____
Abdomen	<input type="radio"/> unauffällig <input type="radio"/> pathologisch	<input type="radio"/> Sonstiges: _____
Leberrand unter Ribo tastbar	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Pulsstatus:		
Aorta Abdominalis	<input type="radio"/> palpabel <input type="radio"/> nicht palpabel	
	<input type="radio"/> Strömungsgeräusch <input type="radio"/> kein Strömungsgeräusch	
Nieren Arterie <i>rechts</i>	<input type="radio"/> Strömungsgeräusch <input type="radio"/> kein Strömungsgeräusch	
Nieren Arterie <i>links</i>	<input type="radio"/> Strömungsgeräusch <input type="radio"/> kein Strömungsgeräusch	
Femoral Puls <i>rechts</i>	<input type="radio"/> palpabel <input type="radio"/> nicht palpabel	
	<input type="radio"/> Strömungsgeräusch <input type="radio"/> kein Strömungsgeräusch	
Femoral Puls <i>links</i>	<input type="radio"/> palpabel <input type="radio"/> nicht palpabel	
	<input type="radio"/> Strömungsgeräusch <input type="radio"/> kein Strömungsgeräusch	
A. radialis <i>rechts</i>	<input type="radio"/> normal <input type="radio"/> pathologisch	<input type="radio"/> Kommentar: _____
A. radialis <i>links</i>	<input type="radio"/> normal <input type="radio"/> pathologisch	<input type="radio"/> Kommentar: _____
A. poplitea <i>rechts</i>	<input type="radio"/> normal <input type="radio"/> pathologisch	<input type="radio"/> Kommentar: _____
A. poplitea <i>links</i>	<input type="radio"/> normal <input type="radio"/> pathologisch	<input type="radio"/> Kommentar: _____
A. tibialis post. <i>rechts</i>	<input type="radio"/> normal <input type="radio"/> pathologisch	<input type="radio"/> Kommentar: _____
A. tibialis post. <i>links</i>	<input type="radio"/> normal <input type="radio"/> pathologisch	<input type="radio"/> Kommentar: _____
A. dorsalis pedis <i>rechts</i>	<input type="radio"/> normal <input type="radio"/> pathologisch	<input type="radio"/> Kommentar: _____
A. dorsalis pedis <i>links</i>	<input type="radio"/> normal <input type="radio"/> pathologisch	<input type="radio"/> Kommentar: _____
Prätibiale Ödeme <i>rechts</i>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Prätibiale Ödeme <i>links</i>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Neuro	<input type="radio"/> unauffällig <input type="radio"/> auffällig	<input type="radio"/> Sonstiges: _____


K – Projekt 3.4	Pat. ID: _____	S-5
Aktuelle Medikation: (regelmäßige Einnahme)		
<u>Kardiovaskuläre Medikamente:</u>		
	Wirkstoff	Tagesdosis
ACE - Hemmer	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
Renin-Inhibitor	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
AT ₁ -Rezeptorantagonisten	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
β-Blocker	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
Thiazide	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
Schleifendiuretika	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
Aldosteron-Antagonisten	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
andere Diuretika	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
Herzglykoside	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
Nitrat (Dauermedikation)	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
Ca-Antagonisten	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
Antiarrhythmika	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
<u>Lipidsenker:</u>		
Statine	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
andere Lipidsenker	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
HDL-Modulatoren	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
<u>Antikoagulantien:</u>		
ASS	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	_____ : _____ mg/d
andere Plättchenhemmer	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
Vit. K-Antagonisten	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
andere Antikoagulantien	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
<u>Antidiabetika:</u>		
Insulin	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ IED
Orale Antidiabetika	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
GLP-1 Analoga	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
<u>pulmonale Medikamente:</u>		
Orale Substanzen	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
Inhalativa	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d
<u>andere Medikation:</u>		
Antidepressiva	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	nur bei Frauen:
Schlaf- /Beruhigungsmittel	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	orale Kontrazeptiva(Pille) <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Allopurinol	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	andere Verhütungsmittel: _____
Analgetika (NSAR, Paracetamol)	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	wie lang insgesamt: _____ Jahre
Antibiotika	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	postmenopausale Hormone <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Vitamin D	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	
Sonstige / Homöopathische Medikamente:	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja →	1. _____ : _____ mg/d 2. _____ : _____ mg/d

K – Projekt 3.4	Pat. ID: _____	S-6
EKG: (aktuell)		Datum des EKG: ____/____/20____ <small>TT MM JJJJ</small>
Herzfrequenz	__ __ __ / min	
Rhythmus	<input type="radio"/> Sinus-Rhythmus <input type="radio"/> Vorhofflimmern <input type="radio"/> anderer Rhythmus	
Schrittmacher-Rhythmus	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	
PQ-Zeit	__ __ __ ms	
QRS-Dauer	__ __ __ ms	
QT-Zeit	__ __ __ ms	
AV-Block	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja → Grad: <input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III	
Linksschenkelblock	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	kompletter R-Verlust <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Rechtsschenkelblock	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> Ableitung: _____
linksanteriorer Hemiblock	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	patholog. Q-Zacken <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
linksposteriorer Hemiblock	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	diskordante T-neg. <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Patholog. Sokolow-Index	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> Wert: _____ <small>max. (R_s, R_{aV}) + max. (S_{V1}, S_{V2}) > 3,5 mV (Linkshypertrophie)</small>
Pathol. Lewis-Index	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> Wert: _____ <small>R₁ + S₂ - S₁ - R₃ ≥ 1,8 mV</small>
Kommentar: _____		
6-min-Gehtest:		Datum der Tests: ____/____/20____ <small>TT MM JJJJ</small>
Gehtest durchgeführt	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
falls ja:		
Gehstrecke	__ __ __ m	
Blutdruck (Ruhe)	__ __ __ / __ __ __ mmHg <small>systolisch / diastolisch</small>	Blutdruck (maximal) __ __ __ / __ __ __ mmHg <small>systolisch / diastolisch</small>
Herzfrequenz (Ruhe)	__ __ __ / min	
Herzfrequenz (maximal)	__ __ __ / min	
Borg-score (6-20)	__ __	
vorzeitiges Abbrechen	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
wenn ja:	nach __: __ min:sec	
Stoppkriterien	<input type="checkbox"/> allgemeine Erschöpfung <input type="checkbox"/> Angina pectoris <input type="checkbox"/> Claudicatio <input type="checkbox"/> Dyspnoe <input type="checkbox"/> andere: _____	
„Timed Up-and-go“-Test:		
Test durchgeführt	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Zeit (Sekunden) für Aufstehen vom Sessel, in 3m umdrehen und Wieder-Setzen:	_____ sec	
Hand-Grip-Test:		
Test durchgeführt	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Dynamometer: (3x) 1. _____ 2. _____ 3. _____		

K – Projekt 3.4		Pat. ID: _____	S-7
Herzkatheteruntersuchung: (letzte HKU, falls durchgeführt)		Datum der HKU: __/__/20__ <small>TT MM JJJJ</small>	
Links-HKU LV-EF* % <input type="checkbox"/> nicht erhoben LV-EDP* mmHg <input type="checkbox"/> nicht erhoben		Keine HKU durchgeführt <input type="checkbox"/>	
Koronare Herzkrankheit: <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> Koronarsklerose (alle Stenosen <50%) <input type="radio"/> 1-Gefäß-KHK (Stenosen ≥50% in 1 Gefäß, aber keine Hauptstammstenose ≥50%) <input type="radio"/> 2-Gefäß-KHK (Stenosen ≥50% in 2 Gefäßen, aber keine Hauptstammstenose ≥50%) <input type="radio"/> 3-Gefäß-KHK (Stenosen ≥50% in 3 Gefäßen, aber keine Hauptstammstenose ≥50%) <input type="radio"/> Hauptstammstenose (Stenose ≥50% im Hauptstamm) <input type="radio"/> unbekannt			
Biopsie entnommen: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt Rechtsherzkatheter durchgeführt: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt			
Labordiagnostik (Blut, aktuell)		Datum der Blutabnahme: __/__/20__ <small>TT MM JJJJ</small>	
Kardio – Block <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Endo – Block <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Leber – Block <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Genetik <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein BioBank <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
→ Blutproben gekühlt auf – 80 °C		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
SCORES:			
1. Risikoberechnung nach PROCAM: _____			
2. Risikoberechnung nach Framingham: _____			
3. Risikoberechnung nach EURO – Score: _____			
4. Risikoberechnung nach UKPDS (risk engine 3.0): _____ W2			
5. HOMA-Index: _____			
Kommentar: 			

Durchführung des SCR-Fragebogens bei allen klinischen FollowUp Untersuchungen.
(nach 0,2,4,etc Jahren)

7.3 CRF 3: Echokardiographie


 Echokardiographie	
Projekt 3.4: Graz Heart Study	Pat. ID: _____
Echo	
Anlass: <input type="radio"/> Screening <input type="radio"/> Follow – Up (24 Monate)	
Echokardiographie (2D-Echo, transthorakal) (aktuell; keine historischen Angaben)	Untersuchungsdatum __/__/20__ T T M M J J J J
Dimensionen (Lange Achse: M-Mode parasternal)	
Aorta __ __ mm <input type="checkbox"/> nicht gemessen <small>(in Klappenebene)</small>	
LVD _{ED} * __ __ mm LVD _{ES} * __ __ mm LA _{ES (quer)} * __ __ mm	
IVS _{ED} * __ __ mm PW _{ED} * __ __ mm PW _{ES} * __ __ mm <input type="checkbox"/> parasternal nicht anlotbar	
Volumina (4CH, LA-Fläche, 4 CH und 2CH apikal)	
LVEF* __ __ % → Methode: <input type="radio"/> Simpson biplan <input type="radio"/> Simpson monoplan <input type="radio"/> visuell <small>(nach Simpson oder visuell)</small>	
LVV _{ED} * __ __ __ ml LVV _{ES} * __ __ __ ml <input type="checkbox"/> nicht gemessen	
LV _{ED (ap. längs)} * __ __ mm LV _{ED (ap. quer)} * __ __ mm <input type="checkbox"/> nicht gemessen	
LA _{ES (ap. längs)} * __ __ mm LA _{ES (ap. quer)} * __ __ mm <input type="checkbox"/> nicht gemessen	
A ₁ LA-Area (4CH)* __ __ __ mm A ₂ LA-Area (2CH)* __ __ __ mm <input type="checkbox"/> nicht gemessen	
Wandbewegungsstörung <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein RV Dilatation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Perikarderguss <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Vena cava inferior gestaut <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Diastolische Funktion	
Mitralisdoppler	
E-Welle __ __ __ cm/s A-Welle __ __ __ cm/s Dezelerationszeit __ __ __ ms IVRT __ __ __ ms A _{DUR} __ __ __ ms	
Valsalva-Doppler	
E-Welle __ __ __ cm/s A-Welle __ __ __ cm/s Dezelerationszeit __ __ __ ms <input type="checkbox"/> nicht gemessen	
Gewebe-Doppler	
lateraler Mitralanulus e'-Welle __ __ __ cm/s a'-Welle __ __ __ cm/s <input type="checkbox"/> keine Aussage möglich medialer Mitralanulus e'-Welle __ __ __ cm/s a'-Welle __ __ __ cm/s <input type="checkbox"/> keine Aussage möglich	
Pulmonalvenöser Fluss	
Systolischer Fluss __ __ __ cm/s Diastolischer Fluss __ __ __ cm/s <input type="checkbox"/> keine Aussage möglich Atrialer Rückfluss __ __ __ cm/s PVA _{DUR} __ __ __ ms <input type="checkbox"/> keine Aussage möglich	
Grad der diastolischen Funktionsstörung (siehe Prüfplan S. 74) __ E / e' _{medial LV} = __ __ __	
*Abkürzungen:	
LVD _{ED} linksventrikulärer enddiastolischer Ventrikeldurchmesser LVD _{ES} linksventrikulärer endsystolischer Ventrikeldurchmesser LA _{ES (quer)} linksatrialer endsystolischer Durchmesser (parasternal/LAX) LA _{ES (ap., quer)} linksatrialer endsystolischer Durchmesser (apikal, quer) LVV _{ES} linksventrikuläres endsystolisches Volumen LA _{ES (ap., längs)} linksatrialer endsystolischer Durchmesser (apikal, längs) LV _{ES (ap., quer)} linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (apikal, quer) LV _{ES (ap., längs)} linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (apikal, längs)	LVV _{ED} linksventrikuläres enddiastolisches Volumen PW _{ED} enddiastolische Hinterwanddicke PW _{ES} endsystolische Hinterwanddicke LVEF Ejektionsfraktion IVS _{ED} enddiastolische interventrikuläre Septumdicke A ₁ /A ₂ linksatriale Fläche, planimetrisch (4CH, 2CH)

