

Aus der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Neue Methoden und Ergebnisse zur Erfassung der
Lebensqualität von Herzinsuffizienzpatienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. rer. nat. Christine Zelenak

aus Hannover

Datum der Promotion: 03.12.2021

Gliederung

0.	Hinweis auf die Vorabpublikation von Daten	
1.	Zusammenfassung	1
1.1	Abstrakt auf Deutsch	1
1.2	English abstract	2
1.3	Einführung	3
1.3.1	Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	4
1.4	Methodik	5
1.4.1	Genehmigung der Studien und Einwilligungserklärung der Probanden	5
1.4.2	Studien	5
1.4.3	Erhebungsinstrumente	6
1.4.4	Statistik	7
1.5	Ergebnisse	10
1.5.1	Validität des FEW16 bei Herzinsuffizienzpatienten	10
1.5.2	Vorhersage der Lebensqualität ein Jahr nach ADHF	10
1.5.3	Wissen über Herzinsuffizienz in Deutschland	14
1.6	Diskussion	16
1.6.1	Validität des FEW16 bei Herzinsuffizienzpatienten	16
1.6.2	Biomarker als Prädiktoren der Lebensqualität nach ADHF	16
1.6.3	Wissen über Herzinsuffizienz in Deutschland	17
1.7	Literaturverzeichnis	18
2	Eidesstattliche Versicherung einschließlich Anteilserklärung	22
3	Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	25
4	Lebenslauf	61
5	Publikationsliste	63
6	Danksagung	68
7	Addendum 1: Fragebogen zur Erfassung des Kenntnisstandes	69

1. Hinweis auf die Vorabpublikation von Daten

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

¹ Jahandar Lashki D, **Zelenak C**, Tahirovic C, Trippel TD, Kolip P, Busjahn A, Rauchfuß M, Nolte K, Schwarz S, Wachter R, Gelbrich G, Halle M, Pieske B, Christoph Herrmann-Lingen, Edelmann F, Düngen HD. **Erfassung des subjektiven körperlichen Wohlbefindens bei Herzinsuffizienz: Validierung des FEW16-Fragebogens.** Herz. 2017 Apr; 42(2):200-208. doi: 10.1007/s00059-016-4458-9.

² **C. Zelenak**, S. Radenovic, L. Musial-Bright, E. Tahirovic, M. Sacirovic, C.B. Lee, D. Jahandar Lashki, S. Inkrot, T.D. Trippel, A. Busjahn, D. Hashemi, R. Wachter, S. Pankuweit, S. Störk, B. Pieske, F. Edelmann, H.-D. Düngen. **Heart Failure awareness survey in Germany: general knowledge on heart failure remains poor.** ESC Heart Fail. 2017 Aug;4(3):224-231. doi: 10.1002/ehf2.12144.

³ **C. Zelenak**, ML. Chavanon, E. Tahirovic, T. Trippel, V. Tscholl, A. Stroux, S. Radenovic, J. Veskovic, S. Apostolovic, M. Zdravkovic, G. Loncar, C. Herrmann-Lingen, HD. Duengen. **Early NT-proBNP and MR-proANP associated with QoL 1 year after acutely decompensated heart failure: secondary analysis from the MOLITOR trial.** Biomark Med. 2019 Dec;13(17):1493-1507. doi: 10.2217/bmm-2019-0083.

Eine Analyse zur Lebensqualität mit Daten der MOLITOR Studie wurde 2015 in Posterform als Konferenzbeitrag vorgestellt:

Predicting quality of life with cardial biomarkers: first results from MOLITOR

Tahirovic E, Duengen HD, Tscholl V, Trippel T, Loncar G, Radenovic S, Apostolovic S, Pieske B, Chavanon ML Herrmann-Lingen C. European Journal of Cardiovascular Nursing 2015, Vol. 14(S1) S1– S120

Predicting Quality of life with cardial biomarkers: first analysis from MOLITOR trial

Düngen HD, Tscholl V, Tahirovic E, Trippel TD, Radenovic S, Loncar G, Edelmann E, Pieske B, Chavanon ML, Herrmann-Lingen C. Clin Res Cardiol 104, Suppl 1, April 2015

Für die Publikation und die vorliegende Doktorarbeit habe ich für meine Auswertung aus der MOLITOR Studie eine komplett neue statistische Aufarbeitung mit anderem statistischen Ansatz durchgeführt.

Dazu siehe auch unter Abschnitt 2. „Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen“

1. Zusammenfassung

1.1 Abstrakt

Einleitung: Die Lebensqualität ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz stark eingeschränkt. Die vorliegende Arbeit präsentiert neue Methoden und Ergebnisse zur Erfassung der Lebensqualität von Herzinsuffizienzpatienten mit Fokus auf biopsychosoziale Zusammenhänge.

Zielstellung: Das erste Ziel war die Validierung des „Fragebogens zur Erfassung des subjektiven körperlichen Wohlbefindens“ (KWB16, Engl. FEW16) bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Das zweite Ziel war herauszufinden, ob Biomarkerwerte nach akuter Dekompensation einer Herzinsuffizienz (ADHF) mit der Lebensqualität ein Jahr später assoziiert sind. Ein drittes Ziel war die Untersuchung des Wissensstandes über Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung.

Methodik: Der FEW16, ein neuer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, wurde an einem Kollektiv von Herzinsuffizienzpatienten durch statistische Testung und Vergleich mit etablierten Fragebögen für Depression und Lebensqualität validiert. In dieser Untersuchung erhielt die Therapiegruppe körperliches Training zusätzlich zur Standardtherapie, die Vergleichsgruppe erhielt nur die Standardtherapie. In der zweiten Untersuchung wurde mittels logistischer Regression und receiver operating characteristic analyses untersucht, ob die Biomarker N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP) und midregional pro-adrenomedullin (MR-proANP) die Lebensqualität ein Jahr nach Hospitalisierung wegen akuter Dekompensation vorhersagen können. Mit der dritten Studie wurde die Entwicklung des Kenntnisstands über Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung über die Jahre 2007, 2012 und 2015 untersucht.

Ergebnisse: Der FEW16 zeigte sich valide und verwendbar, die Änderungssensitivität war jedoch nicht optimal. In der Ex-DHF-P-Studie maß der FEW16 eher das allgemeine Wohlbefinden als nur das körperliche und bezog stark psychische Faktoren des Wohlbefindens ein. NT-proBNP und MR-proANP sind mit wenigen anderen patientenspezifischen Faktoren unabhängige Prädiktoren der Lebensqualität ein Jahr nach Hospitalisierung wegen akuter Dekompensation. Der Kenntnisstand über Herzinsuffizienz in der Bevölkerung war nicht gut und hat sich zwischen 2007 und 2015 nicht verbessert.

Diskussion: Das Wissen in der Bevölkerung über Herzinsuffizienz reicht nicht aus, um eine frühe Attribuierung von Symptomen zu der Erkrankung und dadurch Präsentation beim Arzt mit früher Behandlung zu gewährleisten. Da diese essentiell ist, um die Langzeitprognose möglichst günstig beeinflussen zu können, muss es noch mehr Anstrengungen geben, um die Menschen gezielt auf diese Erkrankung aufmerksam zu machen. Der FEW16 kann verwendet werden, um die Lebensqualität von Herzinsuffizienzpatienten einzuschätzen, für den Verlauf eignen sich

bereits etablierte Testverfahren besser. Drei Modelle um NT-proBNP und MR-proANP ergänzen die Prädiktion der postdekomensativen Mortalität durch diese beiden Biomarker um die der Lebensqualität, die ein eigenständiger Faktor für die Prognose der Erkrankung ist.

1.2 Abstract

Introduction: Quality of life (QoL) is an independent predictor for the prognosis in heart failure (HF). This thesis presents novel methods and findings on QoL in HF patients with a focus on biopsychosocial interrelations.

Aims: The first aim was to validate the “Questionnaire for the assessment of physical well-being” (dt. KWB16, Engl. FEW16) for patients with heart failure. The second aim was to assess possible associations between biomarkers after ADHF and QoL after one year. The third aim was to determine the level of knowledge on heart failure in the general population.

Methods: The FEW16 was statistically tested and compared to established questionnaires for depression and QoL in a collective of HF patients with preserved ejection fraction with or without physical exercise in addition to standard treatment. The second study tested the biomarkers NT-proBNP and MR-proANP for their association with QoL one year after hospitalization for acute decompensation of HF using logistic regression and receiver operating characteristic analyses. The third study compared the extent of HF awareness in a subset of the general German population in the years 2007, 2012 and 2015.

Results: The FEW16 is a valid and usable questionnaire, its sensitivity to change however was suboptimal. In Ex-DHF-P, the FEW16 measured the general well-being rather than the physical well-being and it overall showed a strong implementation of psychological factors. NT-proBNP and MR-proANP and few other patient-specific factors are independent predictors of QoL one year after hospitalization for ADHF. The awareness on HF in the German population was insufficient and did not improve between 2007 and 2015.

Discussion: Knowledge on HF in the general population is not sufficient to assure an early attribution of symptoms to the disease triggering early presentation at the physician and treatment. Early treatment but is essential for a better prognosis. Therefore, it is still necessary to improve campaigns to further raise HF awareness. The FEW16 can be used to assess QoL in HF patients. Three models around NT-proBNP and MR-proANP complement the prediction of mortality through these biomarkers after decompensation with the prediction of QoL, which is an independent predictor for the prognosis of HF itself.

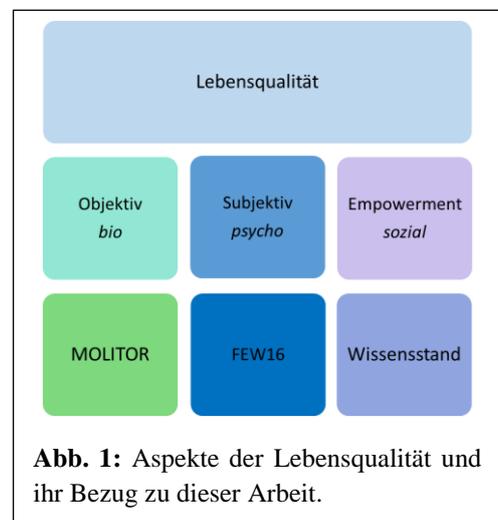
1.3 Einführung

Herzinsuffizienz hat eine schlechte Prognose und vermindert die Lebensqualität signifikant^{4,5,6}. Lebensqualität stellt neben klinisch-körperlichen Faktoren einen eigenständigen prognostischen Faktor dar^{7,8,9,10}. Sie ist nicht nur direkt von der körperlichen Situation eines Patienten abhängig, sondern wird auch von sozialen und psychischen Faktoren beeinflusst wie z.B. Depression, Beziehungsstatus, Ausbildungsstatus etc.^{11,12,13,14,15,16}. Ihrerseits beeinflusst die Lebensqualität die psychische Situation eines Patienten¹⁷. Die European Society of Cardiology empfiehlt daher die Erhebung der subjektiven Lebensqualität als sogenanntes patient-reported outcome¹⁸.

Für Patienten und Angehörige bedeuten die schlechte Prognose und Lebensqualität einen schwerwiegenden Einschnitt in das Leben^{6,19}. Die hohe und steigende Prävalenz belastet zudem die weltweit Gesundheitssysteme^{6,20}. Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit war es daher, den Wissensstand über Herzinsuffizienz zu erweitern und zur Verbesserung von Prognose und Lebensqualität beizutragen. Dazu sollten Einflussfaktoren und Erhebungsmethoden für herzinsuffizienzrelevante Aspekte identifiziert und anwendbar gemacht werden. Dafür wurden mehrere Teilbereiche erarbeitet, die sich in das biopsychosoziale Modell von Krankheit^{21,22} einordnen lassen (Abb. 1). Nach diesem wird die Krankheitsentstehung sowohl von biologischen als auch psychischen und sozialen Faktoren beeinflusst, die wiederum miteinander wechselwirken.

Der psychosoziale Aspekt wurde über die Erfassung subjektiver Lebensqualität mit dem Fragebogen FEW16 berücksichtigt. Um das Wohlbefinden der Patienten zu unterstützen, war den Urhebern eine Art der Befragung wichtig, die die Aufmerksamkeit beim Beantworten der Fragen eher auf Möglichkeiten statt Schmerzen und Verluste lenkt²³. Da gängige Instrumente für die Erhebung subjektiver Lebensqualität eher nach Unfähigkeiten, Schmerzen, Suizidgedanken, etc. fragten, erstellten sie den FEW16-Fragebogen zur Erfassung des Körperlichen Wohlbefindens mit positiv formulierten Fragestellungen²³. Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war die Validierung des FEW16 für seine Anwendung bei Herzinsuffizienzpatienten.

Lebensqualität wird bisher anhand von Skalen erfasst, die das subjektive Erleben der Patienten erfragen. Da dieses jedoch von anderen Faktoren als allein der körperlichen Verfassung abhängig (s.o.) und damit auch krankheitsunspezifisch sein kann, sollte in der vorliegenden Arbeit eine Verknüpfung der subjektiven Lebensqualität von Herzinsuffizienzpatienten mit objektiv messbaren, herzinsuffizienzrelevanten Werten erarbeitet werden. Dies könnte eine



Vorhersage der Lebensqualität anhand von Biomarkerwerten ermöglichen wie es im Rahmen der MOLITOR-Studie (IMpact of therapy optimisation On the Level of biomarkers in paTients with Acute and Decompensated ChrOnic HeaRt Failure) unserer Gruppe auch für Mortalität und Rehospitalisierung nach akuter Dekompensation publiziert wurde²⁴. Die Serumkonzentrationen mehrerer Biomarker waren dafür an mehreren Zeitpunkten während der Hospitalisierung, bei Entlassung und während des Jahres danach gemessen worden²⁴. NT-proBNP und Copeptin eigneten sich für die Einschätzung des Rehospitalisierungs- und Mortalitätsrisikos von Patienten²⁴. Für die Erfassung der Lebensqualität auf objektivere, krankheitsspezifischere Weise wurden für diese Arbeit anhand von MOLITOR-Daten Zusammenhänge zwischen den Biomarkerkonzentrationen und subjektiver Lebensqualität untersucht.

