

Präventive und Rehabilitative Sportmedizin
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Halle)

**Dynamische Stressechokardiographie bei Patienten mit dilatativer
Kardiomyopathie - Prognose, Sozialmedizin und Lebensqualität**

Astrid Werner

Vollständiger Abdruck
der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl.Prof. Dr. G. Klein
2. Univ.-Prof. Dr. M. Halle

Die Dissertation wurde am 14.12.2005 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 29.03.2006 angenommen.

Diese Dissertation wurde angefertigt

in der Klinik Höhenried gGmbH für Herz- und Kreislaufkrankheiten der
Deutschen Rentenversicherung Oberbayern, Bernried
(Ärztlicher Direktor: apl. Prof. Dr. med. G. Klein)

Betreuer: Dr. Jürgen Gehring

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	9
1.1	Pathogenese und Einteilung der dilatativen Kardiomyopathien	9
1.1.1	Ätiologie.....	9
1.1.2	Familiäre dilatative Kardiomyopathie	9
1.1.3	Infektiöse Ätiologie.....	10
1.1.3.1	Virale Myokarditis	10
1.1.3.2	Bakterielle Myokarditis.....	10
1.1.3.3	Myokarditis durch Protozoen	10
1.1.4	Toxische Ursache	11
1.1.5	Alkoholische Kardiomyopathie.....	11
1.1.6	Infiltrative Genese.....	11
1.1.7	Peripartale Kardiomyopathie	12
1.1.8	Kollagenosen.....	12
1.1.9	Endokrinologische Ursache	12
1.1.9.1	Diabetische Kardiomyopathie	12
1.2	Epidemiologie der dilatativen Kardiomyopathie	12
1.3	Symptome und klinische Befunde	13
1.3.1	Symptome	13
1.3.2	Körperliche Untersuchungsbefunde.....	13
1.4	Untersuchungsmethoden in Ruhe	14
1.4.1	Nichtinvasive Diagnostik.....	14
1.4.1.1	Elektrokardiographie.....	14
1.4.1.2	Röntgenthorax	14
1.4.1.3	Echokardiographie.....	14
1.4.1.4	Computertomographie.....	15
1.4.1.5	Kernspintomographie	15
1.4.1.6	Nuklearmedizinische Diagnostik.....	15
1.4.2	Invasive Diagnostik (Links- und Rechtsherzkatheter).....	16
1.5	Normalwerte der Ventrikelfunktion bei gesunden Personen unter Belastung	16
1.5.1	Radionuklidventrikulographie.....	16

1.5.2	Belastungsechokardiographie.....	16
1.6	Alternative Belastungsmethoden zur dynamischen Belastungsechokardiographie.....	17
1.6.1	Pharmakologische Belastungsechokardiographie	17
1.6.1.1	Dipyridamol.....	17
1.6.1.2	Adenosin.....	18
1.6.1.3	Dobutamin	18
1.6.2	Vorhofstimulation	18
1.7	Vorteile der dynamischen Belastungsechokardiographie	19
2	Problemstellung	20
3	Methodik.....	22
3.1	Patienten und Methoden	22
3.2	Untersuchungstechnik.....	22
3.2.1	Kombinierte elektrokardiographische und echokardiographische Belastungsuntersuchung	22
3.2.1.1	Voraussetzungen.....	22
3.2.1.2	Positionierung des Patienten ; Untersuchungsliege	23
3.2.1.3	Durchführung und Ablauf der Untersuchung	23
3.2.1.4	Echokardiographiesystem	24
3.2.1.5	Bildverarbeitung und Auswertung.....	24
3.2.1.6	Scheibchensummationsmethode nach Simpson	25
3.2.1.7	Ejektionsfraktion	25
3.2.1.8	Kontraktilität nach Krayenbuehl und Ginzton (Emax)	25
3.3	Statistische Methoden.....	25
3.3.1	Deskription des Datensatzes	25
3.3.2	Kaplan-Meier-Verfahren	26
3.3.3	Logrank-Test.....	26
3.3.4	ROC Kurven	26
3.3.5	Multivariate Analysen/ Cox-Regression	27
3.3.6	Interraterreliabilität	27
3.3.7	Short Form Health Survey 36 bzw. 12 (SF 36 bzw. SF 12) und Lebensqualität.	28

3.4	Nachbefragung	29
3.4.1	Rechtliche Grundlagen nach §35 Abs.1 SBG I.....	29
3.4.2	Erstellung des Fragebogens für die Nachbefragung.....	29
3.4.3	Methodik der Nachbefragung.....	29
4	Ergebnisse	32
4.1	Patienten	32
4.1.1	Klinische Daten des Gesamtkollektivs	32
4.1.1.1	Alter und Bodymass-Index.....	32
4.1.1.2	Invasive Diagnostik.....	32
4.1.1.3	Genese der dilatativen Kardiomyopathie	32
4.1.1.4	Herzinsuffizienz	33
4.1.1.5	Begleiterkrankungen.....	33
4.1.1.6	Medikamente	34
4.1.1.7	Verstorbene Patienten und ihre klinischen Daten.....	35
4.1.2	Sozialmedizinischer Status des Gesamtkollektivs	36
4.1.2.1	Beruflicher Status	36
4.1.2.2	Schwere der körperlichen Belastung im Beruf.....	36
4.1.2.3	Soziale Schichtzugehörigkeit.....	36
4.1.3	Technische Untersuchungen	37
4.1.3.1	Ruhe-EKG	37
4.1.3.2	Abbruchgründe für die Stressechokardiographie.....	37
4.1.3.3	Fahrradergometrische Daten des Gesamtkollektivs	38
4.1.3.4	Echokardiographische Parameter des Gesamtkollektivs in Ruhe und unter Belastung	39
4.1.3.5	Kontraktilitätsmaß (Emax) nach Krayenbuehl und Ginzton in Ruhe und unter Belastung (Gesamtkollektiv)	41
4.1.3.6	Stressechoparameter der verstorbenen Patienten (N = 10) im Vergleich zum Gesamtkollektiv.....	41
4.2	Stressechokardiographie und Prognose	44
4.2.1	Stressechokardiographische Parameter und Mortalität	44
4.2.1.1	Sensitivität und Spezifität stressechokardiographischer Parameter für das Ereignis Tod geordnet nach den Summen aus Sensitivität und Spezifität.....	44

4.2.1.2	Mortalität und Überlebenskurven nach Kaplan-Meier in Bezug auf einzelne Stressechoparameter	45
4.2.1.3	Univariate und multivariate Prädiktoren der Mortalität von Kardiomyopathiepatienten nach Durchführung eines Stressechos (Cox-Regression).....	49
4.2.2	Stressechokardiographische Parameter und kardiale Dekompensation	50
4.2.2.1	Sensitivität und Spezifität stressechokardiographischer Parameter für Patienten mit späterer kardialer Dekompensation	50
4.2.2.2	Stressechoparameter und spätere kardiale Dekompensation ..	52
4.2.2.3	Univariate und multivariate Prädiktoren der kardialen Dekompensation von Kardiomyopathiepatienten nach Durchführung eines Stressechos (Cox-Regression).....	54
4.2.3	Stressechokardiographische Prädiktoren für kombinierte kardiale Ereignisse	55
4.2.3.1	Sensitivität und Spezifität stressechokardiographischer Parameter für kombinierte kardiale Ereignisse im Vergleich ...	56
4.2.3.2	Stressechokardiographische Parameter und kombinierte kardiale Ereignisse	56
4.2.3.3	Kombinierte kardiale Ereignisse und Kaplan-Meier Kurven in Bezug auf einzelne Stressechoparameter	58
4.2.3.4	Univariate und multivariate Prädiktoren für kombinierte kardiale Ereignisse von Kardiomyopathiepatienten nach Durchführung eines Stressechos (Cox-Regression)	64
4.2.4	Stressechokardiographische Prädiktoren des sozialen Schicksals.....	65
4.2.4.1	Sozialmedizinische Ergebnisse der Nachbefragung.....	65
4.2.4.2	Sensitivität und Spezifität für das Ereignis Neuberentung	66
4.2.4.3	Vergleich zwischen Neuberenteten und Nichtberenteten nach Durchführung des Stressechos (unter Ausschluß verstorbener oder schon vorher berenteter Patienten).	66

4.2.4.4	Stressechoparameter und spätere Berentung berechnet und dargestellt durch Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven und inverse Kaplan- Meier Kurven	69
4.2.4.5	Univariate und multivariate Prädiktoren der Berentung von Kardiomyopathiepatienten nach Stressecho.	75
4.2.5	Stressechokardiographische Prädiktoren der Lebensqualität.....	77
4.2.5.1	Subskalen des Short Form 36/12 Health Survey (SF36/SF12). Vergleich zwischen Neuberenteten und Arbeitsfähigen und der Allgemeinbevölkerung	77
4.2.5.2	Stressechoparameter und Dimensionen des SF 36 berechnet für Arbeitsfähige und Neuberentete. Rangkorrelation nach Spearmen.	79
4.2.6	Interobservervariabilität	80
4.2.6.1	Interobservervariabilität in Bezug auf einzelne Stressechoparameter in Ruhe und unter Belastung	80
4.2.6.2	Interobservariabilität in Abhängigkeit von der Bildqualität	81
5	Diskussion	83
5.1	Diskussion der Ergebnisse	83
5.1.1	Klinische Daten des Gesamtkollektivs	83
5.1.2	Elektrokardiographische und fahrradergometrische Untersuchungsergebnisse	86
5.1.3	Stressechokardiographische Untersuchungsergebnisse	87
5.1.4	Dynamische Stressechokardiographie und Prognose bei dilatativer Kardiomyopathie.....	88
5.1.4.1	Stressechokardiographische Parameter und Mortalität	88
5.1.4.2	Stressechokardiographische Parameter in Hinblick auf spätere kardiale Dekompensation und kombinierte kardiale Ereignisse	89
5.1.4.3	Stressechokardiographische Parameter und soziales Schicksal	90
5.1.4.4	Stressechokardiographische Parameter und Lebensqualität... ..	90
5.1.5	Interobservervariabilität	91
5.2	Diskussion der Methodik	92

5.2.1	Untersuchungstechnik	92
5.2.2	Fragebogen und Methodik der Nachbefragung	93
6	Zusammenfassung.....	94
7	Literaturverzeichnis	97
8	Abbildungen	106
9	Tabellenverzeichnis	109
10	Anhang.....	111
11	Danksagung.....	118

1 EINLEITUNG

1.1 Pathogenese und Einteilung der dilatativen Kardiomyopathien

Als Kardiomyopathien wurden früher Erkrankungen des Myokards mit unbekannter Ätiologie bezeichnet, denen keine koronare Herzkrankheit, keine Hypertonie und keine angeborenen oder erworbenen Vitien zugrunde lagen. Mit zunehmendem medizinischen Fortschritt und besserem Verständnis für Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung kam es zu einer erweiterten und reformierten Definition und Klassifikation der Kardiomyopathien. Im Bericht der World Health Organization (WHO) 1995 werden die Kardiomyopathien als Erkrankungen des Myokards definiert, welche mit kardialer Dysfunktion einhergehen. Es werden 3 Hauptformen unterschieden: die dilatativen Kardiomyopathien, die hypertrophen Kardiomyopathien und die restriktiven Kardiomyopathien. Die dilatative Kardiomyopathie ist charakterisiert durch Dilatation und eingeschränkte Kontraktilität des linken Ventrikels oder beider Ventrikel [62].

1.1.1 Ätiologie

Nur in etwa der Hälfte aller Fälle gelingt es, die Ätiologie einer global eingeschränkten linksventrikulären Funktion festzustellen [26] [30] [53]. Die Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie stellt grundsätzlich eine Ausschlussdiagnose dar. Nach Abzug spezifischer Ursachen wie koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Herzklappenerkrankungen, restriktive Kardiomyopathie ergibt sich nach Osterziel et al. [53] folgende Einteilung: idiopathisch 40%, familiär 25%, infektiös 15%, toxisch 5%, infiltrativ 6%, peripartal dilatative Kardiomyopathie 4 %, Kollagenosen 4%, dilatative Kardiomyopathie aufgrund endokriner Ursachen 1%.

1.1.2 Familiäre dilatative Kardiomyopathie

Eine systematische Analyse von Familienangehörigen von an dilatativer Kardiomyopathie Erkrankten wurde von Michels et al. [51] durchgeführt. 20% der untersuchten Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wiesen eine familiäre Form auf. In anderen Untersuchungen [35] [41] wurde gezeigt, dass bei ca. 25% aller Fälle eine familiäre Erkrankung zugrunde liegt. In den meisten Familien findet sich ein autosomal dominanter

Erbgang mit inkompletter und altersabhängiger Penetranz [41] [50]. Seltener treten autosomal rezessive oder x-chromosomal gebundene Erbgänge auf. Eine familiäre dilatative Kardiomyopathie liegt nach der Definition der Europäischen Arbeitsgruppe über familiäre dilatative Kardiomyopathien [49] dann vor

1. wenn es in einer Familie zwei oder mehr Betroffene gibt oder
2. wenn ein Verwandter ersten Grades eines Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie vor dem 35. Lebensjahr einen unerklärten plötzlichen Herztod erlitten hat [53].

Genetische Analysen führten zur Identifikation von 16 Krankheitsgenen [66].

1.1.3 Infektiöse Ätiologie

Ist der Herzmuskel von einem entzündlichen Prozess befallen, spricht man von einer Myokarditis. Sie kann akut oder chronisch verlaufen und in eine chronische dilatative Kardiomyopathie übergehen. Fast jedes infektiöse Agens kann zu einer Myokarditis führen. Unterschieden werden Viren, Bakterien, Rickettsien, Protozoen, Metazoen.

1.1.3.1 Virale Myokarditis

Klinisch bedeutsam sind vor allem die viralen Infektionen des Herzens. Der häufigste Erreger einer viralen Myokarditis ist Coxsackie B, aber auch andere wie zum Beispiel Coxsackie A, Influenza, Adeno-, Echo-, Rubeolaviren können eine Myokarditis hervorrufen.

1.1.3.2 Bakterielle Myokarditis

Die bakterielle Entzündung des Herzmuskels ist selten und ist meist die Komplikation einer Endokarditis (zum Beispiel durch *Staphylococcus aureus* oder Enterokokken). Gefürchtet ist die Myokardbeteiligung bei Diphtherie, verursacht durch die Freisetzung eines Toxins.

1.1.3.3 Myokarditis durch Protozoen

Durch das Protozoon *Trypanosoma Cruzi* wird die Chagas-Krankheit hervorgerufen. Mindestens ein Drittel der Infizierten entwickelt einen chronischen Myokardschaden mit

Dilatation der Herzkammern und Fibrosierung der Kammerwände. Die Chagas-Krankheit ist eine der häufigsten Ursachen von Herzkrankheiten in Zentral- und Südamerika. Eine weitere Form der Myokarditis durch Protozoen ist die Myokarditis durch Toxoplasmose (Erreger: *Toxoplasma gondii*).

1.1.4 Toxische Ursache

Eine ganze Anzahl von Medikamenten kann zu einer akuten oder chronischen Schädigung des Herzmuskels führen. Dazu zählen Anthracyclinderivate, insbesondere Doxorubicin, Barbiturate, trizyklische Antidepressiva, Lithiumcarbonat und Cyclophosphamid. Vergiftungen z.B. durch Kobalt, Cadmium, Arsen haben eine kardiotoxische Wirkung.

1.1.5 Alkoholische Kardiomyopathie

Eine besondere Bedeutung kommt der alkoholischen Kardiomyopathie zu. Sie gilt heute als Folge eines chronischen, das heißt über mehrere Jahre ausgeübten Alkoholkonsums von mehr als 80g Äthanol pro Tag. Sie stellt in der westlichen Welt die Hauptform der sekundären dilatativen Kardiomyopathien dar. Der Überkonsum von Alkohol gilt nicht immer als alleinige Ursache. Disponierende Faktoren wie zum Beispiel Malnutrition, verminderte Infektabwehr als Ursache für eine Myokarditis sind mit einzubeziehen.

1.1.6 Infiltrative Genese

Bei der primären Amyloidose ist die Mitbeteiligung des Herzens die häufigste Todesursache. In der Regel zeigt sich eine diastolische Funktionsstörung des Herzens und es besteht eine restriktive Kardiomyopathie. Das Erscheinungsbild einer dilatativen Kardiomyopathie mit systolischer Dysfunktion ist aber ebenfalls zu beobachten.

Bei der Sarkoidose werden epitheloidzellige Granulome im Myokard in etwa 20 % der Fälle beobachtet. Eine Mitbeteiligung des Herzens beim Morbus Boeck führt in seltenen Fällen zu einer tödlich verlaufenden Herzinsuffizienz.

1.1.7 Peripartale Kardiomyopathie

Die peripartale Kardiomyopathie entwickelt sich im letzten Monat vor der Geburt oder in den ersten Monaten nach der Geburt. Sie tritt als Herzinsuffizienz mit Stauungszeichen auf und zeigt eine Dilatation des Herzens. Die Ätiologie ist unbekannt. Eine bereits vor der Schwangerschaft bestehende, aber nicht erkannte Kardiomyopathie wird diskutiert. Histologisch wird eine Degeneration und Fibrose des Herzmuskelgewebes gesehen.

1.1.8 Kollagenosen

Die Kollagenosen im engeren Sinne wie der systemische Lupus erythematodes, die Sklerodermie und die Polymyositis, aber auch die chronische Polyarthrit und die seronegativen Spondylarthritiden zeichnen sich durch vielfältige Herzbeteiligung aus. Grundsätzlich ist das Bild einer dilatativen Kardiomyopathie mit Entwicklung einer Herzinsuffizienz im Rahmen einer Kollagenose eher eine Rarität.

1.1.9 Endokrinologische Ursache

Eine dilatative Kardiomyopathie aufgrund endokriner Ursachen ist insgesamt selten. Zu erwähnen sind Mangelernährung und Thiaminmangel, Fettsucht, Schilddrüsenerkrankung mit funktioneller Hypo- oder Hyperthyreose und das Phäochromozytom.

1.1.9.1 Diabetische Kardiomyopathie

Eine Sonderform stellt die diabetische Kardiomyopathie dar. Das gleichzeitige Vorkommen von Kardiomyopathie und Diabetes mellitus hat deutlich zugenommen. Die Kardiomyopathie tritt bei Patienten ohne koronare Herzkrankheit auf und auch ohne bioptisch nachgewiesene Veränderungen der Basalmembran der Kapillargefäße des Herzens. Die häufigste histologische Veränderung stellt eine interstitielle Fibrose und Hyalinisierung der Arteriolen dar [15] [34] [36] [55]. Nachweisbar sind auch kleine Nekrosen und eine zelluläre Infiltration [8].

1.2 Epidemiologie der dilatativen Kardiomyopathie

Die Prävalenz der dilatativen Kardiomyopathie liegt in westlichen Industriestaaten bei 36/100.000 Einwohnern, die jährliche Inzidenz bei 6-8/100.000 Einwohnern [53] [12]

[16] [60]. Insbesondere für Deutschland liegt wenig Datenmaterial bezüglich der Häufigkeit der dilatativen Kardiomyopathie vor. Eine Studie in Nordwestdeutschland fand eine Inzidenz von 8/100.000/Jahr [52], eine post-mortem Studie aus Italien gibt eine Zahl von 6,9/100.000/Jahr an [60], aus Schweden kommen Daten von 7,5-10/100.000/Jahr [29], Codd et al. [12] sahen in einer großen retrospektiven Studie in Minnesota (über 9 Jahre) eine Prävalenz von 36,5/100.000 und eine Inzidenz von 6/100.000/Jahr.

1.3 Symptome und klinische Befunde

1.3.1 Symptome

Für gewöhnlich manifestiert sich die Erkrankung durch Symptome und diagnostische Kriterien einer Herzinsuffizienz, welche sich entsprechend den Empfehlungen der New York Heart Association (NYHA) nach den subjektiven Angaben des Patienten in vier klinische Schweregrade einteilen lässt (NYHA-Klassifikation). Belastungsdyspnoe ist mit ca. 88% das häufigste initiale Symptom [53] [19]. Anamnestisch ebenfalls häufig sind mit circa 30% Herzpalpitationen [19] und mit circa 21% Brustschmerz [19]. Embolien sowohl pulmonal als auch systemisch treten bei insgesamt circa 19 % auf [19]. In circa 14% geht der Diagnose eine unklare Synkope voraus [53] [12].

1.3.2 Körperliche Untersuchungsbefunde

Bei der klinischen Untersuchung imponieren - allerdings erst im fortgeschrittenen Stadium - sowohl Befunde einer Linksherzinsuffizienz als auch einer Rechtsherzinsuffizienz. Der Blutdruck ist erniedrigt, der Herzspitzenstoß verbreitert. Bei der Auskultation des Herzens stellt man Galopprrhythmen (3. und 4. Herzton) und systolische Geräusche als Ausdruck einer Schlussunfähigkeit der Atrioventrikularklappen fest. In einer Arbeit von Diaz et al. [19] trat ein 3. Herzton bei 86% der untersuchten Fälle und ein mitrales Refluxgeräusch bei 34% der Fälle auf. Über der Lunge hört man grobblasige basale Rasselgeräusche bis hin zu Stauungsgeräuschen über der gesamten Lunge und Rasseln über der Brust. Bei zunehmender Rechtsherzinsuffizienz treten Halsvenenstauung, Stauungsleber mit Vergrößerung und Konsistenzvermehrung der Leber, Stauungsgastritis mit Druckschmerz im Epigastrium und Ödeme der abhängigen Körperpartien auf [19].

1.4 Untersuchungsmethoden in Ruhe

1.4.1 Nichtinvasive Diagnostik

1.4.1.1 Elektrokardiographie

Elektrokardiographisch zeigen sich keine spezifischen Befunde. Es treten Tachyarrhythmien mit Überleitungsstörungen (Schenkelblockbilder, AV-Blockierungen), bezüglich der elektrischen Herzachse Links- bis überdrehte Linkslagetypen, unspezifische Störungen der Erregungsrückbildung, Hinweise für Linksbelastung und Linkshypertrophie, aber auch vollständige Normalbefunde auf [19] [23] [32] [43] [58].

1.4.1.2 Röntgenthorax

Im Röntgenthorax in zwei Ebenen lässt sich eine Vergrößerung des linken Ventrikels, aber auch eine generalisierte Kardiomegalie nachweisen. Die Lungenfelder können Hinweise auf eine venöse pulmonale Hypertonie mit Zeichen der Blutumverteilung geben und bei Linksdekompensation zeigt sich ein interstitielles oder alveoläres Ödem.

1.4.1.3 Echokardiographie

Die dilatative Kardiomyopathie ist echokardiographisch besonders gut analysierbar. Die typische morphologische Konstellation besteht in einer Vergrößerung der systolischen und diastolischen Ventrikeldurchmesser und Ventrikelvolumina. Die Wände des linken Ventrikels erscheinen für das Cavum als relativ zu dünn. Die Ventrikelwandbewegung ist ebenso wie die Wandverdickung reduziert. Sie kann gleichförmig den gesamten Ventrikel betreffen oder es treten ohne Vorliegen einer ischämischen Herzerkrankung oder von Leitungsstörungen segmentale linksventrikuläre Kontraktionsstörungen auf. Bei komplettem Linksschenkelblock ist meist eine asynchrone Einwärtsbewegung der Lateralwand zu sehen. Die Auswurfraction kann gering-, mittel- bis hochgradig eingeschränkt, aber auch normal sein. In der M-Mode-Registrierung äußert sich die diastolische Funktionsstörung in der pathologischen Ausprägung einer B-Schulter der Mitralis. Die chronische diastolische Druckerhöhung spiegelt sich auch in der Vergrößerung des linken Vorhofs wieder. Diese ist allerdings auch durch die oft vorhandene relative Mitralklappeninsuffizienz mitbedingt. Der E-Punkt-Septum-Abstand ist in unterschiedli-

cher Ausprägung erhöht. Ein seltener, aber prognostisch wichtiger Befund sind intraventrikuläre Thromben.

1.4.1.4 Computertomographie

Die Untersuchung wird am liegenden Patienten in mittlerer Inspirationsstellung durchgeführt. Es wird zuerst ohne (nativ) und anschließend während intravenöser Kontrastmittelapplikation von der Pars diaphragmatica pericardii bis zum Aortenbogen kontinuierlich transversal geschichtet. Hierdurch wird eine überlagerungsfreie Darstellung intrakardialer (Ventrikel, Vorhöfe) und intravasaler Lumina (zum Beispiel große herznahe Gefäße) erreicht. Auch hier kann die Vergrößerung der Herzhöhlen bei dilatativer Kardiomyopathie gesehen und gemessen werden.

1.4.1.5 Kernspintomographie

Die Kernspintomographie (MRT) registriert die Abgabe von Resonanzsignalen der Wasserstoffkerne des menschlichen Gewebes in einem starken Magnetfeld und setzt sie angeregt durch ein eingestrahltes Hochfrequenzsignal mit Hilfe eines Computers zu Schnittbildern des Herzens zusammen. Es können gegebenenfalls die erweiterten Lumina (Ventrikel und Vorhöfe) einschließlich ihrer Wände und der Herzklappen ohne Kontrastmittelapplikation dargestellt werden.

1.4.1.6 Nuklearmedizinische Diagnostik

Durch die nuklearmedizinische Diagnostik können Myokardstoffwechsel (Positronen-Emissions-Tomographie), regionale Perfusion (zum Beispiel Thallium-Myokard-Szintigraphie) und Pumpfunktion in Ruhe und unter Belastung (zum Beispiel Technetium-Blood-Pool-Szintigraphie) bestimmt werden. Dilatative Kardiomyopathien weisen in der Positronen-Emissions-Tomographie auffällige Störungen von Fettsäure- und Glukosestoffwechsel auf, die sich als verminderte Aufnahme, inhomogenes Speicher- und Verbrauchsmuster bzw. als verzögerte myokardiale Clearance dokumentieren. Globale und regionale Werte der linksventrikulären Pumpfunktion sind eingeschränkt.

1.4.2 Invasive Diagnostik (Links- und Rechtsherzkatheter)

Die invasive Diagnostik zeigt in der Lävokardiographie eine verminderte Auswurfraction und das enddiastolische und endsystolische Volumen des linken Ventrikels ist vergrößert. Typisch ist eine diffuse Einschränkung der Wandbewegung, aber umschriebene Kontraktionsstörungen sind nicht selten. Die Steifigkeit des linken Ventrikels ist erhöht. Bei den Druckmessungen sind meist der linksventrikuläre früh- oder enddiastolische Druck und der rechtsventrikuläre enddiastolische Druck erhöht. Im fortgeschrittenen Stadium sind der systolische Pulmonalarterien- und der Pulmonalkapillardruck erhöht und das Herzminutenvolumen erniedrigt.

1.5 Normalwerte der Ventrikelfunktion bei gesunden Personen unter Belastung

1.5.1 Radionuklidventrikulographie

In einer radionuklidventrikulographischen Studie [5] wurden 191 gesunde Personen verschiedenen Alters und Geschlechtes untersucht. In Ruhe waren Herzfrequenz, Ejektionsfraction und endsystolisches Volumen in allen Altersklassen gleich. Die Ejektionsfraction war in allen Altersgruppen von der Frequenz abhängig. Ein Einfluss des Lebensalters und des Geschlechtes auf die Ejektionsfraction ließ sich weder in Ruhe noch unter Belastung nachweisen. Allerdings nahm unter Belastung die Herzfrequenz bei jüngeren Personen stärker zu als bei älteren. Das endsystolische Volumen nahm in allen Altersgruppen unter Belastung signifikant ab. Ähnliche Ergebnisse fanden Rodeheffer et al. [63] in einer szintigraphischen Studie 1984. Während die Ejektionsfraction unter Belastung nicht altersabhängig war, fand sich ein altersbedingter Anstieg des enddiastolischen Volumens und des Schlagvolumens, wodurch die im höheren Alter verminderte Herzfrequenz wieder kompensiert wurde.

1.5.2 Belastungsechokardiographie

Zweidimensionale echokardiographische Normalwerte der globalen linksventrikulären Funktion in Ruhe und unter maximaler körperlicher Belastung von untrainierten, gesunden Patienten publizierten 1981 Zwehl et al. [73], 1991 Mertes et al. [48], 1991 und 1992 Schairer et al. [64] [65] und ebenfalls 1992 Gehring et al. [31]. Bei Zwehl et al. [73]

nahmen endsystolischer und enddiastolischer Volumenindex unter Belastung ab. Mertes et al. [48] untersuchten 50 Patienten mit dem Ergebnis einer Abnahme des endsystolischen Volumens. Eine Abnahme des endsystolischen Volumens bestätigte sich ebenfalls in einer Studie von Schairer et al. [65], sowie von Di Bello et al. [6]. In der Untersuchung von Gehring et al. fiel das endsystolische Volumen bei maximaler Belastung signifikant ab, die Auswurfraction stieg kontinuierlich an. Bezüglich des enddiastolischen Volumens unter Belastung ergab sich in verschiedenen Studien bei untrainierten Patienten keine Veränderung.

1.6 Alternative Belastungsmethoden zur dynamischen Belastungsechokardiographie

Es gibt einige Patienten, die keine dynamischen Belastungen durchführen können. Sie sind entweder physisch zu schwach oder durch andere Krankheiten wie zum Beispiel periphere arterielle Verschlusskrankheit, neurologische Störungen oder orthopädische Erkrankungen behindert. Für sie steht eine Reihe alternativer Belastungsmethoden zur Verfügung.

1.6.1 Pharmakologische Belastungsechokardiographie

Die pharmakologische Stressechokardiographie stellt grundsätzlich eine gute Alternative zur physiologischen Belastung dar. Bei dieser Methode fehlen die Störfaktoren, welche naturgemäß während körperlicher Belastung auftreten. Der Patient kann ruhig und bequem im Liegen untersucht werden, es stören weder Hyperventilation noch heftige Thoraxbewegungen. Außerdem ist der apparative Aufwand geringer.

1.6.1.1 Dipyridamol

Dipyridamol hemmt die Aufnahme von Adenosin in die Zelle und provoziert damit eine endogene Adenosin-Kumulation [57]. Da die pathophysiologische Grundlage der Anwendung in der kardiologischen Diagnostik ein koronarer Steal-Effekt ist, kommt diese Methode bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie nicht in Frage.

1.6.1.2 Adenosin

Alternativ zu Dipyridamol wird auch Adenosin eingesetzt. Der Hauptvorteil dieser Substanz liegt in ihrer kurzen Halbwertszeit (zehn Sekunden), so dass ihre doch beträchtlichen Nebenwirkungen durchschnittlich nicht länger als zwei Minuten andauern. Da Adenosin zur Senkung der Vor- und Nachlast führt, wäre auch ein Einsatz zur Bestimmung der kontraktiven Reserve bei dilatativer Kardiomyopathie möglich. Diesbezügliche Untersuchungen liegen jedoch bisher nicht vor.

1.6.1.3 Dobutamin

Dobutamin hat eine positiv inotrope Wirkung und bewirkt durch Stimulation der Beta-rezeptoren eine Zunahme der Kontraktilität des Herzens, sowie der Herzfrequenz und auch des Blutdrucks. Die Belastungsintensität ist gut steuerbar. Pharmakologische Stressechokardiographie mit Dobutamin wurde in mehreren Studien bei dilatativer Kardiomyopathie eingesetzt, um mögliche prädiktive Aussagen bezüglich der Erkrankung zu gewinnen [3] [54] [58] [61] [67]. Alle genannten Studien zeigten, dass die pharmakologische Stressechokardiographie signifikante Prädiktoren bezüglich Mortalität und Morbidität liefert. Als besonders aussagekräftig erwiesen sich die linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVESD), die linksventrikulären enddiastolischen Volumenindizes und der Anstieg der linksventrikulären Auswurfraction unter Dobutamininfusion. Ein deutlicher Nachteil ist die mangelnde Korrelation zur körperlichen Belastung.

1.6.2 Vorhofstimulation

Grundsätzlich werden dabei die Vorhöfe entweder intravaskulär über Sonden oder transösophageal stimuliert. Die transösophageale Untersuchung wird von vielen Patienten als belastend erlebt. Nicht immer gelingt es, den Vorhof adäquat zu stimulieren. Vorteilhaft ist, dass diese Form der Belastung exakt dosiert und bei Bedarf auch sofort abgebrochen werden kann [25]. Die bei der Ischämiediagnostik eingesetzte Vorhofstimulation wurde bei dilatativer Kardiomyopathie noch nicht wissenschaftlich untersucht.

1.7 Vorteile der dynamischen Belastungsechokardiographie

Die Untersuchung ist schmerzlos, nicht-invasiv und risikoarm. Ionisierende Strahlen werden vermieden und im Vergleich zur nuklearmedizinischen Untersuchung ist die Methode kostengünstiger und umweltfreundlicher. Die Belastungsechokardiographie kann im Gegensatz zur invasiven Diagnostik problemlos auch in der kardiologischen Praxis durchgeführt werden. Eine Kontrastmittelbelastung ist nicht erforderlich, der personelle und apparative Aufwand geringer [56].