Echokardiographie


K – Projekt 3.4		Pat. ID: _____		Echo	
Klappenstatus					
Mitralklappe	<input type="radio"/> nativ	<input type="radio"/> operiert			
Mitralinsuffizienz	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> leicht	<input type="radio"/> mittel	<input type="radio"/> schwer	
Mitralstenose	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> leicht	<input type="radio"/> mittel	<input type="radio"/> schwer	
Aortenklappe	<input type="radio"/> nativ	<input type="radio"/> operiert			
Aorteninsuffizienz	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> leicht	<input type="radio"/> mittel	<input type="radio"/> schwer	
Aortenstenose	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> leicht	<input type="radio"/> mittel	<input type="radio"/> schwer	
Pulmonalklappe	<input type="radio"/> nativ	<input type="radio"/> operiert			
Pulmonalinsuffizienz	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> leicht	<input type="radio"/> mittel	<input type="radio"/> schwer	
Pulmonalstenose	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> leicht	<input type="radio"/> mittel	<input type="radio"/> schwer	
Trikuspidalklappe	<input type="radio"/> nativ	<input type="radio"/> operiert			
Trikuspidalinsuffizienz	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> leicht	<input type="radio"/> mittel	<input type="radio"/> schwer	
Gemessener Gradient über Trikuspidalklappe	<input type="text"/> <input type="text"/> mmHg		<input type="checkbox"/> nicht gemessen		
ACHTUNG: Folgende Daten analog „SOP Echokardiographie“ auf zentralen Server (alternativ auf CD/DVD) speichern (siehe WI Echokardiographie), bitte ankreuzen:					
Apikaler 4-Kammerblick	Fokus LV (Schleifen)	<input type="checkbox"/>	Apikaler 5-Kammerblick	2-D Schleifen	<input type="checkbox"/>
	Fokus LA (Schleifen)	<input type="checkbox"/>		LVOT PW-Doppler	<input type="checkbox"/>
	MK Farbdoppler (Schleifen)	<input type="checkbox"/>		LVOT CW-Doppler	<input type="checkbox"/>
	MK PW-Doppler (Einstromprofil)	<input type="checkbox"/>		MK CW-Doppler	<input type="checkbox"/>
	MK PW-Doppler unter Valsalva, wenn E/A ₁ > 1	<input type="checkbox"/>	AK CW-Doppler	<input type="checkbox"/>	
	MK Farbdoppler M-Mode	<input type="checkbox"/>	Apikaler 2-Kammerblick	2-D Schleifen	<input type="checkbox"/>
	MK-Annulus Gewebedoppler medial und lateral	<input type="checkbox"/>		MK Farbdoppler	<input type="checkbox"/>
	Pulmonalvenen PW-Doppler	<input type="checkbox"/>		Fokus LV	<input type="checkbox"/>
	Fokus RV (Schleifen)	<input type="checkbox"/>		Fokus LA	<input type="checkbox"/>
	TK Farbdoppler	<input type="checkbox"/>	Apikaler 3-Kammerblick	2-D	<input type="checkbox"/>
	TK CW-Doppler (Gradient)	<input type="checkbox"/>		MK Farbdoppler	<input type="checkbox"/>
	TK PW-Doppler (Einstromprofil)	<input type="checkbox"/>		AK Farbdoppler	<input type="checkbox"/>
	TK- Annulus lateral M-Mode	<input type="checkbox"/>		LVOT CW-Doppler (wenn im 5-KB nicht mgl.)	<input type="checkbox"/>
	TK- Annulus Gewebedoppler lateral	<input type="checkbox"/>		MK CW-Doppler (wenn im 5-KB nicht mgl.)	<input type="checkbox"/>
Parasternal lange Achse	2-D Schleifen	<input type="checkbox"/>	Parasternal kurze Achse	AK-Level	<input type="checkbox"/>
	MK-Segel M-Mode	<input type="checkbox"/>		MK-Level	<input type="checkbox"/>
	AK-Segel/LA M-Mode	<input type="checkbox"/>		Papilarmuskel-Level	<input type="checkbox"/>
			Apex-Level	<input type="checkbox"/>	

Durchführung der Echokardiographie bei allen klinischen FollowUp Untersuchungen.
(nach 0,2,4,etc Jahren)

7.4 CRF 4: Spiroergometrie und Lungenfunktion

 Spiroergometrie		
K – Projekt 3.4	Pat. ID: _____	Spiro
Anlass: <input type="radio"/> Screening <input type="radio"/> Follow – Up (24 Monate)		Untersuchungsdatum __/__/20__ T T M M J J J J
Spiroergometrie maximale Belastungsstufe __ __ __ Watt maximale Belastungsdauer __ __ __ __ sec Blutdruck (Ruhe) __ __ __ / __ __ __ mmHg (systolisch/diastolisch) Blutdruck (maximal) __ __ __ / __ __ __ mmHg (systolisch/diastolisch) Herzfrequenz (Ruhe) __ __ __ / min Herzfrequenz (maximal) __ __ __ / min RQ (Ruhe) __ , __ __ RQ (maximal) __ , __ __ RQ (maximal post) __ , __ __ V _E (Ruhe) __ __ __ l / min V _E (max) __ __ __ l / min peak VO ₂ __ __ , __ ml / kg / min ATVO ₂ __ __ , __ ml / kg / min anaerobe Schwelle erreicht bei __ __ __ Watt V _E / VCO ₂ slope __ __ , __ Borg-score (0-10) __ __ Abbruchgrund: <input type="checkbox"/> Allgemeine Erschöpfung <input type="checkbox"/> Dyspnoe <input type="checkbox"/> Angina pectoris <input type="checkbox"/> RR-Entgleisung <input type="checkbox"/> Schwindel <input type="checkbox"/> ST-Streckenveränderungen <input type="checkbox"/> Sonstige: _____		
CRF-Inhalt Von/m Prüfer/in __ / __ / 20__ bestätigt am: T T M M J J J J Name (in Druckbuchstaben) Unterschrift Prüfer/in Faxnummer		

7.5 CRF 5: Carotis Intima/Media – Dicke Messung

	Arterielle Untersuchung Intima/Media - Carotis		
	Projekt 3.4: Graz Heart Study	Pat. ID: _____	Spiro
Anlass: <input type="radio"/> Screening <input type="radio"/> Follow – Up (24 Monate)			
Untersuchungsdatum __/__/20__ <small>TT MM JJ JJ</small>			
Rechts Blutdruck: _____/_____ mmHg Links Blutdruck: _____/_____ mmHg (Mittelwert aus 3 Messungen, nach 10 min liegend)			
<u>Intima/Media – Dicke [cm]:</u>			
Rechts: _____		0 Plaque	0 Stenose
Links: _____		0 Plaque	0 Stenose
<u>Bemerkung:</u>			
<u>Procedere:</u>			
CRF-Inhalt vom Prüfer __/__/20__			
bestätigt am: TT MM JJ JJ		Name (in Druckbuchstaben)	Unterschrift Prüfer
			Faxnummer

Durchführung der Intima/Media-Dicke-Messung bei allen klinischen FollowUp Untersuchungen.
(nach 0,2,4,etc Jahren)

7.6 CRF 6: Laborprofil Routine

Laborprofil Routine



Stand 14.5.2012


Medizinische Universität Graz

Folgende Parameter wurden als basale Blutabnahme für alle ProbandInnen, sofern nicht schon Werte vorliegen, vorgeschlagen:

- | | |
|---|--|
| 1) KIMCL:
Aufnahmeprofil plus | - Calcium/Phosphat
- Elektrolyte
- β 2-Mikroglobulin |
| - CHE
- Bili ges
- Fe-Ferritin-Transferrin
- Phosphat
- Magnesium
- NT-proBNP
- TropT hs
- CKMB
- MPO
- Cystatin C
- CDT
- alpha1-Antitrypsin
- Coeruloplasmin
- Lipidelektrophorese und Lp(a)
- hsCRP
- Transglutaminase
- IgE | 7) Endokrinologie-Labor:
- TSH, ft3, ft4
- TPOAK
- Cortisol/ACTH
- 25(OH)VitD/PTH
- Osteocalcin/Crosslaps/P1NP
- Testosteron/freies Testosteron/SHBG
- Insulin/C-Peptid
- HGH/IGF-1
- Prolaktin
- Aldosteron/Renin
- Cortisol/Saliva
- Laktoseintoleranz-Screening |
| 2) BB mit techn. Diff
- HbA1c | 8) Gyn-Hormonlabor
- LH, FSH
- Östradiol
- Androstendion
- DHEAS
- 17(OH)Progesteron
- Progesteron
- AMH |
| 3) kleine Gerinnung
- PZ
- INR
- aPTT
- Fibrinogen | Weitere Probenmaterialien außerhalb dieses Basislabors:
- oGTT mit Insulin, C-Peptid
- Saliva-Röhrchen
- Harn-Röhrchen aus 24h-Harn
- Biobank-Röhrchen |
| 4) Hepatitis-Screening für B und C | |
| 5) Immunpathologisches Serumprofil:
ANA, AMA, SMA | |
| 6) Harn:
- Teststreifen
- Gesamteiweiß
- Albumin
- Osmolalität | |