Der letzte Abschnitt der Arbeit zielte auf Prävention und Selbstmanagement ab. Hierfür wurde Daten zusammengetragen und verglichen, die über neun Jahre den Kenntnisstand über Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung erfassten. Das Wissen und Verständnis der Patienten über Ursachen und Risikofaktoren ihrer Erkrankung und die Wirkungen von Medikamenten, Behandlungen und Lebensweise auf ihre Erkrankung ermöglicht es ihnen, die Wichtigkeit nötiger Untersuchungen und Therapien zu verstehen. Auf diese Weise unterstützt ein gutes Verständnis der Erkrankung die Adhärenz der Patienten und befähigt sie, eine gewisse Kontrolle über ihre Gesundheit zu erlangen und u.U. den Verlauf ihrer Erkrankung positiv beeinflussen zu können²⁵. Ein daraus resultierendes Gefühl für Selbstwirksamkeit und besserer Umgang mit der Erkrankung haben zudem einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität^{26,27} und dadurch auf die Prognose^{28,29,30}. So dürften sie zudem der Entstehung einer Depression entgegenwirken, einer häufigen Komorbidität bei Herzinsuffizienz und Risikofaktor für einen schlimmeren Verlauf^{31,32}. Der Allgemeinbevölkerung hilft ein gutes Wissen über diese häufige Erkrankung, früh Symptome erkennen und mit Arztbesuch und Therapie reagieren zu können.

1.3.1 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

- Kann der FEW16 zu Erfassung des subjektiven körperlichen Wohlbefindens bei Patienten mit Herzinsuffizienz als Erhebungs- und Verlaufsinstrument angewendet werden?
- Können Biomarkerwerte nach Hospitalisierung wegen ADHF eingesetzt werden, um die Lebensqualität ein Jahr nach der Hospitalisierung einzuschätzen?
- Wie gut ist die Kenntnis über Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung und hat sie sich über die letzten Jahre verbessert?

1.4 Methodik

1.4.1 Genehmigung der Studien und schriftliche Einwilligungserklärungen

Alle Studien, auf die diese Doktorarbeit sich bezieht, berücksichtigen die ethischen Richtlinien für die Durchführung klinischer Studien wie sie in der Declaration of Helsinki und ICH-GCP formuliert wurden. Die zuständigen Gesundheitsbehörden und Ethikkomitees an jedem der beteiligten Studienorte haben die Studien genehmigt. Es wurden keinerlei Maßnahmen mit oder an Patienten durchgeführt, bevor diese nicht informiert worden waren und, nach Beantwortung aller ihrer Fragen, ihr schriftliches Einverständnis dazu gegeben hatten. Unsere Arbeitsgruppe war als Studienzentrum an allen Studien direkt beteiligt.

1.4.2 Studien

¹Der FEW16 wurde im Rahmen der dreizentrierten **Exercise Training in Diastolic Heart Failure (ExDHF-P) Studie** validiert (Registrierung: ISRCTN42524037)^{33,34}. ExDHF-P untersuchte die Effekte von körperlichem Training auf nach Leitlinie therapierte Herzinsuffizienzpatienten mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF). Die Einschlusskriterien waren: ≥ 45 Jahre, symptomatische Herzinsuffizienz mit Klasse II oder III nach New York Heart Association (NYHA), LVEF $\geq 50\%$, echokardiographisch nachgewiesene diastolische Dysfunktion Grad ≥ 1 , Sinusrhythmus und entweder Schlafapnoesyndrom, Übergewicht, Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Hyperlipidämie. 64 Patienten wurden auf zwei Gruppen mit (n=41) oder ohne Training (n=20) randomisiert. Es wurden klinischer Parameter erfasst. Zudem füllten die Patienten Fragebögen zu körperlichem und seelischem Wohlbefinden (FEW16), Depressivität (PHQ-D) und Lebensqualität (SF36) aus. Der erste Zeitpunkt war der Studienbeginn, der zweite drei Monate danach. Studiendesign und Hauptergebnisse wurden zuvor berichtet^{33,34}.

²Die **MOLITOR Studie**²⁴ war eine prospektive Studie an acht Zentren mit dem Ziel, den Verlauf verschiedener Biomarker in Patienten nach Hospitalisierung wegen akut dekompensierter Herzinsuffizienz zu untersuchen (<http://clinicaltrials.gov> NCT01501981). Die Einschlusskriterien waren: ≥ 18 Jahre, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) und Lungenödem. In die vorliegende Substudie wurden 2011 und 2012 162 Probanden eingeschlossen, von denen 40 Patienten starben und 104 - serbische - Probanden komplette Daten aufwiesen. Von diesen waren klinische Daten, Daten zu Lebensqualität (SF36), Angst und Depression (HADS) und die Serum-/plasmawerte von NT-proBNP, Copeptin, MR-proANP, MR-proMRA, PCT und CT-proET zu folgenden Zeitpunkten gemessen worden: Aufnahme (day 0, D0), nach 24 (D1), 48 (D2), 72 (D3) und 144 Stunden (D4), bei Entlassung (Dis), nach zwei (W2) und sechs Wochen

(W6) und nach drei (M3), sechs (M6) und zwölf Monaten (M12). Studiendesign, Messung der Laborparameter und Hauptergebnisse wurden zuvor detailliert beschrieben²⁴.

³Für die Studie zur **Erfassung des Kenntnisstands**³ über Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung wurden nach dem Zufallsprinzip Besucher auf Informationsveranstaltungen befragt. Am 25. Februar 2007 wurden 2531 Teilnehmer auf dem "Tag der Gesundheitsforschung" des Bundesministeriums für Bildung und Forschung in Berlin, Göttingen, Heidelberg, Marburg, Essen, Hannover und Lübeck. In 2012 und 2015 wurden 359 bzw. 171 Besucher der „Langen Nacht der Wissenschaft“ an der Charité Universitätsmedizin Berlin befragt. Hierzu füllten die Teilnehmer den Fragebogen selbst aus, wobei ihre Freiwilligkeit und Anonymität und die Verschwiegenheit der Untersuchenden sichergestellt waren. Die Einschlusskriterien waren Alter ≥ 18 Jahre und fließende Deutschkenntnisse.

1.4.3 Erhebungsinstrumente

¹Das „**Questionnaire for assessing physical well-being**“ (**FEW16**) zeichnet sich gegenüber vorbestehenden Fragebögen durch die Ausrichtung auf die Erkenntnisse von Aaron Antonovsky aus^{23,35}, nach denen es gesundheitsfördernder sei, sich auf die positiven Aspekte einer Situation zu konzentrieren und Fragen über Krankheit und Lebensqualität auf positive Aspekte fokussiert auszudrücken. Der FEW16 möchte das subjektive habituelle körperliche Wohlbefinden^{23,36} über die vorhergehenden drei Wochen messen und fragt dieses daher nicht mittels negativer Ausprägungen wie Schmerzen und Krankheitsgefühl ab wie andere Fragebögen³⁷, sondern beruft sich v.a. auf emotionale Erfahrungen. Der FEW16 besteht aus vier Subskalen (Vitalität, Fähigkeit sich zu freuen, Widerstandsfähigkeit, Innerer Frieden) aus jeweils vier Items, die auf einer Skala von 0 (trifft überhaupt nicht) bis 5 (trifft vollständig zu) beantwortet werden. Die Punkte der vier Fragen gemittelt ergeben den Subskalenwert, das arithmetische Mittel der Subskalenwerte ergibt den FEW16-Gesamtwert. Ein höherer Gesamtwert zeigt ein größeres Wohlbefinden an. Die erste Validierung des FEW16 erfolgte anhand von Rückenschmerzpatienten in Rehabilitation und mit einer Kontrollpopulation gesunder Studenten²³. In 2006 wurde der FEW16 zudem an fast 2500 gesunden Probanden validiert und zeigte sich statistisch valide³⁸.

^{1,3}Der **MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF36)**^{39,40,41} ist ein Standardinstrument zur Erhebung gesundheitsbezogener Lebensqualität^{42,43}. Der SF36 bildet acht Subskalen (Vitalität, körperliche Rollenfunktion, körperliche Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit, körperlicher Schmerz, mentale Gesundheit, allgemeine Gesundheit) aus 36 Items. Diese werden auf einer Skala mit 3, 5 oder 6 Punkten oder dichotom beantwortet und die

Punkte in Werte von 0 bis 100 transformiert; (100 = bestmögliche QoL). Zudem werden die Items zu einer Summenskala für körperliche (physical component score: PCS) und einer zweiten für mentale QoL (mental component score: MCS) kombiniert, die anhand einer US-amerikanischen Referenzpopulation normiert und als T-Scores ausgedrückt werden (50 = Mittelwert der Referenzpopulation, Standardabweichung = 10). Der deutsche SF36 ist statistisch valide^{44,45,46}.

¹Der **Patient Health Questionnaire (PHQ-D)** wurde als Ausschnitt aus dem "PRIME MD Patient Health Questionnaire (PHQ)"⁴⁷ für die Erkennung psychologischer Symptome in der Erstversorgung erstellt⁴⁸. Die deutsche Version (PHQ-D)⁴⁹ aus neun Items erfragt depressive Symptome von 0 (überhaupt nicht) bis 3 (fast jeden Tag). Die Summe der Punkte aller Fragen gibt einen Hinweis auf keine (0-5), leichte (6-9) oder starke Depressivität (mittelstark (10-14), ausgeprägt (15-19), schwer (20-27)). Der PHQ-D diagnostiziert keine Depression.

³Die **"Hospital Anxiety and Depression Scale" (HADS)** ist ein Fragebogen für Angst und Depression⁵⁰. Die HADS besteht aus den Subskalen Angst (HADS-A) und Depression (HADS-D) aus jeweils sieben Items, die auf einer Skala von 0 bis 3 beantwortet werden. Addition aller Punkte für jede Subskala ergibt einen Wert von 0 - 21. Elf oder mehr Punkte deuten Angst bzw. Depression in wahrscheinlich klinischem Ausmaß an⁵¹. Die HADS ist statistisch valide^{52,53}.

²Das German Competence Network HF hat, basierend auf einem Fragebogen für kardiovaskuläre Notfälle in Berlin⁵⁴, mittels Expertenkonsensus den **„Fragebogen zur Erfassung des Kenntnisstands“** entwickelt. Der Fragebogen besteht aus 5 Items zu demographischen Charakterisierung der Population, 5 dichotom beantworteten Fragen zur Erfahrung der Person mit Herzerkrankungen (selbst betroffen, betroffene Familienmitglieder) und Ausbildung/ Beruf (medizinisch oder nicht), einer Frage nach den verwendeten Medien für Informationen über gesundheitliche Fragen und 10 multiple choice Fragen über Herzinsuffizienz. Letztere enthielten 7 Fragen über Epidemiologie, Symptome und Ursachen und 3 Fragen über Behandlung und Prognose.

1.4.4 Statistik

FEW16 Validierung¹

Probandencharakteristika wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder n (%) angegeben. Für die Validierung des FEW16 wurde die Faktorenstruktur wie in der Originalpublikation mittels Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation berechnet²³. Zusätzlich wurde eine Faktorenanalyse mit Maximum-Likelihood-Schätzung (Funktion lavaan::cfa) durchgeführt, um die Faktorenstruktur aus der Originalpublikation an dem vorliegenden Datensatz zu verifizieren. Für die interne Konsistenz wurden Interklassenkorrelationen (Typ 3) und Cronbachs Alpha-

Koeffizienten berechnet. Anhand einer Analyse des Medians und des 25./75. Perzentils wurde die Itemschwierigkeit ermittelt. Für die Kreuzvalidierung des FEW16 anhand des SF36 und PHQ-D wurde Spearman-Rangkorrelation angewendet. Die Untersuchung auf Assoziationen zwischen FEW16 und klinischen Parametern erfolgte mittels Spearman-Rangkorrelationen bei quantitativen und mittels Kruskal-Wallis Rangsummen-Test bei kategorialen Daten. Das Signifikanzniveau lag bei 5 %. Die Analysen erfolgten in der statistischen Skriptsprache R⁵⁵.

