

Aus der Abteilung für Kardiologie  
Leiter: Prof. Dr. med. K. Theisen

in der

Medizinischen Klinik, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-  
Universität München

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. D. Schlöndorff

**Klinisch-somatische Parameter in der Therapie schwerer Herzinsuffizienz  
unter besonderer Berücksichtigung der gesundheitsbezogenen  
Lebensqualität**

**Verlaufsanalyse des Einflusses klinisch-somatischer Parameter auf  
die Lebensqualität**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Tobias Kaspar  
aus München  
2004

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Frau Prof. Dr. med. C. Angermann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Mudra

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. S. Störk

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 04.03.2004

## Inhaltsverzeichnis

<b>I. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1. Herzinsuffizienz .....	1
1.1. Definition der Herzinsuffizienz .....	1
1.2. Formen der Herzinsuffizienz .....	2
1.3. Ätiologie der Herzinsuffizienz .....	2
1.4. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz .....	3
1.5. Therapie der Herzinsuffizienz .....	4
1.5.1. Medikamentöse Therapie .....	4
1.5.2. Nichtmedikamentöse Therapie .....	5
2. Lebensqualität .....	5
2.1. Definition der Lebensqualität .....	5
2.2. Bedeutung der Lebensqualitätsforschung .....	6
2.3. Messung der Lebensqualität .....	7
2.4. Fragestellungen der Lebensqualitätsforschung .....	8
2.5. Lebensqualität und Herzinsuffizienz .....	9
2.5.1. Typische Fragestellungen der Lebensqualitätsforschung bei Herzinsuffizienz .....	9
2.5.2. Messinstrumente der Lebensqualität bei Herzinsuffizienz .....	9
2.5.3. Einfluss somatischer Parameter auf die Lebensqualität bei Herzinsuffizienz .....	10
2.5.4. Lebensqualität als Prädiktor somatischer Parameter .....	11
3. Ziele der Arbeit .....	12
<b>II. Methoden .....</b>	<b>13</b>
1. Erhobene Daten .....	13
1.1. Klinisch-somatische Daten .....	13
1.1.1. Anamnese .....	13
1.1.2. Körperliche Untersuchung .....	13
1.1.3. Echokardiographie .....	14

1.1.4. Rechtsherzkatheter .....	14
1.1.5. Linksherzkatheter .....	15
1.1.6. Radionuklidventrikulographie .....	15
1.1.7. Ergospirometrie .....	15
1.1.8. EKG .....	16
1.1.9. Laboruntersuchungen .....	16
1.1.10. Medikamentöse Therapie .....	16
1.1.11. Sonstige klinisch-somatische Parameter .....	16
1.2. Lebensqualitäts-Fragebogen – der Short Form-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36) .....	17
1.2.1. Entwicklung, Güte und Anwendungsbereiche des SF-36 .....	17
1.2.2. Aufbau des SF-36 .....	18
1.2.3. Auswertung des SF-36 .....	18
1.2.4. Interpretation der Ergebnisse des SF-36 .....	19
1.2.5. Schwächen des SF-36 .....	20
1.3. Erläuterungen der Datenbanken .....	20
1.3.1. Die klinisch-somatische Datenbank .....	20
1.3.2. Die Lebensqualitäts-Datenbank .....	21
2. Studienkonzept .....	21
2.1. Studienart .....	21
2.2. Studienpopulation .....	21
2.3. Datenerhebung .....	21
2.4. Ein- und Ausschlusskriterien .....	22
2.4.1. Einschlusskriterien .....	22
2.4.2. Ausschlusskriterien .....	22
2.5. Studienendpunkte .....	22
2.6. Rechtszensierung .....	22
2.7. Studienabbrecher .....	23
3. Statistische Auswertung .....	23
3.1.1. Deskriptive Analyse der klinisch-somatischen Parameter .....	23
3.1.2. Deskriptive Analyse der Lebensqualität .....	23

3.1.3. Bivariate Analyse des Einflusses ausgewählter klinisch-somatischer Parameter auf die Lebensqualität .....	24
3.1.4. Multiple Regressionsanalyse .....	24
4. Literaturrecherche .....	25
<b>III. Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>
1. Studienpopulation .....	26
2. Klinisch-somatische Charakteristika der Studienpopulation .....	27
2.1. Klinisch-somatische Parameter der Gesamtstichprobe .....	27
2.1.1. Klinisch-somatische Charakteristika der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1	27
2.1.2. Klinisch-somatische Charakteristika der Gesamtstichprobe im Verlauf .....	30
2.2. Klinisch-somatische Parameter der Subpopulation 1 .....	32
2.2.1. Klinisch-somatische Charakteristika der Subpopulation 1 im Vergleich mit der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1 .....	32
2.2.2. Klinisch-somatische Charakteristika der Subpopulation 1 im Verlauf .....	32
2.3. Klinisch-somatische Parameter der Subpopulation 2 .....	35
2.3.1. Klinisch-somatische Charakteristika der Subpopulation 2 im Vergleich mit der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1 .....	35
2.3.2. Klinisch-somatische Charakteristika der Subpopulation 2 im Verlauf .....	36
3. Lebensqualität der Studienpopulation .....	38
3.1. Lebensqualität der Gesamtstichprobe .....	38
3.1.1. Ergebnisse der acht Subskalen des SF-36 der Gesamtstichprobe an den vier Messzeitpunkten .....	38
3.1.2. Ergebnisse der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Gesamtstichprobe an den vier Messzeitpunkten .....	42
3.1.3. Korrelationen der acht Subskalen und der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Gesamtstichprobe .....	43
3.2. Lebensqualität der Subpopulation 1 .....	44
3.2.1. Ergebnisse der acht Subskalen des SF-36 der Subpopulation 1 im Vergleich mit der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1 .....	44

3.2.2. Ergebnisse der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Subpopulation 1 im Vergleich mit der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1 ....	45
3.2.3. Ergebnisse der acht Subskalen des SF-36 der Subpopulation 1 im Verlauf .....	45
3.2.4. Ergebnisse der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Subpopulation 1 im Verlauf .....	46
3.3. Lebensqualität der Subpopulation 2 .....	47
3.3.1. Ergebnisse der acht Subskalen des SF-36 der Subpopulation 2 im Vergleich mit der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1 .....	47
3.3.2. Ergebnisse der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Subpopulation 2 im Vergleich mit der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1 ....	48
3.3.3. Ergebnisse der acht Subskalen des SF-36 der Subpopulation 2 im Verlauf .....	48
3.3.4. Ergebnisse der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Subpopulation 2 im Verlauf .....	49
4. Einfluss klinisch-somatischer Parameter auf die Lebensqualität gemessen an der körperlichen und der psychischen Summenskala .....	50
4.1. Klinisch-somatische Parameter bei niedriger, mittlerer und hoher Lebensqualität am Messzeitpunkt 1 .....	50
4.2. Bivariate Analyse klinisch-somatischer Einflussgrößen der Lebensqualität .....	55
4.3. Multiple Regressionsanalyse klinisch-somatischer Einflussgrößen der Lebensqualität .....	57
<b>IV. Diskussion .....</b>	<b>61</b>
1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse .....	61
2. Klinisch-somatische Charakteristika der Studienpopulation .....	62
2.1. Klinisch-somatische Parameter der Gesamtstichprobe .....	62
2.1.1. Klinisch-somatische Charakteristika der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1 .	62
2.1.2. Klinisch-somatische Charakteristika der Gesamtstichprobe im Verlauf .....	63
2.2.. Klinisch-somatische Parameter der Subpopulation 1 .....	64
2.2.1. Klinisch-somatische Charakteristika der Subpopulation 1 im Vergleich mit der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt1 .....	64
2.2.2. Klinisch-somatische Charakteristika der Subpopulation 1 im Verlauf .....	64

---

2.3..	Klinisch-somatische Parameter der Subpopulation 2 .....	64
2.3.1.	Klinisch-somatische Charakteristika der Subpopulation 2 im Vergleich mit der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1 .....	64
2.3.2..	Klinisch-somatische Charakteristika der Subpopulation 2 im Verlauf .....	65
3.	Lebensqualität der Studienpopulation .....	65
3.1.	Lebensqualität der Gesamtstichprobe an den vier Messzeitpunkten .....	65
3.2.	Korrelationsanalyse der acht Subskalen und der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Gesamtstichprobe an den vier Messzeitpunkten .....	67
3.3..	Lebensqualität der Subpopulation 1 am Messzeitpunkt 1 und im Verlauf .....	68
3.4.	Lebensqualität der Subpopulation 2 am Messzeitpunkt 1 und im Verlauf .....	69
4.	Klinisch-somatische Einflussgrößen der Lebensqualität .....	70
4.1.	Signifikante klinisch-somatische Prädiktoren .....	70
4.1.1.	Ischämische Herzerkrankung .....	71
4.1.2.	Umfang der täglichen Medikation .....	71
4.1.3.	Dyspnoe .....	72
4.1.4.	NYHA-Klassifikation .....	72
4.1.5.	Diastolischer Blutdruck .....	73
4.1.6.	Systolischer Blutdruck .....	73
4.1.7.	Maximale Sauerstoffausschöpfung VO <sub>2</sub> max .....	73
4.1.8.	Alter .....	74
4.1.9.	Body-mass-Index .....	75
4.2.	Nichtsignifikante Prädiktoren der Lebensqualität .....	75
4.2.1.	Linksventrikuläre Auswurffraktion .....	75
4.2.2.	Herzfrequenz .....	75
4.2.3.	Betablocker-Therapie .....	76
4.3.	Prognostische Wertigkeit der Prädiktoren .....	76
5.	Diskrepanz der Korrelation klinisch-somatischer Parameter und der körperlichen und psychischen Summenskala .....	78
6.	Klinische Relevanz der vorliegenden Studie .....	79

7. Limitationen der vorliegenden Studie .....	80
7.1. Vollständigkeit der Daten .....	80
7.2. Selektion des Patientenguts .....	80
7.3. Fragestellung .....	81
7.4. Studiendesign .....	81
7.5. Vergleichbarkeit der Studie .....	82
7.6. Untersuchung von Mittelwertveränderungen .....	82
8. Ausblick .....	82
<b>V. Zusammenfassung .....</b>	<b>84</b>
<b>VI. Literatur .....</b>	<b>88</b>
<b>VII. Anhang .....</b>	<b>103</b>
Danksagung .....	107
Lebenslauf .....	108

## **I. Einleitung**

### **1. Herzinsuffizienz**

Kardiovaskuläre Erkrankungen stehen in der Bundesrepublik Deutschland weit vor anderen Krankheiten an erster Stelle der Todesursachen. Einer Pressemitteilung des Statistischen Bundesamtes vom 25. Oktober 2001 zufolge erlag 2000 jeder zweite der verstorbenen Bundesbürger einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems, nur jeder vierte einem bösartigen Tumorleiden. Auf Grund der zahlreichen Erfolge in der Therapie der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit sinkt die Mortalität bei Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems in Deutschland und international seit Jahren. Allein die Herzinsuffizienz steigt seit 1997 wieder an und macht fast 12 Prozent der Todesfälle durch kardiovaskuläre Erkrankungen aus (National Institutes of Health 2002, OECD 2001, Statistisches Bundesamt 2002). Zudem bleibt die Herzinsuffizienz in Deutschland und vielen anderen westlichen Ländern die häufigste Diagnose bei stationärer Aufnahme in ein Krankenhaus unter den über 65 Jahre alten Patienten (Brown und Cleland 1998). Dies ist nicht zuletzt eine Folge der stetig steigenden durchschnittlichen Lebenserwartung und des Alterns der Gesellschaft. Aber auch bei den unter 65 Jahre alten Menschen stellt die Herzinsuffizienz ein großes medizinisches Problem dar. Cleland und Mitarbeiter gehen in einem Vergleich großer Herzinsuffizienz-Studien davon aus, dass die Prävalenz der Herzinsuffizienz in der Bevölkerung der westlichen Länder bei etwa 1,5%, unter den über 65 Jahre alten Menschen bei 2 bis 5% liegt (Cleland und Clark 1999). Die durch Herzinsuffizienz verursachten volkswirtschaftlichen Kosten für die USA im Jahr 2002 werden von den National Health Institutes in einer Höhe von 23,2 Milliarden US-Dollar veranschlagt (National Health Institutes 2002).

#### **1.1. Definition der Herzinsuffizienz**

Herzinsuffizienz wird von der WHO pathophysiologisch und klinisch definiert.

Pathophysiologisch läßt sich Herzinsuffizienz beschreiben als das Unvermögen des Herzens, den Organismus mit dem benötigten Herzzeitvolumen, das heißt in ausreichendem Maße mit Sauerstoff und Nährstoffen bei normalen enddiastolischen Ventrikeldrücken und normalem venösen Rückfluß aus der Peripherie zu versorgen. Dies zieht neben der Aktivierung neuroendokriner Systeme auch morphologische, zelluläre und molekulare Veränderungen des Herzens nach sich (Angermann und Spes 2000).

Klinisch ist Herzinsuffizienz ein Syndrom, das aufgrund einer akuten oder chronischen kardiovaskulären Erkrankung durch eine kardiale Funktionsstörung und eine Vielzahl typischer Symptome wie Ödembildung, Atemnot und verminderte Belastbarkeit charakterisiert ist.

### 1.2. Formen der Herzinsuffizienz

Folgende Arten der Herzinsuffizienz werden unterschieden: nach dem betroffenen Ventrikel die Links-, Rechts- und Globalherzinsuffizienz, nach dem Verlauf die akute und chronische Herzinsuffizienz, nach der beeinträchtigten Ventrikelfunktion die systolische und diastolische Ventrikelfunktionsstörungen und nach der Herzleistung low und high output failure. Kontraktionsstörungen des Myokards führen zu systolischen Ventrikelfunktionsstörungen. Eine reduzierte Dehnbarkeit des linken Ventrikels äußert sich als diastolische Ventrikelfunktionsstörung.

Unter low output failure versteht man das Vorwärtsversagen des Herzens, das zu einem verminderten Herzzeitvolumen und einer vergrößerten arteriovenösen Sauerstoffdifferenz führt. Die wesentlich seltenere Form des high output failure ist gekennzeichnet durch eine unzureichende Sauerstoffversorgung des Organismus bei erhöhtem Herzzeitvolumen und eine normale oder verminderte Sauerstoffdifferenz. Häufige Ursachen sind Anämie, Hyperthyreose oder eine hämodynamisch relevante AV-Fistel.

### 1.3. Ätiologie der Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz wird häufig durch arterielle Hypertonie und koronare Herzerkrankung, seltener durch Kardiomyopathien, Klappenerkrankungen und andere Leiden hervorgerufen.

Die vielfältigen Ursachen der Herzinsuffizienz lassen sich in vier Hauptgruppen gliedern: Druck- oder Volumenbelastung, Sauerstoffminderversorgung des Herzmuskels, primäre Herzmuskelerkrankungen und Rhythmusstörungen.

Drucküberlastung des Myokard tritt bei Herzklappenstenosen, arterieller und pulmonaler Hypertonie auf. Eine Volumenüberlastung findet man bei Herzklappeninsuffizienzen und den oben genannten Erkrankungen, die zu high output failure führen können. Akuter Sauerstoffmangel des Herzmuskels führt zum Myokardinfarkt, wohingegen chronischer Sauerstoffmangel eine ischämische Kardiomyopathie verursacht.

Zu den primären Kardiomyopathien zählen die dilatative Kardiomyopathie, die idiopathisch, postentzündlich oder nach toxischer Schädigung auftreten kann, die hypertrophe obstruktive und nicht obstruktive Kardiomyopathie und die restriktive Kardiomyopathie. Gelegentlich findet sich eine akute Myokarditis als Folge einer Infektion oder bei akuter Transplantatabstoßung.

Herzrhythmusstörungen unterschiedlicher Genese treten auf als Bradykardien mit konsekutiv vermindertem Herzzeitvolumen und als Tachykardien mit verminderten Füllungsvolumina der Ventrikel.

#### 1.4. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Bei einer Beeinträchtigung des Myokards versucht der Organismus, die kardiale Funktion im Wesentlichen durch drei Kompensationsmechanismen aufrechtzuerhalten: den Frank-Starling-Mechanismus, die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und eine Myokardhypertrophie. Zu den Adaptationsvorgängen des Körpers tragen aber auch die peripheren Gefäße, die Niere, die Skelettmuskulatur und endokrine Systeme wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei. Die Sympathikus-Aktivierung führt zu einer Steigerung der Herzfrequenz und zu einer erhöhten Kontraktilität des Myokard. Zusammen mit anderen endokrinen Systemen wird so der venöse Gefäßtonus und die Retention von Natrium und Wasser gesteigert, was zu einer erhöhten Vorlast des Herzens führt. Über den Frank-Starling-Mechanismus wird dann die Kontraktilität des Myokards gesteigert. Sind die Gegenregulations-Mechanismen des Organismus ausgeschöpft, kommt ein Circulus vitiosus in Gang. Bei weiter steigender Vorlast kann das Herz die erhöhte ventrikuläre Wandspannung nicht mehr kompensieren. Als Folge nimmt die ventrikuläre Auswurfraction ab und die Nachlast zu. Dies führt zu einer Minderversorgung der Organe mit Sauerstoff, Volumen und Substrat und endet mittels einer weiteren hormonellen Aktivierung verschiedener Systeme des Organismus in einer Zunahme der Vorlast. Die ventrikuläre Wandspannung und die Nachlast nehmen zu, die Herzleistung weiter ab.

Die Frühphase und das fortgeschrittene Stadium der Herzinsuffizienz sind durch komplexe Mechanismen des neurohumoralen Systems gekennzeichnet. Wichtige Einflussgrößen sind Sympathikus, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und Vasopressin und dazu antagonistisch arbeitende volumen- und nachlastsenkende endokrine Faktoren wie das atriale natriuretische Peptid.

Die Wechselwirkung des neurohumoralen Systems und ein direkt toxischer Effekt von Katecholaminen und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System führen zu einem erhöhten Zelluntergang und einer veränderten Expression von Genen. Es kommt zum sogenannten Remodeling des Myokard, das heisst zuerst zur Hypertrophie und dann zur Dilatation des Ventrikels. Aufgrund der verminderten Herzleistung werden auch andere Organe wie Lunge, Gehirn, Nieren und Skelettmuskulatur geschädigt.

Klinisch äußert sich die abnehmende Pumpleistung des Herzen in einer fortschreitenden Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Typische Symptome sind Müdigkeit, periphere und pulmonale Ödembildung, Nykturie, Tachykardie und Dyspnoe. Die Ausführung der alltäglichen Aktivitäten wird immer problematischer, bis selbst in Ruhe Atemnot auftritt und eine eigenständige Versorgung des Patienten unmöglich wird. Es kommt zu rezidivierenden Dekompensationen, die in immer kürzeren Abständen auftreten.

Neben der akuten Dekompensation sind Herzrhythmusstörungen die am meisten gefürchtete Komplikation der chronischen Herzinsuffizienz. Maligne Herzrhythmusstörungen sind bei chronischer Herzinsuffizienz häufig Ursache des plötzlichen Herztods.

## 1.5. Therapie der Herzinsuffizienz

### 1.5.1. Medikamentöse Therapie

In der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz haben sich ACE-Hemmer und Betablocker als ursächlich wirkende und Diuretika und Herzglykoside als symptomatisch wirksame Therapeutika etabliert.

ACE-Hemmer schränken den Einfluss des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ein. Sie führen über eine periphere Vasodilatation und die Hemmung der Natrium- und Wasser-Retention zur Senkung von Vor- und Nachlast. Es kommt zur Rückbildung der Myokardhypertrophie. In mehreren Studien wie CONSENSUS, AIRE und SOLVD konnte ein positiver Effekt von ACE-Hemmern auf Morbidität und Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz gezeigt werden (The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators 1993, The CONSENSUS Trial Study Group 1987, The SOLVD Investigators 1991).

Betablocker werden in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz stadienunabhängig bei Zustand nach Herzinfarkt und arterieller Hypertonie eingesetzt. Ein signifikant positiver Effekt auf die Langzeitprognose konnte in Studien jüngerer Datums wie MERIT-HF und

CIBIS II gezeigt werden (The International Steering Committee on behalf of the MERIT-HF Study Group 1997, The CIBIS II Scientific Committee 1999). Deshalb werden seit kurzer Zeit Carvedilol, Metoprolol und Bisoprolol bei Herzinsuffizienz mit Stadium NYHA II und III eingesetzt.

Diuretika senken über eine Steigerung der renalen Ausscheidung von Natrium und Wasser in erster Linie die Vorlast. Unter ihrer Wirkung bilden sich Ödeme und Lungenstauung zurück.

Digitalisglykoside wirken auf das Herz positiv inotrop, führen zu einem erhöhten Schlagvolumen und einem reduzierten enddiastolischen Ventrikeldruck. Sie verbessern somit die Herzarbeit und die Symptomatik (Packer et al. 1993). Ein Einfluss auf die Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz konnte nicht gezeigt werden (DIG 1997).

Zunehmend häufig werden auch Angiotensin II-Rezeptorblocker zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt. Umstritten ist der Wert dieser Wirkstoffklasse im Vergleich mit ACE-Hemmern. Eine von Jong et al. 2002 veröffentlichte Metaanalyse konnte keine Überlegenheit dieser Wirkstoffklasse gegenüber ACE-Hemmern nachweisen.

### 1.5.2. Nichtmedikamentöse Therapie

Über die medikamentöse Therapie hinaus werden nach genauer Indikationsstellung bei bradykarden Rhythmusstörungen Schrittmachersysteme, bei tachykarden Rhythmusstörungen implantierbare Defibrillator-Systeme, sogenannte AICD, eingesetzt. Kann mit Hilfe der medikamentösen Therapie der Zustand des Patienten langfristig nicht stabilisiert werden, gilt die Herztransplantation als ultima ratio der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Indikationen der Herztransplantation sind eine therapierefraktäre Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV und wiederholte schwere kardiale Dekompensationen bei einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III. Voraussetzungen sind ein medikamentös senkbarer pulmonaler Widerstand unter etwa vier Wood-Einheiten, das Fehlen schwerwiegender körperlicher und psychischer Erkrankungen sowie eine gute Compliance des Patienten.

## 2. Lebensqualität

### 2.1. Definition der Lebensqualität

Lebensqualität ist ein Begriff, der ursprünglich aus der Soziologie kommt und erstmals in der Wohlfahrtsforschung sozial schwacher Gruppen und Regionen Verwendung fand (Möller et

al. 2000). Die WHO definiert Lebensqualität als „individuals´ perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation of their goals, expectations, standards and concerns“ (The World Health Organization 2000). Eine wissenschaftstheoretisch zufriedenstellende Definition von Lebensqualität zu finden, hat sich jedoch als schwierig erwiesen.

Es besteht weitgehende Übereinstimmung, dass Lebensqualität multidimensional ist und die vier Bereiche körperliche Verfassung, psychisches Befinden und soziales und funktionales Erleben mit einschließt (Bullinger und Kirchberger 1998). Diese beschreibende Eingrenzung von Lebensqualität wird als operationale Definition bezeichnet und hat sich für den medizinischen Kontext als ausreichend erwiesen. Wird Lebensqualität im medizinischen Bereich untersucht, spricht man ausgehend von dieser Definition von der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Najman and Levine 1981).

Eine Schwierigkeit bei der Definition von Lebensqualität besteht darin, dass man nicht exakt zwischen Lebensqualität und subjektiv empfundener Gesundheit sowie zwischen Lebensqualität und Lebenszufriedenheit trennen kann. Es lässt sich zeigen, dass die psychische Verfassung und die Prozesse der Krankheitsverarbeitung einen großen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Bullinger und Kirchberger weisen darauf hin, dass psychische Faktoren allein Lebensqualität nicht weitgehend genug erklären und daher „konzeptuell von einer Eigenständigkeit der Lebensqualitätskonstruktes auszugehen ist“ (Bullinger 2000).

Der entscheidende Aspekt der Lebensqualität ist, dass und wie die Patienten persönlich ihre Gesundheit und Funktionsfähigkeit beurteilen. Dies schließt eine Fremdbewertung der Lebensqualität eines Patienten nicht aus. Dennoch ist bekannt, dass Selbst- und Fremdeinschätzung der Lebensqualität eines Patienten erheblich differieren können, da Lebensqualität nicht nur vom körperlichen Befinden abhängt, das auch von außen beurteilbar ist, sondern, wie erwähnt, in starkem Zusammenhang mit den individuellen Krankheitsverarbeitungsprozessen und der psychischen Verfassung steht (Fitzsimmons et al. 1999, Ford et al. 1994, Osoba 1994).

## 2.2. Bedeutung der Lebensqualitätsforschung

Das verstärkte Interesse am Thema Lebensqualität in der Medizin lässt sich auf drei Entwicklungen zurückführen (Bullinger und Kirchberger 1998). Einerseits hat sich in der Medizin ein Paradigmenwechsel in der Definition von Gesundheit vollzogen. Dies findet unter anderem in der WHO-Definition von Gesundheit seinen Ausdruck, die Gesundheit nicht

nur als Abwesenheit von Krankheit, sondern auch als psychisches und soziales Wohlbefinden auffasst. Andererseits besteht wegen der immer älter werdenden Gesellschaft und der Zunahme des Anteils chronischer Erkrankungen der Bedarf, die Wirkung chronischer Leiden und ihrer Therapien auf die Lebensqualität der Menschen zu untersuchen. Drittens gibt es in Medizin und Gesellschaft immer mehr Stimmen, die fordern, die klassischen Zielkriterien der medizinischen Therapie, also die Reduktion der Symptomatik und die Verlängerung der Lebenszeit, zu überdenken. Neue Zielkriterien einer Therapie sollen nicht mehr nur eine reduzierte Mortalität, die Linderung der Beschwerden und die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit, sondern auch eine Verbesserung der körperlichen und seelischen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität sein.

Zuletzt lässt sich das große Interesse an der Lebensqualität auch mit der zunehmenden Ressourcenknappheit in der Medizin erklären, die dazu führt, dass Ärzte ihre diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen hinsichtlich der ökonomischen Sinnhaftigkeit und des Einflusses auf die Lebensqualität hinterfragen müssen.

### 2.3. Messung der Lebensqualität

Mittlerweile existieren über 1500 verschiedene Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität. Man unterscheidet krankheitsübergreifende und krankheitsspezifische Fragebögen. Eine große Rolle spielen krankheitsübergreifende Verfahren unter anderem in epidemiologischen Untersuchungen, die die subjektive Gesundheit der Bevölkerung und die Prädiktoren der Lebensqualität erforschen. Diese Verfahren werden auch generic instruments genannt. Krankheitsspezifische Verfahren hingegen wurden entwickelt, um die Lebensqualität beziehungsweise die subjektive Gesundheit von Menschen, die an einer bestimmten Erkrankung leiden, zu untersuchen. Stewart und Mitarbeiter wiesen darauf hin, dass es keine eindeutige Überlegenheit krankheitsspezifischer Instrumente gegenüber krankheitsübergreifenden gibt, sodass der Einsatz von nur einer Art der Messinstrumente durchaus zulässig ist (Stewart und Ware 1992). Insbesondere hat der krankheitsübergreifende SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand, der auch in der vorliegenden Studie eingesetzt wurde, im Vergleich zu anderen krankheitsübergreifenden und -spezifischen Instrumenten seine gute Eignung bei Herzinsuffizienz bewiesen (Benett et al. 2001, Sneed et al. 2001, Wolinsky et al. 1998).

Ein Lebensqualitäts-Messinstrument muss bestimmten Anforderungen genügen. Zum einen muss es Unterschiede in der Lebensqualität verschiedener Patienten zuverlässig messen, d.h.

diskriminativ sein, zum anderen auch geringe Veränderungen der Lebensqualität im Verlauf erfassen, d.h. evaluativ sein. Das Instrument muss psychometrisch zuverlässig getestet sein. Es sollte sich durch gute Praktikabilität auszeichnen und auf die Anforderungen und Einschränkungen einer spezifischen Patientengruppe eingehen. Außerdem müssen die Messinstrumente inhaltlich auf die klinische Fragestellung abgestimmt sein. Die wichtigen Bereiche, die von der Erkrankung und eventuell auch von der Therapie berührt werden, müssen in dem Lebensqualitäts-Fragebogen erfasst werden.

Viele Fragebögen werden nur national eingesetzt, dennoch existiert eine große Anzahl von Messinstrumenten, die mittlerweile auch international verfügbar sind. Sie variieren alle stark in Umfang und Differenziertheit der Lebensqualitätserfassung. Zu den bekanntesten Messinstrumenten gehören der WHOQOL (WHOQOL Group 1995), der EUROQOL (EUROQOL Group 1990), das Sickness Impact Profile (Bergner et al. 1981), das Nottingham Health Profile (Hunt et al. 1981, Kohlmann et al. 1997) und der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand (Bullinger und Kirchberger 1998, Ware und Sherbourne 1992). Sie alle sind ausführlich psychometrisch geprüft, normiert und in mehreren Sprachen erhältlich.

#### 2.4. Fragestellungen der Lebensqualitätsforschung

Es gibt mindestens drei grundsätzlich mögliche Fragestellungen bei der Erfassung der Lebensqualität. Deskriptive Studien untersuchen die Lebensqualität einer Population und stellen sie einer Vergleichspopulation gegenüber. Prädiktive Ansätze ergründen den Wert der Lebensqualität einer kranken Studienpopulation, der dann als Indikator für oder gegen eine Therapieform dient. Evaluative Fragestellungen beschäftigen sich mit dem Einfluss einer Therapie auf die Lebensqualität (Bullinger und Kirchberger 1998). Ungeklärt ist die Frage der Lebensqualitätsforschung, ob und inwieweit die individuelle Bedeutung der Lebensqualität für den Befragten bei der Evaluation der Lebensqualität erhoben und berücksichtigt werden muss.

Während zu Beginn der Lebensqualitätsforschung die Entwicklung einer Definition, die Frage der Erfassbarkeit von Lebensqualität sowie die Entwicklung einfacher Messinstrumente im Vordergrund standen, beschäftigen sich Forschungsgruppen in den letzten Jahren zunehmend mit darüber hinaus gehenden Fragen wie der Messung individuell bewerteter Lebensqualität oder der Relevanz der Lebensqualität in gesundheitsökonomischen Fragestellungen. Neuerdings wird der Einsatz von Lebensqualitätsindices nicht nur als Indikationskriterium

einer Therapie, sondern auch als Messwert der Güte medizinischer Versorgungssysteme und in der gesundheitspolitischen Bedarfsplanung untersucht (Bullinger und Kirchberger 1998).

## 2.5. Lebensqualität und Herzinsuffizienz

Trotz des großen Interesses am Thema Lebensqualität in der Medizin wird die Lebensqualität immer noch nur bei einem geringen Teil der kardiovaskulären Studien mituntersucht. Aufgrund der Vielfalt der Ursachen, der Heterogenität der Symptomatik und der unterschiedlichen Therapieansätze bei Herzinsuffizienz ist es methodisch anspruchsvoll, die Lebensqualität herzinsuffizienter Patienten adäquat und einheitlich zu erfassen (Bullinger und Kirchberger 1998).

### 2.5.1. Typische Fragestellungen der Lebensqualitätforschung bei Herzinsuffizienz

Betrachtet man die Studien, die Lebensqualität bei Herzinsuffizienz untersucht haben, stellt man fest, dass Fragestellungen und Messinstrumente in Abhängigkeit von Studie und Krankheitsbild stark differieren. Typische Fragestellungen von Lebensqualitätsstudien bei Herzinsuffizienz sind: Wird die Lebensqualität durch eine effiziente Therapie verbessert? Gibt es Korrelationen zwischen klinischen Variablen und der Lebensqualität? Was sind die Prädiktoren einer veränderten Lebensqualität? Ist die Lebensqualität ein unabhängiger Prädiktor des somatischen Verlaufs bei Herzinsuffizienz?

### 2.5.2. Messinstrumente der Lebensqualität bei Herzinsuffizienz

Allgemein existieren weniger krankheitsspezifische als krankheitsübergreifende Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität bei Herzinsuffizienz. Sie sind zudem oft in geringerem Umfang psychometrisch getestet und normiert.

Eines der wenigen etablierten und gut psychometrisch getesteten krankheitsspezifischen Messinstrumente der Lebensqualität bei Herzinsuffizienz ist im internationalen Raum der Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (LHFQ) aus dem Jahre 1987 (Rector et al. 1987). Hier können 21 Fragen zum körperlichen und seelischen Befinden sowie zur sozioökonomischen Situation auf einer Skala von 0 bis 5 beantwortet werden. Eine psychometrisch getestete und normierte Version für den deutschsprachigen Raum lag jedoch zu Beginn dieser Erhebung noch nicht vor (Jünger et al. 2000). Weniger verbreitet sind

Messinstrumente wie der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, The Chronic Heart Failure Questionnaire (Bennet et al. 2002) oder The MacNew Heart Disease Health-related Quality of life Instrument (Dixon et al. 2002).

### 2.5.3. Einfluss somatischer Parameter auf die Lebensqualität bei Herzinsuffizienz

Die Lebensqualität herzinsuffizienter Patienten ist im Vergleich zu Gesunden und zu Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen zum Teil deutlich herabgesetzt. Allerdings ist es nicht zulässig, von klinisch-somatischen Befunden direkt auf das subjektive Befinden und die Lebensqualität bei Herzinsuffizienz zu schließen.

In mehreren Studien konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Lebensqualität und der NYHA-Klasse beziehungsweise einem 6-Minuten-Gehtest gezeigt werden (Dracup et al. 1992, Grady et al. 1995, Gorkin et al. (SOLVD) 1993, Jaagosild et al. (SUPPORT) 1998, Jaarsma et al. 1999, Juenger et al. 2002 Majani et al. 1999, Meyer et al. 2002, O'Keefe et al. 1998, Quittan et al. 1999, Rector et al. 1987, Tyni-Lenne et al. 1997, Westlake 2002). Ebenso hat das Alter einen nachweisbaren, je nach Studie unterschiedlichen Effekt auf die Lebensqualität (Ekman et al. 2002, Grady et al. 1995, Jaarsma et al. 1999, Zipfel et al. 1998). Das Ausmaß der Dyspnoe wirkt sich auf die Lebensqualität aus (Zipfel et al. 1998). Eine signifikante Korrelation von maximaler Sauerstoffausschöpfung und der Lebensqualität konnten die Arbeitsgruppen von Arena und von Juenger nachweisen (Arena et al. 2002, Juenger et al. 2002). Eine Beziehung zwischen Lebensqualität und der Ejektionsfraktion war in den bisher veröffentlichten Studien nicht nachweisbar (Dracup et al. 1992, Juenger et al. 2002). Hingegen korreliert der pulmonale Gefäßwiderstand PCR und die Diagnose einer ischämischen Kardiomyopathie mit der Lebensqualität (Majani et al. 1999).