Laborabnahme bei allen klinischen FollowUp Untersuchungen.
(nach 0,2,4,etc Jahren)


7.7 CRF 7: Pulswellen – Analyse und Geschwindigkeitsmessung


 Pulswelle PWA + PWV		
Projekt 3.4: Graz Heart Study	Pat. ID: _____	Pulswelle
Anlass: <input type="radio"/> Screening <input type="radio"/> Follow – Up (24 Monate)		
PWA:		Untersuchungsdatum <u> </u> / <u> </u> / <u>20</u> <small> T / M M / J J J J</small>
Sp: _____ mmHg Dp: _____ mmHg AP: _____ mmHg Alx: _____ % Alx@HR75: _____ % PP: _____ mmHg		
PWV: PWV: _____ m/s		
Kommentar: 		
CRF-Inhalt vom Prüfarzt/Prüfärztin bestätigt am: <u> </u> / <u> </u> / <u>20</u> <small> T T M M / J J J J</small>		
_____ <small>Name Prüfarzt/ärztin (in Druckbuchstaben)</small>		_____ <small>Unterschrift Prüfarzt/ärztin</small>


Durchführung der Pulswellen-Messung bei allen klinischen FollowUp Untersuchungen.
(nach 0,2,4,etc Jahren)


7.8 CRF 8: Fragebögen (SF36, HADS und IPAQ)


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 vollständig mit jeweils einem 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/> <p>1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben ? Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort an.</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Ausgezeichnet</td> <td style="text-align: center;">Sehr gut</td> <td style="text-align: center;">Gut</td> <td style="text-align: center;">Weniger gut</td> <td style="text-align: center;">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/> <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%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Viel besser</td> <td style="text-align: center;">Etwas besser</td> <td style="text-align: center;">Etwa gleich</td> <td style="text-align: center;">Etwas schlechter</td> <td style="text-align: center;">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"/>																	


	SF 36			LQ-2 LEBENSQ
<p>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.</p>				
	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"/>	
<p>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 ?</p>				
Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	ja	nein
Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	ja	nein
Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	ja	nein
Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	ja	nein
(z. B. ich musste mich besonders anstrengen)				
<p>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) ?</p>				
Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	ja	nein
Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	ja	nein
Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	ja	nein
<p>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?</p>				
Überhaupt nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>


	SF-36				LQ-2	
	LEBENSQ					
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"/>	


	PHQ - D				LQ-3 LEBENSQ
<p>In den nächsten Fragen geht es um Ihr Befinden. Bitte Beantworten Sie jede Frage, so gut Sie können.</p> <p>Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?</p>					
	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag	
Wenig Interesse oder Freude an Ihrer Tätigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Niedergeschlagenheit, Schweremut oder Hoffnungslosigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Müdigkeit oder das Gefühl, keine Energie zu haben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitungslesen oder Fernsehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Waren Ihre Bewegungen oder Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen aufgefallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

	Leben mit Herzinsuffizienz					LQ-4
						LEBENSQ
<p>Die Fragen dieses Bogens sollen darüber Aufschluss geben, wie Ihre Herzinsuffizienz (der Zustand Ihres Herzens) Sie im <u>vergangenen Monat</u> an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert hat. Die unten aufgelisteten Punkte beschreiben verschiedene Arten der Beeinträchtigung. Wenn Sie sicher sind, dass ein Punkt auf Sie nicht zutrifft oder in keinem Zusammenhang mit Ihrer Herzinsuffizienz steht, kreuzen Sie die „0“ (=Nein) an und gehen zur nächsten Frage über. Wenn ein Punkt Sie betrifft, kreuzen Sie die Zahl an, die widerspiegelt, wie stark Sie an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert wurden. Bitte beachten Sie, dass nur nach dem vergangenen Monat gefragt ist !</p> <p>Wurde Ihre gewünschte Lebensweise durch Ihre Herzinsuffizienz im vergangenen Monat eingeschränkt, dadurch dass...</p>						
	Nein	Sehr wenig				Sehr stark
Schwellungen Ihrer Knöchel, Beine, etc. auftraten ?	0	1	2	3	4	5
Sie sich tagsüber hinlegen oder hinsetzen mussten, um auszuruhen?	0	1	2	3	4	5
Sie beim Gehen oder Treppensteigen Schwierigkeiten hatten ?	0	1	2	3	4	5
Sie bei der Haus- oder Gartenarbeit Schwierigkeiten hatten ?	0	1	2	3	4	5
Sie Schwierigkeiten hatten, außer Haus zu gehen ?	0	1	2	3	4	5
Sie nachts Schwierigkeiten beim Schlafen hatten ?	0	1	2	3	4	5
Sie Schwierigkeiten hatten, mit Familie und Freunden Kontakte und gemeinsame Unternehmungen zu pflegen ?	0	1	2	3	4	5
Sie Schwierigkeiten hatten, Ihren Lebensunterhalt zu verdienen ?	0	1	2	3	4	5
Sie bei Freizeit, Sport und Hobby Schwierigkeiten hatten ?	0	1	2	3	4	5
Sie in Ihrer Sexualität beeinträchtigt waren	0	1	2	3	4	5
Sie weniger Appetit auf Speisen hatten, die Sie gern essen ?	0	1	2	3	4	5
Sie unter Atemnot litten ?	0	1	2	3	4	5
Sie müde, erschöpft und ohne Energie waren ?	0	1	2	3	4	5
Sie ins Krankenhaus gehen mussten ?	0	1	2	3	4	5
Sie für Ihre medizinische Versorgung Geld bezahlen mussten ?	0	1	2	3	4	5
Sie unter unerwünschten Nebenwirkungen Ihrer Medikamente litten ?	0	1	2	3	4	5
Sie sich als Belastung für Ihre Familie empfanden ?	0	1	2	3	4	5
Sie das Gefühl hatten, die Kontrolle über Ihr Leben verloren zu haben ?	0	1	2	3	4	5
Sie Ihnen Sorgen bereitete ?	0	1	2	3	4	5
Sie Schwierigkeiten hatten, sich an etwas zu erinnern ?	0	1	2	3	4	5
Sie sich depressiv fühlten ?	0	1	2	3	4	5
Schwellungen Ihrer Knöchel, Beine, etc. auftraten ?	0	1	2	3	4	5

	HADS		LQ-5 LEBENSQ
<p>Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen so, wie es für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint!</p>			
<p>1. Ich fühle mich angespannt oder überreizt</p> <p><input type="radio"/> meist <input type="radio"/> oft <input type="radio"/> von Zeit zu Zeit / gelegentlich <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>			
<p>2. Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</p> <p><input type="radio"/> ganz genau so <input type="radio"/> nicht ganz so sehr <input type="radio"/> nur noch wenig <input type="radio"/> kaum oder gar nicht</p>			
<p>3. Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte</p> <p><input type="radio"/> ja, sehr stark <input type="radio"/> ja, aber nicht allzu stark <input type="radio"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>			
<p>4. Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</p> <p><input type="radio"/> ja, so viel wie immer <input type="radio"/> nicht mehr ganz so viel <input type="radio"/> inzwischen viel weniger <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>			
<p>5. Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</p> <p><input type="radio"/> einen Großteil der Zeit <input type="radio"/> verhältnismäßig oft <input type="radio"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft <input type="radio"/> nur gelegentlich / nie</p>			
<p>6. Ich fühle mich glücklich</p> <p><input type="radio"/> überhaupt nicht <input type="radio"/> selten <input type="radio"/> manchmal <input type="radio"/> meistens</p>			
<p>7. Ich kann behaglich dazusitzen und mich entspannen</p> <p><input type="radio"/> ja, natürlich <input type="radio"/> gewöhnlich schon <input type="radio"/> nicht oft <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>			
<p>8. Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</p> <p><input type="radio"/> fast immer <input type="radio"/> sehr oft <input type="radio"/> manchmal <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>			
<p>9. Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend</p> <p><input type="radio"/> überhaupt nicht <input type="radio"/> gelegentlich <input type="radio"/> ziemlich oft <input type="radio"/> sehr oft</p>			
<p>10. Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</p> <p><input type="radio"/> ja, stimmt genau <input type="radio"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte <input type="radio"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum <input type="radio"/> ich kümmere mich soviel darum wie immer</p>			
<p>11. Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein</p> <p><input type="radio"/> ja, tatsächlich sehr <input type="radio"/> ziemlich <input type="radio"/> nicht sehr <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>			
<p>12. Ich blicke mit Freude in die Zukunft</p> <p><input type="radio"/> ja, sehr <input type="radio"/> eher weniger als früher <input type="radio"/> viel weniger als früher <input type="radio"/> kaum bis gar nicht</p>			
<p>13. Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</p> <p><input type="radio"/> ja, tatsächlich sehr oft <input type="radio"/> ziemlich oft <input type="radio"/> nicht sehr oft <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>			
<p>14. Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen</p> <p><input type="radio"/> oft <input type="radio"/> manchmal <input type="radio"/> eher selten <input type="radio"/> sehr selten</p>			

	GSW/ ESSI/ KöBet				LQ-6	
					LEBENSQ	
Bitte geben Sie an, inwieweit folgende Einschätzungen auf Sie zutreffen.						
		<i>trifft gar nicht zu</i>	<i>trifft kaum zu</i>	<i>trifft eher zu</i>	<i>trifft voll und ganz zu</i>	
1.	Die Lösung schwieriger Probleme gelingt mir immer, wenn ich mich darum bemühe.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2.	Es bereitet mir keine Schwierigkeiten, meine Absichten und Ziele zu verwirklichen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3.	Auch bei überraschenden Ereignissen glaube ich, dass ich gut damit zurechtkommen werde.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4.	Was auch immer passiert, ich werde schon klarkommen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
5.	Wenn ich mit einer neuen Sache konfrontiert werde, weiß ich, wie ich damit umgehe.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
6.	Wenn ich mit einem Problem konfrontiert werde, habe ich meist mehrere Ideen, wie ich damit fertig werde.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Der folgende Fragebogenteil beschäftigt sich mit Ihrem sozialen Umfeld. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage die Antwort an, die Ihre derzeitige Situation am besten beschreibt.						
		<i>nie</i>	<i>selten</i>	<i>manchmal</i>	<i>meistens</i>	<i>immer</i>
1.	Ist jemand für Sie erreichbar, auf den Sie sich verlassen können, dass er Ihnen mit Gewissheit zuhört, wenn Sie sich aussprechen möchten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	Ist jemand für Sie erreichbar, der Ihnen bei Problemen mit guten Ratschlägen beisteht?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.	Ist jemand für Sie erreichbar, der Ihnen Liebe und Zuneigung zeigt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.	Können Sie sich darauf verlassen, dass jemand Sie gefühlsmäßig unterstützt (z.B. Probleme besprechen oder Hilfestellung bei schwierigen Entscheidungen geben)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5.	Haben Sie soviel Kontakt wie Sie wünschen mit einer Ihnen nahestehenden Person, die Ihr Vertrauen besitzt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mit den nächsten Fragen möchten wir den Umfang ihrer körperlichen Betätigung erfassen. Wie viele Stunden <u>in der Woche</u> verbringen sie üblicherweise mit						
Mäßig beanspruchenden Betätigungen (z.B. spazieren gehen, Fahrrad fahren, einkaufen gehen, putzen)						_____ Stunden
Stärker beanspruchenden Betätigungen (z.B. jogging, walking, schwimmen, moderates Fitnesstraining, Wasserkisten tragen, Gartenarbeit)						_____ Stunden
Stark beanspruchenden Betätigungen (z.B. Ausdauer/ Zirkeltraining, Aerobic, Leistungsorientiertes Fitnesstraining, Holz hacken, schwere körperliche Arbeit)						_____ Stunden