MOLITOR³

Die Biomarkerdaten wurden zur Basis 10 logarithmiert, da sie nicht normalverteilt waren. Mögliche Korrelationen zwischen Biomarker- und QoL-Daten wurden mittels Spearman-Rangkorrelation ermittelt, zuerst für alle Patienten zwischen allen Biomarkern zu allen Zeitpunkten und QoL zu Dis und M12, danach für Patienten mit kompletten QoL-Daten zu Dis und M12 mit den Biomarkern, die im ersten Schritt signifikante Korrelationen gezeigt hatten. Im nächsten Schritt wurde mittels multivariater Varianzanalyse (MANCOVA) analysiert, ob die Biomarkerwerte sich in Patienten mit besserer QoL über das Jahr anders entwickelt hatten als in Patienten mit schlechterer QoL (niedigeren Werten von PCS bzw. MCS bei M12). Um den sinnvollsten Ansatz für die Dichotomisierung der Variablen MCS_M12 und PCS_M12 zu identifizieren, wurde ein Exact Mann Whitney U (MW) Test verwendet, der Anwendung für den Vergleich zwischen zwei Gruppen bezüglich quantitativer Variablen findet. Dichotomisierungsmöglichkeiten waren: 1. Cut off bei Wert 50 von MCS/PCS_M12. Cut off bei Median von MCS/PCS_M12, 3. Extremgruppenansatz mit Vergleich der Patienten mit MCS/PCS_M12-Werten < 30. vs. > 70. Perzentile. Ein MW-Test wurde mit allen drei Ansätzen berechnet und mit den signifikanten Korrelationen aus dem ersten Schritt verglichen. Der Wert 50-Ansatz wurde ausgewählt, da er die höchste Konsistenz der Ergebnisse zeigte, keine Patientendaten ausließ wie der Extremgruppenwertansatz und mit seinen unterschiedlichen Gruppengrößen der Realität am nächsten kommt. MCS_M12 und PCS_M12 wurden daher wie folgt dichotomisiert: 0 = Patienten mit ≤ 50 = schlechtere QoL and 1 = Patienten mit > 50 = bessere QoL. NT-proBNP, MR-proADM, MR-proANP und PCT wurden aufgrund statistisch signifikanter Korrelationen und deren Konstanz auch im MW-Test für multivariate rmMANCOVA ausgewählt. Da die MANCOVA nur Patienten mit kompletten Daten berücksichtigt, wurde vor der Berechnung eine Imputation nach last observation carried forward für Patienten durchgeführt, für die < 3 konsekutive Werte fehlten. Sieben Patienten wurden wegen > 2 fehlender Werte aus der Analyse ausgeschlossen. 104 Patienten verblieben für die MANCOVA mit fehlenden Werten, die imputiert wurden, wie folgt: 0 bei D0 - D2, 2 bei Dis, W6 und M6, 3 bei W2, 7 bei M3, 11 bei

D3, 55 bei D6 und M12. iV4 und V7 wurden nicht aus der Analyse ausgeschlossen, weil eine explorative Analyse zeigte, dass dies die Ergebnisse nicht veränderte. Zusätzlich wurden die folgenden Variablen als Confounder in die MANCOVA eingeschlossen, da sie univariate Korrelationen mit einer der QoL-Variablen bei M12 zeigten: Bei MCS: Alter, Nyha_Dis, 6MinWalkDistance_Dis, HADS_Angst_Dis, HADS_Depressivität_Dis, PCS_Dis, MCS_Dis. Bei PCS: HADS_Depressivität_Dis, Bildungsstand, HADS_Angst_Dis, Alter, Geschlecht, PCS_Dis, MCS_Dis. Geschlecht hatte eine signifikante Korrelation mit PCS_Dis und eine starke Tendenz mit PCS_M12 ($p=0,093$) zu korrelieren und ist ein bekannter Faktor für Lebensqualität bei Herzinsuffizienz; deshalb wurde es für PCS als Confounder beibehalten. Die insgesamt 104 Patienten wurden wie folgt dichotomisiert: für MCS: $n_{\text{worse QoL}}=64$, $n_{\text{better QoL}}=32$, $n_{\Sigma}=96$, für PCS: $n_{\text{worse QoL}}=89$, $n_{\text{better QoL}}=15$, $n_{\Sigma}=104$. Die klinische Signifikanz statistisch signifikanter Ergebnisse der MANCOVA wurde überprüft, indem die zeitlichen Verläufe der Biomarkerwerte für Patienten mit besserer vs. schlechterer QoL geplottet wurden. χ^2 Tests und explained variances wurden berechnet, um festzustellen, wieviel der Varianz der QoL M12 durch QoL Dis jeweils erklärt wurde und wie viele Patienten im Verlauf des Jahres zwischen den QoL-Kategorien wechselten. Multiple logistische Regression (rückwärts) und Receiver Operating Characteristic analysis (ROC) wurden verwendet, um Modelle für die Vorhersage von der Lebensqualität mit NT-proBNP und MR-proANP zu berechnen. Das Signifikanzniveau lag bei 5%. IBM SPSS Version 24 wurde für die Analysen verwendet.

Erfassung des Kenntnisstands²

Nominale Variablen werden mit n (%), kontinuierliche Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. Median mit Perzentilen angegeben. Für die Analyse über mehrere Jahre wurden die Daten für Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, medizinischer Beruf, selbst oder Familienmitglied von Herzinsuffizienz betroffen adjustiert. Die adjustierten Werte wurden danach auf einen Mittelwert von 100 mit 15 als Standardabweichung standardisiert. Für die Daten aus 2007, die als Baseline dienten, wurde eine ordinale logistische Regression gerechnet. Die so für den Kenntnisstand als relevant ermittelten Faktoren (Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, medizinischer Beruf, selbst oder Familienmitglied von Herzinsuffizienz betroffen) schwankten stark zwischen den Jahren, weshalb ein multivariates lineares Modell mit Adjustierung für diese Faktoren berechnet wurde. Das Signifikanzniveau von 5% wurde wegen des explorativen Charakters der Analysen nicht für multiples Testen korrigiert. IBM SPSS Version 20 wurde für die Analysen verwendet.

1.5 Ergebnisse

1.5.1 Validität des FEW16 bei Herzinsuffizienzpatienten¹

Der FEW16 zeigte eine gute interne Konsistenz mit Cronbachs α der Subskalen und des Gesamttests zwischen 0,85 und 0,94. Die Faktorenstruktur stimmte überwiegend mit der originalen überein. Die Kreuzkorrelationen mit den SF36-Subskalen und dem PHQ-D-Gesamtwert waren durchweg signifikant mit Werten im mittleren Bereich bis auf die Korrelationen zwischen Körperliche Rollenfunktion bzw. Emotionale Rollenfunktion mit FEW16-Genussfähigkeit. Es fiel auf, dass die Korrelationen des FEW16 mit psychologischen Skalen des SF36 und mit dem PHQ-D besonders hoch lagen. Patienten, die trainiert hatten, zeigten danach signifikant verbesserte PHQ-D- und FEW16-Gesamtwerte ($p < 0,03$) und Werte für FEW16-Widerstandsfähigkeit ($p < 0,016$). Die Verbesserung dieser Werte war in der Trainingsgruppe nicht signifikant stärker als in der Kontrollgruppe wie es bei aber der psychischen Summenskala, Körperlicher Funktionsfähigkeit und Allgemeiner Gesundheit des SF36 war^{33,34}.

1.5.2 Vorhersage der Lebensqualität nach ADHF³

Nach der Identifizierung von NT-proBNP, MR-proADM, MR-proANP and PCT als Biomarker, die bei Hospitalisierung mit der Lebensqualität nach einem Jahr korrelierten, wurde analysiert, ob ihre Konzentrationen sich in Patienten mit guter Lebensqualität nach einem Jahr anders entwickelten als in Patienten mit schlechterer Lebensqualität. Dazu wurde die Assoziation zwischen den Biomarkerkonzentrationsverläufen und den Lebensqualitätsvariablen nach 12 Monaten (PCS_M12, MCS_M12) berechnet. Es gab signifikante Assoziationen von NT-proBNP mit körperlicher Lebensqualität ($p = 0.042$) und von MR-proANP mit körperlicher ($p = 0.005$) und mentaler Lebensqualität ($p = 0.004$):

Die NT-proBNP-Konzentrationen in Patienten mit besserer Lebensqualität begannen auf etwas höherem Niveau und nahmen über das Jahr nach ADHF kontinuierlich ab. Diese abnehmende Tendenz war in Patienten mit schlechterer Lebensqualität weniger stark ausgeprägt, so dass sich die Verläufe der Konzentrationen der beiden Patientengruppen zwischen 48 (D2) und 72 Stunden (D3) nach der Hospitalisierung kreuzten (Abb. 2a).

Die MR-proANP-Konzentrationen in Patienten mit besserer Lebensqualität begannen auf etwas niedrigerem Niveau und nahmen über das Jahr kontinuierlich ab. Diese abnehmende Tendenz war in Patienten mit schlechterer Lebensqualität kaum vorhanden (Abb. 3a).

Die MR-proANP-Konzentrationen in Patienten mit besserer Lebensqualität begannen auf etwas höherem Niveau und nahmen über das Jahr kontinuierlich ab. Diese Abnahme war in

Patienten mit schlechterer Lebensqualität kaum vorhanden. Die Verläufe der MR-proANP-Konzentrationen beider Patientengruppen kreuzten sich kurz nach Entlassung (Dis) (Abb. 4a).

Da Ausgangswerte oft einen hohen prädiktiven Aussagewert für spätere Werte besitzen und entsprechend die QoL Dis mit derjenigen nach einem Jahr korrelierte, wurden χ^2 Tests und explained variances berechnet, um festzustellen, wieviel der Varianz der QoL M12 durch QoL Dis jeweils erklärt wurde und wie viele Patienten im Verlauf des Jahres zwischen den QoL-Kategorien wechselten. PCS Dis bzw. MCS Dis erklärten 12,4% ($p < 0.001$) bzw. 4,7% ($p = 0.014$) der Varianzen der entsprechenden PCS M12 bzw. MCS M12. Zudem gab es Patienten, die die QoL-Kategorien wechselten, vor allem im Bereich der mentalen Lebensqualität gab es Patienten, deren mentale Lebensqualität sich verschlechterte wohingegen die körperliche sich verbesserte³. Die Kenntnis der Lebensqualität bei Entlassung nach akuter Dekompensation allein reicht also nicht in jedem Fall aus, um die Lebensqualität nach einem Jahr vorherzusagen.

Daher wurden mittels logistischer Regression zusätzlich zur Ausgangslebensqualität weitere Prädiktoren für die Vorhersage der Lebensqualität nach einem Jahr identifiziert. Diese Prädiktoren inklusive NT-proBNP und MR-proANP wurden in einem "multiplen predictor score" (MPS) zusammengefasst. Mit diesem wurde dann eine Regressionsgleichung für die Vorhersage der Lebensqualität für individuelle Patienten erstellt. Zudem wurde mittels ROC Analyse mit dem multiplen predictor score ein Cut-off bestimmt, der der höchsten kombinierten Sensitivität und Spezifität für das Modell entsprach (s. Youden Score). Ergibt sich nach Einsetzen der Werte für einen ADHF-Patienten in die Regressionsgleichung ein Wert unter dem Cut-off, so hat er ein höheres Risiko, im Verlauf des Jahres nach ADHF eine schlechtere Lebensqualität zu entwickeln.

NT-proBNP und körperliche Lebensqualität

Relevante Prädiktoren für PCS_M12 mit NT-proBNP waren NT-proBNP bei Hospitalisierung (D0), NT-proBNP bei Entlassung (Dis), Ausbildungsstand (0 = keine Ausbildung, 1 = Hauptschule, 2 = Abitur, 3 = Universitätsabschluss) und Alter bei Entlassung. ROC-Analyse mit dem MPS ergab eine area under the curve (AUC) von 0,797 (Standardfehler 0,072, 95%CI 0,656 - 0,938) und einen Youden Index von $J=0,564$ (Sensitivität 0,831, Spezifität 0,733) für einen Wert von -0,1808. Logistische Regression mit dem MPS ergab Gleichung 1 für die Einschätzung, ob ein Patient eher eine bessere (Werte $> -0,1808$) oder schlechtere ($< -0,1808$) körperliche Lebensqualität entwickeln wird (Abb. 2b).