2 PROBLEMSTELLUNG

Bisherige Parameter zur prognostischen und sozialmedizinischen Beurteilung von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie basieren überwiegend auf anamnestischen Angaben und klinischen Einschätzungen, invasiven und nichtinvasiven Untersuchungen der linksventrikulären Funktion in Ruhe, sowie auf ergometrischen und spiroergometrischen Daten. Stressechokardiographische Untersuchungen zur Prognose liegen für die dilatative Kardiomyopathie nur für pharmakologische Belastungsuntersuchungen mit Dobutamin vor [3] [38] [54] [58] [61] [67]. Diese sind aufgrund ihrer fehlenden Vergleichbarkeit mit körperlichen Belastungen in Alltag und Beruf nur wenig für sozialmedizinische Einschätzungen geeignet. Dynamische Belastungsuntersuchungen liegen aber in Hinblick auf die Prognose bisher nicht vor.

Sollte sich aus der vorliegenden Untersuchung ergeben, dass mit der dynamischen Stressechokardiographie zuverlässige prognostische Marker der dilatativen Kardiomyopathie zu ermitteln sind, könnte dies neben der eigentlichen prognostischen Einschätzung auch zu einer besseren Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit in Beruf, Alltagsleben und Sport führen. Damit wären sowohl in Hinblick auf eine berufliche Wiedereingliederung des Patienten als auch auf Empfehlungen zur Berentung wesentliche Entscheidungshilfen gegeben. Zusätzlich würden sich Sicherheit und Effizienz der Bewegungstherapie im Rahmen der kardiologischen Rehabilitation verbessern lassen. Die Beratung bezüglich körperlicher Belastung beim Freizeitsport könnte präzisiert werden und valide Trainingsempfehlungen könnten gegeben werden.

Grundsätzlich soll die vorliegende Untersuchung folgende Fragestellungen beantworten:

1. In welchem Ausmaß sind die linksventrikuläre Globalfunktion und die linksventrikulären Volumina in Ruhe bei dilatativer Kardiomyopathie mit der Morbidität und Mortalität korreliert?
2. Welche prognostische Wertigkeit besitzt das Verhalten der linksventrikulären Globalfunktion bei dilatativer Kardiomyopathie unter ergometrischer Belastung?

3. Korreliert die globale linksventrikuläre Funktion bei dilatativer Kardiomyopathie mit dem sozialen Schicksal der untersuchten Patienten?
4. Korreliert die globale linksventrikuläre Funktion bei dilatativer Kardiomyopathie mit der Lebensqualität des untersuchten Kollektivs?
5. Welchen prognostischen Aussagewert hat die alleinige Fahrradergometrie bei dilatativer Kardiomyopathie?
6. Welche Rolle spielt die echokardiographische Bildqualität bei den oben angeführten Untersuchungsergebnissen?

3 METHODIK

3.1 Patienten und Methoden

In die Untersuchung wurden 133 Patienten (118 Männer und 15 Frauen, Median 51 Jahre) konsekutiv einbezogen, welche mit der Diagnose dilatative Kardiomyopathie in die kardiologische Rehabilitationsklinik Höhenried aufgenommen worden waren. In der Akutklinik war echokardiographisch oder laevokardiographisch eine Dilatation des linken Ventrikels mit Einschränkung der linksventrikulären Funktion festgestellt worden. Patienten mit hypertensiver Herzkrankheit wurden dementsprechend nicht eingeschlossen. Aufgrund der klinischen Befunde zeigte sich bei den Patienten kein Hinweis für eine koronare Herzkrankheit, bei 92 Patienten wurde diese innerhalb der letzten drei Monate invasiv durch eine Koronarangiographie ausgeschlossen. Damit wurden auch Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit nicht in die Studie eingeschlossen.

Bei Aufnahme in die Rehabilitationsklinik wurde ein Ruhe-Elektrokardiogramm mit 12 Ableitungen nach dem Cabrera-Kreis, ein zweidimensionales Echokardiogramm und ein Dopplerechokardiogramm in Ruhe sowie eine Laborscreening- Untersuchung durchgeführt. Bei der Anamnese wurde besonderer Wert auf eine eventuell abgelaufene Myokarditis, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Alkoholkonsum und familiäre Belastung gelegt. In der 2. bis 3. Woche des stationären Aufenthaltes wurde eine kombinierte elektrokardiographische und echokardiographische dynamische Belastungsuntersuchung durchgeführt.

3.2 Untersuchungstechnik

3.2.1 Kombinierte elektrokardiographische und echokardiographische Belastungsuntersuchung

3.2.1.1 Voraussetzungen

Die Untersuchungen wurden nur bei vollständig mobilisierten Patienten durchgeführt. Die Patienten wurden angehalten, 1 Stunde vor Beginn der Belastungsuntersuchung

körperlich anstrengende Tätigkeiten zu unterlassen. Die verordneten herz-kreislaufwirksamen Medikamente wurden auch am Untersuchungstag eingenommen.

3.2.1.2 Positionierung des Patienten ; Untersuchungsliege

Der Patient wurde auf der Untersuchungsliege (977 Ultravario multi, Firma Ergofit) halb liegend in Rückenlage platziert, das Ergometerenteil wurde auf einen optimalen Beinabstand eingestellt, die korrekte Position wurde durch ein kurzes Probetreten überprüft. Ferner wurde die Kopf-/Schulterstütze angepasst. Nach Verschließen der Fußgurte wurde eine Hüftstütze in Höhe des linken Trochanterbereichs fixiert, die Handgriffe wurden individuell eingestellt. Anschließend erfolgte die Anlage der Elektrokardiogramm-Elektroden mittels eines Vaccukar-Systems (V1 bis V6). Die Position V2 wurde zur Optimierung des parasternalen Schallfensters leicht nach kaudal verschoben. Anschließend erfolgte die Patienten-Dateneingabe in den Echokardiographie- und Elektrokardiogramm-Computer (Name, Alter, Größe, Körpergewicht). Danach wurde ein Probe-schrieb eines Elektrokardiogramms durchgeführt. Schließlich wurde die Untersuchungs-liege um circa 20° bis 30° aus der Horizontalen in eine halb liegende Position gekippt, der Kopfteil wurde um zusätzliche 10° gekippt und die Untersuchungs-liege in eine links-seitliche Kippung um 20° bis 30° geschwenkt.

3.2.1.3 Durchführung und Ablauf der Untersuchung

Die echokardiographische Untersuchung in Ruhe wurde entsprechend den Empfehlungen der American Society of Echocardiography [11] in 5 Schnittebenen durchgeführt. Anschließend wurde mit der stufenweisen fahrradergometrischen Belastung von 25 Watt über zwei Minuten begonnen. Alle zwei Minuten wurde die ergometrische Belastung um 25 Watt gesteigert. Während der jeweiligen Belastungsstufe wurden elektrokardiographisch-getriggert echokardiographische Zyklen in den genannten Schnittebenen auf die Festplatte des Computers eingelesen. Simultan wurde das native und signalgemittelte Belastungs-Echokardiogramm am Monitor dargestellt und auf Elektrokardiographie-Papier registriert. Auf jeder Laststufe erfolgte ferner die Registrierung des Blutdrucks nach Riva Rocci.

Mit der Bildakquisition wurde frühestens 30 Sekunden nach Beginn der jeweiligen Laststufe begonnen. Es wurden die Echoschleifen auf allen Wattstufen dokumentiert. Die

Abbruchkriterien wurden in Anlehnung an die Guidelines der ESC-Working Group on Exercise physiology and electrocardiography 1993 festgelegt [22]. Nach Abbruch der Belastung wurden die Poststress-Schnittbilder möglichst innerhalb der ersten Ruheminute dokumentiert. Anschließend wurde der Patient in die liegende Ausgangsposition zurückgefahren und die laufenden EKG- und Blutdruckaufzeichnungen über weitere vier Minuten durchgeführt.

3.2.1.4 Echokardiographiesystem

Als Echokardiographiegeräte wurden die elektronischen Sektorscanner Toshiba SSH 160 A sowie Sonotron CFM 800c Vingmed verwendet. Zur Erfassung der Stressechobildschleifen wurde das Stressecho-System der Firma Kontron sowie das Echopac der Firma Vingmed verwendet. Als Elektrokardiographiegerät wurde ein 12-Kanal-EKG-Schreiber der Firma Schiller (CS 100) mit Signalmittelungstechnik, kontinuierlicher Registrierung von Arrhythmien und automatischer Vermessung der ST-Streckenalterationen verwendet. Die rechnergestützte EKG-Vermessung wurde visuell überprüft. Der Blutdruck wurde automatisch nach Riva Rocci mit der Korotkow-Methode gemessen und dokumentiert. Alle Stressechobilder wurden zusätzlich auf einem Super-VHS-Video-Recorder fortlaufend registriert. Die Echobildschleifen wurden durch Tastendruck des Untersuchers über den Videoausgang in Videoqualität auf die Festplatte des Computers transferiert. Diese Sequenzlänge musste mindestens 500 msec. betragen. Es konnten so maximal 8 Einzelbilder pro Systole in Form einer Cineloop auf MOD-Bildplatten gespeichert werden. Jeweils 4 Bildsequenzen, in der Regel „Ruhe“, „Präpeak“, „Peak“ und „Poststress“ wurden anschließend markiert und in Form eines Quad-Screens dokumentiert.

3.2.1.5 Bildverarbeitung und Auswertung

Die Auswertung erfolgte durch einen erfahrenen Untersucher ohne Kenntnisse der Vorbefunde. Nach Eichung des Computerbildschirmes erfolgte die manuelle Umfahrung der enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Konturen. Die Klassifikation der Beurteilbarkeit erfolgte nach den Kriterien der Bildqualität [38].

3.2.1.6 Scheibchensummationsmethode nach Simpson

Die linksventrikulären Volumina endsystolisches Volumen (ESV) und enddiastolisches Volumen (EDV) wurden nach der modifizierten monoplanen Scheibchensummationsmethode nach Simpson berechnet.

3.2.1.7 Ejektionsfraktion

Die Ejektionsfraktion (%) bezieht sich prozentual auf den Anteil des Blutes, der pro Herzaktion in Bezug auf das gesamte enddiastolische Volumen vom Herzen an den Kreislauf abgegeben wird. Die Ejektionsfraktion berechnet sich nach der Formel: Ejektionsfraktion = enddiastolisches Volumen – endsystolisches Volumen / enddiastolisches Volumen ($EF = EDV - ESV / EDV$). In der vorliegenden Untersuchung erfolgte die monoplane Volumenbestimmung aus dem apikalen 4-Kammer-Blick (4-CH). Mit einem Computerprogramm wurde zunächst die Längsachse bestimmt, dann der Durchmesser für jedes Segment bestimmt, um den Flächenanteil für das jeweilige Segment zu errechnen. Anschließend wurde das Volumen aller Segmente bestimmt, um aus der Summe aller Segmentvolumina das Gesamtvolumen des linken Ventrikels zu berechnen.

3.2.1.8 Kontraktilität nach Krayenbuehl und Ginztou (E_{max})

Tierexperimentell ist als Maß der Kontraktilität (E_{max}) der Quotient aus endsystolischem Ventrikeldruck (LVSP) und endsystolischem Volumen (ESV) ermittelt worden ($E_{max} = LVSP / ESV$). Dieser Quotient hat sich auch in der Praxis als anwendbar für die Einschätzung der linksventrikulären systolischen globalen Funktion erwiesen. Die Normalwerte betragen im Mittel $3,3 \text{ mmHg ml}^{-1}$ (range 1,9 - 5,0) [44].

3.3 Statistische Methoden

3.3.1 Deskription des Datensatzes

Die Deskription des Datensatzes erfolgte durch die Bestimmung der Lage- und Streuparameter bei den intervallskalierten Variablen (Anzahl der gültigen Beobachtungen,

Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum, 1. Quartil - 25% Quantil, 3. Quartil - 75% Quantil). Die kategorialen und nominalen Variablen wurden durch die Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Der Vergleich mehrerer Patientengruppen wurde bei ordinalskalierten Variablen mittels verteilungsfreier Verfahren wie dem Mann-Whitney-Rang-Test beziehungsweise dem Kruskal-Wallis-Test (mehr als 2 Gruppen) durchgeführt. Bei kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test und Fisher-Test angewandt. Ein p-Wert von kleiner 0,05 wurde als signifikant betrachtet.

3.3.2 Kaplan-Meier-Verfahren

Das Kaplan-Meier-Verfahren wurde zur Analyse der Überlebenszeit und zur Analyse der Zeitdauer bis zum Eintreten eines Ereignisses (Krankenhausaufenthalt, kardiale Dekompensation, Tod aus kardialen Gründen, Neuberentung) angewandt. Erfasst wurden Ereignisse, welche nach Durchführung der Stressuntersuchung innerhalb des definierten Follow-up-Zeitraumes auftraten.

3.3.3 Logrank-Test

Um zwei Patientengruppen bezüglich eines Schwellenwertes bei bestimmten Stress-echoparametern in ihren Überlebenszeiten zu vergleichen, wurde der Logrank-Test auf dem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt.

Zur Definition der Gruppen wurde jeweils ein bestimmter Schwellenwert des jeweiligen Parameters herangezogen. Dazu wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1: Alle Patienten, die in dem zu untersuchenden Parameter einen Wert kleiner als beziehungsweise einen Wert gleich dem Grenzwert aufwiesen; Gruppe 2: Alle Patienten, die in dem zu untersuchenden Parameter einen Wert größer als den Grenzwert besaßen.

3.3.4 ROC Kurven

Durch eine ROC (Receiver Operating Characteristic)- Kurve wurde zuvor der Grenzwert der interessierenden Variablen ermittelt. Für jeden möglichen Trennwert für einen bestimmten Parameter kann ein Wertepaar X (Spezifität) und Y (Sensitivität) bezüglich der

Vorhersage des Ereignisses (zum Beispiel Tod, Neuberentung) bestimmt werden. Diese Kurve ist ein Graph der Sensitivität (Anteil der richtig positiven vorhergesagten Ereignisse) auf der Y-Achse gegen die Spezifität (Anteil der richtig negativen vorhergesagten Ereignisse) auf der X-Achse. Anschließend wird genau der Punkt auf der Kurve gesucht, der sowohl der höchsten Sensitivität als auch der höchsten Spezifität entspricht, das heißt der Punkt auf der Kurve, der sich möglichst weit im linken oberen Quadranten befindet. Der diesem Punkt zugeordnete Variablenwert entspricht dann dem optimalen Schwellenwert (Cutpoint) für die Gruppendefinition.

Durch die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven wurde der optimale Schwellenwert (Cutpoint) graphisch erfaßt. Mit den gewonnenen Cutpoints wurden inverse Kaplan-Meier Kurven (Summenhäufigkeitsfunktion der Todesfälle beziehungsweise der sonstigen Ereignisse) berechnet. Die beiden Kurven wurden gegenübergestellt.

3.3.5 Multivariate Analysen/ Cox-Regression

Das Cox-Modell ist die meist angewandte Regressionsmethode zur Analyse von Überlebensdaten. Es wird auch als proportionales Hazard Modell (englisch: proportional hazards model) bezeichnet. Analog zur logistischen Regression wird das Cox-Modell eingesetzt, wenn gleichzeitig der Effekt mehrerer Einflußgrößen auf eine Zielvariable untersucht werden soll. Während sich aber bei der logistischen Regression die Interpretation des Risikos für das Eintreten des Zielereignisses auf das definierte Ende der Nachbeobachtungszeit bezieht, ist ein fester Beobachtungszeitraum beim Cox-Modell nicht unmittelbar gegeben [74]. Mit Hilfe des Cox-Modells wurde der Einfluß von erklärenden Variablen auf eine Überlebenszeit untersucht. Aus den Regressionskoeffizienten wurden adjustierte Hazard Ratios als Maß für die Stärke des Zusammenhanges berechnet [7] [74].

3.3.6 Interraterreliabilität

Die Ergebnisse der Stressechountersuchung sind vom individuellen Untersucher abhängig. Daher wurde für die vorliegende Arbeit die Interraterreliabilität für einige gemessene Stressechoparameter berechnet. Die Interraterreliabilität erlaubt eine Aussage über Qualität und Reliabilität der durchgeführten Messungen [38]. Aus allen Patienten der Studie, welche vom selben Untersucher geschallt worden waren, wurden 30 Patien-

ten stichprobenartig ausgewählt. Die stressechokardiographischen Untersuchungen wurden anhand der Aufzeichnungen von einem erfahrenen Untersucher ohne Kenntnis der näheren klinischen Daten und der Vorergebnisse nachbeurteilt und befundet. Die Qualität der Beurteilbarkeit wurde nach der Endokarddarstellbarkeit eingeteilt mit Rängen von 1 – 4: 1 = sehr gute Endokardsichtbarkeit, 2 = gut sichtbares Endokard, 3 = nur mäßige, aber noch befriedigende Sichtbarkeit, 4 = nur teilweise, damit schlecht sichtbares Endokard. Auswurfraction (EF), enddiastolisches Volumen und endsystolisches Volumen wurden in Rang 1 bis 3 quantitativ bestimmt. In die Berechnung des Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) nach Fleiss gingen nur diejenigen Patienten ein, die sowohl in Ruhe als auch unter Belastung eine Beurteilbarkeit des Stressechokardiogramms mindestens vom Rang „befriedigend“ aufwiesen (24 Patienten). Der Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) nach Fleiss wird wie folgt interpretiert: geringe Reliabilität entspricht einem $ICC < 0,4$, mäßige bis gute Reliabilität umfasst $0,4 \leq ICC \leq 0,75$ und sehr gute Reliabilität entspricht einem $ICC > 0,75$.

3.3.7 Short Form Health Survey 36 bzw. 12 (SF 36 bzw. SF 12) und Lebensqualität.

Der SF 36 bzw. der SF 12 stellt ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Es werden 8 Dimensionen der subjektiven Gesundheit erfasst. Für die Auswertung besteht für beide Versionen ein computerisiertes Auswertungsprogramm. Der ursprünglich für die Anwendung in den Vereinigten Staaten entwickelte SF 36 wurde für den internationalen Gebrauch übersetzt und adaptiert durch das International Quality of Life Assessment (IQUOLA) Project [1] [71]. Die Entwicklung und Bearbeitung der deutschen Form des SF 36 erfolgte durch die Arbeitsgruppe um M. Bullinger [1] [10]. Die 8 Dimensionen setzen sich wie folgt zusammen: „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“, „körperliche Schmerzen“, „allgemeine Gesundheitswahrnehmung und Vitalität“, „soziale Funktionsfähigkeit“, „emotionale Rollenfunktion“, „psychisches Wohlbefinden“, „Veränderung der Gesundheit“ (Anhang Tabelle 36). Eine Zusammenfassung der Dimensionen zu zwei Summenscores - körperliche und psychische Summenskala - ist möglich. In der vorliegenden Arbeit wurde der Short Form Health Survey 12 (SF-12) verwendet und mittels des standardisierten Auswertungsprogramms bearbeitet. Der Zusammenhang zwischen den Echoparametern und einzelnen Dimensionen des SF-12 wurde mit der Rangkorrelation nach Spearman überprüft. Auch hier wurde ein p-Wert von 0.05 als signifikant betrachtet. Es wurde eine

multivariate logistische Regression der zuvor auffälligen Prädiktoren durchgeführt. Einige Variablen, die erschienen und in der univariaten Analyse einen P-Wert kleiner oder gleich 0.1 aufwiesen, wurden trotzdem einbezogen.

3.4 Nachbefragung

3.4.1 Rechtliche Grundlagen nach §35 Abs.1 SBG I

Alle in die Studie einbezogenen Patienten hatten vor der stressechokardiographischen Untersuchung eine Erklärung unterschrieben, welche die Einwilligung beinhaltet, dass unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht in der Klinik Höhenried erhobene Daten für wissenschaftliche Zwecke zur Verfügung stehen und ausgewertet werden dürfen. Gleichzeitig willigten die Patienten in eine Nachbefragung ein.

3.4.2 Erstellung des Fragebogens für die Nachbefragung

Es wurde ein Fragebogen mit insgesamt 29 Fragen zusammengestellt (Anhang). Er ist unterteilt in zwei Fragenkomplexe. Fragen 1 - 16 beinhalten Fragen zur Person, zur körperlichen Symptomatik, zur Morbidität mit eventuellen Krankenhausaufenthalten und zum aktuellen sozialen Status des Patienten. Fragen 17 - 29 umfassen den Short Form Health Survey 12 (SF 12), eine Weiterentwicklung des SF 36 Health Surveys mit Reduktion auf 12 Items [9] [10].

3.4.3 Methodik der Nachbefragung

Die schriftliche Nachbefragung erfolgte ein Jahr und zwei Jahre nach der stressechokardiographischen Untersuchung (Abb. 1). Allen untersuchten Patienten wurde der Fragebogen, ein Anschreiben mit der Bitte um Beantwortung des Fragebogens und ein frankiertes, bereits adressiertes Rückkuvert zugesandt. Die Non-Responder wurden einen Monat nach Abschicken des ersten Fragebogens erneut mit der Bitte um Beantwortung angeschrieben. Bei der Befragung nach zwei Jahren wurde genauso vorgegangen.

105 Patienten wurden nach einem und zwei Jahren, 28 Patienten nur nach zwei Jahren befragt. Das erste Anschreiben an die nach einem und zwei Jahren Befragten erbrachte trotz des Erinnerungsschreibens bei 29 Patienten keinen Rücklauf. Die zweite Befra-

gung nach zwei Jahren beantworteten 56 Patienten nicht. Bei der Patientengruppe, welche lediglich nach zwei Jahren befragt wurde, gab es sechs Non-Responder. Von der Bundespost wurde der Fragebogen 18mal mit dem Vermerk „Adressat unbekannt“ und „verzogen“ zurückgeschickt. 5mal kam der Fragebogen bei der gesamten ersten Befragung mit der Information „verstorben“ retour. Damit lagen nach zwei Jahren zunächst bei 62 Patienten die Daten aus den Fragebögen nicht vor. Zur weiteren Informationsgewinnung wurden bei allen Patienten mit fehlenden Fragebögen telefonisch der Patient selbst, vom Patienten angegebene Angehörige oder der Hausarzt kontaktiert. Mit teilweise neu gewonnenen Adressen wurde nach einer erneuten Fragebogenaktion ein Rücklauf von weiteren 27 Fragebögen erreicht. Bezüglich der noch immer ausstehenden Befragungsdaten wurde in Rücksprache mit dem Datenschutzbeauftragten der Klinik ein Anschreiben an die Kostenträger (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger), an die Hausärzte und, so weit bekannt, an die behandelnden Kliniken entworfen. Durch diese Bemühungen konnten bis auf einen Fall auch bei den verbleibenden Patienten die wesentlichen zentralen Befragungsdaten (Tod / Rente) gewonnen und ausgewertet werden. Dies entspricht einer Rücklaufquote der Kerndaten von 99 %.

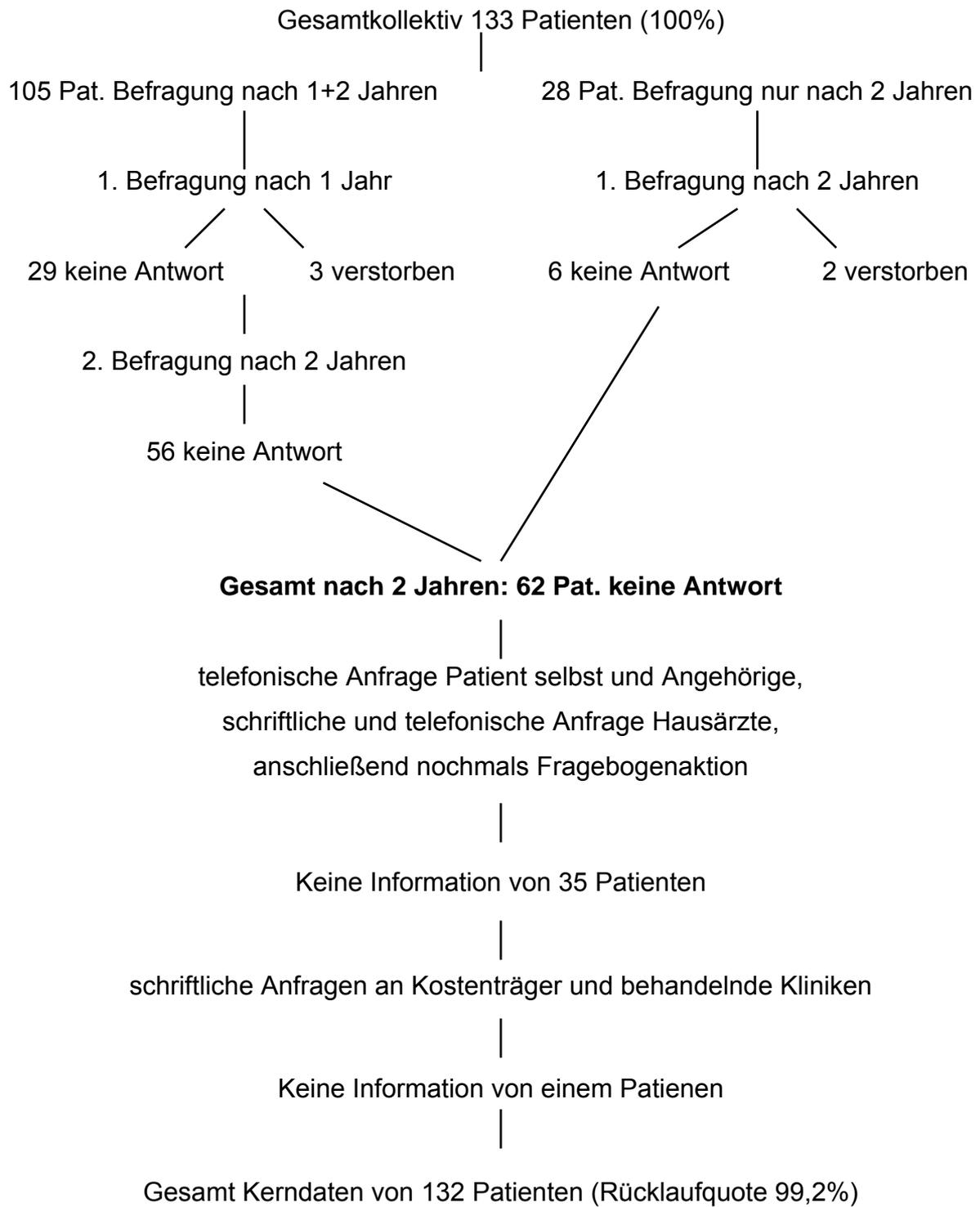


Abb. 1: Flussdiagramm der Nachbefragung

4 ERGEBNISSE

4.1 Patienten

4.1.1 Klinische Daten des Gesamtkollektivs

Die Daten wurden in den Jahren 1995 (Januar) bis 2000 (April) erhoben.

4.1.1.1 Alter und Bodymass-Index

Bei dem Patientenkollektiv handelte es sich um 118 Männer und 15 Frauen. Bezüglich des Alters liegt der Median bei 51,00 Jahren und der Bodymass-Index bei 26,94 kg/m² (Tabelle 1).

Tabelle 1: Alter und BMI

	N	25% Quartil	Median	75% Quartil
Alter (Jahre)	133	45,00	51,00	56,00
BMI (kg/m ²)	133	24,33	26,94	30,34

4.1.1.2 Invasive Diagnostik

Bei 92 Patienten (69,2%) war innerhalb der letzten 3 Monate eine Koronarangiographie und linksventrikuläre Angiographie durchgeführt worden. Bei diesen konnte eine stenosierende koronare Herzkrankheit ausgeschlossen werden.

4.1.1.3 Genese der dilatativen Kardiomyopathie

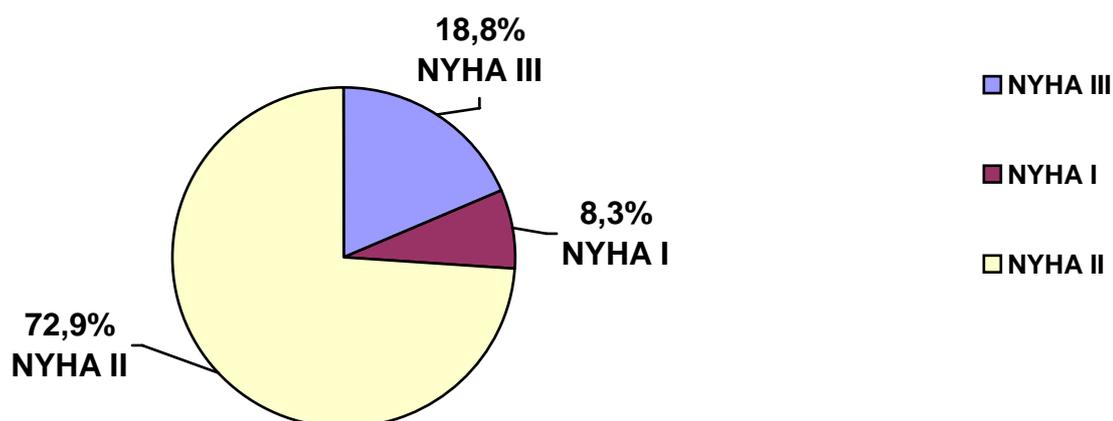
Als Ursache der dilatativen Kardiomyopathie wurde aufgrund der Anamnese, der klinischen, invasiven und nicht-invasiven Diagnostik bei 26 Patienten (19,55%) eine alkoholische Kardiomyopathie, bei 37 Patienten (27,82%) eine abgelaufene Myokarditis vermutet. Myokardbiopsien waren bei keinem Patienten durchgeführt worden. Bei 70 Patienten (52,63%) war die Ätiologie unklar (Tabelle 2).

Tabelle 2: Ursache der dilatativen Kardiomyopathie (N gesamt = 133 Patienten)

	N	%
Z.n. Myokarditis	37	27,82
Alkoholische Kardiomyopathie	26	19,55
Unklare Ätiologie	70	52,63
Summe	133	100,00

4.1.1.4 Herzinsuffizienz

Bei der Mehrzahl der Patienten (97 = 72,9%) lag eine Herzinsuffizienz NYHA II vor, 25 (18,8%) litten unter einer Herzinsuffizienz NYHA III, 11 (8,3%) hatten bei normaler Belastung keine Dyspnoe (NYHA I) (Abb. 2). Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA IV waren nicht in die Studie aufgenommen worden.

**Abb. 2: Herzinsuffizienz-Klassifikation des Gesamtkollektivs**

4.1.1.5 Begleiterkrankungen

Bei 12 Patienten (9,02%) fand sich ein Diabetes mellitus Typ II, bei 57 Patienten (42,86%) lag eine arterielle Hypertonie vom Schweregrad I nach WHO vor. Patienten mit hypertensiver Herzkrankheit wurden in das Kollektiv nicht einbezogen (Tabelle 3)

Tabelle 3: Begleiterkrankungen (N gesamt = 133 Patienten)

	N	%
Diabetes	12	9,0
Hypertonie WHO I	57	42,9

4.1.1.6 Medikamente

Bezüglich der medikamentösen Behandlung zum Zeitpunkt der Untersuchung wird auf Tabelle 4 verwiesen. Mehrfachnennungen waren möglich. Am häufigsten wurden Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer verordnet (88,72%), gefolgt von Diuretika (72,18%) und Digitalis (58,65%). Antikoaguliert waren 44,36% der Patienten, Beta-blocker (ohne Sotalol) wurden nur bei 34,59% verabreicht (Tabelle 4).

Tabelle 4: Medikamente (N gesamt = 133 Patienten - Mehrfachnennungen möglich)

	N	%
Nitrate	8	6,02
Diuretika	96	72,18
Betablocker	46	34,59
Calciumantagonisten	14	10,53
ACE-Hemmer	118	88,72
Sonstige Antihypertensiva	1	0,75
Digitalis	78	58,65
Sotalol	8	6,02
Amiodaron	12	9,02
Acetylsalicylsäure	18	13,53
Antikoagulantien	59	44,36
Lipidsenker	10	7,52

4.1.1.7 Verstorbene Patienten und ihre klinischen Daten

Von den 133 Patienten verstarben im Nachbeobachtungszeitraum zehn Patienten (7,52%): sieben aus kardialen Gründen (5,26%), drei (2,25%) aus nicht primär kardialer Ursache.

Tabelle 5 zeigt im einzelnen aufgelistet die Identifikationsnummer und die Initialen der verstorbenen Patienten, das Geschlecht, das Alter bei der stresschokardiographischen Untersuchung, Todeszeitpunkt (Monat und Jahr), das Intervall von der Untersuchung bis zum Tod des Patienten in Monaten und die Todesursache.

