

Aus dem Lehrstuhl für Epidemiologie der Universität Augsburg,
am Universitätsklinikum Augsburg

vormals Lehrstuhl für Epidemiologie der LMU München am UNIKA-T, Augsburg

Lehrstuhlinhaber: Prof. Dr. Jakob Linseisen



***Krankheitsspezifische Lebensqualität und psychische
Gesundheit nach einer Lungenembolie***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Simone Fischer

aus

Günzburg

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erster Gutachter: Prof. Dr. med. Christine Meisinger

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Eva Grill

Dritter Gutachter: Prof. Dr. Nikolaus Kneidinger

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. biol. hum. Inge Kirchberger

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.2023

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Fischer Simone

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Krankheitsspezifische Lebensqualität und psychische Gesundheit nach einer Lungenembolie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Augsburg, 23.10.2023

Ort, Datum

Simone Fischer

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Publikationsliste	6
1. Beitrag der Doktorandin	7
1.1 Beitrag zur ersten Publikation	7
1.2 Beitrag zur zweiten Publikation	7
2. Einleitung	8
2.1 Krankheitsbild der Lungenembolie	8
2.1.1 Epidemiologie.....	8
2.1.2 Symptomatik, Diagnose und Therapie	8
2.1.3 Folgen.....	9
2.2 Patientenberichtete Gesundheitsendpunkte.....	9
2.3 Lungenembolie-spezifische Lebensqualität.....	10
2.4 Psychische Gesundheit nach einer Lungenembolie	12
2.5 Ziele und Fragestellung der Arbeit	13
2.6 Inhalt der Arbeit.....	14
2.6.1 Erste Publikation	15
2.6.2 Zweite Publikation	16
3. Zusammenfassung	18
4. Summary	20
5. Paper I	21
6. Paper II	22
7. Literaturverzeichnis	23
Danksagung	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CRQ	Chronic Respiratory Disease Questionnaire
EFA	Exploratorische Faktorenanalyse
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
CFA	Konfirmatorische Faktorenanalyse
LE	Lungenembolie
LEA	Lungenembolie Augsburg
NOAK	neue orale Antikoagulantien
PE	Pulmonary embolism
PRO	Patientenberichtete Gesundheitsendpunkte (von engl.: patient-reported outcomes)
PROM	Instrument zur Erfassung von patientenberichteten Gesundheitsendpunkten (von engl.: patient-reported outcomes measure)
PSD	Depression nach Schlaganfall (von engl: post stroke depression)
sPESI	simplified Pulmonary Embolism Severity Index
VTE	Venöse Thromboembolie

Gender-Hinweis

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

Publikationsliste

Artikel der kumulativen Dissertation:

S. Fischer, C. Meisinger, J. Linseisen, W. von Scheidt, T.M. Berghaus, I. Kirchberger, The German version of the Pulmonary Embolism Quality of Life (PEmb-QoL) questionnaire: reliability, responsiveness and structural validity, *Qual. Life Res.* 31 (2022) 2235–2245. <https://doi.org/10.1007/s11136-022-03120-3>.

S. Fischer, C. Meisinger, J. Linseisen, T.M. Berghaus, I. Kirchberger, Depression and anxiety up to two years after acute pulmonary embolism: Prevalence and predictors, *Thromb. Res.* 222 (2023) 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.12.013>.

Weitere Artikel als Autorin oder Koautorin:

S. Fischer, J. Linseisen, I. Kirchberger, P. Zickler, M. Ertl, M. Naumann, C. Meisinger, Association of post-stroke-depression and health-related quality of life three months after the stroke event. Results from the Stroke Cohort Augsburg (SCHANA) study, *Psychol. Health Med.* (2022) 1–12. <https://doi.org/10.1080/13548506.2022.2053175>.

Kalch, A. Albani, C. K uchler, H. Bilandzic, **S. Fischer**, I. Kirchberger, Evidence-based health information about pulmonary embolism: Assessing the quality, usability and readability of online and offline patient information, *PEC Innovation* 1 (2022) 100103. <https://doi.org/10.1016/j.pecinn.2022.100103>.

A. Kalch, C. K uchler, A.R. Albani, H. Bilandzic, **S. Fischer**, I. Kirchberger, 2022. On the need for narratives in patient information: Differentiating types and functions of narratives from pulmonary embolism patients' point of view. *Front. Commun.* 7, 990819. <https://doi.org/10.3389/fcomm.2022.990819>.

S. Fischer, A. Kalch, C. K uchler, A.R. Albani, H. Bilandzic, D. Horenkamp-Sonntag, T.M. Berghaus, C. Meisinger, I. Kirchberger. Health literacy in patients with pulmonary embolism: development and validation of the HeLP (Health Literacy in Pulmonary Embolism)-Questionnaire (*eingereicht*)

1. Beitrag der Doktorandin

1.1 Beitrag zur ersten Publikation

Die Doktorandin war bei einem Teil der Datenerhebung beteiligt, indem sie eine telefonische Nachbefragung selbst durchführte. Sie führte die Literaturrecherche durch und arbeitete sich in die Methodik der Psychometrie ein. Sie führte alle statistischen Analysen eigenständig durch, fertigte Tabellen und Grafiken an, interpretierte die Ergebnisse und verfasste das Manuskript für die Publikation. Die Doktorandin ist Erstautorin und war verantwortlich für den Einreichungsprozess bei der internationalen Zeitschrift *Quality of Life Research* (Springer). Während des Peer Review Verfahrens übernahm sie die Kommunikation mit dem Editor und den Reviewern sowie die Bearbeitung der Kommentare und führte weitere geforderte Analysen durch. Im gesamten Prozess wurde sie von Frau Prof. Dr. med. Christine Meisinger und von Frau Dr. rer. biol. hum. Inge Kirchberger beraten.