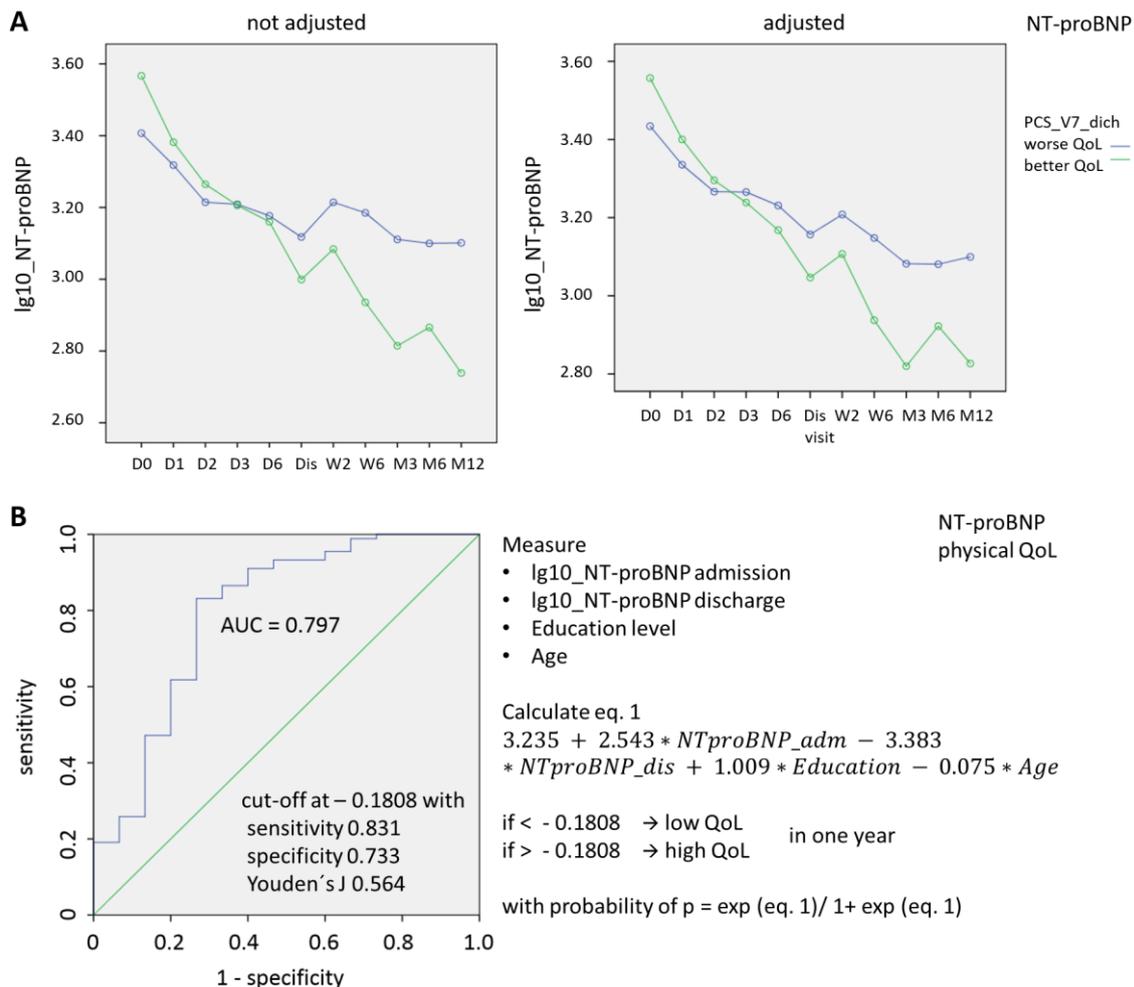


Abb. 2: A) Verlauf von lg10_NT-proBNP in Patienten mit besserer (grün) und schlechterer (blau) physischer Lebensqualität. B) Ergebnis der ROC-Analyse mit der Gleichung für die Vorhersage der Lebensqualität und den zu messenden Faktoren. NT-proBNP als lg10, adm - admission, dis - discharge, age in years, education mit 0 = keine Ausbildung, 1 = Hauptschule, 2 = Abitur, 3 = Universitätsabschluss.³

MR-proANP und mentale Lebensqualität

Relevante Prädiktoren für MCS_M12 mit MR-proANP waren MRproANP 48 Stunden nach Hospitalisierung (D2), MR-proANP drei Monate nach Entlassung (M3), NYHA-Klasse bei Entlassung und HADS Depressivität bei Entlassung. ROC-Analyse mit dem multiplen predictor score ergab eine AUC von 0,822 (Standardfehler 0,043, 95%CI 0,738 - 0,907) und einen Youden Index von J=0,558 (Sensitivität 0,831, Spezifität 0,727) für einen Wert von -0,3746. Logistische Regression ergab entsprechend Gleichung 2 (Abb. 3b).

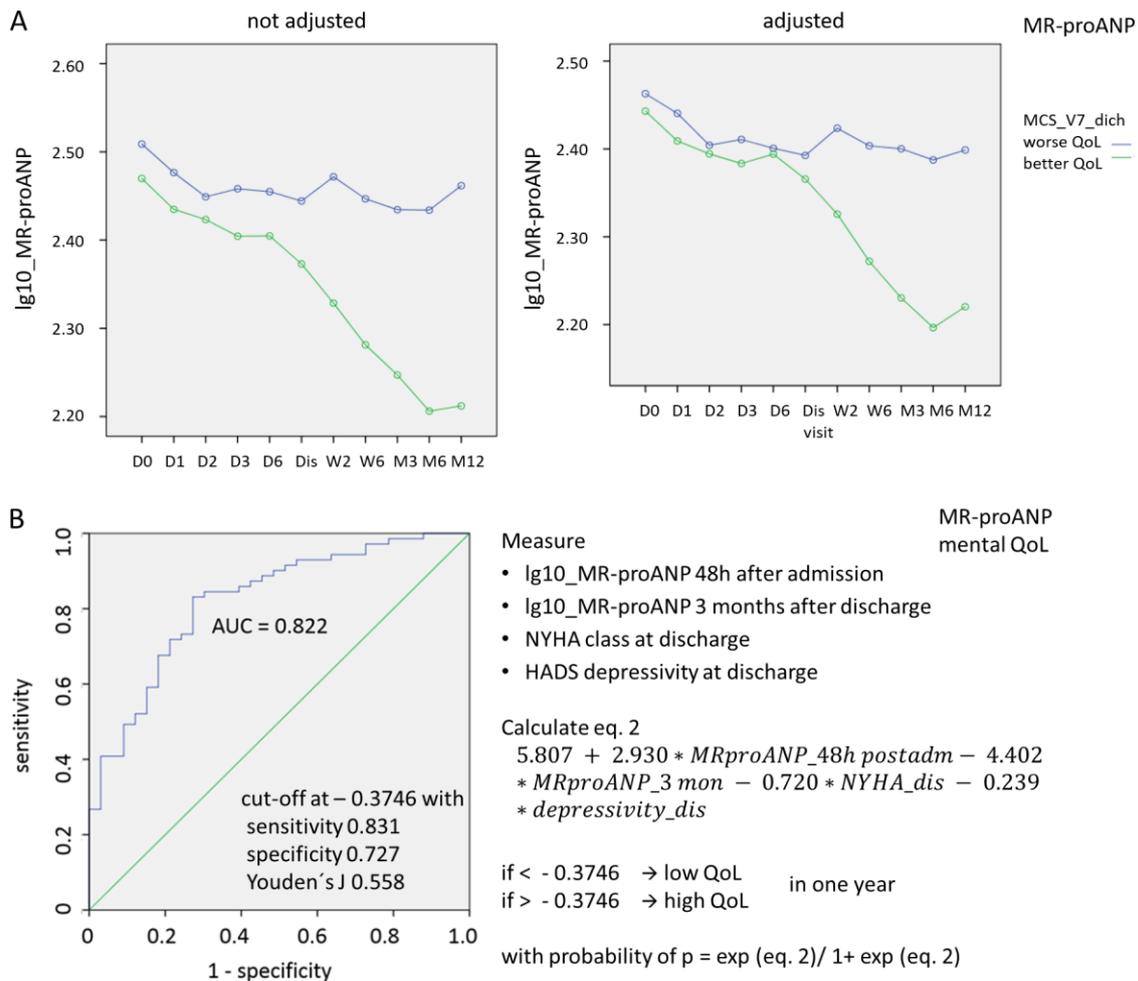


Abb. 3: **A)** Verlauf von lg10_MR-proANP in Patienten mit besserer (grün) und schlechterer (blau) mentaler Lebensqualität. **B)** Ergebnis der ROC-Analyse mit der Gleichung für die Vorhersage der Lebensqualität und den zu messenden Faktoren. MR-proANP als lg10, dis - discharge, postadm - post admission, HADS Depressionität.³

MR-proANP und körperliche Lebensqualität

Relevante Prädiktoren für PCS_M12 mit MR-proANP waren MRproANP bei Hospitalisierung (D0), MR-proANP drei Monate nach Entlassung (M3) und HADS Depressionität bei Entlassung. ROC-Analyse mit dem multiplen predictor score ergab eine AUC von 0,849 (Standardfehler 0,056, 95%CI 0,740 – 0,957) und einen Youden Index von J=0,634 (Sensitivität 0,910, Spezifität 0,733) für einen Wert von -0,2604. Logistische Regression ergab entsprechend Gl. 3 (Abb. 4b).

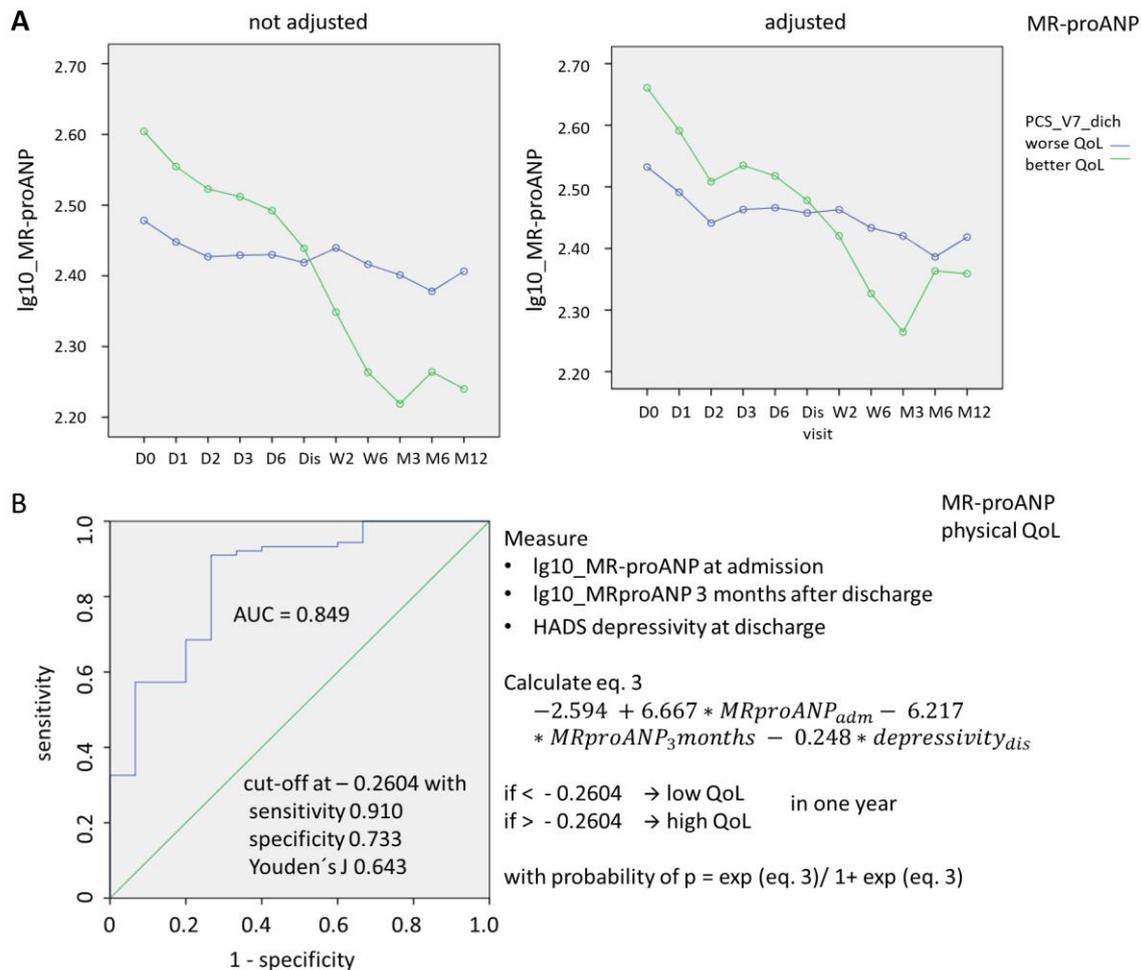


Abb. 4: **A)** Verlauf von lg10_MR-proANP in Patienten mit besserer (grün) und schlechterer (blau) physischer Lebensqualität. **B)** Ergebnis der ROC-Analyse mit der Gleichung für die Vorhersage der Lebensqualität und den zu messenden Faktoren. MR-proANP als lg10, HADS Depressivität, adm - admission, dis – discharge.³

1.5.3 Wissen über Herzinsuffizienz in Deutschland²

Wissen über frühe Symptome ist essentiell für die frühe Erkennung einer Herzinsuffizienz und diese wiederum beeinflusst in beträchtlichem Maße die Prognose der Erkrankung. Wissen über Risikofaktoren ermöglicht Primärprävention. Die Awareness-Studie² in Deutschland, insbesondere Berlin, von 2007 bis 2015 zeigte, dass in der Allgemeinbevölkerung das Wissen über Ätiologie und Symptome, insbesondere aber über Management, Schwere und Prognose von Herzinsuffizienz suboptimal ist (Abb. 5). 68 % der in 2007 Befragten wussten, dass Herzinsuffizienz eine Herzschwäche ist. Die Symptome Atemnot bei Belastung, Leistungsschwäche und Wasseransammlung in den Beinen kannten jeweils 79, 74 und 52 %. Alle drei Symptome kannten hingegen nur 40 %. 34 % der Befragten waren selbst betroffen oder hatten ein Familienmitglied mit Herzinsuffizienz. Zwischen 2007 und 2015 hatte sich das Wissen in Berlin nicht verbessert. Nur 35% der in 2015 Befragten kannten alle drei Hauptsymptome der

Herzinsuffizienz. Das Wissen über die Behandlung war 2015 schlechter als in den Jahren davor ($p = 0,002$). Frauen, Akademiker, Teilnehmer mit medizinischem Beruf und direkt oder indirekt von Herzinsuffizienz Betroffene hatten für den Kenntnisstand allgemein und auch für Ursachen und Behandlung separat signifikant höhere Scores ($p_s < 0,023$).