Der Einfluss von ACE-Hemmern auf die subjektive Gesundheit stellt sich nicht ganz einheitlich dar. Er variiert von Studie zu Studie und in Abhängigkeit vom getesteten Wirkstoff. Carvedilol, Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmer führen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität herbei ( Metra et al. 2000, Packer et al. (U.S. Carvedilol Heart Failure Study) 1996, Packer et al. (PRECISE) 1996). Andere Studien wie die Ramipril Multicenter Study und Val-HEFT II konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Therapie mit ACE-Hemmern und Placebo feststellen (Bulpitt et al. 1998, Gundersen et al. 1995, Rector et al. (V-HEFT II) 1993). Metoprolol und Carvedilol beeinflussen beide die Lebensqualität in ähnlicher Art und Weise positiv (Hjalmarson A et al. (MERIT-HF) 2000, Metra et al. 2000, Metra et al. 1994, Waagstein et al. 1993). Auch der Umfang der täglichen

Medikation und die Anzahl der intravenös applizierten Medikamente hat nach Grady einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität (Grady et al. 1995).

Eine Verbesserung der Lebensqualität durch angepasstes körperliches Training und spezielle Betreuungsprogramme von Patienten mit Herzinsuffizienz durch ein besonders geschultes medizinisches Personal lässt sich nachweisen (Belardinelli et al 1999, Demers und McKelvie 2000, Harrison et al. 2002, Radzewitz et al. 2002, Rich et al. 1995, Tyni-Lenne et al. 2001, Tyni-Lenne et al. 1997, Wielenga et al. 1999). Im Rahmen spezieller Betreuungsprogramme konnte eine deutliche Reduktion der Krankenhausaufenthalte und der Behandlungskosten erreicht werden (Ahmed 2002, Stewart 2002).

Auch Herzschrittmachersysteme und implantierbare Defibrillatorsysteme verbessern die Lebensqualität und vermindern die Anzahl der Krankenhausaufenthalte und die Mortalität, wie in der MUSTIC- und der COMPANION-Studie gezeigt werden konnte (Abraham et al. 2002, Bristow et al. 2000, Cazeau et al. 2001, Linde et al. 2002). Der positive Effekt, den die Herztransplantation auf die Lebensqualität herzinsuffizienter Patienten hat, ist in einer Vielzahl von Veröffentlichungen dokumentiert (Angermann et al. 1993, Angermann et al. 1993, Bunzel et al. 1991, Bunzel et al. 1994, Caine et al. 1996, Fisher et al. 1995, Grady et al. 1996, Grady et al. 1999, Jones et al. 1992, Riedmayr et al. 1998, Riether et al. 1992, Walden et al. 1994).

#### 2.5.4. Lebensqualität als Prädiktor somatischer Parameter

In einigen Studien wurde die Rolle der von den Patienten eingeschätzten Lebensqualität als Prädiktor der somatischen Befunde untersucht. In der SOLVD-Studie konnte die Lebensqualität als ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität und der Anzahl der Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz identifiziert werden (Gorkin et al. (SOLVD) 1993). Ein ähnliches Ergebnis erbrachte eine Studie aus Newcastle, in der die Lebensqualität nach Krankenhausentlassung bei Herzinfarkt-Patienten als unabhängiger Prädiktor der Morbidität und Mortalität identifiziert werden konnte (Lim et al. 1998). Die Arbeitsgruppe um Alla wies die vom Patienten eingeschätzte Lebensqualität als signifikanten Prädiktor der Mortalität nach (Alla et al. 2002).

Einige Autoren liefern Erklärungsansätze dafür, dass die Lebensqualität einen Einfluss auf die körperliche Funktionsfähigkeit und deren Entwicklung im Verlauf ausübt (Rose 2000). Testa und seine Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass eine bessere Lebensqualität mit einer höheren Compliance einhergeht (Testa et al. 1996). Setzt man voraus, dass Patienten, die eine

verbesserte Lebensqualität angeben, ihrer Situation positiv gegenüberstehen und sich subjektiv in ihrer körperlichen Funktionalität nicht so stark eingeschränkt fühlen, so könnten sie deshalb auch leistungsfähiger sein. Dies wird auch durch das Ergebnis einer von Majani und Mitarbeitern durchgeführten Studie gestützt (Majani et al. 1999). Weiter konnte nachgewiesen werden, dass die soziale Einbindung des Patienten als wichtiger Aspekt der Lebensqualität eine bedeutende Rolle in der Reduktion von psychologischem Stress spielt, der wiederum einen negativen Einfluss auf das klinisch-somatische Befinden hat (Clarke et al. 2000, Krumholz et al. 1998, Sommer et al. 1991).

### 3. Ziele der Arbeit

In der bis heute veröffentlichten Literatur gibt es nur wenige Arbeiten, die die Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz nicht nur punktuell, sondern auch prospektiv untersuchten. Der längerfristige Effekt einzelner somatischer Parameter auf die Lebensqualität wurde zumeist nur im Rahmen großer klinisch-pharmakologischer Studien analysiert. Jedoch existieren kaum Langzeitstudien, die sich mit dem Einfluss des klinischen Profils herzinsuffizienter Patienten auf die Lebensqualität auseinandersetzen. Deshalb sollten in der vorliegenden Studie folgende Fragen untersucht und beantwortet werden:

1. Wie ist das klinisch-somatische Profil herzinsuffizienter Patienten beschaffen und wie entwickelt es sich im Verlauf der ambulanten Betreuung durch die Herzinsuffizienz-Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München?
2. Wie wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität von herzinsuffizienten Patienten im Verlauf der Erkrankung und der Therapie bewertet?
3. Welche klinisch-somatischen Parameter beeinflussen die Einschätzung der Lebensqualität während des Beobachtungszeitraumes?
4. Welche prognostische Wertigkeit bezüglich der Lebensqualität besitzen diese klinisch-somatischen Variablen?

## **II. Methoden**

### **1. Erhobene Daten**

#### **1.1. Klinisch-somatische Daten**

Die in der Herzinsuffizienz-Ambulanz der Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität betreuten Patienten wurden nach der Erstuntersuchung regelmäßig in einem Abstand von etwa sechs Monaten, bei Beschwerden auch häufiger, zu Kontrolluntersuchungen einbestellt. Es handelte sich dabei um Patienten mit meist schwerer chronischer Herzinsuffizienz. Im Rahmen der Kontrolluntersuchungen wurde von den Ärzten der Herzinsuffizienz-Ambulanz eine ausführliche Anamnese erhoben, eine körperliche Untersuchung vorgenommen sowie eine Laboruntersuchung und weitere kardiologische Untersuchungen durchgeführt. Das Vorgehen bei der Untersuchung und Therapie herzinsuffizienter Patienten orientierte sich an den aktuellen, international gültigen Empfehlungen kardiologischer Fachgremien. Da diese Leitlinien in den letzten Jahren nach dem aktuellen Erkenntnisstand immer wieder modifiziert wurden, wurde die Behandlung der Patienten dieser Studie dementsprechend mehrfach angepasst.

##### **1.1.1. Anamnese**

Im Rahmen der Anamnese wurden Daten zu Alter, Belastbarkeit, Genese der Herzinsuffizienz, Vorerkrankungen, außerdem zu kardialen Ereignissen, Krankenhausaufenthalten und kardialen Risikofaktoren erhoben. Insbesondere wurde der Umfang der täglichen Medikation, der als die Anzahl der täglich eingenommenen Tabletten definiert wurde, und der Grad der Dyspnoe, der an der Anzahl der ohne Pause bewältigten Stockwerke beim Treppensteigen gemessen wurde, bestimmt.

##### **1.1.2. Körperliche Untersuchung**

In der klinischen Untersuchung wurde der arterielle Blutdruck nach der Methode von Riva-Rocchi sowie Körpergröße und Körpergewicht gemessen. Aus der Körpergröße und dem Körpergewicht als Ausgangswerte wurden die Körperoberfläche und der Body-Mass-Index errechnet. Anhand des Body-Mass-Index lässt sich das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten

aufgrund von Adipositas abschätzen. Eine häufig angewandte Einteilung unterscheidet Normalgewicht ( $< 25,0 \text{ kg/m}^2$ ), Übergewicht ( $25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ ) und starkes Übergewicht ( $>29,9 \text{ kg/m}^2$ ). Darüber hinaus wurde das Vorliegen von Zeichen einer kardialen Dekompensation im weitesten Sinne wie feuchte Rasselgeräusche, Ödeme, 3. oder 4. Herzton, erhöhter Jugularvenendruck und hepatojugulärer Reflux überprüft.

### 1.1.3. Echokardiographie

Die echokardiographische Untersuchung nimmt in der Diagnostik der Herzinsuffizienz einen zentralen Platz ein, da mit ihrer Hilfe die Ätiologie und die Schwere der Herzerkrankung zügig und nichtinvasiv geklärt werden können (Angermann und Spes 2000). In der B- und M-Mode-Darstellung wurden für die vorliegende Studie neben einer Beurteilung der ventrikulären und atrialen Pumpfunktion die enddiastolischen (LVEDD) und endsystolischen (LVESD) Ventrikeldurchmesser und die systolische Durchmesserverkürzungs-Fraktion (FS) bestimmt.

### 1.1.4. Rechtsherzkatheter

In der Rechtsherzkatheter-Untersuchung wird das rechte Herz meist über die V. jugularis oder die V. subclavia sondiert. Sie ermöglicht die Messung des Drucks im rechten Vorhof und Ventrikel, in den Lungenarterien, den Lungenkapillaren, i.e. der pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), und im linken Vorhof. Außerdem kann das Herzzeitvolumen und daraus nach Division durch die Körperoberfläche der Herzindex ermittelt werden. Die untere Normgrenze des Herzindex liegt bei  $2,5 \text{ l/min/m}^2$ . Der Herzindex ist ein Indikator der systolischen Ventrikelfunktion. Der Druck in den Lungenarterien, der PCWP und das Herzzeitvolumen dienen der Berechnung des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR). Bei Herztransplantationskandidaten wird im Rechtsherzkatheter getestet, ob sich dieser pulmonale Gefäßwiderstand medikamentös unter den Wert von etwa vier Wood-Einheiten senken lässt. Bleibt der PVR auf Werte über 4 Wood-Einheiten fixiert, so liegt eine Kontraindikation für die Herztransplantation vor, da ein hohes Risiko von Rechtsherzversagen des Spenderorgans nach Implantation besteht.

#### 1.1.5. Linksherzkatheter

Die Katheterisierung des linken Herzens erfolgt über die A. femoralis oder die A. brachialis. Sie dient dem Nachweis und der Therapie von arteriosklerotischen Veränderungen und Stenosen in den Koronararterien, der Druckmessung im linken Vorhof und linken Ventrikel sowie der Beurteilung der Ventrikelfunktion unter anderem mit Hilfe der planimetrischen Bestimmung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF). In der vorliegenden Studie wurde der Nachweis von Koronarstenosen von mehr als 50% so gewertet, dass bei diesen Patienten eine ischämische Herzerkrankung die Ursache der Herzinsuffizienz ist.

#### 1.1.6. Radionuklidventrikulographie

Die Radionuklidventrikulographie ist eine weitere Methode zur Beurteilung der linken und rechten Ventrikelfunktion. Hier werden körpereigene, radioaktiv markierte Erythrozyten dem Patienten injiziert und aus szintigraphischen Aufnahmen die linksventrikuläre und seit kürzerer Zeit die rechtsventrikuläre Auswurffraktion berechnet. Dies ist allerdings nur möglich, solange kein Vorhofflimmern vorliegt. Bei der Erhebung der linksventrikulären Auswurffraktion eines Patienten wurde, wenn sowohl eine Linksherzkatheter-Untersuchung als auch eine Radionuklidventrikulographie durchgeführt worden waren, das Ergebnis der Herzkatheter-Untersuchung herangezogen.

#### 1.1.7. Ergospirometrie

Mit Hilfe der Ergospirometrie lässt sich die körperliche Leistungsfähigkeit quantitativ messen. Dabei wird auf dem Fahrradergometer unter steigender körperlicher Belastung die maximale Sauerstoffaufnahme  $VO_2$  max und die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle, soweit sie erreicht wird, bestimmt. Die anaerobe Schwelle lässt sich als der Belastungspunkt identifizieren, an dem aufgrund der anaeroben Energiegewinnung unter Laktatproduktion die  $CO_2$ -Abgabe die Sauerstoffaufnahme übersteigt. Anzumerken ist, dass das Ergebnis dieser Untersuchung stark von der Motivation des Patienten bei der Durchführung abhängig ist.

### 1.1.8. EKG

In der Herzinsuffizienz-Ambulanz wurde bei jeder Vorstellung ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm durchgeführt. Bei chronischer Herzinsuffizienz zeigt das EKG nur unspezifische Veränderungen, die meist eher Aufschluss über die Ursache (Myokardischämie), über mögliche Begleiterscheinungen der Herzinsuffizienz (Rechtsherzbelastung), über Elektrolytverschiebungen oder die medikamentöse Therapie geben (Angermann und Spes 2000). Erhoben wurde der Herzrhythmus und das Vorliegen eines Blockbildes.

### 1.1.9. Laboruntersuchungen

Bei allen Patienten wurden nach der Abnahme von venösem Blut das Blutbild, die Serumelektrolyte, Kreatinin, Blutzucker, LDL- und Gesamt-Cholesterin, die Gerinnungsparameter sowie das endogene Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin bestimmt. Nicht einheitlich erhoben wurden Parameter wie Leber- und Schilddrüsenwerte.

### 1.1.10. Medikamentöse Therapie

Die chronische Herzinsuffizienz wurde in diesem Patientengut mit einer Standardkombination aus ACE-Hemmer beziehungsweise Angiotensin II-Rezeptorenblocker, Herzglykosid und Schleifendiuretikum sowie in zunehmendem Maße mit einem Betablocker behandelt. Bei ischämischer Herzerkrankung wurden Thrombozytenaggregationshemmer, bei Vorhofflimmern und bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion meist ab einer LVEF von unter 40% orale Antikoagulantien zur Prophylaxe von Embolien verordnet. Weiter wurden je nach Indikation Nitrate, Calcium-Antagonisten, Statine, Amiodaron gegeben. Neben den einzelnen Medikamentengruppen wurde die Gesamtzahl der oralen Medikamentengaben erhoben.

### 1.1.11. sonstige klinisch-somatische Parameter

Aus der Anamnese und anhand der klinischen Untersuchungen wurde versucht, die Ätiologie der Herzinsuffizienz zu klären. Weiter wurden das Datum der Erstdiagnose und die

Beobachtungsdauer in der Herzinsuffizienz-Ambulanz bis zum Erreichen eines Endpunktes beziehungsweise bis Studienende und die Art des Endpunktes bestimmt.

## 1.2. Lebensqualitäts-Fragebogen - der Short Form-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

Bei jeder Vorstellung wurde dem Patienten ein Fragebogen ausgehändigt, in dem er seine Lebensqualität einschätzen sollte. Den Patienten standen dafür ausreichend Zeit und geschulte Ambulanzschwestern zur Verfügung. In der vorliegenden Studie waren alle Patienten in der Lage, den Fragebogen selbständig zu beantworten.

### 1.2.1. Entwicklung, Güte und Anwendungsbereiche des SF-36

Die Grundlagen dieses Messinstruments sind im Rahmen der Medical Outcome Study zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den USA entwickelt worden. Die Medical Outcome Study wurde bereits 1960 vorbereitet und hatte zum Ziel, die Leistung amerikanischer Versicherungssysteme zu prüfen. In einer Längsschnittstudie wurden mit Hilfe des 100 Items umfassenden Fragebogens NORC verschiedene Gesundheitsaspekte von körperlich oder seelisch erkrankten Personen erhoben. Die ursprüngliche Fassung wurde dann mit strengen psychometrischen Tests auf die jetzt vorliegende Größe von 36 Fragen gekürzt. Der SF-36 Fragebogen ist psychometrisch getestet, d.h. auf Reliabilität, Validität und Sensitivität geprüft und normiert. Um eine möglichst exakte, aber dem kulturellen Umfeld auch entsprechende Übertragung zu gewährleisten, wurde das International Quality of Life Assessment Project (IQOLA) (Aaronson et al. (IQOLA) 1992) ins Leben gerufen. Heutzutage ist der SF-36 Fragebogen aufgrund seiner psychometrischen Qualität und seiner vielfältigen Einsatzmöglichkeiten international anerkannt, weit verbreitet und zählt zu den Standardinstrumenten der Lebensqualitätserfassung (Kirchberger 2000). Er liegt aktuell in über 40 Sprachen vor, darüberhinaus in etwa 15 Ländern mit Normdaten für die jeweilige Bevölkerung. Die deutsche Version wurde von Bullinger und Mitarbeitern nach den IQOLA-Kriterien erarbeitet und 1995 vorgelegt.

Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument, ein so genanntes generic instrument. Er wurde bereits bei über 130 Erkrankungen angewendet. Die meisten Publikationen über eine Verwendung des SF-36

finden sich bei Depression, Diabetes mellitus, Hypertonie, Rückenschmerzen und Arthritis (Kirchberger 2000).

### 1.2.2. Aufbau des SF-36

Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand ist aus 36 Items aufgebaut. Diese sind zu den folgenden acht Subskalen der subjektiven Gesundheit zusammengefasst: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden.

Die körperliche Funktionsfähigkeit misst das Ausmaß, in dem körperliche Betätigung durch den Gesundheitszustand eingeschränkt wird. Mit der körperlichen Rollenfunktion wird erfasst, inwieweit die alltäglichen Aktivitäten durch den körperlichen Gesundheitszustand beeinträchtigt sind. Die Subskala körperliche Schmerzen misst die Intensität und Beeinträchtigung des Alltags durch körperliche Schmerzen. Die allgemeine Gesundheitswahrnehmung bezieht sich auf die individuelle Einschätzung des eigenen Gesundheitszustands. Mit der Subskala Vitalität gibt der Patient an, ob er sich im Vollbesitz seiner Kräfte oder eher schwach und kraftlos fühlt. Die soziale Funktionsfähigkeit misst, in welchem Maße der Gesundheitszustand das soziale Leben einschränkt. Die emotionale Rollenfunktion erfasst, inwieweit emotionale Probleme die alltäglichen Aktivitäten beeinträchtigen. Die Subskala psychisches Wohlbefinden hat zum Ziel, die allgemeine psychische Gesundheit einzuschätzen. Als Antwortmöglichkeiten werden dichotome, bis zu sechsstufige ordinale Antworten vorgegeben. In die Berechnung der acht Subskalen werden nach einem vorgegebenen Schema zwei bis zehn Items einbezogen. Jede der acht Subskalen repräsentiert mehr oder weniger stark eine der beiden Grunddimensionen, nämlich die körperliche und die seelische Befindlichkeit. So lassen sich die Subskalen soziale Funktionsfähigkeit und Vitalität nicht eindeutig der körperlichen oder seelischen Seite zuordnen, die körperliche Funktionsfähigkeit und das psychische Wohlbefinden jedoch klar der körperlichen beziehungsweise seelischen Grunddimension.

### 1.2.3. Auswertung des SF-36

Die Berechnung der Subskalen des SF-36 Fragebogens zum Gesundheitszustand wird, wenn mindestens die Hälfte der Fragen beantwortet wurden, in drei Schritten durchgeführt. Zuerst

werden 10 Items umkodiert und rekali­briert und dann nach Addition der Items die Skalenroh­werte berechnet. Abschließend werden die Skalenroh­werte in eine Skala, die von 0 bis 100 reicht, transformiert. Fehlende Werte werden durch den Mittelwert der vorhandenen Items ersetzt. Hohe Skalenwerte entsprechen einem besseren Lebensqualitätszustand. Allerdings gilt dies nicht für die Subskalen psychisches Wohlbefinden, Vitalität und allgemeine Gesundheitswahrnehmung, da diese Skalen bipolar konstruiert sind. Das bedeutet, dass beispielsweise eine normale, nicht eingeschränkte Vitalität mittlere Skalenwerte annimmt und nur eine als besonders gut empfundene Vitalität sich in hohen Skalenwerten ausdrückt (Bullinger und Kirchberger 1998). Außerdem ist die Berechnung von Summenwerten der körperlichen und seelischen Grunddimensionen aus den Subskalen möglich. Der unterschiedlichen Korrelation der einzelnen Subskalen mit den Grunddimensionen wird durch eine Gewichtung mittels Verwendung von Faktorscore-Koeffizienten Rechnung getragen (Kirchberger 2000, Ware et al. 1998).

Die Berechnung der körperlichen und seelischen Summenskalen erfolgt in drei Schritten. Zuerst werden für die acht Subskalen z-Werte mit Hilfe der Mittelwerte und Standardabweichungen der amerikanischen Stichprobe berechnet. Dann erhält man die Rohwerte der Summenskalen durch Multiplikation der z-Werte mit den jeweiligen Regressionskoeffizienten aus der amerikanischen Normstichprobe. Zuletzt führt man eine Transformation der Rohwerte durch, sodass die Werte einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10 erhalten. Auch hier entsprechen hohe Summenskalenwerte einer hohen körperlichen und seelischen Lebensqualität (Bullinger und Kirchberger 1998).

#### 1.2.4. Interpretation der Ergebnisse des SF-36

Es bieten sich prinzipiell drei Verfahren zur Interpretation der Lebensqualitäts-Subskalen an. Zum einen kann man „die idealtypische Skalenbreite zum de facto ermittelten Wert pro Person oder pro Population“ in Relation setzen (Bullinger und Kirchberger 1998). Zum anderen kann man die Subskalenwerte eines Patienten oder einer Population mit den Werten von alters- und geschlechtsgleichen, an der gleichen Krankheit erkrankten oder gesunden Referenzgruppen vergleichen. Drittens können klinische Messwerte und Lebensqualitäts-Indices und ihre Veränderungen in Relation gesetzt werden. Dies ist das Verfahren, nach dem in der vorliegenden Studie vorgegangen wurde. Eine subjektiv und klinisch relevante Lebensqualitätsveränderung äußert sich in einer Mittelwertveränderung von mindestens fünf Punkten (Kirchberger 2000). Die körperlichen und seelischen Summenskalen hatten

ursprünglich Verwendung gefunden, um den Umfang der Einschränkung der Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung und den Schwerpunkt der Einschränkung, d.h. körperlich oder seelisch, im Vergleich zu anderen Krankheitsbildern herauszuarbeiten. In der Untersuchung des Einflusses klinisch-somatischer Parameter auf die Lebensqualität, wie in der vorliegenden Studie, erleichtert die Reduktion des multidimensionalen Konstruktes der Lebensqualität auf ein bidimensionales, also die Zusammenfassung der acht Subskalen in zwei Lebensqualitäts-Scores, den Umgang mit den Daten und die Interpretation der Ergebnisse in entscheidendem Maße. Gleichzeitig kommt nicht eine einfache Einschätzung der Lebensqualität durch Befragung des Patienten, wie er seine aktuelle Lebensqualität beispielsweise auf einer Skala von eins bis fünf beurteilt, zur Anwendung, sondern in die beiden Lebensqualitäts-Indices fließen die Ergebnisse der 36 Fragen, die die vier grundlegenden Dimensionen der Lebensqualität abdecken, mit ein. Diesen Vorteil des SF-36 hat man sich bereits im Rahmen von gesundheitsökonomischen Fragestellungen zu Nutze gemacht.

#### 1.2.5. Schwächen des SF-36

Als Schwäche des SF-36 Fragebogens zum Gesundheitszustand wird die Unterrepräsentation der sozialen Funktionen und der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung angeführt (Bullinger et al. 1995, Bullinger und Kirchberger 1998). Aufgrund der dichotomen Antwortmöglichkeiten der Items ergeben sich zum einen bei der Berechnung der Subskalen, die die Rollenfunktionen ansprechen, vergleichsweise hohe Standardabweichungen, zum anderen werden die Subskalen nur relativ grob erfasst (Kirchberger 2000).

### 1.3. Erläuterungen der Datenbanken

#### 1.3.1. Die klinisch-somatische Datenbank

Die klinisch-somatischen Daten und Untersuchungsbefunde der Herzinsuffizienz-Patienten wurden nach jeder Vorstellung in der Ambulanz in einer Datenbank des Formats FileMaker Pro 4.1® erfasst. Dabei wurde jede der Halbjahresuntersuchungen in einem eigenem Datensatz festgehalten und diese entsprechend durchnummeriert. Bei Erreichen eines Endpunktes wurden die Datensätze des jeweiligen Patienten dann geschlossen. Die Daten wurden in erster Linie dem Arztbrief und der Patientenakte entnommen. Untersuchungen, die

zwischen zwei Vorstellungen in der Herzinsuffizienz-Ambulanz durchgeführt wurden, wurden übereinstimmend in den der Untersuchung folgenden Datensatz aufgenommen.

### 1.3.2. Die Lebensqualitäts-Datenbank

Die Daten der Lebensqualitäts-Fragebögen wurden wie die klinisch-somatischen Daten nach jedem Termin des Patienten in der Herzinsuffizienz-Ambulanz in eine Datenbank des Formats SPSS 10.0 for Windows® eingegeben. Die Fragebögen des aktuellen Messzeitpunkts wurden hier an die vorausgegangenen Fragebögen des Patienten angeschlossen, so dass sich alle Lebensqualitätsdaten der Patienten des jeweiligen Messzeitpunkts in der Datei untereinander befanden. Beantwortete ein Patient bei einer Untersuchung den Fragebogen nicht, wurden die dafür vorgesehenen Felder frei gelassen.

Am 31.07.2000 waren 261 Patienten in der klinisch-somatischen Datenbank und 251 Patienten in der Lebensqualitäts-Datenbank erfasst.

## 2. Studienkonzept

### 2.1. Studienart

Die vorliegende Studie ist eine prospektive Untersuchung an einer konsekutiv rekrutierten Kohorte.

### 2.2. Studienpopulation

Die Studienpopulation wurde aus 205 Patienten gebildet, die zwischen dem 01.01.1993 und dem 31.07.2000 in der Herzinsuffizienz-Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München betreut wurden.

### 2.3. Datenerhebung

Die Lebensqualitäts-Daten sowie die klinisch-somatischen Daten wurden zum Zeitpunkt der klinischen Erstuntersuchung und bei jeder der sechsmonatlich stattfindenden Folgeuntersuchungen erhoben.

## 2.4. Ein- und Ausschlusskriterien

### 2.4.1. Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren neben dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz ein Mindestalter von 18 Jahren, ausreichend gute Kenntnisse der deutschen Sprache und die regelmäßige Betreuung durch die Herzinsuffizienz-Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt München.

### 2.4.2. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren unzureichend beantwortete (weniger als 50% der Items) oder mehr als ein fehlender Fragebogen zu den Zeitpunkten der Kontrolluntersuchungen.

## 2.5. Studienendpunkte

Als Studienendpunkte wurden der Tod eines Patienten und eine Herztransplantation definiert. Patienten mit erfolgter Reanimation oder einer mechanischen Pumphilfe wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

## 2.6. Rechtszensierung

Der 31.07.2000 wurde als Studienende festgelegt, um bei den bis zum 31.12.1999 eingeschlossenen Patienten eine mögliche, weitere Nachuntersuchung innerhalb der nächsten sechs Monate bei einem Spielraum von einem zusätzlichen Monat in der Studie mitberücksichtigen zu können. Außerdem wurde wegen der durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 15,1 Monaten (SD 15,1 Monate, Median 10,8 Monate) das Studienende nach einem Beobachtungszeitraum von vier Halbjahresuntersuchungen, was 18 Monaten entspricht, festgesetzt. In vorhergehenden Studien konnte gezeigt werden, dass kardiale Ereignisse bei den in der Herzinsuffizienz-Ambulanz betreuten Patienten meist innerhalb des ersten Jahres auftreten. Eine Beschränkung der Beobachtungsdauer auf vier Halbjahresuntersuchungen ist also sinnvoll, da man bei längerer Beobachtungsdauer eine zu starke Positivselektion zugunsten stabilerer Patienten und damit eine Verzerrung der Ergebnisse erhält (Rieder 2000).

## 2.7. Studienabbrecher

Als Studienabbrecher wurden Teilnehmer bezeichnet, die sich nach einem Zeitraum von mehr als sechs plus drei Monaten nicht mehr zur Folgeuntersuchung in der Herzinsuffizienz-Ambulanz vorgestellt hatten und, soweit es zu eruieren war, weder verstorben noch herztransplantiert worden waren.

## 3. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten wurde mit Hilfe des Softwarepakets SPSS 10.0 for Windows® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

### 3.1. Deskriptive Analyse der klinisch-somatischen Parameter

Zuerst wurden in einer deskriptiven Analyse die klinisch-somatischen Charakteristika der Studienpopulation bei Studieneinschluss und ihre Veränderung im Laufe der Beobachtungszeit bestimmt. Weiter wurden die klinisch-somatischen Charakteristika der Subpopulation 1, das heisst der Patienten mit mindestens zwei Untersuchungen, bei Studieneinschluss im Vergleich mit der Gesamtstichprobe und dann im Verlauf von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 2 auf signifikante Veränderungen hin untersucht. Daran schloss sich die gleiche Analyse der Veränderung der klinisch-somatischen Parameter der Subpopulation 2, das heisst der Patienten mit mindestens vier Untersuchungen, von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 4 an.

### 3.2. Deskriptive Analyse der Lebensqualität

In einem zweiten Schritt wurde dann die mit Hilfe des SF-36 Fragebogens zum Gesundheitszustand erhobene Lebensqualität der Gesamtstichprobe der herzinsuffizienten Patienten zu den Zeitpunkten der vier Messungen ausgewertet. In Analogie zu den klinisch-somatischen Parametern erfolgte eine Analyse für die Subpopulationen 1 und 2 hinsichtlich ihrer mittleren Lebensqualität im Vergleich zu der Gesamtstichprobe und einer signifikanten Veränderung der acht Subskalen und der körperlichen und der seelischen Summenskala des SF-36 im Verlauf. Weiter wurden die Korrelationen der acht Subskalen und der körperlichen und seelischen Summenskala bestimmt. In der körperlichen und seelischen Summenskala sind

die unterschiedlichen Aspekte der Lebensqualität auf zwei handliche Parameter vereinigt. Eine hohe Korrelation der acht Subskalen und der körperlichen und seelischen Summenskala gewährleistet, dass es nur zu einem geringfügigen Informationsverlust kommt, wenn man den Einfluss klinisch-somatischer Parameter auf die Lebensqualität anhand der körperlichen und psychischen Summenskala misst.

### 3.3. Bivariate Analyse des Einflusses ausgewählter klinisch-somatischer Parameter auf die Lebensqualität

Anhand der vorhandenen Literatur wurden die NYHA-Klasse, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die Applikation von Betablockern in die Analyse aufgenommen. Außerdem wurden das Alter, das Vorliegen einer ischämischen Herzerkrankung, der Umfang der Medikation, der Grad der Dyspnoe, der Body-mass-Index, die Herzfrequenz, der diastolische und systolische Blutdruck sowie die  $VO_2$  max, also insgesamt 12 klinische Parameter auf ihren Einfluss auf die Lebensqualität untersucht. Der pulmonale Gefäßwiderstand wurde wegen zu geringer Fallzahl ebenso wie die Applikation von ACE-Hemmern, da sie zu fast 90% eingesetzt wurden, von der Analyse ausgeschlossen.

In einem ersten Schritt wurden die Patienten mit niedriger, mittlerer und hoher Lebensqualität identifiziert und die Mittelwerte der klinisch-somatischen Variablen dieser drei Gruppen exemplarisch für den ersten Beobachtungszeitpunkt gegenübergestellt. In einem zweiten Schritt wurde dann für jeden der 12 klinischen Parameter und die körperliche und psychische Summenskala eine bivariate Analyse der Korrelationen durchgeführt.

### 3.4. Multiple Regressionsanalyse

In die multiple Regressionsanalyse wurden die klinisch-somatischen Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Lebensqualität eingeschlossen. Dabei wurde untersucht, in welchem Maße die Gesamtheit der identifizierten Prädiktoren und die durch Rückwärtselimination reduzierte Zahl der signifikanten, unabhängigen Variablen die Variabilität der Lebensqualität erklären.

#### 4. Literaturrecherche

Die das Thema der vorliegenden Studie betreffenden Veröffentlichungen wurden anhand einer Internet-Recherche in der medizinischen Literaturdatenbank Medline (National Library of Medicine) gesucht. Dabei wurden die Suchbegriffe „heart failure“, „congestive heart failure“, „chronic heart failure“, „quality of life“, „health-related quality of life“ und „predictors“ verwendet. Die Suche bezog sich auf Arbeiten in deutsch- und englischsprachigen Fachzeitschriften, die zwischen dem 01.01.1990 und dem 11.11.2002 erschienen waren. In der Literatur zitierte Veröffentlichungen vor 1990 wurden je nach Eignung hinzugezogen.

### III. Ergebnisse

#### 1. Studienpopulation

Die Stichprobe bestand aus 205 Patienten der Herzinsuffizienzambulanz des Klinikums Innenstadt der Universität München, die zwischen dem 01.01.1993 und dem 31.07.2000 in die Studie eingeschlossen werden konnten (Abbildung 1). Für 188 Patienten lagen vollständige Lebensqualitätsdaten zu allen erfassten Messzeitpunkten vor, ebenso wie klinisch-somatische Daten, die in ihrem Umfang je nach Diagnose und Untersuchungsbedarf variierten. In der Verlaufsanalyse wurden nach einem Beobachtungszeitraum von etwa sechs Monaten 103, von 12 Monaten 69 und von 18 Monaten 40 Patienten untersucht. Die durchschnittliche Nachuntersuchungszeit der 205 bei Studienbeginn eingeschlossenen Patienten lag bei 66,3 Wochen (SD 66,2 Wochen, Median 47 Wochen).