		Maastricht-Fragebogen		LQ-7
				LEBENSQ
<p>Dieser Teil des Fragebogens erfasst, wie Sie sich in letzter Zeit fühlen. Dabei gibt es keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Bitte kreuzen Sie die für Sie zutreffenden Antworten an. Falls Sie sich bei einer Frage nicht sicher oder unentschieden sind, kreuzen Sie bitte das „?“ an.</p>				
		ja	?	nein
1.	Fühlen Sie sich oft müde?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	Haben Sie häufig Schwierigkeiten mit dem Einschlafen ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.	Wachen Sie nachts wiederholt auf ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.	Fühlen Sie sich insgesamt schwach ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5.	Haben Sie das Gefühl, dass Sie in der letzten Zeit wenig schaffen ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.	Haben Sie das Gefühl, dass Sie mit den alltäglichen Problemen nicht mehr so gut fertig werden ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7.	Glauben Sie, in eine Sackgasse geraten zu sein ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8.	Fühlen Sie sich in letzter Zeit lustloser als früher ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9.	Sex macht mir genauso viel Spaß wie sonst !	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10.	Haben Sie in letzter Zeit ein Gefühl der Hoffnungslosigkeit verspürt ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11.	Brauchen Sie inzwischen mehr Zeit dazu, ein schwieriges Problem in den Griff zu bekommen als vor einem Jahr ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12.	Bringen Kleinigkeiten Sie jetzt schneller aus der Fassung als früher?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13.	Möchten Sie manchmal einfach aufgeben ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14.	Ich fühle mich gut !	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15.	Haben Sie manchmal das Gefühl, dass Ihr Körper wie ein Akku ist, dessen Energie zur Neige geht ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.	Wünschen Sie sich manchmal, tot zu sein ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17.	Haben Sie gegenwärtig das Gefühl, Ihren Anforderungen einfach nicht mehr gewachsen zu sein ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18.	Fühlen Sie sich niedergeschlagen ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19.	Ist Ihnen manchmal zum Weinen zumute ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20.	Wachen Sie manchmal erschöpft und müde auf ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21.	Haben Sie zunehmend Schwierigkeiten, sich für längere Zeit auf eine bestimmte Sache zu konzentrieren ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22.	Haben Sie in letzter Zeit ungewohnte körperliche Empfindungen ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23.	Haben Sie einen Widerwillen gegen übliche Arbeiten entwickelt ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24.	Ich rege mich in letzter Zeit leicht auf.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Zusatzangaben zur Person	LQ-8 LEBENSQ
1. Wann sind Sie geboren?		
Monat : ___ ; Jahr: 19___		
2. Welches Geschlecht haben Sie?		
<input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich		
3. Welcher Familienstand trifft auf Sie zu?		
<input type="radio"/> verheiratet, mit Ehepartner(in) zusammen lebend		
<input type="radio"/> verheiratet, von Ehepartner(in) getrennt lebend		
<input type="radio"/> ledig		
<input type="radio"/> geschieden		
<input type="radio"/> verwitwet		
falls hier angekreuzt: Leben Sie mit einem Partner / einer Partnerin zusammen?		
<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
4. Welchen höchsten allgemeinbildenden Schulabschluss haben Sie?		
(Bitte <u>nur den höchsten</u> Abschluss ankreuzen.)		
<input type="radio"/> ohne Schulabschluss <input type="radio"/> Fachhochschulreife		
<input type="radio"/> Hauptschule / Volksschule <input type="radio"/> Hochschulreife / Abitur (Gymnasium oder EOS)		
<input type="radio"/> Realschule (Mittlere Reife) <input type="radio"/> anderer Schulabschluss: _____		
<input type="radio"/> Polytechnische Oberschule		
(vor 1965: Abschluss nach 8.Klasse, ab 1965: Abschluss mit 10. Klasse)		
5. Welchen beruflichen Ausbildungsabschluss haben Sie?		
(Bitte <u>alle zutreffenden</u> Abschlüsse ankreuzen.)		
<input type="checkbox"/> keine und nicht in beruflicher Ausbildung <input type="checkbox"/> Fach-/Meister-/Technikerschule/Berufs- Fachakademie		
<input type="checkbox"/> noch in beruflicher Ausbildung <input type="checkbox"/> Fachhochschule		
<input type="checkbox"/> beruflich-betriebliche Ausbildung (Lehre) <input type="checkbox"/> Hochschule		
<input type="checkbox"/> beruflich-schulische Ausbildung (Berufsfach-/Handelsschule) <input type="checkbox"/> anderer Berufabschluss: _____		
6. Sind Sie zur Zeit erwerbstätig? Was auf dieser Liste trifft auf Sie zu?		
<input type="radio"/> Vollzeit ≥ 35 h / Woche		
<input type="radio"/> Teilzeit 15...<35 h / Woche		
<input type="radio"/> Teilzeit (auch stundenweise) <15 h / Woche		
<input type="radio"/> nicht erwerbstätig		
Bitte überprüfen Sie noch einmal, ob Sie alle Fragen beantwortet haben!		
Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!		



IPAQ – International Physical Activity Questionnaire

Seite 1 von 4

Projekt 3.4: Graz Heart Study	Pat. ID: _____	I-1
Anlass: <input type="radio"/> Screening <input type="radio"/> Follow – Up (24 Monate)		
		Untersuchungsdatum __/__/20__ T T M M J J J J
<p>Wir sind daran interessiert herauszufinden welche Arten von körperlichen Aktivitäten Menschen in ihrem alltäglichen Leben vollziehen. Die Befragung bezieht sich auf die Zeit, die Sie während der letzten 7 Tage in körperlicher Aktivität verbracht haben. Bitte beantworten Sie alle Fragen (auch wenn Sie sich selbst nicht als aktive Person ansehen). Bitte berücksichtigen Sie die Aktivitäten im Rahmen Ihrer Arbeit, in Haus und Garten, um von einem Ort zum anderen zu kommen und in Ihrer Freizeit für Erholung, Leibesübungen und Sport.</p>		
<p>Denken Sie an all Ihre anstrengenden und moderaten Aktivitäten in den vergangenen 7 Tagen. Anstrengende Aktivitäten bezeichnen Aktivitäten, die starke körperliche Anstrengungen erfordern und bei denen Sie deutlich stärker atmen als normal. Moderate Aktivitäten bezeichnen Aktivitäten mit moderater körperlicher Anstrengung, bei denen Sie ein wenig stärker atmen als normal.</p>		
<p>TEIL 1: KÖRPERLICHE AKTIVITÄT AM ARBEITSPLATZ</p>		
<p>Im ersten Abschnitt geht es um Ihre Arbeit. Das beinhaltet bezahlte Arbeit, Landwirtschaft, freiwillige Tätigkeiten, Seminare und alle anderen unbezahlten Tätigkeiten, die Sie außerhalb von zuhause verrichtet haben. Geben Sie hier keine unbezahlten Tätigkeiten an, die Sie zuhause verrichtet haben wie Arbeiten in Haus und Garten, anfallende Instandhaltungsarbeiten und Sorgen für die Familie. Dies wird in Abschnitt 3 befragt.</p>		
<p>1. Haben Sie momentan einen Job oder verrichten Sie irgendwelche unbezahlte Arbeiten außerhalb von zuhause? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein → <i>Springen Sie weiter zu Teil 2: BEFÖRDERUNG</i></p>		
<p>Die folgenden Fragen sind über die körperliche Aktivität in den vergangenen 7 Tagen im Rahmen Ihrer bezahlten und unbezahlten Arbeit. Dies beinhaltet keine Wegstrecken zur oder von der Arbeit.</p>		
<p>2. An wie vielen der vergangenen 7 Tage haben Sie anstrengende körperliche Aktivitäten wie schweres Heben, Graben, schwere Bauarbeit oder Stiegensteigen im Rahmen Ihrer Arbeit verrichtet? Denken Sie dabei nur an körperliche Aktivitäten, die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. _____ Tage pro Woche <input type="checkbox"/> keine anstrengenden körperlichen Aktivitäten im Rahmen der Arbeit → <i>Springen Sie weiter zu Frage 4</i></p>		
<p>3. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit anstrengender körperlicher Aktivität im Rahmen ihrer Arbeit verbracht? _____ Stunden pro Tag _____ Minuten pro Tag</p>		
<p>4. Denken Sie erneut nur an die körperlichen Aktivitäten, die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der vergangenen 7 Tage haben Sie moderate körperliche Aktivitäten wie Tragen leichter Lasten im Rahmen Ihrer Arbeit verrichtet? Fußwegstrecken bitte nicht mit einbeziehen. _____ Tage pro Woche <input type="checkbox"/> keine moderaten körperlichen Aktivitäten im Rahmen der Arbeit → <i>Springen Sie weiter zu Frage 6</i></p>		



IPAQ – International Physical Activity Questionnaire

Seite 2 von 4

K – Projekt 3.4

Pat. ID: _____

I-2

5. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit moderater körperlicher Aktivität im Rahmen Ihrer Arbeit verbracht?
 _____ Stunden pro Tag _____ Minuten pro Tag
6. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie **Fußwegstrecken** von mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung im Rahmen Ihrer Arbeit zurückgelegt? Bitte keine Wegstrecken zur oder von der Arbeit mit einbeziehen.
 _____ Tage pro Woche
 keine Fußwegstrecken im Rahmen der Arbeit → *Springen Sie weiter zu Teil 2: BEFÖRDERUNG*
7. Wie viel Zeit haben Sie an einem dieser Tage für gewöhnlich mit **Wegstrecken** im Rahmen Ihrer Arbeit verbracht?
 _____ Stunden pro Tag _____ Minuten pro Tag

Teil 2: KÖRPERLICHE AKTIVITÄT ZUR BEFÖRDERUNG

In diesen Fragen geht es um die Fortbewegungen von einem Ort zum anderen wie die Wege zu Arbeit, Geschäften, Kino, usw.

8. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** sind Sie mit einem **motorisierten Verkehrsmittel** wie Zug, Bus, Auto oder Straßenbahn **gefahren**?
 _____ Tage pro Woche
 keine Fahrten in motorisierten Verkehrsmitteln → *Springen Sie weiter zu Frage 10*
9. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **Fahrten** in Zug, Bus, Auto, Straßenbahn oder irgendeinem motorisierten Verkehrsmittel verbracht?
 _____ Stunden pro Tag _____ Minuten pro Tag

Denken Sie jetzt nur an das **Fahrradfahren** und **Zufußgehen** für Wege, die Sie zur und von der Arbeit, für Botenwege, sowie für Wegstrecken von einem Ort zum anderen zurückgelegt haben.

10. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** sind Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung **fahrradgefahren**, um von einem Ort zum anderen zu gelangen?
 _____ Tage pro Woche
 kein Fahrradfahren von einem Ort zum anderen → *Springen Sie weiter zu Frage 12*
11. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage für das **Fahrradfahren** von einem Ort zum anderen verwendet?
 _____ Stunden pro Tag _____ Minuten pro Tag
12. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** sind Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung **zu Fuß gegangen**, um von einem Ort zum anderen zu gelangen?
 _____ Tage pro Woche
 kein zu Fußgehen von einem Ort zum anderen → *Springen Sie weiter zu Teil 3: HAUSARBEIT, HAUSINSTANDHALTUNG UND SORGEN FÜR DIE FAMILIE*

K – Projekt 3.4

Pat. ID: _____

I-3

13. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage für das **Zufußgehen** von einem Ort zum anderen verwendet?

_____ Stunden pro Tag _____ Minuten pro Tag

Teil 3: HAUSARBEIT, HAUSINSTANDHALTUNG UND SORGEN FÜR DIE FAMILIE

In diesem Abschnitt geht es um körperliche Aktivitäten, die Sie in den **vergangenen 7 Tagen** in und um Ihr Haus verrichtet haben wie Hausarbeit, Arbeiten in Hof und Garten, Instandhaltungsarbeiten und Sorgen für die Familie.

14. Denken Sie nur an die körperlichen Aktivitäten, die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie anstrengende körperliche Aktivitäten wie Tragen schwerer Lasten, Holzhaken, Schneeschaufeln oder Graben **im Hof oder im Garten** verrichtet?

_____ Tage pro Woche

 keine anstrengenden körperlichen Aktivitäten im Hof oder im Garten → *Springen Sie weiter zu Frage 16*

15. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **anstrengender** Aktivität in Garten und Hof verbracht?

_____ Stunden pro Tag _____ Minuten pro Tag

16. Denken Sie erneut nur an die körperlichen Aktivitäten, die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie moderate Aktivitäten wie Tragen leichter Lasten, Fegen, Fensterputzen und Rechen **im Hof oder im Garten** verrichtet?

_____ Tage pro Woche

 keine moderate Aktivität im Garten oder im Hof → *Springen Sie weiter zu Frage 18*

17. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **moderater** körperlicher Aktivität im Garten oder im Hof verbracht?

_____ Stunden pro Tag _____ Minuten pro Tag

18. Denken Sie erneut nur an die körperlichen Aktivitäten, die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie moderate Aktivitäten wie Tragen leichter Lasten, Fensterputzen, Bodenaufwaschen und Fegen **zu Hause** verrichtet?

_____ Tage pro Woche

 keine moderaten Aktivitäten zu Hause → *Springen Sie weiter zu Teil 4: KÖRPERLICHE AKTIVITÄT IN ERHOLUNG, SPORT UND FREIZEIT*

19. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **moderaten** körperlichen Aktivitäten zu Hause verbracht?

_____ Stunden pro Tag _____ Minuten pro Tag


IPAQ – International Physical Activity Questionnaire

Seite 4 von 4

K – Projekt 3.4

Pat. ID: _____

I-4

Teil 4: KÖRPERLICHE AKTIVITÄTEN IN ERHOLUNG; SPORT UND FREIZEIT

In diesem Abschnitt geht es um körperliche Aktivitäten, die Sie in den **vergangenen 7 Tagen** ausschließlich in Erholung, Sport, Leibesübungen und Freizeit verrichtet haben. Bitte keine Aktivitäten mit einbeziehen, die Sie bereits angegeben haben.

20. Ohne die Fußwege, die Sie bereits genannt haben: an wie vielen der **vergangenen 7 Tage** sind Sie in Ihrer **Freizeit** für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung **zu Fuß** gegangen?

_____ Tage pro Woche

 kein zu Fuß gehen in der Freizeit → *Springen Sie weiter zu Frage 22*

21. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **Zufußgehen** in Ihrer Freizeit verbracht?

_____ Stunden pro Tag _____ Minuten pro Tag

22. Denken Sie nur an die körperlichen Aktivitäten, die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie **anstrengende** körperliche Aktivitäten wie Aerobic, Laufen, schnelles Fahrradfahren oder schnelles Schwimmen in Ihrer **Freizeit** verrichtet?

_____ Tage pro Woche

 keine anstrengenden Aktivitäten in der Freizeit → *Springen Sie weiter zu Frage 24*

23. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **anstrengender** körperlicher Aktivität in Ihrer Freizeit verbracht?

_____ Stunden pro Tag _____ Minuten pro Tag

24. Denken Sie erneut nur an die körperlichen Aktivitäten, die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie **moderate** körperliche Aktivitäten wie Fahrradfahren bei gewöhnlicher Geschwindigkeit, Schwimmen bei gewöhnlicher Geschwindigkeit und Doppel-Tennis in Ihrer **Freizeit** verrichtet?

_____ Tage pro Woche

 keine moderaten Aktivitäten in der Freizeit → *Springen Sie weiter zu Teil 5: IM SITZEN VERBRACHTE ZEIT*

25. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **moderater** körperlicher Aktivität in Ihrer Freizeit verbracht?

_____ Stunden pro Tag _____ Minuten pro Tag

Teil 5: IM SITZEN VERBRACHTE ZEIT

Bei den letzten Fragen geht es um die Zeit, die Sie bei der Arbeit, zuhause, bei Seminaren und in der Freizeit im Sitzen verbracht haben. Dies kann Zeit beinhalten wie Sitzen am Schreibtisch, Besuchen von Freunden und vor dem Fernseher sitzen oder liegen. Keine Zeit für Sitzen in einem motorisierten Verkehrsmittel mit einbeziehen.


26. Wie viel Zeit haben Sie in den **vergangenen 7 Tagen** mit **Sitzen an Wochentagen** verbracht?

_____ Stunden pro Tag _____ Minuten pro Tag

27. Wie viel Zeit haben Sie an den **vergangenen 7 Tagen** mit **Sitzen an Wochenendtagen** verbracht?

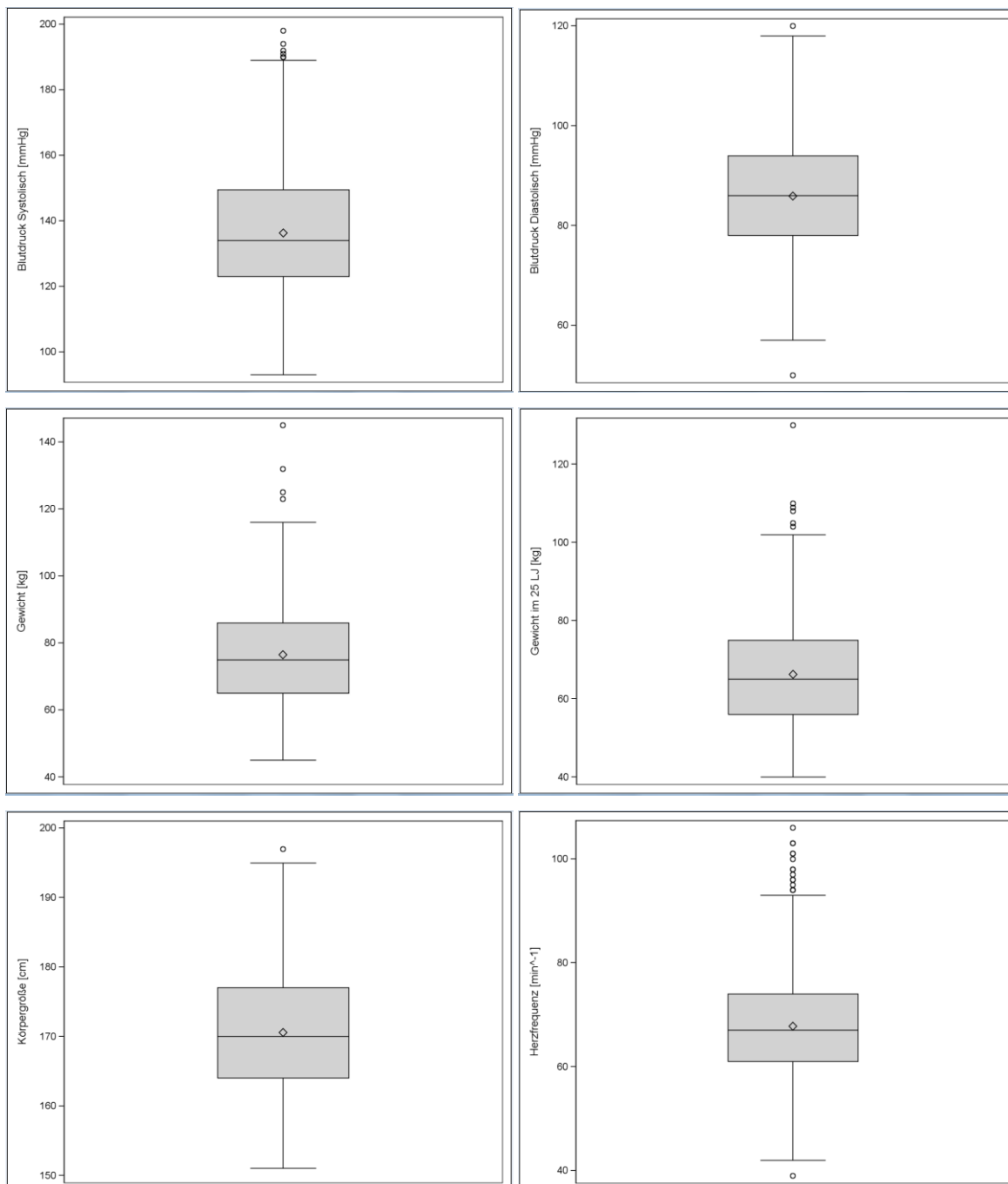
_____ Stunden pro Tag _____ Minuten pro Tag

Das ist das Ende der Befragung, danke für Ihre Teilnahme.