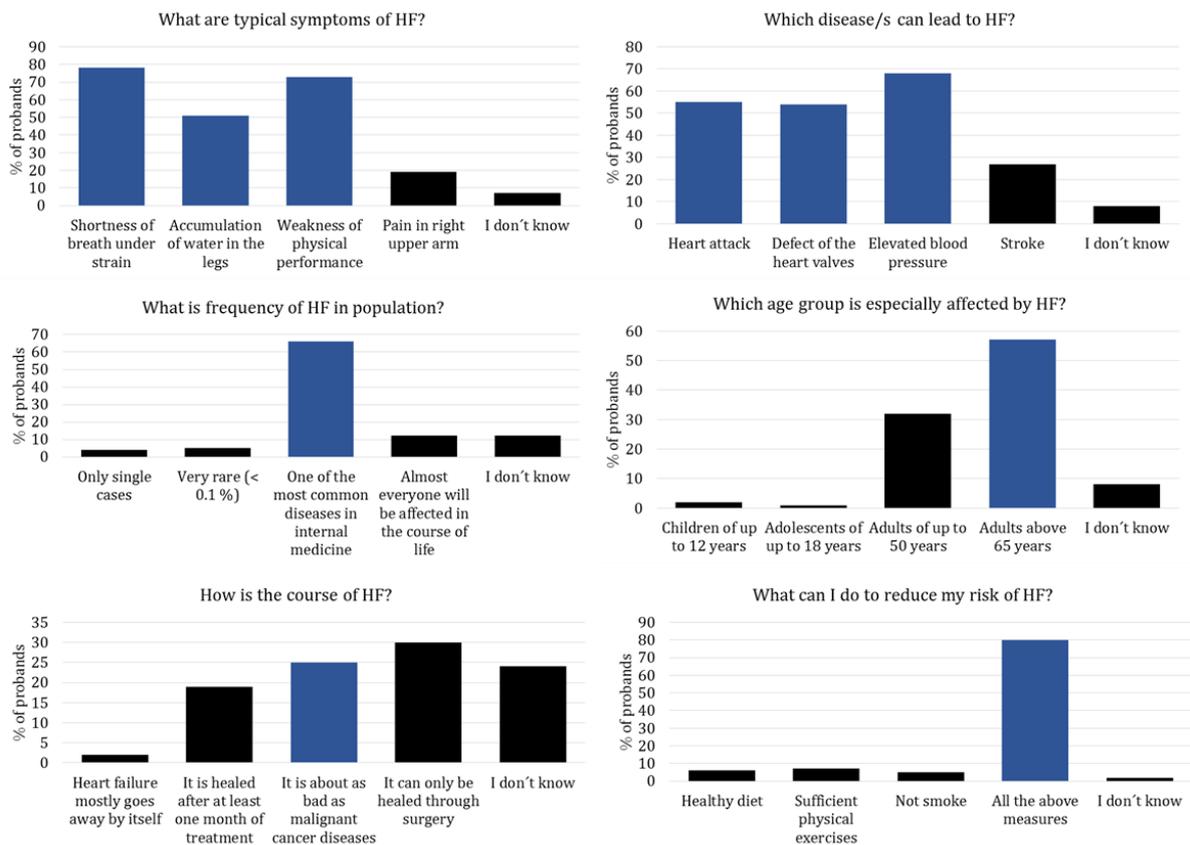


Abb. 5: Ausgewählte Ergebnisse aus der Befragung in 2007. Blau: richtige Antworten. Angelehnt an table 2 aus²

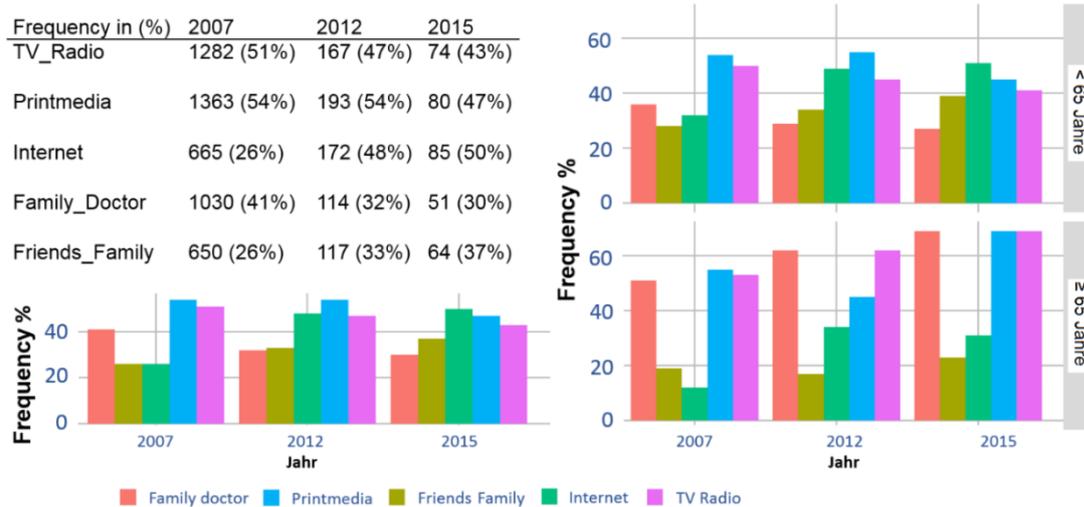


Abb 6.: Häufigkeiten zu Rate gezogener Informationsmedien der Patienten im zeitlichen Verlauf (links) und nach Altersgruppen (rechts).²

Das Informationsverhalten älterer Probanden unterschied sich von dem jüngerer: Probanden über 65 Jahre informierten sich insbesondere über gedruckte Informationsmedien, Fernsehen und Radio, jüngere griffen eher auch auf das Internet zurück und waren insgesamt vielseitiger. Die älteren Probanden ordneten auch dem Wort ihres Arztes besonderen Wert zu (Abb. 6).

1.6 Diskussion

1.6.1 Validität des FEW16 bei Herzinsuffizienzpatienten¹

Die zu beantwortende Frage für diesen Teil der Arbeit war: Kann der FEW16 zur Erfassung des subjektiven körperlichen Wohlbefindens bei Patienten mit Herzinsuffizienz als Erhebungs- und Verlaufsinstrument angewendet werden? Zusammenfassend hat der FEW16 sich als valide und verwendbar gezeigt. Seine Änderungssensitivität in Ex-DHF-P erfüllte jedoch nicht vollständig die Erwartungen, sondern blieb hinter der SF36-Subskala Vitalität zurück^{33,34}. FEW16 maß eher das allgemeine Wohlbefinden als nur das körperliche und bezog sehr stark auch psychische Faktoren des Wohlbefindens ein. Der FEW16 kann daher für Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz als valider Fragebogen eher für die Erhebung des erlebten allgemeinen bzw. psychischen Wohlbefindens aufgefasst werden, sollte jedoch weiter validiert werden.

1.6.2 Biomarker als Prädiktoren der Lebensqualität nach ADHF³

Die zu beantwortende Frage war: Können Biomarkerwerte nach Hospitalisierung wegen ADHF eingesetzt werden, um die Lebensqualität ein Jahr nach der Hospitalisierung einzuschätzen? Es war statistisch möglich, die MOLITOR-Patienten anhand früher Werte von NT-proBNP und MR-proANP und wenigen anderen Prädiktoren der besseren oder schlechteren Lebensqualität nach einem Jahr zuzuordnen. Im Fall von NT-proBNP konnte für die Vorhersage einer unterdurchschnittlichen körperlichen, im Fall von MR-proANP der körperlichen und mentalen Lebensqualität je ein Modell berechnet werden. Alle drei Modelle zeigten hohe Sensitivitäten und Spezifitäten. Die Biomarkerverläufe über das Jahr hinweg bei Patienten mit eher besserer und eher schlechterer Lebensqualität waren jeweils signifikant verschieden und spiegelten Ergebnisse vorheriger Untersuchungen wieder: Insbesondere die Beobachtung, dass schlechtere Lebensqualität und schlechtere Prognose mit höherem⁶⁰ oder steigendem NT-proBNP-Wert⁶¹ und verminderter Rückbildung erhöhter Serumspiegel von NT-proBNP und MR-proANP nach Dekompensation einhergingen⁶⁰, scheinen die vorliegenden Daten zu unterstützen. Gerade, weil die Unterscheidung der beiden Gruppen hohe-vs-niedrigere QoL anhand dessen möglich war, dass die Biomarkerverläufe in den Gruppen mit schlechterer 1-Jahres-QoL flacher verlief und auf ein eher schlechteres responsives neurohumorales Regulationssystem hinzudeuten schien,

genauso, wie es für Patienten mit einer ungünstigeren Prognose bzgl. der Mortalität beobachtet worden ist⁶⁰, ermöglichen die erstellten Modelle eine Einschätzung darüber, ob ein Patient mit hoher Wahrscheinlichkeit zu der Gruppe von Patienten mit ungünstigerem Verlauf gehört. Einschränkungen erfuhr diese Studie durch die eher kleine Anzahl an Patienten. Zudem ergab sich statistisch die Möglichkeit zur Unterscheidung einer eher guten von einer eher schlechten Lebensqualität nach einem Jahr nur, wenn die mittlere Lebensqualität, d.h. der Wert 50 der MCS- und PCS-Skalen, als Unterscheidungs-Cutoff für beide Gruppen zugrunde gelegt wurde. Eine klinisch von der Durchschnittspopulation abweichende Lebensqualität würde *per definitionem* jedoch erst ab 1,5 - 2 Standardabweichungen vom Mittelwert erreicht werden. Dies bedeutet, dass die Patienten in der Gruppe mit schlechterer Lebensqualität nach einem Jahr, wie sie mittels der hier erstellten Modelle identifiziert werden können, eine Lebensqualität zu erwarten haben, die unter oder am Mittelwert der Standardpopulation liegt, die jedoch noch nicht zwingend klinisch schlecht sein muss.

Schlussfolgernd hat die vorliegende Studie NT-proBNP, MR-proANP, Alter, Depressivität, Ausbildungsniveau und NYHA-Klasse als unabhängige Prädiktoren für Lebensqualität ein Jahr nach ADHF zusätzlich zur Ausgangslebensqualität identifiziert. Die Vorhersage der mentalen Lebensqualität erschien vielversprechend, da es Patienten gab, deren mentale sich im Verlauf der Studie unabhängig von der körperlichen Lebensqualität verschlechtert hatte.

1.6.3 Wissen über Herzinsuffizienz in Deutschland²

Die zu beantwortende Frage war: Wie gut ist die Kenntnis über Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung und hat sie sich in den letzten Jahren verbessert? Zwischen 2007 und 2015 hatte sich das Wissen in Berlin nicht verbessert. Das Wissen über die Behandlung war bei den Teilnehmern aus 2015 schlechter als in den Jahren davor. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass Besucher medizinischer Informationsveranstaltungen wahrscheinlich interessierter an Gesundheitsfragen sind als die reale Allgemeinbevölkerung, sind diese Ergebnisse schlecht. Ganz besonders hervorzuheben lohnt sich hier jedoch, dass die älteren Probanden auch dem gesprochenen Wort ihres Arztes besonderen Wert als Informationsquelle zuordneten. In Zeiten immer kürzer werdender Arzt-Patienten-Kontakte und weiter steigender Zahlen an älteren Menschen, also derjenigen, die vorwiegend von Herzinsuffizienz betroffen sind, scheint genau dies ein Moment zu sein, dem eine besondere Stellung in der Praxis zu geben angezeigt scheint. Zusammenfassend zeigte sich ein nicht ausreichendes Wissen über Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung, um eine optimale Versorgung Betroffener und ausreichende Prävention zu gewährleisten.

1.7 Literaturverzeichnis

1. Jahandar Lashki D, Zelenak C, Tahirovic E, Trippel TD, Kolip P, Busjahn A, Rauchfuß M, Nolte K, Schwarz S, Wachter R, Gelbrich G, Halle M, Pieske B, Herrmann-Lingen C, Edelmann F, Düngen HD. [Assessment of subjective physical well-being in heart failure: Validation of the FEW16 questionnaire]. *Herz*. 2017 Apr;42(2):200-208.
2. Zelenak C, Radenovic S, Musial-Bright L, Tahirovic E, Sacirovic M, Lee CB, Jahandar-Lashki D, Inkrot S, Trippel TD, Busjahn A, Hashemi D, Wachter R, Pankuweit S, Störk S, Pieske B, Edelmann F, Düngen HD. Heart failure awareness survey in Germany: general knowledge on heart failure remains poor. *ESC Heart Fail*. 2017 Aug;4(3):224-231.
3. Zelenak C, Chavanon ML, Tahirovic E, Trippel TD, Tscholl V, Stroux A, Veskovc J, Apostolovic S, Obradovic D, Zdravkovic M, Loncar G, Störk S, Herrmann-Lingen C, Düngen HD. Early NT-proBNP and MR-proANP associated with QoL 1 year after acutely decompensated heart failure: secondary analysis from the MOLITOR trial. *Biomark Med*. 2019 Dec;13(17):1493-1507.
4. Rector TS, Carson PE, Anand IS, McMurray JJ, Zile MR, McKelvie RS, Komajda M, Kuskowski M, Massie BM; I-PRESERVE Trial Investigators. Assessment of long-term effects of irbesartan on heart failure with preserved ejection fraction as measured by the minnesota living with heart failure questionnaire in the irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*. 2012 Mar 1;5(2):217-25.
5. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000 May;83(5):596-602.
6. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017 Apr;3(1):7-11.
7. Gheorghe M, Brouwer WB, van Baal PH. Quality of life and time to death: have the health gains of preventive interventions been underestimated? *Med Decis Making*. 2015 Apr;35(3):316-27.
8. Konstam V, Salem D, Pouleur H, Kostis J, Gorkin L, Shumaker S, Mottard I, Woods P, Konstam MA, Yusuf S. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart failure. SOLVD Investigations. Studies of Left Ventricular Dysfunction Investigators. *Am J Cardiol*. 1996 Oct 15;78(8):890-5.
9. Soto GE, Jones P, Weintraub WS, Krumholz HM, Spertus JA. Prognostic value of health status in patients with heart failure after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004 Aug 3;110(5):546-51.
10. Bhardwaj A, Rehman SU, Mohammed AA, Gaggin HK, Barajas L, Barajas J, Moore SA, Sullivan D, Januzzi JL. Quality of life and chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *Am Heart J*. 2012 Nov;164(5):793-799.e1.
11. Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, Einbinder L, Katzen S, Baker B, Marshall J, Minshall S, Robinson S, Fisher ML, Potenza M, Sigler B, Baldwin C, Thomas SA. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 5;43(9):1542-9.
12. Sherwood A, Blumenthal JA, Trivedi R, Johnson KS, O'Connor CM, Adams KF Jr, Dupree CS, Waugh RA, Bensimhon DR, Gaulden L, Christenson RH, Koch GG, Hinderliter AL. Relationship of depression to death or hospitalization in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 26;167(4):367-73.
13. Polikandrioti M, Panoutsopoulos G, Tsami A, Gerogianni G, Saroglou S, Thomai E, Leventzonis I. Assessment of quality of life and anxiety in heart failure outpatients. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2019 Apr 12;4:e38-e46.