Tabelle 5: Einzeldaten der erfassten Toten (n = 10)

ID-Nr.	Initialen	Geschlecht	Alter in Jahren	Todeszeitpunkt (Monat und Jahr)	Intervall Untersuchung bis zum Tod in Monaten	Todesursache
2	R.M.	Männlich	35	04/1997	26	Kardial (elektromechanische Entkopplung)
3	S.W.	Männlich	62	12/1995	10	Kardial (Vorwärtsversagen)
10	H.G.	Männlich	44	10/1997	30	Kardial (Vorwärtsversagen)
11	B.P.	Männlich	54	06/1997	26	Kardial (Rhythmusstörung/nicht näher definiert)
28	K.J.	Männlich	45	04/1996	6	Kardial (Rhythmusstörung/nicht näher definiert)
53	N.R.	Männlich	59	03/1999	29	Kardial (nicht näher definiert)
96	H.K.	Männlich	51	02/1999	19	Kardial (nicht näher definiert)
8	S.J.	Männlich	58	01/1997	23	Nicht-kardial (Sepsis)
20	K.J.	Männlich	68	12/1997	28	Nicht-kardial (In Folge Nierentransplantation)
32	S.W.	Männlich	63	01/1998	25	Nicht-kardial (Unfallfolgen)

4.1.2 Sozialmedizinischer Status des Gesamtkollektivs

4.1.2.1 Beruflicher Status

Von den 133 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 18 berentet und 115 nicht berentet. Von den nicht Berenteten waren 22 arbeitsfähig, 88 arbeitsunfähig (krank geschrieben); von 5 Patienten waren die Angaben zur Arbeitsfähigkeit und Arbeitsunfähigkeit nicht verwertbar (Tabelle 6).

Tabelle 6: Erwerbsstatus zum Zeitpunkt der Untersuchung (N gesamt = 133 Patienten - Mehrfachnennungen möglich)

	N	%
Rentner	18	12,03
Nicht Berentete	115	87,97
Arbeitsfähige	22	16,54
Arbeitsunfähige	88	66,17

4.1.2.2 Schwere der körperlichen Belastung im Beruf

Die körperliche Belastung der 115 nicht Berenteten am Arbeitsplatz war bei 18 gering, bei 27 mittel und bei 70 hoch. Bei drei Personen lagen keine Angaben vor (Tabelle 7).

Tabelle 7: Arbeitsbelastung der nicht Berenteten (N gesamt = 115 Patienten)

	N	%
Leicht	18	15,65
Mittel	27	23,48
Schwer	70	60,87
Summe	115	100,00

4.1.2.3 Soziale Schichtzugehörigkeit

Hier wurden berentete und nicht berentete Patienten erfasst. Bei den Rentnern wurde die Einstufung in Bezug auf Ihre frühere Berufstätigkeit vorgenommen. Definierte Daten

lagen bei insgesamt 130 Patienten vor, bei drei Patienten war die Schichtzugehörigkeit nicht bekannt. Die Schwere der körperlichen Arbeitsbelastung korreliert mit der Schichtzugehörigkeit der Patienten: 124 „bluecollar“, 6 „whitecollar“ (Tabelle 8).

Tabelle 8: Schichtzugehörigkeit (N = 130 Patienten)

	N	%
Bluecollar	124	95,38
Whitecollar	6	4,62
Summe	130	100,00

4.1.3 Technische Untersuchungen

4.1.3.1 Ruhe-EKG

Bei allen Patienten wurde ein Ruhe-Elektrokardiogramm geschrieben. 84 (63,16%) waren normal, 49 (36,84%) pathologisch. Es zeigten sich (Mehrfachnennungen) bei 19,55% eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, bei 18,05% Hinweise für Linkshypertrophie, bei 15,04% ein Linksschenkelblock. Pathologische Q-Zacken und Rechtsschenkelblock waren mit 3,76% beziehungsweise 1,50% selten (Tabelle 9).

Tabelle 9: 49 Ruhe-EKG`s mit pathologischem Befund (N = 133 EKG`s - Mehrfachnennungen)

	N	%
Pathologische Q-Zacke	5	3,76
Linksventrikuläre Hypertrophie	24	18,05
Vorhofflimmern	26	19,55
Rechtsschenkelblock	2	1,50
Linksschenkelblock	20	15,04

4.1.3.2 Abbruchgründe für die Stressechokardiographie

In der stressechokardiographischen Untersuchung erreichten lediglich elf Patienten (8,27%) die submaximale Ausbelastungsherzfrequenz. Bei 122 Patienten (91,73%)

musste die Untersuchung vor dem Erreichen der maximalen Ausbelastungsfrequenz abgebrochen werden. Der häufigste kardiale Abbruchgrund war Dyspnoe (42,11%), gefolgt von Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Angina pectoris und Blutdruckabfall. Bei 72 Patienten (54,14%) musste wegen Beinermüdung und Skelettbeschwerden abgebrochen werden (Tabelle 10).

Tabelle 10: Abbruchgründe Stressecho (N = 133 Patienten - Mehrfachnennungen)

	N	%
Angina pectoris	4	3,01
Dyspnoe	56	42,11
Erschöpfung	6	4,51
Rhythmusstörungen	5	3,76
Blutdruckabfall	2	1,50
Nicht-kardiale Gründe	72	54,14

4.1.3.3 Fahrradergometrische Daten des Gesamtkollektivs

Für die mittlere Belastungsdauer betrug der Median acht Minuten, die mittlere maximale Leistung 100 Watt. Sowohl bei der Belastungsdauer als auch bei der maximalen Wattleistung ist die hohe Streubreite auffallend; so konnte ein Patient lediglich eine Minute lang mit 25 Watt belastet werden, von einem weiteren wurden 200 Watt erreicht bei einer maximalen Belastungsdauer von 15 Minuten. Auch die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in Ruhe und unter Belastung zeigten eine starke Streuung. Hier ist der Median systolisch in Ruhe 120 mmHg, diastolisch in Ruhe 76 mmHg und unter Belastung systolisch 167 mmHg und diastolisch 83 mmHg. Der Median des Anstiegs des systolischen Blutdruckes unter Belastung betrug 48 mmHg. Der Median der Herzfrequenz in Ruhe lag bei 79 Schlägen pro Minute und unter Belastung bei 126 Schlägen pro Minute. Entsprechend den Grundgrößen streuten auch die aus diesen Parametern errechneten Werte des Doppelproduktes relativ stark (Tabelle 11).

Tabelle 11: Fahrradergometrische Daten des Gesamtkollektivs (N = 126 Patienten)

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	Max.	25% Quartil	Median	75% Quartil
Belastungs-dauer (min)	126	8,13	2,56	1,00	15,00	6,00	8,00	10,00
Maximale Leis-tung (Watt)	126	99,24	33,26	25,00	200,00	75,00	100,00	125,00
Systolischer RR in Ruhe (mmHg)	126	122,02	19,92	78,00	211,00	109,00	120,00	135,00
Diastolischer RR in Ruhe (mmHg)	126	78,28	12,85	52,00	124,00	69,00	76,00	85,00
Syst. RR bei max. Belastung (mmHg)	126	170,56	33,96	99,00	282,00	148,00	167,00	194,00
Diast. RR bei max. Belastung (mmHg)	126	82,25	13,00	51,00	122,00	73,00	83,00	91,00
Frequenz in Ruhe (min ⁻¹)	126	80,34	15,34	43,00	134,00	72,00	79,00	88,00
Frequenz bei max. Belastung (min ⁻¹)	126	128,98	24,86	70,00	208,00	113,50	126,50	146,00
Doppelprodukt in Ruhe (mmHg min ⁻¹)	126	9.799,64	2.462,51	5.250,00	18.568,00	7.954,00	9.300,00	11.440,00
Doppelprodukt bei max. Belas-tung (mmHg min ⁻¹)	126	22.136,45	6.608,52	10.780,00	45.684,00	16.899,00	20.754,00	26.880,00
Anstieg Dop-pelprodukt bei Belastung (mmHg min ⁻¹)	126	12370,39	6199,40	-4198,00	31.176,00	7.820,00	12.042,00	16.259,00
Anstieg syst. RR unter Belas-tung (mmHg)	126	48,54	25,17	-2,00	126,00	28,00	48,00	64,00

4.1.3.4 Echokardiographische Parameter des Gesamtkollektivs in Ruhe und unter Belastung

Die Durchmesser der Wände des linken Ventrikels sind mit einem Median für das Septum von 10,50 mm und für die Hinterwand von 10,00 mm im Normbereich. Entsprechend der Erkrankung sind in Ruhe die endsystolischen Volumina und die enddiastoli-

schen Volumina des linken Ventrikels vergrößert. Unter Belastung bleibt das endsystolische Volumen in etwa gleich, das enddiastolische Volumen fällt im Median (allerdings nicht signifikant) unter Belastung leicht ab. Die minimalen und maximalen Volumina des linken Ventrikels zeigen sowohl in Ruhe als auch unter Belastung eine große Streubreite; dementsprechend verhalten sich die Auswurfraction in Ruhe, die Auswurfraction bei maximaler Belastung und der Anstieg der Auswurfraction unter Belastung. Die Auswurfraction in Ruhe beträgt im Median 39% , bei Belastung ebenfalls 39%, damit ist im Mittel kein Anstieg der linksventrikulären Auswurfraction zu verzeichnen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Echokardiographisch Parameter des Gesamtkollektivs in Ruhe und unter Belastung (N = 112 Patienten)

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	Max.	25% Quartil	Median	75% Quartil
Dicke interventrikuläres Septum (mm)	112	10,66	1,96	7,00	20,00	9,35	10,50	11,30
Dicke der Hinterwand (mm)	112	10,22	1,85	6,90	18,00	9,00	10,00	11,00
Auswurfraction in Ruhe (%)	112	40	13	11	70	29	39	48
Auswurfraction bei max. Belastung (%)	112	40	15	12	72	29	39	52
Anstieg der Auswurfraction unter Belastung (%)	112	0	12	-37	20	-6	2	9
Enddiastolisches Volumen in Ruhe (ml)	112	172,27	77,30	44,00	419,00	122,00	157,00	215,00
Enddiastolisches Volumen bei maximaler Belastung (ml)	112	163,57	70,13	47,00	399,00	113,00	152,00	210,00
Endsystolisches Volumen in Ruhe (ml)	112	108,83	62,68	20,00	338,00	60,00	95,00	137,00
Endsystolisches Volumen bei maximaler Belastung (ml)	112	103,38	58,26	13,00	285,00	55,00	96,00	136,00

4.1.3.5 Kontraktilitätsmaß (Emax) nach Krayenbuehl und Ginzton in Ruhe und unter Belastung (Gesamtkollektiv)

Das Kontraktilitätsmaß nach Krayenbuehl und Ginzton (Emax) zeigt sowohl in Ruhe, unter Belastung als auch in Bezug auf den Anstieg eine starke Streuung. Der Median von Emax in Ruhe liegt mit $1,25 \text{ mmHg ml}^{-1}$ deutlich unter den Normalwerten (Mittel $3,3 \text{ mmHg/ml}^{-1}$ / range: $1,9 - 5,0$), auch die Belastungswerte und der Anstieg Emax erreichen die Normwerte nicht (Tabelle 13).

Tabelle 13: Kontraktilitätsmaß nach Krayenbuehl und Ginzton in Ruhe und unter Belastung

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	Max.	25% Quartil	Median	75% Quartil
Emax in Ruhe (mmHg ml^{-1})	103	1,63	1,15	0,36	5,75	0,82	1,25	2,03
Emax bei max. Bel. (mmHg ml^{-1})	103	2,50	2,13	0,56	15,77	1,19	1,77	3,04
Anstieg Emax (mmHg ml^{-1})	103	0,85	1,41	-0,77	10,77	0,19	0,55	0,91

4.1.3.6 Stressechoparameter der verstorbenen Patienten (N = 10) im Vergleich zum Gesamtkollektiv

Tabelle 14 zeigt Stressechoparameter der verstorbenen Patienten (N = 10).

Im Vergleich zum Gesamtkollektiv (Tabelle 11, Tabelle 12 und Tabelle 13) bezogen auf den Median konnten die aus kardialen Gründen Verstorbenen in vier Fällen länger, in einem Fall gleich lang und nur in zwei Fällen kürzer belastet werden. Unter den aus nicht-kardialen Gründen Verstorbenen lag kein Patient unter der mittleren Belastungsdauer. Ähnlich zeigte sich die Situation bei der maximalen Belastbarkeit in Watt. Vier der an der Herzerkrankung verstorbenen Patienten erreichten die gleiche maximale Belastung in Watt wie das Gesamtkollektiv, einer lag darüber und nur zwei darunter. Von den aus anderen Gründen Verstorbenen waren alle ebenso gut belastbar wie die übrigen Patienten. Der Anstieg des systolischen Blutdruckes war bis auf einen Patienten bei allen aus kardialen Gründen Verstorbenen niedriger, bei den aus nicht-kardialen

Gründen Verstorbenen bei zwei Patienten höher, bei einem niedriger. Bezüglich des Doppelproduktes lagen von den aus kardialen Ursachen Verstorbenen in Ruhe zwei, unter maximaler Belastung vier und bezüglich des Anstieges des Doppelproduktes fünf Patienten unter den Werten des Gesamtkollektivs, der Rest darüber. Bereits das Gesamtkollektiv zeigte bezüglich der Auswurffraktion erwartungsgemäß deutlich schlechtere Werte als das Normalkollektiv. Von den aus kardialen Gründen Verstorbenen lag die Auswurffraktion in Ruhe bei fünf Patienten nochmals unter dem Median unseres Gesamtkollektivs, die Auswurffraktion unter Belastung war sogar bei sechs Patienten niedriger als beim Gesamtkollektiv. Bei zwei der später aus kardialen Gründen verstorbenen Patienten war die Auswurffraktion sogar abgefallen. Das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels war sowohl in Ruhe als auch unter Belastung bei vier der kardial Verstorbenen größer, das gleiche Bild zeigte sich für das endsystolische Volumen in Ruhe und unter Belastung. Die Werte für Emax in Ruhe, unter Belastung und der Wert für den Anstieg von Emax lag beim Kollektiv der kardial verstorbenen bei vier Patienten unter den Werten des Gesamtkollektivs und war damit deutlich schlechter. Bei einem aus nicht-kardialen Gründen Verstorbenen lagen echokardiographische Parameter nicht vor. Von den anderen beiden Patienten hatte ein Patient deutlich günstigere Echoparameter und einer deutlich schlechtere Echoparameter als das Gesamtkollektiv. Bei näherer Betrachtung der Todesursachen war der Patient mit den ungünstigeren Daten zwar primär an den Ursachen einer Sepsis verstorben, im Rahmen der Sepsis zeigte sich aber auch ein Multiorganversagen mit Vorwärtsversagen des Herzens. Von den kardial Verstorbenen hatten drei echokardiographisch günstigere Parameter. Diese waren an den Folgen einer malignen Herzrhythmusstörung verstorben.

Zusammenfassend zeigt sich bei den später kardial Verstorbenen in der Tendenz ein geringerer Blutdruck-Anstieg beziehungsweise Anstieg des Doppelproduktes, eine stärkere Zunahme der linksventrikulären Volumina, eine Abnahme der Auswurffraktion und von Emax in Ruhe und unter Belastung.

4.2 Stressechokardiographie und Prognose

4.2.1 Stressechokardiographische Parameter und Mortalität

4.2.1.1 Sensitivität und Spezifität stressechokardiographischer Parameter für das Ereignis Tod geordnet nach den Summen aus Sensitivität und Spezifität

Wie in Tabelle 15 dokumentiert, wurde für das Ereignis Tod die höchste Sensitivität für Emax bei Belastung ermittelt, gefolgt vom endsystolischen Volumen in Ruhe, dem enddiastolischen Volumen in Ruhe, dem Alter, Emax in Ruhe und dem Anstieg der Auswurfraction unter Belastung. Grundsätzlich war die Spezifität bei den genannten Parametern relativ gering (zwischen 0,40 und 0,67). Die niedrigste Sensitivität ergab sich für den Anstieg des Doppelproduktes unter Belastung und die Auswurfraction bei maximaler Belastung bei hoher Spezifität. Eine ausgewogene Sensitivität und Spezifität ergab sich für das endsystolische Volumen (0,89/ 0,56) und das enddiastolische Volumen in Ruhe (0,84/ 0,67), Emax in Ruhe (0,80/ 0,56), den Anstieg der Auswurfraction unter Belastung (0,75/ 0,57) und auch noch für das enddiastolische Volumen bei maximaler Belastung (0,67/ 0,67) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Sensitivität und Spezifität für das Ereignis Tod

Variable	Wert	Sensitivität	Spezifität	Summe
Doppelprodukt bei max. Belastung (mmHg min ⁻¹)	25740,00	0,73	0,40	1,13
Doppelprodukt in Ruhe (mmHg min ⁻¹)	10650,00	0,64	0,50	1,14
Anstieg des Doppelprodukts unter Belastung (mmHg ml ⁻¹)	18336,00	0,17	1,00	1,17
Auswurfraction bei max. Belastung (%)	57	0,18	1,00	1,18
Belastungsdauer (min)	7,00	0,42	0,80	1,22
Anstieg Emax (mmHg ml ⁻¹)	0,32	0,67	0,55	1,22
Maximal erreichte Belastungsstufe (Watt)	125,00	0,34	0,90	1,24
Auswurfraction in Ruhe (%)	40	0,52	0,78	1,30
Anstieg der Auswurfraction unter Belastung (%)	-2	0,42	0,89	1,31
Endsyst. Volumen bei max. Belastung (ml)	64,00	0,32	1,00	1,32
Anstieg Auswurfraction unter Belastung ≥0 (%)	4	0,75	0,57	1,32
Alter (Jahre)	57,00	0,83	0,50	1,33
Anstieg syst. RR unter Belastung (mmHg)	55,00	0,43	0,90	1,33
Enddiast. Volumen bei maximaler Belastung (ml)	177,00	0,67	0,67	1,34
Emax bei Belastung (mmHg ml ⁻¹)	0,92	0,89	0,44	1,34
Emax in Ruhe (mmHg ml ⁻¹)	0,72	0,80	0,55	1,36
Endsyst. Volumen in Ruhe (ml)	179,00	0,89	0,55	1,45
Enddiast. Volumen in Ruhe (ml)	225,00	0,84	0,67	1,51

4.2.1.2 Mortalität und Überlebenskurven nach Kaplan-Meier in Bezug auf einzelne Stressechoparameter

Wie im Abschnitt „Statistik“ beschrieben, wurde das Kaplan-Meier-Verfahren zur Analyse der Zeitdauer bis zum Eintreten eines Ereignisses (kardiales Ereignis wie Tod aus kardialer Ursache, kardiale Dekompensation, Krankenhausaufenthalt aus kardialen Gründen und Neuberentung) angewandt. Durch die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven wurde der optimale Schwellenwert (Cutpoint) graphisch dargestellt. Mit den gewonnenen Cutpoints wurden inverse Kaplan-Meier Kurven (Summenhäufigkeitsfunktion der Todesfälle beziehungsweise der sonstigen Ereignisse) mittels logistischer Regression berechnet und dargestellt. Zusätzlich wurde nach dem proportionalen Hazard Modell (Cox-Modell) gerechnet. Die folgenden fünf Abbildungen zeigen die statistisch signifikanten Parameter in Hinblick auf die Mortalität. Eine besonders hohe Prädiktionskraft bezüglich der Mortalität haben die Parameter endsystolisches ($p = 0,0002$)

(Abb.3) und enddiastolisches ($p = 0,0002$) (Abb. 4) Volumen in Ruhe gefolgt von Emax unter Belastung ($p = 0,025$) (Abb. 5). Statistisch aussagekräftig sind auch noch die Parameter Emax in Ruhe ($p = 0,0148$) (Abb. 6) und enddiastolisches Volumen unter maximaler Belastung ($p = 0,0495$) (Abb. 7). Damit korrelieren echokardiographische Ruheparameter mit der Mortalität am besten. Die Auswurfraction in Ruhe ist bezüglich der Mortalität prädiktiv statistisch nicht signifikant.

Endsystolisches Volumen in Ruhe

Patienten mit einem endsystolischen Volumen in Ruhe $\geq 179\text{ml}$ zeigen eine deutlich höhere Mortalität als Patienten mit einem in Ruhe geringeren endsystolischen Ventrikelvolumen. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p = 0,0002$) (Abb. 3).

Enddiastolisches Volumen in Ruhe

Patienten mit einem enddiastolischen Volumen in Ruhe $\geq 225\text{ml}$ zeigen eine deutlich höhere kardiale Mortalität als Patienten mit einem in Ruhe geringeren enddiastolischen Ventrikelvolumen. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p = 0,0002$) (Abb. 4).

Emax unter Belastung

Patienten mit Emax von $\geq 0,92 \text{ mmHg ml}^{-1}$ zeigen eine geringere Mortalität als Patienten mit Emax $< 0,92 \text{ mmHg ml}^{-1}$. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,025$) (Abb. 5).

Emax in Ruhe

Patienten mit Emax in Ruhe von $\geq 0,72 \text{ mmHg ml}^{-1}$ zeigen eine geringere Mortalität als Patienten mit Emax in Ruhe von $< 0,72 \text{ mmHg ml}^{-1}$. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0148$) (Abb. 6).

Enddiastolisches Volumen unter maximaler Belastung

Patienten mit einem enddiastolischen Volumen unter maximaler Belastung $\geq 177\text{ml}$ zeigen eine höhere Mortalität als Patienten mit einem unter maximaler Belastung kleinerem enddiastolischen Ventrikelvolumen. Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,0495$) (Abb.7).

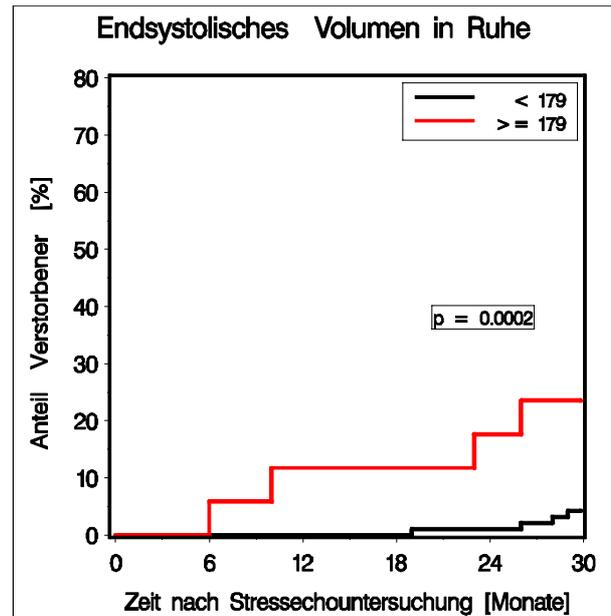
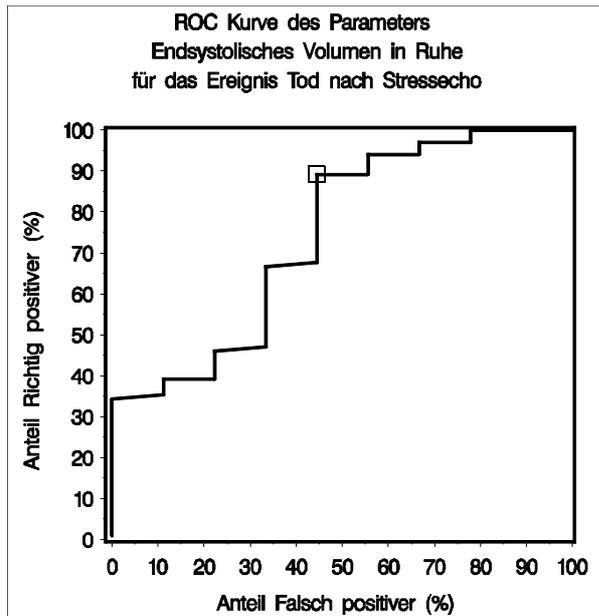


Abb. 3: Links: ROC-Kurve des Parameters endsystolisches Volumen in Ruhe für das Ereignis Tod nach Stressecho.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der Todesfälle für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (179ml).

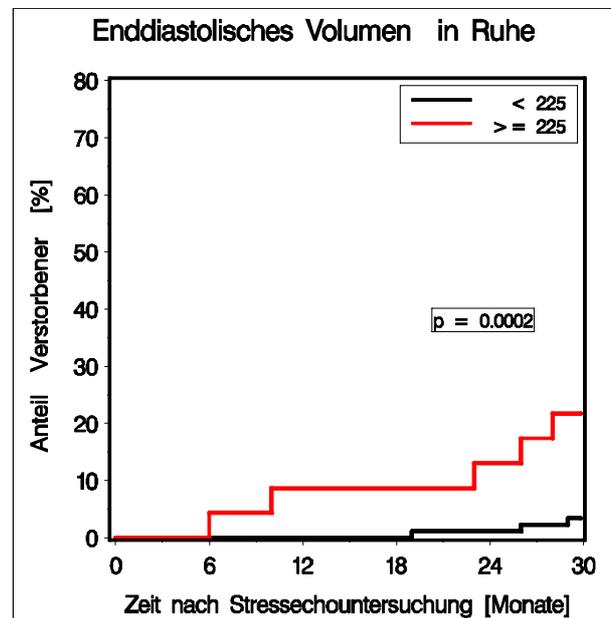
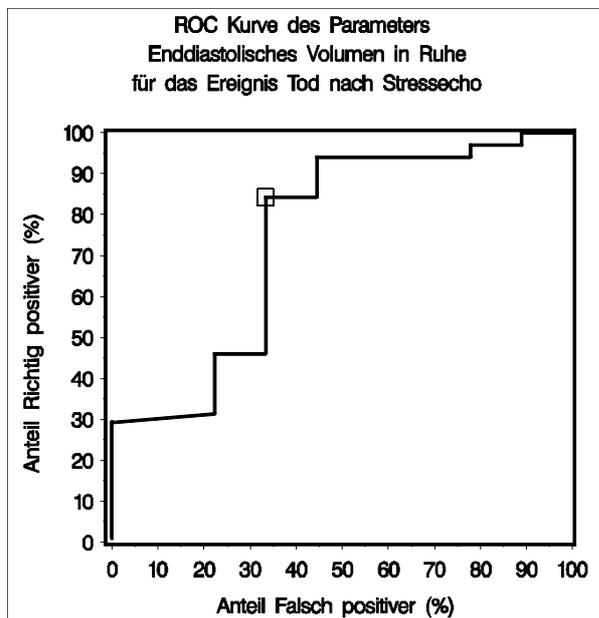


Abb. 4: Links: ROC-Kurve des Parameters enddiastolisches Volumen in Ruhe für das Ereignis Tod nach Stressecho.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der Todesfälle für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (225ml).

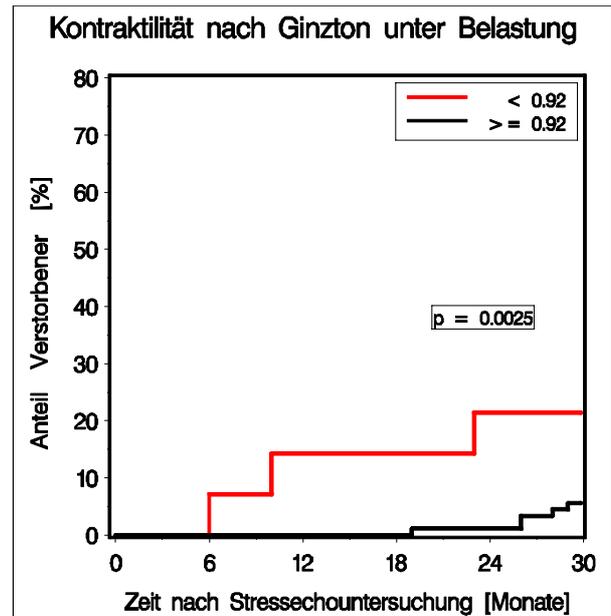
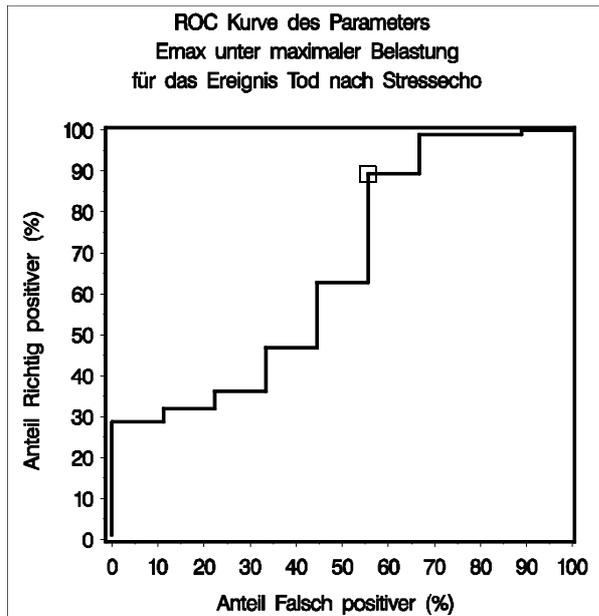


Abb. 5: Links: ROC-Kurve des Parameters Emax unter maximaler Belastung für das Ereignis Tod nach Stressecho.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der Todesfälle für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert ($0,92 \text{ mmHg ml}^{-1}$).

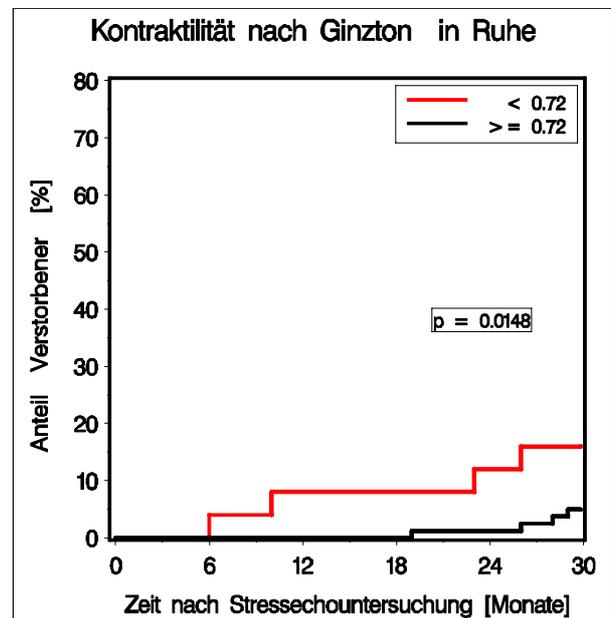
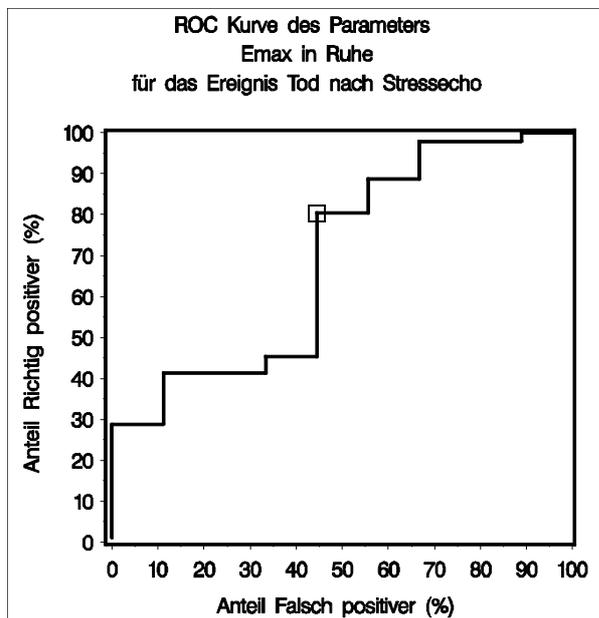


Abb. 6: Links: ROC-Kurve des Parameters Emax in Ruhe für das Ereignis Tod nach Stressecho.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der Todesfälle für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert ($0,72 \text{ mmHg ml}^{-1}$).