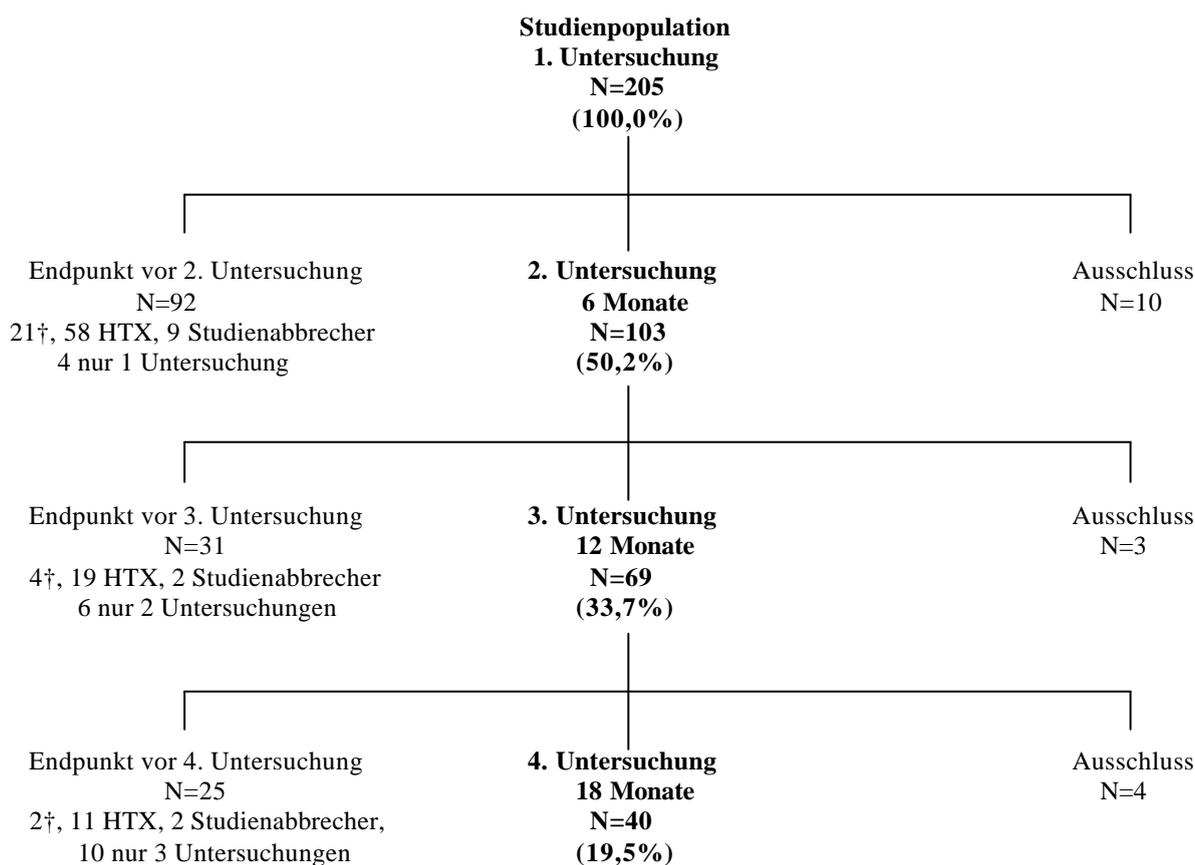


Abbildung 1: Stichprobe von 205 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz. Studienendpunkte und Zensurierungen zu den vier Messzeitpunkten.

Während des Beobachtungszeitraums verstarben 27 Patienten, 88 Patienten wurden herztransplantiert und 13 Patienten erschienen nicht mehr zu den Nachuntersuchungen. 20 Patienten, die weniger als 18 Monate vor Studienende eingeschlossen worden waren, erreichten nicht die volle Anzahl von vier Messzeitpunkten, wurden aber in der Studie berücksichtigt. Aufgrund unvollständiger Lebensqualitätsdaten wurden 17 Patienten im Verlauf ausgeschlossen.

## 2. Klinisch-somatische Charakteristika der Studienpopulation

### 2.1. Klinisch-somatische Charakteristika der Gesamtstichprobe

#### 2.1.1. Klinisch-somatische Charakteristika der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1

Zu Beginn der Studie waren 88,3% (181) Teilnehmer männlich und 11,7% (24) weiblich (Tabelle 1). Sie waren zwischen 21 und 67 Jahren alt. Das durchschnittliche Alter lag bei 51,3 Jahren (SD 10,2 Jahre, Median 53,0 Jahre). Bei 119 (56,7%) Patienten war die Diagnose Herzinsuffizienz seit mehr als 18 Monaten bekannt.

Als häufigste Ursache der Herzinsuffizienz ließ sich in 136 (66,3%) Fällen eine dilatative Kardiomyopathie ausmachen (Abbildung 2). Sie wurden gemeinsam mit drei an einer hypertrophen Kardiomyopathie leidenden Patienten und zwei Studienteilnehmern, bei denen die Herzinsuffizienz nicht eindeutig zuzuordnen war, dem echokardio- und koronarangiographischen Befund entsprechend in die Gruppe nichtischämische Herzerkrankung (N=141, 68,8%) gezählt. Die Gruppe ischämische Herzerkrankung umfasste

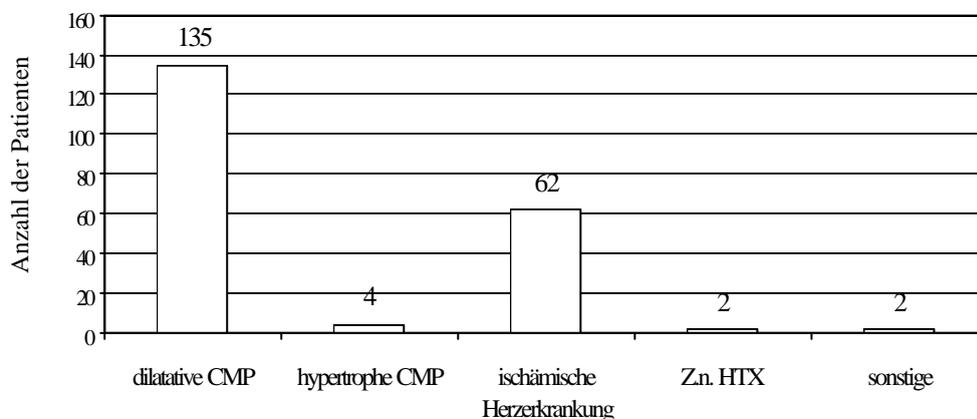


Abbildung 2: Arten der Herzinsuffizienz in der Gesamtstichprobe

Tabelle 1: Klinisch-somatische Parameter der Gesamtstichprobe an den vier Messzeitpunkten

	1. Untersuchung		2. Untersuchung		3. Untersuchung		4. Untersuchung	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Männer	181	88,3	94	91,3	64	92,8	38	95,0
Frauen	24	11,7	9	8,7	5	7,2	2	5,0
<b>Ätiologie der Herzinsuffizienz</b>								
Ischämische Herzerkrankung	64	31,2	37	35,9	25	36,2	12	30,0
Nichtischämische Herzerkrankung	141	68,8	66	64,1	44	63,8	28	70,0
<b>Komorbidität</b>								
Z.n. Myokardinfarkt	51	24,9	30	29,1	19	27,5	9	22,5
Chronische Niereninsuffizienz	26	12,7	9	8,7	6	8,7	3	7,5
<b>NYHA-Klassen</b>								
NYHA I	12	5,9	13	12,6	13	18,8	9	22,5
NYHA II	69	33,7	44	42,7	36	52,2	23	57,5
NYHA III	104	50,7	42	40,8	18	26,1	8	20,0
NYHA IV	20	9,8	4	3,9	2	2,9	0	0,0
<b>Medikation</b>								
ACE-Hemmer	192	93,7	96	93,2	62	89,9	35	87,5
Beta-Blocker	57	27,8	35	34,0	34	49,3	21	52,5
Herzglykoside	154	75,1	79	76,7	49	71,0	31	77,5
Diuretika	192	93,7	103	100,0	64	92,8	38	95,0
<b>Klinische Parameter</b>								
Ödeme	29	14,1	8	7,8	8	11,6	3	7,5
	N	Median	N	Median	N	Median	N	Median
Bewältigte Stockwerke	205	1,5	92	2,0	65	2,0	37	3,0
Anzahl der oralen Medikamente	204	7,0	103	7,0	69	7,0	40	7,5
	N	Mittelwert	N	Mittelwert	N	Mittelwert	N	Mittelwert
Alter (Jahre)	205	51,2 (10,2)	103	52,2 (9,6)	69	52,9 (9,3)	40	53,6 (7,0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	203	25,4 (3,5)	103	26,5 (3,5)	69	27,1 (3,5)	40	28,0 (3,1)
Blutdruck diastolisch (mmHg)	186	73,6 (10,4)	85	75,8 (11,5)	53	79,3 (11,0)	29	78,9 (15,7)
Blutdruck systolisch (mmHg)	186	116,5 (19,6)	87	117,2 (19,0)	53	122,0 (21,3)	29	125,4 (24,0)
<b>EKG</b>								
Herzfrequenz (/min)	191	76,0 (14,7)	85	75,7 (14,7)	43	76,6 (14,7)	23	72,3 (17,1)
<b>UKG</b>								
FS (%)	191	14,6 (6,1)	100	15,4 (5,6)	67	16,5 (5,7)	39	16,3 (5,6)
LVESD (mm)	197	63,3 (11,5)	100	62,5 (11,3)	67	60,9 (12,2)	39	60,1 (10,7)
LVEDD (mm)	196	73,6 (10,4)	100	74,2 (10,3)	67	72,0 (10,9)	39	71,5 (10,4)
<b>Linksherzkatheter oder Radionuklidventrikulographie</b>								
LVEF (%)	138	23,5 (9,7)	49	27,6 (9,6)	41	27,6 (12,4)	27	30,6 (11,5)
<b>Rechtsherzkatheter</b>								
PVR (Wood-Einheiten)	172	2,4 (1,5)	27	2,3 (1,5)	19	2,2 (1,3)	5	2,4 (0,8)
Herzindex (l/min/m <sup>2</sup> )	152	2,2 (0,6)	24	2,2 (0,5)	17	2,1 (0,4)	4	2,2 (0,3)
<b>Spiroergometrie</b>								
VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	142	15,6 (4,4)	93	16,0 (4,5)	66	16,6 (4,9)	40	16,6 (4,9)
<b>Laborwerte</b>								
Natrium (mmol/l)	204	139,2 (4,5)	57	139,3 (3,3)	37	139,2 (4,0)	18	137,2 (4,3)
Kreatinin (mg/dl)	204	1,2 (0,5)	78	1,6 (0,5)	49	1,5 (1,0)	28	1,5 (0,4)
Cholesterin (mg/dl)	197	216,8 (54,2)	64	217,8 (56,9)	42	233,7 (62,1)	24	223,1 (62,3)
LDL-Cholesterin (mg/dl)	176	128,9 (40,0)	48	124,9 (38,7)	30	127,5 (38,5)	18	121,8 (45,1)
Noradrenalin (pg/ml)	169	333,6 (188,2)	84	293,2 (148,8)	66	325,4 (163,1)	33	280,2 (158,2)

hinter den Mittelwerten wird in Klammern die Standardabweichung angegeben

Tabelle 2: Normwerte der erhobenen klinischen Parameter

	Normwert
<b>Klinische Parameter</b>	
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	<25,0"
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	80 (60-89)"
Systolischer Blutdruck (mmHg)	120 (100-139)"
<b>Ruhe-EKG</b>	
Herzfrequenz (/min)	60-100*
<b>Transthorakale Echokardiographie</b>	
FS (%)	>26*
LVEDD (mm)	<56*
LVEED (mm)	<41*
<b>Linksherzkatheter oder Radionuklidventrikulographie</b>	
LVEF (%)	>60*
<b>Rechtsherzkatheter</b>	
PVR (Wood-Einheiten)	<1,63*
Herzindex (l/min/m <sup>2</sup> )	>2,6*
<b>Spiroergometrie</b>	
VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	>20*
<b>Laborwerte (Serum)</b>	
Natrium (mmol/l)	135-145°
Kreatinin (mg/dl)	<1,3°
Cholesterin (mg/dl)	<200°
LDL-Cholesterin (mg/dl)	<100^
Noradrenalin (pg/ml)	100-500°

" nach WHO-Kriterien

°Referenzwerte des Labors Klinikum  
Innenstadt der LMU München

\* nach Stierle und Niederstadt, 1999

^ Richtwert für KHK-Patienten

64 Patienten (31,2%). Zwei Patienten mit Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation wurden dieser Kategorie zugeordnet.

Hinsichtlich der Begleiterkrankungen hatten 24,9% der Patienten einen oder mehrere Myokardinfarkte erlitten. Bei 12,7 % lag eine Niereninsuffizienz vor. Nach den Kriterien der New York Heart Association (NYHA) waren die Klasse II mit 33,7% und die Klasse III mit 50,7% in der Studienpopulation am stärksten vertreten.

Als Basistherapie wurden ACE-Hemmer in 93,7% und Betablocker in 27,8% der Fälle nach der Erstvorstellung angesetzt. Herzglykoside und Diuretika wurden als symptomatische

Therapie in 75,1% beziehungsweise 93,7% verschrieben. Die orale Medikation pro Tag umfaßte im Mittel 7 Tabletten.

Die Untersuchung in Bezug auf Symptome der Herzinsuffizienz ergab, dass 14,1% (29) der Patienten an Ödemen litten. 51% der Studienteilnehmer gaben an, auf Grund von Dyspnoe weniger als 2 Stockwerke ohne Pause (Median 1,5 Stockwerke) bewältigen zu können.

Bei der Laboruntersuchung zeigten sich unter Therapie mit ACE-Hemmern und Diuretika Mittelwerte des Serum-Natriums und des Serum-Kreatinins im Normbereich. Die Mittelwerte des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Cholesterins von 216,8 mg/dl und 128,9 mg/dl waren hingegen erhöht. Das endogene Katecholamin Noradrenalin lag hochnormal im Mittel bei 333,6 pg/ml. Tabelle 2 führt die wichtigsten dieser Studie zugrundeliegenden Normwerte auf. Auf der Basis des Body-Mass-Index waren 46,7% der Studienteilnehmer übergewichtig und weitere 9,0 % stark übergewichtig.

Die Mittelwerte des Blutdrucks lagen niedrignormal bei 116,5 mmHg systolisch und 73,6 mmHg diastolisch. Nur 10% der Patienten wiesen erhöhte Blutdruckwerte oberhalb von 140 mmHg systolisch und 89 mmHg diastolisch auf. Die Herzfrequenz betrug im Mittel 76 Schläge pro Minute.

Die Echokardiographie zeigte, dass bei 53,3 % der Herzinsuffizienz-Patienten ein endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels von mehr als 63 mm und bei 44,3 % ein enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser von über 73 mm vorlag. Die linksventrikuläre Verkürzungsfraction lag in 92,8 % der Fälle unter 26%.

In den Herzkatheteruntersuchungen fand sich ein mittlerer Herz-Index von 2,2 l/m<sup>2</sup>. Der mittlere Widerstand der Lungenarteriolen betrug 2,4 Wood-Einheiten. 55,7% der Patienten wiesen eine linksventrikuläre Auswurfraction von weniger als 20 % auf.

Schließlich zeigte sich in der spiroergometrischen Untersuchung eine erniedrigte maximale Sauerstoffaufnahme VO<sub>2</sub> max von = 14 ml/kg/min bei 40,5 % aller Patienten.

### 2.1.2. Klinisch-somatische Charakteristika der Gesamtstichprobe im Verlauf

Bei der Untersuchung der klinischen Parameter an den einzelnen Messzeitpunkten nahm die Zahl der Studienteilnehmer von 205 auf 40 ab. Der Anteil der weiblichen Patienten lag am Messzeitpunkt 2 bei 8,7%, am Messzeitpunkt 3 bei 7,2% und am Messzeitpunkt 4 bei 5,0%. Das durchschnittliche Alter, das Verhältnis von ischämischen zu nichtischämischen Herzerkrankungen und der Umfang der oralen Medikation blieben weitgehend konstant. Der Anteil der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz betrug in der zweiten und dritten

Untersuchung 8,7% und in der vierten Untersuchung 7,5%. Betrachtete man die Klassifikation der Herzinsuffizienz nach den NYHA-Kriterien, so fiel auf, dass am Messzeitpunkt 4 NYHA II mit 56,8% anstelle von NYHA III die häufigste Klasse war. Patienten der NYHA-Klasse I waren mit 22,5% stark, die der NYHA-Klasse III mit 20,0% etwas geringer und die der NYHA-Klasse IV nicht mehr vertreten.

ACE-Hemmer wurden am zweiten Messzeitpunkt 93,2%, am dritten Messzeitpunkt 89,9% und am vierten Messzeitpunkt 87,5% der Patienten verordnet. Der Anteil der mit einem Betablocker therapierten Patienten betrug bei der zweiten Untersuchung 34,0%, bei der dritten Untersuchung 49,3% und bei der vierten Untersuchung 52,5%.

Der Median der ohne Ruhepause bewältigten Stockwerke als Maß für Dyspnoe lag am Messzeitpunkt 2 und 3 bei zwei Stockwerken und am Messzeitpunkt 4 bei drei Stockwerken.

Als Mittelwert des Body-Mass-Index wurde für den zweiten Untersuchungszeitpunkt 26,5 kg/m<sup>2</sup>, für den dritten Untersuchungszeitpunkt 27,1 kg/m<sup>2</sup> und für den vierten Untersuchungszeitpunkt 28,0 kg/m<sup>2</sup> errechnet. Der Mittelwert des systolischen und diastolischen Blutdrucks war am Messzeitpunkt 2 117,2 und 75,8 mmHg, am Messzeitpunkt 3 122,0 und 79,3 mmHg und am Messzeitpunkt 4 125,4 und 78,9 mmHg, der Mittelwert der Herzfrequenz 75,7/min, 76,6/min und 72,3/min. Bezüglich der echokardiographischen Werte fanden sich in der zweiten Untersuchung ein Mittelwert der FS von 15,4%, des LVESD von 62,5 mm und des LVEDD von 74,2 mm, in der dritten Untersuchung ein Mittelwert der FS von 16,5%, des LVESD von 60,9 mm und des LVEDD von 72,0 mm und in der vierten Untersuchung ein Mittelwert der FS von 16,3%, der LVESD von 60,1 mm und des LVEDD von 71,5 mm.

Der Mittelwert der linksventrikulären Auswurffraktion lag an den Messzeitpunkten 2 und 3 bei 27,6% und am Messzeitpunkt 4 bei 30,6%.

Während die Rechtsherzkathetermaße PVR und Herzindex an den einzelnen Untersuchungszeitpunkten weitgehend konstant blieben, fand sich in der zweiten Untersuchung eine mittlere maximale Sauerstoffausschöpfung VO<sub>2</sub> max von 16,0 ml/kg/min und in der dritten und vierten Untersuchung eine VO<sub>2</sub> max von 16,6 ml/kg/min.

Unter den Laborwerten betrug der Mittelwert des Kreatinins am Messzeitpunkt 2 1,6 mg/dl und an den Messzeitpunkten 3 und 4 1,5 mg/dl. Entsprechend fanden sich Mittelwerte des Noradrenalins von 293,2 mg/dl, 325,4 mg/dl und 280,2 mg/dl.

## 2.2. Klinisch-somatische Parameter der Subpopulation 1

### 2.2.1. Klinisch-somatische Charakteristika der Subpopulation 1 im Vergleich mit der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1

Bei der Gegenüberstellung der klinisch-somatischen Charakteristika der Subpopulation 1 und der der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1 zeigten sich in der Subpopulation 1 ein kleinerer Anteil von weiblichen Patienten von 8,7 % (1,7%), ein mit 35,9% (31,2%) etwas größerer Anteil von Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und hinsichtlich der Komorbidität ein mit 29,1% (24,9%) entsprechend erhöhter Anteil von Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt sowie etwa 25% weniger Patienten, nämlich 8,7% (12,7%), die an chronischer Niereninsuffizienz litten. Die Werte der Gesamtstichprobe sind in Klammern angegeben. Obwohl auch hier die meisten Patienten den NYHA-Klassen II (40,8% statt 33,7%) und III (45,6% statt 50,7%) zugeordnet wurden, fanden sich in der Subpopulation 1 mit 4,9% (9,8%) 50% weniger Patienten der NYHA-Klasse IV und mit 8,7% (5,9%) knapp ein Drittel mehr Patienten der NYHA-Klasse I. Bezüglich der Medikamente wurden mit 96,1% (93,7%) etwas mehr ACE-Hemmer, mit 32,0% (27,8%) etwas mehr Betablocker und mit 72,8% (75,1%) etwas weniger Diuretika bei unverändertem Umfang der täglichen oralen Medikation im Vergleich zur Gesamtpopulation verordnet. Ödeme wurden von nur 8,7% (14,1%) der Patienten angegeben. Der Median der bewältigten Stockwerke als Mass der Dyspnoe lag mit 2,0 über dem Wert der Gesamtstichprobe von 1,5. Keine wesentlichen Unterschiede ergaben sich für die Parameter: Alter, diastolischer und systolischer Blutdruck, linksventrikuläre Verkürzungsfraktion, linksventrikulärer enddiastolischer und endsystolischer Durchmesser, linksventrikuläre Auswurfraction und maximale Sauerstoffausschöpfung  $VO_2$  max. Bei einem nicht relevant erhöhten Mittelwert des Body-Mass-Index von 26,3 kg/m<sup>2</sup> (25,4 kg/m<sup>2</sup>) und der Herzfrequenz von 81,6/min (76,0/min) fiel ein erniedrigter mittlerer Widerstand der Lungenarteriolen von 2,2 Wood-Einheiten (2,4 Wood-Einheiten) und ein erhöhter Herzindex von 2,4 l/min/m<sup>2</sup> (2,2 l/min/m<sup>2</sup>) auf.

### 2.2.2. Klinisch-somatische Charakteristika der Subpopulation 1 im Verlauf

Die Untersuchung der Veränderung der klinisch-somatischen Parameter der Subpopulation 1 von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 2 ergab eine klinische Verbesserung anhand der NYHA-Klassifikation, die jedoch im Wilcoxon signed rank-Test mit einem p von 0,09370

Tabelle 3: Klinisch-somatische Parameter der während der ersten zwei Messzeitpunkte beobachteten Subpopulation 1

	1. Untersuchung		2. Untersuchung	
	N	%	N	%
Männer	94	91,3		
Frauen	9	8,7		
<b>Ätiologie der Herzinsuffizienz</b>				
Ischämische Herzerkrankung	37	35,9		
Nichtischämische Herzerkrankung	66	64,1		
<b>Komorbidität</b>				
Z.n. Myokardinfarkt	30	29,1		
Chronische Niereninsuffizienz	9	8,7		
<b>NYHA - Klassen</b>				
NYHA I	9	8,7	13	12,6
NYHA II	42	40,8	44	42,7
NYHA III	47	45,6	42	40,8
NYHA IV	5	4,9	4	3,9
<b>Medikation</b>				
ACE-Hemmer	99	96,1	96	93,2
Beta-Blocker	33	32,0	35	34,0
Digitalis	75	72,8	79	76,7
Diuretika	96	93,2	103	100,0
<b>Klinische Parameter</b>				
Ödeme	9	8,7	8	7,8
	N	Median	N	Median
Dyspnoe (bewältigte Stockwerke)	98	2,0	92	2,0
Anzahl der oralen Medikamente	103	7,0	103	7,0
	N	Mittelwert	N	Mittelwert
Alter (Jahre)	103	51,1 (9,6)	103	52,2 (9,6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	103	26,3 (3,4)	103	26,5 (3,5)
Blutdruck diastolisch (mmHg)	102	75,2 (11,3)	85	75,8 (11,5)
Blutdruck systolisch (mmHg)	102	117,2 (17,8)	87	117,2 (19,0)
<b>EKG</b>				
Herzfrequenz (/min)	103	81,6 (16,9)	85	75,7 (14,7)
<b>UKG</b>				
FS (%)	99	13,9 (5,4)	99	15,0 (5,4)
LVEDD (mm)	99	64,2 (10,8)	99	63,3 (11,2)
LVEDD (mm)	100	74,0 (9,1)	99	74,2 (10,3)
<b>Linksherzkatheter oder Radionuklidventrikulographie</b>				
LVEF (%)	82	22,2 (7,2)	49	27,6 (9,6)
<b>Rechtsherzkatheter</b>				
PVR (Wood-Einheiten)	84	2,2 (1,3)	27	2,3 (1,5)
Herzindex (l/min/m <sup>2</sup> )	81	2,4 (0,7)	24	2,2 (0,5)
<b>Spiroergometrie</b>				
VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	93	15,9 (4,5)	93	16,0 (4,5)

hinter den Mittelwerten wird in Klammern die Standardabweichung angegeben

gerade nicht mehr signifikant war. Während der Anteil der Patienten der NYHA-Klasse I und II von 8,7% auf 12,6% beziehungsweise von 40,8% auf 42,7% anstieg, fiel der Anteil der Patienten, die der NYHA-Klasse III und IV zugeordnet wurden, von 45,6% auf 40,8% beziehungsweise von 4,9% auf 3,9%. Die Verordnung von ACE-Hemmern sank von 96,1% auf 93,2%. Dagegen stieg der Anteil der Patienten, die einen Betablocker einnahmen, von 32,0% auf 34,0%, der Anteil der Patienten mit Herzglykosidtherapie von 72,8% auf 76,7% und der Anteil der Patienten unter diuretischer Therapie von 93,7% auf 100% an. Der Umfang der oralen Medikation stieg trotz eines unveränderten Medians von 7,0 Tabletten täglich im Mittel signifikant ( $p=0,00250$ ) an. Keine relevante Veränderung ergab sich hinsichtlich der Parameter: Grad der Dyspnoe, diastolischer und systolischer Blutdruck und maximale Sauerstoffausschöpfung  $VO_2$  max. Für den Body-Mass-Index fand sich ein signifikanter Anstieg ( $p=0,03310$ ) von  $26,3 \text{ kg/m}^2$  auf  $26,5 \text{ kg/m}^2$ . Obwohl sich die echokardiographischen Messwerte im Mittel nur gering verbesserten – die linksventrikuläre Verkürzungsfraktion stieg signifikant ( $p=0,00500$ ) von 13,9% auf 15,0%, der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser fiel von 64,2 mm auf 63,3 mm und der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser stieg von 74,0 mm auf 74,2 mm - , war ein signifikanter Anstieg des Mittelwerts der linksventrikulären Auswurffraktion von 22,2% auf 27,6% ( $p=0,00160$ ) festzustellen. Die mittlere Herzfrequenz fiel signifikant ( $p=0,00110$ ) von

Tabelle 4: Ergebnisse des Wilcoxon signed rank-Tests für die Mittelwerte der mindestens ordinal skalierten klinisch-somatischen Parameter der Subpopulation 1 an Messzeitpunkt 1 und 2

	Signifikanz p
Umfang der Medikation	0,00250*
Grad der Dyspnoe	0,20580
BMI	0,03310*
NYHA-Klasse	0,09370
Blutdruck diastolisch	0,59030
Blutdruck systolisch	0,63860
Herzfrequenz	0,00110*
LVEF	0,00160*
FS	0,00500*
LVEDD	0,23260
LVESD	0,37430
$VO_2$ max	0,17490

signifikant im Wilcoxon signed rank-Test,  
 $\alpha=0,05$

81,6/min auf 75,7/min. Die Veränderung der Parameter der Rechtsherzkatheter-Untersuchung wurden wegen der kleinen Fallzahlen nicht berücksichtigt.

### 2.3. Klinisch-somatische Parameter der Subpopulation 2

#### 2.3.1. Klinisch-somatische Charakteristika der Subpopulation 2 im Vergleich mit der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1

Im Vergleich mit der Gesamtstichprobe fiel auf, dass in der Subpopulation 2 der Anteil der weiblichen Patienten mit 5% bei etwa der Hälfte des Wertes der Gesamtstichprobe (11,7%) lag. Die Werte der Gesamtstichprobe sind in Klammern angegeben. Bezüglich des Vorliegens einer ischämischen Herzerkrankung und eines Zustands nach Myokardinfarkt fand sich kein wesentlicher Unterschied. Eine chronische Niereninsuffizienz lag mit 7,5% bei etwas mehr als der Hälfte des Vergleichswerts (12,7%) vor.

Am Messzeitpunkt 1 waren in der Subpopulation 2 in ähnlicher Weise vor allem die NYHA-Klasse II mit 37,5% (33,7%) und die NYHA-Klasse III mit 42,5% (50,7%) vertreten. Jedoch war der Anteil an Patienten der NYHA-Klasse I mit 17,5% dreimal höher als der der Gesamtpopulation (5,9%). Nur ein Patient wurde der NYHA-Klasse IV zugeordnet.

ACE-Hemmer, Digitalispräparate und Diuretika wurden in vergleichbarem Umfang verordnet. Mit 20% (27,8%) erhielt ein geringerer Anteil von Patienten einen Betablocker.

Für die klinischen Parameter: Vorliegen von Ödemen, Umfang der oralen Medikation, Alter, linksventrikuläre Verkürzungsfraction FS, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser LVEDD, linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser LVESD, linksventrikuläre Auswurfraction LVEF und Herzindex fand sich kein relevanter Unterschied zur Gesamtpopulation. Der Median der bewältigten Stockwerke als Maß der Dyspnoe lag mit 2,0 über dem Wert der Gesamtstichprobe von 1,5. Der Mittelwert des Body-Maß-Index lag mit 27,0 kg/m<sup>2</sup> (25,4 kg/m<sup>2</sup>) ebenso wie der des diastolischen und systolischen Blutdrucks von 77,1 (73,6) und 122,6 (116,5) mmHg und der der Herzfrequenz von 82,2/min (76,0/min) nicht wesentlich über den Vergleichswerten. Auffällig war ein niedrigerer mittlerer Widerstand der Lungenarteriolen von 2,0 Wood-Einheiten und eine höhere maximale Sauerstoffaufnahme VO<sub>2</sub> max von 16,5 ml/kg/min.

## 2.3.2. Klinisch-somatische Charakteristika der Subpopulation 2 im Verlauf

Tabelle 5: Klinisch-somatische Parameter der während der vier Messzeitpunkte beobachteten Subpopulation 2

	1. Untersuchung		2. Untersuchung		3. Untersuchung		4. Untersuchung	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Männer	38	95,0						
Frauen	2	5,0						
<b>Ätiologie der Herzinsuffizienz</b>								
Ischämische Herzerkrankung	12	30,0						
Nichtischämische Herzerkrankung	28	70,0						
<b>Komorbidität</b>								
Z.n. Myokardinfarkt	9	22,5						
Chronische Niereninsuffizienz	3	7,5						
<b>NYHA-Klassen</b>								
NYHA I	7	17,5	8	20,0	6	15,0	9	22,5
NYHA II	15	37,5	18	45,0	23	57,5	23	57,5
NYHA III	17	42,5	14	35,0	11	27,5	8	20,0
NYHA IV	1	2,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Medikation</b>								
ACE-Hemmer	39	97,5	35	87,5	34	85,0	35	87,5
Beta-Blocker	8	20,0	12	30,0	17	42,5	21	52,5
Digitalis	29	72,5	31	77,5	29	72,5	31	77,5
Diuretika	38	95,0	40	100,0	38	95,0	38	95,0
<b>Klinische Parameter</b>								
Ödeme	6	15,0	4	10,0	4	10,0	3	7,5
	N	Median	N	Median	N	Median	N	Median
Dyspnoe (bewältigte Stockwerke)	38	2,0	39	2,5	39	2,5	37	3,0
Anzahl der oralen Medikamente	40	7,0	40	7,0	40	7,0	40	7,5
	N	Mittelwert	N	Mittelwert	N	Mittelwert	N	Mittelwert
Alter (Jahre)	40	51,4 (10,0)	40	52,5 (10,0)	40	53,0 (10,0)	40	53,6 (7,0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	40	27,0 (2,8)	40	27,5 (2,8)	40	27,9 (3,0)	40	28,0 (3,1)
Blutdruck diastolisch (mmHg)	40	77,1 (11,4)	24	78,3 (10,7)	25	81,5 (11,6)	29	78,9 (15,7)
Blutdruck systolisch (mmHg)	40	122,6 (14,1)	24	122,5 (19,6)	25	128,1 (19,5)	29	125,4 (24,0)
<b>EKG</b>								
Herzfrequenz (/min)	40	82,2 (18,8)	22	77,6 (15,4)	18	78,7 (17,5)	23	72,3 (17,1)
<b>UKG</b>								
FS (%)	40	14,5 (5,2)	40	15,9 (5,4)	40	16,1 (4,9)	39	16,3 (5,6)
LVEDD (mm)	39	62,4 (11,5)	40	61,9 (11,6)	40	60,9 (11,7)	39	60,1 (10,7)
LVEDD (mm)	39	72,9 (10,8)	40	73,3 (10,7)	40	71,6 (10,5)	39	71,5 (10,4)
<b>Linksherzkatheter oder Radionuklidventrikulographie</b>								
LVEF (%)	34	22,9 (7,3)	17	27,0 (8,8)	21	27,1 (10,5)	27	30,6 (11,5)
<b>Rechtsherzkatheter</b>								
PVR (Wood-Einheiten)	35	2,0 (1,0)	11	2,6 (1,4)	13	2,3 (1,5)	5	2,4 (0,8)
Herzindex (l/min/m <sup>2</sup> )	34	2,3 (0,6)	9	2,1 (0,4)	11	2,1 (0,5)	4	2,2 (0,3)
<b>Spiroergometrie</b>								
VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	36	16,5 (4,9)	38	17,2 (4,6)	39	16,4 (5,0)	40	16,6 (4,9)

In Klammern wird die Standardabweichung angegeben

Bei der Untersuchung der Veränderung der klinisch-somatischen Parameter während der vier Messzeitpunkte zeigte sich eine im Wilcoxon signed rank-Test signifikante Stabilisierung der Patienten hinsichtlich der NYHA-Klassifikation ( $p=0,01062$ ). Am vierten Untersuchungszeitpunkt wurden 57,5% der Patienten der NYHA-Klasse II und 22,5% der NYHA-Klasse I zugeordnet, während sich der Anteil von Patienten der NYHA-Klasse III von 42,5% auf 20,0% und der der NYHA-Klasse IV von 2,5% auf 0% reduziert hatte. Bezüglich der Medikation fand sich ein Rückgang der Verordnung von ACE-Hemmern von 97,5% auf 87,5% und eine Zunahme der Einnahme von Betablockern von 20,0% auf 52,5% bei einem signifikanten Anstieg ( $p=0,03126$ ) des Umfangs der oralen Medikation von 7,0 auf 7,5 Tabletten pro Tag (Median). Ödeme wurden nur noch von 7,5% der Patienten, der Hälfte des Ausgangswertes von Messzeitpunkt 1 angegeben. Der Median der bewältigten Stockwerke als Maß der Dyspnoe stieg von 2,0 auf 3,0 an. Für den Body-Mass-Index fand sich ein signifikanter Anstieg ( $p=0,00278$ ) von 27,0 auf 28,0 kg/m<sup>2</sup>. Während der diastolische und systolische Blutdruck und die maximale Sauerstoffausschöpfung VO<sub>2</sub> max weitgehend unverändert blieben, fiel ein Anstieg des Mittelwerts der linksventrikulären Auswurffraktion von 22,9% auf 30,6%, der jedoch nicht signifikant ( $p=0,07411$ ) war, auf. Dies spiegelte sich in der allerdings im Wilcoxon signed rank-Test nicht signifikanten Verbesserung der

Tabelle 6: Ergebnisse des Wilcoxon signed rank-Tests für die Mittelwerte der mindestens ordinal skalierten klinisch-somatischen Parameter der Subpopulation 2 an Messzeitpunkt 1 und 4

	Signifikanz p
Umfang der Medikation	0,03126*
Grad der Dyspnoe	0,33086
BMI	0,00278*
NYHA-Klasse	0,01062*
Blutdruck diastolisch	0,74293
Blutdruck systolisch	0,96511
Herzfrequenz	0,00141*
LVEF	0,07411
FS	0,17203
LVEDD	0,53973
LVEDS	0,22743
VO <sub>2</sub> max	0,63293

signifikant im Wilcoxon signed rank-Test,  
a=0,05

linksventrikulären Verkürzungsfraktion von 14,5% auf 16,3%, des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers von 62,4 mm auf 60,1 mm und des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers von 72,9 mm auf 71,5 mm wider. Die Abnahme der mittleren Herzfrequenz von 82,2/min auf 72,3/min hingegen war mit einem p von 0,00141 signifikant. Die Veränderung der hämodynamischen Parameter der Rechtsherzkatheteruntersuchung waren aufgrund der geringen Patientenzahl nicht aussagekräftig.