14. Gu Q, Wu SJ, Zheng Y, Zhang Y, Liu C, Hou JC, Zhang K, Fang XM. Tai Chi Exercise for Patients with Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017 Oct;96(10):706-716.
15. Tripp DA, Abraham E, Lambert M, Wagg K, Bigney E, Daly E, Verreault P, Manson N. Biopsychosocial factors predict quality of life in thoracolumbar spine surgery. *Qual Life Res.* 2017 Nov;26(11):3099-3110.
16. Fraga S, Soares J, Melchiorre MG, Barros H, Eslami B, Ioannidi-Kapolou E, Lindert J, Macassa G, Stankunas M, Torres-Gonzales F, Viitasara E. Lifetime Abuse and Quality of Life among Older People. *Health Soc Work.* 2017 Nov 1;42(4):215-222.
17. Scherer M, Dungen HD, Inkrot S, Tahirović E, Lashki DJ, Apostolović S, Edelmann F, Wachter R, Loncar G, Haverkamp W, Neskovic A, Herrmann-Lingen C. Determinants of change in quality of life in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly (CIBIS-ELD). *Eur J Intern Med.* 2013 Jun;24(4):333-8.
18. Anker SD, Agewall S, Borggrefe M, Calvert M, Jaime Caro J, Cowie MR, Ford I, Paty JA, Riley JP, Swedberg K, Tavazzi L, Wiklund I, Kirchhof P. The importance of patient-reported outcomes: a call for their comprehensive integration in cardiovascular clinical trials. *Eur Heart J.* 2014 Aug 7;35(30):2001-9.
19. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003 Jan 8;289(2):194-202.
20. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014 Feb 15;171(3):368-76.
21. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science.* 1977 Apr 8;196(4286):129-36.
22. Mosey AC. An alternative: the biopsychosocial model. *Am J Occup Ther.* 1974 Mar;28(3):137-40.
23. Kolip P, Schmidt B. Der Fragebogen zur Erfassung körperlichen Wohlbefindens (FEW-16) Konstruktion und erste Validierung. *Z Gesundheitspsychol.* 1999 7(2):77-87.
24. Dungen HD, Tscholl V, Obradovic D, Radenovic S, Matic D, Musial Bright L, Tahirovic E, Marx A, Inkrot S, Hashemi D, Veskovic J, Apostolovic S, von Haehling S, Doehner W, Cvetinovic N, Lainscak M, Pieske B, Edelmann F, Trippel T, Loncar G. Prognostic performance of serial in-hospital measurements of copeptin and multiple novel biomarkers among patients with worsening heart failure: results from the MOLITOR study. *ESC Heart Fail.* 2018 Apr;5(2):288-296.
25. Auld JP, Mudd JO, Gelow JM, Hiatt SO, Lee CS. Self-care Moderates the Relationship Between Symptoms and Health-Related Quality of Life in Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs.* 2018 May/Jun;33(3):217-224.
26. Auld JP, Mudd JO, Gelow JM, Hiatt SO, Lee CS. Self-care Moderates the Relationship Between Symptoms and Health-Related Quality of Life in Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs.* 2018 May/Jun;33(3):217-224.
27. Buck HG, Lee CS, Moser DK, Albert NM, Lennie T, Bentley B, Worrall-Carter L, Riegel B. Relationship between self-care and health-related quality of life in older adults with moderate to advanced heart failure. *J Cardiovasc Nurs.* 2012 Jan-Feb;27(1):8-15.
28. Gheorghe M, Brouwer WB, van Baal PH. Quality of life and time to death: have the health gains of preventive interventions been underestimated? *Med Decis Making.* 2015 Apr;35(3):316-27.
29. Konstam V, Salem D, Pouleur H, Kostis J, Gorkin L, Shumaker S, Mottard I, Woods P, Konstam MA, Yusuf S. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart

- failure. SOLVD Investigations. Studies of Left Ventricular Dysfunction Investigators. *Am J Cardiol.* 1996 Oct 15;78(8):890-5.
30. Soto GE, Jones P, Weintraub WS, Krumholz HM, Spertus JA. Prognostic value of health status in patients with heart failure after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004 Aug 3;110(5):546-51.
 31. Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, Einbinder L, Katzen S, Baker B, Marshall J, Minshall S, Robinson S, Fisher ML, Potenza M, Sigler B, Baldwin C, Thomas SA. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004 May 5;43(9):1542-9.
 32. Ramos S, Prata J, Bettencourt P, Gonçalves FR, Coelho R. Depression predicts mortality and hospitalization in heart failure: A six-years follow-up study. *J Affect Disord.* 2016 Sep 1;201:162-70.
 33. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpfer A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Oct 18;58(17):1780-91.
 34. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Düngen HD, Duvinage A, Hoischen N, von Oehsen K, Schwarz S, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B, Edelmann F. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2015 May;22(5):582-93.
 35. Albani C, Blaser G, Geyer M, Schmutzer G, Hinz A, Bailer H, Grulke N, Brähler E. [Validation and standardization of the "Questionnaire for Assessing Subjective Physical Well-Being" by Kolip and Schmidt in a representative German sample]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2006 Mar-Apr;56(3-4):172-81.
 36. Becker P. Theoretische Grundlagen. In Abele A, Becker P, eds. *Wohlbefinden: Theorie - Empirie - Diagnostik*; 1999. Weinheim: Juventa, 13–50.
 37. Hinz A, Klaiberg A, Schumacher J, Brähler E. [The psychometric quality of the Nottingham Health Profile (NHP) in the general population]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2003 Aug;53(8):353-8.
 38. Albani C, Blaser G, Geyer M, Schmutzer G, Hinz A, Bailer H, Grulke N, Brähler E. [Validation and standardization of the "Questionnaire for Assessing Subjective Physical Well-Being" by Kolip and Schmidt in a representative German sample]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2006 Mar-Apr;56(3-4):172-81.
 39. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992 Jun;30(6):473-83.
 40. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care.* 1993 Mar;31(3):247-63.
 41. Morfeld M, Bullinger M, Nantke J, Brähler E. [The version 2.0 of the SF-36 Health Survey: results of a population-representative study]. *Soz Präventivmed.* 2005;50(5):292-300.
 42. Bullinger M, Kirchberger I. *SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand*. Göttingen: Hogrefe, 1998.
 43. Bullinger M, Kirchberger I. *Der SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand: Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion*. Göttingen: Hogrefe, 1997.
 44. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med.* 1995 Nov;41(10):1359-66.

45. Walach H, Güthlin C. Die psychometrischen Eigenschaften des deutschen MOS-SF-36 Health Surveys. Eine Analyse anhand von Akupunkturpatienten. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 2001; 9: 242–260.
46. Kurth BM, Ellert U. The SF-36 questionnaire and its usefulness in population studies: results of the German Health Interview and Examination Survey 1998. *Soz Präventivmed.* 2002;47(4):266-77.
47. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA.* 1999 Nov 10;282(18):1737-44.
48. Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B. Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie. *Diagnostica* 2004; 50: 171–181. 2014.
49. Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S, Herzog W. PHQ-D Gesundheitsfragebogen für Patienten 2. Auflage, Manual Kompletterversion und Kurzform, Autorisierte deutsche Version des "Prime MD Patient Health Questionnaire (PHQ)" 2002, Pfizer. 2002.
50. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70.
51. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70.
52. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002 Feb;52(2):69-77.
53. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res.* 1997 Jan;42(1):17-41.
54. Baumann G, Stangl V, Grohmann A, Schink T, Wernecke K-D. What do German citizens know about cardiovascular emergencies? Results of a survey conducted among 2000 Germans concerning coronary risk factors, symptom complexes of angina pectoris and acute myocardial infarction. *Intensivmed.* 2003; 40: 590-598.
55. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org/>.
56. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG, Bergmann A, Haltmayer M, Mueller T. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail.* 2007 Feb;13(1):42-9.
57. Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Schindler R, Bernheim A, Rickenbacher P, Pfisterer M; TIME-CHF- Investigators. Management of elderly patients with congestive heart failure--design of the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Am Heart J.* 2006 May;151(5):949-55.

2. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christine Zelenak, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Neue Methoden und Ergebnisse zur Erfassung der Lebensqualität von Herzinsuffizienzpatienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Christine Zelenak hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. **Erfassung des subjektiven körperlichen Wohlbefindens bei Herzinsuffizienz: Validierung des FEW16-Fragebogens.** Jahandar Lashki D, **Zelenak C**, Tahirovic C, Trippel TD, Kolip P, Busjahn A, Rauchfuß M, Nolte K, Schwarz S, Wachter R, Gelbrich G, Halle M, Pieske B, Christoph Herrmann-Lingen, Edelmann F, Düngen HD.

Herz. 2017 Apr;42(2):200-208. doi: 10.1007/s00059-016-4458-9.

Ich habe an dieser Arbeit seit Herbst 2014 gearbeitet, Vorschläge zu der Analyse gemacht und erheblich an der Dateninterpretation und der Formulierung aller Abschnitte des Manuskripts (bis auf Statistik) mitgearbeitet. Unter Vorlage der Daten des Statistikers habe ich die Abbildungen und Tabellen erstellt.

2. **Heart Failure awareness survey in Germany: general knowledge on heart failure remains poor.** C. **Zelenak**, S. Radenovic, L. Musial-Bright, E. Tahirovic, M. Sacirovic, C.B. Lee, D. Jahandar Lashki, S. Inkrot, T.D. Trippel, A. Busjahn, D. Hashemi, R. Wachter, S. Pankuweit, S. Störk, B. Pieske, F. Edelmann, H.-D. Düngen.

ESC Heart Fail. 2017 Aug;4(3):224-231. doi: 10.1002/ehf2.12144. Epub 2017 Mar 22.

Ich war für diese Arbeit an der Datenerhebung für 2015 beteiligt, habe die Daten aus den verschiedenen Jahren zusammengeführt, Vorschläge zur Analyse gemacht, der Vergleich der verschiedenen Altersgruppen bzgl. Informationsverhalten war meine Idee, und habe einen erheblichen Anteil der Dateninterpretation und der Formulierung aller Abschnitte (bis auf Statistik) des Manuskripts geleistet. Unter Verwendung der Daten des Statistikers habe ich die Abbildungen und Tabellen erstellt.

3. **Early NT-proBNP and MR-proANP associated with QoL 1 year after acutely decompensated heart failure: secondary analysis from the MOLITOR trial.**

C. Zelenak, ML. Chavanon, E. Tahirovic, T. Trippel, V. Tscholl, A. Stroux, S. Radenovic, J. Veskovc, S. Apostolovic, M. Zdravkovic, G. Loncar, C. Herrmann-Lingen, HD. Duengen.

Biomark Med. 2019 Dec;13(17):1493-1507. doi: 10.2217/bmm-2019-0083.

Ich habe seit November 2016 an diesem Projekt gearbeitet und die Datenanalyse mit statistischer Beratung durch Fr. Stroux und Fr. Chavanon selbst durchgeführt sowie die

Dateninterpretation, die Erstellung der Abbildungen und Tabellen und die Formulierung des Manuskripts geleistet, das im Anschluss durch rege Beteiligung der Coautoren seine jetzige Form erhalten hat.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

4. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Publikation 1:

Erfassung des subjektiven körperlichen Wohlbefindens bei Herzinsuffizienz: Validierung des FEW16-Fragebogens.

Jahandar Lashki D, Zelenak C, Tahirovic C, Trippel TD, Kolip P, Busjahn A, Rauchfuß M, Nolte K, Schwarz S, Wachter R, Gelbrich G, Halle M, Pieske B, Christoph Herrmann-Lingen, Edelmann F, Düngen HD.

Herz. 2017 Apr;42(2):200-208. doi: 10.1007/s00059-016-4458-9.

IF = 0.995

<https://doi.org/10.1007/s00059-016-4458-9>

Publikation 2:

Heart Failure awareness survey in Germany: general knowledge on heart failure remains poor. C.

Zelenak, S. Radenovic, L. Musial-Bright, E. Tahirovic, M. Sacirovic, C.B. Lee, D. Jahandar Lashki, S. Inkrot, T.D. Trippel, A. Busjahn, D. Hashemi, R. Wachter, S. Pankuweit, S. Störk, B. Pieske, F. Edelmann, H.-D. Düngen.

ESC Heart Fail. 2017 Aug;4(3):224-231. doi: 10.1002/ehf2.12144. Epub 2017 Mar 22.