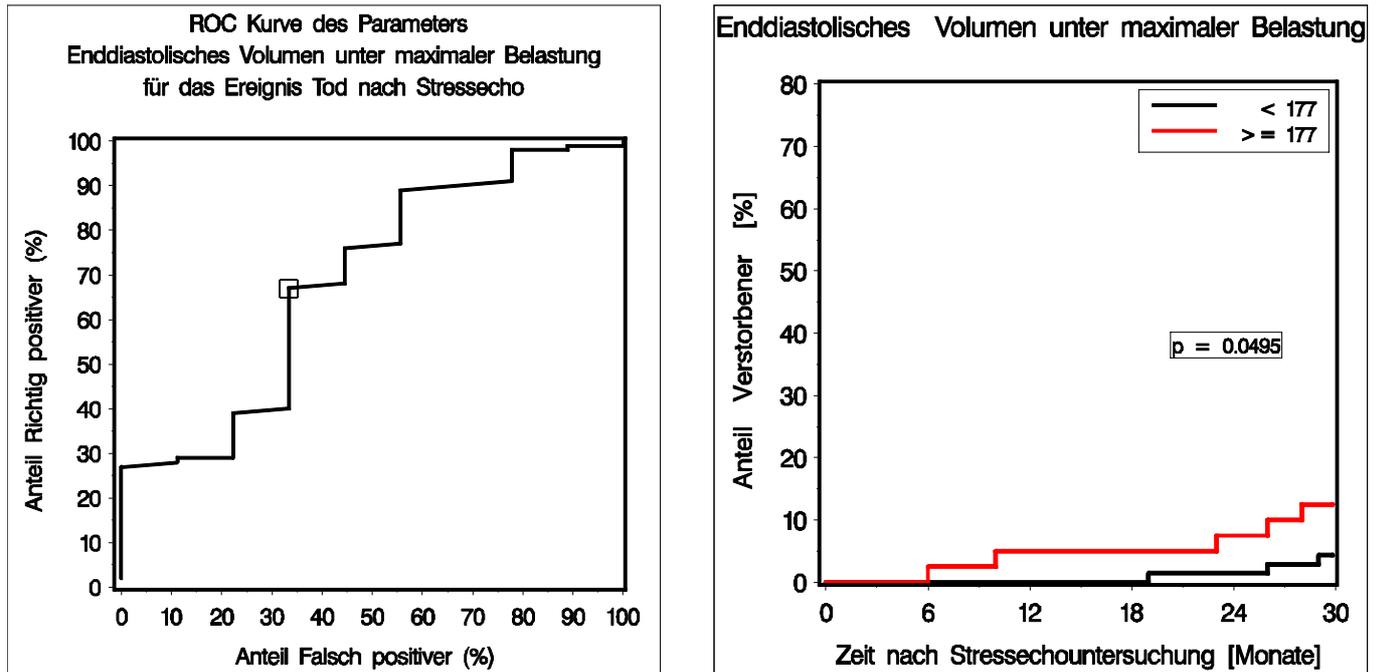


Abb. 7: Links: ROC- Kurve des Parameters enddiastolisches Volumen unter maximaler Belastung für das Ereignis Tod nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der Todesfälle für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (177ml).

4.2.1.3 Univariate und multivariate Prädiktoren der Mortalität von Kardiomyopathiepatienten nach Durchführung eines Stressechos (Cox-Regression)

Tabelle 16 zeigt, dass vor allem die Volumina in Ruhe mit der Mortalität korrelieren ($p = 0,0019$ und $p = 0,0023$), allerdings auch E_{max} unter Belastung ($p = 0,0079$).

Führt man in der multivariaten Datenanalyse nach dem Backwardverfahren die schrittweise Eliminierung der Variablen durch, bleibt für das enddiastolische Volumen in Ruhe der höchste prädiktive Wert übrig ($p = 0,002$) (Tabelle 17).

Tabelle 16: Univariate Prädiktoren der Mortalität (Cox-Regression)

Univariate Prädiktoren der Mortalität	Hazard ratio (Cox-Regression)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Endsyst. Volumen in Ruhe (ml) >= 179 vs. < 179	8,05	2,16 – 30,02	0,0019
Enddiast. Volumen in Ruhe (ml) >= 225 vs. < 225	8,63	2,16 – 34,52	0,0023
Emax bei maximaler Belastung (mmHg ml ⁻¹) >= 0,92 vs. < 0,92	0,17	0,05 – 0,63	0,0079
Emax in Ruhe (mmHg ml ⁻¹) >= 0,72 vs. < 0,72	0,23	0,06 – 0,84	0,0262
Enddiast. Volumen bei maximaler Belastung (ml) >= 177 vs. < 177	3,65	0,91 – 14,60	0,0670

Tabelle 17: Multivariate Prädiktoren der Mortalität (Cox-Regression)

Multivariate Prädiktoren der Mortalität	Hazard ratio (Cox-Regression)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Enddiast. Volumen in Ruhe (ml) >= 225 vs. < 225	8,92	2,23 – 35,70	0,0020

4.2.2 Stressechokardiographische Parameter und kardiale Dekompensation

4.2.2.1 Sensitivität und Spezifität stressechokardiographischer Parameter für Patienten mit späterer kardialer Dekompensation

Alter, Anstieg der Auswurffraktion unter Belastung, Parameter Emax bei maximaler Belastung und maximal erreichte Belastungsstufe zeigten zwar hohe Werte für die Sensitivität, lagen aber für die Spezifität deutlich zu niedrig. Andererseits fanden sich sehr hohe Werte für die Spezifität für das endsystolische Volumen bei maximaler Belastung, dem enddiastolischen Volumen in Ruhe und dem enddiastolischen Volumen bei maximaler Belastung. Relativ hohe Werte sowohl für Sensitivität als auch für Spezifität zeig-

ten sich für die Auswurffraktion bei maximaler Belastung (0,73/ 0,71), für das Doppelprodukt in Ruhe (0,66/ 0,62), den Anstieg des systolischen Blutdrucks unter Belastung (0,58 und 0,62) und Emax in Ruhe (0,55/ 0,86) (Tabelle 18).

Tabelle 18: Sensitivität und Spezifität von stressechokardiographischen Parametern für den Endpunkt kardiale Dekompensation

Variable	Wert	Sensitivität	Spezifität	Summe
Belastungsdauer (min)	7,00	0,44	0,69	1,13
Anstieg Doppelprodukt unter Belastung (mmHg ml ⁻¹)	13.593,00	0,45	0,69	1,14
Maximal erreichte Belastungsstufe (Watt)	75,00	0,90	0,25	1,15
Anstieg der Auswurffraktion unter Belastung ≥ 0 (%)	7	0,60	0,57	1,17
Alter (Jahre)	36,00	0,94	0,25	1,19
Anstieg der Auswurffraktion unter Belastung (%)	-16	0,92	0,28	1,21
Anstieg des syst. Blutdrucks unter Belastung (mmHg)	46,00	0,59	0,62	1,21
Doppelprodukt bei max. Belastung (mmHg min ⁻¹)	22.046,00	0,48	0,75	1,23
Anstieg Emax (mmHg ml ⁻¹)	0,79	0,39	0,86	1,24
Enddiast. Volumen bei max. Belastung (ml)	132,00	0,44	0,86	1,29
Doppelprodukt in Ruhe (mmHg min ⁻¹)	8636,00	0,67	0,62	1,29
Auswurffraktion in Ruhe (%)	40	0,56	0,78	1,34
Enddiast. Volumen in Ruhe (ml)	130,00	0,42	0,93	1,35
Endsystol. Volumen in Ruhe (ml)	83,00	0,50	0,86	1,36
Endsyst. Volumen bei max. Belastung (ml)	64,00	0,37	1,00	1,37
Emax in Ruhe (mmHg ml ⁻¹)	1,27	0,55	0,86	1,41
Emax bei Belastung (mmHg ml ⁻¹)	2,60	0,42	1,00	1,42
Auswurffraktion unter max.Belast.(%)	33	0,73	0,71	1,44

4.2.2.2 Stressechoparameter und spätere kardiale Dekompensation

Mit den optimalen Schwellenwerten wurden inverse Kaplan-Meier Kurven für die kardiale Dekompensation berechnet. Eine hohe Korrelation zeigten die Stressechoparameter Emax unter maximaler Belastung ($p = 0,0011$) (Abb. 8), Auswurfraction unter maximaler Belastung ($p = 0,0022$) (Abb. 9) und Emax in Ruhe ($p = 0,0037$) (Abb. 10).

Emax unter maximaler Belastung

Patienten mit einem Wert für Emax unter maximaler Belastung $< 2,6 \text{ mmHg ml}^{-1}$ zeigen häufiger kardiale Dekompensation als Patienten mit einem unter maximaler Belastung größeren Wert. Der Unterschied ist statistisch sigifikant ($p = 0,0011$) (Abb.8).

Auswurfraction unter maximaler Belastung

Patienten mit einer Auswurfraction $\geq 33\%$ dekomensieren weniger häufig als Patienten deren EF unter 33% liegt. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0022$) (Abb.9).

Emax in Ruhe

Patienten mit Emax in Ruhe von $< 1,27 \text{ mmHg ml}^{-1}$ erleiden häufiger eine kardiale Dekompensation als Patienten mit Emax $\geq 1,27 \text{ mmHg ml}^{-1}$. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0037$) (Abb.10).

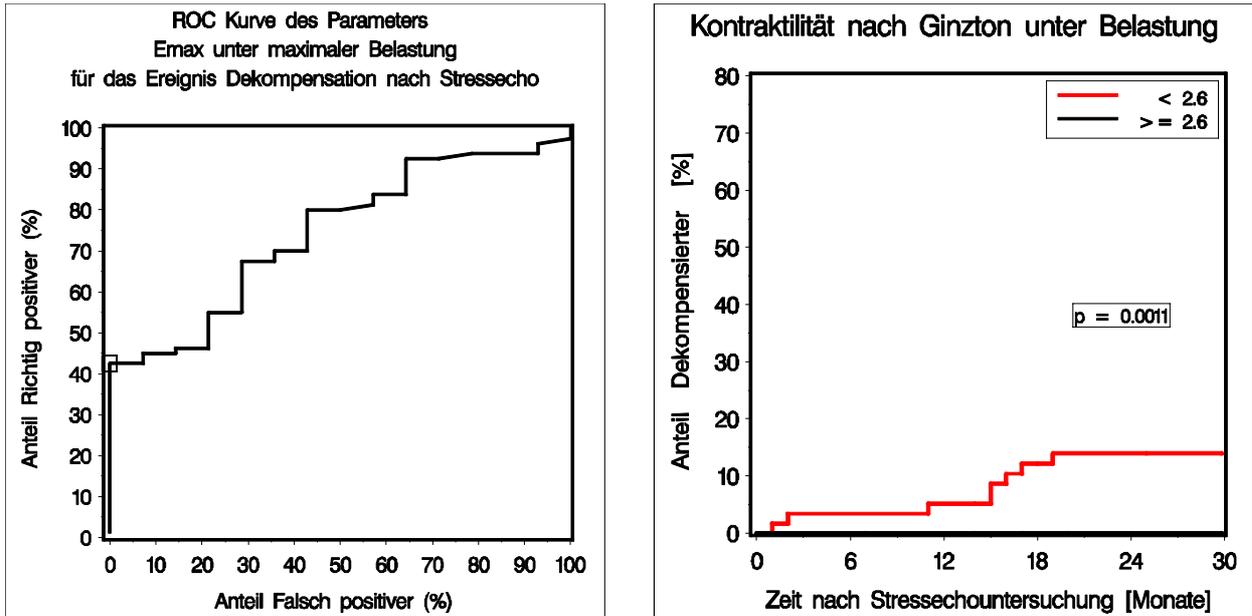


Abb. 8: Links: ROC-Kurve des Parameters Emax unter maximale Belastung für das Ereignis kardiale Dekompensation im Zeitraum nach der stressechokardiographischen Untersuchung.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der Fälle mit kardialer Dekompensation für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert ($2,6 \text{ mmHg ml}^{-1}$).

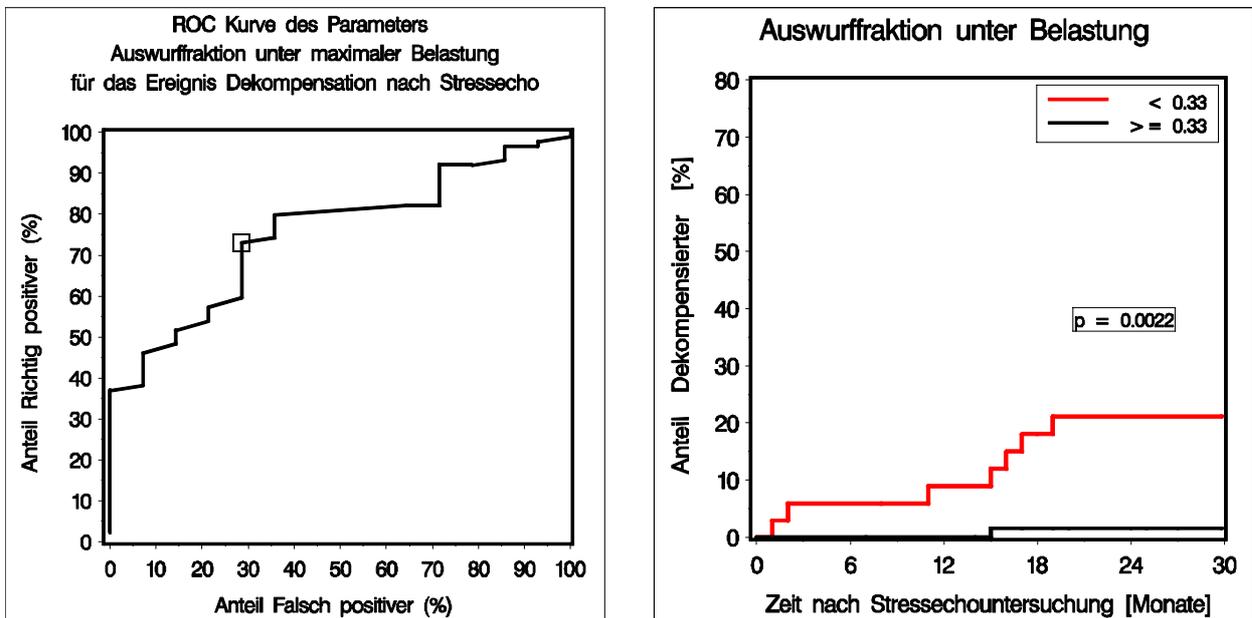


Abb. 9: Links: ROC-Kurve des Parameters Auswurfraction (EF) unter maximaler Belastung für das Ereignis kardiale Dekompensation nach Stressecho.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der kardialen Dekompensation für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (0,33).

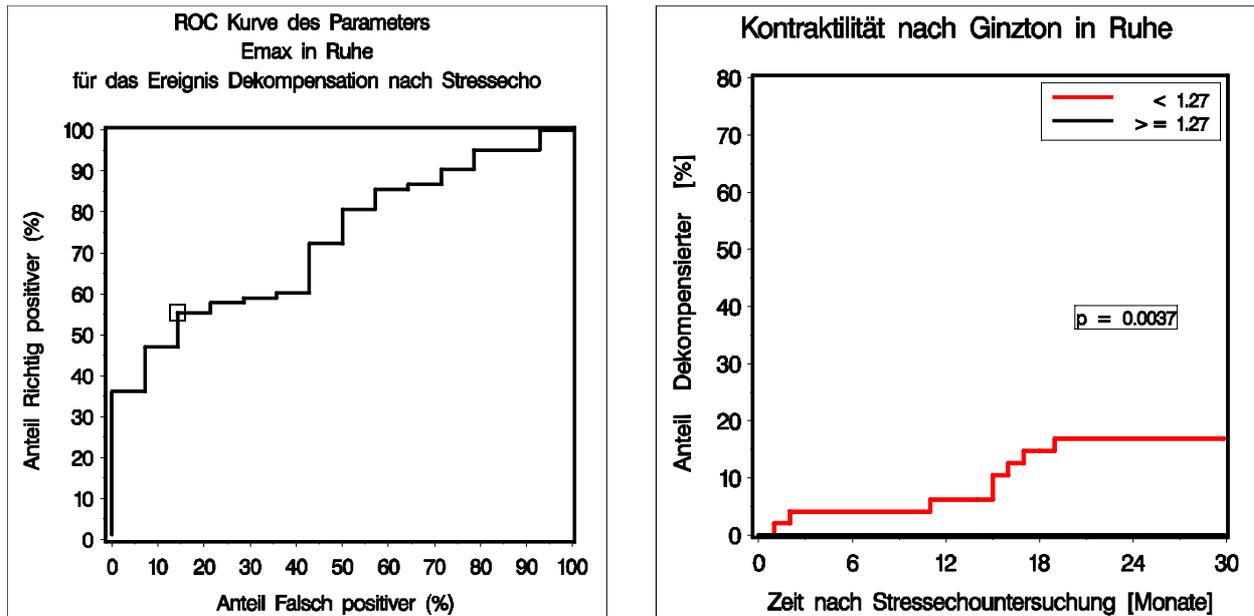


Abb. 10: Links: ROC-Kurve des Parameters Emax in Ruhe für das Ereignis kardiale Dekompensation nach Stressecho.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der kardialen Dekompensation für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert ($1,27 \text{ mmHg ml}^{-1}$).

4.2.2.3 Univariate und multivariate Prädiktoren der kardialen Dekompensation von Kardiomyopathiepatienten nach Durchführung eines Stressechos (Cox-Regression)

Mit der kardialen Dekompensation korreliert univariat am besten die Auswurfraction unter maximaler Belastung ($p = 0,0072$), aber auch Emax in Ruhe ($p = 0,0469$) (Tabelle 19). In der multivariaten Datenanalyse erwies sich die Auswurfraction unter maximaler Belastung als Prädiktor mit hoher Signifikanz ($0,0066$) (Tabelle 20).

Tabelle 19: Univariate Prädiktoren der kardialen Dekompensation (Cox-Regression)

Univariate Prädiktoren der kardialen Dekompensation	Hazard ratio (Cox-Regression)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Auswurffraktion unter maximaler Belastung (%) ≥ 33 vs. < 33	0,06	0,01 – 0,46	0,0072
Emax in Ruhe (mmHg ml ⁻¹) $\geq 1,27$ vs. $< 1,27$	0,12	0,02 – 0,93	0,0469
Emax bei maximaler Belastung (mmHg ml ⁻¹) $\geq 2,6$ vs. $< 2,6$	0,00	0,00	0,9929

Tabelle 20: Multivariater Prädiktor der kardialen Dekompensation (Cox-Regression)

Multivariater Prädiktor der kardialen Dekompensation	Hazard ratio (Cox-Regression)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Auswurffraktion unter maximaler Belastung (%) ≥ 33 vs. < 33	0,06	0,01 – 0,45	0,0066

4.2.3 Stressechokardiographische Prädiktoren für kombinierte kardiale Ereignisse

Kombinierte kardiale Ereignisse sind definiert als Tod aus kardialen Gründen und/oder als mindestens drei Krankenhausaufenthalte wegen kardialer Dekompensation oder Arrhythmien nach der stressechokardiographischen Untersuchung. Vorausgesetzt war eine Beurteilbarkeit der Stressechokardiographie von mindestens „befriedigend“. Einbezogen wurden insgesamt 95 Patienten (N = 95). Kardiale Ereignisse, wie oben beschrieben, wiesen insgesamt neun Patienten auf. Davon verstarben sechs Patienten aus kardialen Gründen, drei Patienten waren mindestens drei Mal wegen kardialer Ursachen im Krankenhaus.

4.2.3.1 Sensitivität und Spezifität stressechokardiographischer Parameter für kombinierte kardiale Ereignisse im Vergleich

Die höchste Sensitivität liegt beim enddiastolischen Volumen in Ruhe, gefolgt vom Doppelprodukt in Ruhe und dem Anstieg des systolischen Blutdrucks unter Belastung; die niedrigste bei der maximal erreichten Belastungsstufe und der Belastungsdauer. Das enddiastolische Volumen in Ruhe zeigt bei zwar höchster Sensitivität nur mäßige Spezifität. Der Anstieg der Auswurffraktion unter Belastung ≥ 0 weist die höchste Ausgewogenheit von Sensitivität und Spezifität auf (0,77 / 0,83). Es folgen Emax in Ruhe (0,81 / 0,78), das endsystolische Volumen in Ruhe (0,81 / 0,78) und die Auswurffraktion bei maximaler Belastung (0,76 / 0,67) (Tabelle 21).

4.2.3.2 Stressechokardiographische Parameter und kombinierte kardiale Ereignisse

In Tabelle 22 werden die Patienten mit kombinierten kardialen Ereignissen den übrigen Patienten gegenübergestellt. Es lassen sich die statistisch signifikanten Unterschiede ansehen. Hochsignifikant unterscheiden sich enddiastolisches Volumen in Ruhe ($p = 0,002$), endsystolisches Volumen in Ruhe ($p = 0,003$) und Emax in Ruhe ($p = 0,003$). Es folgt Emax bei maximaler Belastung ($p = 0,015$) und der Anstieg der Auswurffraktion unter Belastung ≥ 0 ($p = 0,036$).

Tabelle 21: Sensitivität und Spezifität von Stressechoparametern für kombinierte kardiale Ereignisse

Variable	Wert	Sensitivität	Spezifität	Summe
Maximal erreichte Belastungsstufe (Watt)	125,00	0,35	0,78	1,13
Belastungsdauer (min.)	7,00	0,42	0,78	1,20
Anstieg des Doppelprodukts unter Belastung (mmHg ml ⁻¹)	10538,00	0,59	0,67	1,26
Anstieg Emax (mmHg ml ⁻¹)	0,93	0,27	1,00	1,27
Anstieg der Auswurfraction unter Belastung (%)	4	0,45	0,89	1,33
Doppelprodukt bei maximaler Belastung (mmHg min ⁻¹)	18645,00	0,66	0,67	1,33
Doppelprodukt in Ruhe (mmHg min ⁻¹)	7373,00	0,89	0,44	1,34
Anstieg des systolischen Blutdrucks unter Belastung (mmHg)	22,00	0,86	0,56	1,41
Auswurfraction in Ruhe (%)	40	0,53	0,89	1,42
Enddiastolisches Volumen bei maximaler Belastung (ml)	166,00	0,64	0,78	1,42
Auswurfraction bei maximaler Belastung (%)	32	0,76	0,67	1,43
Emax bei maximaler Belastung (mmHg ml ⁻¹)	1,57	0,65	0,78	1,43
Endsystolisches Volumen bei maximaler Belastung (ml)	110,00	0,66	0,78	1,44
Endsystolisches Volumen in Ruhe (ml)	146,00	0,81	0,78	1,59
Emax in Ruhe (mmHg ml ⁻¹)	0,72	0,81	0,78	1,59
Anstieg der Auswurfraction unter Belastung (>=0)	4	0,77	0,83	1,60
Enddiastolisches Volumen in Ruhe (ml)	261,00	0,94	0,67	1,60

Tabelle 22: Vergleich der Patienten mit kombinierten kardialen Ereignissen (N = 9) mit den verbleibenden Patienten (n = 86)

	Patienten mit kombinierten kardialen Ereignissen			Verbleibende Patienten			p-Wert
	MW	Median	Std.	MW	Median	Std.	
Enddiastolisches Volumen in Ruhe (ml)	258,00	279,00	84,47	162,51	157,00	66,27	0,002
Endsystolisches Volumen in Ruhe (ml)	180,78	185,00	73,30	101,32	95,00	53,14	0,003
E _{max} in Ruhe (mmHg ml ⁻¹)	0,79	0,65	0,46	1,69	1,25	1,19	0,003
E _{max} bei maximaler Belastung (mmHg ml ⁻¹)	1,28	1,11	0,62	2,63	1,77	2,26	0,015
Anstieg der Auswurfraction unter Belastung (nur >= 0) (%)	4	2	6	9	9	6	0,036
Endsystolisches Volumen bei max. Belastung (ml)	138,56	126,00	60,62	98,31	95,00	53,65	0,059
Auswurfraction in Ruhe(%)	32	31	9	40	40	14	0,060
Enddiastolisches Volumen bei max. Belastung (ml)	200,78	206,00	69,97	157,81	148,00	64,85	0,064
Anstieg des syst. Blutdrucks unter Belastung (mmHg)	33,00	21,00	23,45	48,37	48,00	26,22	0,069
Auswurfraction bei max. Belastung (%)	32	29	10	41	40	16	0,070
Doppelprodukt in Ruhe (mmHg min ⁻¹)	8.977,11	9.636,00	2.207,46	9.849,30	9.224,50	2.490,83	0,360
Doppelprodukt bei max. Belastung (mmHg min ⁻¹)	20.498,56	18.172,00	5.823,02	22.047,78	20.570,00	7.090,94	0,478
Anstieg E _{max} (mmHg min ⁻¹)	0,49	0,49	0,30	0,92	0,58	1,54	0,652
Anstieg des Doppelprodukts unter Belastung (mmHg min ⁻¹)	11.521,44	9.277,00	5.305,66	12.248,86	12.018,00	6.704,35	0,783

4.2.3.3 Kombinierte kardiale Ereignisse und Kaplan-Meier Kurven in Bezug auf einzelne Stressechoparameter

Mit den Cutpoints wurden die inversen Kaplan-Meier Kurven für kombinierte kardiale Ereignisse berechnet. Sehr hohe Korrelation bezüglich kombinierter kardialer Ereignisse

besitzen die Stressechoparameter enddiastolisches Volumen in Ruhe ($p < 0,0001$) (Abb. 11), endsystolisches Volumen in Ruhe ($p = 0,0001$) (Abb. 12), Emax in Ruhe ($p = 0,0001$) (Abb. 13). Hohen Aussagewert hat die Auswurffraktion (EF) unter maximaler Belastung ($p = 0,0037$) (Abb. 14), gefolgt von Emax unter Belastung ($p = 0,0107$) (Abb. 15) und Auswurffraktion in Ruhe ($p = 0,0171$) (Abb. 16).

Enddiastolisches Volumen in Ruhe

Patienten mit einem enddiastolischen Volumen in Ruhe ≥ 261 ml haben häufiger kardiale Ereignisse als Patienten mit einem kleineren enddiastolischen Ventrikelvolumen. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$) (Abb.11).

Endsystolisches Volumen in Ruhe

Patienten mit einem endsystolischen Volumen in Ruhe ≥ 146 ml erleiden häufiger kardiale Ereignisse als Patienten mit einem kleineren endsystolischen Ventrikelvolumen. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0001$) (Abb. 12).

Emax in Ruhe

Patienten mit Emax in Ruhe $< 0,71 \text{ mmHg ml}^{-1}$ haben häufiger kardiale Ereignisse als Patienten mit Emax $\geq 0,71 \text{ mmHg ml}^{-1}$. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p = 0,0001$) (Abb. 13).

Auswurffraktion unter maximaler Belastung

Patienten mit einer EF unter Belastung von $< 32\%$ zeigen deutlich häufiger kombinierte kardiale Ereignisse als Patienten mit einer EF $\geq 32\%$. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0037$) (Abb. 14).

Emax unter maximaler Belastung

Patienten mit Emax unter Belastung $< 1,57 \text{ mmHg ml}^{-1}$ haben häufiger kardiale Ereignisse als Patienten mit Emax $\geq 1,57 \text{ mmHg ml}^{-1}$. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0107$) (Abb. 15) .

Auswurfraction in Ruhe

Patienten mit einer EF in Ruhe von $< 39\%$ zeigen deutlich mehr kardiale Ereignisse als Patienten mit einer höheren Auswurfraction. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0171$) (Abb. 16).

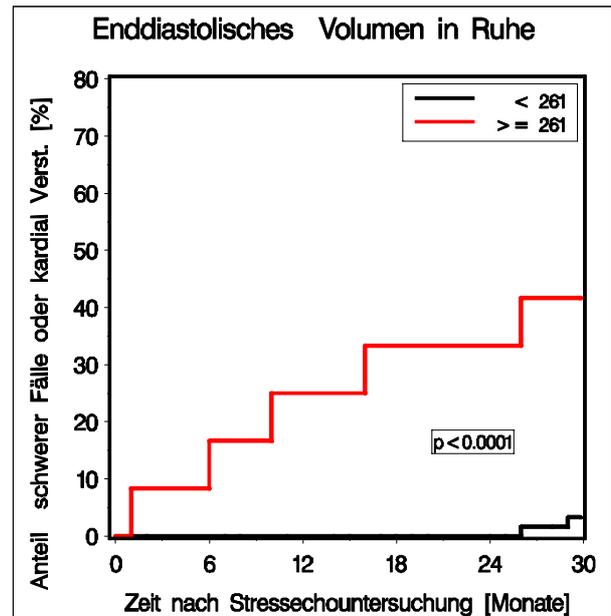
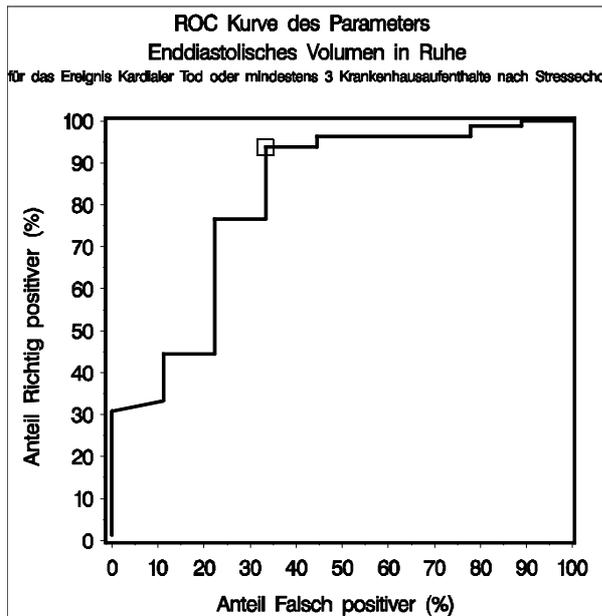


Abb. 11: Links: ROC- Kurve des Parameters enddiastolisches Volumen in Ruhe für kombinierte kardiale Ereignisse nach Stressecho.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion kardialer Ereignisse für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (261ml).

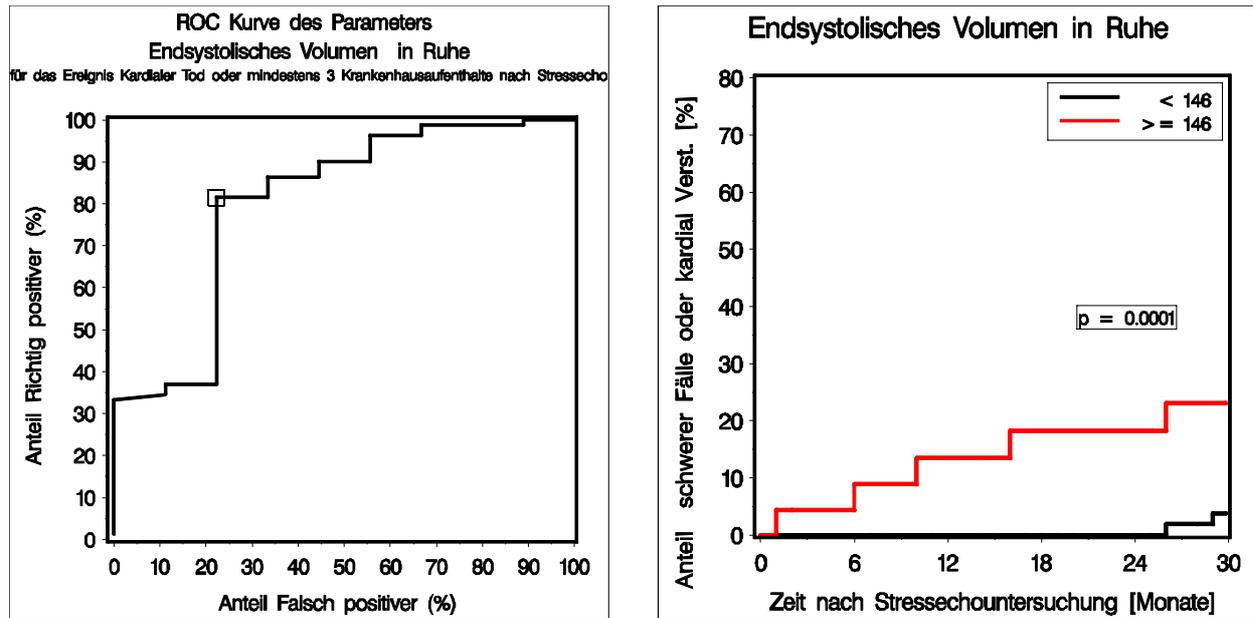


Abb. 12: Links: ROC- Kurve des Parameters enddiastolisches Volumen in Ruhe für kombinierte kardiale Ereignisse nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion kardialer Ereignisse für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (146ml).