### 3. Lebensqualität der Studienpopulation

#### 3.1. Lebensqualität der Gesamtstichprobe

##### 3.1.1. Ergebnisse der acht Subskalen des SF-36 der Gesamtstichprobe an den vier Messzeitpunkten

Die Werte der acht Subskalen des SF-36 auf der Transformationsskala zwischen 0 und 100 sind für die vier Untersuchungszeitpunkte in Tabelle 7 und in Abbildung 3 und 4 dargestellt.

Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde am Messzeitpunkt 1 mit einem Mittelwert von 44,6 (45) als deutlich eingeschränkt eingeschätzt. Die entsprechenden Medianwerte sind in Klammern angegeben. Der Mittelwert der drei Folgeuntersuchungen lag bei 52,6 (55), 56,0 (55) und 61,0 (60). Die entsprechenden Standardabweichungen betragen 29,4, 27,4, 29,4 und 26,1. Die körperliche Rollenfunktion wurde mit Mittelwerten von 23,2 (0) am ersten Messzeitpunkt ebenfalls als schlecht beurteilt. Der Mittelwert des Messzeitpunkts 2 lag bei 34,1 (0), der des Messzeitpunkts 3 bei 44,1 (25) und der des Messzeitpunkts 4 bei 46,9 (50). Die entsprechenden Standardabweichungen betragen 36,0, 41,4, 43,7 und 43,6.

Die Patienten fühlten sich durch körperliche Schmerzen in ihrer Lebensqualität nicht stark beeinträchtigt. Die Mittelwerte dieser Subskala betragen für die vier Untersuchungen 63,0 (62), 70,0 (74), 74,6 (80) und 74,0 (74) bei Standardabweichungen von 32,7, 30,6, 28,4 und 27,2. Die Studienteilnehmer bewerteten ihre allgemeine Gesundheit am ersten und zweiten Messzeitpunkt mit 42,1 (40) und 49,1 (50) als unterdurchschnittlich, in den Untersuchungen 3 und 4 mit 51,3 (52) und 54,3 (57) als gut. Die entsprechenden Standardabweichungen lagen bei 18,4, 18,1, 19,5 und 19,5.

Die fünfte der acht Subskalen, die Vitalität, deren Normalwert bei 50 liegt, wurde ebenfalls in den beiden ersten Untersuchungen mit 40,8 (40) und 47,8 (55) im Mittel als eingeschränkt und in den folgenden Befragungen mit 58,4 (60) und 56,7 (60) als gut bewertet. Die

Standardabweichung des Messzeitpunkt 1 war 21,8, die des Messzeitpunkts 2 20,8, die des Messzeitpunkts 3 14,3 und die des Messzeitpunkts 4 16,5.

Tabelle 7: Mittelwert, Standardabweichung und Median der acht Subskalen und der körperlichen und psychischen Summenskala des SF-36 der Gesamtstichprobe an den vier Messzeitpunkten

Subskala/Summenskala des SF-36	Messzeitpunkt 1		Messzeitpunkt 2	
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
körperliche Funktionsfähigkeit	44,6 (29,4)	45	52,6 (27,4)	55
körperliche Rollenfunktion	23,2 (36,0)	0	34,1 (41,4)	0
körperliche Schmerzen	63,0 (32,7)	62	70,0 (30,6)	74
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	42,1 (18,4)	40	49,1 (18,1)	50
Vitalität	40,8 (21,8)	40	47,8 (20,8)	55
soziale Funktionsfähigkeit	71,2 (26,9)	75	76,9 (24,0)	87,5
emotionale Rollenfunktion	53,2 (46,6)	66,7	59,5 (46,1)	100
psychisches Wohlbefinden	66,2 (18,0)	68	67,6 (17,5)	72
körperliche Summenskala	33,6 (11,3)	33,2	37,6 (10,9)	37,6
psychische Summenskala	47,1 (10,8)	47,8	48,2 (10,8)	50,3

Subskala/Summenskala des SF-36	Messzeitpunkt 3		Messzeitpunkt 4	
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
körperliche Funktionsfähigkeit	56,0 (29,4)	55	61,0 (26,1)	60
körperliche Rollenfunktion	44,1 (43,7)	25	46,9 (43,6)	50
körperliche Schmerzen	74,6 (28,4)	80	74,0 (27,2)	74
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	51,3 (19,5)	52	54,3 (19,5)	57
Vitalität	58,4 (14,3)	60	56,7 (16,5)	60
soziale Funktionsfähigkeit	76,6 (24,0)	87,5	77,8 (22,7)	87,5
emotionale Rollenfunktion	64,2 (46,2)	100	67,5 (43,7)	100
psychisches Wohlbefinden	70,2 (17,2)	68	71,2 (17,7)	72
körperliche Summenskala	39,7 (11,5)	40	40,9 (10,0)	40,9
psychische Summenskala	49,8 (9,7)	51	49,8 (9,3)	51,6

hinter den Mittelwerten sind in Klammern die Standardabweichungen angegeben

Die soziale Funktionsfähigkeit wurde an den vier Untersuchungszeitpunkten mit Mittelwerten von 71,2 (75), 76,9 (87,5), 76,6 (87,5) und 77,8 (87,5) als mittelgradig eingeschränkt beurteilt. Die Standardabweichung betrug am ersten Messzeitpunkt 26,9, am zweiten und dritten Messzeitpunkt 24,0 und am vierten Messzeitpunkt 22,7.

Die emotionale Rollenfunktion war in den Augen der Befragten anfangs stark beeinträchtigt, stieg aber im Verlauf zunehmend an. Auffällig war die breite Streuung dieser Subskala. Bei Mittelwerten von 53,2, 59,5, 64,2 und 67,5 fiel ein deutlich höherer Medianwert von 66,7 in der Untersuchung 1 und von 100 in den drei Folgeuntersuchungen auf. Die entsprechenden, ebenfalls großen Standardabweichungen lagen bei 46,6, 46,1, 46,2 und 43,7.

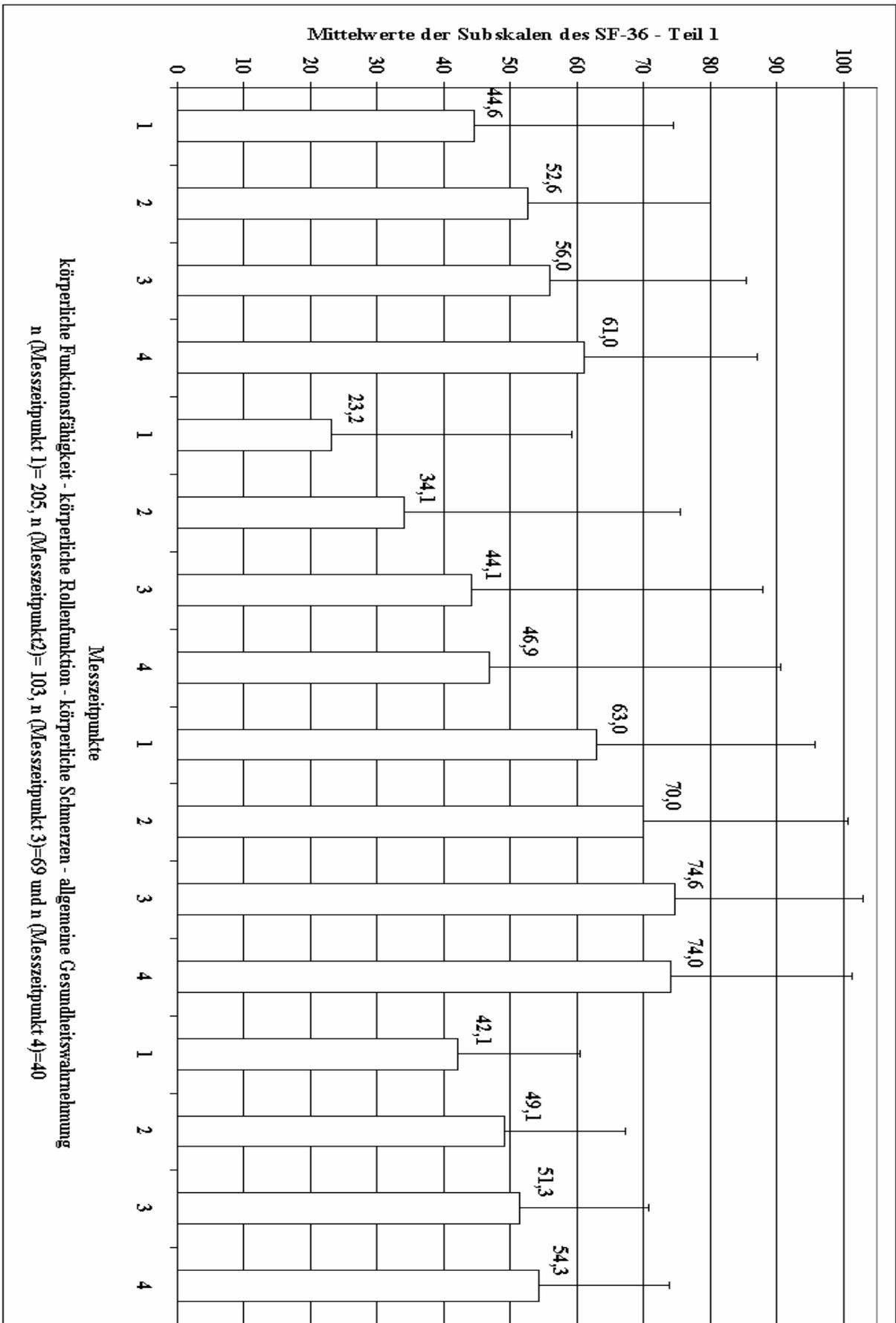


Abbildung 3: Subskalen des SF-36 Teil 1

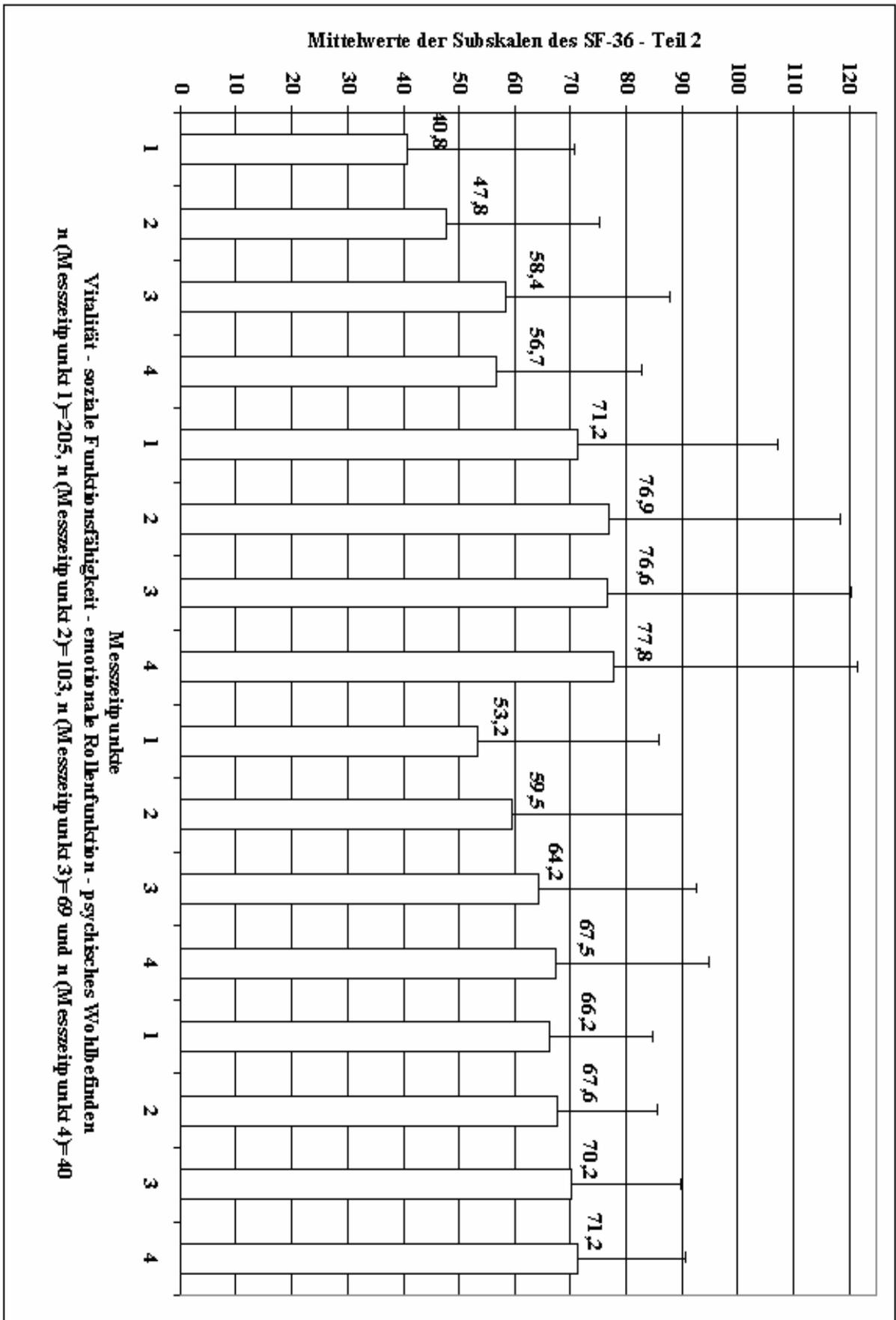


Abbildung 4: Subskalen des SF-36 Teil 2

Das psychische Wohlbefinden wurde als letzte der acht Subskalen von den Patienten als relativ gut eingeschätzt. Der Mittelwert betrug zum Zeitpunkt der ersten Erhebung 66,2 (68), am Messzeitpunkt 2 67,6 (72), am Messzeitpunkt 3 70,2 (68) und am Messzeitpunkt 4 71,2 (72). Die entsprechenden Standardabweichungen lagen bei 18,0, 17,5, 17,2 und 17,7.

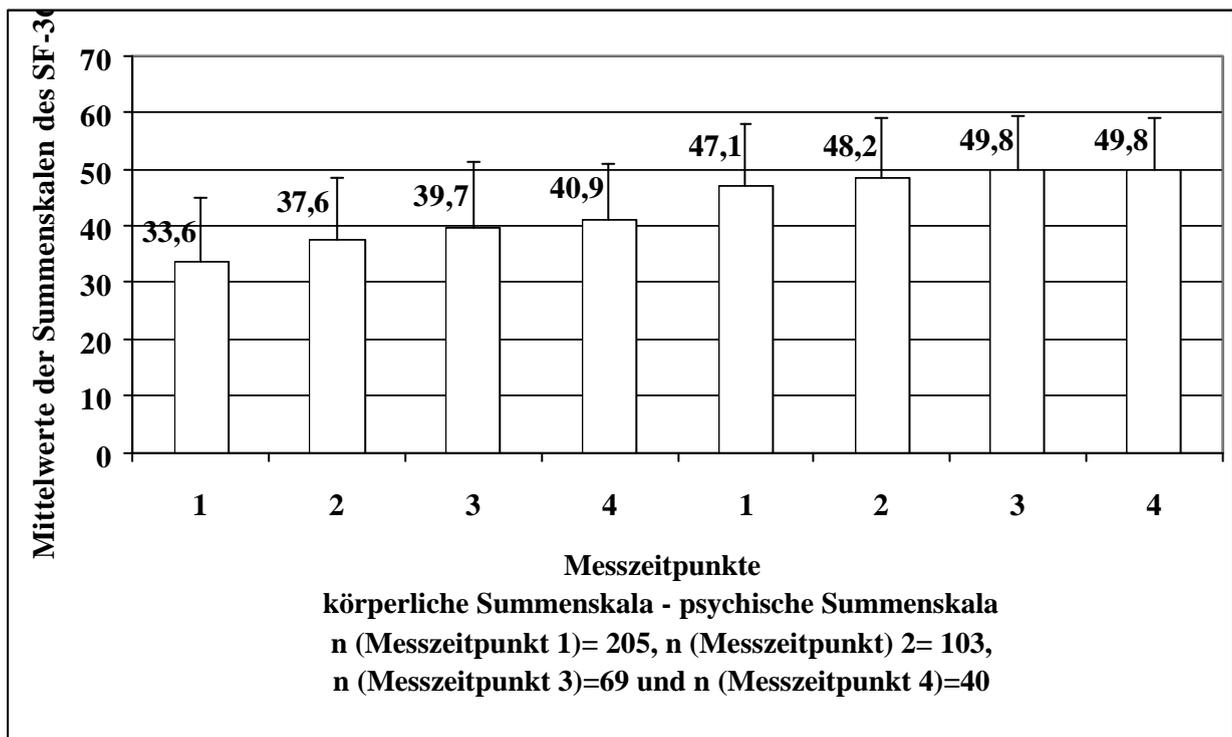
3.1.2. Ergebnisse der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Gesamtstichprobe an den vier Messzeitpunkten

Die Werte der körperlichen und psychischen Summenskala der vier Messzeitpunkte sind in Tabelle 7 und Abbildung 5 dargestellt.

Der Mittelwert des körperlichen Summenkoeffizienten betrug am Messzeitpunkt 1 33,6 (33,2), am Messzeitpunkt 2 37,6 (37,6), am Messzeitpunkt 3 39,7 (40,0) und am Messzeitpunkt 4 40,9 (40,9). Der Medianwert ist in Klammern angegeben. Die entsprechenden Standardabweichungen lagen bei 11,3, 10,8, 11,5 und 10,0.

Für den psychischen Summenkoeffizienten wurden Mittelwerte von 47,1 (47,8) bei Studieneinschluss, von 48,2 (50,3) in Untersuchung 2, von 49,8 (51,0) in Untersuchung 3 und von 49,8 (51,6) in Untersuchung 4 errechnet. Die entsprechenden Standardabweichungen betragen 10,8, 10,8, 9,7 und 9,3.

Abbildung 5: Die körperliche und die psychische Summenskala an den vier Messzeitpunkten



### 3.1.3. Korrelation der acht Subskalen und der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Gesamtstichprobe

Die im Folgenden besprochenen Korrelationstabellen sind dieser Arbeit als Anhang beigelegt. Für den Messzeitpunkt 1 fanden sich insgesamt hohe Korrelationskoeffizienten  $r$ , die meist deutlich über dem Betrag von 0,3 lagen. Eine Ausnahme bildeten der Zusammenhang der emotionalen Rollenfunktion ( $r=0,174$ ) und des psychischen Wohlbefindens ( $r=0,286$ ) einerseits und der körperlichen Summenskala andererseits. Die körperliche Funktionsfähigkeit und die psychische Summenskala korrelierten nur gering ( $r=0,258$ ). Der Zusammenhang zwischen den als eher somatisch charakterisierten Subskalen und der körperlichen Summenskala war stärker ausgeprägt als der Zusammenhang zwischen den psychischen Subskalen und der körperlichen Summenskala.

In gleicher Weise fand sich ein größerer Zusammenhang zwischen den psychischen Subskalen und der psychischen Summenskala als zwischen den körperlichen Subskalen und der psychischen Summenskala.

Dieser Trend zeigte sich auch bei den Korrelationen der acht Subskalen und der körperlichen und psychischen Summenskala des SF-36 am Messzeitpunkt 2. Die Korrelation zwischen den Kategorien allgemeine Gesundheitswahrnehmung einerseits und körperliche Schmerzen ( $r=0,260$ ) sowie emotionale Rollenfunktion ( $r=0,283$ ) andererseits war nur schwach ausgeprägt.

Der Zusammenhang zwischen der körperlichen Summenskala und den Subskalen emotionale Rollenfunktion ( $r=0,222$ ) beziehungsweise psychisches Wohlbefinden ( $r=0,298$ ) war ebenfalls gering. Weiter fanden sich für die Korrelation von psychischer Summenskala und den Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion und körperliche Schmerzen Koeffizienten  $r < |0,300|$ . Wie bei Messzeitpunkt 1 korrelierten körperliche und psychische Summenskala nicht signifikant.

Zum Zeitpunkt des dritten Messzeitpunktes konnten die bereits bei den vorangegangenen Untersuchungen gefundenen hohen Korrelationen körperlicher Subskalen und der körperlichen Summenskala sowie psychischer Subskalen und der psychischen Summenskala bestätigt werden. Korrelationskoeffizienten  $r < |0,300|$  fanden sich für den Zusammenhang der psychischen Summenskala und den Kategorien körperliche Funktionsfähigkeit und körperliche Schmerzen. Die körperliche und die psychische Summenskala korrelierten ebenfalls nicht signifikant.

Die Korrelationsanalyse des Messzeitpunkts 4 zeigte mit Ausnahme des Zusammenhangs der Subskalen soziale Funktionsfähigkeit und körperliche Schmerzen ( $r=0,296$ ) Korrelationskoeffizienten  $r$  größer und gleich  $|0,300|$  für alle anderen Variablenpaare. Auch die körperliche und die psychische Summenskala korrelierten signifikant. Der starke Zusammenhang der körperlichen Subskalen und der körperlichen Summenskala sowie der psychischen Subskalen und der psychischen Summenskala bestand auch bei der vierten Befragung der Patienten der Gesamtstichprobe.

### 3.2. Lebensqualität der Subpopulation 1

#### 3.2.1. Ergebnisse der acht Subskalen des SF-36 der Subpopulation 1 im Vergleich mit der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1

Die anhand des SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand gemessene Lebensqualität der Subpopulation 1, also der über zwei Messzeitpunkte beobachteten Patienten, lag bei Studieneinschluss für alle Subskalen im Mittel über der Lebensqualität der Gesamtpopulation (Tabelle 8). Die Werte der Gesamtstichprobe sind in Klammern angegeben. Für die körperliche Funktionsfähigkeit wurde ein Mittelwert von 48,2 (44,6) bei einer Standardabweichung von 28,4 und einem Median von 50 errechnet. Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde ebenso wie die körperliche Rollenfunktion, für die sich ein Mittelwert von 26,2 (23,2), eine Standardabweichung von 37,6 und ein Median von 0 ergaben, von den über zwei Messzeitpunkten beobachteten Patienten als deutlich eingeschränkt beurteilt. Durch körperliche Schmerzen fühlten sich die Patienten in ihrer Lebensqualität nicht stark beeinträchtigt. Der Mittelwert dieser Subskala betrug 64,4 (63,0) bei einer Standardabweichung von 30,0 und einem Median von 62. Die allgemeine Gesundheit wurde mit 44,4 (42,1) bei einer Standardabweichung von 17,4 und einem Median von 42 als relativ schlecht bewertet. Die Patienten der Subpopulation 1 beurteilten ihre Vitalität ebenfalls als unterdurchschnittlich. Hier fand sich ein Mittelwert von 43,6 (40,8), eine Standardabweichung von 21,4 und ein Median von 45. Die Subskala soziale Funktionsfähigkeit wurde mit einem Mittelwert von 73,5 (71,2) (Standardabweichung 23,6, Median 75) als mäßig eingeschränkt bewertet. Der Mittelwert der Subskala emotionale Rollenfunktion von 52,1 (53,2) mit einer Standardabweichung von 47,3 und einem Median von 66,6 lag als einziger Wert unter dem Vergleichswert der gesamten Population. Die emotionale Rollenfunktion war nach Meinung der befragten Patienten deutlich, das

psychische Wohlbefinden hingegen, für das ein Mittelwert von 66,5 (66,2), eine Standardabweichung von 17,7 und ein Median von 72 berechnet wurde, nicht wesentlich beeinträchtigt.

### 3.2.2. Ergebnisse der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Subpopulation 1 im Vergleich mit der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1

Der Vergleich der Mittelwerte der körperlichen und der psychischen Summenskala der Subpopulation 1 mit denen der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1 ergab, daß die körperliche Summenskala der Subpopulation 1 im Mittel über der körperlichen Summenskala der Gesamtstichprobe lag (Tabelle 8). Die Werte der Gesamtstichprobe sind in Klammern angegeben. Der Mittelwert der körperlichen Summenskala betrug 35,1 (33,6), die Standardabweichung 10,6 und der Median 34,3. Für die psychische Summenskala wurde ein Mittelwert von 47,1 (47,1) und eine Standardabweichung von 10,5 errechnet. Während der Median der Gesamtstichprobe 47,8 betrug, lag der Median der Subpopulation 1 mit 47,0 sogar unter dem Vergleichswert.

### 3.2.3. Ergebnisse der acht Subskalen des SF-36 der Subpopulation 1 im Verlauf

Tabelle 8: Mittelwert, Standardabweichung und Median der acht Subskalen und der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Subpopulation 1 an Messzeitpunkt 1 und 2

Subskala/Summenskala des SF-36	Messzeitpunkt 1		Messzeitpunkt 2	
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
Körperliche Funktionsfähigkeit	48,2 (28,6)	50	52,6 (27,4)	55
Körperliche Rollenfunktion	26,2 (37,6)	0	34,1 (41,4)	0
Körperliche Schmerzen	64,4 (30,0)	62	70,0 (30,6)	74
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	44,4 (17,4)	42	49,1 (18,1)	50
Vitalität	43,6 (21,4)	45	47,8 (20,8)	55
Soziale Funktionsfähigkeit	73,5 (23,6)	75	76,9 (24,0)	87,5
Emotionale Rollenfunktion	52,1 (47,3)	66,6	59,5 (46,1)	100
Psychisches Wohlbefinden	66,5 (17,7)	72	67,6 (17,5)	72
Körperliche Summenskala	35,1 (10,6)	34,3	37,6 (10,9)	36,9
Psychische Summenskala	47,1 (10,5)	47	48,2 (10,8)	50,8

Hinter den Mittelwerten sind in Klammern die Standardabweichungen angegeben

Tabelle 9: Ergebnisse des Wilcoxon signed rank-Tests für die Mittelwerte der acht Subskalen und der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Subpopulation 1 an Messzeitpunkt 1 und 2

Subskala/Summenskala des SF-36	Signifikanz p
körperliche Funktionsfähigkeit	0,02413*
körperliche Rollenfunktion	0,08789
körperliche Schmerzen	0,01989*
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,01290*
Vitalität	0,01726*
soziale Funktionsfähigkeit	0,18909
emotionale Rollenfunktion	0,09954
psychisches Wohlbefinden	0,42741
körperliche Summenskala	0,00400*
psychische Summenskala	0,26400

signifikant im Wilcoxon signed rank-Test,  $\alpha=0,005$

In der Analyse der Veränderung der Mittelwerte der acht Subskalen des SF-36 bei den 103 Patienten der Subpopulation 1 von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 2 (Tabelle 8, Tabelle 9) fand sich eine im Wilcoxon signed rank-Test signifikante Verbesserung ( $p=0,02413$ ) der körperlichen Funktionsfähigkeit von 48,2 auf 52,6. Der Anstieg des Mittelwerts der körperlichen Rollenfunktion von 26,2 auf 34,1 war hingegen nicht signifikant. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch körperliche Schmerzen ging in der Subpopulation 1 signifikant ( $p=0,01989$ ) zurück. Der Mittelwert stieg von 64,4 auf 70,0 an. Ebenso ließ sich eine signifikante Verbesserung ( $p=0,01290$ ) der allgemeinen Gesundheit in einem Anstieg des Mittelwerts von 44,4 auf 49,1 nachweisen. Weiter war der Anstieg der Subskala Vitalität von 43,6 auf 47,8 im Wilcoxon signed rank-Test signifikant ( $p=0,01726$ ). Die soziale Funktionsfähigkeit war mit Mittelwerten von 73,5 am Messzeitpunkt 1 und von 76,9 am Messzeitpunkt 2 im Wesentlichen unverändert. Der Anstieg der Mittelwerte der Subskalen emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden von 52,1 auf 59,5 beziehungsweise von 66,5 auf 67,6 war ebenfalls nicht signifikant.

#### 3.2.4. Ergebnisse der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Subpopulation 1 im Verlauf

Der Anstieg der körperlichen Summenskala der Subpopulation 1 von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 2 von 35,1 auf 37,6 war im Wilcoxon signed rank-Test signifikant

( $p=0,00400$ ) (Tabelle 8, Tabelle 9). Für die psychische Summenskala hingegen ließ sich bei Mittelwerten von 47,1 und 48,2 keine wesentliche Veränderung nachweisen.

### 3.3. Lebensqualität der Subpopulation 2

#### 3.3.1. Ergebnisse der acht Subskalen des SF-36 der Subpopulation 2 im Vergleich mit der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1

Die Untersuchung der Lebensqualität der über vier Messzeitpunkte beobachteten Subpopulation 2 am Messzeitpunkt 1 ergab für alle acht Subskalen des SF-36 über den Werten der Gesamtstichprobe liegende Mittelwerte (Tabelle 10). Die Werte der Gesamtstichprobe sind in Klammern angegeben. Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde bei einer Standardabweichung von 28,4 und einem Median von 55 im Mittel mit 52,3 (44,6) als deutlich eingeschränkt angegeben. Auch die körperliche Rollenfunktion, für die sich auf der Transformationsskala ein Mittelwert von 30,0 (23,2), eine Standardabweichung von 38,1 und ein Median von 0 ergaben, befand sich weit unter den Werten einer vergleichbaren gesunden Population. Die befragten Patienten sahen ihre Lebensqualität durch körperliche Schmerzen kaum gemindert. Der Mittelwert dieser Subskala lag bei 68,7 (63,0), die Standardabweichung bei 30,5 und der Median bei 77. Die allgemeine Gesundheit wurde mit einem Mittelwert von 44,6 (42,1) bei einer Standardabweichung von 17,6 und einem Median von 45 als reduziert eingestuft. Auch hinsichtlich der Vitalität wurde die Lebensqualität als unterdurchschnittlich angegeben. Der Mittelwert dieser Subskala betrug 44,4 (40,8), die entsprechende Standardabweichung 22,1 und der Median 45. Die soziale Funktionsfähigkeit war kaum beeinträchtigt. Der Median dieser Subskala lag bei 87,5, der Mittelwert bei 75,0 (71,2) und die Standardabweichung bei 23,2. Die emotionale Rollenfunktion wurde als stark eingeschränkt beurteilt. Jedoch lag der Median von 83,3 deutlich über den Mittelwerten von 55,8 (53,2). Die Standardabweichungen betrug 47,4. Bei der letzten der acht Subskalen, dem psychischen Wohlbefinden, fand sich ein Mittelwert von 67,7 (66,2), eine Standardabweichung von 15,1 und ein Median von 72. Die befragten Patienten schätzten demnach ihr psychisches Wohlbefinden als relativ gut ein.

### 3.3.2. Ergebnisse der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Subpopulation 2 im Vergleich mit der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1

Die Mittelwerte der körperlichen und psychischen Summenskala der Subpopulation 2 lagen ebenso wie die Mittelwerte der acht Subskalen des SF-36 über den Vergleichswerten der Gesamtpopulation am Messzeitpunkt 1 (Tabelle 10). Die Werte der Gesamtstichprobe sind in Klammern angegeben. Während für die körperliche Summenskala ein Mittelwert von 36,5 (33,6) mit einer Standardabweichung von 10,6 und einem Median von 35,5 errechnet wurde, ergab sich für die psychische Summenskala ein Mittelwert von 47,4 (47,1). Die Standardabweichung betrug 9,0, der Median 47,7.

### 3.3.3. Ergebnisse der acht Subskalen des SF-36 der Subpopulation 2 im Verlauf

In der Untersuchung der Veränderung der Subskalenmittelwerte der Subpopulation 2 von Messzeitpunkt 1 bis Messzeitpunkt 4 (Tabelle 10, Tabelle 11) fand sich ein im Wilcoxon signed rank-Test signifikanter Anstieg ( $p=0,0115$ ) der mittleren körperlichen Funktionsfähigkeit von 52,3 über 58,1 und 59,8 auf 61,0. Die körperliche Rollenfunktion verbesserte sich von 30,0 über 41,0 und 50,4 auf 46,9 am Untersuchungszeitpunkt 4 ebenfalls signifikant ( $p=0,03153$ ). Die Subskala körperliche Schmerzen stieg von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 2 von 68,7 auf 79,6 an und fiel dann an Messzeitpunkt 3 auf 77,8 und 74,0 am Messzeitpunkt 4 ab. Die allgemeine Gesundheitswahrnehmung stieg während des Beobachtungszeitraumes von 44,6, 51,9 und 52,8 auf 54,2 signifikant an ( $p=0,00289$ ). Auch für die Subskala Vitalität ließ sich eine signifikante Verbesserung ( $p=0,00003$ ) nachweisen. Ihr Mittelwert stieg von 44,4 und 52,8 auf 58,8 und 56,8 in den letzten beiden Untersuchungen an. Keine wesentliche Veränderung fand sich für die soziale Funktionsfähigkeit, deren Mittelwert von 75,0 auf 81,3 beim zweiten Messzeitpunkt anstieg und dann auf 80,0 und 77,8 sank. Die emotionale Rollenfunktion zeigte einen starken Anstieg des Mittelwerts und des Medians an den beiden ersten Untersuchungszeitpunkten von 55,8 beziehungsweise 83,3 auf 71,7 beziehungsweise 100. Der Mittelwert fiel in den Folgeuntersuchungen auf jeweils 67,5 bei einem unverändert hohen Median von 100 ab. Im Wilcoxon signed rank-Test ließ sich jedoch für diese Subskala und für die Subskala psychisches Wohlbefinden keine signifikante Veränderung während des Beobachtungszeitraums nachweisen. Der Mittelwert der Subskala psychisches Wohlbefinden war mit 67,7, 71,7, 71,6 und 71,2 an den vier Messzeitpunkten weitgehend konstant.

### 3.3.4. Ergebnisse der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Subpopulation 2 im Verlauf

Im Beobachtungszeitraum zeigte sich ein signifikanter ( $p=0,00123$ ) Anstieg des Mittelwerts der körperlichen Summenskala der Subpopulation 2 von 36,5 und 39,5 auf 41,3 und 40,9 (Tabelle 10, Tabelle 11). Die Veränderung der Werte der psychischen Summenskala von 47,4, 50,5, 50,3 und 49,8 von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 4 war im Wilcoxon signed rank-Test nicht signifikant.