IF = 3.407

<https://doi.org/10.1002/ehf2.12144>

Publikation 3:

Early NT-proBNP and MR-proANP associated with QoL 1 year after acutely decompensated heart failure: secondary analysis from the MOLITOR trial.

C. Zelenak, ML. Chavanon, E. Tahirovic, T. Trippel, V. Tscholl, A. Stroux, S. Radenovic, J. Veskovic, S. Apostolovic, M. Zdravkovic, G. Loncar, C. Herrmann-Lingen, HD. Duengen.

Biomark Med. 2019 Dec;13(17):1493-1507. doi: 10.2217/bmm-2019-0083.

IF = 2,020

<https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0083>

5. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

5. Publikationsliste

PUBLICATIONS in PEER-REVIEWED JOURNALS

* Authors share first authorship
IF = Impact Factor

Primary authorships

1. **Zelenak C**, Föllner M, Velic A, Krug K, Qadri SM, Viollet B, Lang F, Macek B. Proteome analysis of erythrocytes lacking AMP-activated protein kinase reveals a role of PAK2 kinase in eryptosis. **J Proteome Res.** 2011 Apr 1;10(4):1690-7. IF = 5.113
2. **Zelenak C**, Eberhard M, Jilani K, Qadri SM, Macek B, Lang F. Protein kinase CKI α regulates erythrocyte survival. **Cell Physiol Biochem.** 2012;29:171-180 IF = 3.415
3. Kucherenko Y*, **Zelenak C***, Eberhard M, Qadri SM, Lang F. Effect of casein kinase 1 α activator pyruvium pamoate on erythrocyte ion channels. **Cell Physiol Biochem.** 2012;30(2):407-17. IF = 3.415
4. Gatidis S*, **Zelenak C***, Fajol A, Lang E, Jilani K, Michael D, Qadri SM, Lang F. p38 MAPK activation and function following osmotic shock of erythrocytes. **Cell Physiol Biochem.** 2011;28(6):1279-86. IF = 2.857
5. **Zelenak C**, Pasham V, Jilani K, Tripodi PM, Rosaclerio L, Pathare G, Lupescu A, Faggio C, Qadri SM, Lang F. Tanshinone IIA stimulates erythrocyte phosphatidylserine exposure. **Cell Physiol Biochem.** 2012;30(1):282-94. IF = 3.415
6. Tang C*, **Zelenak C***, Völkl J, Eichenmüller M, Regel I, Fröhlich H, Kempe D, Jimenez L, Le Bellego L, Vergne S, Lang F. Hydration-sensitive gene expression in brain. **Cell Physiol Biochem.** 2011;27(6):757-68. IF = 2.857
7. **Zelenak C**, Radenovic S, Musial-Bright L, Tahirovic E, Sacirovic M, Lee CB, Jahandar Lashki D, Inkrot S, Trippel TD, Busjahn A, Hashemi D, Wachter R, Pankuweit S, Störk S, Pieske B, Edelmann F, Düngen HD. Heart Failure awareness survey in Germany: general knowledge on heart failure remains poor. **ESC Heart Fail.** 2017 Aug;4(3):224-231. doi: 10.1002/ehf2.12144. Epub 2017 Mar 22. IF = 3.407
8. **Zelenak C**, Chavanon ML, Tahirovic E, Trippel TD, Tscholl V, Stroux A, Radenovic S, Veskovc J, Apostolovic S, Zdravkovic M, Loncar G, Herrmann-Lingen G, Duengen HD. Early NT-proBNP and MR-proANP associated with QoL 1 year after acutely decompensated heart failure: secondary analysis from the MOLITOR trial. **Biomark Med.** 2019 Dec;13(17):1493-1507. doi: 10.2217/bmm-2019-0083. Epub 2019 Oct 29. IF = 2.020
9. Jahandar Lashki D, **Zelenak C**, Tahirovic E, Trippel T, Kolip P, Busjahn A, Rauchfuß M, Nolte K, Schwarz S, Wachter R, Gelbrich G, Halle M, Pieske B, Herrmann-Lingen C, Edelmann F, Düngen HD. [Assessment of subjective physical well-being in heart failure: Validation of the FEW16 questionnaire]. **Herz.** 2017 Apr;42(2):200-208. doi: 10.1007/s00059-016-4458-9. Epub 2016 Jul 13. German. IF = 0.995
10. Weisrock F, Fritschka M, Beckmann S, Litmeier S, Wagner J, Tahirovic E, Radenovic S, **Zelenak C**, Hashemi D, Busjahn A, Krahn T, Pieske B, Dinh W, Düngen HD. Reliability of Peripheral Arterial Tonometry for Assessment of Endothelial Function in Patients with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction, Diabetic Nephropathy and Arterial Hypertension. **Vasc Med.** 2017 Aug;22(4):292-300. IF 2015= 1.438

11. Chavanon ML, Inkrot S, **Zelenak C**, Tahirovic E, Stanojevic D, Apostolovic S, Sljivic A, Ristic AD, Matic D, Loncar G, Veskovic J, Zdravkovic M, Pieske B, Herrmann-Lingen C, Dungen HD. Regional differences in health related quality of life in elderly heart failure patients: Results from the CIBIS-ELD trial. **Clin Res Cardiol.** 2017 Mar 30. doi: 10.1007/s00392-017-1101-6. IF 2015 = 4.324
12. Wolk K, Wenzel J, Tsaousi A, Witte-Händel E, Babel N, **Zelenak C**, Volk HD, Sterry W, Schneider-Burrus S, Sabat R. Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/ hidradenitis suppurativa. **Br J Dermatol.** 2017 Mar 3. doi:10.1111/bjd.15424. IF = 4.317
13. Bissinger R, Lang E, Ghashghaieina M, Singh Y, **Zelenak C**, Fehrenbacher B, Honisch S, Chen H, Fakhri H, Umbach AT, Liu G, Rexhepaj R, Liu G, Schaller M, Mack AF, Lupescu A, Birnbaumer L, Lang F, Qadri SM. Blunted apoptosis of erythrocytes in mice deficient in the heterotrimeric G-protein subunit Gαi2. **Sci Rep.** 2016 Aug 8;6:30925. doi: 10.1038/srep30925. IF = 5.228 (2015)
14. Tahirović E, Lashki DJ, Trippel TD, Tscholl V, Fritschka M, Musial-Bright L, Busjahn A, Kolip P, Störk S, Rauchfuß M, Inkrot S, Lainscak M, Apostolović S, Vesković J, Lončar G, Doehner W, **Zelenak C**, Dungen HD. Validation of the FEW16 questionnaire for the assessment of physical well-being in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results from the CIBIS-ELD study. **ESC Heart Fail.** 2015 Sep;2(3):194203. IF = 3.407
15. Lang E, Jilani K, Bissinger R, Rexhepaj R, **Zelenak C**, Lupescu A, Lang F, Qadri SM. Vitamin D-rich diet in mice modulates erythrocyte survival. **Kidney Blood Press Res.** 2015;40(4):403-12. IF = 2.123 (2014)
16. Lang E, **Zelenak C**, Eberhard M, Bissinger R, Rotte A, Ghashghaieina M, Lupescu A, Lang F, Qadri SM. Impact of cyclin-dependent kinase CDK4 inhibition on eryptosis. **Cell Physiol Biochem.** 2015;37(3):1178-86. IF = 2.875 (2014)
17. Lang E, Bissinger R, Jilani K, Gu S, **Zelenak C**, Fajol A, Ghashghaieina M, Lupescu A, Ackermann TF, Föller M, Schleicher E, Sheffield WP, Arthur JSC, Lang F, Qadri SM. Accelerated apoptotic death and in vivo turnover of erythrocytes in mice lacking functional mitogen- and stress-activated kinase MSK1/2. **Sci Rep.** 2015 Nov 27;5:17316. doi: 10.1038/srep17316. IF = 0.751 (2015)
18. Buga AM, Margaritescu C, Scholz CJ, Radu E, **Zelenak C**, Popa-Wagner A. Transcriptomics of post-stroke angiogenesis in the aged brain. **Front Aging Neurosci.** 2014 Mar 18;6:44. IF = 4.000
19. Bissinger R, Lupescu A, **Zelenak C**, Jilani K, Lang F. Stimulation of Eryptosis by Cryptotanshinone. **Cell Physiol Biochem.** 2014 Jul 30;34(2):432-442. IF = 2.875
20. Lupescu A, Shaik N, Jilani K, **Zelenak C**, Lang E, Pasham V, Zbidah M, Plate A, Bitzer M, Föller M, Qadri SM, Lang F. Enhanced erythrocyte membrane exposure of phosphatidyl-serine following sorafenib treatment: an in vivo and in vitro study. **Cell Physiol Biochem.** 2012;30(4):876-88. IF = 3.415
21. Lupescu A, Jilani K, **Zelenak C**, Zbidah M, Qadri SM, Lang F. Hexavalent chromium-induced erythrocyte membrane phospholipid asymmetry. **Biomaterials.** 2012 Apr;25(2):309-18. IF = 3.284
22. Yang W, Bhandaru M, Pasham V, Bobbala D, **Zelenak C**, Jilani K, Rotte A and Lang F. Effect of thymoquinone on cytosolic pH and Na⁺/H⁺ exchanger activity in mouse dendritic cells. **Cell Physiol Biochem.** 2012;29:21-30 IF = 3.415

23. Rotte A, Pasham V, Bhandaru M, Bobbala D, **Zelenak C** and Lang F. Rapamycin Sensitive ROS Formation and Na⁺/H⁺Exchanger Activity in dendritic cells. **Cell Physiol Biochem.** 2012;29:543-55. IF = 3.415
24. Lupescu A, Jilani K, **Zelenak C**, Zbidah M, Shaik N, Lang F. Induction of programmed erythrocyte death by gambogic acid. **Cell Physiol Biochem.** 2012;30(2):428-38. IF = 3.415
25. Lang E, Qadri SM, Jilani K, **Zelenak C**, Lupescu A, Schleicher E, Lang F. Carbon monoxide-sensitive apoptotic death of erythrocytes. **Basic Clin Pharmacol Toxicol.** 2012 Nov;111(5):348-55. IF = 2.124
26. Qadri SM, Mahmud H, Lang E, Gu S, Bobbala D, **Zelenak C**, Jilani K, Siegfried A, Föller M, Lang F. Enhanced suicidal erythrocyte death in mice carrying a loss-of-function mutation of the adenomatous polyposis coli gene. **J Cell Mol Med.** 2012 May;16(5):1085-93. IF=4.658
27. Lang E, Qadri SM, **Zelenak C**, Gu S, Rotte A, Draeger A, Lang F. Inhibition of suicidal erythrocyte death by blebbistatin. **Am J Physiol Cell Physiol.** 2011 Aug;301(2):C490-8. IF = 3.536
28. Pasham V, Rotte A, Yang W, **Zelenak C**, Bhandaru M, Föller M, Lang F. OSR1-sensitive regulation of Na⁺/H⁺ exchanger activity in dendritic cells. **Am J Physiol Cell Physiol.** 2012 Aug 15;303(4):C416-26. IF = 3.711
29. Jilani K, Qadri SM, Lang E, **Zelenak C**, Rotte A, Bobbala D, Lang F. Stimulation of erythrocyte phospholipid scrambling by enniatin A. **Mol Nutr Food Res.** 2011 Sep;55 Suppl 2:S294-302. IF = 4.301
30. Sopjani M, Alesutan I, Dërmaku-Sopjani M, Gu S, **Zelenak C**, Munoz C, Velic A, Föller M, Rosenblatt KP, Kuro-o M, Lang F. Regulation of the Na⁺/K⁺ ATPase by Klotho. **FEBS Lett.** 2011 Jun 23;585(12):1759-64. IF = 3.538
31. Qadri SM, Bauer J, **Zelenak C**, Mahmud H, Kucherenko Y, Lee SH, Ferlinz K, Lang F. Sphingosine but not Sphingosine-1-phosphate Stimulates Suicidal Erythrocyte Death. **Cell Physiol Biochem.** 2011;28(2):339-346. IF = 2.857
32. Lang E, Jilani K, **Zelenak C**, Pasham V, Bobbala D, Qadri SM, Lang F. Stimulation of Suicidal Erythrocyte Death by Benzethonium. **Cell Physiol Biochem.** 2011;28(2):347-354. IF = 2.857
33. Jilani K, Abed M, **Zelenak C**, Lang E, Qadri SM, Lang F. Triggering of Erythrocyte Cell Membrane Scrambling by Ursolic Acid. **J Nat Prod.** 2011 Sep 16. IF = 3.128
34. Gatidis S, Meier A, Jilani K, Lang E, **Zelenak C**, Qadri SM, Lang F. Phlorhizin Protects against Erythrocyte Cell Membrane Scrambling. **J Agric Food Chem.** 2011 Aug 10;59(15):8524-30. IF = 2.823
35. Jilani K, Qadri SM, **Zelenak C**, Lang F. Stimulation of suicidal erythrocyte death by oridonin. **Arch Biochem Biophys.** 2011 Jul;511(1-2):14-20. IF = 2.935
36. Alesutan I, Föller M, Sopjani M, Dërmaku-Sopjani M, **Zelenak C**, Fröhlich H, Velic A, Fraser S, Kemp BE, Seeböhm G, Völkl H, Lang F. Inhibition of the heterotetrameric K⁺ channel KCNQ1/KCNE1 by the AMP-activated protein kinase. **Mol Membr Biol.** 2011 Feb;28(2):79-89. IF = 2.863
37. Qadri SM, Kucherenko Y, **Zelenak C**, Jilani K, Lang E and Lang F. Dicoumarol activates Ca²⁺-permeable cation channels triggering erythrocyte cell membrane scrambling. **Cell Physiol Biochem.** 2011;28(5):857-64. IF = 2.857