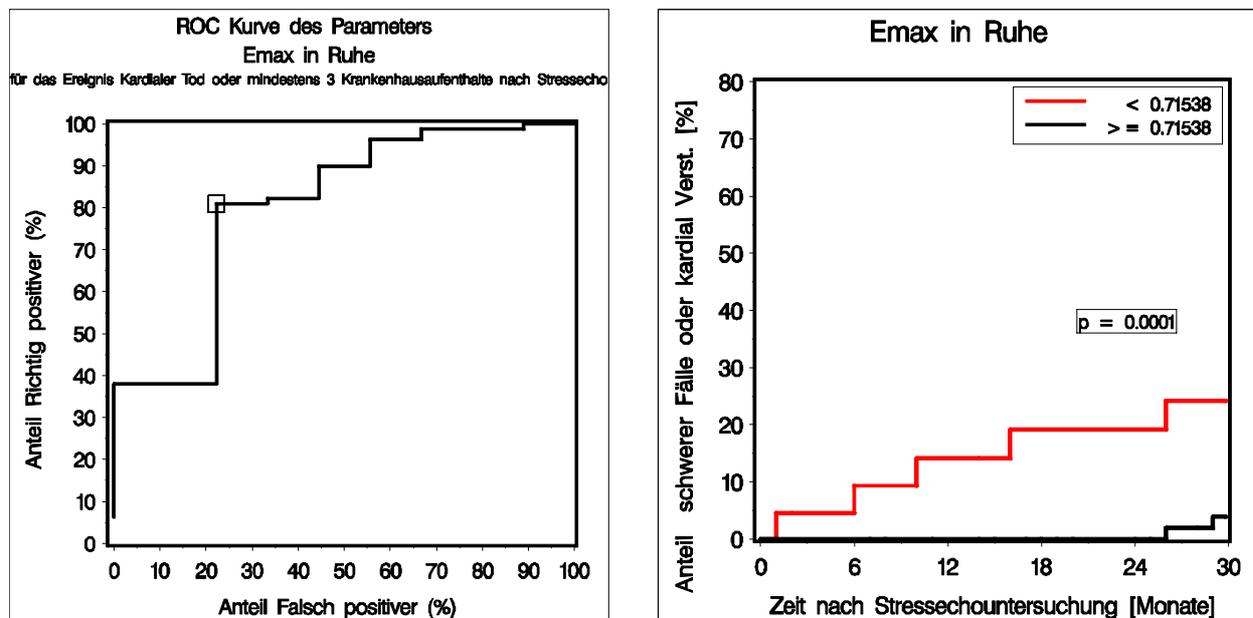


Abb. 13: Links: ROC- Kurve des Parameters Emax in Ruhe für kombinierte kardiale Ereignisse nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion kardialer Ereignisse für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert ($0,71\text{mmHgml}^{-1}$).

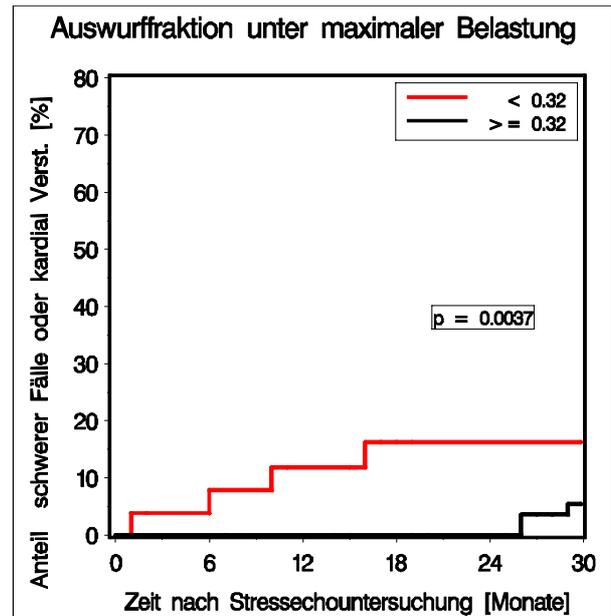
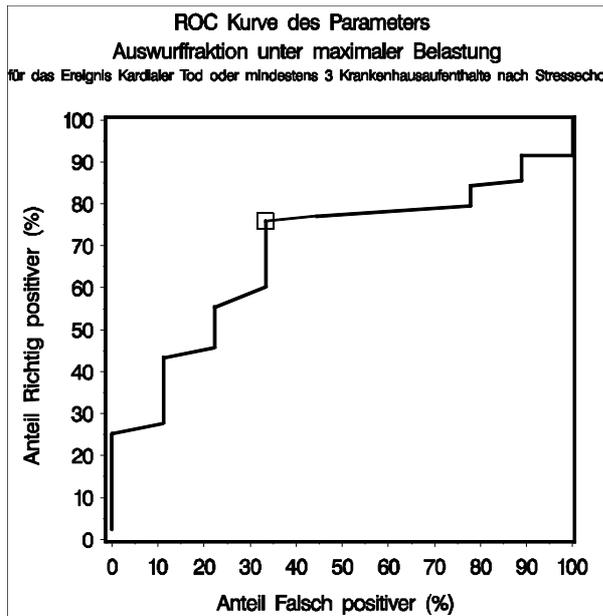


Abb. 14: Links: ROC-Kurve des Parameters Auswurfraction unter maximaler Belastung für kombinierte kardiale Ereignisse.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der kombinierten kardialen Ereignisse für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (0,32).

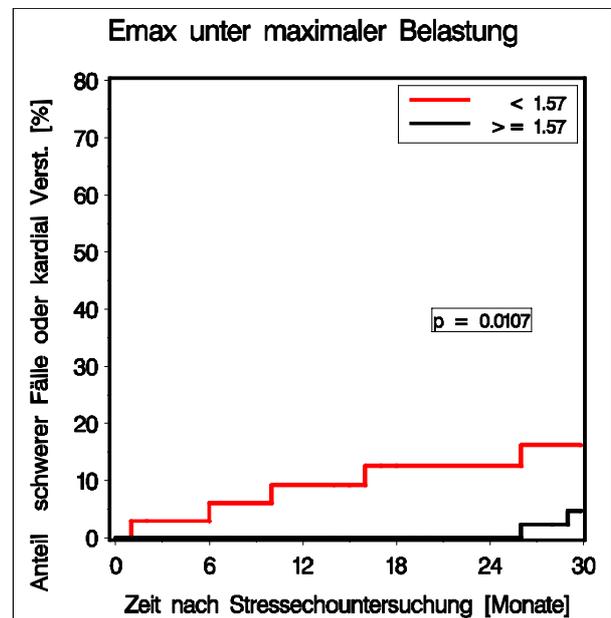
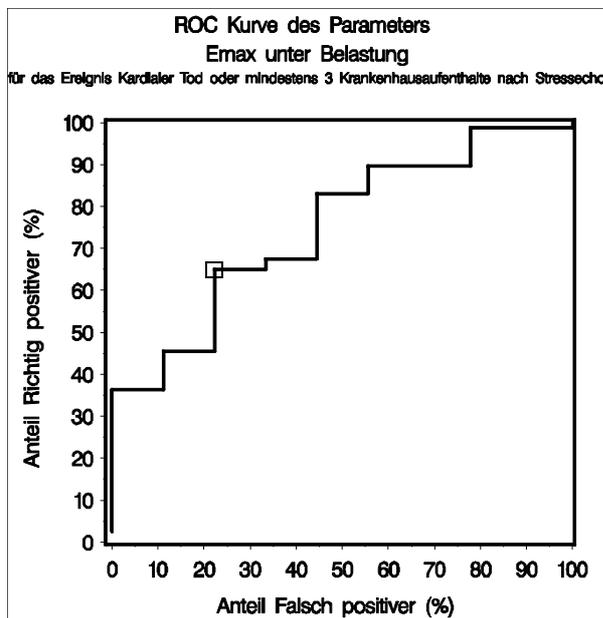


Abb. 15: Links: ROC- Kurve des Parameters Emax unter maximaler Belastung für kombinierte kardiale Ereignisse nach Stressecho.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion kardialer Ereignisse für den für diesen Parameter entwickelten Schwellenwert ($1,57 \text{ mmHg ml}^{-1}$).

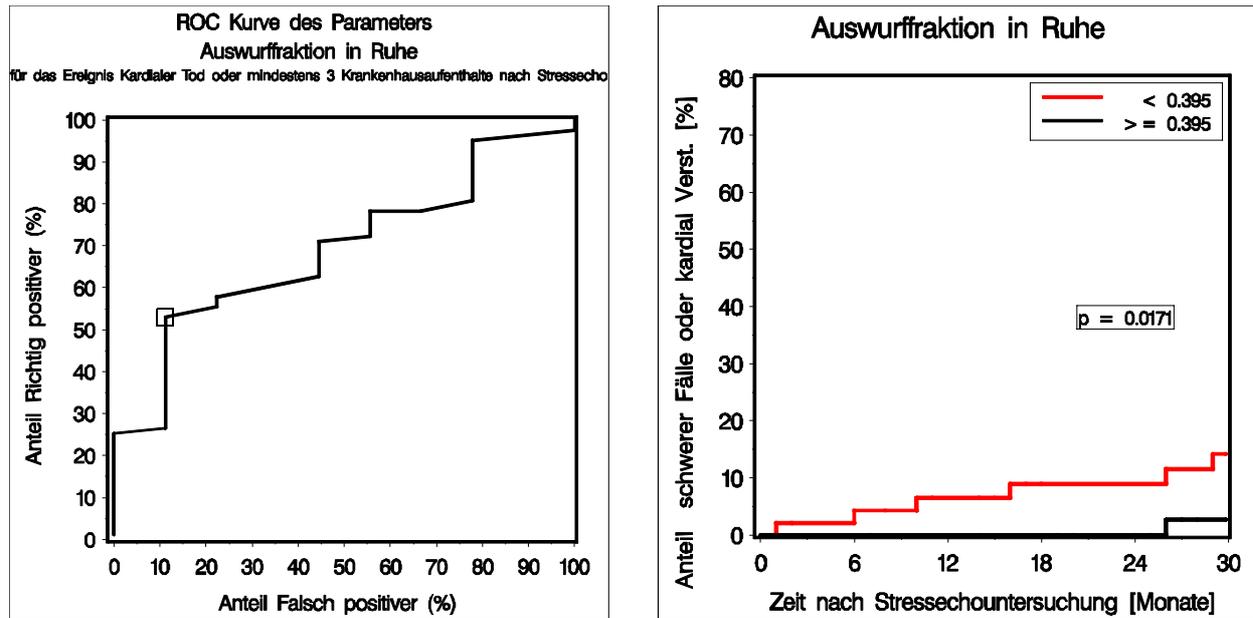


Abb. 16: Links: ROC-Kurve des Parameters Auswurfraction (EF) in Ruhe für kombinierte kardiale Ereignisse.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der kombinierten Ereignisse für den für diesen Parameter entwickelten Schwellenwert (0,39).

4.2.3.4 Univariate und multivariate Prädiktoren für kombinierte kardiale Ereignisse von Kardiomyopathiepatienten nach Durchführung eines Stressechos (Cox-Regression)

Mit späteren kardialen Ereignissen korreliert univariat am besten das enddiastolische Volumen in Ruhe ($p = 0,0001$), Emax in Ruhe ($p = 0,0023$), endsystolisches Volumen in Ruhe ($p = 0,0026$), Auswurfraction bei maximaler Belastung ($p = 0,0110$), Emax bei maximaler Belastung ($p = 0,0254$) und Auswurfraction in Ruhe ($p = 0,466$) (Tabelle 23).

In der multivariaten Analyse erwies sich das enddiastolische Volumen in Ruhe ($p = 0,0001$) als Prädiktor mit hoher Signifikanz (Tabelle 24).

Tabelle 23: Univariate Prädiktoren für kombinierte kardiale Ereignisse

Univariate Prädiktoren für kombinierte kardiale Ereignisse	Hazard ratio (Cox-Regression)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Enddiastolisches Volumen in Ruhe (ml) >= 261 vs. < 261	16,32	4,05 – 65,71	0,0001
Emax in Ruhe (mmHg ml ⁻¹) >= 0,72 vs. < 0,72	0,09	0,02 – 0,42	0,0023
Endsystolisches Volumen in Ruhe (ml) >= 146 vs. < 146	11,15	2,31 – 53,67	0,0026
Auswurfraction bei maximaler Belastung (%) >= 32 vs. < 32	0,17	0,04 – 0,66	0,0110
Emax bei maximal. Belastung (mmHg ml ⁻¹) >= 1,57 vs. < 1,57	0,17	0,03 – 0,80	0,0254
Auswurfraction in Ruhe (%) >= 39 vs. < 39	0,12	0,02 – 0,97	0,0466

Tabelle 24: Multivariater Prädiktor für kombinierte kardiale Ereignisse

Multivariate Prädiktoren für kombinierte kardiale Ereignisse	Hazard ratio (Cox-Regression)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Enddiastolisches Volumen in Ruhe (ml) >= 261 vs. < 261	17,93	4,43 – 72,50	0,0001

4.2.4 Stressechokardiographische Prädiktoren des sozialen Schicksals

4.2.4.1 Sozialmedizinische Ergebnisse der Nachbefragung

Bezüglich der sozialmedizinischen Daten wurden die Fragebögen nach zwei Jahren ausgewertet. Kerndaten wie „verstorben ja / nein“ und „Rente ja / nein“ lagen bei 132 Patienten vor. Patienten, welche bereits vor der Untersuchung aus medizinischen oder Altersgründen berentet waren und welche im Verlauf der Nachbefragung starben (n gesamt 23) wurden ausgeschlossen. Es verblieben 109 Fragebögen von Patienten, welche vor der Untersuchung nicht berentet waren. Davon waren 57 (52,3%) Patienten nach 2 Jahren weiterhin nicht berentet und 52 (47,7%) wurden neu berentet („Neurentner“ bzw. „neu Berentete“) (Tabelle 25).

Tabelle 25: Sozialmedizinische Ergebnisse der Befragung nach 2 Jahren in Bezug auf alle vor der Untersuchung nicht berenteten Patienten (N gesamt = 109 Patienten)

	N	%
Neuberentung	52	47,7
Nicht berentet	57	52,3
Summe	109	100,0

Von der Gruppe der 109 Patienten waren 82 zu Studienbeginn krank geschrieben. Diese Arbeitsunfähigen wurden nochmals gesondert betrachtet und getrennt ausgewertet nach Neuberentung, Arbeitsfähigkeit (berufliche Wiedereingliederung in alten oder neuen Beruf oder Arbeitslosigkeit) und andauernder Arbeitsunfähigkeit nach zwei Jahren. Tabelle 26 zeigt die Absolut- und Prozentzahlen.

Tabelle 26: Sozialmedizinische Ergebnisse der Befragung nach 2 Jahren bei den zu Beginn der Untersuchung krank geschriebenen Patienten (N = 82 Patienten)

	N	%
Neuberentung	32	39,0
Beruflich wieder eingegliedert	23	28,1
Arbeitslos	12	14,6
Weiter krank geschrieben	15	18,3

4.2.4.2 Sensitivität und Spezifität für das Ereignis Neuberentung

Für das Ereignis Neuberentung wurde die höchste Sensitivität gefunden für die Auswurf-fraktion in Ruhe, den Anstieg Emax, die maximale Leistung in Watt, die Auswurf-fraktion bei maximaler Belastung, den Anstieg des systolischen Blutdruckes unter Be-lastung, das endsystolische Volumen bei maximaler Belastung, den Anstieg des Dop-pelproduktes unter Belastung und Emax unter maximaler Belastung.

Die niedrigste Sensitivität hatte der Anstieg der Auswurf-fraktion unter Belastung (≥ 0) und das enddiastolische Volumen bei maximaler Belastung.

Bezüglich der Spezifität fand sich der höchste prädiktive Wert für den Anstieg der Aus-wurf-fraktion unter Belastung (≥ 0), das enddiastolische Volumen bei maximaler Belas-tung, das Alter und Emax in Ruhe. Die Auswurf-fraktion in Ruhe, gefolgt vom enddiasto-lischen Volumen in Ruhe, zeigte den niedrigsten Wert.

Ausgewogenheit für Sensitivität und Spezifität hatte Emax bei maximaler Belastung (0,62 / 0,67) der Anstieg Emax (0,80 / 0,64), das endsystolische Volumen bei maximaler Belastung (0,64 / 0,64) und der Anstieg des Doppelproduktes unter Belastung (0,63 / 0,64) (Tabelle 27).

4.2.4.3 Vergleich zwischen Neuberenteten und Nichtberenteten nach Durchführung des Stressechokos (unter Ausschluß verstorbener oder schon vorher berenteter Pati-enten).

Stellt man die stressechokardiographischen Parameter der Neuberenteten denen der Nichtberenteten gegenüber, sind in absteigender Reihenfolge hoch signifikant unter-

schiedlich die maximale Leistung in Watt, der Anstieg Emax, der Anstieg des systolischen Blutdruckes unter Belastung, der Anstieg des Doppelproduktes unter Belastung, das Doppelprodukt bei maximaler Belastung, die Auswurffraktion bei maximaler Belastung, die Belastungsdauer, Emax bei maximaler Belastung und der Anstieg der Auswurffraktion unter Belastung. Am wenigsten unterscheiden sich enddiastolisches und endsystolisches Volumen in Ruhe und Emax in Ruhe. Damit haben Belastungsparameter eine hohe Prädiktionkraft in Hinblick auf das soziale Schicksal (Tabelle 28).

Tabelle 27: Sensitivität und Spezifität für das Ereignis Neuberentung nach Stressecho geordnet nach der Summe von Sensitivität und Spezifität

Variable	Wert	Sensitivität	Spezifität	Summe
Doppelprodukt in Ruhe (mmHg min ⁻¹)	10585	0,44	0,64	1,08
Endsystolisches Volumen in Ruhe (ml)	114,00	0,40	0,68	1,09
Emax in Ruhe (mmHg ml ⁻¹)	2,15	0,30	0,80	1,11
Enddiastolisches Volumen bei maximaler Belastung (ml)	218,00	0,25	0,88	1,14
Enddiastolisches Volumen in Ruhe (ml)	132,00	0,66	0,48	1,14
Auswurffraktion in Ruhe (%)	27	0,89	0,24	1,14
Anstieg der Auswurffraktion unter Belast. (≥ 0) (%)	17	0,16	1,00	1,16
Anstieg der Auswurffraktion unter Belastung (%)	2	0,64	0,59	1,23
Anstieg des syst. Blutdrucks unter Belastung (mmHg)	47,00	0,68	0,56	1,24
Doppelprodukt bei max. Belastung (mmHg min ⁻¹)	22046	0,59	0,66	1,25
Auswurffraktion bei max. Belastung (%)	35	0,77	0,50	1,27
Anstieg Doppelprodukt unter Belastung (mmHg ml ⁻¹)	12129	0,63	0,64	1,27
Endsyst. Volumen bei max. Belastung (ml)	95,00	0,64	0,64	1,28
Alter (Jahre)	45,00	0,44	0,85	1,29
Emax bei max. Belastung (mmHg ml ⁻¹)	1,92	0,62	0,67	1,29
Maximale Leistung (Watt)	100,00	0,77	0,55	1,31
Belastungsdauer (min)	9,00	0,56	0,75	1,32
Anstieg Emax (mmHg ml ⁻¹)	0,46	0,80	0,64	1,44

Tabelle 28: Vergleich zwischen Neuberenteten und Nichtberenteten nach Durchführung des Stressechos (unter Ausschluss verstorbener oder schon vorher berenteter Patienten)

	Neu Berentete (N = 53)			Arbeitsfähige (N = 57)			p-Wert
	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Median	
Maximal erreichte Belastungsstufe (Watt)	86,43	28,66	75,00	115,34	30,60	125,00	0,0001
Anstieg Emax (mmHg ml ⁻¹)	0,29	0,52	0,29	1,45	1,96	0,82	0,0001
Anstieg des systol. Blutdrucks unter Belastung (mmHg)	36,24	21,22	30,50	59,26	26,76	57,50	0,0003
Anstieg des Doppelprodukts unter Belastung (mmHg min ⁻¹)	9583	4586	9186	14644	7557	14413	0,0006
Doppelprodukt bei maximaler Belastung (mmHg min ⁻¹)	19088	4537	18853	24779	8017	24609	0,0011
Auswurfraction bei maximaler Belastung (%)	36	15	33	46	15	46	0,0035
Belastungsdauer (min)	7,31	2,11	7,00	8,75	2,76	9,00	0,0038
Emax bei maximaler Belastung (mmHg ml ⁻¹)	1,80	1,13	1,50	3,31	2,82	2,71	0,0045
Anstieg der Auswurfraction unter Belastung (%)	-1	11	-1	3	12	5	0,0425
BodyMassIndex (kg/m ²)	25,63	4,16	24,44	27,21	4,60	26,11	0,0709
Auswurfraction in Ruhe (%)	37	14	36	43	13	41	0,0798
Endsystolisches Volumen bei maximaler Belastung (ml)	107,88	41,79	110,00	93,98	62,64	86,00	0,0828
Alter (Jahre)	48,77	9,47	51,00	46,30	8,34	46,50	0,0969
Doppelprodukt in Ruhe (mmHg min ⁻¹)	9504	2319	9101	10226	2599	9576	0,2613
Anstieg der Auswurfraction unter Belastung(>= 0)	0,08	0,05	0,07	0,10	0,06	0,10	0,2964
Endiastolisches Volumen bei max. Belastung (ml)	162,85	48,35	164,00	159,49	75,91	135,00	0,3813
Emax in Ruhe (mmHg ml ⁻¹)	1,51	1,10	1,17	1,82	1,30	1,37	0,4153
Endsystolisches Volumen in Ruhe (ml)	105,59	47,70	102,00	101,49	60,71	87,00	0,4403
Endiastolisches Volumen in Ruhe (ml)	168,15	60,39	165,50	161,71	73,96	157,00	0,4824

4.2.4.4 Stressechoparameter und spätere Berentung berechnet und dargestellt durch Receiver Operating Characteristic (ROC)- Kurven und inverse Kaplan- Meier Kurven

Bezüglich des Ereignisses Neuberentung haben insbesondere Belastungsparameter eine hohe Aussagekraft: Anstieg Emax unter Belastung ($p = 0,0001$) (Abb. 17), maximale Leistung unter Belastung ($p = 0,0001$) (Abb. 18), Anstieg des systolischen Blutdrucks unter Belastung ($p = 0,0001$) (Abb. 19), Emax unter maximaler Belastung ($p = 0,0002$) (Abb. 20), Anstieg des Doppelproduktes unter Belastung ($p = 0,0002$) (Abb. 21), das Doppelprodukt bei maximaler Belastung ($p = 0,0007$) (Abb. 22), die Auswurffraktion (EF) unter Belastung ($p = 0,005$) (Abb. 23) und das endsystolische Volumen unter Belastung ($p = 0,008$) (Abb. 24).

Anstieg Emax unter Belastung

Patienten mit einem Anstieg Emax unter Belastung $< 0,46 \text{ mmHg ml}^{-1}$ weisen eine deutlich höhere Neuberentung auf als Patienten mit Emax $\geq 0,46 \text{ mmHg ml}^{-1}$. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p = 0,0001$) (Abb. 17).

Maximale Wattleistung bei Belastung

Patienten mit einer maximalen Leistung unter Belastung $< 100 \text{ Watt}$ werden häufiger neu berentet als Patienten mit einer maximalen Leistung $\geq 100 \text{ Watt}$. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p = 0,0001$) (Abb. 18).

Anstieg des systolischen Blutdrucks unter Belastung

Patienten mit einem Anstieg des systolischen Blutdrucks unter Belastung $< 47 \text{ mmHg}$ werden häufiger berentet als Patienten mit einem Anstieg des systolischen Blutdrucks $\geq 47 \text{ mmHg}$. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p = 0,0001$) (Abb. 19).

Emax unter maximaler Belastung

Patienten mit einem Emax unter maximaler Belastung $< 1,9 \text{ mmHg ml}^{-1}$ werden deutlich häufiger neu berentet als Patienten mit Emax $\geq 1,9 \text{ mmHg ml}^{-1}$. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p = 0,0002$) (Abb. 20).

Anstieg des Doppelproduktes unter Belastung

Patienten mit einem Anstieg des Doppelproduktes unter Belastung $< 12129 \text{ mmHg min}^{-1}$ werden deutlich häufiger neu berentet als Patienten mit einem Anstieg des Doppelproduktes unter Belastung $\geq 12129 \text{ mmHg min}^{-1}$. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p = 0,0002$) (Abb. 21).

Doppelprodukt unter maximaler Belastung

Patienten mit einem Doppelproduktes unter maximaler Belastung $< 22046 \text{ mmHg min}^{-1}$ werden deutlich häufiger neu berentet als Patienten mit einem Doppelprodukt $\geq 22046 \text{ mmHg min}^{-1}$. Der Unterschied ist statistisch hoch sigifikant ($p = 0,0007$) (Abb. 22).

Auswurffraktion unter Belastung

Patienten mit einer Auswurffraktion unter Belastung $< 35\%$ werden deutlich häufiger neu berentet als Patienten mit einer EF $\geq 35\%$. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,005$) (Abb. 23).

Endsystolisches Volumen unter Belastung

Patienten mit einem endsystolischen Volumen unter Belastung $\geq 95 \text{ ml}$ werden deutlich häufiger neu berentet als Patienten mit einem endsystolischen Volumen $< 95 \text{ ml}$. Der Unterschied ist statistisch sigifikant ($p = 0,008$) (Abb. 24).

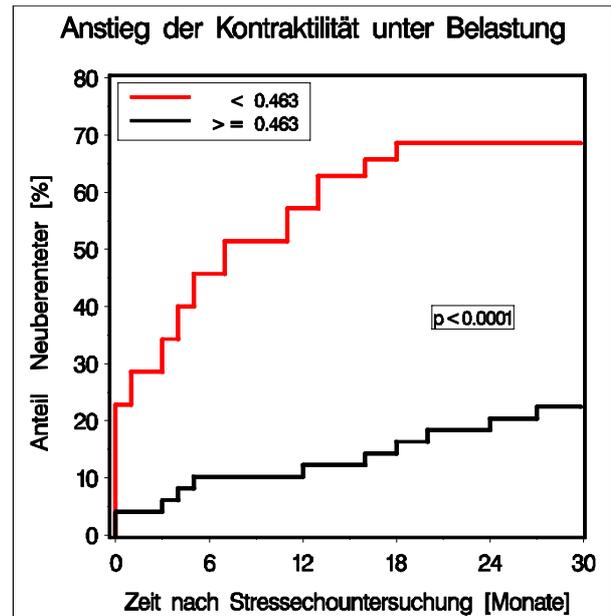
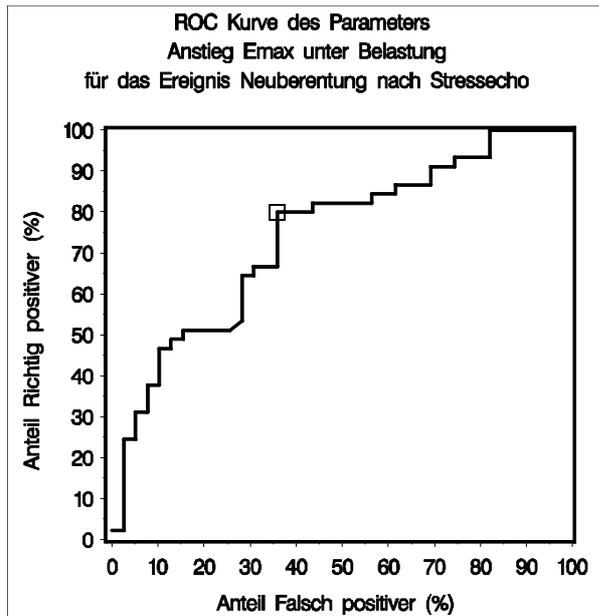


Abb. 17: Links: ROC-Kurve des Parameters Anstieg Emax unter Belastung für das Ereignis Neuberentung nach Stressecho.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion des Ereignisses Neuberentung für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert ($0,46 \text{ mmHg ml}^{-1}$).

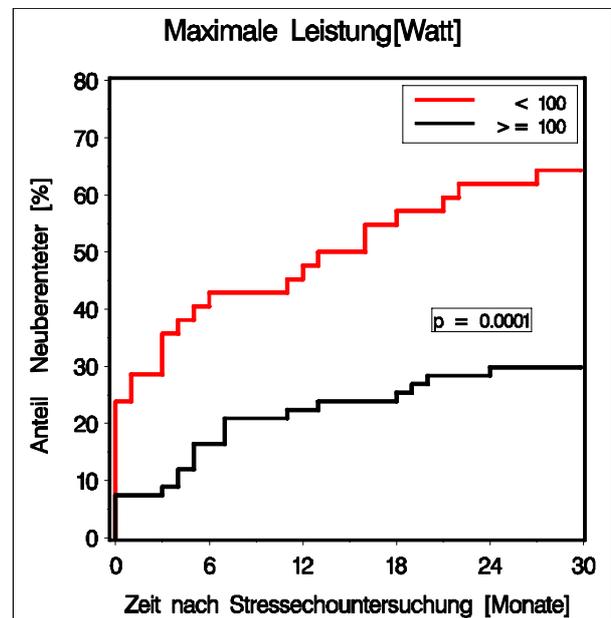
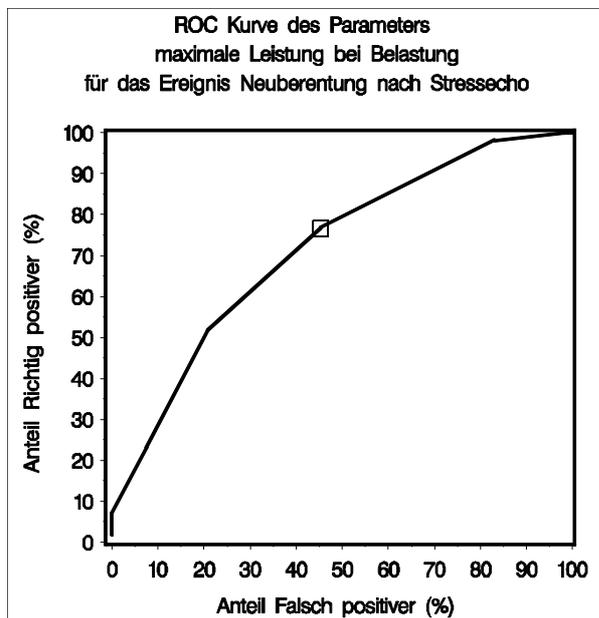


Abb. 18: Links: ROC-Kurve des Parameters maximale Leistung bei Belastung für das Ereignis Neuberentung nach Stressecho.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion des Ereignisses Neuberentung für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (100 Watt).

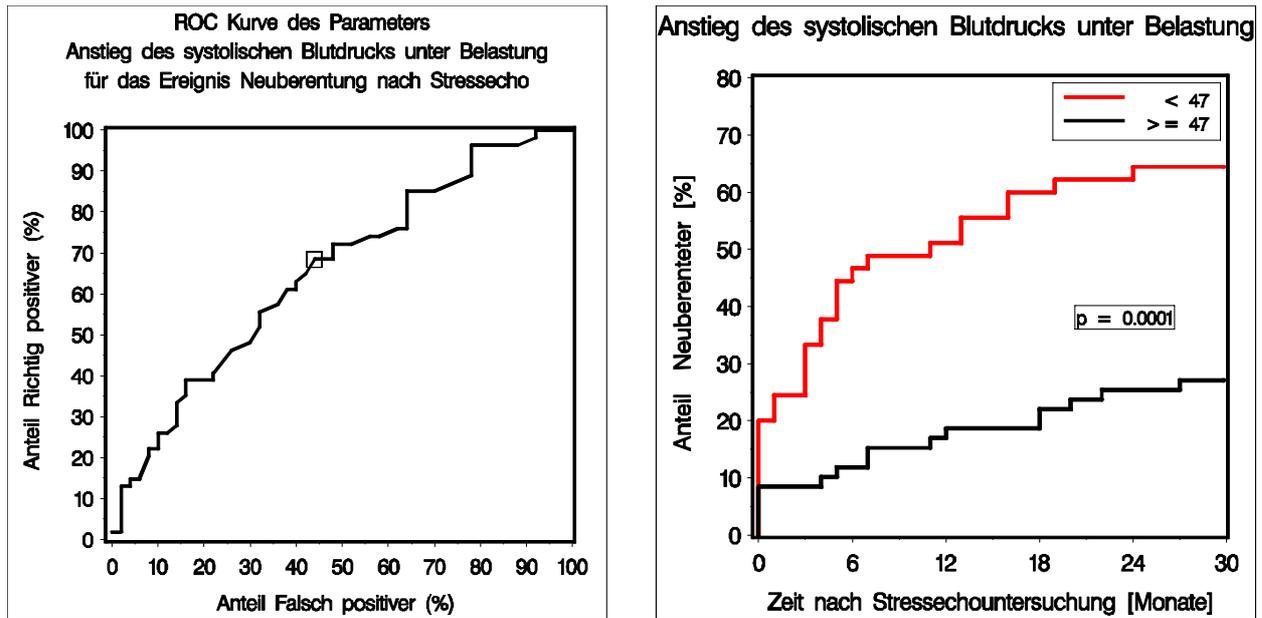


Abb. 19: Links: ROC-Kurve des Parameters Anstieg des systolischen Blutdrucks unter Belastung für das Ereignis Neuberentung nach Stressecho.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion des Ereignisses Neuberentung für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (47mmHg).