Tabelle 10: Mittelwert, Standardabweichung und Median der acht Subskalen und der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Subpopulation 2 an den vier Messzeitpunkten

Subskala/Summenskala des SF-36	Messzeitpunkt 1		Messzeitpunkt 2	
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
Körperliche Funktionsfähigkeit	52,3 (28,4)	55	58,1 (24,6)	60
Körperliche Rollenfunktion	30,0 (38,1)	0	41,0 (42,4)	25
Körperliche Schmerzen	68,7 (30,5)	77	79,6 (27,3)	100
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	44,6 (17,6)	42	51,9 (19,2)	57
Vitalität	44,4 (22,1)	45	52,8 (21,8)	55
soziale Funktionsfähigkeit	75,0 (23,2)	87,5	81,3 (22,6)	87,5
Emotionale Rollenfunktion	55,8 (47,4)	83,3	71,7 (41,0)	100
Psychisches Wohlbefinden	67,7 (15,1)	72	71,7 (14,7)	72
Körperliche Summenskala	36,5 (10,6)	35,5	39,5 (9,8)	37,8
Psychische Summenskala	47,4 (9,0)	47,7	50,5 (9,9)	52,5
Subskala/Summenskala des SF-36	Messzeitpunkt 3		Messzeitpunkt 4	
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
Körperliche Funktionsfähigkeit	59,8 (26,0)	60	61,0 (26,1)	60
Körperliche Rollenfunktion	50,4 (45,4)	58,3	46,9 (43,6)	50
Körperliche Schmerzen	77,8 (26,3)	82	74,0 (27,2)	74
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	52,8 (19,8)	54,5	54,2 (19,6)	57
Vitalität	58,8 (14,9)	57,5	56,8 (16,5)	60
soziale Funktionsfähigkeit	80,0 (22,4)	87	77,8 (22,7)	87,5
emotionale Rollenfunktion	67,5 (45,0)	100	67,5 (43,7)	100
psychisches Wohlbefinden	71,6 (15,6)	70	71,2 (17,7)	72
körperliche Summenskala	41,3 (10,3)	41,6	40,9 (10,0)	40,8
psychische Summenskala	50,3 (8,9)	51,5	49,8 (9,3)	51,6

hinter den Mittelwerten sind in Klammern die Standardabweichungen angegeben

Tabelle 11: Ergebnisse des Wilcoxon signed rank-Tests für die Mittelwerte der acht Subskalen und der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Subpopulation 2 an Messzeitpunkt 1 und 4

Subskala/Summenskala des SF-36	Signifikanz p
körperliche Funktionsfähigkeit	0,01115*
körperliche Rollenfunktion	0,03153*
körperliche Schmerzen	0,25545
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,00289*
Vitalität	0,00003*
soziale Funktionsfähigkeit	0,40558
emotionale Rollenfunktion	0,18339
psychisches Wohlbefinden	0,24231
körperliche Summenskala	0,00123*
Psychische Summenskala	0,17008

\* signifikant im Wilcoxon signed rank-Test,  $\alpha=0,05$

#### 4. Einfluss klinisch-somatischer Parameter auf die Lebensqualität gemessen an der körperlichen und der psychischen Summenskala

##### 4.1. Klinische Parameter bei niedriger, mittlerer und hoher Lebensqualität am Messzeitpunkt 1

An dieser Stelle sollen nur die Ergebnisse des ersten Messzeitpunktes vorgestellt werden. Es ist davon auszugehen, dass sich Unterschiede der Mittelwerte der klinischen Parameter bei drei verschiedenen Lebensqualitätsniveaus am deutlichsten bei der größten Patientenzahl darstellen. Da die Werte der körperlichen und der psychischen Summenskala des Großteils der Patienten innerhalb des Bereichs von einer Standardabweichung vom jeweiligen Mittelwert liegen, wurden zur Einteilung in niedrige, mittlere und hohe Lebensqualität innerhalb dieses Bereichs liegende Grenzwerte gewählt. Bezüglich der körperlichen Summenskala wurde als niedrige Lebensqualität ein Wert von 0 bis 25,9, als mittlere Lebensqualität ein Wert von 26,0 bis 40,0 und als hohe Lebensqualität ein Wert von 40,1 bis 100 definiert. Hinsichtlich der psychischen Summenskala wurde als niedrige Lebensqualität ein Wert von 0 bis 39,9, als mittlere Lebensqualität ein Wert von 40,0 bis 54,0 und als hohe Lebensqualität ein Wert von 54,1 bis 100 festgelegt.

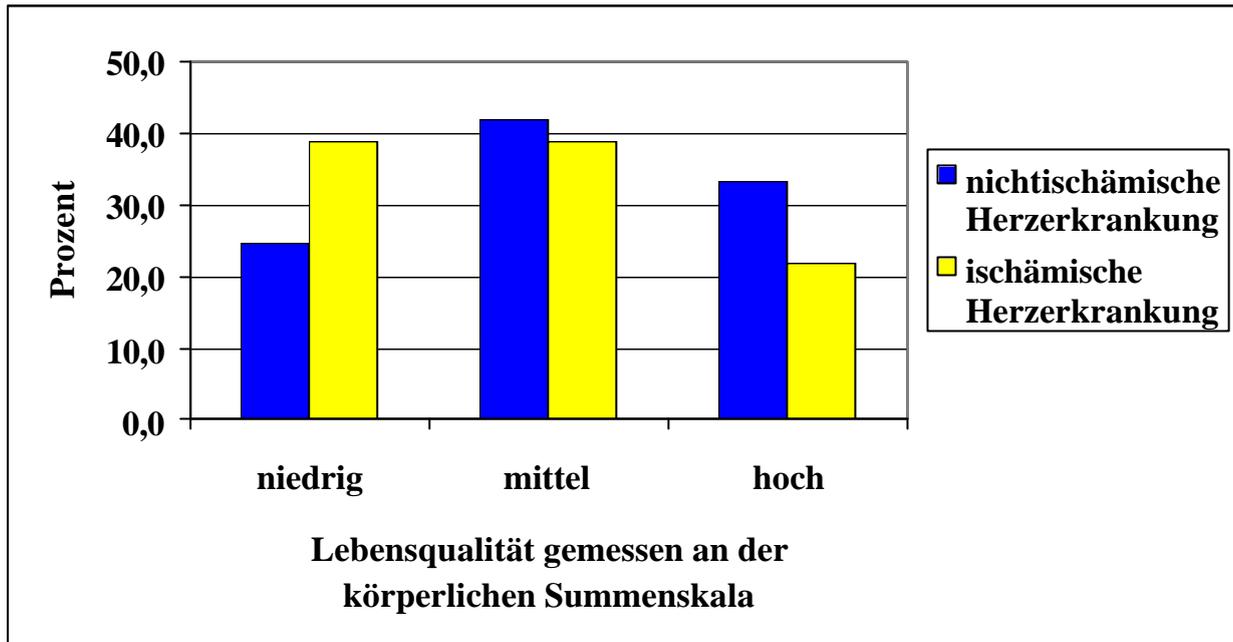


Abbildung 6: Verteilung der Diagnose ischämische Herzerkrankung bei niedriger, mittlerer und hoher Lebensqualität gemessen an der körperlichen Summenskala. Messzeitpunkt 1.

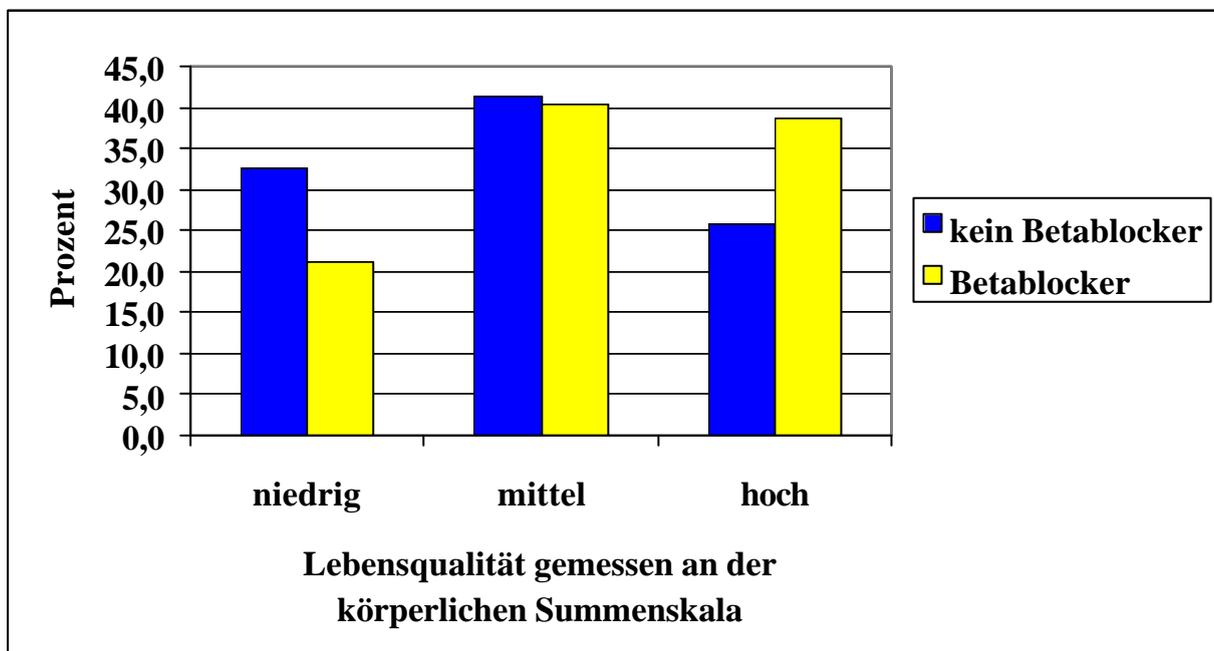


Abbildung 7: Verteilung der Betablocker-Therapie bei niedriger, mittlerer und hoher Lebensqualität gemessen an der körperlichen Summenskala. Messzeitpunkt 1.

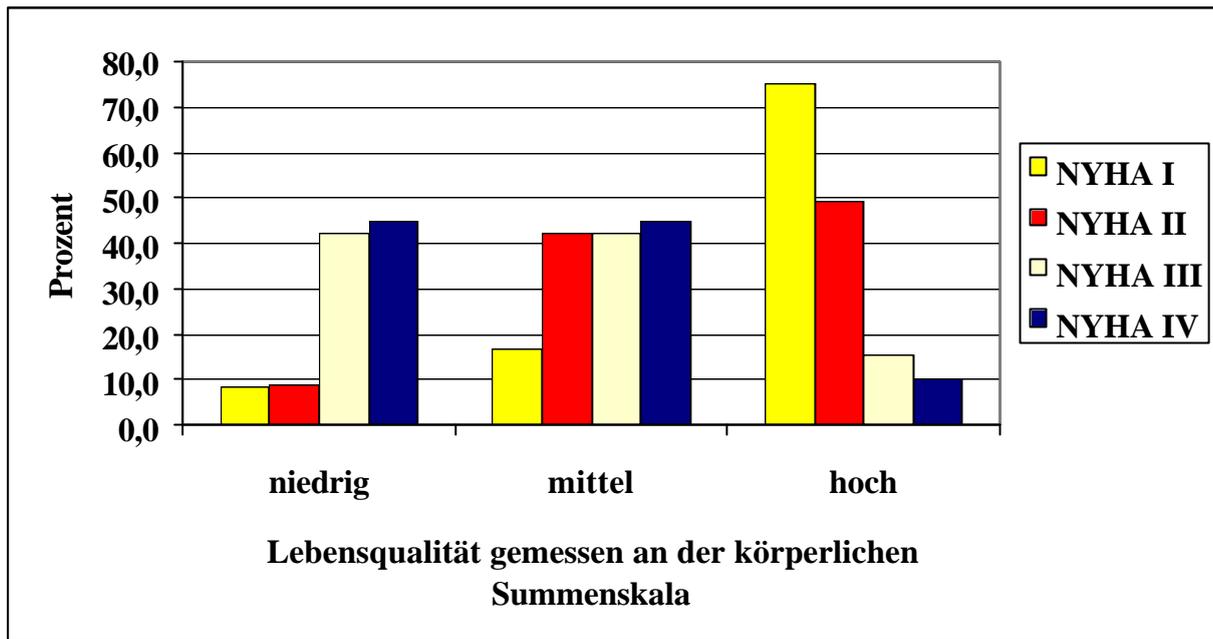


Abbildung 8: Verteilung der NYHA-Klassifikation bei niedriger, mittlerer und hoher Lebensqualität gemessen an der körperlichen Summenskala. Messzeitpunkt 1.

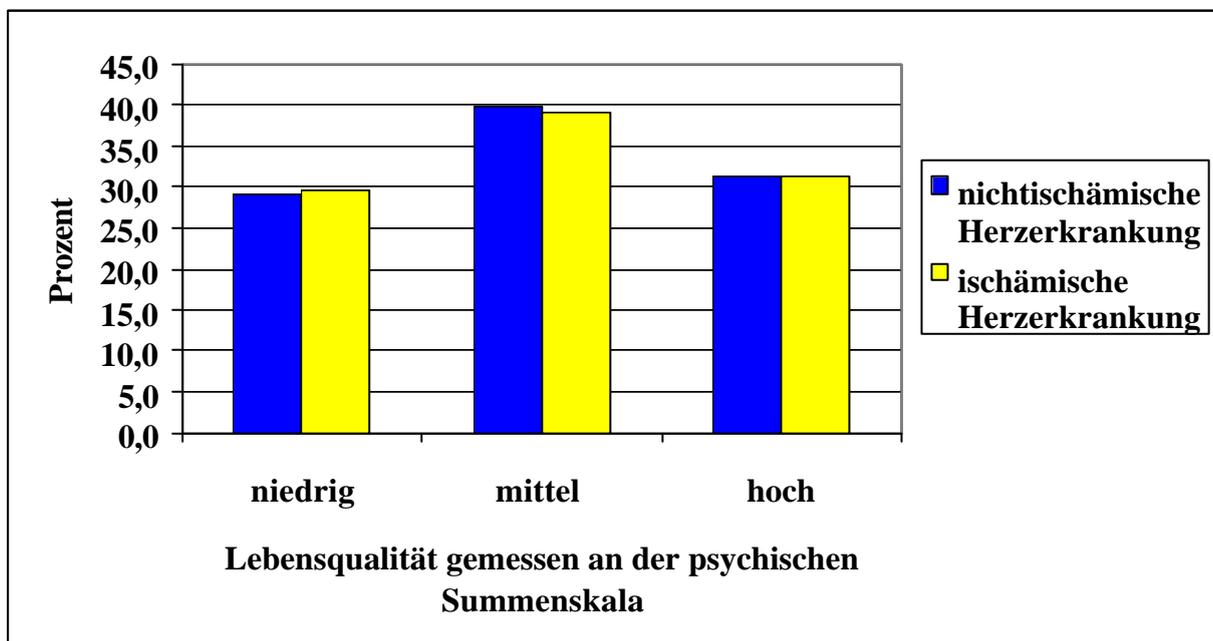


Abbildung 9: Verteilung der Diagnose ischämische Herzerkrankung bei niedriger, mittlerer und hoher Lebensqualität gemessen an der psychischen Summenskala. Messzeitpunkt 1.

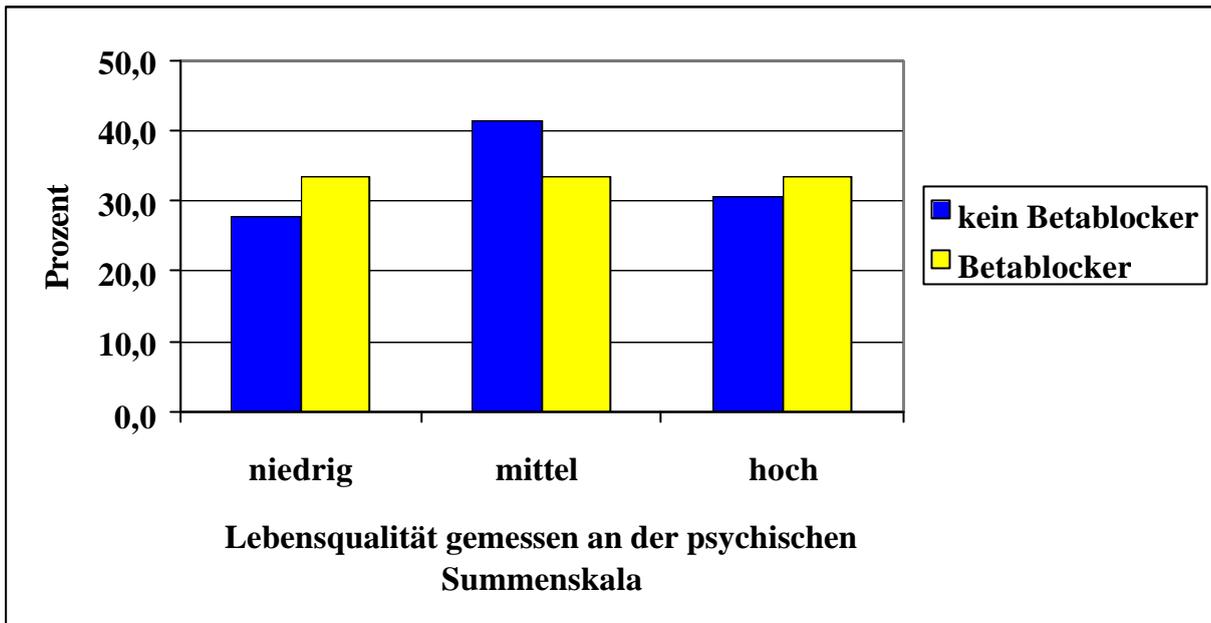


Abbildung 10: Verteilung der Betablocker-Therapie bei niedriger, mittlerer und hoher Lebensqualität gemessen an der psychischen Summenskala. Messzeitpunkt 1.

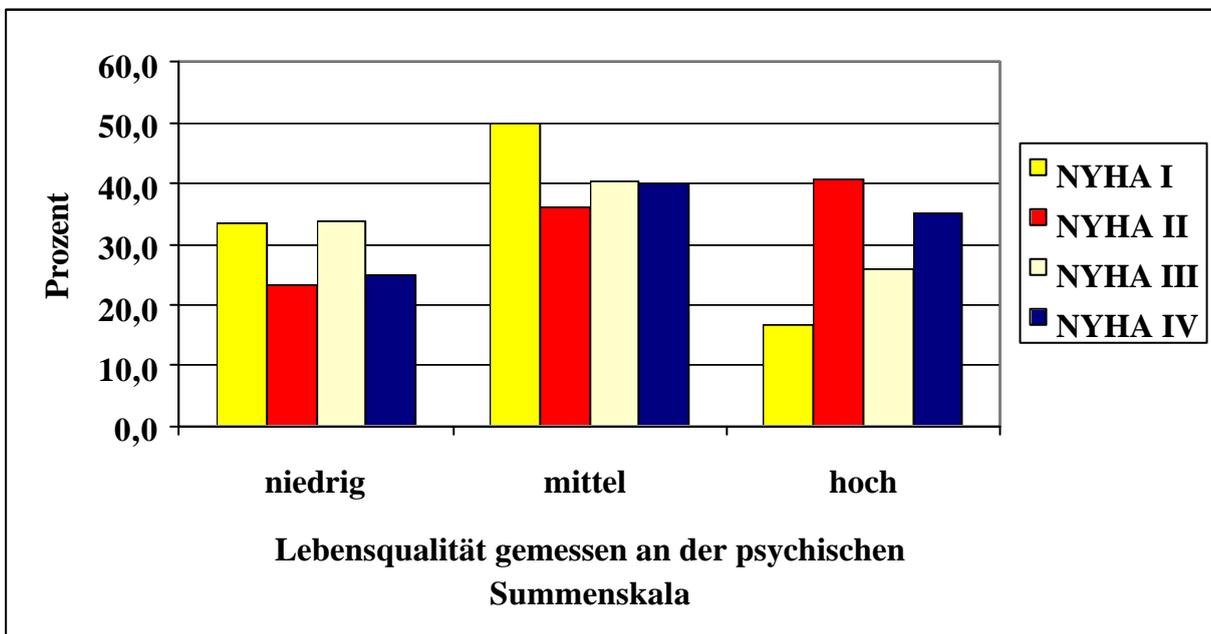


Abbildung 11: Verteilung der NYHA-Klassifikation bei niedriger, mittlerer und hoher Lebensqualität gemessen an der psychischen Summenskala. Messzeitpunkt 1.

Tabelle 12: Mittelwerte der klinischen Parameter bei niedriger, mittlerer und hoher Lebensqualität gemessen an der körperlichen Summenskala. Messzeitpunkt 1.

	Körperliche Summenskala 1								
	Niedrig			Mittel			Hoch		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Alter (Jahre)	60	54,2	7,9	84	51,5	10,6	61	47,8	10,8
Umfang der Medikation	60	7,0	1,7	84	6,8	1,8	60	6,4	1,9
Dyspnoe (bewältigte Stockwerke)	49	1,1	1,0	77	1,6	1,2	56	2,8	1,6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	60	24,6	2,8	83	25,7	3,6	60	25,7	3,8
Blutdruck diastolisch (mmHg)	52	69,8	8,5	80	73,7	11,0	54	77,1	10,1
Blutdruck systolisch (mmHg)	52	109,0	16,1	80	115,2	18,6	54	120,3	16,0
Herzfrequenz (/min)	54	84,5	17,8	83	82,2	16,9	54	81,6	17,8
LVEF (%)	33	25,4	14,5	62	22,8	8,1	43	22,9	6,8
VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	31	14,4	4,3	59	15,1	4,2	52	17,0	4,5

Die Verteilung der körperlichen Summenskala bei Studieneinschluss ergab, dass Patienten mit einem niedrigeren Wert der körperlichen Summenskala älter waren als diejenigen mit hohen Summenskala-Werten (Abbildung 6, Abbildung 7, Abbildung 8, Tabelle 12). Eine hohe Lebensqualität gemessen an der körperlichen Summenskala ging im Mittel mit einer größeren Anzahl an ohne Pause bewältigten Stockwerken einher.

Tabelle 13: Mittelwerte der klinischen Parameter bei niedriger, mittlerer und hoher Lebensqualität gemessen an der psychischen Summenskala. Messzeitpunkt 1.

	Psychische Summenskala 1								
	niedrig			mittel			hoch		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	
Alter (Jahre)	60	52,4	9,4	81	51,0	10,8	64	50,3	10,3
Umfang der Medikation	60	6,7	1,8	80	6,6	1,9	64	7,0	1,8
Dyspnoe (bewältigte Stockwerke)	54	1,6	1,4	73	1,9	1,6	55	1,9	1,2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	60	24,4	3,9	79	25,5	3,3	64	26,1	3,1
Blutdruck diastolisch (mmHg)	55	72,6	10,6	72	72,1	10,3	59	76,4	10,0
Blutdruck systolisch (mmHg)	55	113,0	17,1	72	112,9	18,7	59	119,2	16,4
Herzfrequenz (/min)	55	86,2	18,9	75	80,1	14,8	61	82,6	18,5
LVEF (%)	43	22,8	9,3	53	25,3	10,3	42	21,8	9,0
VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	37	15,3	4,4	55	15,9	4,8	50	15,6	4,2

Es zeigte sich außerdem, dass Patienten mit hoher körperlicher Summenskala im Mittel einen höheren diastolischen und systolischen Blutdruck und eine größere  $VO_2$  max aufwiesen.

Bei der ischämischen Herzerkrankung lag der Schwerpunkt bei niedrigen und mittleren Werten der körperlichen Summenskala, wohingegen sich bei nichtischämischer Herzerkrankung der Schwerpunkt bei mittleren und hohen Werten befand.

In gleicher Weise verhielt es sich mit der Einnahme von Betablockern, die häufiger mit mittleren und hohen Werten der körperlichen Summenskala assoziiert waren. Die Verteilung der Schwerpunkte der Lebensqualität bei den NYHA-Klassen zeigte, dass eine niedrigere NYHA-Klasse mit einer höheren Lebensqualität assoziiert ist.

Die Analyse der psychischen Summenskala 1 ergab, dass ein hoher Wert im Mittel mit einem größeren Body-Maß-Index und einem höheren diastolischen und systolischen Blutdruck einhergeht (Abbildung 9, Abbildung 10, Abbildung 11, Tabelle 13). Eine niedrige Lebensqualität war mit einem höheren Alter assoziiert. Die anderen somatischen Werte ließen keine Tendenz erkennen.

#### 4.2. Bivariate Analyse klinisch-somatischer Einflussgrößen der Lebensqualität

Nachdem sich in der deskriptiven Analyse des ersten Messzeitpunktes für die körperliche Summenskala und weniger stark ausgeprägt für die psychische Summenskala feste Zusammenhänge mit den klinischen Messwerten zeigen ließen, wurden die Korrelationskoeffizienten der 12 klinisch-somatischen Parameter und der körperlichen und psychischen Summenskala nach Spearman bestimmt.

In der Korrelationsanalyse des ersten Messzeitpunktes zeigte sich ein Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient  $r = |0,300|$  für die Parameter Dyspnoe ( $p < 0,0001$ ), NYHA-Klasse ( $p < 0,0001$ ) und  $VO_2$  max ( $p < 0,0001$ ) bezüglich der körperlichen Summenskala (Tabelle 14). Der Zusammenhang der Diagnose ischämische Herzerkrankung, des Umfangs der Medikation, des diastolischen und systolischen Blutdruckes mit der körperlichen Summenskala war nur leicht ausgeprägt.

Für die psychische Summenskala fand sich kein Zusammenhang mit den klinischen Parametern bei einem  $r = |0,300|$  (Tabelle 15). Es zeigte sich für Alter, Dyspnoe, Body-Mass-Index und systolischen Blutdruck eine sehr schwache Korrelation.

Die Analyse der folgenden drei Messzeitpunkte führte zu im wesentlichen mit den Ergebnissen von Messzeitpunkt 1 übereinstimmenden Resultaten.

Tabelle 14: Signifikante Korrelationen klinischer Parameter und der körperlichen Summenskala. Messzeitpunkte 1 bis 4.

Spearman-Rho		Körperliche Summenskala 1	Körperliche Summenskala 2	Körperliche Summenskala 3	Körperliche Summenskala 4
Ischämische Herzerkrankung	Korrelationskoeffizient	-0,157*	-0,374**	-0,148	-0,307
	Signifikanz	0,024	0,000	0,224	0,054
	N	205	103	69	40
Umfang der Medikation	Korrelationskoeffizient	-0,172*	-0,380**	-0,305**	-0,292
	Signifikanz	0,014	0,000	0,011	0,068
	N	204	103	69	40
Dyspnoe	Korrelationskoeffizient	0,592**	0,697**	0,563**	0,615**
	Signifikanz	0,000	0,000	0,000	0,000
	N	182	92	65	37
NYHA	Korrelationskoeffizient	-0,500**	-0,692**	-0,539**	-0,591**
	Signifikanz	0,000	0,000	0,000	0,000
	N	205	103	69	40
Blutdruck diastolisch	Korrelationskoeffizient	0,262*	0,145	0,144	0,375**
	Signifikanz	0,000	0,222	0,305	0,045
	N	186	73	53	29
Blutdruck systolisch	Korrelationskoeffizient	0,284*	0,295*	0,313**	0,199
	Signifikanz	0,000	0,010	0,023	0,301
	N	186	75	53	29
VO <sub>2</sub> max	Korrelationskoeffizient	0,312**	0,485**	0,365**	0,470**
	Signifikanz	0,000	0,000	0,003	0,002
	N	142	93	66	40

\* signifikante Korrelation mit  $r < |0,300|$ \*\* signifikante Korrelation mit  $r = |0,300|$ 

Tabelle 15: Signifikante Korrelationen klinischer Parameter und der psychischen Summenskala. Messzeitpunkte 1 bis 4.

Spearman-Rho		Psychische Summenskala 1	Psychische Summenskala 2	Psychische Summenskala 3	Psychische Summenskala 4
Alter	Korrelationskoeffizient	-0,139*	-0,219*	-0,085	0,013
	Signifikanz	0,046	0,027	0,485	0,938
	N	205	103	69	40
Dyspnoe	Korrelationskoeffizient	0,164*	0,288*	0,201	0,406**
	Signifikanz	0,027	0,005	0,109	0,013
	N	182	92	65	37
BMI	Korrelationskoeffizient	0,197*	0,235*	0,159	-0,050
	Signifikanz	0,005	0,017	0,193	0,761
	N	203	103	69	40
NYHA	Korrelationskoeffizient	-0,063	-0,214*	-0,161	-0,329**
	Signifikanz	0,367	0,030	0,187	0,038
	N	205	103	69	40
Blutdruck systolisch	Korrelationskoeffizient	0,186*	0,246*	0,005	0,215
	Signifikanz	0,011	0,033	0,970	0,263
	N	186	75	53	29

\* signifikante Korrelation mit  $r < |0,300|$ \*\* signifikante Korrelation mit  $r = |0,300|$

Fasst man alle vier Untersuchungszeitpunkte zusammen, so fanden sich unter den 12 klinischen Parametern sieben, die in einer oder mehreren Untersuchungen eine signifikante Korrelation mit der körperlichen Summenskala aufwiesen. Dies waren die Diagnose ischämische Herzerkrankung, Umfang der Medikation, Grad der Dyspnoe, NYHA-Klasse, diastolischer und systolischer Blutdruck und  $VO_2$  max. Davon waren die Dyspnoe und die NYHA-Klasse sowie etwas weniger stark  $VO_2$  max in jeder der vier Untersuchungen als signifikante Einflussgrößen nachweisbar. Als besonders ausgeprägt erwies sich der Zusammenhang eines geringen Grades von Belastungsdyspnoe und einer niedrigen NYHA-Klasse mit einem hohen Maß an Lebensqualität gemessen an der körperlichen Summenskala. Die Untersuchung des Zusammenhangs der psychischen Summenskala mit den klinischen Variablen ergab ein heterogenes Bild. Die Korrelation der Variablen Grad der Belastungsdyspnoe, NYHA-Klassifikation, systolischer Blutdruck, Body-Mass-Index und Alter mit der anhand der psychischen Summenskala gemessenen Lebensqualität war nur schwach ausgeprägt.

#### 4.3. Multiple Regressionsanalyse klinisch-somatischer Einflussgrößen der Lebensqualität

Nachdem für sieben der 12 klinischen Parameter ein Zusammenhang mit der körperlichen Summenskala gezeigt werden konnte, wurde in einer multiplen Regressionsanalyse zuerst der gemeinsame Einfluss dieser somatischen Variablen auf die körperliche Summenskala quantifiziert (Tabelle 16). Im Rückwärts-Eliminations-Verfahren wurden dann die aussagekräftigsten Prädiktoren für den jeweiligen Messzeitpunkt selektiert und bestimmt, in welchem Umfang sie die Variabilität der Lebensqualität erklären. Ebenso wurde mit den fünf signifikant mit der psychischen Summenskala korrelierenden klinischen Variablen verfahren (Tabelle 17).

Zum Messzeitpunkt 1 zeigte sich, dass die sieben ausgewählten klinischen Parameter einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität gemessen an der körperlichen Summenskala haben und etwa 34% ihrer Variabilität erklären. Im Rückwärts-Eliminations-Verfahren wurde die Gruppe der aussagekräftigsten signifikanten, unabhängigen Variablen von der Diagnose ischämische Herzerkrankung, dem diastolischen Blutdruck und dem Grad der Dyspnoe gebildet. Sie erklärten 33,1% der Variabilität der körperlichen Summenskala.

Die Regressionsanalyse der fünf klinisch-somatischen Parameter und der psychischen Summenskala ergab einen geringen Zusammenhang. Die klinischen Variablen erklärten 11% der Variabilität der Lebensqualität gemessen an der psychischen Summenskala.

Das auf den Body-Mass-Index und das Alter reduzierte Modell der Einflussgrößen ging mit einem Bestimmtheitsmaß  $R^2$  von 0,097 einher.

Die multiple Regression für die sieben klinisch-somatischen Parameter und die Lebensqualität gemessen an der körperlichen Summenskala ergab für den Messzeitpunkt 2 ein Bestimmtheitsmaß  $R^2$  von 0,562. Die Rückwärtselimination schnitt das Modell auf den Umfang der Medikation und die NYHA-Klasse zurück, durch die alleine 52,9% der Variabilität der Lebensqualität erklärt werden.

Tabelle 16: Modell signifikanter klinischer Einflussgrößen der Lebensqualität in der multiplen Regression und in der Rückwärtselimination. Einflusstärke an den Messzeitpunkten 1 bis 4. Körperliche Summenskala.

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes Quadrat	R- Standardfehler des Schätzers
1	0,586(a)	0,343	0,305	9,355
2	0,575(b)	0,331	0,314	9,291

a Einflussvariablen: ischämische Herzerkrankung, Medikation, Dyspnoe, NYHA, diastolischer und systolischer Blutdruck,  $VO_2$  max

b Einflussvariablen: ischämische Herzerkrankung, Dyspnoe, diastolischer Blutdruck

Abhängige Variable: körperliche Summenskala 1

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes Quadrat	R- Standardfehler des Schätzers
1	0,750(a)	0,562	0,500	7,824
2	0,727(b)	0,529	0,512	7,731

a Einflussvariablen: ischämische Herzerkrankung, Medikation, Dyspnoe, NYHA, diastolischer und systolischer Blutdruck,  $VO_2$  max

b Einflussvariablen: Medikation, NYHA

Abhängige Variable: körperliche Summenskala 2

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes Quadrat	R- Standardfehler des Schätzers
1	0,608(a)	0,370	0,256	9,750
2	0,572(b)	0,327	0,280	9,596

a Einflussvariablen: ischämische Herzerkrankung, Medikation, Dyspnoe, NYHA, diastolischer und systolischer Blutdruck,  $VO_2$  max

b Einflussvariablen: ischämische Herzerkrankung, Dyspnoe, systolischer Blutdruck

Abhängige Variable: körperliche Summenskala 3

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes Quadrat	R- Standardfehler des Schätzers
1	0,747(a)	0,558	0,387	8,348
2	0,737(b)	0,543	0,481	7,680

a Einflussvariablen: ischämische Herzerkrankung, Medikation, Dyspnoe, NYHA, diastolischer und systolischer Blutdruck,  $VO_2$  max

b Einflussvariablen: ischämische Herzerkrankung, Dyspnoe, diastolischer Blutdruck

Abhängige Variable: körperliche Summenskala 4

\* Modell nicht signifikant

\*\*Signifikanzniveau 0,053

Das entsprechende Regressionsmodell mit fünf klinischen Parametern zeigte einen gering ausgeprägten Einfluss der klinischen Befunde auf die psychische Summenskala. Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  lag bei 0,196. Nach Ausschluss der aussageschwächsten klinischen Parameter blieb das Ausmaß der Belastungsdyspnoe übrig. Sie erklärte 16% der Variabilität der Lebensqualität. Die Variabilität der körperlichen Summenskala nach einem Jahr Beobachtungszeit ließ sich zu 37% durch die sieben Parameter erklären. Das Rückwärts-Eliminations-Modell enthielt den systolischen Blutdruck, die Diagnose ischämische Herzerkrankung und den Grad der Dyspnoe. Hinsichtlich der psychischen Komponente der Lebensqualität zeigten die festgelegten fünf klinischen Parameter als vollständiges und dementsprechend auch als reduziertes Modell keinen signifikanten Zusammenhang mit der psychischen Summenskala.

Tabelle 17: Modell signifikanter klinischer Einflussgrößen der Lebensqualität in der multiplen Regression und in der Rückwärtselimination. Einflusstärke an den Messzeitpunkten 1 bis 4. Psychische Summenskala.