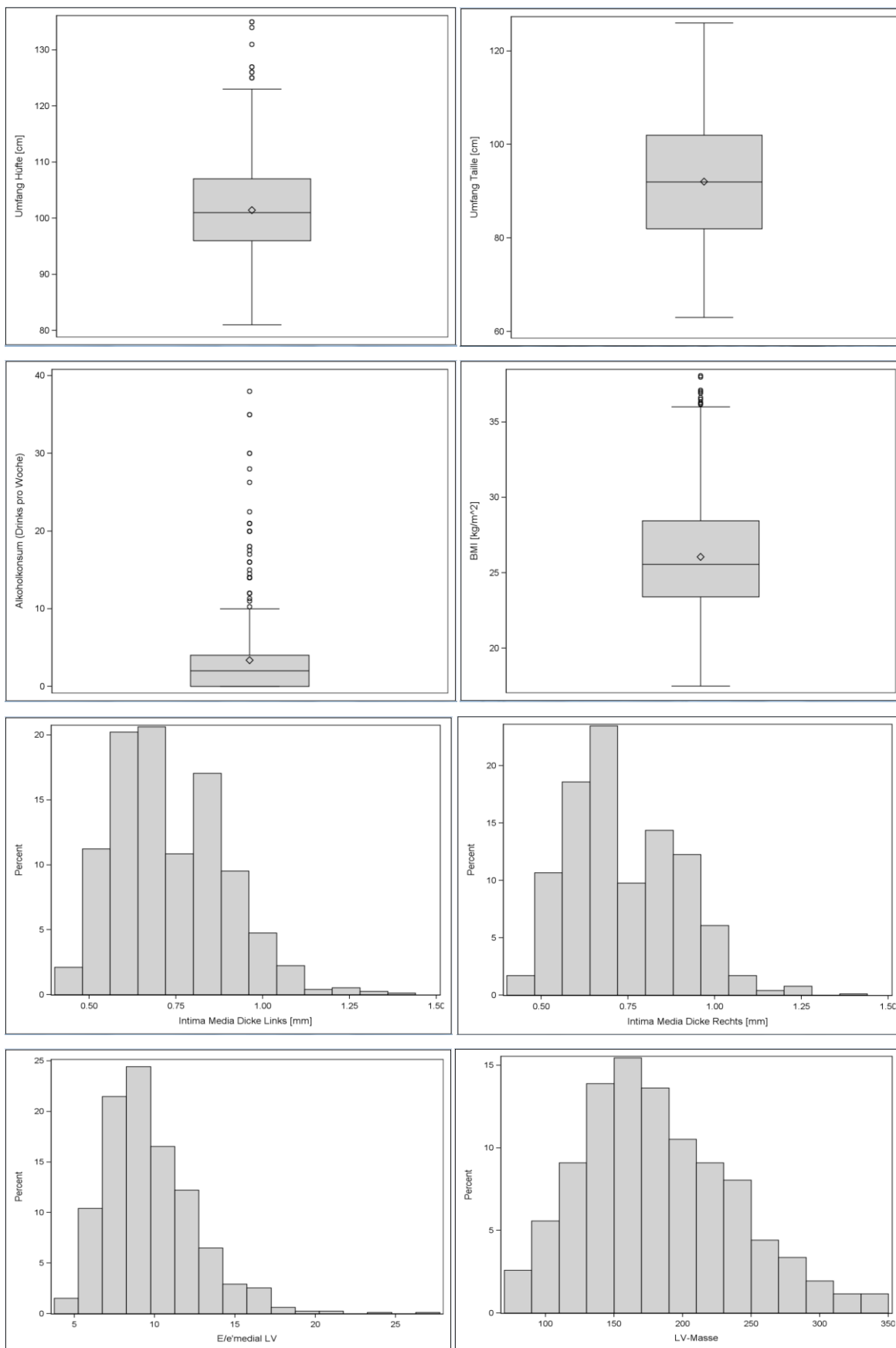
 Global Self Assessment						
K – Projekt 3.4	Pat. ID: _____	GSA				
Anlass: <input type="radio"/> Screening <input type="radio"/> Follow – Up (24 Monate)		Datum __/__/20__ T T M M J J J J				
Hinweis für den Prüfer: Bitte händigen Sie der Studienteilnehmerin / dem Studienteilnehmer diese Seite während der Untersuchung (Anamnese oder körperliche Untersuchung) aus und bitten Sie, die Frage zu ihrem / seinem derzeitigen gesundheitlichen Zustand in Ihrem Beisein zu beantworten.						
Gesundheitliches Wohlbefinden Sehr geehrte Studienteilnehmerin / sehr geehrter Studienteilnehmer, Denken Sie bitte bei der Beantwortung der folgenden Frage daran, wie Sie sich heute und im Verlauf der letzten Woche gefühlt haben. Wie fühlen Sie sich derzeit gesundheitlich?						
sehr gut	gut	eher gut	mittelmäßig	eher schlecht	schlecht	sehr schlecht
😊😊😊	😊😊	😊	😐	😞	😞😞	😞😞😞
Vielen Dank!						

Selbstständige Beantwortung aller Fragebögen durch die Teilnehmer bei allen klinischen FollowUp Untersuchungen.
(nach 0,2,4,etc Jahren)

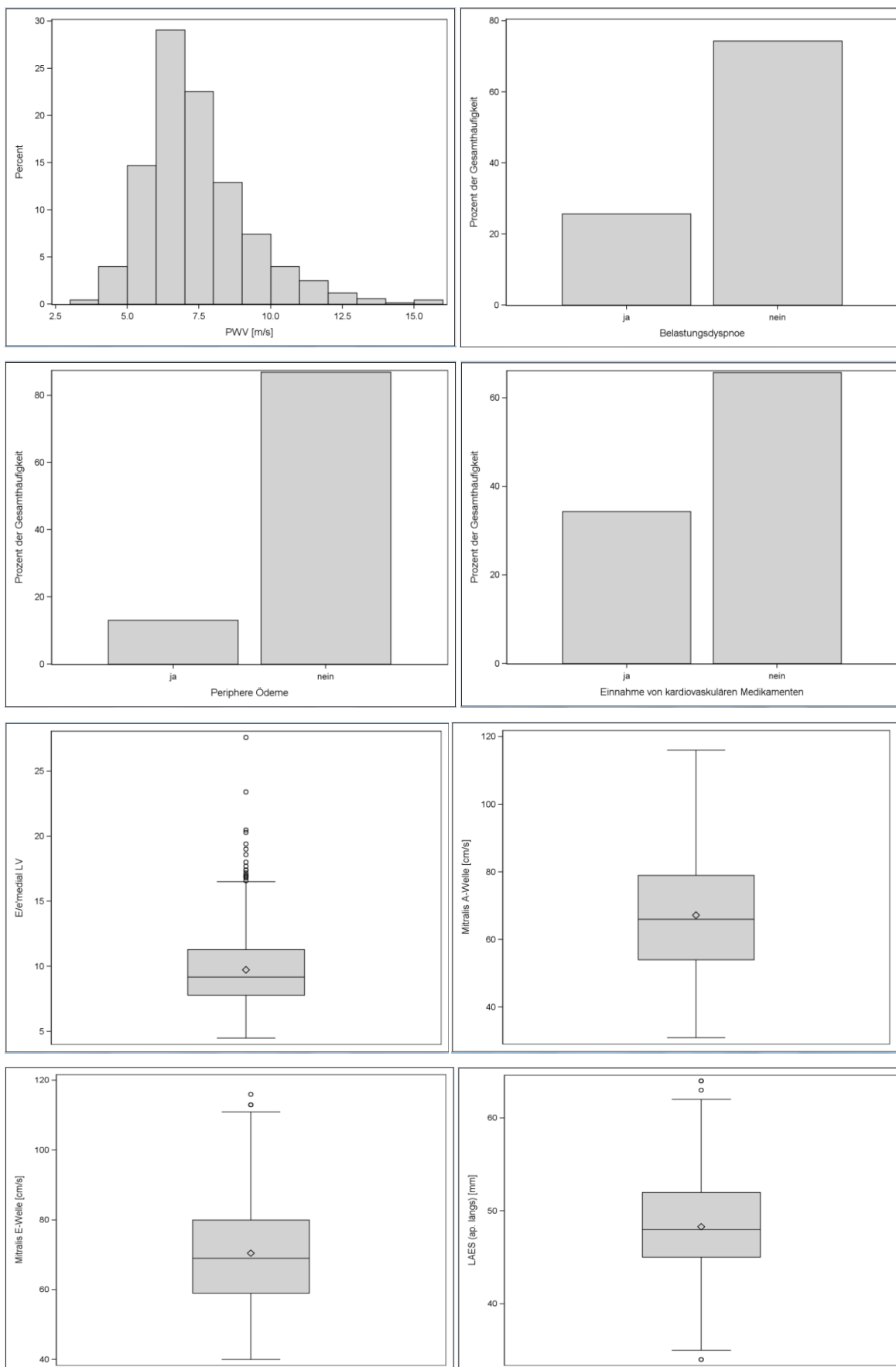
7.9 Verteilungen bei den Auswertungen des Basisdatensatzes