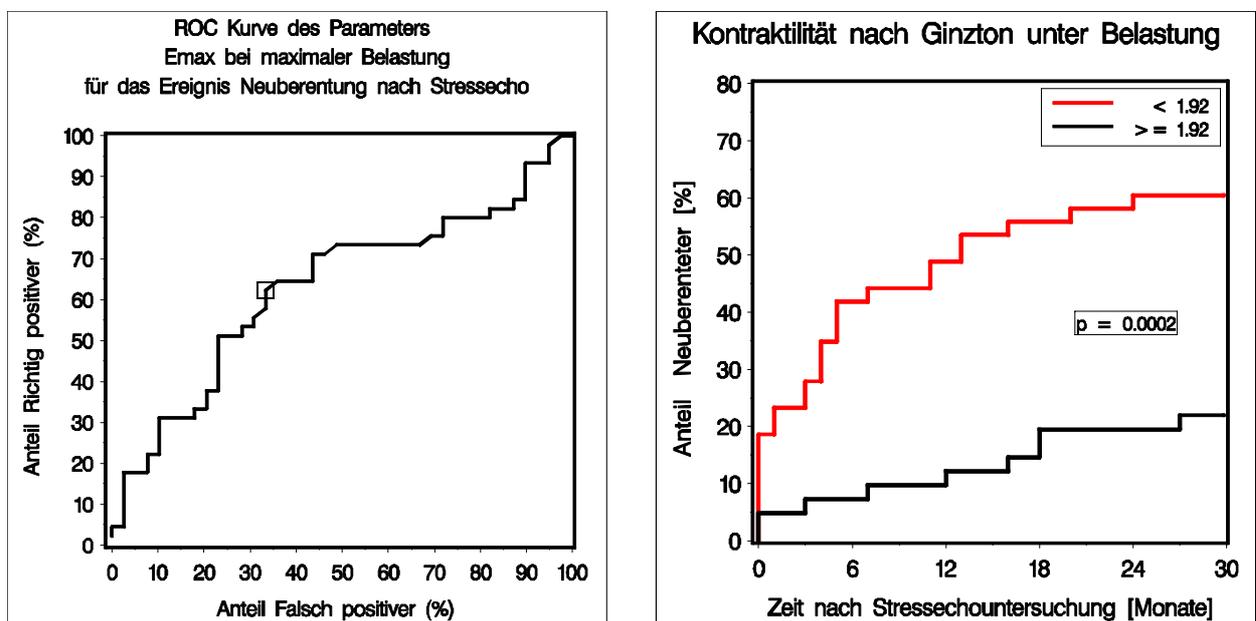


Abb. 20: Links: ROC-Kurve des Parameters Emax bei maximaler Belastung für das Ereignis Neuberentung nach Stressecho.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion des Ereignisses Neuberentung für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (1,9mmHg ml⁻¹).

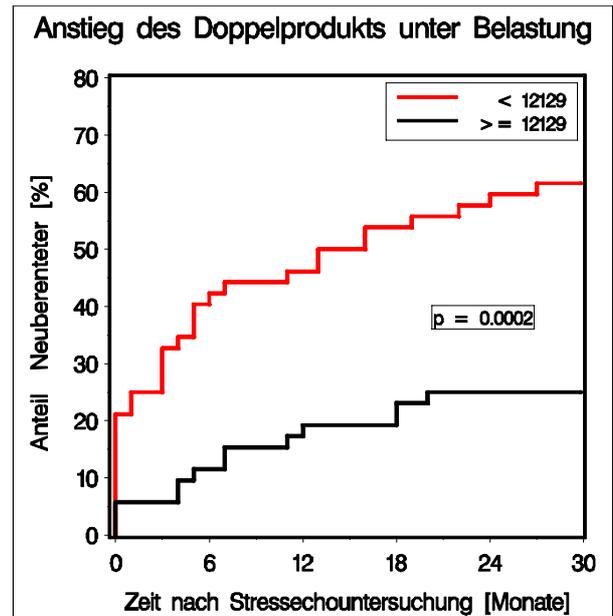
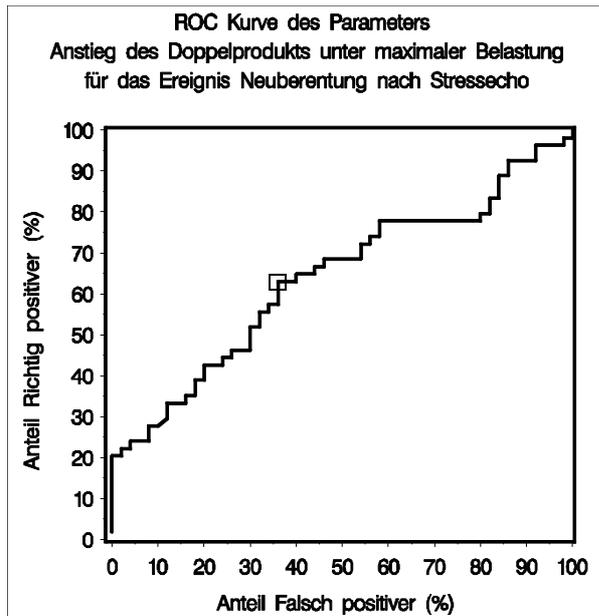


Abb. 21: Links: ROC-Kurve des Parameters Anstieg des Doppelproduktes unter maximaler Belastung für das Ereignis Neuberentung nach Stressecho.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion des Ereignisses Neuberentung für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert ($12129 \text{ mmHg min}^{-1}$).

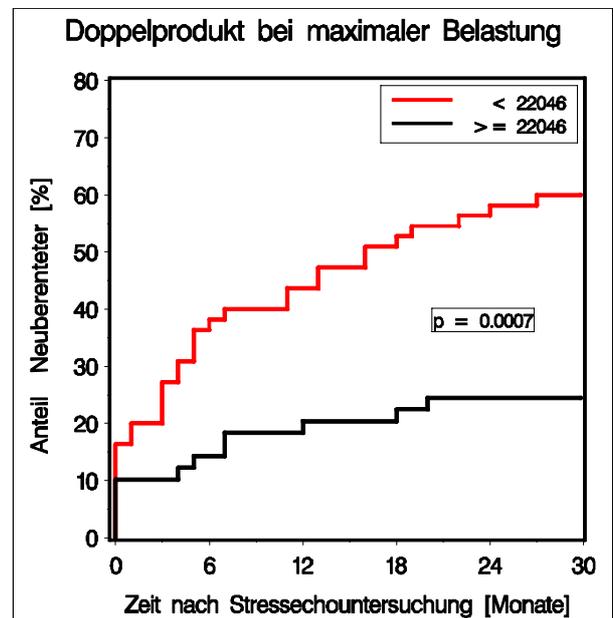
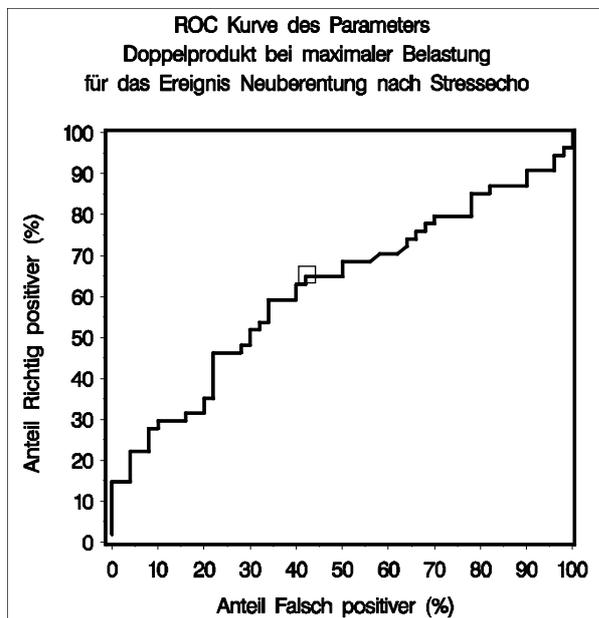


Abb. 22: Links: ROC-Kurve des Parameters Doppelprodukt bei maximaler Belastung für das Ereignis Neuberentung nach Stressecho.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion des Ereignisses Neuberentung für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert ($22046 \text{ mmHg min}^{-1}$).

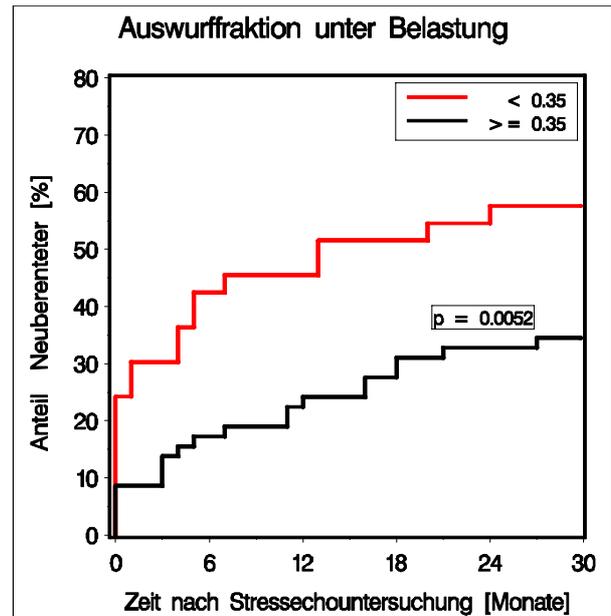
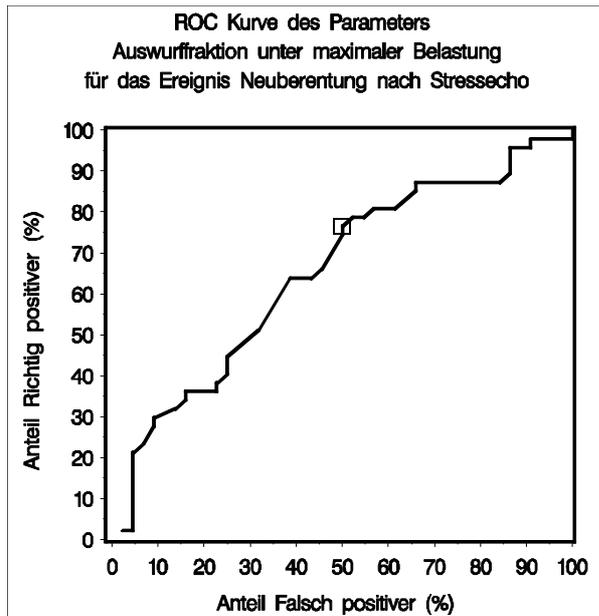


Abb. 23: Links: ROC-Kurve des Parameters Auswurfraction (EF) unter maximaler Belastung für das Ereignis Neubereitung nach Stressecho.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion des Ereignisses Neubereitung für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (35%)

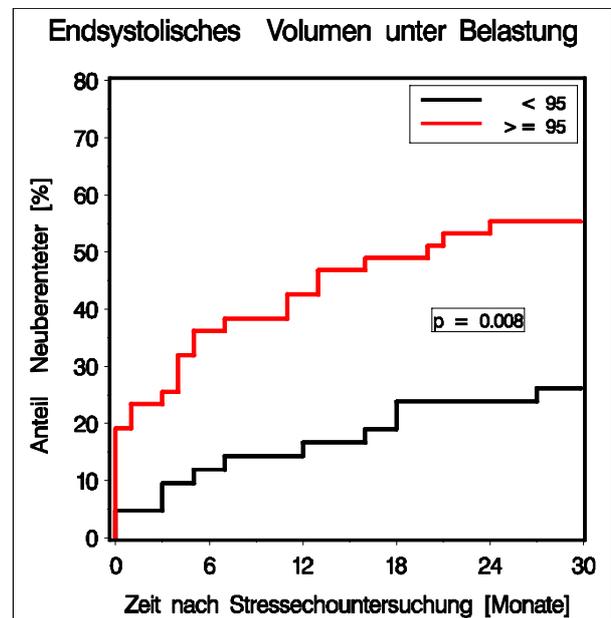
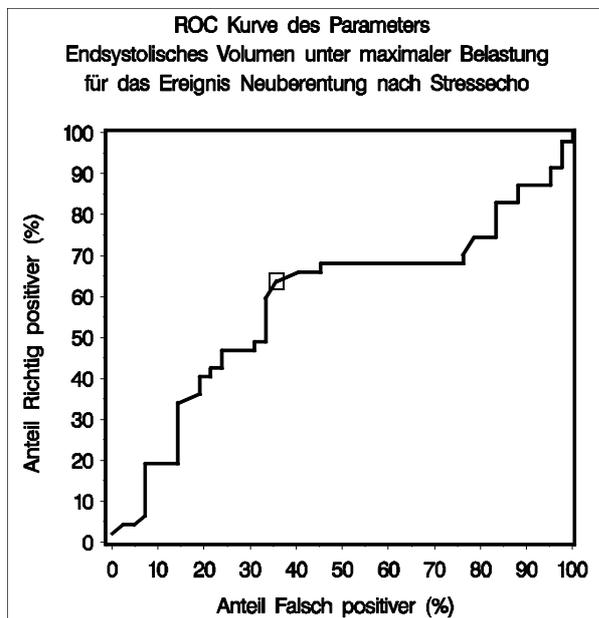


Abb. 24: Links: ROC-Kurve des Parameters endsystolisches Volumen unter maximaler Belastung für das Ereignis Neubereitung nach Stressecho.
Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion des Ereignisses Neubereitung für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (95ml).

4.2.4.5 Univariate und multivariate Prädiktoren der Berentung von Kardiomyopathiepatienten nach Stressecho.

Mit der Berentung korreliert univariat am besten der Anstieg Emax ($p = < 0,0001$), die maximale Leistung ($p = 0,0003$), der Anstieg Doppelprodukt unter Belastung ($p = 0,0017$), Anstieg des systolischen Blutdrucks unter Belastung ($p = 0,0018$), Emax bei maximaler Belastung ($p = 0,0027$), Doppelprodukt bei maximaler Belastung ($p = 0,0048$) und Auswurfraction bei maximaler Belastung ($p = 0,0057$) (Tabelle 29).

In der multivariaten Datenanalyse erwies sich der Anstieg Emax ($p = 0,0028$) und der Anstieg des Doppelproduktes unter Belastung ($p = 0,0076$) als Prädiktor mit hoher Signifikanz (Tabelle 30).

Tabelle 29: Univariate Prädiktoren der Berentung (Cox-Regression)

Univariate Prädiktoren der Berentung	Relatives Risiko (Cox-Regression)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Anstieg Emax (mmHg ml ⁻¹) >= 0,463 vs. < 0,463	0,24	0,12 – 0,47	<0,0001
Maximale Leistung (Watt) >= 100 vs. < 100	0,36	0,21 – 0,63	0,0003
Anstieg Doppelprodukt unter Belastung (mmHg ml ⁻¹) >= 12129 vs. < 12129	0,39	0,22 – 0,71	0,0017
Anstieg des syst. Blutdruck unter Belastung (mmHg] >= 47 vs. < 47	0,41	0,23 – 0,71	0,0018
Emax bei maximaler Belastung (mmHg ml ⁻¹) >= 1,92 vs. < 1,92	0,36	0,18 – 0,70	0,0027
Doppelprodukt bei maximaler Belastung (mmHg min ⁻¹) >= 22046 vs. < 22046	0,43	0,24 – 0,77	0,0048
Auswurfraction bei maximaler Belastung (%) >= 35 vs. < 35	0,43	0,24 – 0,78	0,0057

Tabelle 30: Multivariate Prädiktoren der Berentung (Cox-Regression)

Multivariate Prädiktoren der Berentung	Relatives Risiko (Cox-Regression)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Anstieg Emax (mmHg ml ⁻¹) >= 0,463 vs. < 0,463	0,34	0,17 – 0,69	0,0028
Anstieg Doppelprodukt unter Belastung (mmHg ml ⁻¹) >= 12129 vs. < 12129	0,37	0,18 – 0,77	0,0076

Das Ergebnis der multivariaten Datenanalyse in Hinblick auf die Berentung ist in Abb. 25 graphisch dargestellt.

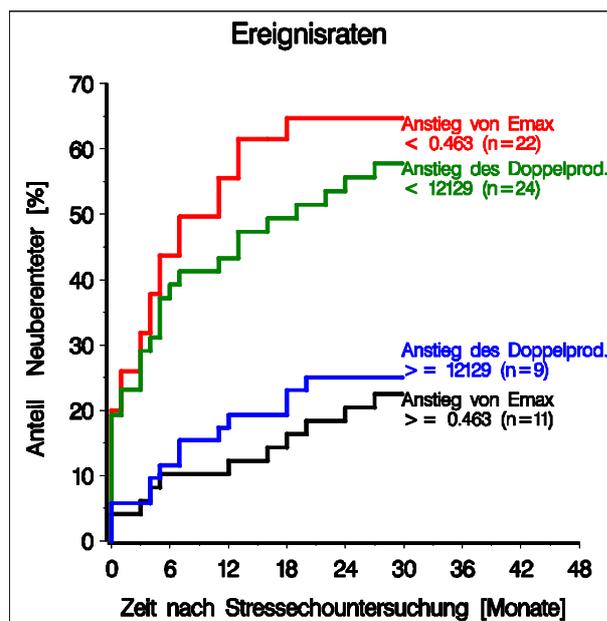


Abb. 25: Graphische Darstellung der multivariaten Analyse

4.2.5 Stressechokardiographische Prädiktoren der Lebensqualität

4.2.5.1 Subskalen des Short Form 36/12 Health Survey (SF36/SF12). Vergleich zwischen Neuberenteten und Arbeitsfähigen und der Allgemeinbevölkerung

Tabelle 31 vergleicht die Subskalen des SF12 in Bezug auf die Neuberenteten, die Arbeitsfähigen und die Allgemeinbevölkerung. Wie in der Methodik beschrieben werden den einzelnen Dimensionen Punkte zugeordnet, verschlüsselt und in eine Punkteskala von 0-100 übergeführt. „0“ entspricht schlechtester Gesundheit, „100“ bestmöglicher Gesundheit.

Signifikant ist der Unterschied zwischen Neuberenteten und Arbeitsfähigen in den Subskalen körperliche Rollenfunktion, körperliche Funktionsfähigkeit, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperlicher Summenscore und emotionale Rollenfunktion, wobei die höchste Signifikanz die körperliche Rollenfunktion und die niedrigste, die emotionale Rollenfunktion zeigt. Kein signifikanter Unterschied besteht für: körperliche Schmerzen, die Vitalität, die soziale Funktionsfähigkeit, das psychische Wohlbefinden, der psychische Summenscore und die Veränderung der Gesundheit im Vergleich zu vor einem Jahr. Das Befinden der Neuberenteten ist grundsätzlich schlechter als das der Arbeitsfähigen. Es liegen auch Daten aus der Allgemeinbevölkerung vor [17] [37] [40]. Deutlich wird, dass das Befinden der Neuberenteten und auch der Arbeitsfähigen noch deutlich schlechter ist als das Befinden der Allgemeinbevölkerung.

Tabelle 31: Vergleich die Subskalen des SF 36 zwischen Neuberenteten und Arbeitsfähigen und der Allgemeinbevölkerung

	Neuberentete			Arbeitsfähige			p-Wert	Allgemeinbevölkerung		
	MW	Std.	Median	MW	Std.	Median		MW	Std.	Median
Körperliche Funktionsfähigkeit (0-100)	51,07	23,54	50,00	65,32	25,72	70,00	0,01	83,58	23,87	95,00
Körperliche Rollenfunktion (0-100)	26,79	36,37	0,00	50,53	42,19	50,00	0,005	80,56	34,53	100,00
Körperliche Schmerzen (0-100)	43,17	22,99	41,00	55,32	30,08	51,00	0,08	77,15	28,50	100,00
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (0-100)	38,88	19,87	35,00	48,72	18,62	45,00	0,01	66,05	21,17	71,25
Vitalität(0-100)	35,95	17,36	35,00	42,45	22,70	45,00	0,20	61,75	19,21	65,00
Soziale Funktionsfähigkeit (0-100)	62,71	26,16	63,00	65,34	28,31	63,00	0,58	87,67	19,45	100,00
Emotiononale Rollenfunktion	46,00	44,78	33,00	67,36	42,02	100,00	0,02	87,74	28,96	100,00
Psychisches Wohlbefinden (0-100)	55,71	18,81	58,00	58,55	20,44	56,00	0,46	72,80	17,38	76,00
Körperlicher Summenscore (0-100)	33,71	9,04	34,00	40,23	11,37	42,00	0,01	49,20	10,93	53,38
Psychischer Summenscore (0-100)	41,79	11,13	41,50	43,55	10,38	45,00	0,40	50,97	8,77	52,99
Veränderung Gesundheit Vgl. zu vor 1 Jahr (1-5)	3,26	0,89	3,00	3,15	1,10	3,00	0,66	2,90	0,99	3,00

4.2.5.2 Stressechoparameter und Dimensionen des SF 36 berechnet für Arbeitsfähige und Neuberentete. Rangkorrelation nach Spearman.

Der Zusammenhang zwischen stressechokardiographischen Parametern und einzelnen Dimensionen des SF 36 wurde mit der Rangkorrelation nach Spearman überprüft. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (r_s) wurde getrennt für Arbeitsfähige und Neuberentete berechnet.

Bei den Arbeitsfähigen ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg des Doppelproduktes (Prädiktor) und sowohl der psychischen als auch der emotionalen Rollenfunktion sowie dem Anstieg Emax und der emotionalen Rollenfunktion (Tabelle 32).

Bei den Neuberenteten korrelierte der Anstieg des Doppelproduktes statistisch signifikant mit der körperlichen Summenskala, körperlichem Schmerz, der Vitalität und der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung. Der Anstieg Emax zeigte eine signifikante Korrelation lediglich für den Vitalitätsscore (Tabelle 33).

Im Vergleich zu den Neuberenteten ist bei den „Gesünderen“ (Arbeitsfähigen) eine Korrelation mit psychischen Items und bei den „Kränkeren“ (Neuberenteten) eine Korrelation mit körperlichen Items gegeben. Parallel dazu besteht bei den Arbeitsfähigen eine statistisch signifikante Korrelation in Bezug auf die emotionalen Dimensionen und bei den aufgrund der Erkrankung neu Berenteten eine aussagekräftige Korrelation in Bezug auf körperliche Dimensionen.

Tabelle 32: Rangkorrelation nach Spearman berechnet für Arbeitsfähige

	Anstieg Emax (mmHg ml⁻¹)	Anstieg des Doppelprodukts (mmHg min⁻¹)
Psychische Summenskala	p-Wert nicht signifikant	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman: 0,32 (p-Wert:0,04)
Emotionale Rollenfunktion	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman: 0,35 (p-Wert:0,04)	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman: 0,37 (p-Wert:0,01)

Tabelle 33: Rangkorrelation nach Spearman berechnet für Neuberentete

	Anstieg Emax (mmHg ml ⁻¹)	Anstieg des Doppelprodukts (mmHg min ⁻¹)
Körperliche Summenskala	p-Wert nicht signifikant	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman: 0,37 (p-Wert:0,02)
Körperliche Schmerzen	p-Wert nicht signifikant	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman: 0,34 (p-Wert:0,03)
Vitalität	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman: 0,41 (p-Wert:0,03)	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman: 0,40 (p-Wert:0,01)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	p-Wert nicht signifikant	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman: 0,47 (p-Wert:< 0,001)

4.2.6 Interobservervariabilität

4.2.6.1 Interobservervariabilität in Bezug auf einzelne Stressechoparameter in Ruhe und unter Belastung

Die Qualität der Reproduzierbarkeit der Stressechokardiographie ist vom jeweiligen Untersucher abhängig (Interraterreliabilität). Es wird zwischen Interobservervariabilität (zwei unterschiedliche Untersucher beurteilen das gleiche Bild) und Intraobservervariabilität (der gleiche Untersucher interpretiert das gleiche Bild zweimal) unterschieden. Wie in der Methodik beschrieben, wurde die Interraterreliabilität für einige Stressechoparameter berechnet. In die Berechnung des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) nach Fleiss gingen nur diejenigen Patienten ein, die sowohl in Ruhe als auch unter Belastung eine Beurteilbarkeit des Stressechokardiogramms mindestens vom Rang „befriedigend“ aufwiesen (n = 24).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 34 dargestellt. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) nach Fleiss wird wie folgt interpretiert: geringe Reliabilität entspricht einem ICC < 0,4, mäßige bis gute Reliabilität umfasst 0,4 ≤ ICC ≤ 0,75 und sehr gute Reliabilität entspricht einem ICC > 0,75. Sowohl bezüglich der Auswurfraction (ICC in Ruhe 0,77;

ICC unter Belastung 0,77), als auch bezüglich des enddiastolischen (ICC in Ruhe 0,85; ICC unter Belastung 0,93) und endsystolischen (ICC in Ruhe 0,77; ICC unter Belastung 0,81) Volumens wird unter Belastung eine bessere Übereinstimmung erzielt als in Ruhe. Bei enddiastolischen Parametern ergibt sich eine bessere Übereinstimmung als bei endsystolischen Parametern. Insgesamt kann von einer guten bis sehr guten Übereinstimmung der Untersucher ausgegangen werden.

Tabelle 34: Interobservervariabilität für einzelne Stressechoparameter in Ruhe und unter Belastung (n = 24)

		ICC mit 95% Konfidenzintervall
Auswurffraktion	in Ruhe	0,77 (0,56 - 0,90)
	unter maximaler Belastung	0,77 (0,55 - 0,90)
Enddiastolisches Volumen	in Ruhe	0,85 (0,67 - 0,93)
	unter maximaler Belastung	0,93 (0,82 - 0,96)
Endsystolisches Volumen	in Ruhe	0,77 (0,53 - 0,89)
	unter maximaler Belastung	0,81 (0,61 - 0,91)

4.2.6.2 Interobservariabilität in Abhängigkeit von der Bildqualität

Wir untersuchten die Interobservariabilität in Abhängigkeit von der Beurteilbarkeit der Bildqualität. Als stressechokardiographischen Parameter wählten wir die Auswurffraktion in Ruhe und unter maximaler Belastung. Tabelle 35 zeigt, dass der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) in Bezug auf den Ruheparameter von der Beurteilungsstufe „sehr gut“ bis „ausreichend“ kontinuierlich abnimmt (Auswurffraktion in Ruhe: ICC 0,82 > 0,77 > 0,66), das heißt, dass die Übereinstimmung der Untersucher mit schlechterer Bildbeurteilbarkeit abnimmt. Demgegenüber zeigt sich für die Auswurffraktion unter Belastung kein eindeutiger Unterschied zwischen den Beurteilungsstufen (Auswurffraktion unter Belastung ICC 0,71, 0,77, 0,77). Bei sehr guter und guter Beurteilbarkeit kann in Ruhe von einer sehr guten (Auswurffraktion in Ruhe: ICC 0,82) und unter Belastung von einer guten Übereinstimmung (Auswurffraktion unter maximaler Belastung: ICC 0,71) ausgegangen werden.

Tabelle 35: Interobservervariabilität in Abhängigkeit von der Bildqualität

Echoparameter	Beurteilungsstufen der Bildqualität			
	Sehr gut / gut	Sehr gut / gut / befriedigend	Befriedigend / ausreichend	Alle Beurteilungsstufen
Auswurffraktion in Ruhe	0,82	0,77	0,66	0,77
Auswurffraktion unter maximaler Belastung	0,71	0,77	0,77	0,74

5 DISKUSSION

5.1 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie mittels dynamischer Stressechokardiographie untersucht, um mögliche prädiktive Aussagen bezüglich kardialer Mortalität, Morbidität und in Hinblick auf das soziale Schicksal und die Lebensqualität zu gewinnen. Parameter zur Prognose der dilatativen Kardiomyopathie wurden bisher vorwiegend durch Untersuchungen der linksventrikulären Funktion in Ruhe, sowie durch ergometrische und spiroergometrische Daten gewonnen. Stresschokardiographische Untersuchungen in Hinblick auf die Prognostik wurden bisher nur pharmakologisch mit Dobutamin durchgeführt. Somit werden in der vorliegenden Studie erstmals prognostische Marker der dilatativen Kardiomyopathie mit der dynamischen Stressechokardiographie ermittelt.

5.1.1 Klinische Daten des Gesamtkollektivs

Bezüglich der Geschlechtsverteilung zeigt die vorliegende Studie einen mit 89% deutlich höheren Männeranteil als in vergleichbaren stresschokardiographischen Studien [4] [19] [23] [23] [26] [42] [43] [54] [61] [67]. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, dass es sich bei der Klinik Höhenried um eine Klinik der Landesversicherungsanstalt für Arbeiter handelt. In der Arbeiterschaft ist der Anteil an Männern höher als bei den Angestellten oder einem repräsentativen Normkollektiv aus der Bevölkerung.

Der Medianwert für das Alter lag in der vorliegenden Studie bei 51. Damit lag das Alter der Patienten - anders als für eine Rehabilitationsklinik mit überwiegend arbeitsfähigen Patienten erwartet - nicht unter dem Alter der in der Literatur beschriebenen Kollektive. Während vier Studien ein mit 54 bis 57 Jahren höheres Alter ermittelten [4] [42] [54] [67] fanden sich bei fünf Untersuchungen mit 43 bis 48 Jahren niedrigere Werte [19] [26] [43] [59] [61].

Bezüglich der Ätiologie unterscheidet die vorliegende Arbeit drei Gruppen der dilatativen Kardiomyopathie: 19% alkoholische, 28% postmyokarditische und 53% idiopathische Kardiomyopathie. Trotz sorgfältiger Auswertung der Befunde aus den Akutkliniken konnte eine weitere Differenzierung nicht erfolgen. Auch in der Literatur wird dargestellt,

dass es nur in der Hälfte der Fälle gelingt, die Ätiologie einer global eingeschränkten linksventrikulären Funktion festzustellen [26] [30] [53]. Bei Prazak et al. sind sogar 69% der Fälle ätiologisch nicht geklärt [59], bei Fauchier et al. 63% [23].

Um die verschiedenen Ursachen zuordnen zu können sind ausführliche, zeit- und kostenaufwendige invasive Untersuchungen (zum Beispiel Myokardbiopsien, immunhistologische Untersuchungen) notwendig, welche in der Regel in praxi nicht durchgeführt werden.

Der Grad der Herzinsuffizienz wurde nach der New York Heart Association functional classification (NYHA-Klassifikation) eingeteilt. In der vorliegenden Studie fanden sich 73% Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA II, 19% mit NYHA III und lediglich 8% mit NYHA I. Damit unterscheiden sich diese Patienten von den Patienten in der Literatur durch einen deutlich höheren Anteil von Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassifikation II (Komajda 42%, Pratali 50%, Ramahi 34% und Scrutinio 28%) und einen geringeren Anteil von Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassifikation III (Komajda 30%, Pratali 38%, Ramahi 60% und Scrutinio 40%). Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassifikation IV waren zwar selten (Komajda 13%, Pratali 6%, Ramahi 3%), aber doch grundsätzlich im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung eingeschlossen [43] [58] [61] [67].

Die Unterschiede sind auf das unterschiedliche Patientengut von Rehabilitationskliniken beziehungsweise Akutkliniken zurückzuführen. In eine Rehabilitationklinik werden Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassifikation IV in der Regel nicht aufgenommen. Diese Patienten dürfen auch keiner dynamischen Stressechokardiographie unterzogen werden (Kontraindikation). Damit waren Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassifikation IV nicht in der Studie enthalten.

Unter einer Hypertonie der WHO Klasse I litten 43% der Patienten der vorliegenden Untersuchung. Bart et al. fand 48% Hypertoniker, wobei formal alle Hypertoniestufen mit einbezogen wurden [4]. In der vorliegenden Studie waren Patienten mit Hypertensiver Herzkrankheit ausgeschlossen.

Es waren nur 9% Diabetiker in der Studie im Vergleich zu 17% (Bart) und 12% (Pratali) in der Literatur [4] [58].

Der geringere Anteil an Diabetikern rührt möglicherweise daher, dass Patienten mit einem metabolischen Syndrom auch häufiger einen Hypertonus der Klasse WHO > Grad I aufweisen und damit nicht in der Studie waren.

An Medikamenten wurden am häufigsten Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors (ACE-Hemmer) verabreicht (89%), gefolgt von Diuretika (72%) und Digitalisglykosiden (59%).

Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur [42] [45] [58] [61] [67], insbesondere wurden in allen Studien in $\geq 80\%$ ACE-Hemmer verabreicht. Lediglich eine Veröffentlichung von Komajda et al. von 1990 berichtet über einen Anteil von 26% ACE-Hemmern, was nicht dem heutigen medizinischen Standard entspricht [42]. Deutliche Unterschiede der Verordnung zeigen sich bei Nitraten, β -Blockern, Thrombozytenaggregationshemmern und der Antikoagulation mit Phenprocoumon. Nitrate wurden bei 20%-64% verabreicht [42] [43] [45] [58], β -Blocker waren bei 10% - 25% gegeben worden [58] [61], Thrombozytenaggregationshemmern hatten 10% - 52% [58] [67], antikoaguliert mit Phenprocoumon wurden 25% - 85% der Patienten [42] [58].

Damit wurden in der vorliegenden Studie im Vergleich zu anderen Untersuchungen mit 6% weniger Nitraten, mit 35% häufiger β -Blocker, mit 13% seltener Thrombozytenaggregationshemmer von den Patienten eingenommen. Der Anteil antikoagulierter Patienten lag mit 44% zwischen 25% [58] und 85% [42] in der Literatur.