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	0,332(a)	0,110	0,083	10,380
2	0,311(b)	0,097	0,086	10,363

a Einflussvariablen: Alter, BMI, Dyspnoe, NYHA, systolischer Blutdruck

b Einflussvariablen: Alter, BMI

Abhängige Variable: psychische Summenskala 1

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	0,443(a)	0,196	0,128	9,165
2	0,400(b)	0,160	0,147	9,064

a Einflussvariablen: Alter, BMI, Dyspnoe, NYHA, systolischer Blutdruck

b Einflussvariablen: Dyspnoe

Abhängige Variable: psychische Summenskala 2

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	0,312(a)	0,092	-0,007	9,088
2	0,278(b)	0,077	0,057	8,791

a Einflussvariablen: Alter, BMI, Dyspnoe, NYHA, systolischer Blutdruck\*

b Einflussvariablen: Dyspnoe\*\*

Abhängige Variable: psychische Summenskala 3

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	0,624(a)	0,389	0,237	8,606
4	0,616(b)	0,380	0,326	8,087

a Einflussvariablen: Alter, BMI, Dyspnoe, NYHA, systolischer Blutdruck

b Einflussvariablen: Dyspnoe, systolischer Blutdruck

Abhängige Variable: psychische Summenskala 4

\* Modell nicht signifikant

\*\*Signifikanzniveau 0,053

Die Datenerhebung am vierten Messzeitpunkt erbrachte für die Variabilität der körperlichen Summenskala ein Bestimmtheitsmaß  $R^2$  von 0,558. Der Einfluss der körperlichen Variablen auf die Lebensqualität gemessen an der körperlichen Summenskala erwies sich als groß. Die Rückwärtselimination führte zu einem reduzierten Modell, das von der Diagnose ischämische Herzerkrankung, diastolischem Blutdruck und Dyspnoe gebildet wurde. Es erklärte 54,3% der Lebensqualitäts-Variabilität.

Die Regressionsanalyse der somatischen Parameter und der psychischen Summenskala brachte als Ergebnis, dass die Gesamtheit der 12 klinischen Parameter die Variabilität der psychischen Summenskala zu 38,9% erklärt. Das durch schrittweisen Ausschluss erzielte reduzierte Modell enthielt die Parameter Dyspnoe und systolischer Blutdruck. Es erklärte 38,0% der Variabilität der Lebensqualität gemessen an der psychischen Summenskala.

## IV. Diskussion

### 1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

- a) In einer für Herzinsuffizienz-Patienten typischen Stichprobe zeigte sich eine Verbesserung der klinischen und hämodynamischen Parameter während der Betreuung und Therapie durch die Herzinsuffizienz-Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt München. Diese Verbesserung war in der Verlaufsanalyse der über zwei beziehungsweise vier Messzeitpunkte beobachteten Subpopulationen 1 und 2 insbesondere für die linksventrikuläre Auswurffraktion LVEF ( $p=0,00160$ ) beziehungsweise die NYHA-Klasse ( $p=0,01062$ ) signifikant.
- b) Die mit dem SF-36 gemessene Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz nahm während des Beobachtungszeitraums von eineinhalb Jahren, das heisst in der Analyse der Daten der Subpopulation 2, für die der somatischen Seite der Lebensqualität zugeordneten Subskalen: körperliche Funktionsfähigkeit ( $p=0,01115$ ), körperliche Rollenfunktion ( $p=0,03153$ ), allgemeine Gesundheitswahrnehmung ( $p=0,00289$ ) und Vitalität ( $p=0,00003$ ) und für die körperliche Summenskala ( $p=0,00123$ ) signifikant zu. Die Patienten fühlten sich am stärksten in den Bereichen körperliche Funktionsfähigkeit und körperliche Rollenfunktion und mittelgradig in den Bereichen allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität und soziale Funktionsfähigkeit eingeschränkt. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich auch für die über ein halbes Jahr beobachtete Subpopulation 1. Hier ließ sich eine signifikante Verbesserung der dem funktionell-somatischen Aspekt der Lebensqualität zugeordneten Subskalen des SF-36: körperliche Funktionsfähigkeit ( $p=0,02413$ ), körperliche Schmerzen ( $p=0,01989$ ), allgemeine Gesundheitswahrnehmung ( $p=0,01290$ ) und Vitalität ( $p=0,01726$ ) sowie der körperlichen Summenskala ( $p=0,00400$ ) nachweisen.
- c) Von 12 klinisch-somatischen Variablen konnten sieben als signifikante Einflussgrößen des funktionell-somatischen Aspektes der Gesamt-Lebensqualität gemessen an der körperlichen Summenskala identifiziert werden. Für den psychisch-emotionalen Aspekt der Gesamt-Lebensqualität fanden sich fünf mäßig signifikante Prädiktoren der Lebensqualität. Die Einflussgrößen erklärten an den Messzeitpunkten bis zu 56,2% der Varianz der körperlichen und bis zu 38,9% der Varianz der psychischen Summenskala.
- d) Die identifizierten klinisch-somatischen Prädiktoren stimmten mit den in der Literatur beschriebenen Faktoren überein.

## 2. Klinisch-somatische Charakteristika der Studienpopulation

### 2.1. Klinisch-somatische Parameter der Gesamtstichprobe

#### 2.1.1. Klinisch-somatische Charakteristika der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1

Bei Studieneinschluss entsprach die Stichprobe in Bezug auf Alter, Geschlechtsverteilung sowie klinische und hämodynamische Charakteristika weitgehend den in der Literatur beschriebenen Populationen mit chronischer Herzinsuffizienz. Mit einem Anteil von 88,3% (82,8%/83,0%/84,4%) Männern, einem durchschnittlichen Alter von 51,2 (50,0/51,6/54,0) Jahren war diese Studie mit anderen Untersuchungen des Zusammenhangs klinisch-somatischer Variablen mit der Lebensqualität bei Herzinsuffizienz vergleichbar (Dracup et al. 1992, Grady et al. 1995, Juenger et al. 2002). Westlake schloß in ihre Studie etwas ältere Patienten (durchschnittliches Alter 56,8 Jahre) und mehr Frauen (74% Männer, 26% Frauen) ein (Westlake et al. 2002). Während eine ischämische Herzerkrankung in 40,7% (Majani et al. 1999), 47,8% (Dracup et al. 1992) beziehungsweise in 53,0% (Grady et al. 1995) die Ursache der Herzinsuffizienz war, lag in dieser Studienpopulation nur in 31,2% der Fälle eine ischämische Herzerkrankung zugrunde. Juenger gab den Anteil der Patienten mit ischämischer Herzerkrankung mit nur 25,4% an, verwendete jedoch eine Einteilung in ischämische Herzerkrankung (25,4%), dilatative Kardiomyopathie (57,6%), dilatative Kardiomyopathie und zugleich ischämische Herzerkrankung (10,7%) und andere (6,3%) (Juenger et al. 2002).

Der Großteil der Patienten war der NYHA-Klasse II (33,7%) und III (50,7%) zuzuordnen. In ähnlicher Weise wurden in der Studie von Westlake 26% der Patienten der NYHA-Klasse II, 59% der NYHA-Klasse III und 12% der NYHA-Klasse IV zugeordnet. Bei Grady und Mitarbeitern und noch ausgeprägter bei Dracup und Mitarbeitern hingegen lag der Schwerpunkt der NYHA-Klassifikation bei den Klassen III (73,8%/37,3%) und IV (19,0%/56,7%). Die Arbeitsgruppe von Juenger schloß Patienten mit NYHA-Klasse IV aus. Der Anteil der Patienten mit NYHA-Klasse II (47,8%) und III (40,4%) machte wie in der vorliegenden Studie über 80% aller Patienten aus. Die hämodynamischen Parameter bewegten sich in Wertebereichen, die anderen Studien vergleichbar sind. Die durchschnittliche linksventrikuläre Auswurffraktion LVEF betrug 23,5%, während die Arbeitsgruppen von Grady 19,7%, von Dracup 20,0%, von Westlake 21,8% und von Juenger

22,0% für ihre Stichprobe angaben (Dracup et al. 1992, Grady et al. 1995, Juenger et al. 2002, Westlake et al. 2002).

Andere Studien, die die Lebensqualität nach akut dekompensierter Herzinsuffizienz (Jaagosild et al. (SUPPORT) 1998), die Lebensqualität bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Ekman et al. 2002, Jaarsma et al. 1999) oder den Einfluss einer Pharmakotherapie auf die Lebensqualität bei Herzinsuffizienz (Bulpitt et al. 1998, Gorkin et al. (SOLVD) 1993, Gunderson et al. 1995, Konstam et al. 1996, Metra et al. 1998, Rector et al. (V-HEFT II) 1993, Rogers et al. 1994, Varma et al. 1999) untersuchten, unterschieden sich aufgrund der speziellen Fragestellung hinsichtlich der soziodemographischen und klinischen Charakteristika ihrer Studienpopulationen, wie Alters- und Geschlechtsverteilung und eingeschlossene NYHA-Klassen. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die Studie der Arbeitsgruppe von Kitzman, die das klinische Profil und die Lebensqualität von Patienten mit isolierter diastolischer Herzinsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz untersuchte (Kitzman et al. 2002). Hier fand sich bei Patienten mit isolierter diastolischer Herzinsuffizienz neben vergleichsweise geringer pathologisch veränderten klinischen Parametern eine wie auch bei systolischer Herzinsuffizienz signifikant reduzierte Lebensqualität.

### 2.1.2. Klinisch-somatische Charakteristika der Gesamtstichprobe im Verlauf

Über die vier Messzeitpunkte hinweg blieben das durchschnittliche Alter und der Anteil der ischämischen Herzerkrankung als Ursache der Herzinsuffizienz konstant, während sich die Stichprobe auf 40 Patienten verkleinerte und der Frauenanteil etwa halbierte. Der Anteil an Patienten mit NYHA-Klasse I und II wuchs von 39,6% auf 80,0% an, der durchschnittliche Grad der Dyspnoe und die LVEF stieg deutlich an. Diese Entwicklung ist darauf zurückzuführen, dass kardial stark beeinträchtigte Patienten mit einem erhöhten Risiko leben, einen plötzlichen Herztod zu erleiden oder an einer dekompensierten Herzinsuffizienz zu versterben (Jaagosild et al. (SUPPORT) 1998, Rieder 2000). Andererseits erfüllen viele dieser Patienten die Kriterien der Indikation zur Herztransplantation, die nach einer unterschiedlich langen Wartezeit im Falle der Verfügbarkeit eines passenden Spenderorgans durchgeführt wird. Somit kommt es in der Studienpopulation mit zunehmender Beobachtungszeit zu einer Selektion klinisch stabilerer Patienten.

Auffällig war die leichte Abnahme der ACE-Hemmer-Therapie und die Verdoppelung der Therapie mit Betablockern. Dies erklärt sich durch die in den letzten Jahren stattgefundenene

Etablierung bestimmter Betablocker in der Therapie der Herzinsuffizienz sowie durch den vermehrten Einsatz von Angiotensin II-Antagonisten an Stelle von ACE-Hemmern bei bestimmten Indikationen.

## 2.2. Klinisch-somatische Parameter der Subpopulation 1

### 2.2.1. Klinisch-somatische Charakteristika der Subpopulation 1 im Vergleich mit der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1

In der Analyse der Daten aller über ein halbes Jahr beobachteten Patienten zeigte sich, dass bei Studieneinschluss die Subpopulation 1 hinsichtlich der klinisch-somatischen Parameter im Mittel über den Mittelwerten der Gesamtstichprobe lag. Obwohl sich ein höherer Anteil an Patienten mit ischämischer Herzerkrankung (35,9%) und mit Zustand nach Myokardinfarkt (29,1%) fand, gab es etwa 25% weniger Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (8,7%) und peripheren Ödemen (8,7%). Fast 50% der Patienten wurden den NYHA-Klassen I (8,7%) und II (40,8%), 45,6% der NYHA-Klasse III und nur noch 4,9% der NYHA-Klasse IV zugeordnet. Der Median der Anzahl der ohne Pause bewältigten Stockwerke lag mit 2,0 ebenso wie die Mittelwerte der Herzfrequenz von 81,6/min und des Herzindex von 2,4 l/min/m<sup>2</sup> über den Vergleichswerten. Die Subpopulation 1 war also am Messzeitpunkt 1 im Mittel gesünder als die Gesamtstichprobe.

### 2.2.2. Klinisch-somatische Charakteristika der Subpopulation 1 im Verlauf

Im Verlauf des Beobachtungszeitraums von etwa 6 Monaten liess sich für die Subpopulation 1 eine signifikante Verbesserung von Body-Mass-Index ( $p=0,03310$ ), Herzfrequenz ( $p=0,00110$ ), linksventrikulärer Auswurffraktion ( $p=0,00160$ ) und der Verkürzungsfraktion FS ( $p=0,00500$ ) sowie eine signifikante Zunahme des Umfangs der mittleren oralen Medikation bei gleichbleibendem Median ( $p=0,00250$ ) zeigen. Die Änderung der NYHA-Klassifikation der Patienten war ( $p=0,09370$ ) nicht mehr signifikant. Zusammenfassend kam es in der Subpopulation 1 von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 2 unter anderem zu einer relevanten Verbesserung hämodynamischer Parameter. Die Zunahme der oralen Medikation wird in 4.1.2. diskutiert.

### 2.3. Klinisch-somatische Parameter der Subpopulation 2

#### 2.3.1 Klinisch-somatische Charakteristika der Subpopulation 2 im Vergleich mit der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1

Auch die Subpopulation 2 der über vier Messzeitpunkte beobachteten Patienten lag am Messzeitpunkt 1 hinsichtlich der klinisch-somatischen Parameter im Mittel über den Mittelwerten der Gesamtstichprobe und war tendenziell gesünder als diese. Bei vergleichbarem Anteil an Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und peripheren Ödemen litt etwa ein Drittel weniger an einer chronischen Niereninsuffizienz. Während in der Gesamtstichprobe nur 39,6% der Patienten der NYHA-Klasse I und II zugeordnet wurden, entsprachen in der Subpopulation 2 55,0% der Patienten klinisch diesen beiden Klassen. Der Median der Anzahl der ohne Pause bewältigten Stockwerke lag mit 2,0 ebenso wie der Mittelwert der Herzfrequenz von 82,2/min und der maximalen Sauerstoffausschöpfung  $VO_2$  max von 16,5 ml/kg/min über und der des Widerstand der Lungenarteriolen von 2,0 Woodeneinheiten unter den Vergleichswerten. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion LVEF lag mit 22,9% geringfügig unter dem Mittelwert der Gesamtstichprobe.

#### 2.3.2. Klinisch-somatische Charakteristika der Subpopulation 2 im Verlauf

Während des Beobachtungszeitraums von 18 Monaten kam es in der Subpopulation 2 zu einer deutlichen Verbesserung der hämodynamischen Parameter. Im Wilcoxon signed rank-Test liess sich eine signifikante Verbesserung der Patienten bezüglich der NYHA-Klassifikation ( $p=0,01062$ ) nachweisen, die mittlere linksventrikuläre Auswurfraction ( $p=0,07411$ ) hingegen änderte sich nicht signifikant. Während die signifikante Zunahme des Body-Maß-Index ( $p=0,00278$ ) und der Herzfrequenz ( $p=0,00141$ ) bezüglich einer klinischen Relevanz schwer zu beurteilen ist, ist die signifikante Steigerung des Umfangs der oralen Medikation ( $p=0,03126$ ) auffällig und wird in 4.1.2. diskutiert.

### 3. Lebensqualität der Studienpopulation

#### 3.1. Lebensqualität der Gesamtstichprobe an den vier Messzeitpunkten

Stellt man die in dieser Studie erhobenen Lebensqualitäts-Mittelwerte des ersten und vierten Messzeitpunktes den durchschnittlichen Werten eines gesunden 51 bis 60 Jahre alten Bundesbürgers (Bullinger und Kirchberger 1998) gegenüber, ergibt sich folgendes Bild: Die Patienten mit Herzinsuffizienz fühlten sich am stärksten in der körperlichen Funktionsfähigkeit ( $45\pm 29$ ;  $61\pm 25$ ;  $84\pm 20$ ), der körperlichen Rollenfunktion ( $23\pm 36$ ;  $47\pm 43$ ;  $81\pm 32$ ) und der emotionalen Rollenfunktion ( $53\pm 47$ ;  $68\pm 44$ ;  $89\pm 26$ ) eingeschränkt. Bezüglich der emotionalen Rollenfunktion fiel eine ausgesprochen breite Streuung auf, wie sich an der Standardabweichung von 47 und 44 und den hohen Medianen zeigt. In den Bereichen allgemeine Gesundheitswahrnehmung ( $42\pm 18$ ;  $54\pm 20$ ;  $61\pm 19$ ), Vitalität ( $41\pm 22$ ;  $58\pm 14$ ;  $61\pm 17$ ) und soziale Funktionsfähigkeit ( $71\pm 27$ ;  $78\pm 23$ ;  $87\pm 18$ ) wurde die Lebensqualität als mittelgradig eingeschränkt beurteilt. Dagegen lag die Bewertung der Subskalen körperliche Schmerzen ( $63\pm 33$ ;  $74\pm 27$ ;  $73\pm 27$ ) und psychisches Wohlbefinden ( $66\pm 18$ ;  $71\pm 18$ ;  $72\pm 16$ )

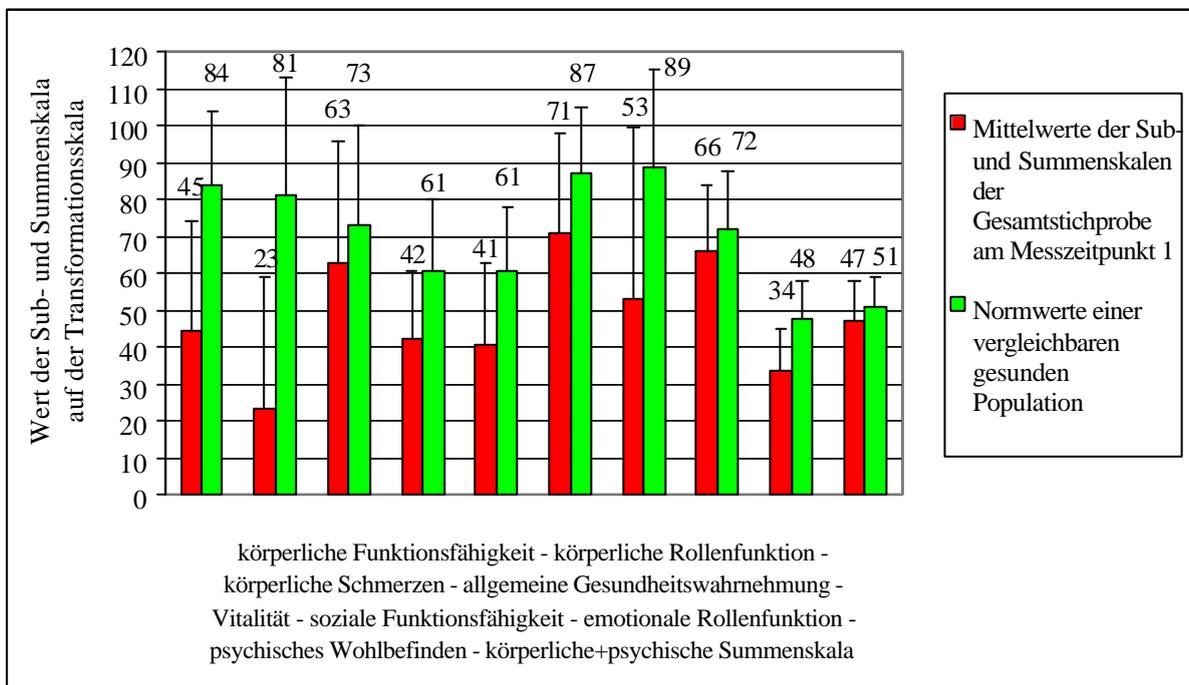


Abbildung 12: Mittelwerte der acht Subskalen und der körperlichen und psychischen Summenskala der Gesamtstichprobe am Messzeitpunkt 1 und Normwerte einer vergleichbaren gesunden Population.

nur geringgradig unterhalb beziehungsweise oberhalb des Vergleichswertes gesunder Personen. Die Patienten unterschieden sich demnach in diesen Bereichen nicht von der gesunden Bevölkerung.

Die Subskalenwerte des ersten Messzeitpunktes der vorliegenden Studie - im folgenden Teil in Klammern angegeben - stimmen auch mit den von der Arbeitsgruppe von Juenger veröffentlichten Werten einer einmaligen Messung der Lebensqualität mit dem SF-36 in einer vergleichbaren Studienpopulation überein (Juenger et al. 2002). Juenger gab folgende Subskalenwerte an: körperliche Funktionsfähigkeit 48,3 (44,6), körperliche Rollenfunktion 25,5 (23,2), körperlicher Schmerz 63,1 (63,0), allgemeine Gesundheitswahrnehmung 41,7 (42,1), Vitalität 42,8 (40,8), soziale Funktionsfähigkeit 68,5 (71,2), emotionale Rollenfunktion 49,1 (53,2) und psychisches Wohlbefinden 61,2 (66,2). Während das psychische Wohlbefinden in der vorliegenden Studie etwas besser eingeschätzt wurde, lagen die Werte für die körperliche Funktionsfähigkeit leicht unter den Werten von Juenger.

Das gleiche galt für die körperliche und die psychische Summenskala, die die Tendenzen der eher dem körperlichen beziehungsweise dem psychischen Bereich der Lebensqualität zugeordneten Subskalen auf je eine Größe zusammengefasst wiedergeben. Während die körperliche Summenskala mit Werten von  $34 \pm 11$  (Messzeitpunkt 1) und  $41 \pm 10$  (Messzeitpunkt 4) im Vergleich mit dem entsprechenden durchschnittlichen Mittelwert gesunder Personen von  $48 \pm 10$  erheblich vermindert war, lag die psychische Summenskala mit Werten von  $47 \pm 11$  (Messzeitpunkt 1) und  $50 \pm 9$  (Messzeitpunkt 4) nur wenig unterhalb des Normwerts von  $51 \pm 8$ . Die Diskrepanz der Mittelwerte beider Summenskalen entspricht den Ergebnissen, die Bullinger und Kirchberger 1998 bei Herzinsuffizienz-Patienten beschrieben haben. In der vorliegenden Studie war sie sogar noch stärker ausgeprägt. So lagen bei Studieneinschluss die Werte der körperlichen Summenskala ( $37 \pm 10$ ) im Durchschnitt unterhalb und die Werte der psychischen Summenskala ( $45 \pm 13$ ) oberhalb der dort veröffentlichten Werte. Die Arbeitsgruppe von Westlake bestimmte im Rahmen einer Lebensqualitätsstudie bei 61 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz die körperliche und die psychische Summenskala (Westlake et al. 2002). Die Mittelwerte von 32,2 und 48,8 stimmen mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie nahezu überein.

Zusammenfassend bedeutet das, dass die in der vorliegenden Analyse gefundene Einschränkung der Lebensqualität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Vergleich zu einer gesunden Population vor allem im körperlich-funktionellen Bereich liegt. Diese Ergebnisse stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Lebensqualitäts-Charakteristika von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz überein.

### 3.2. Korrelationsanalyse der acht Subskalen und der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 der Gesamtstichprobe an den vier Messzeitpunkten

In der Korrelationsanalyse der acht Subskalen und der körperlichen und psychischen Summenskala für die vier Messzeitpunkte zeigten sich für fast alle untersuchten Größenpaare Korrelationskoeffizienten  $r = |0,300|$ . Besonders stark ausgeprägt war, wie aufgrund des Berechnungsmodus der Summenskalen erwartet, die Korrelation der körperlichen Summenskala und der als somatisch charakterisierten Subskalen beziehungsweise der psychischen und der dem psychischen Bereich zugeordneten Subskalen. In gleicher Weise fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den körperlichen und den psychischen Summenskalen.

In großen Studien erklärten die körperliche und die psychische Summenskala 80 bis 85% der Varianz der acht Subskalen (Bullinger und Kirchberger 1998). Durch den Nachweis von fast ausschließlich signifikanten Korrelationen der acht Subskalen und der beiden Summenskalen während des gesamten Beobachtungszeitraums darf als gewährleistet gelten, dass Veränderungen der acht Unterbereiche der Lebensqualität sich ausreichend empfindlich in Veränderungen der körperlichen und psychischen Summenskala nachweisen lassen.

Zusammenfassend bedeutet das, daß gestützt durch die Ergebnisse der eigenen Korrelationsanalyse und anderer Arbeitsgruppen eine Verwendung der beiden Summenskalen als Maß der Lebensqualität im weiteren Verlauf der Studie gerechtfertigt ist. Diesen Ansatz der Bestimmung der Lebensqualität anhand der körperlichen und der psychischen Summenskala nützten auch Westlake et al. 2002 in ihrer Studie.

### 3.3. Lebensqualität der Subpopulation 1 am Messzeitpunkt 1 und im Verlauf

Die Mittelwerte der acht Subskalen der Subpopulation 1 lagen am ersten Untersuchungszeitpunkt bis auf den Mittelwert der Subskala emotionale Rollenfunktion über den Mittelwerten der Gesamtpopulation. Im Folgenden sind in Klammern der Mittelwert und die Standardabweichung der Subskala am Messzeitpunkt 1, der Mittelwert und die Standardabweichung der Subskala am Messzeitpunkt 2 und der Referenzwert einer vergleichbaren gesunden Population angegeben. Die über sechs Monate beobachteten Patienten gaben an, dass sie sich am stärksten in den Bereichen körperliche Funktionsfähigkeit ( $48 \pm 28$ ;  $53 \pm 27$ ;  $84 \pm 20$ ), körperliche Rollenfunktion ( $26 \pm 38$ ;  $34 \pm 42$ ;  $81 \pm 32$ ) und emotionale Rollenfunktion ( $52 \pm 47$ ;  $60 \pm 46$ ;  $89 \pm 26$ ) eingeschränkt fühlen. Als

mittelmäßig beeinträchtigt sahen sie sich in den Bereichen Vitalität (44±21; 48±21; 61±17), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (44±17; 49±18; 61±19) und soziale Funktionsfähigkeit (74±24; 77±24; 87±18). Eine nur geringgradige Abweichung von den Werten einer gesunden Vergleichspopulation zeigte sich für die Subskalen körperliche Schmerzen (64±30; 70±31; 73±27) und psychisches Wohlbefinden (67±18; 68±18; 72±16). Die Subskala emotionale Rollenfunktion fiel durch ihre breite Streuung und die deutlich über dem Mittelwert liegenden Mediane auf. Während die körperliche Summenskala deutlich unter dem Referenzwert (35±11, 38±11, 48±10) lag, war der Mittelwert der psychischen Summenskala der Subpopulation 1 nur geringgradig unter dem Mittelwert einer vergleichbaren gesunden Population angesiedelt (47±11, 48±11, 51±8).

Zusammenfassend traf die in der Analyse der Daten der Gesamtstichprobe gefundene Einschränkung der Lebensqualität vor allem im körperlich-funktionellen Bereich auch für die Subpopulation 1 zu.

Während des Beobachtungszeitraums von einem halben Jahr liess sich eine signifikante Verbesserung der mittleren Lebensqualität der Subpopulation 1 für die Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit ( $p=0,02413$ ), körperliche Schmerzen ( $p=0,01989$ ), allgemeine Gesundheitswahrnehmung ( $p=0,01290$ ) und Vitalität ( $p=0,01726$ ) und die körperliche Summenskala ( $p=0,00400$ ) nachweisen.

Das bedeutet, dass es in der Subpopulation 1 innerhalb von etwa sechs Monaten zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualitätsbereiche -nämlich des körperlich-funktionellen Aspekts der Lebensqualität- kam, die bei Studieneinschluss bereits als eingeschränkt beurteilt worden waren.

#### 3.4. Lebensqualität der Subpopulation 2 am Messzeitpunkt 1 und im Verlauf

In der über etwa 18 Monate beobachteten Subpopulation 2 fand sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine als stark eingeschränkt beurteilte Lebensqualität in den Bereichen körperliche Funktionsfähigkeit (52±28; 61±26; 84±20), körperliche Rollenfunktion (30±38; 47±44; 81±32) und emotionale Rollenfunktion (56±47; 68±44; 89±26). In Klammern ist der Mittelwert und die Standardabweichung der Subskala an Messzeitpunkt 1, der Mittelwert und die Standardabweichung der Subskala an Messzeitpunkt 4 und der Referenzwert einer vergleichbaren gesunden Population angegeben. Als mittelgradig eingeschränkt wurden die Subskalen allgemeine Gesundheitswahrnehmung (45±18; 54±20; 61±19), Vitalität (44±22; 57±17; 61±17) und soziale Funktionsfähigkeit (75±23; 78±23; 87±18) bewertet. Kaum

beeinträchtigt sahen die Patienten der Subpopulation 2 ihre Lebensqualität in den Bereichen körperliche Schmerzen ( $69\pm 31$ ;  $74\pm 27$ ;  $73\pm 27$ ) und psychisches Wohlbefinden ( $68\pm 15$ ;  $71\pm 18$ ;  $72\pm 16$ ). Auch hier fiel die Subskala emotionale Rollenfunktion durch ihre breite Streuung und die im Vergleich zu den Mittelwerten hohen Mediane auf. Für die körperliche Summenskala ( $37\pm 11$ ,  $41\pm 10$ ,  $48\pm 10$ ) wurde ein deutlich unter dem Vergleichswert einer gesunden Population liegender Mittelwert errechnet. Die mittlere psychischen Summenskala ( $47\pm 9$ ,  $50\pm 9$ ,  $51\pm 8$ ) hingegen lag nur wenig unterhalb des entsprechenden Referenzwertes.

Das heißt, die bereits für die Gesamtstichprobe und die Subpopulation 1 gezeigte Einschränkung der Lebensqualität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vor allem im körperlich-funktionellen Bereich ließ sich auch für die Subpopulation 2 nachweisen.

Während des Beobachtungszeitraums von etwa 18 Monaten verbesserten sich die Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit ( $p=0,01115$ ), körperliche Rollenfunktion ( $p=0,03153$ ), allgemeine Gesundheitswahrnehmung ( $p=0,00289$ ) und Vitalität ( $p=0,00003$ ) und die körperliche Summenskala ( $p=0,00123$ ) signifikant.

Das bedeutet, dass sich wie für die Gesamtstichprobe und die Subpopulation 1 auch für die Subpopulation 2 eine signifikante Verbesserung des körperlich-funktionellen Aspekts der Lebensqualität, der bei Studieneinschluss am stärksten beeinträchtigt war, in der Datenanalyse zeigen ließ.

Die Ergebnisse der Lebensqualität der Subpopulation 1 und der Subpopulation 2 stehen in Einklang mit den Ergebnissen von Jaagosild und Mitarbeitern, die in der SUPPORT-Studie - eine der wenigen Studien, die Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Verlauf untersuchte - zeigten, dass es bei den untersuchten Patienten innerhalb von 60 und 180 Tagen nach Studieneinschluss zu einer verbesserten Beurteilung der Lebensqualität kam (Jaagosild et al. 1998).

#### 4. Klinisch-somatische Einflussgrößen der Lebensqualität

##### 4.1. Signifikante klinisch-somatische Prädiktoren

Die Publikationen von ähnlichen Untersuchungen und Untergruppenanalysen von großen Pharmakotherapie-Studien nennen eine Vielzahl von klinisch-somatischen Variablen, für die sich ein prognostisch bedeutsamer Einfluss auf die Lebensqualität nachweisen lässt: Alter, Geschlecht, NYHA-Klasse, Grad der Dyspnoe, pulmonaler kapillärer Widerstand, Umfang der täglichen Medikation, metabolische Äquivalente, die Leistung während eines 6-Minuten-

Gehtests, moderates körperliches Training, die Diagnose ischämische Herzerkrankung, Z.n. Bypass-Operation, Therapie mit verschiedenen ACE-Hemmern und Betablockern sowie der Einsatz von Herzschrittmachern und implantierbaren Schrittmacher- und Defibrillatorsystemen (Abraham et al. 2002, Arena et al. 2002, Bristow et al. (COMPANION) 2000, Cazeau et al. (MUSTIC) 2001, Dracup et al. 1992, Ekman et al. 2002, Gorkin et al. (SOLVD) 1993, Grady et al. 1995, Hjalmarson et al. (MERIT-HF) 2000, Jaagosild et al. (SUPPORT) 1998, Jaarsma et al. 1998, Juenger et al. 2002, Linde et al. 2002, Majani et al. 1999, Metra et al. 2000, Meyer et al. 2002, O'Keefe et al. 1998, Packer et al. 1996, Packer et al. (PRECISE) 1996, Quitten et al. 1999, Radzewitz et al. 2002, Tyni-Linne et al. 1997, Waagstein et al. 1993, Westlake et al. 2002, Zipfel et al. 1998).

#### 4.1.1. Ischämische Herzerkrankung

Das Vorliegen einer ischämischen Herzerkrankung war in dieser Studie ein signifikanter Prädiktor einer eingeschränkten Lebensqualität gemessen an der körperlichen Summenskala. Dies zeigte sich jedoch nur an den beiden ersten Messzeitpunkten. Am dritten Messzeitpunkt war die Korrelation nicht und am vierten Messzeitpunkt nur im Trend signifikant. Eine ischämische Herzerkrankung ist bisher nur in einer vergleichbaren Studie als signifikanter Prädiktor einer schlechteren Lebensqualität beschrieben worden (Majani et al. 1999). Jaarsma und Mitarbeiter wiesen bei älteren Herzinsuffizienz-Patienten einen signifikanten Einfluss einer kardialen Bypass-Operation auf die am psychosozialen Umgang mit der Krankheit gemessene Lebensqualität nach (Jaarsma et al. 1999).

#### 4.1.2. Umfang der täglichen Medikation

Eine große Menge an täglich einzunehmenden Medikamenten konnte als Prädiktor einer reduzierten, an der körperlichen Summenskala gemessenen Lebensqualität identifiziert werden. Die Korrelation am Messzeitpunkt 4 war jedoch ( $p=0,06800$ ) nicht mehr signifikant. Dies stimmt mit den von der Arbeitsgruppe von Grady veröffentlichten Untersuchungen überein, in denen eine geringe tägliche Medikation mit einer höheren Lebensqualität einherging und sich kein Einfluss der intravenös applizierten Medikation auf die Lebensqualität zeigte (Grady et al. 1995). Anzumerken ist, dass es sich hierbei um die Anzahl der verordneten Tabletten handelte. Widersprüchlich ist das Ergebnis am Messzeitpunkt 4. Denn, wie gezeigt wurde, nahm der Umfang der oralen Medikation für die Subpopulation 2

bis zum Messzeitpunkt 4 signifikant zu. Dementsprechend würde man erwarten, dass die inverse Korrelation des Medikationsumfangs und der Lebensqualität hochsignifikant ist. Dass dem nicht so ist, ist am ehesten mit der kleinen Fallzahl am vierten Untersuchungszeitpunkt zu erklären.