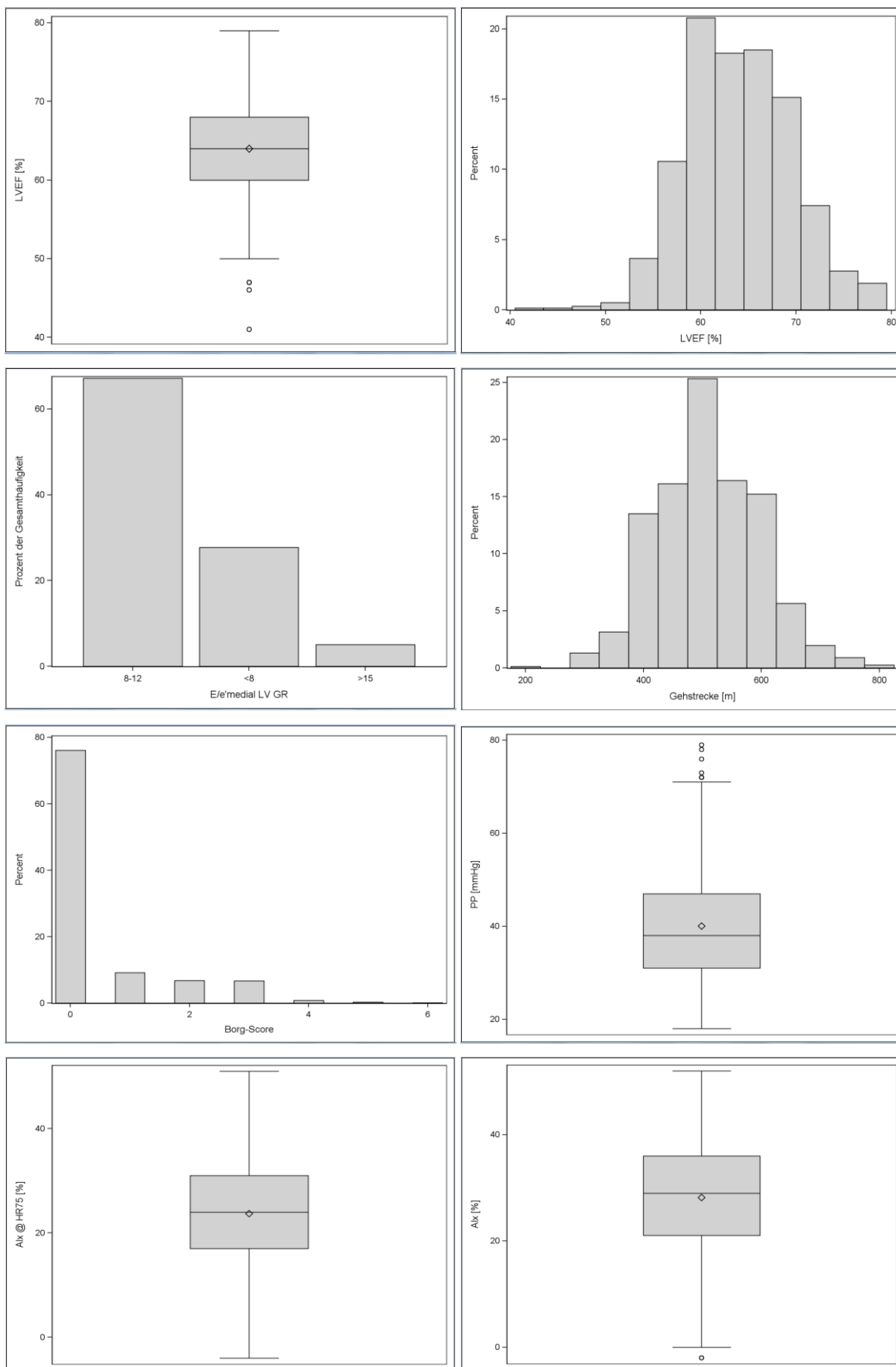
Verteilung Blutdruck Körpergröße, Gewicht und Herzfrequenz bei Screening



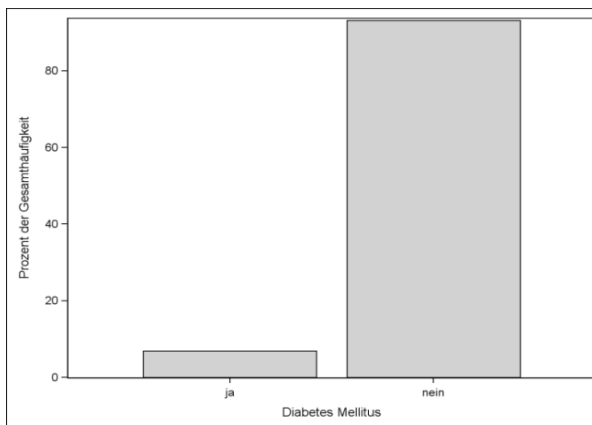
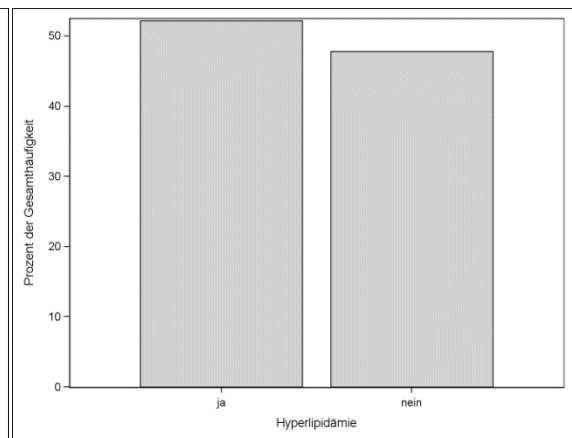
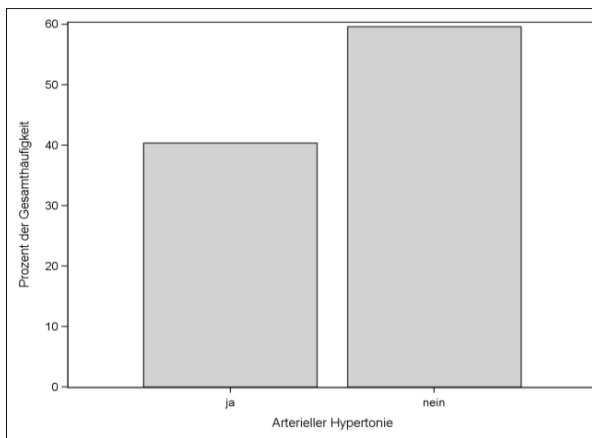
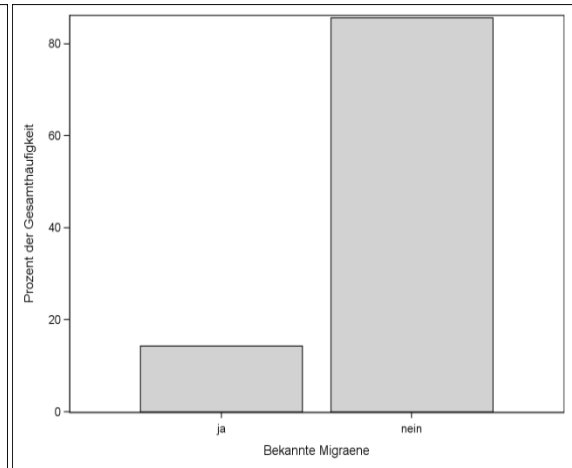
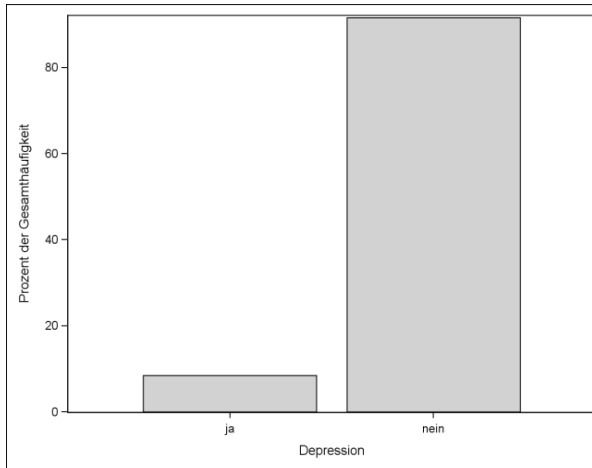
Verteilung Umfang Hüfte/Taille, BMI, Alkoholkonsum, Intima/Media-Dicke an den Carotiden, E/e' medial und LV-Masse bei Screening



Verteilung PWV, Herzinsuffizienzsymptome, Parameter der diastolischen Ventrikelfunktion bei Screening



Verteilung LVEF, Gehstrecke, Borg-Score, Pulswellenparameter bei Screening



Begleiterkrankungen bei Screening

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Recruitment Strategies	20
Abbildung 2: Ablauf der Graz Heart Study	20
Abbildung 3: Das klinische Studienzentrum (CRC)	24
Abbildung 4: Ablauf der klinischen Visite der Graz Heart Study	25
Abbildung 5: NYHA-Klassifikation	26
Abbildung 6: CCS-Klassifikation	27
Abbildung 7: Bestimmung der Diastolischen Funktion	29
Abbildung 8: Beurteilung des Grades der Diastolischen Funktion	29
Abbildung 9: Pulswellenmessung mit SphygmoCor	32
Abbildung 10: Messung der Intima/Media-Dicke	34
Abbildung 11: Ablauf der Verarbeitung der Blutproben	35
Abbildung 12: BioBank, MedUniGraz	36
Abbildung 13: BioBank	36
Abbildung 14: Geschlechterverteilung in der GHS	38
Abbildung 15: Verteilung des Körpergewichtes in der Kohorte	38
Abbildung 16: Verteilung von Alter, Herzfrequenz, Blutdruck zur SCR Visite	39
Abbildung 17: Festlegung des körperlichen/psychischen Befindens	39
Abbildung 18: Verteilung des körperlichen und psychischen Befindens	41
Abbildung 19: Verteilung der Hyperlipidämie und des Rauchverhaltens	43
Abbildung 20: Verteilung der DM-Therapie	43
Abbildung 21: Verteilung der arteriellen Hypertonie und des Alkoholkonsums	43
Abbildung 22: Risikoberechnung nach Framingham und PROCAM	44
Abbildung 23: Verteilung der Herzinsuffizienz-Symptome in der Kohorte	45
Abbildung 24: CCS- und NYHA-Stadium bei der Screening-Visite	47
Abbildung 25: Dauermedikation zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung	48
Abbildung 26: Verteilung der nicht-kardiovaskulären Begleiterkrankungen bei SCR	52
Abbildung 27: Häufigkeit der AP – Symptomatik pro Monat bei SCR	54
Abbildung 28: Gehstrecke und Borg-Score im 6 Minuten Gehstest	55
Abbildung 29: Modifizierte Borg-Scala zur Ermittlung der subjektiven Atemnot	56
Abbildung 30: BMI-Graduierung	56
Abbildung 31: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI	57
Abbildung 32: Messung der LVEF	59

Abbildung 33: Graduierung der Diastolischen Dysfunktion	61
Abbildung 34: Schallqualität und Gradient über der Tricuspidalklappe	61
Abbildung 35: Echokardiographische Evaluierung des Klappenapparates	63
Abbildung 36: Pathologische Parameter der Echokardiographie	64
Abbildung 37: Verteilung der PWV	66
Abbildung 38: Korrelation Alx und Intima/Media-Dicke rechts	67
Abbildung 39: Korrelation Alx und Intima/Media-Dicke links	67
Abbildung 40: Korrelation Alx und Größe des linken Atriums	68
Abbildung 41: Korrelation Alx und diastolischer Blutdruck	68
Abbildung 42: Korrelation Alx und systolischer Blutdruck	69
Abbildung 43: Korrelation PP und diastolische Ventrikelfunktion	69
Abbildung 44: Korrelation PP und LAES	70
Abbildung 45: Korrelation PP und LV-Masse	70
Abbildung 46: Partielles Residuen - Streudiagramm LV – Masse und PWV	71
Abbildung 47: Partielles Residuen - Streudiagramm E/e' medial und PWV	72
Abbildung 48: Partielles Residuen - Streudiagramm LA und PWV	73
Abbildung 49: Partielles Residuen - Streudiagramm PW _{ed} und PWV	73
Abbildung 50: Partielles Residuen - Streudiagramm PW _{es} und PWV	74
Abbildung 51: Partielles Residuen - Streudiagramm BMI und PWV	74