CONFERENCE ABSTRACTS

EuroPrevent 2015 - The EACPR annual meeting (EACRP - European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation), Lisbon, Portugal, 14. - 16.05.2015

1. Duengen HD, Tahirovic E, **Zelenak C**, Trippel T, Fritschka M, Celic C, Apostolovic S, Pieske B, Chavanon ML, Herrmann-Lingen C
Gender and nationality effect on quality of life after beta-blocker up-titration in patients with heart failure: results from the CIBIS-ELD trial.
European Journal of preventive Cardiology, May 2015; 22 (1 suppl), Abstract Book EuroPrevent 2015 Lisbon, Portugal, Abstract: P667

Heart Failure 2015 - 2nd World Congress on Acute Heart Failure 2015
Sevilla, Spain, 23. - 26.05.2015

1. Duengen HD, Tahirovic E, **Zelenak C**, Trippel T, Fritschka M, Lainscak M, Edelmann F, Loncar G, Herrmann-Lingen C
Effects of cultural aspects on quality of life in patients with heart failure after beta-blocker up-titration CIBIS-ELD trial results.
European Journal of Heart Failure, Special Issue: Abstracts of the Heart Failure 2015 and the 2nd World Congress on Acute Heart Failure, Seville, Spain, 23–26th May 2015, Volume 17, Issue Supplement S1, Pages 5–478, Abstract: P1435

EuroHeartCare 2015 – Annual Conference of the Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Dubrovnik, Croatia, 14. - 15.06.2015

1. Duengen HD, Tahirovic E, **Zelenak C**, Trippel T, Fritschka M, Celic C, Apostolovic S, Pieske B, Chavanon ML, Herrmann-Lingen C
Independent country and gender differences in quality of life after beta-blocker up-titration in german and serbian patients: analysis from the cibus-eld trial.
poster presented 14.06.2015 in poster session I “Heart Failure”

DPG Congress 2012 – 91st Annual Meeting of the German Physiological Society
Dresden, Germany, 22.03.2012 - 25.03.2012

1. Pasham V, Rotte A, Yang W, **Zelenak C**, Bhandaru M, Föller M, Lang F
OSR1-sensitive regulation of Na⁺/H⁺ exchanger activity in dendritic cells
Acta Physiologica 2012; Volume 204, Supplement 689 :P073
2. Jilani K, Gatidis S, **Zelenak C**, Fajol A, Lang E, Michael D, Qadri SM, Lang F
p38 MAPK activation and function following osmotic shock of erythrocytes
Acta Physiologica 2012; Volume 204, Supplement 689 :P222
3. Lupescu A, Lang E, Qadri SM, Jilani K, **Zelenak C**, Schleicher E, Lang F
Carbon monoxide stimulates Ca²⁺ entry into erythrocytes triggering programmed cell death
Acta Physiologica 2012; Volume 204, Supplement 689 :P226

Hydration & Cell Volume Regulation Meeting 2011 - Mechanisms and Regulation
Tübingen, Germany, 4.9.2011 - 7.9.2011

1. **Zelenak C**, Kucherenko Y, Eberhard M, Jilani K, Qadri SM, Lang F
Protein kinase CK1 α regulates erythrocyte cell volume and survival by conveying modulation of channel activity, Cell Physiol Biochem 2011;28:1295-1330 **POSTER AWARD**
2. Rosaclerio L, Tripodi PM, **Zelenak C**, Jilani K, Qadri SM, Faggio C and Lang F
Tanshinone IIA stimulates erythrocyte phosphatidylserine exposure and cell Shrinkage, Cell Physiol Biochem 2011;28:1295-1330

3. Jilani K, Lang E, **Zelenak C**, Qadri SM and Lang F
CORM-2 triggers erythrocyte phospholipid scrambling paralleled with cell swelling
Cell Physiol Biochem 2011;28:1295-1330
4. Abed M, Jilani K, **Zelenak C**, Lang E, Qadri SM and Lang F
Triggering of Erythrocyte Cell Membrane Scrambling by Ursolic Acid
Cell Physiol Biochem 2011;28:1295-1330

DPG Congress 2011 - 90th Annual Meeting of the German Physiological Society
Regensburg, Germany, 26.03.2011 - 29.03.2011

1. **Zelenak C**, Föllner M, Velic A, Krug K, Qadri SM, Viollet B, Lang F, Macek B.
Proteome analysis of erythrocytes lacking AMP-activated protein kinase reveals a role of PAK2
kinase in eryptosis
Acta Physiologica 2011; Volume 201, Supplement 682 :P208
2. Jilani K, **Zelenak C**, Eberhard M, Qadri S, Mahmud H, Lang F.
Protein kinase CK1 in the regulation of suicidal erythrocyte death
Acta Physiologica 2011; Volume 201, Supplement 682 :P214
3. Qadri S, Lang E, **Zelenak C**, Gu S, Ackermann T, Foller M, Arthur S, Lang F.
Enhanced suicidal death of erythrocytes in mice lacking functional mitogen- and stress-activated
protein kinase MSK1
Acta Physiologica 2011; Volume 201, Supplement 682 :P210

Associazione di Biologia Cellulare e del Differenziamento CSSA 2012

Conference on "Cell Stress: Survival and Apoptosis", Palermo, Italy, 18.05.2012 - 19.5.2012

1. Tripodi PM, Rosacclerio L, Jilani K, Lang E, Qadri SM, **Zelenak C**, Schleicher E, Faggio C, Lang F
Erythrocyte phospholipid scrambling and cell swelling induced by CORM-2
<http://CSSA2012.azuleon.org>

6. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Hans-Dirk-Düngen und Dr. Elvis Tahirovic für die Möglichkeit, über viele Jahre in ihrer Arbeitsgruppe mitarbeiten zu dürfen und dass auf der Grundlage dieser Mitarbeit meine zweite Doktorarbeit entstehen konnte.

Frau Andrea Stroux gilt mein Dank für ihre freundliche Art und ihre kompetente statistische Anleitung. Dr. Mira-Lynn Chavanon danke ich für ihre Unterstützung und Hilfe und nette spontane Gespräche über Statistik und anderes. Bei Herrn Prof. Herrmann-Lingen und Herrn Prof. Störk bedanke ich mich für ihre konstruktive und sehr wertvolle Kritik. Ich danke allen Kollegen und Koautoren, durch deren Zusammenarbeit diese Projekte möglich waren und dass ich dazu beitragen durfte.

Aus tiefem Herzen dankbar bin ich meiner Familie für ihre Unterstützung und Liebe.

7. Addendum 1: Fragebogen zur Erfassung des Kenntnisstandes

Fragebogen zum Wissensstand über Herzinsuffizienz

Kompetenznetz Herzinsuffizienz

Zentrale

Med. Klinik m. S. Kardiologie

Charité Universitätsmedizin Berlin

Augustenburger Platz 1

13353 Berlin



Befragungsort: _____

Kürzel des Befragers: _____

Bitte ankreuzen

Mehrfachnennungen möglich

Bitte nur EINE Antwort geben

<p>Frage 1 Welche der folgenden Krankheiten sind Ihnen bekannt?</p> <p>a. <input type="checkbox"/> AIDS b. <input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz c. <input type="checkbox"/> koronare Herzerkrankung d. <input type="checkbox"/> Bronchialkarzinom e. <input type="checkbox"/> keine</p>	<p>Frage 5 Was ist die häufigste Ursache für Herzinsuffizienz?</p> <p>a. <input type="checkbox"/> Herzkranzgefäßerkrankung mit Durchblutungsstörung des Herzens b. <input type="checkbox"/> Schlafmangel c. <input type="checkbox"/> erbliche Veranlagung d. <input type="checkbox"/> Gewichtsabnahme e. <input type="checkbox"/> weiß nicht</p>
<p>Frage 2 Was bedeutet der Begriff „Herzinsuffizienz“?</p> <p>a. <input type="checkbox"/> Durchblutungsstörung des Herzmuskels b. <input type="checkbox"/> Herzklappenfehler c. <input type="checkbox"/> Herzschwäche d. <input type="checkbox"/> erhöhter Blutdruck e. <input type="checkbox"/> weiß nicht</p>	<p>Frage 6 Wodurch kommt Herzinsuffizienz zustande?</p> <p>a. <input type="checkbox"/> durch eine Pumpschwäche des Herzens b. <input type="checkbox"/> durch Verschluss eines Gehirngefäßes durch ein Blutgerinnsel c. <input type="checkbox"/> durch Verschluss einer Venenklappe d. <input type="checkbox"/> durch Übergewicht e. <input type="checkbox"/> weiß nicht</p>
<p>Frage 3 Welche Erkrankung/Erkrankungen können zu Herzinsuffizienz führen?</p> <p>a. <input type="checkbox"/> Herzinfarkt b. <input type="checkbox"/> Herzklappenfehler c. <input type="checkbox"/> hoher Blutdruck d. <input type="checkbox"/> Schlaganfall e. <input type="checkbox"/> weiß nicht</p>	<p>Frage 7 Wie ist die Häufigkeit von Herzinsuffizienz in der Bevölkerung?</p> <p>a. <input type="checkbox"/> tritt nur in Einzelfällen auf b. <input type="checkbox"/> ist sehr selten (weniger als 0,1%) c. <input type="checkbox"/> ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen d. <input type="checkbox"/> im Laufe des Lebens ist so gut wie jeder davon betroffen e. <input type="checkbox"/> weiß nicht</p>
<p>Frage 4 Was sind typische Symptome oder Zeichen von Herzinsuffizienz?</p> <p>a. <input type="checkbox"/> Luftnot bei Belastung b. <input type="checkbox"/> Wasseransammlung in den Beinen c. <input type="checkbox"/> Leistungsschwäche d. <input type="checkbox"/> Schmerzen im rechten Oberarm e. <input type="checkbox"/> weiß nicht</p>	<p>Frage 8 In welcher Altersgruppe tritt Herzinsuffizienz besonders häufig auf?</p> <p>a. <input type="checkbox"/> bei Kindern bis 12 Jahren b. <input type="checkbox"/> bei Jugendlichen bis 18 Jahren c. <input type="checkbox"/> bei Erwachsenen bis 50 Jahren d. <input type="checkbox"/> bei Erwachsenen über 65 Jahren e. <input type="checkbox"/> weiß nicht</p>

Bitte nur EINE Antwort geben

<p>Frage 9 Wie ist der Verlauf der Herzinsuffizienz? a. <input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz bildet sich meist von selbst zurück c. <input type="checkbox"/> es kommt zur Heilung, wenn mindestens 1 Monat behandelt wird c. <input type="checkbox"/> ähnlich schlecht wie bei bösartigen Tumorerkrankungen d. <input type="checkbox"/> eine Heilung ist nur durch eine Operation möglich e. <input type="checkbox"/> weiß nicht</p>	<p>Frage 11 Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es bei Herzinsuffizienz? a. <input type="checkbox"/> Es gibt keine Behandlung. b. <input type="checkbox"/> immer strikte Bettruhe für mehrere Monate. c. <input type="checkbox"/> Diät. d. <input type="checkbox"/> Zumeist lebenslange medikamentöse Behandlung. e. <input type="checkbox"/> weiß nicht</p>	
<p>Frage 10 Was kann ich tun, um mein Risiko für Herzinsuffizienz zu verringern? a. <input type="checkbox"/> gesunde Ernährung b. <input type="checkbox"/> ausreichende körperliche Bewegung c. <input type="checkbox"/> nicht Rauchen d. <input type="checkbox"/> alle oben genannten Maßnahmen e. <input type="checkbox"/> weiß nicht</p>	<p>Frage 12 Sind Sie der Meinung, es müsste mehr Aufklärung über Herzinsuffizienz betrieben werden? a. <input type="checkbox"/> ja b. <input type="checkbox"/> nein c. <input type="checkbox"/> weiß nicht</p>	
<input type="checkbox"/> männlich	<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> Alter: _____
<input type="checkbox"/> alte Bundesländer	<input type="checkbox"/> neue Bundesländer	<input type="checkbox"/> Ausland
<input type="checkbox"/> Hochschulabschluss	<input type="checkbox"/> Nichtakademiker	
Medizinischer Beruf (Pflege, Mediziner, Apotheker usw.)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Frage Ia

Haben Sie selbst eine Herzerkrankung?

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> weiß nicht
-----------------------------	-------------------------------	-------------------------------------

Frage Ib

Hat ein Familienmitglied eine Herzerkrankung?

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> weiß nicht
-----------------------------	-------------------------------	-------------------------------------

Frage IIa

Haben Sie bei sich schon einmal Zeichen einer Herzinsuffizienz erlebt?

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> weiß nicht
-----------------------------	-------------------------------	-------------------------------------

Frage IIb

Haben Sie bei einem Familienangehörigen schon einmal Zeichen einer Herzinsuffizienz erlebt?

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> weiß nicht
-----------------------------	-------------------------------	-------------------------------------

Frage III

Woher beziehen Sie Ihr Wissen über Ihre Gesundheit bzw. über Risiken von Herz-Kreislauf-Erkrankungen?

- a. aus Fernsehen und Radio
- b. aus Zeitschriften und Zeitungen
- c. Informationen aus dem Internet
- d. vom Hausarzt
- e. durch Bekannte /Verwandte
- f. andere Quellen, welche
- g. weiß nicht