#### 4.1.3. Dyspnoe

In der Studie war der Grad der Dyspnoe gemessen an der Zahl der ohne Pause bewältigten Stockwerke über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg ein hochsignifikanter Prädiktor der an der körperlichen Summenskala gemessenen Lebensqualität und geringer ausgeprägt für die anhand der psychischen Summenskala bestimmten Lebensqualität. In der Literatur wurde der Grad der Dyspnoe bisher kaum explizit auf seine prognostische Wertigkeit hin untersucht. Es besteht aber per se ein enger pathophysiologischer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Dyspnoe einerseits und der NYHA-Klasse, dem pulmonalen kapillären Widerstand und der Leistung im 6-Minuten-Gehtest andererseits. Da ein signifikanter Einfluss dieser Parameter auf die Lebensqualität von vielen Autoren bereits beschrieben wurde (Dracup et al. 1992, Gorkin et al. (SOLVD) 1993, Grady et al. 1995, Jaagosild et al. (SUPPORT) 1998, Jaarsma et al. 1999, Majani et al. 1999, O'Keefe et al. 1999, Rector et al. 1987, Westlake et al. 2002), ist das Ergebnis der vorliegenden Studie als mit den dort publizierten Ergebnissen übereinstimmend zu bewerten. Die Arbeitsgruppe von Zipfel beschrieb einen signifikanten Zusammenhang zwischen der subjektiv wahrgenommenen Atemnot und der Lebensqualität bei terminal herzinsuffizienten Patienten auf der Warteliste zur Herztransplantation (Zipfel et al. 1998).

#### 4.1.4. NYHA-Klassifikation

Analog zum Grad der Dyspnoe erwies sich eine höhere NYHA-Klasse als signifikanter Prädiktor einer eingeschränkten Lebensqualität, und zwar hochsignifikant für die körperliche Summenskala und am zweiten und vierten Messzeitpunkt auch für die psychische Summenskala. Wie unter Punkt 4.1.3. beschrieben, entspricht dies den in der Literatur zu findenden Ergebnissen (Dracup et al. 1992, Grady et al. 1995, Gorkin et al. (SOLVD) 1993, Jaagosild et al. 1998, Jaarsma et al. 1999, Majani et al. 1999, Rector et al. 1987). Juenger beschrieb in ihrer Studie die NYHA-Klasse als den wichtigsten Prädiktor der Lebensqualität gemessen an den acht Subskalen des SF-36 unter den getesteten somatischen Variablen

(Juenger et al. 2002). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie wies Westlake in ihrer Arbeit eine signifikante Korrelation der NYHA-Klasse mit der körperlichen und der psychischen Summenskala nach (Westlake et al. 2002).

#### 4.1.5. Diastolischer Blutdruck

Die prognostische Bedeutung des diastolischen Blutdrucks war in dieser Studie relativ gering, aber dennoch am Messzeitpunkt 1 und 4 für die körperliche Summenskala signifikant. In der Literatur finden sich keine vergleichbaren Arbeiten, die den Stellenwert des Blutdrucks als Prädiktor der Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersuchten.

#### 4.1.6. Systolischer Blutdruck

Der systolische Blutdruck konnte an den ersten drei Messzeitpunkten als mittelgradiger Prädiktor der an der körperlichen Summenskala gemessenen Lebensqualität identifiziert werden. Auch für die psychische Summenskala fand sich zu den Messzeitpunkten 1 und 2 eine mäßige prognostische Bedeutung des systolischen Blutdrucks. Hierzu fanden sich ebenfalls keine Veröffentlichungen.

#### 4.1.7. Maximale Sauerstoffausschöpfung $VO_2$ max

Die maximale Sauerstoffausschöpfung stellte in der vorliegenden Studie einen Faktor von hohem prognostischen Wert für die körperliche Summenskala dar. Der Effekt war jedoch für die psychische Summenskala nicht nachweisbar. Die Arbeitsgruppe von Arena beschrieb eine signifikante Korrelation der mit dem Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire erhobenen Lebensqualität und der  $VO_2$  max (Arena et al. 2002). Ebenso fand Juenger die maximale Sauerstoffsättigung als Prädiktor der Lebensqualität in ihrer mit den acht Subskalen des SF-36 durchgeführten Untersuchung (Juenger et al. 2002). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen mit Ergebnissen dieser zwei Arbeitsgruppen überein. Sie sind aufgrund des Zusammenhangs der  $VO_2$  max mit der NYHA-Klasse, dem pulmonalen kapillären Druck und der Leistung im 6-Minuten-Gehtest, deren prognostische Bedeutung, wie oben beschrieben, feststeht, in sich schlüssig.

#### 4.1.8. Alter

Ein höheres Alter erwies sich zum Messzeitpunkt 1 und 2 als schwacher, aber signifikanter Prädiktor einer eingeschränkten, an der psychischen Summenskala gemessenen Lebensqualität. Die prognostische Bedeutung des Alters bezüglich der Lebensqualität stellt sich in der Literatur nicht einheitlich dar. Grady und Mitarbeiter fanden im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie eine Korrelation zwischen höherem Alter von Herzinsuffizienz-Patienten und einer höheren Lebensqualität (Grady et al. 1995). Sie erklärten dies damit, dass ältere Patienten oft ihr Arbeitsleben hinter sich haben, die aktive Familienphase abgeschlossen haben und sozial etabliert sind. Sie hätten deshalb weniger von einer Krankheit zu befürchten als jüngere Patienten, die diese Entwicklung noch vor sich hätten oder sich mitten darin befänden. Die Forschungsgruppe um Jaarsma wiederum untersuchte die Lebensqualität älterer Patienten mit Herzinsuffizienz (Jaarsma et al. 1999). Sie konnten eine Assoziation von höherem Alter mit weniger Krankheitssymptomen und damit einer höheren Lebensqualität nachweisen. Eine andere Studie wies eine geringe, aber signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der Lebensqualität im Alltagsbereich bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz nach (Zipfel et al. 1998). Dracup und Mitarbeiter ebenso wie Westlake fanden schließlich keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter eines Patienten und seiner Lebensqualität (Dracup et al. 1992, Westlake et al. 2002). Dem stehen die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Ekman gegenüber, die einen Zusammenhang von höherem Alter mit einer geringeren Lebensqualität aufgrund der eingeschränkten körperlichen Beweglichkeit ergaben (Ekman et al. 2002). In ähnlicher Weise stellen sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie dar, wobei jedoch einschränkend hinzugefügt werden muss, dass die Korrelation von Lebensqualität und Alter nur gering ausgeprägt war und dies für die anhand der psychischen Summenskala und nicht - wie man erwarten könnte - anhand der körperlichen Summenskala gemessene Lebensqualität gilt. Juenger kommt in ihrer Untersuchung zu vergleichbaren Ergebnissen. So zeichnet sich dort bei nur gering ausgeprägten Korrelationskoeffizienten die Tendenz ab, dass ein höheres Alter mit einer schlechteren Lebensqualität einhergeht. Hochsignifikant ist aber die Korrelation von Alter und der emotionalen Rollenfunktion, einer Subskala des SF-36, die in die Berechnung der psychischen Summenskala miteinfließt.

#### 4.1.9. Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index entpuppte sich als ein schwacher, signifikanter Einflussfaktor der psychischen Summenskala in den ersten beiden Untersuchungen. Interessanterweise korrelierte ein größerer Body-Mass-Index mit einer größeren Lebensqualität. Dies deckt sich weitgehend mit den Ergebnissen der Untersuchungen von Doehner und Anker (Doehner et al. 2002) über Stoffwechselstörungen und Kachexie bei chronischer Herzinsuffizienz. Hier wirkte sich eine Gewichtsabnahme bei Herzinsuffizienz prognostisch ungünstig aus.

#### 4.2. Nichtsignifikante Prädiktoren der Lebensqualität

Drei der insgesamt 12 untersuchten klinisch-somatischen Variablen standen mit der Lebensqualität nicht in signifikantem Zusammenhang. Dies sind die linksventrikuläre Auswurfraction, die Herzfrequenz und die Betablocker-Therapie.

##### 4.2.1. Linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF)

Die LVEF wies in der vorliegenden Studie keine prognostische Signifikanz bezüglich der Lebensqualität der herzinsuffizienten Patienten auf. Die nicht nachweisbare Korrelation von linksventrikulärer Auswurfraction und Lebensqualität stimmt mit den von Dracup et al. 1992, Grady et al. 1995 und Juenger et al. 2002 veröffentlichten Untersuchungen überein. Auch die Arbeitsgruppe von Jaarsma kam in ihrer Studie (Jaarsma et al. 1999) mit einem älteren Patientengut und einer Einteilung nach diastolischer und systolischer Funktionsstörung des Herzens zu einem vergleichbaren Ergebnis. Daraus ergibt sich der Eindruck, dass die Lebensqualität nur durch somatische Variablen wie  $VO_2$  max oder das Ergebnis des 6-Minuten-Gehtests, die die körperliche Belastbarkeit bei Alltagsaktivitäten besser beschreiben als der relativ statische Parameter der LVEF, beeinflusst wird. Weiter ist allgemein gut belegt, dass keine gute Korrelation zwischen der LVEF und der NYHA-Klasse besteht.

##### 4.2.2. Herzfrequenz

Obwohl sich in der deskriptiven Analyse der Lebensqualitäts-Daten des ersten Messzeitpunktes vor allem anhand der körperlichen Summenskala die Tendenz der

Korrelation einer niedrigeren Herzfrequenz mit einer höheren Lebensqualität abzeichnete und diese deshalb in die statistische Analyse miteingeschlossen wurde, war sie in der bivariaten Analyse keine signifikante Einflussgröße. In der Literatur finden sich keine vergleichbaren Studien über den Einfluss der Herzfrequenz auf die Lebensqualität.

#### 4.2.3. Betablocker-Therapie

Für die Betablocker-Therapie ergab sich ebenfalls in der deskriptiven Datenanalyse des Messzeitpunktes 1 der Eindruck einer durchschnittlich niedrigeren Lebensqualität unter Betablockertherapie als der ohne Betablocker-Therapie. Sie wurde daher in die statistische Analyse miteingeschlossen, bestätigte sich aber nicht als signifikanter Prädiktor der Lebensqualität. Wie in großen, randomisierten Pharmakotherapie-Studien nachgewiesen werden konnte, verbessern die Wirkstoffe Carvedilol und Metoprolol die Lebensqualität in ähnlichem Maße signifikant (Hjalmarson et al. (MERIT-HF) 2000, Metra et al. 1994, Metra et al. 2000, Packer et al. (U.S. Carvedilol Heart Failure Study) 1996, Packer et al. (PRECISE) 1996, Waagstein et al. 1993). Andere Studien wiederum konnten keine signifikant verbesserte Belastbarkeit bei chronischer Herzinsuffizienz unter Betablocker nachweisen. Außerdem haben Betablocker zum Teil stark beeinträchtigende Nebenwirkungen wie Schwindel, Synkopen, Potenzprobleme. Aufgrund der vergleichsweise kleinen Studienpopulation und der erst an den letzten beiden Messzeitpunkten angestiegenen Anwendung von Betablockern, wurde auf eine Unterteilung in Gruppen mit verschiedenen Betablocker-Wirkstoffen verzichtet und nur der generelle Einfluss einer Betablocker-Therapie untersucht, der sich letztlich nicht als signifikant bestätigte. Juenger vermutet, dass Betablocker nicht zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen, da sie bei chronischer Herzinsuffizienz zu einer verbesserten LVEF führen, die aber keinen Effekt auf die Lebensqualität hat (Juenger et al. 2002).

#### 4.3. Prognostische Wertigkeit der Prädiktoren

In der Multivarianz-Analyse wurden zwei Aspekte untersucht: In welchem Maße erklären die Gesamtheit der gefundenen signifikanten Prädiktoren und die nach Durchführung der Rückwärtselimination verbleibenden aussagestärksten Prädiktoren die Varianz der Lebensqualität? Wie bereits in der bivariaten Analyse war der Zusammenhang zwischen den sieben Faktoren mit der anhand der körperlichen Summenskala bestimmten Lebensqualität

wesentlich ausgeprägter als der Zusammenhang der fünf Faktoren mit der an der psychischen Summenskala gemessenen Lebensqualität. Die sieben Prädiktoren erklärten an den vier Messzeitpunkten zwischen 34,3 und 56,2% der Variabilität der körperlichen Summenskala. Die fünf für die psychische Summenskala signifikanten Faktoren erklärten hingegen nur 9,2% bis 38,9% der Variabilität.

Wie statistisch zu erwarten war, stimmten die im Rahmen des Rückwärts-Eliminations-Verfahrens selektierten aussagekräftigsten Prädiktoren für die vier Messzeitpunkte nicht überein. Sie erklärten vor allem bezüglich der körperlichen Summenskala die Variabilität der Lebensqualität meistens annähernd so gut wie die Gesamtheit der Prädiktoren.

Die Anzahl der in die Modelle aufgenommenen Variablen überschritt die anhand der Stichprobengröße bestimmte, maximal zulässige Zahl der einschließbaren Variablen nicht. Eine Bewertung des Anteils der Variabilität der Lebensqualität, der durch die sieben beziehungsweise fünf Prädiktoren erklärt wird, im Vergleich mit anderen Publikationen war nicht direkt möglich. Denn abgesehen davon, dass bereits innerhalb der vorliegenden Studie die Variabilität an den vier Messzeitpunkten schwankt, verwendeten die in der Literatur veröffentlichten Studien jeweils unterschiedliche Messinstrumente zur Bestimmung der Lebensqualität und unterschieden sich auch in der Definition der Lebensqualität. In der Studie von Majani und Mitarbeitern erklärten die NYHA-Klasse, das Vorliegen einer depressiven Verstimmung und der pulmonale kapilläre Widerstand 32% der Variabilität der Lebensqualität, die jedoch mit einem anderen Messinstrument, dem Satisfaction Profile, bestimmt wurde (Majani et al. 1999). Dracup et al. 1992 schlossen in ihre Multivarianz-Analyse auch psychosoziale Faktoren mit ein. Als Lebensqualitätsmaß wurde das Messinstrument Psychosocial Adaption to Illness Scale (PAIS) verwendet. Sie fanden, dass die Faktoren Bewertung des affektiven Status nach Ängstlichkeit, Depression und Aggressivität, NYHA-Klasse, 6-Minuten-Gehtest und metabolische Äquivalente 44% der Variabilität der Lebensqualität erklären. Die NYHA-Klasse, der 6-Minuten-Geh-Test und der Ängstlichkeits-Level trugen dort aber nur 1% zu den insgesamt 44% bei. Am nächsten kommen den Ergebnissen der vorliegenden Studie die Resultate der Arbeit von Juenger und Westlake. Die Arbeitsgruppe von Juenger konnte zeigen, dass in der multivariaten Regressionsanalyse die NYHA-Klasse als einzige unter den getesteten somatischen Variablen mit allen acht Subskalen des SF-36 eng und konsistent assoziiert war (Juenger et al. 2002). In der Studie von Westlake ergab sich in der Multivarianz-Analyse ausschließlich eine signifikante Korrelation von NYHA-Klasse und körperlicher Summenskala mit einem Korrelationskoeffizienten  $r = -0.36$  (Westlake et al. 2002). Die NYHA-Klasse, die 6-Minuten-

Gehstrecke und das Ausmaß des Neurotizismus erklärten 49% der Variabilität der anhand der psychischen Summenskala gemessenen Lebensqualität. Auffällig war die fehlende Korrelation der 6-Minuten-Gehstrecke mit der körperlichen Summenskala, die für die psychische Summenskala nachgewiesen werden konnte. Aufgrund der Konzeption des SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand, dass sich klinisch-somatische Parameter in den den körperlich-funktionellen Aspekt der Lebensqualität wiedergebenden Sub- und Summenskalen niederschlagen, war dies nicht zu erwarten.

Die Ergebnisse dieser Studie belegen gut, dass ausgewählte klinisch-somatische Parameter gute Prädiktoren der Einschätzung der Lebensqualität sind. Zugleich stellt sich die Vermutung ein, dass es darüber hinaus noch weitere, nicht identifizierte Einflussfaktoren der Lebensqualität gibt und die bisher identifizierten Prädiktoren noch verfeinert auf ihren Einfluss untersucht werden müssen. Dass einer der nicht identifizierten Prädiktoren die psychische Stabilität der Patienten ist, wie Juenger vorschlägt, erscheint angesichts der Ergebnisse der vorliegenden Studie, in denen sich kein ausgeprägter Zusammenhang psychischer Faktoren mit der Lebensqualität zeigen ließ, unwahrscheinlich (Juenger et al. 2002). Dennoch konnten andere Autoren in ihren Arbeiten, die psychosoziale Faktoren auf ihre Rolle als Einflussvariablen der Lebensqualität untersuchten, zeigen, dass die psychische Befindlichkeit und die an ihr gemessene Lebensqualität eines Patienten mit Herzinsuffizienz auch in hohem Maße von seiner sozialen Integration, dem familiären Rückhalt, dem Umgang mit Stress, der Art der Krankheitsbewältigung und dem Ausmaß des Neurotizismus (Westlake et al. 2002) des Patienten abhängt (Grady et al. 1995, Majani et al. 1999). Diese Faktoren wurden in der vorliegenden Arbeit nicht explizit eingeschlossen. Sie fließen aber in die dem psychischen Bereich zugeordneten Subskalen des SF-36 und in die psychische Summenskala mit ein. Um diese Frage zu klären, sind weitere und umfangreichere Studien nötig.

#### 5. Diskrepanz der Korrelation klinisch-somatischer Parameter und der körperlichen und psychischen Summenskalen

Es stellen sich folgende Fragen: Warum läßt sich durchgehend ein nur schwach ausgeprägter Einfluss klinisch-somatischer Variablen auf die der psychischen Seite der Lebensqualität zugeordneten Subskalen des SF-36 und die psychische Summenskala nachweisen? Weshalb besteht gleichzeitig ein hochsignifikanter Einfluss auf die somatischen Subskalen und die körperliche Summenskala?

In dieser Untersuchung der Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz lagen bei dem Großteil der Patienten eine Vielzahl an klinischen Beschwerden wie Dyspnoe bei stark eingeschränkter kardialer Leistung vor. Dieser Umstand spiegelte sich in der negativen Bewertung der dem somatischen Bereich zugeordneten Subskalen und der körperlichen Summenskala des SF-36 wider. Gleichzeitig schlugen sich diese Beschwerden aber nicht in den den psychischen Bereich der Lebensqualität betreffenden Sub- und Summenskalen nieder. Außerdem lag die Bewertung der psychischen Situation - obwohl eingeschränkt - weit näher an den Durchschnittswerten gesunder Personen. Eine Ausnahme bildete in der Gesamtstichprobe wie auch in der Subpopulation 1 und 2 die emotionale Rollenfunktion. Bei deutlich erniedrigten Mittelwerten zeichnete sich diese Subskala durch eine breite Streuung mit Medianen, die nahe an den Vergleichswerten einer gesunden Population liegen, aus. Dennoch sprechen die Ergebnisse einerseits für die Validität des SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Andererseits scheint eine eingeschränkte kardiale Funktion und die sich daraus ergebenden Beschwerden und Probleme im Alltag nicht zwangsläufig zu einer schwerwiegenden psychischen Beeinträchtigung des Patienten zu führen.

#### 6. Klinische Relevanz der vorliegenden Studie

Diese Studie gewährt einen tieferführenden Einblick in die Entwicklung der klinischen Charakteristika und der Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz. In der Analyse der Daten der Gesamtpopulation zeigte sich, dass es in einer Population herzinsuffizienter Patienten durch plötzlichen Herztod, Tod durch kardiale Dekompensation und Herztransplantation zu einer Selektion klinisch stabilerer Patienten kommt. Gleichzeitig stieg die mittlere Lebensqualität der Patienten zunehmend an. Die Analyse der über zwei beziehungsweise vier Messzeitpunkte beobachteten Subpopulation 1 beziehungsweise 2 zeigte unabhängig davon eine signifikante Verbesserung wichtiger klinisch-somatischer Parameter und der Lebensqualität während der Betreuung durch die Herzinsuffizienz-Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt München. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität lag vor allem im Bereich der somatischen Sub- und Summenskalen, die im Verlauf auch signifikant anstiegen. Die Subpopulationsanalyse beweist, dass die Verbesserung klinisch-somatischer Parameter und der Lebensqualität nicht durch eine Positivselektion klinisch-stabilerer Patienten hervorgerufen wird. Es ist vielmehr von einer eigenständigen Verbesserung der klinisch-somatischen Parameter und der Lebensqualität von Herzinsuffizienz-Patienten durch ein Betreuungsprogramm auszugehen. Es konnten

insgesamt neun Prädiktoren der Lebensqualität identifiziert werden: das Vorliegen einer ischämischen Herzerkrankung, der Umfang der täglichen Medikation, der Grad der Dyspnoe, die NYHA-Klasse, der diastolische und systolische Blutdruck, die mittlere maximale Sauerstoffausschöpfung  $VO_2$  max, das Alter und der Body-Mass-Index.

Aufgrund des Zusammenhangs dieser klinisch-somatischen Prädiktoren mit der Lebensqualität kann eine klinische Stabilisierung eines Patienten durch entsprechende Therapie zu einer Lebensqualitätsverbesserung führen. Der Therapieerfolg kann also bis zu einem bestimmten Grad an der Lebensqualität gemessen werden. Gleichzeitig kann die Lebensqualität eines Patienten anhand der mit Ausnahme der Diagnose ischämische Herzerkrankung und der  $VO_2$  max leicht zu erhebenden klinischen Parameter grob abgeschätzt werden. Die identifizierten Prädiktoren der Lebensqualität erklären immerhin bis zu 50% der Variabilität der Lebensqualität, obwohl wahrscheinlich bisher ungeklärte Kofaktoren zusätzlich in die Lebensqualität mit einfließen. Es ist deshalb aus klinischer Sicht zu empfehlen, eine Lebensqualitäts-Evaluation durchzuführen, um alle Patienten mit geringer Lebensqualität auszumachen und ihnen eine entsprechende Therapie unter Einbeziehung psychischer und sozialer Probleme zukommen zu lassen. Diese Studie macht wichtige Informationen über den Einfluss einer vor allem medikamentösen Therapie auf die chronische Herzinsuffizienz und über die Entwicklung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz zugänglich. Nachdem bereits viele Studien die Bedeutung von speziellen Management-Programmen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bezüglich Morbidität und Mortalität unterstrichen haben, macht die vorliegende Arbeit auf mögliche zusätzliche Schwerpunkte der zukünftigen Therapie-, Pflege- und Betreuungskonzepte im Rahmen einer Herzinsuffizienz-Ambulanz aufmerksam und betont die Wichtigkeit einer Erhebung der Lebensqualität.

## 7. Limitationen der vorliegenden Studie

### 7.1. Vollständigkeit der Daten

Ein Problem dieser Studie waren Datenlücken der klinisch-somatischen Parameter, die vor allem bei den bereits 1993 und 1994 eingeschlossenen Patienten bestanden. Zugleich wiesen, wie Rieder 2000 zeigen konnte, vor allem die stetigen und die Zeitvariablen starke Streuungen auf. Besonders betroffen waren die Werte von LVEF und  $VO_2$  max. Der Einfluss der Datenlücken auf die Ergebnisse dieser Studie lässt sich nur schwer abschätzen.

## 7.2. Selektion des Patientenguts

Es stellt sich außerdem die Frage, ob die Selektion ausschließlich von Patienten mit vollständigen Lebensqualitäts-Daten nicht eine Verzerrung der Ergebnisse nach sich zieht.

Jaagosild und Mitarbeiter beschrieben im Rahmen der SUPPORT-Studie bei Herzinsuffizienz-Patienten, die die Fragen zur Lebensqualität nicht beantwortet hatten, eine leicht verminderte Lebensqualität im Vergleich zu den interviewten Patienten bei Studieneinschluss, aber nicht mehr im Verlauf (Jaagosild et al. 1998). Möglicherweise kommt es also in dieser Studie durch die Beschränkung auf Patienten mit vollständigen Daten zu einer tendenziell zu positiven Bewertung der Lebensqualität.

## 7.3. Fragestellung

Eine weitere Limitation dieser Studie ergibt sich daraus, dass der Einfluss klinisch-somatischer Parameter auf die Lebensqualität untersucht wurde. Andere Kategorien wie etwa das Vorliegen einer Depression, die nachweislich mit der Lebensqualität korrelieren (Zipfel et al. 1998) und möglicherweise einen größeren Teil ihrer Variabilität erklären, wurden aufgrund der Fragestellung nicht berücksichtigt.

## 7.4. Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich gleichzeitig um eine Längs- und eine Querschnittstudie. Dies ergab sich zwingend aus der Fragestellung der Untersuchung. Problematisch ist für die punktuelle Untersuchung der Korrelation klinisch-somatischer Parameter und der Lebensqualität, dass die Patientenzahl während des Beobachtungszeitraums stark schwindet und damit auch die Aussagekraft der Analysen des Messzeitpunkts 3 und 4 geringer ist. Da sich aber an den Messzeitpunkten 3 und 4 die Ergebnisse der vorangegangenen Untersuchungen bestätigten, ist davon auszugehen, dass die Patientenzahl für qualitative Aussagen während der gesamten Beobachtungszeit dennoch ausreichend groß war. Dies gilt auch für die Verlaufsanalysen der klinisch-somatischen Parameter und der Lebensqualität anhand der Subpopulationen 1 und 2, in denen die Ergebnisse der Subpopulation 1 auch für die relativ kleine Subpopulation 2 bestätigt wurden.

### 7.5. Vergleichbarkeit der Studie

Ein Vergleich mit anderen Studien ist nur mittelbar möglich, da Lebensqualitäts-Untersuchungen bei chronischer Herzinsuffizienz mit einer Vielzahl von anderen Messinstrumenten durchgeführt wurden. Nur drei thematisch an diese Arbeit grenzende, mit dem SF-36 durchgeführte Studien der Lebensqualität herzinsuffizienter Patienten (Juenger et al. 2002, Varma et al. 1999, Westlake et al. 2002) waren in der Literatur zu finden. Trotzdem erwies sich die Übereinstimmung der Ergebnisse der vorliegenden mit anderen Studien als so groß, dass zumindest ein qualitativer Vergleich mit anderen Studien zulässig erscheint.

### 7.6. Untersuchung von Mittelwertsveränderungen

Es wurden nur die Veränderungen der Mittelwerte der Lebensqualitätsdimensionen dargestellt. Um die Lebensqualität einer Patientenpopulation zu untersuchen, hat dieser Ansatz auch seine Berechtigung. Für den klinischen Alltag ist es aber von mindestens genauso großer Bedeutung, wie sich die Lebensqualität des einzelnen Patienten verändert und welche therapeutischen Konsequenzen daraus gezogen werden.

### 8. Ausblick

Ziel dieser Studie war es, die klinischen Charakteristika und die Lebensqualität von Herzinsuffizienz-Patienten im Verlauf sowie die klinisch-somatischen Parameter auf ihren prädiktiven Wert bezüglich der Lebensqualität zu untersuchen. In die Fragestellung wurde ein mögliches confounding der einzelnen Prädiktoren nicht miteingeschlossen. Unbeantwortet bleibt, ob sich ein praktikabler, allgemeingültiger Prognose-Score der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz aus klinisch-somatischen Variablen entwickeln lässt. Wie bereits angesprochen, ist anhand der vorliegenden Literatur bisher nur ein mittelbarer Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit anderen Studien möglich. Es bleibt also eine vergleichbare Verlaufsstudie unter Verwendung des SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand abzuwarten, um die Ergebnisse dieser Studie abschließend bewerten zu können. Dennoch lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt sagen, dass die in der Literatur veröffentlichten Untersuchungen, was die klinischen und Lebensqualitäts-Merkmale von Patienten mit Herzinsuffizienz im Verlauf und die Korrelationen von klinisch-somatischen Variablen und der Lebensqualität betrifft, trotz anderer Messinstrumente zu ähnlichen

Ergebnissen kamen. Zudem hat sich der SF-36 in einer von Sneed und Mitarbeitern (Sneed et al. 2001) veröffentlichten Studie im Vergleich mit dem Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire LHFQ und einer visuellen Analogskala der Gesamtlebensqualität als überlegenes Meßinstrument der Lebensqualität herzinsuffizienter Patienten erwiesen.

Zuletzt stellt sich die von vielen Autoren aufgeworfene Frage, inwieweit gemessene Änderungen der Lebensqualität auch klinisch relevant sind. In dieser Studie wurden die Veränderungen der Lebensqualität auf ihre statistische Signifikanz hin untersucht. Ausserdem lassen sich Veränderungen klinisch-somatischer Variablen hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Lebensqualität aus den Ergebnissen der Untersuchung qualitativ abschätzen. Ob und ab welchem Grad Änderungen der Lebensqualität klinisch relevant sind und eventuell eine notwendige Therapieveränderung anzeigen, war nicht Gegenstand dieser Arbeit. Die Arbeitsgruppe von Wyrwich (Wyrwich et al. 1999) empfahl als Ergebnisse ihrer Arbeiten die Verwendung des einfachen Standardfehlers als Maß des kleinsten klinisch relevanten Unterschiedes. Testa et al. schlugen 1996 eine Kalibrierung der Gesamtlebensqualitäts-Veränderung an einem Mass für stresserzeugende Lebensereignisse in Stress-Einheiten vor. Anhand dieser Kalibrierung ließe sich die Veränderung der Lebensqualität mit dem Zuwachs an Stresseinheiten bei Alltagproblemen in Beziehung setzen.

Letztendlich kann man sich nur dem Appell vieler Autoren anschließen, dass noch weitere Forschung über die Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz erforderlich ist, um das Maß der klinischen Relevanz von Lebensqualitätsänderungen möglichst genau beurteilen zu können.

## **V. Zusammenfassung**

### Hintergrund

Bei der chronischen Herzinsuffizienz handelt es sich um das Endstadium verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen. Sie stellt in den Ländern der westlichen Welt trotz der großen Fortschritte in der medikamentösen Therapie ein wachsendes medizinisches Problem dar. Obwohl in der Medizin die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten als zusätzliches therapeutisches Ziel zunehmend in den Vordergrund rückt, liegen bis dato kaum Arbeiten vor, die sich mit der Lebensqualität herzinsuffizienter Patienten und dem Einfluss des klinisch-somatischen Profils der Patienten auf ihre Lebensqualität über einen längeren Zeitraum hinweg beschäftigen.

### Ziele der Arbeit

In dieser Studie sollten klinisch-somatische Charakteristika und die Lebensqualität an einer Stichprobe von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in einer Querschnittsuntersuchung und im Behandlungsverlauf analysiert werden. Es wurde angestrebt, klinisch-somatische Prädiktoren der Lebensqualität zu identifizieren und die Ergebnisse im Vergleich mit der vorliegenden Literatur hinsichtlich ihres Wertes in der Betreuung herzinsuffizienter Patienten zu diskutieren.

### Methoden

Im Rahmen einer prospektiven Studie mit konsekutiver Rekrutierung wurden 205 Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz in der Kardiologischen Abteilung des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München über einen Zeitraum von 18 Monaten in halbjährlichen Abständen ambulant untersucht und ihre Lebensqualität mit Hilfe des SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand erhoben.

Es erfolgte eine deskriptive Analyse der klinisch-somatischen Parameter und der Lebensqualität der Gesamtstichprobe an den vier Messzeitpunkten, eine Untersuchung der klinisch-somatischen Parameter und der Lebensqualität der über zwei beziehungsweise vier Messzeitpunkte beobachteten Subpopulationen 1 beziehungsweise 2 auf signifikante Veränderungen hin, die Signifikanztestung zwölf ausgewählter klinisch-somatischer

Parameter als Prädiktoren der Lebensqualität und eine Varianzanalyse der Lebensqualität nach Einschluss der signifikanten klinisch-somatischen Prädiktoren in eine multiple Regressionsanalyse.

### Ergebnisse

Insgesamt 205 Patienten im Alter von 21 bis 67 Jahren wurden zwischen dem 01.01.1993 und dem 31.07.2000 konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Der Anteil der männlichen Patienten betrug 88,3%. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses war eine ischämische Herzerkrankung in 31,2% die Ursache der Herzinsuffizienz. 50,7% der Patienten wurden der NYHA-Klasse III und 33,7% der NYHA-Klasse II zugeordnet. Bei einem durchschnittlichen oralen Medikationsumfang von 7 Tabletten täglich erhielten 93,7% der Patienten ACE-Hemmer und 27,8% Betablocker. Als Maß für den Grad der Dyspnoe bewältigten die Patienten durchschnittlich 1,5 Stockwerke. Im Mittel lagen der Body-Mass-Index bei 25,4 kg/m<sup>2</sup>, der systolische Blutdruck bei 116,5 mmHg, der diastolische Blutdruck bei 73,6 mmHg, die Herzfrequenz bei 76,0 Schlägen pro Minute, die linksventrikuläre Auswurffraktion bei 23,5% und die maximale Sauerstoffaufnahme VO<sub>2</sub> max bei 15,6 ml/kg/min. Die an den ersten zwei Messzeitpunkten beobachtete Subpopulation 1 zeichnete sich durch eine geringere Komorbidität und ein im Vergleich mit der Gesamtstichprobe besseres klinisch-somatisches Profil wie einen kleineren Patientenanteil der NYHA-Klasse III und IV und einen im Mittel geringeren Grad der Dyspnoe aus. Es ließ sich eine signifikante Abnahme des Umfangs der Medikation ( $p=0,00250$ ) und der Herzfrequenz ( $p=0,0110$ ) und eine signifikante Zunahme des Body-Mass-Index ( $p=0,03310$ ), der linksventrikulären Auswurffraktion LVEF ( $p=0,00160$ ) und der linksventrikulären Verkürzungsfraktion FS ( $p=0,00500$ ) von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 2 zeigen. Auch die über vier Messzeitpunkte beobachtete Subpopulation 2 wurde im Vergleich mit der Gesamtstichprobe durch eine geringere Komorbidität, einen größeren Anteil von Patienten der NYHA-Klasse I und II, geringere Dyspnoe und eine höhere maximale Sauerstoffaufnahme charakterisiert. Während des Beobachtungszeitraums von etwa 18 Monaten war eine signifikante Reduktion des Umfangs der Medikation ( $p=0,03126$ ) und der Herzfrequenz ( $p=0,00141$ ), eine signifikante Zunahme des Body-Mass-Index ( $p=0,00278$ ) und eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse ( $p=0,01062$ ) nachweisbar. Dies zeigt, dass es im Verlauf der Studie insgesamt zu einer deutlichen Verbesserung des klinisch-somatischen Profils der Herzinsuffizienz-Patienten kam.