Im Nachbefragungszeitraum (24 Monate + maximal 6 Monate) verstarben 10 Patienten (7,5%). Eine ältere Arbeit von Diaz et al. 1987 [19] beschreibt eine 1-Jahres-Mortalität von 30% und eine 5-Jahres-Mortalität von 58%. Spätere Arbeiten berichten über eine 1-Jahres-Mortalität von 30% [43], 23% [28] und 35% [70]. Damit liegt die in der vorliegenden Studie erhobene Mortalität deutlich niedriger.

Eine große Studie bezüglich der Sterblichkeit bei Herzinsuffizienz [46] belegt, dass von 1950 an die Sterblichkeit immer mehr abnimmt. Verschiedene Gründe sind dafür verantwortlich. Eine ganz wesentliche Rolle spielt dabei die Behandlung mit ACE-Hemmern und Betablockern. Dies trifft auch für die vorliegende Untersuchung zu, in der die Patienten in 89% mit ACE-Hemmern und in 35% mit Betablockern behandelt wurden. Ein weiterer Grund für die verhältnismäßig niedrige 2-Jahres-Mortalität von

7,5% ist darin zu sehen, dass keine Patienten mit Herzinsuffizienz der Klasse NYHA IV in die Untersuchung einbezogen waren und damit auch keine Transplantationskandidaten mit einer deutlich höheren Mortalität.

Verwertbare Daten für den sozialen Status von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie liegen in der Literatur nicht vor. Grundsätzlich entspricht der berufliche Status mit 12% Rentnern der Verteilung „berentet“- „nicht berentet“ einer kardiologischen Rehabilitationsklinik. Der hohe Anteil von Patienten mit schwerer Arbeitsbelastung (61%) und die überwiegende Schichtzugehörigkeit zu „Bluecollar-workers“ (95%) ist darauf zurückzuführen, dass alle Patienten der Studie in einer Klinik der Arbeiterrentenversicherung behandelt wurden.

5.1.2 Elektrokardiographische und fahrradergometrische Untersuchungsergebnisse

Die Auswertung der Elektrokardiogramme in Ruhe zeigte in der vorliegenden Studie bei 18,0% Hinweise für Linkshypertrophie. Dias et al. beschrieben 20,1% [19], Komajda et al. 63% [43]. Die Häufigkeit von Vorhofflimmern wird mit 16% - 38,5% angegeben [19] [23] [32] [43] im Vergleich zu 19,5% der vorliegenden Studie. Linksschenkelblockbilder finden sich in der Literatur bei 20,7% - 35,9% [19] [23] [32] [43] [58] beim vorliegenden Kollektiv bei 15%. Die Angaben unterliegen einer großen Streubreite.

Fahrradergometrisch erfasste Parameter wurden für Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie nur von Delahaye et al. [18] publiziert, welche ein Kollektiv mit einer EF kleiner 35% mittels Fahrradergometrie im Sitzen untersucht haben. In dieser Untersuchung lag die maximale Wattleistung im Mittelwert bei 91 +/- 23 Watt, ähnlich wie beim vorliegenden Kollektiv mit 99 +/- 33 Watt.

Die Herzfrequenz in Ruhe war bei den Probanden der vorliegenden Arbeit mit 80 +/- 15 Schlägen/Minute niedriger als bei den Patienten mit einer EF kleiner als 35% (89 +/- 25 Schläge/Minute). Unter Belastung lag die Herzfrequenz bei Dalahaye et al. bei 146 +/- 26 Schlägen/Minute höher als in der vorliegende Arbeit mit 129 +/- 25 Schlägen/Minute. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, dass bei Dalahaye et al. mehr herzinsuffiziente Patienten eingeschlossen waren, und dass diese möglicherweise weniger häufig mit Betablockern behandelt waren.

Der Mittelwert des systolischen Blutdrucks unter Belastung steigt sowohl bei Delahaye et al. (124 mmHg auf 166 mmHg) als auch in der vorliegenden Arbeit (122 mmHg auf 171 mmHg) an; ebenso der diastolische Wert: bei Delahaye et al. von 83 mmHg auf 97 mmHg und in der vorliegenden Arbeit von 78 mmHg auf 82 mmHg. Bei den Ruhemessungen zeigt sich nur eine geringe Streuung, die Streuung bei den Belastungswerten ist sehr hoch. Ein Grund dafür ist, dass bei oszillographischer Blutdruckmessung unter höherer Belastung die Messungen teilweise artefaktüberlagert und nicht exakt auswertbar sind. Bei 19,5 % der Patienten lag zusätzlich Vorhofflimmern vor, was erfahrungsgemäß die Variabilität der Blutdruckmessungen erhöht.

5.1.3 Stressechokardiographische Untersuchungsergebnisse

Für die dynamische Belastungsechokardiographie liegen speziell für die dilatative Kardiomyopathie keine Untersuchungen der linksventrikulären Parameter in der Literatur vor. Untersucht wurden lediglich von Mertes et al., Schairer et al., Zwehl et al. und Gehring et al. Kollektive mit gesunden Probanden [48] [64] [65] [73] [31]. Paraskevaidis, Pratali, Ramahi und Scrutinio untersuchten Patienten mit nicht ischämisch bedingter Kardiomyopathie mittels Dobutaminstress [54] [58] [61] [67]. Paraskevaidis und Pratali schlossen dabei Patienten mit einer Auswurfraction über 35% aus, Ramahi über 30%. Delahaye verwendete zur Bestimmung der linksventrikulären Parameter bei idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie die Radionuklidventrikulographie [18].

Für das endsystolische Volumen in Ruhe fanden sich bei den gesunden Probanden Mittelwerte von 33 +/- 11ml bis 55 +/- 17ml, unter maximaler Belastung von 13 +/- 5ml bis 26 +/- 14ml. Für das enddiastolische Volumen in Ruhe 96 +/- 20ml bis 130 +/- 16ml, unter Belastung 89 +/- 21ml bis 98 +/- 14ml. Die vorliegende Untersuchung ergab für das endsystolische Volumen des linken Ventrikels in Ruhe erwartungsgemäß einen deutlich höheren Mittelwert von 109 +/- 63ml und unter Belastung von 103 +/- 58ml. Das enddiastolische Volumen in Ruhe war ebenfalls mit 172 +/- 77ml und unter Belastung mit 164 +/- 70ml deutlich erhöht. In der vorliegenden Arbeit ist der linke Ventrikel diastolisch zwar wanddickenmäßig nicht hypertrophiert, aber aufgrund der erhöhten Volumina ist die Muskelmasse des Ventrikels im Sinne einer exzentrischen Hypertrophie vermehrt.

Die Auswurffraktion in Ruhe lag bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung mit einem Mittelwert von 40 +/- 13% erwartungsgemäß unter den Mittelwerten der Gesunden (57 +/- 12% bis 66 +/- 8%). Unter Belastung kam es zu keinem Anstieg der linksventrikulären Auswurffraktion (40 +/- 13). Die stressechokardiographischen Untersuchungen mit Dobutamin zeigten eine noch niedrigere Auswurffraktion, die systolischen und diastolischen Volumina des linken Ventrikels in Ruhe und unter Belastung wurden nicht aufgeführt.

Der Quotient aus linksventrikulärem endsystolischem Druck und endsystolischem Volumen (E_{max}) ist nach Ginzton und Krayenbühl besser geeignet, zwischen normaler und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zu unterscheiden. Der Mittelwert beträgt bei Gesunden $3,3 \text{ mmHg ml}^{-1}$ (range 1,9 - 5,0) [33] [44].

Bei gesunden Probanden fanden verschiedene Autoren [31] [48] einen signifikanten Anstieg von E_{max} unter dynamischer Belastungsechokardiographie. Bei dilatativer Kardiomyopathie wurde E_{max} unter Belastung bisher noch nicht untersucht. Entsprechend der reduzierten Kontraktilität lag in der vorliegenden Studie E_{max} in Ruhe mit $1,6 \pm 1,1 \text{ mmHg ml}^{-1}$ unter dem Mittelwert bei Gesunden und auch der Belastungswert lag mit $2,5 \pm 2,1$ noch darunter.

5.1.4 Dynamische Stressechokardiographie und Prognose bei dilatativer Kardiomyopathie

Dynamische stressechokardiographische Untersuchungen wurden in Hinblick auf die Prognose der dilatativen nicht-ischämischen Kardiomyopathie bisher nicht durchgeführt. Parameter zur Prognose der dilatativen Kardiomyopathie wurden bisher vorwiegend aus klinischen Daten, durch Untersuchungen der linksventrikulären Funktion in Ruhe sowie durch ergometrische und spiroergometrische Daten gewonnen.

Stressechokardiographische Prädiktoren wurden von einigen Autoren mit pharmakologischer Belastung (Dobutamin) ermittelt.

5.1.4.1 Stressechokardiographische Parameter und Mortalität

Mit der Mortalität korrelieren echokardiographische Ruheparameter am besten (linksventrikuläres endsystolisches und enddiastolisches Volumen in Ruhe und E_{max} in Ru-

he). In der multivariaten Analyse (Cox-Modell) verbleibt letztlich das linksventrikuläre enddiastolische Volumen in Ruhe.

Diaz et al [19] fanden mittels Linksherzkatheterisation als Prädiktoren der Mortalität mit hoher Signifikanz ebenfalls das linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Volumen sowie die Auswurfraction in Ruhe. Dies entspricht den Ergebnissen von Praczak et al. [59], welche bei den Patienten eine Ruheeckokardiographie durchführten und denen von Komajda et al. [43], welche die Patienten mittels Eckokardiographie und Linksherzkatheterisation untersuchten. Bei Ramahi et al. [61] erwies sich mittels Dopamin-Radionuklidventrikulographie und bei Scrutinio et al. [67] mittels Dobutamin-Stresseckokardiographie der enddiastolische Volumenindex [61] und der endsystolische Volumenindex [67] als aussagefähiger Prädiktor, bei beiden die linksventrikuläre Auswurfraction in Ruhe. Die Auswurfraction als signifikanten Prädiktor fanden auch Cohn et al. [13] [14], Cowburn et al. [14] und Florea et al. [27].

Warum in der vorliegenden Studie die Auswurfraction in Bezug auf die Mortalität nicht aussagekräftig ist, bleibt unklar. Grundsätzlich ist die Fallzahl der vorliegenden Untersuchung sehr klein (10 von 133 Patienten verstarben im Nachbefragungszeitraum) und die Aussagekraft damit eingeschränkt. Allerdings zeigte der in den erwähnten Studien nicht untersuchte Parameter Emax eine inverse Korrelation zur Mortalität.

5.1.4.2 Stresseckokardiographische Parameter in Hinblick auf spätere kardiale Dekompensation und kombinierte kardiale Ereignisse

Prognostische stresseckokardiographische Daten in Hinblick auf spätere kardiale Dekompensation und kombinierte kardiale Ereignisse liegen in der Literatur nicht vor. Einige Autoren [45] [61] [67] [69] definieren als kardiale Ereignisse neben Mortalität Herztransplantation und/oder stationäre Aufnahme aufgrund von klinischer Verschlechterung. Eine gesonderte Auswertung in Bezug auf prognostische Parameter wurde aber nicht durchgeführt.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass Kontraktilitätsparameter (Auswurfraction unter maximaler Belastung, Emax in Ruhe und Emax unter maximaler Belastung) invers mit späterer kardialer Dekompensation korrelieren. Als unabhängiger Prädiktor verbleibt in der multivariaten Analyse (Cox-Regression) die Auswurfraction unter Belastung.

Damit entscheidet die Kontraktilität über eine spätere kardiale Dekompensation. Kombinierte kardiale Ereignisse setzen sich definitionsgemäß zusammen aus Tod aus kardialen Gründen, kardialer Dekompensation und/oder symptomatischen Arrhythmien. Es ergaben sich als statistisch signifikante prognostische Parameter für kombinierte kardiale Ereignisse: linksventrikuläres enddiastolisches und endsystolisches Volumen in Ruhe, Kontraktilitätsparameter Emax in Ruhe und Emax bei maximaler Belastung, linksventrikuläre Auswurfraction in Ruhe und unter Belastung. In der multivariaten Analyse verbleibt das enddiastolische Volumen in Ruhe.

5.1.4.3 Stressechokardiographische Parameter und soziales Schicksal

Untersuchungen zur Prognose des sozialen Schicksals von Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie wurden bisher nicht veröffentlicht. In der vorliegenden Arbeit sind statistisch signifikante Prädiktoren des sozialen Schicksals der Anstieg Emax, die maximale Leistung in Watt, der Anstieg des Doppelproduktes unter Belastung, der Anstieg des systolischen Blutdrucks unter Belastung, Emax bei maximaler Belastung, Doppelprodukt bei maximaler Belastung und Auswurfraction bei maximaler Belastung. In der multivariaten Datenanalyse (Cox-Regression) erwiesen sich vor allem der Anstieg von Emax aber auch der Anstieg des Doppelproduktes unter Belastung als Prädiktoren mit hoher Signifikanz. Hieraus ergibt sich, dass zwar bereits die ergometrisch ermittelten Parameter einen hohen prädiktiven Wert in Hinblick auf die Berentung haben, dass aber der stressechokardiographisch ermittelte Kontraktilitätsindex Emax die sozialmedizinische Prädiktion noch verbessern kann.

5.1.4.4 Stressechokardiographische Parameter und Lebensqualität

Untersuchungen zur Lebensqualität bei dilatativer Kardiomyopathie mittels SF36/SF12 in Hinblick auf Prädiktoren aus der dynamischen Stressechokardiographie sind bisher nicht veröffentlicht worden. Es liegen Studien zur Lebensqualität -untersucht mit SF36- für koronare Herzerkrankung [37] und hypertroph obstruktive Kardiomyopathie [17] vor. In der vorliegenden Arbeit liegen alle Dimensionen des SF36/SF12 sowohl für Berentete als auch für Arbeitsfähige unterhalb der Bereiche der Allgemeinbevölkerung [17] [37] [40]. Dies bedeutet, dass sich Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie sowohl körperlich als auch seelisch schlechter fühlen als Gesunde. Zu ähnlichen Ergebnissen kom-

men Cox et al. [17], die bei Patienten mit hypertroph obstruktiver Kardiomyopathie und Hawkes et al., die bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit [37] eine eingeschränkte Lebensqualität fanden. In der vorliegenden Untersuchung erwiesen sich als statistisch signifikante Prädiktoren der Lebensqualität bei den beruflich Wiedereingegliederten der Anstieg des Doppelproduktes und der Anstieg Emax in Bezug auf die emotionale Rollenfunktion sowie der Anstieg des Doppelproduktes für die psychische Summenskala. Als statistisch signifikante prognostische Parameter zeigten sich für die Neuberenteten ebenfalls der Anstieg Emax und der Anstieg des Doppelproduktes, aber ausschließlich für körperliche Dimensionen.

5.1.5 Interobservervariabilität

Ali et al. [2] untersuchten die Interraterreabilität bei dynamischer Stressechokardiographie bei Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung. Untersucht wurde die Übereinstimmung in Hinblick auf den Ischämienachweis und in Hinblick auf die Auswurf fraktion. Hoffmann et al. [38] [39] führte eine Studie mit pharmakologischer Stress echokardiographie (Dobutamin) durch und überprüfte die Interobservervariabilität in Bezug auf den Ischämienachweis. Ali et al. verglichen zwei verschiedene Untersucher am gleichen Institut, Hoffmann et al. Untersucher aus verschiedenen Kliniken. In der vorliegenden Arbeit unterzogen zwei Untersucher einer Klinik die Stressechokardiographien einer quantitativen Bestimmung der linksventrikulären Volumina und der Auswurf fraktion. Die Übereinstimmung dieser Größen war gut bis sehr gut. Auffallend ist, dass unter Belastung für alle drei untersuchten Größen eine höhere Übereinstimmung erreicht wurde als in Ruhe. Dies erscheint zunächst widersprüchlich, da die Darstellbarkeit und damit die Bildqualität und Beurteilbarkeit unter dynamischer Belastung aufgrund der Bewegungsunruhe abnehmen kann. Andererseits ist bekannt, dass sich die Schallbarkeit unter Belastung infolge Vergrößerung der linksventrikulären Volumina verbessern kann. Die grundsätzlich gute Übereinstimmung der beiden Untersucher deckt sich mit den Ergebnissen von Ali et al.. Bei Hoffmann et al. ist die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern nur mäßig. Da diese Studie an verschiedenen Kliniken durchgeführt worden war, liegen mögliche Ursachen darin, dass in den Krankenhäusern unterschiedliche Hard- und Software zum Einsatz kam und daraus unterschiedliche Bildqualitäten resultierten. Zudem ist die subjektive Beurteilung regionaler Wandbewegungsstörungen mit einer größeren Variabilität belastet als die quantifizierbaren Volumina. In der vorlie-

genden Arbeit nimmt die Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse bezüglich des Parameters Auswurffraktion in Ruhe mit schlechterer Bildbeurteilbarkeit ab.

5.2 Diskussion der Methodik

5.2.1 Untersuchungstechnik

Neben den unbestreitbaren Vorzügen der Stressechokardiographie als nicht-invasiver Methode gibt es auch Problemfelder und Einschränkungen. Die Bildqualität ist stark abhängig von der Qualität von Hard- und Software, und diese Technik ist auf einen erfahrenen Untersucher angewiesen ("learning curve") [24]. Neben der Erfahrung des Untersuchers beeinflusst die Erwartungshaltung des Untersuchers den Ausgang des Tests (Untersucher-Bias). Die Qualität der Reproduzierbarkeit der Stressechokardiographie ist von den jeweiligen Untersuchern abhängig (Interraterreabilität). In einigen Fällen lässt sich der Apex des linken Ventrikels nicht erfassen, was zu falschen Messungen und letztlich zu Fehldiagnosen führen kann. Immer wird es Patienten geben, bei denen kein auswertbares Echokardiogramm abgeleitet werden kann.

Im direkten Vergleich mit der Ventrikulographie fanden Erbel et al. [20] [21] eine deutliche Unterschätzung der Volumenwerte in der zweidimensionalen Echokardiographie. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass sich der Schallkopf bei den meisten Untersuchungen nicht direkt vor, sondern etwas oberhalb der Herzspitze befindet. Von hier aus werden die Längsachsen des linken Ventrikels verkürzt dargestellt und gegenüber der Ventrikulographie unterschätzt [20] [21]. Ein weiterer Grund für eine Unterschätzung der linksventrikulären Volumina durch die Echokardiographie ist darin zu sehen, dass die Ventrikelkontur bei der Echokardiographie meist an der inneren Trabekelgrenze gezogen wird, bei der Ventrikulographie werden die kontrastmittelgefüllten Trabekelzwischenräume in die Volumenberechnung mit einbezogen. Aus diesem Grunde ist es notwendig, sich an eigens für die Stressechokardiographie aufgestellten Normwerten zu orientieren [31] [48] [73].

Die gängigen Methoden der dynamischen Stressechokardiographie sind die fahrradergometrische Belastung in sitzender, liegender oder halbliegender Position. Sie haben den Vorteil, der üblichen physiologischen Belastung zu entsprechen. Optimale Voraussetzungen für die echokardiographische Beurteilung der Herzfunktion bietet die Unter-

suchung auf einem Fahrradergometer in halbliegender Position mit einer individuell angepassten Linksneigung des Patienten. Ein entscheidendes Argument gegen Laufbandergometrie ist die Tatsache, dass die Echokardiographie hierbei nur vor und unmittelbar nach der Belastung durchgeführt werden kann. Beim Fahrradfahren im Sitzen - im Vergleich zur liegenden Position - gerät der Körper mit zunehmender Belastung derart in Bewegung, dass gut auswertbare echokardiographische Bilder nur schwer abzuleiten sind.

5.2.2 Fragebogen und Methodik der Nachbefragung

Der Fragebogen für die Nachbefragung umfasste sowohl 12 Fragen zur Lebensqualität und krankheitsübergreifenden Aspekten (SF 36 / SF 12) als auch ganz konkret Fragen nach typischen Herzinsuffizienz-spezifischen Beschwerden. In den Fragen 1 bis 16 wurden zusätzlich Fragen zur Person, zum aktuellen sozialen Status und zur Morbidität mit eventuellen Krankenhausaufenthalten gestellt. Die Erfassung von Befindenszuständen und sozialen Einstellungen wirft eine Reihe methodologischer Probleme auf. Vor allem Messgenauigkeit und Zuverlässigkeit (Reliabilität) und die Gültigkeit und Aussagekraft (Validität) werden immer wieder diskutiert. Der Short Form 36 Health Survey gehört derzeit zu den am häufigsten international eingesetzten krankheitsübergreifenden Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität. Er ist ein standardisiertes Instrumentarium, welches die oben aufgeführten Gütekriterien erfüllt und sich in seiner Praktikabilität bewährt hat. Der erste Teil des Fragebogens wurde für die vorliegende Untersuchung entwickelt. Es wurden diesbezüglich noch keine entsprechenden Testungen durchgeführt; die Ergebnisse sind somit mit Vorbehalt zu beurteilen. Kritisch müssen die Fragebogenergebnisse auch hinsichtlich der Patientenaussagen betrachtet werden. Einige Patienten schienen durch die Fülle und Komplexität des Fragebogens überfordert; sie berücksichtigten einzelne Fragen gar nicht, beantworteten Einzelteile von Fragen nicht und machten teilweise in sich unlogische Aussagen. Bei Patienten mit Rentenwunsch schienen die Angaben zum Befinden schlechter zu sein als nach den klinischen Befunden zu erwarten war. Trotz der teilweise lückenhaften Nachbefragungsdaten konnten durch die intensive Nachverfolgung die Kerndaten von 99% der Studienteilnehmer gewonnen werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Stressechokardiographische Untersuchungen bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zur Ermittlung von Parametern, die eine prognostische Aussage zur kardialen Mortalität und Morbidität ermöglichen sind bisher nur mit der Dobutamin-Stressechokardiographie durchgeführt worden. Als nachteilig hat sich diese pharmakologische Methode jedoch in Bezug auf ihre mangelnde Korrelierbarkeit mit körperlichen Belastungen in Beruf, Alltagsleben, sowie Freizeitaktivitäten (zum Beispiel Sport) erwiesen. Des weiteren liegen keine Untersuchungen zur Prädiktion des sozialen Schicksals und der Lebensqualität vor. Deshalb wurde bei 133 konsekutiv in eine kardiologische Rehabilitationsklinik aufgenommenen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie eine dynamische Stressechokardiographie durchgeführt (118 Männer, 15 Frauen, mittleres Alter Median 51 Jahre, linksventrikuläres diastolisches Volumen Median 152ml, linksventrikuläres systolisches Volumen Median 95ml, Auswurfraction Median 39%). 11 (8%) der Patienten waren im NYHA Stadium I, 97 (73%) waren im NYHA Stadium II, 25 (19%) im NYHA Stadium III. Patienten im NYHA Stadium IV waren nicht in der Studie enthalten, auch nicht Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung sowie stenosierender koronarer Herzkrankheit, welche bei 92 Patienten (69%) durch eine vorherige Koronarangiographie ausgeschlossen worden war. Ätiologisch lag aufgrund der Anamnese und der Vorbefunde bei 37 Patienten (28%) eine abgelaufene Myokarditis, bei 26 (19%) eine alkoholische dilatative Kardiomyopathie zugrunde, bei 70 (53%) Patienten war die Ätiologie unklar. Bei 12 Patienten (9%) fand sich ein Diabetes mellitus, bei 57 (43%) ein milder arterieller Hypertonus.

Das EKG zeigte bei 26 Patienten (19%) Vorhofflimmern, bei 24 Patienten (18%) Hypertrophiezeichen und bei 20 Patienten (15%) einen kompletten Linksschenkelblock.

Die Pharmakotherapie bestand im wesentlichen aus ACE-Hemmern/AT1 Rezeptorblockern (89%), Diuretika (72%), Digitalis (59%), Betablockern (41%), Antikoagulantien (44%) und Ca-Antagonisten (11%).

Die Ergebnisse der Anamnese, der klinischen und stressechokardiographischen Untersuchungen wurden in einer Datenbank gespeichert. Nach einem und nach zwei Jahren wurde eine schriftliche Nachbefragung mit einer initialen Rücklaufquote von 74% durch-

geführt. Durch intensive Recherchen bezüglich der Mortalität und des sozialmedizinischen Schicksals konnte eine Rücklaufquote von 99% erzielt werden.

Während des Nachbefragungszeitraumes von zwei Jahren waren 10 Patienten (7,5%), davon 7 aus kardialen Gründen verstorben (5,3%). Der Anteil der berenteten Patienten war von 16 (12,3%) auf 84 (63%) zum Zeitpunkt der Nachbefragung nach 2 Jahren gestiegen.

Mit der kardialen Mortalität korrelieren vor allem die diastolischen linksventrikulären Volumina in Ruhe (EDV \geq 225ml versus $<$ 225ml, Hazard ratio 8,92, $p < 0,002$, multivariat). In Bezug auf kardiale Ereignisse korrelierten ebenfalls die diastolischen linksventrikulären Volumina in Ruhe signifikant (EDV \geq 261ml versus $<$ 261ml, Hazard ratio 17,9, $p < 0,0001$ multivariat), aber auch Emax in Ruhe (Emax \geq 0,71 mmHg ml⁻¹ versus $<$ 0,71 mmHg ml⁻¹, Hazard ratio 0,09, $p = 0,0023$ univariat), endsystolisches Volumen in Ruhe (ESV \geq 146ml versus $<$ 146ml, Hazard ratio 11,1, $p = 0,0026$ univariat) sowie Auswurffraktion bei maximaler Belastung (EF \geq 32% versus $<$ 32%, Hazard ratio 0,17, $p = 0,0110$ univariat). Für eine spätere kardiale Dekompensation prädiktiv war die Auswurffraktion unter Belastung (EF \geq 33% versus $<$ 33%, Hazard ratio 0,06, $p < 0,0066$ multivariat). In Bezug auf eine spätere Berentung war der Anstieg von Emax (Emax \geq 0,463 mmHg ml⁻¹ versus $<$ 0,463 mmHg ml⁻¹, Hazard ratio 0,34, $p = 0,0028$ multivariat) und der Anstieg des Doppelproduktes unter Belastung (Anstieg Doppelprodukt \geq 12129 mmHg min⁻¹ versus $<$ 12129 mmHg min⁻¹, Hazard ratio 0,37, $p = 0,0076$ multivariat) ein guter Prädiktor.

In Hinblick auf die Lebensqualität besteht für die Arbeitsfähigen eine Korrelation des Anstiegs des Doppelproduktes mit der emotionalen Rollenfunktion (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman 0,37, $p = 0,01$) und der psychischen Summenskala (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman 0,32, $p = 0,04$) und es korreliert der Anstieg Emax mit der emotionalen Rollenfunktion (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman 0,35, $p = 0,04$). Bei den Neuberenteten zeigt sich eine inverse Korrelation des Anstieges des Doppelproduktes mit der körperlichen Summenskala (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman 0,37, $p = 0,02$), körperlichen Schmerzen (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman 0,34, $p = 0,03$), der Vitalität (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman 0,40, $p = 0,01$) und der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung

(Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman 0,47, $p < 0,001$). Der Anstieg Emax korreliert mit der Vitalität (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman 0,41, $p = 0,03$).

Da die Qualität der Reproduzierbarkeit der Stressechokardiographie vom jeweiligen Untersucher abhängt, wurde die Interraterreliabilität untersucht. Alle Patienten der Studie waren vom selben Untersucher geschallt worden. Davon wurden 30 Patienten stichprobenartig ausgewählt, und die stressechokardiographischen Untersuchungen wurden anhand der Aufzeichnungen von einem zweiten erfahrenen Untersucher nachbeurteilt. Die Übereinstimmung der beiden Untersucher (Interobservervariabilität) war gut bis sehr gut (Auswurffraktion in Ruhe: Intraklassen-Korrelationskoeffizient ICC 0,77; Auswurffraktion unter Belastung ICC 0,77, enddiastolisches Volumen in Ruhe: ICC 0,85; enddiastolisches Volumen unter Belastung: ICC 0,93 und endsystolisches Volumen in Ruhe: ICC 0,77, endsystolisches Volumen unter Belastung: ICC 0,81), sie nimmt aber erwartungsgemäß mit schlechterer Bildqualität ab (Auswurffraktion in Ruhe: Intraklassen-Korrelationskoeffizient $0,82 > 0,77 > 0,66$).