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Soziodemographische Daten, SCR–Untersuchung der Kohorte	37
Tabelle 2: Auswertung körperliches/psychisches Befinden bei SCR	40
Tabelle 3: Verteilung der klassischen Risikofaktoren in der GHS	42
Tabelle 4: Risiko-Scores in der GHS	44
Tabelle 5: Verteilung der Herzinsuffizienz–Symptome in der GHS	46
Tabelle 6: CCS- und NYHA-Stadium bei SCR in der GHS	47
Tabelle 7: Durchgeführte Koronarangiographien	47
Tabelle 8: Dauermedikation bei der SCR-Untersuchung	48
Tabelle 9: Verteilung der Dauermedikation	50
Tabelle 10: Nicht kardiovaskuläre Begleiterkrankungen	51
Tabelle 11: Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen	53
Tabelle 12: 6 Minuten Gehstest	55
Tabelle 13: Verteilung der BMI-Werte bei der SCR-Untersuchung	57
Tabelle 14: Echo-Daten aus Screening-Untersuchung	58
Tabelle 15: Graduierung der diastolischen Ventrikelfunktion	59
Tabelle 16: Messparameter der diastolischen Ventrikelfunktion	60
Tabelle 17: Echokardiographische Evaluierung des Klappenapparates	62
Tabelle 18: Pathologische Parameter der Echokardiographie	64
Tabelle 19: Einteilung der PWV–Geschwindigkeiten	65
Tabelle 20: Quantifizierung der PWV bei SCR in der GHS	65
Tabelle 21: Messung von Augmentationsindex, PP und PWV	66

10 Literaturverzeichnis

1. Lopez, A.D., et al., *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. Lancet, 2006. **367**(9524): p. 1747-57.
2. Perk, J., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. Int J Behav Med, 2012. **19**(4): p. 403-88.
3. Lam, D.W. and D. LeRoith, *The worldwide diabetes epidemic*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2012. **19**(2): p. 93-6.
4. McMurray, J.J., et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur J Heart Fail, 2012. **14**(8): p. 803-69.
5. Gilstrap, L.G. and T.J. Wang, *Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update*. Clin Chem, 2012. **58**(1): p. 72-82.
6. Biomarkers Definitions Working, G., *Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework*. Clin Pharmacol Ther, 2001. **69**(3): p. 89-95.
7. Perk, J., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. Eur Heart J, 2012. **33**(13): p. 1635-701.
8. Gallo, V., et al., *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology--Molecular Epidemiology (STROBE-ME): an extension of the STROBE Statement*. PLoS Med, 2011. **8**(10): p. e1001117.
9. World Medical, A., *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. JAMA, 2013. **310**(20): p. 2191-4.
10. Little, J., et al., *Strengthening the reporting of genetic association studies (STREGA): an extension of the STROBE statement*. Eur J Epidemiol, 2009. **24**(1): p. 37-55.
11. van Vegchel, N., et al., *Reviewing the effort-reward imbalance model: drawing up the balance of 45 empirical studies*. Soc Sci Med, 2005. **60**(5): p. 1117-31.
12. Spinhoven, P., et al., *A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects*. Psychol Med, 1997. **27**(2): p. 363-70.
13. ME Beutel, J.W., Y Till, T Münzel, S Blankenberg, M Blettner, M Michal, *Die Typ-D Persönlichkeit als ein kardiovaskulärer Risikofaktor in der Allgemeinbevölkerung: – Ergebnisse der Gutenberg Herz-Studie*. Psychother Psych Med 2011; 61 - A004
DOI: 10.1055/s-0031-1272360, 2011.

14. Hoppe, U.C., et al., [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol*, 2005. **94**(8): p. 488-509.
15. *AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart.* *Circulation*, 1994. **90**(1): p. 644-5.
16. Gerok, W., *Die Innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt.* Schattauer Verlag, 2007
17. (Hrsg.), F.e.a., *Harrisons Innere Medizin*
Harrisons Innere Medizin. 17. Auflage. ABW, Berlin 2009, 2009.
18. Cheitlin, M.D., et al., *ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography).* *J Am Soc Echocardiogr*, 2003. **16**(10): p. 1091-110.
19. Working Group on Cardiac, R., P. Exercise, and C. Working Group on Heart Failure of the European Society of, *Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients.* *Eur Heart J*, 2001. **22**(1): p. 37-45.
20. Beaver, W.L., K. Wasserman, and B.J. Whipp, *A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange.* *J Appl Physiol* (1985), 1986. **60**(6): p. 2020-7.
21. Mancia, G., et al., *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).* *J Hypertens*, 2007. **25**(6): p. 1105-87.
22. Laurent, S., et al., *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications.* *Eur Heart J*, 2006. **27**(21): p. 2588-605.
23. Mattace-Raso, F.U., et al., *Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study.* *Circulation*, 2006. **113**(5): p. 657-63.
24. Weber T, E.B., Zweiker R, Horn S, Sock S, Grüner P, Pichler Mayer G, Eisserer G, Magometschnigg D, Illyes M, *Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex - "neue" Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. Pathophysiologie, Methodik, prognostische Bedeutung, Empfehlungen.* *Austrian Journal of Hypertension*, 2008.
25. Pauca, A.L., M.F. O'Rourke, and N.D. Kon, *Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform.* *Hypertension*, 2001. **38**(4): p. 932-7.
26. Pannier, B.M., et al., *Methods and devices for measuring arterial compliance in humans.* *Am J Hypertens*, 2002. **15**(8): p. 743-53.
27. Salvi, P., et al., *Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device.* *J Hypertens*, 2004. **22**(12): p. 2285-93.
28. T, W., *Augmentations-Index: Beurteilung der Gefäßelastizität von Hypertonikern.* *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension* 2002.
29. Nichols WW, O.R.M.M., *Blood Flow in Arteries. 4th Edition, Arnold, London - Sydney-Auckland.* 1998.

30. Baulmann, J., et al., [*Arterial stiffness in arterial hypertension. A new risk factor for left ventricular hypertrophy and cardiac insufficiency?*]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2004. **129**(9): p. 447-52.
31. McEniery, C.M., et al., *Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT)*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(9): p. 1753-60.
32. Baulmann, J., et al., *Pulse wave velocity is increased in patients with transient myocardial ischemia*. *J Hypertens*, 2006. **24**(10): p. 2085-90.
33. Benetos, A., et al., *Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population*. *Hypertension*, 1997. **30**(6): p. 1410-5.
34. Hayward, C.S. and R.P. Kelly, *Gender-related differences in the central arterial pressure waveform*. *J Am Coll Cardiol*, 1997. **30**(7): p. 1863-71.
35. Wohlin, M., et al., *An echolucent carotid artery intima-media complex is a new and independent predictor of mortality in an elderly male cohort*. *Atherosclerosis*, 2009. **205**(2): p. 486-91.
36. Drawz, P.E., M. Abdalla, and M. Rahman, *Blood pressure measurement: clinic, home, ambulatory, and beyond*. *Am J Kidney Dis*, 2012. **60**(3): p. 449-62.
37. Hansen, T.W., et al., *Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study*. *Am J Hypertens*, 2006. **19**(3): p. 243-50.
38. O'Brien, E., et al., *European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults*. *Blood Press Monit*, 2010. **15**(1): p. 23-38.
39. O'Brien, E., et al., *European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement*. *J Hypertens*, 2003. **21**(5): p. 821-48.
40. classification, W.B., *BMI classification*. 2008.
41. Yeboah, J., et al., *Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals*. *JAMA*, 2012. **308**(8): p. 788-95.
42. Schneider, H.J., et al., *Incremental effects of endocrine and metabolic biomarkers and abdominal obesity on cardiovascular mortality prediction*. *PLoS One*, 2012. **7**(3): p. e33084.
43. Sehestedt, T., et al., *Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(7): p. 883-91.
44. Vasan, R.S., *Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations*. *Circulation*, 2006. **113**(19): p. 2335-62.
45. Fuster, V., F. Lois, and M. Franco, *Early identification of atherosclerotic disease by noninvasive imaging*. *Nat Rev Cardiol*, 2010. **7**(6): p. 327-33.
46. Yashin, A.I., et al., *Insights on aging and exceptional longevity from longitudinal data: novel findings from the Framingham Heart Study*. *Age (Dordr)*, 2006. **28**(4): p. 363-374.
47. Shaper, A.G., et al., *British Regional Heart Study: cardiovascular risk factors in middle-aged men in 24 towns*. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1981. **283**(6285): p. 179-86.
48. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. *Lancet*, 2004. **364**(9438): p. 937-52.
49. Neumann, N.U. and K. Frasc, [*The significance of regular physical exercise for health and well-being*]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2007. **132**(45): p. 2387-91.

50. Thomas Lampert, L.S., *Gesundheitliche Konsequenzen des Aufwachsens in Armut und sozialer Benachteiligung*. Soziale Benachteiligung und Gesundheit bei Kindern und Jugendlichen 2004, pp 57-83, 2004.
51. Zimmermann, K., et al., [*Psychological and physical well-being of cardiological outpatients with chest pain*]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2010. **60**(9-10): p. 368-78.
52. Peters SA, H.R., Woodward M, *Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes*. *Lancet* 2014.
53. Daly, C., et al., *The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina*. *Eur Heart J*, 2006. **27**(11): p. 1298-304.
54. Lam, C.S., et al., *Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community*. *Circulation*, 2011. **124**(1): p. 24-30.
55. Schurks, M., et al., *Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis*. *BMJ*, 2009. **339**: p. b3914.
56. Yousaf, F., et al., *Prevalence of left ventricular dysfunction in a UK community sample of very old people: the Newcastle 85+ study*. *Heart*, 2012. **98**(19): p. 1418-23.
57. Franklin, S.S. and D. Levy, *Aging, blood pressure, and heart failure: what are the connections?* *Hypertension*, 2011. **58**(5): p. 760-2.
58. K. Tynminska-Sedek, M.J.-N., G. Opolski, *Usefulness of the 6-minutes walk test in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction*. *Austrian Journal of Cardiology*, 2011.
59. Beatty, A.L., N.B. Schiller, and M.A. Whooley, *Six-minute walk test as a prognostic tool in stable coronary heart disease: data from the heart and soul study*. *Arch Intern Med*, 2012. **172**(14): p. 1096-102.
60. Lam, C.S., et al., *Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota*. *Circulation*, 2007. **115**(15): p. 1982-90.
61. Correa de Sa, D.D., et al., *Progression of preclinical diastolic dysfunction to the development of symptoms*. *Heart*, 2010. **96**(7): p. 528-32.
62. Weber, T., et al., *Pulse waveform characteristics predict cardiovascular events and mortality in patients undergoing coronary angiography*. *J Hypertens*, 2010. **28**(4): p. 797-805.
63. Ben-Shlomo, Y., et al., *Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(7): p. 636-46.