Im Vergleich mit einer vergleichbaren, gesunden Population (Bullinger und Kirchberger 1998) zeigte sich, dass sich Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vor allem in den Lebensqualitätsbereichen, die die körperlich-funktionellen Aspekt der Lebensqualität widerspiegeln, beeinträchtigt fühlten. So nahmen die Studienteilnehmer eine Einschränkung der Lebensqualität am stärksten bezüglich der Subskalen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion und emotionale Rollenfunktion wahr. Als mittelgradig beeinträchtigt stuften sie die Bereiche: allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität und soziale Funktionsfähigkeit ein. Eine nur unwesentlich geminderte Lebensqualität gaben sie für die Bereiche körperliche Schmerzen und psychisches Wohlbefinden an. Während die körperliche Summenskala weit unter dem Vergleichswert lag, fand sich für die psychische Summenskala ein nur mäßig reduzierter Wert. Diese Ergebnisse fanden sich auch für die Subpopulation 1 und 2. Für die als stark und mittelgradig beeinträchtigt beurteilten Sub- und Summenskalen zeigte sich in der Verlaufsanalyse der beiden Subpopulationen eine signifikante Verbesserung. Während es in der Subpopulation 1 an den beiden ersten Messzeitpunkten zu einem signifikanten Anstieg der Mittelwerte der Subskalen: körperliche Funktionsfähigkeit ( $p=0,02413$ ), körperliche Schmerzen ( $p=0,01989$ ), allgemeine Gesundheitswahrnehmung ( $p=0,01290$ ) und Vitalität ( $p=0,01726$ ) und der körperlichen Summenskala ( $p=0,00400$ ) kam, verbesserten sich in der Subpopulation 2 während der vier Messzeitpunkte die Subskalen: körperliche Funktionsfähigkeit ( $p=0,01115$ ), körperliche Rollenfunktion ( $p=0,03153$ ), allgemeine Gesundheitswahrnehmung ( $p=0,00289$ ) und Vitalität ( $p=0,00003$ ) und die körperliche Summenskala ( $p=0,00123$ ) signifikant.

In der bivariaten Analyse konnten die klinisch-somatischen Parameter: Vorliegen einer ischämischen Herzerkrankung, Umfang der Medikation, Grad der Dyspnoe, NYHA-Klasse, diastolischer und systolischer Blutdruck sowie die maximale Sauerstoffausschöpfung als Einflussgrößen der Lebensqualität gemessen an der körperlichen Summenskala identifiziert werden. Sie erklärten in der multiplen Regressionsanalyse an den vier Messzeitpunkten zwischen 34,3% und 56,2% der Varianz der körperlichen Summenskala.

Wesentlich schwächer beeinflusst wurde die Lebensqualität gemessen an der psychischen Summenskala durch: das Alter, den Grad der Dyspnoe, den Body-Mass-Index, die NYHA-Klasse und den systolischen Blutdruck. In der multiplen Regressionsanalyse erklärten sie nur 9,2% bis 38,9% der Varianz der psychischen Summenskala.

### Schlussfolgerung

Unter ambulant betreuten Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz kommt es -wie Subpopulationsanalysen zeigen- im Rahmen der Betreuung durch die Herzinsuffizienz-Ambulanz im Mittel zu einer signifikanten Verbesserung der kardialen Leistung, der klinischen Beschwerden und der Lebensqualität. Davon unabhängig findet gleichzeitig aufgrund von Herztransplantationen und der hohen Mortalität eine zunehmende Selektion von stabileren Patienten in der Studienpopulation statt.

Eine eingeschränkte kardiale Leistungsfähigkeit und die klinische Symptomatik schlägt sich in einer negativen Bewertung des somatischen Aspekts der Lebensqualität nieder, führt aber nicht zwangsläufig zu einer psychischen Beeinträchtigung der herzinsuffizienten Patienten.

Anhand der identifizierten klinisch-somatischen Einflussgrößen der Lebensqualität, die mit Ausnahme der Diagnose ischämische Herzerkrankung und der maximalen Sauerstoffsättigung  $VO_2$  max einfach und nichtinvasiv erhoben werden können, lässt sich die Lebensqualität eines herzinsuffizienten Patienten orientierend einschätzen. Geeignete therapeutische Maßnahmen können somit auch die Lebensqualität verbessern.

Insgesamt unterstreicht die vorliegende Studie, wie wichtig eine engmaschige Betreuung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durch eine Ambulanz sowohl hinsichtlich des klinisch-somatischen Aspekts als auch bezüglich der Lebensqualität ist. Sie macht auf sinnvolle, zusätzliche Schwerpunkte in der zukünftigen Therapie und in der ambulanten Betreuung aufmerksam.

## VI. Literatur

1. Aaronson NK, Acquadro C, Alonso G et al.  
International quality of life assessment (IQUOLA) project.  
Quality Life Res, 1992;1:349-51
  
2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al.  
Cardiac resynchronization in chronic heart failure.  
N Engl J Med, 2002;346:1845-53
  
3. Ahmed A.  
Quality and outcomes of heart failure care in older adults: role of multidisciplinary disease-management programs.  
J Am Geriatr Soc, 2002;50(9):1590-3
  
4. Alla F, Briancon S, Guillemin F et al.  
Self-rating of quality of life provides additional prognostic information in heart failure. Insights into the EPICAL study.  
Eur J Heart Fail, 2002;4:337-43
  
5. Angermann CE, Bullinger M, Reichenspurner H, Reichart B.  
Lebensqualität nach Transplantation.  
In: Hammer C, Schubert V, (Hrsg.): Chronische Erkrankungen und ihre Bewältigung.  
RS Schulz Verlag, Starnberg, 1993:170-202
  
6. Angermann CE, Bullinger M, Spes CH, Zellner M, Kemkes BM, Theisen K.  
Quality of life in long-term survivors of orthotopic heart transplantation.  
Z Kardiol 1993;81:411-7
  
7. Angermann CE, Spes C.  
Herzinsuffizienz.  
In: C. Scriba, A. Pforte (Hrsg.): Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik.  
Springer, Berlin Heidelberg 2000

8. Arena R, Humphrey R, Peberdy MA.

Relationship between the Minnesota living with heart failure questionnaire and key ventilatory expired gas measures during exercise testing in patients with heart failure.

J Cardiopulm Rehabil, 2002;22:273-7

9. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A.

Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: Effects on functional capacity, quality of life and clinical outcome.

Circulation 1999;99:1173-829

10. Bennet SJ, Oldridge NB, Eckert GJ et al.

Discriminant properties of commonly used quality of life measures in heart failure.

Qual Life Res, 2002;11:349-59

11. Bergner M, Bobbit RA, Carter WB, Gilson BS.

The Sickness Impact Profile: Development and final revision of a health status measure.

Med Care, 1981;19:780-805

12. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA.

Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) Trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators.

J Card Fail, 2000;6(3):276-85

13. Brown A, Cleland JGF.

Influence of concomitant disease on patterns of hospitalisation in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995.

Eur Heart J, 1998;19:1063-9

14. Bullinger M.

Lebensqualität – Aktueller Stand und neuere Entwicklungen der internationalen Lebensqualitätsforschung.

In: Ravens-Sieberer U, Cieza A (Hrsg.): Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin.

ecomed, Landsberg 2000

15. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J.

Der deutsche SF-36 Health Survey.

Z f Gesundheitswiss,1995;1

16. Bullinger M, Kirchberger I.

SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung.

Hogrefe, Göttingen, 1998

17. Bulpitt CJ, Fletcher, AE, et al. on behalf of the Cilazapril-Captopril Multicentre Group.

Quality of life in chronic heart failure: Cilazapril and captopril versus placebo.

Heart, 1998;79:593-8

18. Bunzel B, Wollenek G, Zuckermann A.

Veränderung der Lebensqualität nach Herztransplantation: die subjektive Sicht der betroffenen Patienten.

Herz/Kreislauf, 1994;26:41-6+113-8

19. Bunzel, B, Wollenek, G, Grundböck, A, et al.

Lebensqualität und Lebenszufriedenheit nach Herztransplantation: ein Indikator des Behandlungserfolgs.

Herz, 1991;16:257-66

20. Caine N, Sharples LD, Dennis C, et al.

Measurement of health-related quality of life before and after heart-lung transplantation.

J Heart Lung Transplant, 1996;15:1047-58

21. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al.

Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay.

N Engl J Med, 2001;344(12):873-80

22. Clarke S, Frasure-Smith N, Lespérance F, Bourassa M.

Psychosocial factors as predictors of functional status at 1 year in patients with left ventricular dysfunction.

Research in Nursing & Health, 2000;23:290-300

23. Cleland JGF, Clark A.

Has the survival of the heart failure population changed? Lessons from trials.

Am J Cardiol, 1999;83:112D-119D

24. Demers C, McKelvie RS.

Exercise training for patients with chronic heart failure reduced mortality and cardiac events and improved quality of life.

West J Med, 2000;172(1):28

25. DIG.

The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure.

N Engl J Med 1997;336:525-33

26. Dixon T, Lim LL, Oldridge NB.

The MacNew heart disease health-related quality of life instrument: Reference data for users.

Qual Life Res, 2002;11:173-83

27. Doehner W, Anker SD.

Cardiac cachexia in early literature: a review of research.

Int J Cardiol, 2002;85(1):7-14

28. Dracup K, Walden J, Lynne W, Stevenson MD and Brecht ML.  
Quality of life in patients with advanced heart failure.  
J Heart Lung Transplant, 1992;11:273-9
29. Ekman I, Fagerberg B, Lundman B.  
Health-related quality of life and sense of coherence among elderly patients with severe chronic heart failure in comparison with healthy controls.  
Heart Lung, 2002;31:94-101
30. EUROQOL Group.  
EUROQOL – a new facility for the measurement of health-related quality of life.  
Health Policy, 1990;16:199-208
31. Fisher DC, Lake KD, Reutzel TJ, Emery RW.  
Changes in health-related quality of life and depression in heart transplant recipients.  
J Heart Lung Transplant, 1995;14:373-81
32. Fitzsimmons D, George S, Johnson CD.  
Differences in the perception of quality of life issues between health professionals and patients with pancreatic cancer.  
Psycho-Oncology, 1999;8:135-43
33. Ford S, Fallowfield L, Lewis S.  
Can oncologists detect distress in their out-patients and how satisfied are they with their performance during bad news consultations?  
Br J Cancer, 1994;70:767-70
34. Gorkin L, Norvell NK, et al.  
Assessment of quality of life as observed from the baseline data of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial quality-of-life substudy.  
Am J Cardiol, 1993;71:1069-73

35. Grady KL, Jalowiec A, White-Williams C et al.  
Predictors of quality of life in patients with advanced heart failure awaiting transplantation.  
J Heart Lung Transplant, 1995;14:2-10
36. Grady KL, Jalowiec A, White-Williams C.  
Improvement in quality of life in patients with heart failure who undergo transplantation.  
J Heart Lung Transplant, 1996;15:749-57
37. Grady KL, Jalowiec A, White-Williams C.  
Predictors of quality of life in patients at one year after heart transplantation.  
J Heart Lung Transplant, 1999;18:202-10
38. Gundersen T, Wiklund I, et al.  
Effects of 12 weeks of ramipril treatment on the quality of life in patients with moderate congestive heart failure: Results of a placebo-controlled trial. Ramipril Study Group.  
Cardiovasc Drugs Ther, 1995; 9:589-94
39. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B et al.  
Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group.  
JAMA, 2000;283(10):1295-302
40. Hunt SM, McEwen J, McKenna SP, Williams J, Papp E.  
The Nottingham Health Profile: Subjective health status and medical consultations.  
Soc Sci Med, 1981;15A:221-9
41. Jaagosild P, Dawson NV, Thomas C, Wenger NS, Tsevat J, Knaus WA, Califf RM, Goldmann L, Vidaillet H, Connors AF, for the SUPPORT Investigators.  
Outcomes of acute exacerbation of severe congestive heart failure; quality of life, resource use and survival.  
Arch Intern Med, 1998;158:1081-9

42. Jaarsma T, Halfens R, Huijjer Abu-Saad H, Dracup K, Stappers J, van Ree J.  
Quality of life in older patients with systolic and diastolic heart failure.  
Eur J Heart Fail, 1999;1:151-60
43. Jones BM, Taylor F, Downs K, Spratt P.  
Longitudinal study of quality of life and psychological adjustment after cardiac transplantation.  
Med J Aust, 1992;157:24-6
44. Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP.  
Angiotensin receptor blockers in heart failure: Meta-analysis of randomized controlled trials.  
J Am Coll Cardiol, 2002;39:463-70
45. Jünger J, Schellberg D, Raupp G et al.  
Criterion validity of generic versus disease specific quality of life measures in patients with congestive heart failure (CHF).  
Psychosom Med, 2000;62:135
46. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S et al.  
Health related quality of life in patients with congestive heart failure: Comparison with other chronic diseases and relation to functional variables.  
Heart, 2002;87:235-41
47. Kannel W, Larson M.  
Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience.  
Cardiology, 1993;82:137-52
48. Kirchberger I.  
Der SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand: Anwendung, Auswertung und Interpretation.  
In: Ravens-Sieberer U, Cieza A (Hrsg.): Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin.  
Ecomed, Landsberg 2000

49. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH et al.  
Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure.  
JAMA, 2002;288:2144-50
50. Kohlmann T, Bullinger M, Raspe HH.  
Die deutsche Form des Nottingham Health Profiles – Skalenstruktur, Reliabilität und Validität.  
Zeitschrift für Sozial- und Präventivmedizin, 1997;42:175-85
51. Kostam V, Salem D, Pouleur H, et al.  
Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart failure.  
Am J Cardiol, 1996;78:890-5
52. Krumholz HM, Butler J, Miller J, et al.  
Prognostic importance of emotional support for elderly patients hospitalized with chronic heart failure.  
Circulation, 1998;92:958-64
53. Lim LL, Johnson NA, Connell RL, Heller RF.  
Quality of life and later adverse health outcomes in patients with suspected heart attack.  
Aust N Z J Public Health, 1998;22(5):540-6
54. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al.  
Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: Results from the Multisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study.  
J Am Coll Cardiol, 2002;40:111-8
55. Majani G, Pierobon A, Callegari S, et al.  
Relationship between psychosocial profile and cardiological variables in chronic heart failure. The role of patients subjectivity.  
Eur Heart J, 1999;20:1579-86

56. Metra M, Giubinni R, Nodari S, et al.

Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol.

Circulation, 2000;102(5):484-6

57. Metra M, Nardi M, Giubinni R, et al.

Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.

J Am Coll Cardiol, 1994;24:1678-87

58. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al.

Effects of neurohormonal antagonism on symptoms and quality of life in heart failure.

Eur Heart J, 1998;19(Suppl B):B25-B35

59. Meyer K, Suter C, Laederach-Hofmann K.

Schweiz Rundsch Med Prax, 2002;91:1531-9

60. Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P.

Psychiatrie und Psychotherapie.

Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2000

61. Najman JM, Levine S.

Evaluating the impact of medical care and technology on quality of life: A review and critique.

Soc Sci Med, 1981;15F, 107-15

62. National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institut.

Morbidity & Mortality: 2002 Chart Book on Cardiovascular, lung, and blood diseases.

USA, May 2002

63. National Library of Medicine.

Medline. Pub Med: [www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed)

64. OECD.

OECD Health Data 2001, [www.oecd.org](http://www.oecd.org)

65. O’Keeffe ST, Lye M, Donnellan C, Carmichael DN.

Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients.

Heart, 1998;80(4):377-82

66. Osoba D.

Lessons learned from measuring health-related quality of life.

J Clin Oncology, 1994;12:608-16

67. Packer M, Bristow MR et al.

The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure.

U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group.

N Engl J Med, 1996;334:1349-55

68. Packer M, Colucci WS.

Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise.

Circulation, 1996;94:2793-9

69. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al.

Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors.

N Eng J Med, 1993;329:1-7

70. Quittan M, Sturm B, Wiesinger GF, et al.

Quality of life in patients with chronic heart failure: A randomized controlled trial of changes induced by a regular exercise program.

Scand J Rehabil Med, 1999;31:223-8

71. Radzewitz A, Miche E, Herrmann G, et al.  
Exercise and muscle strength training and their effect on quality of life in patients with chronic heart failure.  
Eur J Heart Fail, 2002;4(5):627-34
72. Rector TS, Johnson G, Dunkman WB, et al.  
Evaluation by patients with heart failure of the effects of enalapril compared with hydralazine plus isosorbide dinitrate on quality of life- V-HEFT II.  
Circulation, 1993;87(suppl.VI):VI-71-7
73. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN.  
Patients Self Assessment of Their Congestive Heart Failure.  
Heart Failure, 1987; 198-209
74. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, et al.  
A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with chronic heart failure.  
N Engl J Med, 1995;333:1190-5
75. Rieder G.  
Identifizierung von Prädiktoren kardialer Ereignisse bei schwerer Herzinsuffizienz.  
Magisterarbeit. Ludwig-Maximilians-Universität München, 2000
76. Riedmayr MI, Tammen AR, Behr TM, et al.  
Perspektiven von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz: Lebensqualität und psychisches Befinden vor und im ersten Jahr nach Herztransplantation.  
Z Kardiol, 1998;87:808-16
77. Riether AM, Smith SL, Lewison BJ, et al.  
Quality-of-life changes and psychiatric and neurocognitive outcome after heart and liver transplantation.  
Transplantation, 1992;54:444-50

78. Rogers WJ, Johnstone DE, Yusuf S., et al.  
Quality of life among 5025 patients with left ventricular dysfunction randomized between placebo and enalapril: The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD).  
Am J Cardiol, 1994;23:393-400
79. Rose M.  
Herz-Kreislauf-Erkrankungen.  
In: Ravens-Sieberer U, Cieza A (Hrsg.): Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin.  
Ecomed, Landsberg 2000
80. Sneed NV, Paul S, Michel Y, et al.  
Evaluation of 3 quality of life measurement tools in patients with chronic heart failure.  
Heart Lung 2001;30(5):332-40
81. Sommer G, Fydrich T.  
Development and evaluation of a questionnaire on social support.  
Diagnostica, 1991;37:160-78
82. Statistisches Bundesamt.  
[www.statistik-bund.de/presse/deutsch/pm2001/p3620092.htm](http://www.statistik-bund.de/presse/deutsch/pm2001/p3620092.htm)
83. Stewart AL, Ware JE, eds.  
Measuring functioning and well-being: The Medical Outcome Study Approach.  
Durham and London: Duke University Press. 1992
84. Stewart S, Blue L, Walker A, et al.  
An economic analysis of specialist heart failure nurse management in the U.K. Can we afford not to implement it?  
Eur Heart J, 2002;23:1369
85. Stierle U, Niederstadt C.  
Klinikleitfaden Kardiologie.  
Urban & Fischer Verlag, München Jena, 1999

86. Testa MA, Simonson DC.

Assessment of quality-of-life outcomes.

N Engl J Med, 1996;334:835-40

87. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators.

Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure.

Lancet, 1993;342:821-8

88. The CIBIS II Scientific Committee.

The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): A randomized trial.

Lancet, 1999;353:9-13

89. The CONSENSUS Trial Study Group.

Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure.

N Engl J Med, 1987;316:1429-35

90. The International Steering Committee on behalf of the MERIT-HF Study Group.

Rationale, design and organization of Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF).

Am J Cardiol, 1997;80(suppl 9B):54J-8J

91. The SOLVD Investigators.

Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure.

N Engl J Med, 1991;325:293-302

92. Tyni-Lenne R, Dencker K, Gordon A, et al.

Comprehensive local muscle training increases aerobic working capacity and quality of life and decreases neurohormonal activation in patients with chronic heart failure.

Eur J Heart Fail, 2001;3(1):47-52

93. Tyni-Lenne R, Gordon A, Jansson E, et al.  
Skeletal muscle endurance training improves peripheral oxidative capacity, exercise tolerance, and health-related quality of life in women with chronic heart failure secondary to either ischaemic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy.  
Am J Cardiol, 1997;80(8):1025-9
94. Varma S, McElnay JC, Hughes CM, et al.  
Pharmaceutical care of patients with congestive heart failure: interventions and outcomes.  
Pharmacotherapy, 1999;19(7):860-9
95. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al.  
Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy.  
Lancet, 1993;342:1441-6
96. Walden JA, Stevenson LW, Dracup K, et al.  
Extended comparison of quality of life between stable heart failure patients and heart transplant recipients.  
J Heart Lung Transplant, 1994;13:1109-18
97. Ware JE et al.  
The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: Results from the IQOLA project.  
J Clin Epidemiology, 1998;11:1159-65
98. Ware JE, Sherbourne CD.  
The MOS 36-Item short form health survey (SF-36).  
Medical Care, 1992;6:473-83
99. Westlake C, Dracup K, Creaser J, et al.  
Correlates of health-related quality of life in patients with heart failure.  
Heart Lung, 2002;31:85-93
100. World Health Organization. [www.who.int](http://www.who.int)

101. WHOQOL Group.

The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position-paper from the World Health Organization.

Soc Sci Med, 1995;41:1403-9

102. Wielenga RP, Huisveld IA, Bol E, et al.

Safety and effects of physical training in chronic heart failure. Results of the Chronic Heart Failure and Graded Exercise study (CHANGE).

Eur Heart J, 1999;20(12):872-9

103. Wolinsky FD, Wyrwich KW, Nienaber NA, Tierney WM.

Generic versus disease-specific health status measures. An example using coronary artery disease and congestive heart failure patients.

Eval Health Prof, 1998;21(2):216-43

104. Wyrwich KW, Nienaber NA, Tierney WM, Wolinsky FD.

Linking clinical relevance und statistical significance evaluating intra-individual changes in health-related quality of life.

Med Care, 1999;37:469-78

105. Zipfel S, Löwe B, Paschke T, et al.

Emotionales Befinden von Patienten auf der Warteliste für eine Herztransplantation.

Z Kardiol, 1998;87:436-42

## VII. Anhang

Anhang 1: Korrelationen der 8 Subskalen und der körperlichen und psychischen Summenskala des SF-36 - Messzeitpunkt 1

Spezifischer Rho	Körperliche Funktionsfähigkeit 1	Körperliche Rollenfunktion 1	Körperliche Schmerzen 1	allgemeine Gesundheitswahrnehmung 1	Vitalität 1	soziale Funktionsfähigkeit 1	emotionale Rollenfunktion 1	psychisches Wohlbefinden 1	Körperliche Summenskala 1	psychische Summenskala 1
Körperliche Funktionsfähigkeit 1	1,000	,601**	,577**	,555**	,627**	,592**	,320**	,417**	,875**	,258**
Sig. (2-seitig)	,	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
Körperliche Rollenfunktion 1	,601**	1,000	,413**	,469**	,504**	,472**	,452**	,404**	,684**	,601**
Sig. (2-seitig)	,	,	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
Körperliche Schmerzen 1	,577**	,413**	1,000	,440**	,456**	,489**	,346**	,403**	,738**	,577**
Sig. (2-seitig)	,000	,000	,	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
allgemeine Gesundheitswahrnehmung 1	,555**	,469**	,440**	1,000	,568**	,505**	,306**	,498**	,630**	,555**
Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,	,000	,000	,000	,000	,000	,000
Vitalität 1	,627**	,504**	,456**	,568**	1,000	,592**	,419**	,625**	,568**	,627**
Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,	,000	,000	,000	,000	,000
soziale Funktionsfähigkeit 1	,592**	,472**	,489**	,505**	,592**	1,000	,416**	,566**	,542**	,592**
Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,	,000	,000	,000	,000
emotionale Rollenfunktion 1	,320**	,452**	,346**	,306**	,419**	,416**	1,000	,488**	,174*	,320**
Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,	,000	,013	,000
psychisches Wohlbefinden 1	,417**	,404**	,403**	,498**	,625**	,566**	,488**	1,000	,286**	,417**
Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,	,000	,000
körperliche Summenskala 1	,875**	,684**	,738**	,630**	,568**	,542**	,174*	,286**	1,000	,875**
Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,013	,000	,	,000
psychische Summenskala 1	,258**	,601**	,577**	,555**	,627**	,592**	,320**	,417**	,875**	1,000
Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,

\*\* . Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig).

\* . Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (2-seitig).

Anhang 2: Korrelationen der 8 Subskalen und der körperlichen und psychischen Summenskala des SF-36 - Messzeitpunkt 2

Spezifischer Rho	Körperliche Funktionsfähigkeit 2	Körperliche Rollenfunktion 2	Körperliche Schmerzen 2	allgemeine Gesundheitswahrnehmung 2	Vitalität 2	soziale Funktionsfähigkeit 2	emotionale Rollenfunktion 2	psychisches Wohlbefinden 2	Körperliche Summenskala 2	psychische Summenskala 2
Körperliche Funktionsfähigkeit 2	Korrelationskoeffizient 1,000	,646**	,527**	,465**	,629**	,569**	,340**	,409**	,882**	,215*
	Sig. (Z-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,029
Körperliche Rollenfunktion 2	Korrelationskoeffizient ,646**	Korrelationskoeffizient 1,000	,438**	,382**	,641**	,463**	,420**	,359**	,781**	,264**
	Sig. (Z-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,007
Körperliche Schmerzen 2	Korrelationskoeffizient ,527**	Korrelationskoeffizient ,438**	Korrelationskoeffizient 1,000	,260**	,444**	,432**	,409**	,393**	,662**	,267**
	Sig. (Z-seitig)	,000	,000	,008	,000	,000	,000	,000	,000	,006
allgemeine Gesundheitswahrnehmung 2	Korrelationskoeffizient ,465**	Korrelationskoeffizient ,382**	Korrelationskoeffizient ,260**	Korrelationskoeffizient 1,000	,555**	,384**	,283**	,387**	,548**	,310**
	Sig. (Z-seitig)	,000	,008	,000	,000	,000	,004	,000	,000	,001
Vitalität 2	Korrelationskoeffizient ,629**	Korrelationskoeffizient ,641**	Korrelationskoeffizient ,444**	Korrelationskoeffizient ,555**	Korrelationskoeffizient 1,000	,558**	,539**	,729**	,593**	,664**
	Sig. (Z-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
soziale Funktionsfähigkeit 2	Korrelationskoeffizient ,569**	Korrelationskoeffizient ,463**	Korrelationskoeffizient ,432**	Korrelationskoeffizient ,384**	Korrelationskoeffizient ,558**	Korrelationskoeffizient 1,000	,464**	,602**	,494**	,632**
	Sig. (Z-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
emotionale Rollenfunktion 2	Korrelationskoeffizient ,340**	Korrelationskoeffizient ,420**	Korrelationskoeffizient ,409**	Korrelationskoeffizient ,283**	Korrelationskoeffizient ,539**	Korrelationskoeffizient ,464**	Korrelationskoeffizient 1,000	,491**	,222*	,796**
	Sig. (Z-seitig)	,000	,000	,004	,000	,000	,000	,000	,024	,000
psychisches Wohlbefinden 2	Korrelationskoeffizient ,409**	Korrelationskoeffizient ,359**	Korrelationskoeffizient ,393**	Korrelationskoeffizient ,387**	Korrelationskoeffizient ,729**	Korrelationskoeffizient ,602**	Korrelationskoeffizient ,491**	Korrelationskoeffizient 1,000	,298**	,797**
	Sig. (Z-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,002	,000
Körperliche Summenskala 2	Korrelationskoeffizient ,882**	Korrelationskoeffizient ,781**	Korrelationskoeffizient ,662**	Korrelationskoeffizient ,548**	Korrelationskoeffizient ,593**	Korrelationskoeffizient ,494**	Korrelationskoeffizient ,222*	Korrelationskoeffizient 1,000	,298**	,063
	Sig. (Z-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,024	,000	,002	,527
psychische Summenskala 2	Korrelationskoeffizient ,215*	Korrelationskoeffizient ,264**	Korrelationskoeffizient ,267**	Korrelationskoeffizient ,310**	Korrelationskoeffizient ,664**	Korrelationskoeffizient ,632**	Korrelationskoeffizient ,796**	Korrelationskoeffizient 1,000	,063	,527
	Sig. (Z-seitig)	,007	,006	,001	,000	,000	,000	,000	,000	,527

\*\* . Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (Z-seitig).

\* . Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (Z-seitig).

Anhang 3: Korrelationen der 8 Subskalen und der körperlichen und psychischen Summenskala des SF-36 - Messzeitpunkt 3

Spezies-Rho	Körperliche Funktionsfähigkeit 3	Körperliche Rollenfunktion 3	Körperliche Schmerzen 3	allgemeine Gesundheitswahrnehmung 3	Vitalität 3	soziale Funktionsfähigkeit 3	emotionale Rollenfunktion 3	psychisches Wohlbefinden 3	Körperliche Summenskala 3	psychische Summenskala 3
Körperliche Funktionsfähigkeit 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,660** ,000	,625** ,000	,676** ,000	,603** ,000	,478** ,000	,458** ,000	,462** ,000	,894** ,000	,273* ,023
Körperliche Rollenfunktion 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	1,000	,514** ,000	,588** ,000	,646** ,000	,534** ,000	,602** ,000	,542** ,000	,786** ,000	,466** ,000
Körperliche Schmerzen 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,660** ,000	1,000	,536** ,000	,494** ,000	,380** ,001	,412** ,000	,365** ,002	,778** ,000	,246** ,042
allgemeine Gesundheitswahrnehmung 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,676** ,000	,514** ,000	1,000	,581** ,000	,500** ,000	,345** ,004	,585** ,000	,748** ,000	,366** ,002
Vitalität 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,603** ,000	,646** ,000	,494** ,000	1,000	,595** ,000	,388** ,001	,648** ,000	,654** ,000	,539** ,000
soziale Funktionsfähigkeit 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,478** ,000	,534** ,000	,380** ,001	,595** ,000	1,000	,568** ,000	,641** ,000	,441** ,000	,732** ,000
emotionale Rollenfunktion 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,458** ,000	,602** ,000	,412** ,000	,388** ,001	,568** ,000	1,000	,611** ,000	,359** ,002	,817** ,000
psychisches Wohlbefinden 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,462** ,000	,542** ,000	,365** ,002	,648** ,000	,641** ,000	,611** ,000	1,000	,425** ,000	,843** ,000
Körperliche Summenskala 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,894** ,000	,786** ,000	,778** ,000	,654** ,000	,441** ,000	,359** ,002	,425** ,000	1,000	,185 ,127
psychische Summenskala 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,273* ,023	,466** ,000	,246** ,042	,539** ,000	,732** ,000	,817** ,000	,843** ,000	,185 ,127	1,000

\*\* Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig).

\* Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (2-seitig).

Anhang 4: Korrelationen der 8 Subskalen und der körperlichen und psychischen Summenskala des SF-36 - Messzeitpunkt 4

Spezifischer Rho	Körperliche Funktionsfähigkeit 4	Körperliche Rollenfunktion 4	Körperliche Schmerzen 4	allgemeine Gesundheitswahrnehmung 4	Vitalität 4	soziale Funktionsfähigkeit 4	emotionale Rollenfunktion 4	psychisches Wohlbefinden 4	Körperliche Summenskala 4	psychische Summenskala 4
Körperliche Funktionsfähigkeit 4	1,000	,540**	,599**	,587**	,630**	,408**	,576**	,576**	,830**	,430**
Körperliche Rollenfunktion 4		1,000	,556**	,520**	,637**	,498**	,547**	,513**	,821**	,457**
Körperliche Schmerzen 4			1,000	,384*	,613**	,262	,571**	,450**	,726**	,403**
allgemeine Gesundheitswahrnehmung 4				1,000	,568**	,562**	,482**	,656**	,612**	,570**
Vitalität 4					1,000	,393*	,393*	,679**	,724**	,543**
soziale Funktionsfähigkeit 4						1,000	,462**	,611**	,429**	,697**
emotionale Rollenfunktion 4							1,000	,615**	,455**	,797**
psychisches Wohlbefinden 4								1,000	,501**	,878**
Körperliche Summenskala 4									1,000	,329*
psychische Summenskala 4										1,000
Korrelationskoeffizient										
Sig. (2-seitig)										
Korrelationskoeffizient										
Sig. (2-seitig)										

\*\* Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig).  
 \* Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (2-seitig).

## **Danksagung**

Bei Frau Professor Dr. med. C. Angermann bedanke ich mich an erster Stelle für die Möglichkeit der Promotion in ihrer Abteilung und die Überlassung des The mas.

Bedanken möchte ich mich weiter bei Herrn Professor Dr. med. Theissen, Herrn Professor Dr. med. Schlöndorff und Herrn Professor Dr. med. Scriba dafür, dass ich in der Abteilung für Kardiologie des Klinikums Innenstadt der Universität München meine Promotionsarbeit durchführen durfte.

Großen Dank schulde ich Herrn Dr. G. Rieder für seine methodische Vorarbeit bei der Validierung der klinisch-somatischen Daten sowie ihm und Herrn Dr. S. Störk für die vielen konzeptuellen und statistischen Ratschläge.

An dieser Stelle möchte ich auch den beiden Krankenschwestern der Herzinsuffizienz-Ambulanz Sr. Christine und Sr. Marlies danken, die mit der regelmäßigen Erhebung der klinisch-somatischen Daten der Patienten einen wichtigen Grundstein dieser Arbeit gelegt haben.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. K. Dietz, Leiter des Instituts für Biometrie der Universität Tübingen, für seine kritischen Anregungen und die statistische Beratung bedanken, die es mir ermöglicht haben, die Fülle an vorliegenden Daten in einem Studienkonzept zu fassen, auszuwerten und zu diskutieren.

Zuletzt bedanke ich mich ganz herzlich bei Anja Petersen und unserer Tochter Lea-Charlotte für die große Geduld, mit der sie mich bis zur Fertigstellung dieser Arbeit begleitet haben.

## Lebenslauf

Geboren	Tobias Gregor Kaspar, in München am 26.06.1972 als Sohn von Jakob und Gabriele Kaspar
Abitur	01.07.1991 Karlsgymnasium München
Zivildienst	1991-1992 Malteser Hilfsdienst Gräfelfing
Physikstudium	11/92-4/95 Ludwig-Maximilians-Universität München, Vordiplom Physik 7/94, Auslandssemester 8/94-4/95, Faculté de Physique, Université Paul Sabatier, Toulouse, Frankreich
Medizinstudium	5/95-10/01 Ludwig-Maximilians-Universität München 1. Staatsexamen 3/98, 2. Staatsexamen 9/00, 3. Staatsexamen 10/01
Doktorarbeit	12/99-03/04 bei Frau Prof. Dr. C. Angermann, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Klinik, Klinikum Innenstadt der Ludwig- Maximilians-Universität München, jetzt Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Praktisches Jahr	10/00-10/01. 1. Terial: Innere Medizin, Cumberland Infirmary Carlisle, University of Newcastle, England und Medizinische Klinik, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München 2. Terial: Chirurgie, Städtisches Krankenhaus München-Schwabing 3. Terial: Gynäkologie, 1. Universitäts-Frauenklinik der Ludwig- Maximilians-Universität München
Arzt im Praktikum	12/01-5/03 bei Herrn Prof. Dr. K. von Werder, Abteilung für Innere Medizin, Schloßparkklinik Berlin, Lehrkrankenhaus der Charité Berlin
Assistenzarzt	seit 6/03 bei Herrn Prof. Dr. M. Oeff, Abteilung für Kardiologie, Angiologie und Pulmologie, Städt. Klinikum Brandenburg, Lehrkrankenhaus der Charité Berlin