Zusammenfassend ergibt sich, dass, vorbehaltlich der kleinen Patientenzahl in der vorliegenden Studie die echokardiographischen Ruheparameter wie das endsystolische und enddiastolische Volumen in Übereinstimmung mit der Literatur mit der Mortalität am besten korrelieren. Die Auswurffraktion in Ruhe ist in Hinblick auf die Mortalität im Gegensatz zur Literatur nicht aussagekräftig, was vermutlich in erster Linie auf die geringe Patientenzahl der Verstorbenen zurückzuführen ist. Für kombinierte kardiale Ereignisse verbleibt in der multivariaten Analyse als Prädiktor ebenfalls das enddiastolische Volumen in Ruhe. In Hinblick auf eine spätere kardiale Dekompensation sind Kontraktilitätsparameter, insbesondere Emax von hohem prädiktivem Wert. Sowohl für die prognostische Einschätzung der Lebensqualität als auch für die sozialmedizinische Prognose ist zwar das Belastungs-Elektrokardiogramm ausreichend, aber auch hier bringt der Anstieg von Emax zusätzliche Information. Bezüglich des sozialen Schicksals kommt in der multivariaten Datenanalyse dem Anstieg von Emax sogar der höchste prädiktive Wert zu. Damit hat der stressechokardiographisch ermittelte Kontraktilitätsparameter Emax eine wesentliche prognostische Bedeutung bei dilatativer Kardiomyopathie.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Aaronson N. K., Acquadro C., Alonso J., Apolone G., Bucquet D., Bulling M., Bungay K., Fukuhara S., Gandek B., Keller S., Prieto L.: International quality of life assessment (IQOLA) Project
Qual Life Res 1(5) (1992), 349-351
- [2] Ali S.M., Egeblad H., Saunamäki K., Carstensen S., Steensgard -Hansen F., Haunso S.:
Reproducibility of digital exercise echocardiography
Eur Heart J 16 (1995), 1510-1519
- [3] Ansalone G., Giannantoni P., Auriti A., Santini M.:
Usefulness of echo - dobutamine in predicting outcome
of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy
Circulation 96 (1997), 1343
- [4] Bart B.A., Shaw L.K., McCants C.B., Fortin D.F., Lee K.L.,
Califf R.M., O'Connor C.M.:
Clinical determinants of mortality in patients with angiographically
diagnosed ischaemic or non-ischaemic cardiomyopathy
JACC 30 (1997), 1002-1008
- [5] Bauer R., Busch U., van de Fliedrt E., Stettmeier H., Raab W.,
Langhammer H.R., Pabst H.W.:
Altersabhängigkeit der Herzfunktion bei Herzgesunden
Z Kardiol 77 (1988), 632-641
- [6] Di Bello V., Santoro G., Cini G., Pentimone F., Ginanni A.,
Romano M.F., Giusti C.:
Cardiovascular adjustments induced by training evaluated during
semisupine isotonic exercise and recovery period : An echocardiographic study
Int J Sports Med 8 (1987), 407-414
- [7] Bender R., Ziegler A., Lange S.:
Logistische Regression.
Dtsch Med Wschr 127 (2002), T3-11
- [8] Braunwald E.:
(1992) Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine.
4th Edition. W.B. Saunders Company, Chap. 43/ 1394
- [9] Bullinger M., Kirchberger I.:
SF-36, Fragebogen zum Gesundheitszustand
Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion
Hogrefe, Verlag für Psychologie (1995) 1-94

- [10] Bullinger M., Kirchberger I., Ware J.E.:
Der deutsche SF-36 Health Survey
Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
Zschr für Gesundheitswissenschaften 3 (1995), 21-26
- [11] Cheitlin M.,D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P., Beller G.A., Bierman F.Z., Davis J.L., Douglas P.S., Faxon D.P., Gillam L.D., Kimball T.R., Kussmaul W.G., Pearlman A.S., Philbrick J.T., Rakowski H., Thys D.M.: (Committee Members)
Antman E.M., Smith S.C., Alpert J.S., Gregoratos G., Anderson J.L., Hiratzka L.F., Faxon D.P., Hunt S.A., Fuster V., Jacobs A.K., Gibbons R.J., Russell R.O.: (Task Force Members)
ACC/AHA/ASE 2003
Guideline update for the clinical application of echocardiography:
summary article
A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines
JACC 42 (2003), 954-970
- [12] Codd M.B., Sugrue D.D., Gersh B.J., Melton L.J.:
Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy.
A population-based study in Olmsted Country, Minnesota 1975-1984
Circulation 80 (1989), 564-572
- [13] Cohn J.N., Johnson G.R., Shabetai R., Loeb H., Tristani F., Rector T., Smith R., Fletcher R.:
Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasmanorepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction.
Circulation 87 (1993) VI5-VI16
- [14] Cohn J.N., Rector T.S.:
Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality
Am J Cardiol 62 (1988) 25A-30A
- [15] Cowburn P.J., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Komajda M.:
Risk stratification in chronic heart failure
Eur Heart J 19 (1998), 696-710
- [16] Cowie M.R., Mostered A., Wood D.A., Deckers J.W., Poole-Wilson P.A., Sutton G.C., Grobbee D.E.:
The epidemiology of heart failure
Eur Heart J 18 (1997), 208-225

- [17] Cox S., O'Donoghue A.C., McKenna W.J., Steptoe A.:
Health related quality of life and psychological wellbeing in patients
with hypertrophic cardiomyopathy
Heart 78 (1997), 182-187
- [18] Delahaye N., Cohen-Solal A., Faraggi M., Czitrom D., Foulst J.,
Daou D., Peker C., Gourgon R., Le Guludec D.:
Comparison of left ventricular responses to the six-minute
walk test, stair climbing and maximal upright bicycle exercise
in patients with congestive heart failure due to idiopathic
dilated cardiomyopathy
Am J Cardiol 80 (1997), 65-70
- [19] Diaz R.A., Obasohan A., Oakley C.M.:
Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy
Br Heart J 58 (1987), 393-399
- [20] Erbel R., Schweizer P., Henn G., Meyer J., Effert S.:
Apikale zweidimensionale Echokardiographie
Dtsch med Wschr 107 (1982), 1872-1877
- [21] Erbel R., Schweizer P., Meyer J., Grenner H., Krebs W., Effert S.:
Bestimmung der Volumina und der Ejektionsfraktion des linken
Ventrikels aus dem zweidimensionalen Echokardiogramm
bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung
Z Kardiol 69 (1980), 52-61
- [22] ESC working group on exercise physiology, physiopathology and elektrokardiography:
Guidelines for cardiac exercise testing
Eur Heart J 14 (1993), 969-988
- [23] Fauchier L., Babuty D., Poret P., Casset-Senon D.,
Autret M.L., Coshay P., Fauchier J.P.:
Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy
Eur Heart J 21 (2000), 306-314
- [24] Feigenbaum, H.:
Exercise 2D echocardiography - how reliable is it
as a routine tool for the assessment of coronary artery disease?
Ultrasound in Coronary Artery Disease
Illiceto S. et al. (eds.) (1991), 31-36
- [25] Feigenbaum, H.:
Stress echocardiography: an overview
Herz 16 (1991), 347-354

- [26] Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M., Hruban R.H., Clemetson D.E., Howard D.L., Baughman K.L, Kasper E.K.:
Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy
N Eng J Med 342 (2000), 1077-1084
- [27] Florea V.G., Henein M.Y., Anker S.D., Francis D.P., Chambers J.S., Ponikowski P., Coats A.J.S.
Prognostic value of changes over time in exercise capacity and echokardiographic measurements in patients with chronic heart failure
Eur Heart J 21 (2000), 146-153
- [28] Franciosa J.A., Wilen M., Ziesche S, Cohn J.N.:
Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy
Am J Cardiol 51 (1983), 831-836
- [29] Friman G., Wesslen L., Fohlman J., Karjalainen J., Rolf C.:
The epidemiology of infectious myocarditis, lymphocytic myocarditis and dilated cardiomyopathy
Eur Heart J 16 (Supplement O) (1995), 36-41
- [30] Fuster V., Dec W.G.:
Idiopathic dilated cardiomyopathy
N Eng J Med 331 (1994), 1564-1575
- [31] Gehring J., Heinbuch S., Poller W., Wellhausen C., Hofmann H., Mond C.:
Echokardiographische Normalwerte der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion unter Belastung
Abstract Symposium: Echokardiographische Diagnostik bei koronarer Herzkrankheit,
Bernried (1992)
- [32] Gemen S., Stauff L., Bienstein B., Große-Heitmeyer W.:
Über die Inzidenz der dilatativen Kardiomyopathie in einer ländlichen Gegend in Nordwestdeutschland
Herz/Kreisla 29 (5/1997), 142-146
- [33] Ginzton L.E., Laks M.M., Brizendine M., Conant R., Mena I.:
Noninvasive measurement of the rest and exercise peak systolic pressure/end-systolic volume ratio: a sensitive two-dimension echocardiographic indicator of left ventricular function
JACC 4(3) (1984), 509-516

- [34] Grogan M., Redfield M.M., Bailey K.R., Reeder G.S., Gersh B.J., Edwards W.D., Rodeheffer R.J.:
Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: Comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy
JACC 26 (1995), 80-84
- [35] Grünig E., Tasman J.A., Kücherer H., Franz W., Kübler W., Katus H.A.:
Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy
JACC 31 (1998), 186-194
- [36] Hammond E.H., Menlove R.L., Anderson J.L.:
Predictive value of immunofluorescence and electron microscopic evaluation of endomyocardial biopsies in the diagnosis and prognosis of myocarditis and idiopathic dilated cardiomyopathy
Am Heart J 114 (1987), 1055-1064
- [37] Hawkes A.L., Nowak M., Speare R.:
Short form-36 health survey as an evaluation tool for cardiac rehabilitation programs
J Cardiopul Rehab 23 (2003), 22-25
- [38] Hoffmann R., Lethen H., Marwick T., Arnese M., Fioretti P., Pingitore E., Picano E., Buck T., Erbel R., Flachskampf F.A., Hanrath P.:
Analysis of inter-institutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms
JACC 27(2) (1996), 330-336
- [39] Hoffmann R., Marwick T.H., Poldermans D., Lethen H., Ciani R., van de Meer P., Tries H.P., Gianfagna P., Fioretti P., Bax J.J., Katz M.A., Erbel R., Hanrath P.:
Refinement in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms
Eur Heart J 23(10) (2002), 768-771
- [40] Jenkinson C., Jenkinson D., Shepperd S., Layte R., Petersen S.:
Evaluation of treatment for congestive heart failure in patients aged 60 years and older using generic measures of health status (SF-36 and COOP charts)
Age Ageing 26 (1997), 7-13
- [41] Keeling P.J., Gang Y., Smith G., Seo H., Bent S.E., Caforio A.L.P., McKenna W.J.:
Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom
Br Heart J 73 (1995), 417-421

- [42] McKenna C.J., Codd M.B., McCann H.A., Sugrue D.D.:
Alcohol consumption and idiopathic dilated cardiomyopathy:
A case control study
Am Heart J 135 (1998), 833-837
- [43] Komajda M., Jais J.P., Reeves B., Goldfarb B., Bouhour J.B., Juillieres Y., Lanfranchi J., Peycelon P., Geslin P., Carrie D., Grosgeat Y.:
Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy
Eur Heart J 11 (1990), 824-831
- [44] Krayenbuehl, H.P.:
Myocardial function
Eur Heart J 6 (Supplement C) (1985), 33-39
- [45] Lapu-Bula R., Robert A., De Kock M., D'Hondt A., Detry J.R.,
Melin J.A., Vanoverschelde J. :
Risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy:
contribution of doppler-derived left ventricular filling
Am J Cardiol 82 (1998), 779-785
- [46] Levy D., Kenchaiah S., Larson M.G., Benjamin E.J., Kupka M.J.,
Ho K.K.L., Murabito J.M., Vasan R.S.:
Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure
N Engl J Med 347 (2002), 1397-1402
- [47] Mertes H., Sawada S.G., Ryan T., Segar D.S., Kovacs R., Foltz J., Feigenbaum H.:
Symptoms adverse effects and complications associated with dobutamine
stress echocardiography: experience in 1118 patients
Circulation 88 (1993), 15-19
- [48] Mertes H., Nixdorf U., Erbel R., Meyer J.:
Normalwerte der globalen und regionalen Myokardfunktion für die Belastungs-
echokardiographie
Z Kardiol 80 (1991), 529-536
- [49] Mestroni L., Maisch B., McKenna W.J., Schwartz K., Charron P.,
Rocco C., Tesson F., Richter A., Wilke A., Komajda M.:
Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies
Eur Heart J 20 (1999), 93-102
- [50] Mestroni L., Rocco Ch., Gregori D., Sinagra G., Di Lenarda A.,
Miocic S., Vatta M., Pinamonti B., Muntoni F., Caforio A.L.P.,
McKenna W.J., Falaschi A., Giacca M., Camerini F.:
Familial dilated cardiomyopathy:
Evidence for genetic and phenotypic heterogeneity
JACC 34 (1999), 181-190

- [51] Michels V.V., Moll P.P., Miller F.A., Tajik J., Chu J.S., Driscoll D.J., Burnett J.C., Rodeheffer R.J., Chesebro J.H., Tazelaar H.:
The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy
N Engl J Med 326 (1992), 77-82
- [52] Nixdorff U., Wagner S., Erbel R., Weitzel P., Mohr-Kahaly S., Meyer J.:
Normalwerte für die Dobutamin-Stressechokardiographie
Dtsch Med Wschr 120 (1995), 1761-1767
- [53] Osterziel K.J., Scheffold T., Perrot A., Dietz R.:
Genetik der dilatativen Kardiomyopathie
Z Kardiol 90 (2001), 461-469
- [54] Paraskevaïdis Ioannis A., Adamopoulos S., Kremastinos Dimitrios Th., :
Dobutamine echocardiographic study in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and prognostically borderline values of peak exercise oxygen consumption
JACC 37 (2001), 1685-1691
- [55] Pelliccia F., D'Amati G., Cianfrocca C., Bernucci P., Nigri A., Marino B., Gallo P.:
Histomorphometric features predict 1 year outcome of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy considered to be at low priority for cardiac transplantation
Am Heart J 128 (1994), 316-325
- [56] Perez, J.E.:
Exercise echocardiography-overview
Coronary Artery Disease 2 (1991), 528-530
- [57] Picano E.:
Stress echocardiography - from pathophysiological toy to diagnostic tool
Circulation 85 (1992), 1604-1612
- [58] Pratali L., Picano E., Otasevic P., Vigna C., Palinkas A., Cortigiani L., Dodi C., Bojic D., Varga A., Csanady M., Landi P.:
Prognostic significance of the dobutamine echocardiography test in idiopathic dilated cardiomyopathy
Am J Cardiol 88 (2001), 1374-1378
- [59] Prazak P., Pfisterer M., Osswald S., Buser P., Burkart F.:
Differences of disease progression in congestive heart failure due to alcoholic as compared to idiopathic dilated cardiomyopathy
Eur Heart J 17 (1996), 251-257

- [60] Rakar S., Sinagra G., Di Lenarda A., Poletti A., Bussani R., Silvestri F., Camerini F.:
Epidemiology of dilated cardiomyopathy: A prospective post-mortem study of 5252 necropsies
Eur Heart J 18 (1997), 117-123
- [61] Ramahi T.M., Longo M.D., Cadariu A.R., Rohlf K., Slade M., Carolan S., Vallejo E., Wackers F.J.Th.:
Dobutamine-induced augmentation of left ventricular ejection fraction predicts survival of heart failure patients with severe non-ischaemic cardiomyopathy
Eur Heart J 22 (2001), 849-856
- [62] Richardson P., McKenna W., Bristow M., Maisch B., Mautner B., O'Connell J., Olsen E., Thiene G., Goodwin J., Gyarfás I., Martin I., Nordet P.:
Report of the 1995 world health organisation/international society and federation of cardiology. Task force on the definition and classification of cardiomyopathies
Circulation 93 (1996), 841-842
- [63] Rodeheffer R.J., Gerstenblith G., Becker L.C., Fleg J.L., Weisfeldt M.L., Lakatta E.G.:
Exercise cardiac output is maintained with advancing age in health human subjects: cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate
Circulation 69 (1984), 203-213
- [64] Schairer J.R., Briggs D., Kono T, Alam M., Keteyian S., Fedel F., Rosman H., Kuznetsbu A.A., Stein P.D.:
Left ventricular function immediately after exercise in elite cyclists
Cardiology 79 (1991), 284-289
- [65] Schairer J.R., Stein P.D., Keteyian S., Fedel F., Ehrman J., Alam M., Henry J.W., Shaw T.:
Left ventricular response to submaximal exercise in endurance-trained athletes and sedentary adults
Am J Cardiol 70 (1992), 930-933
- [66] Schönberger J., Zimmer M., Ertl G.:
Genetik der dilatativen Kardiomyopathie
Deutsch.Ärztebl 16 (2004), Jg 101: A 1099-1105
- [67] Scrutinio D., Napoli V., Passantino A., Ricci A., Lagioia R., Rizzon P.:
Low-dose dobutamine responsiveness in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to exercise capacity and clinical outcome
Eur Heart J 21 (2000), 927-934

- [68] Shrout P.E., Fleiss J.L.:
Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability
Psych Bulletin 86 (1979), 420-428
- [69] Stelken A.M., Younis L.T., Jennison S.H., Miller D.D.,
Miller L.W., Shaw L.J., Kargl D., Chaitman B.R.:
Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of
predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardio-
myopathy
JACC 27 (1996), 345-352
- [70] Unverfehrt D.V., Magorien R.D., Moeschberger M.L.,
Baker P.B., Fetters J.K., Leier C.V.:
Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy.
Am J Cardiol 54 (1984), 147-152
- [71] Ware, J.E. Jr.:
The status of health assessment 1994
Ann Rev Public Health 16 (1995), 327-354
- [72] Williams D.G., Olsen E.G.J.:
Prevalence of overt dilated cardiomyopathy in two regions of England
Br Heart J 54 (1985), 153-155
- [73] Zwehl W., Gueret P., Meerbaum S., Holt D., Corday E.:
Quantitative two dimensional echocardiography during bicycle test in normal
subjects
Am J Cardiol 47 (1981), 859-866
- [74] Ziegler A., Lange S., Bender R.:
Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression.
Dtsch Med Wschr 129 (2004), T1-T3

8 ABBILDUNGEN

Abb. 1:	Flussdiagramm der Nachbefragung	31
Abb. 2:	Herzinsuffizienz-Klassifikation des Gesamtkollektivs	33
Abb. 3:	Links: ROC-Kurve des Parameters endsystolisches Volumen in Ruhe für das Ereignis Tod nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der Todesfälle für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (179ml).	47
Abb. 4:	Links: ROC-Kurve des Parameters enddiastolisches Volumen in Ruhe für das Ereignis Tod nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der Todesfälle für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (225ml).	47
Abb. 5:	Links: ROC-Kurve des Parameters Emax unter maximaler Belastung für das Ereignis Tod nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der Todesfälle für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (0,92 mmHg ml ⁻¹).	48
Abb. 6:	Links: ROC-Kurve des Parameters Emax in Ruhe für das Ereignis Tod nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der Todesfälle für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (0,72 mmHg ml ⁻¹)... ..	48
Abb. 7:	Links: ROC- Kurve des Parameters enddiastolisches Volumen unter maximaler Belastung für das Ereignis Tod nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der Todesfälle für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (177ml).	49
Abb. 8:	Links: ROC-Kurve des Parameters Emax unter maximale Belastung für das Ereignis kardiale Dekompensation im Zeitraum nach der stressechokardiographischen Untersuchung. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der Fälle mit kardialer Dekompensation für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (2,6 mmHg ml ⁻¹).	53
Abb. 9:	Links: ROC-Kurve des Parameters Auswurffraktion (EF) unter maximaler Belastung für das Ereignis kardiale Dekompensation nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der kardialen Dekompensation für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (0,33).	53

- Abb. 10: Links: ROC-Kurve des Parameters Emax in Ruhe für das Ereignis kardiale Dekompensation nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der kardialen Dekompensation für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (1,27mmHg ml⁻¹).....54
- Abb. 11: Links: ROC- Kurve des Parameters enddiastolisches Volumen in Ruhe für kombinierte kardiale Ereignisse nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion kardialer Ereignisse für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (261ml).....60
- Abb. 12: Links: ROC- Kurve des Parameters endsystolisches Volumen in Ruhe für kombinierte kardiale Ereignisse nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion kardialer Ereignisse für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (146ml).....61
- Abb. 13: Links: ROC- Kurve des Parameters Emax in Ruhe für kombinierte kardiale Ereignisse nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion kardialer Ereignisse für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (0,71mmHgml⁻¹).....61
- Abb. 14: Links: ROC-Kurve des Parameters Auswurfraction unter maximaler Belastung für kombinierte kardiale Ereignisse. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der kombinierten kardialen Ereignisse für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (0,32).62
- Abb. 15: Links: ROC- Kurve des Parameters Emax unter maximaler Belastung für kombinierte kardiale Ereignisse nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion kardialer Ereignisse für den für diesen Parameter entwickelten Schwellenwert (1,57mmHg ml⁻¹).62
- Abb. 16: Links: ROC-Kurve des Parameters Auswurfraction (EF) in Ruhe für kombinierte kardiale Ereignisse. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion der kombinierten Ereignisse für den für diesen Parameter entwickelten Schwellenwert (0,39).63
- Abb. 17: Links: ROC-Kurve des Parameters Anstieg Emax unter Belastung für das Ereignis Neuberentung nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion des Ereignisses Neuberentung für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (0,46 mmHg ml⁻¹).71

- Abb. 18: Links: ROC-Kurve des Parameters maximale Leistung bei Belastung für das Ereignis Neuberentung nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion des Ereignisses Neuberentung für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (100 Watt).....71
- Abb. 19: Links: ROC-Kurve des Parameters Anstieg des systolischen Blutdrucks unter Belastung für das Ereignis Neuberentung nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion des Ereignisses Neuberentung für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (47mmHg).....72
- Abb. 20: Links: ROC-Kurve des Parameters Emax bei maximaler Belastung für das Ereignis Neuberentung nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion des Ereignisses Neuberentung für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (1,9mmHg ml⁻¹).....72
- Abb. 21: Links: ROC-Kurve des Parameters Anstieg des Doppelproduktes unter maximaler Belastung für das Ereignis Neuberentung nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion des Ereignisses Neuberentung für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (12129 mmHg min⁻¹).73
- Abb. 22: Links: ROC-Kurve des Parameters Doppelprodukt bei maximaler Belastung für das Ereignis Neuberentung nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion des Ereignisses Neuberentung für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (22046 mmHg min⁻¹).....73
- Abb. 23: Links: ROC-Kurve des Parameters Auswurffraktion (EF) unter maximaler Belastung für das Ereignis Neuberentung nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion des Ereignisses Neuberentung für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (35%).....74
- Abb. 24: Links: ROC-Kurve des Parameters endsystolisches Volumen unter maximaler Belastung für das Ereignis Neuberentung nach Stressecho. Rechts: Summenhäufigkeitsfunktion des Ereignisses Neuberentung für den für diesen Parameter ermittelten Schwellenwert (95ml).74
- Abb. 25: Graphische Darstellung der multivariaten Analyse76

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Alter und BMI.....	32
Tabelle 2:	Ursache der dilatativen Kardiomyopathie (N gesamt = 133 Patienten)	33
Tabelle 3:	Begleiterkrankungen (N gesamt = 133 Patienten).....	34
Tabelle 4:	Medikamente (N gesamt = 133 Patienten - Mehrfachnennungen möglich)	34
Tabelle 5:	Einzeldaten der erfassten Toten (n = 10)	35
Tabelle 6:	Erwerbsstatus zum Zeitpunkt der Untersuchung (N gesamt = 133 Patienten - Mehrfachnennungen möglich).....	36
Tabelle 7:	Arbeitsbelastung der nicht Berenteten (N gesamt = 115 Patienten).....	36
Tabelle 8:	Schichtzugehörigkeit (N = 130 Patienten)	37
Tabelle 9:	49 Ruhe-EKG`s mit pathologischem Befund (N = 133 EKG`s - Mehrfachnennungen)	37
Tabelle 10:	Abbruchgründe Stressecho (N = 133 Patienten - Mehrfachnennungen) ..	38
Tabelle 11:	Fahrradergometrische Daten des Gesamtkollektivs (N = 126 Patienten) .	39
Tabelle 12:	Echokardiographisch Parameter des Gesamtkollektivs in Ruhe und unter Belastung (N = 112 Patienten)	40
Tabelle 13:	Kontraktilitätsmaß nach Krayenbuehl und Ginzton in Ruhe und unter Belastung	41
Tabelle 14:	Stressechoparameter der verstorbenen Patienten (N=10)	43
Tabelle 15:	Sensitivität und Spezifität für das Ereignis Tod	45
Tabelle 17:	Multivariate Prädiktoren der Mortalität (Cox-Regression).....	50
Tabelle 18:	Sensitivität und Spezifität von stressechokardiographischen Parametern für den Endpunkt kardiale Dekompensation.....	51
Tabelle 19:	Univariate Prädiktoren der kardialen Dekompensation (Cox-Regression)	55
Tabelle 20:	Multivariater Prädiktor der kardialen Dekompensation (Cox-Regression)	55
Tabelle 21:	Sensitivität und Spezifität von Stressechoparametern für kombinierte kardiale Ereignisse	57
Tabelle 22:	Vergleich der Patienten mit kombinierten kardialen Ereignissen (N = 9) mit den verbleibenden Patienten (n = 86)	58
Tabelle 23:	Univariate Prädiktoren für kombinierte kardiale Ereignisse	64
Tabelle 24:	Multivariater Prädiktor für kombinierte kardiale Ereignisse.....	65

Tabelle 25: Sozialmedizinische Ergebnisse der Befragung nach 2 Jahren in Bezug auf alle vor der Untersuchung nicht berenteten Patienten (N gesamt = 109 Patienten)	65
Tabelle 26: Sozialmedizinische Ergebnisse der Befragung nach 2 Jahren bei den zu Beginn der Untersuchung krank geschriebenen Patienten (N = 82 Patienten)	66
Tabelle 27: Sensitivität und Spezifität für das Ereignis Neuberentung nach Stressecho geordnet nach der Summe von Sensitivität und Spezifität	67
Tabelle 28: Vergleich zwischen Neuberenteten und Nichtberenteten nach Durchführung des Stressechos (unter Ausschluss verstorbener oder schon vorher berenteter Patienten)	68
Tabelle 29: Univariate Prädiktoren der Berentung (Cox-Regression)	75
Tabelle 30: Multivariate Prädiktoren der Berentung (Cox-Regression)	76
Tabelle 31: Vergleich die Subskalen des SF 36 zwischen Neuberenteten und Arbeitsfähigen und der Allgemeinbevölkerung	78
Tabelle 32: Rangkorrelation nach Spearman berechnet für Arbeitsfähige	79
Tabelle 33: Rangkorrelation nach Spearman berechnet für Neuberentete	80
Tabelle 34: Interobservervariabilität für einzelne Stressechoparameter in Ruhe und unter Belastung (n = 24)	81
Tabelle 35: Interobservervariabilität in Abhängigkeit von der Bildqualität	82
Tabelle 36: Aufbau und Konzepte des SF-36 (nach: Bullinger/Kirchberger(1997) 36 Fragen (Items)).....	111

10 ANHANG

**Tabelle 36: Aufbau und Konzepte des SF-36 (nach: Bullinger/Kirchberger(1997)
36 Fragen (Items))**

Dimension	Beschreibung	Items	Skala	Dimensions-	
				Stufen	Spanne
Körperliche Funktionsfähigkeit	Mobilität/Aktivitäten des täglichen Lebens: Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen, Bücken, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigt	10	1 bis 3	21	10 bis 30
Körperliche Rollenfunktion	Allgemeine Indikatoren reduzierter Leistungsfähigkeit: Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z.B. weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivitäten, oder Schwierigkeiten, bestimmte Aktivitäten auszuführen	4	1 bis 2	5	4 bis 8
Körperliche Schmerzen	Schmerzintensität/-funktion Wirkungen: Ausmaß an Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im, als auch außerhalb des Hauses	2	1 bis 6; 1 bis 5	11	2 bis 12
Allgemeine Gesundheit	Gesundheitsperzeption/Vergleich: Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschl. aktueller Gesundheitszustand, zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen	5	1 bis 5	21	5 bis 25
Vitalität	Polarität: Elan – Müde: Sich energiegeladen und voller Schwung fühlen versus müde und erschöpft	4	1 bis 6	21	4 bis 24
Soziale Funktionsfähigkeit	Wirkung auf Einschränkung sozialer Kontakte: Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen	2	1 bis 5	9	2 bis 10
Emotionale Rollenfunktion	Allgemeine Indikatoren reduzierter Leistungsfähigkeit: Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen - unter anderem weniger Zeit aufbringen, weniger schaffen und nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	3	1 bis 2	4	3 bis 6

Dimension	Beschreibung	Items	Skala	Dimensions-	
				Stufen	Spanne
Psychisches Wohlbefinden	Emotionale Grundstimmungen: Allgemeine psychische Gesundheit, einschl. Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Gemüthsstimmung	5	1 bis 6	26	5 bis 30
Veränderung der Gesundheit	Tendenz – Vorjahr/heute Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr	1	1 bis 5	5	1 bis 5

Die Antwortkategorien variieren (dichotom bis sechsstufige Likert-Antwortskalen). Die Auswertung ergibt ein Profil mit 8 Dimensionen der subjektiven Gesundheit. Eine Zusammenfassung der Dimensionen zu zwei Summenscores ist möglich (körperliche und psychische Summenskala)

Patientenfragebogen

Lieber Herr/ Frau **ID:**

Sie waren vor etwa einem Jahr (vor etwa zwei Jahren) in der Klinik Höhenried. Wir wollen lernen, die Behandlung unserer Patienten zu verbessern und schreiben daher eine Auswahl früherer Patienten an. Bitte helfen Sie uns, indem Sie die nachfolgenden Fragen möglichst vollständig beantworten. Wenn Sie unsicher sind, geben Sie jeweils die Antwort an, die am besten auf Ihre Situation zutrifft. Alle Ihre Angaben unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden selbstverständlich vertraulich behandelt. Kein Außenstehender wird von Ihren Angaben erfahren.

1. Wie groß sind Sie cm
2. Wie schwer sind Sie kg
3. Rauchen Sie noch?
 Nein Ja
wenn ja, wie viele Zigaretten pro Tag? Stück
4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen Herzschmerzen oder ungewohnte Luftnot?
 Nein Ja
Wenn Ja:
 nur unter stärksten körperlichen Belastungen (z.B. Tragen schwerer Gegenstände, anstrengende Bergwanderung, schwere berufliche Arbeit)

- bei mittleren Anstrengungen (z.B. Treppensteigen, Bergaufgehen, Einkaufen, schwere Hausarbeit)
 bei geringen körperlichen Betätigungen (normales Spazierengehen, leichte Hausarbeiten)
 oft in Ruhe mit Verschlimmerung bei geringsten körperlichen Anstrengungen
 ohne Zusammenhang zu körperlichen Anstrengungen
5. Haben sich Ihre Herzschmerzen oder die Luftnot unter körperlichen Anstrengungen seit der Entlassung aus unserer Klinik verändert?
- Beschwerden sind in der Zwischenzeit besser geworden
 Beschwerden sind in etwa gleich geblieben
 Beschwerden sind in der Zwischenzeit schlechter geworden
 Ich habe keine Herzbeschwerden und fühle mich gut belastbar
6. Wie hat sich Ihre körperliche Leistungsfähigkeit insgesamt seit der Entlassung aus der Klinik Höhenried verändert?
- ist in der Zwischenzeit besser geworden
 ist in etwa gleich geblieben
 ist in der Zwischenzeit schlechter geworden
7. Hatten Sie nach Ihrer Entlassung aus der Reha-Klinik in Höhenried einen Herzinfarkt?
- Nein Ja
 Wenn Ja: wann?Tag Monat Jahr
8. Waren Sie nach Ihrer Entlassung aus der Klinik Höhenried noch einmal im **Krankenhaus** wegen Herzproblemen?
- Nein Ja
 Wenn ja: wie oft waren Sie in der Zwischenzeit wegen Ihrem Herz im Krankenhaus?
mal
 wann?.....
 wegen?.....
 Name des Krankenhauses.....
9. Hatten Sie nach Ihrer Entlassung aus der Klinik Höhenried einen Eingriff an Ihrem Herzen?
- Nein Ja
 Wenn Ja:
 Herzkatheter am Klinik
 Elektrische Kardioversion am Klinik
 Schrittmacherimplantation am Klinik
 Sonstiges am Klinik
10. Welche Medikamente nehmen Sie ein?
 (Bitte Medikamentennamen angeben: z.B. Delix plus 1-0-0)
-

11. Sind Sie wieder in Ihrem bisherigen Beruf tätig?
- Nein Ja
 Wenn ja, seit wann?

12. Sind Sie in einer anderen Tätigkeit als vor Ihrer Herzerkrankung beschäftigt?
 Nein Ja
Wenn ja, seit wann?
13. Sind Sie seit Ihrer Herzkrankheit weiterhin krank geschrieben?
 Nein Ja
Wenn ja, seit wann?
14. Sind Sie arbeitslos?
 Nein Ja
Wenn ja, seit wann?
15. Haben Sie die Rente beantragt?
 Nein Ja
Wenn ja, seit wann?
16. Sind Sie berentet?
 Nein Ja
Wenn ja, seit wann?
17. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?
 Ausgezeichnet
 Sehr gut
 Gut
 Weniger gut
 Schlecht
19. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?
 Derzeit viel besser als vor einem Jahr
 Derzeit etwas besser als vor einem Jahr
 Etwa so wie vor einem Jahr
 Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr
 Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr

20. Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.

Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt?

Wenn ja, wie stark?

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an!

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

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

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an!

Schwierigkeiten	Ja	Nein
Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich musste mich besonders anstrengen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an!

Schwierigkeiten	Ja	Nein
Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

- Überhaupt nicht
 Etwas
 Mäßig
 Ziemlich
 Sehr

23. Wie stark waren Ihre Beschwerden in den vergangenen 4 Wochen?

- Ich hatte keine Beschwerden
 Sehr leicht
 Leicht
 Mäßig
 Stark
 Sehr stark

24. Inwieweit haben die Beschwerden Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

- Überhaupt nicht
 Ein bisschen
 Mäßig
 Ziemlich
 Sehr

25. In den folgenden Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist.

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das Kästchen an, das Ihrem Befinden am ehesten entspricht.

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen

	Immer	Meistens	Ziemlich off	Manch- mal	Selten	Nie
voller Schwung?.....	<input type="checkbox"/>					
sehr nervös?	<input type="checkbox"/>					
so niedergeschlagen, dass Sie nichts auf- heitern konnte?	<input type="checkbox"/>					
ruhig und gelassen?	<input type="checkbox"/>					
voller Energie?	<input type="checkbox"/>					
entmutigt und traurig?	<input type="checkbox"/>					
erschöpft?	<input type="checkbox"/>					
glücklich?	<input type="checkbox"/>					
müde?	<input type="checkbox"/>					

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

- Immer
 Meistens
 Manchmal
 Selten
 Nie

27. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an!

	Trifft ganz zu	Trifft weit- gehend zu	Weiß nicht	Trifft weit- gehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachläßt.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich erfreue mich ausge- zeichneter Gesundheit.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

28. Hat Ihnen jemals ein Arzt gesagt, dass Sie eine der folgenden Krankheiten haben?

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an!

	Ja	Nein
Hypertonie, hoher Blutdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzinfarkt im <u>letzten</u> Jahr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durchblutungsstörungen am Herzen, Angina pectoris	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzschwäche, Herzinsuffizienz.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes, Zuckerkrankheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krebs (ausgenommen Hautkrebs).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

29. Leiden Sie zum jetzigen Zeitpunkt unter einer der folgenden Krankheiten?

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an!

	Ja	Nein
Allergien, Heuschnupfen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gelenkrheumatismus, Arthrose, Arthritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rückenschmerzen, Ischias, Bandscheibenschaden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sehstörungen auf einem oder beiden Augen (auch wenn Sie eine Brille tragen).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chronische Lungenkrankheiten (z.B. Bronchitis, Asthma).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chronische Hautkrankheiten, Dermatitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taubheit oder Schwerhörigkeit auf einem oder beiden Ohren.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Behinderungen der Arme oder Beine (z.B. fehlende Gliedmaßen, Lähmungen, Schwäche).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chronische Erkrankungen des Magens oder des Darms.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chronische Erkrankungen der Niere, der Blase oder der Harnwege	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leiden Sie an einer anderen chronischen Krankheit, die Ihr Befinden beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!

Bitte stecken Sie die ausgefüllten Blätter in den frankierten Freiumschlag und schicken ihn an die

Klinik Höhenried

z. Hd. A. Werner

82347 Bernried

11 DANKSAGUNG

Herrn Chefarzt Dr. J. Gehring danke ich vielmals für die Überlassung des Themas, die umfassende fachliche Betreuung und besonders für die allzeit freundliche und motivierende Unterstützung.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. G. Klein für die Annahme und Förderung der vorliegenden Arbeit und insbesondere auch Herrn Prof. Dr. K. Ulm für seine fachkundige Beratung.

Darüber hinaus danke ich Herrn Dr. C. Wellhausen für die wertvollen thematischen Anregungen und Herrn Dr. R. Wex für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Dank gebührt auch Frau Degenhardt, die bei der Nachbefragung nützliche Hilfestellung gegeben hat.

Herzlich danke ich schließlich meinen Freunden, die mich während des langen Weges der Dissertation geduldig und freundlich ertragen haben.