1.2 Beitrag zur zweiten Publikation

Die Doktorandin führte die Literaturrecherche und alle statistischen Analysen durch, sie interpretierte die Ergebnisse, fertigte Tabellen und Grafiken an und verfasste das Manuskript für die Publikation. Als Erstautorin war sie verantwortlich für den Einreichungsprozess bei der internationalen Zeitschrift *Thrombosis Research* (Elsevier). Während des Peer Review Verfahrens übernahm sie die Kommunikation mit dem Editor und den Reviewern sowie die Bearbeitung der Kommentare. Im gesamten Prozess wurde sie von Frau Prof. Dr. med. Christine Meisinger und von Frau Dr. rer. biol. hum. Inge Kirchberger beraten.

2. Einleitung

2.1 Krankheitsbild der Lungenembolie

2.1.1 Epidemiologie

Die Lungenembolie (LE) beschreibt einen Verschluss der Lungenarterien, der meist durch einen losgelösten Thrombus aus den tiefen Bein- oder Beckenvenen verursacht wird [1]. Die LE gehört nach dem Herzinfarkt und dem Schlaganfall zu den häufigsten Herz-Kreislauf-Erkrankungen [2]. Die Inzidenz liegt weltweit zwischen 39 und 115 pro 100 000 Einwohner [3] und zeigte in den letzten Jahren eine steigende Tendenz. In Deutschland lag die jährliche Inzidenzrate im Jahr 2015 bei 108,7 Ereignissen pro 100 000 Einwohner, verglichen mit 85,3 pro 100 000 Einwohner im Jahr 2005 [4]. Das Risiko für eine LE steigt mit dem Alter an, weshalb durch die alternde Bevölkerung ein weiterer Anstieg der Inzidenz in den kommenden Jahrzehnten zu erwarten ist [5]. Die wichtigsten Risikofaktoren sind Krankenhausaufenthalte aufgrund eines größeren Traumas, eines chirurgischen Eingriffes oder einer anderen akuten Erkrankung, Krebserkrankungen und Immobilität. Zudem zählen genetisch bedingte Blutgerinnungsstörungen, die Einnahme östrogen- oder progesteronhaltiger Medikamente sowie eine Schwangerschaft zu den wichtigen Risikofaktoren [2, 3]. In etwa 20 bis 30 % der Fälle können nur schwache oder gar keine Risikofaktoren identifiziert werden und die Ursache bleibt unbekannt [3]. Das Risiko an der potenziell lebensbedrohlichen LE zu versterben, sank in den letzten Jahren. In Europa hat sich die Mortalitätsrate bezogen auf die LE von 12,8 Todesfällen pro 100 000 Einwohner im Jahr 2000 auf 6,5 im Jahr 2015 fast halbiert [6]. Als Ursachen für diese Entwicklung werden u.a. die Verbesserungen in der Diagnostik und der Behandlung diskutiert [5].

2.1.2 Symptomatik, Diagnose und Therapie

Eine akute LE kann sich auf unterschiedliche Weise zeigen. Zu den häufigsten Symptomen zählen Atemnot, Brustschmerzen, Bluthusten bis hin zur Bewusstlosigkeit. Die Symptome können plötzlich auftreten oder sich über einen Zeitraum von Tagen bis Wochen entwickeln und verschlimmern [1]. Besteht der Verdacht auf eine LE, erfolgt in der Regel eine Einweisung ins Krankenhaus, wo je nach Zustand und Vorerkrankungen des Patienten das LE-bezogene Mortalitätsrisiko, das den anschließenden Diagnostik- und Therapiepfad bestimmt, eingeschätzt wird. Für die Einschätzung des LE-Schweregrads werden u.a. klinische Scores wie der Pulmonary Embolism Severity Index bzw. dessen vereinfachte Form simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) verwendet [2]. Eine D-Dimer-Testung mit altersadjustierten Grenzwerten kann beim Ausschluss einer LE helfen. Die computertomographische Pulmonalisangiographie zur Darstellung der Blutgefäße in der Lunge mittels Röntgenstrahlung und Kontrastmittel ist heute, wenn möglich, die Methode der Wahl, um eine LE sicher zu diagnostizieren [2].

Bei der Therapie einer LE bilden gerinnungshemmende Medikamente (Antikoagulantien) den wichtigsten Baustein. Unter Umständen muss das thrombotische Material zusätzlich in einem

chirurgischen Eingriff (Embolektomie) entfernt werden [2]. Die Antikoagulantien verhindern das weitere Wachstum sowie die Entstehung neuer Thromben. Während der akuten Behandlung wird meist zunächst niedermolekulares Heparin subkutan oder unfractioniertes Heparin intravenös verabreicht. Im Anschluss wird in der Regel ein orales Antikoagulantium als ambulante Therapie für drei bis sechs Monate verordnet. In manchen Fällen muss die Medikamenteneinnahme auf unbestimmte Dauer bzw. lebenslang zur Prävention fortgesetzt werden [2]. Mittlerweile werden die sogenannten neuen oralen Antikoagulantien (NOAK), insofern keine Kontraindikation vorliegt, als bevorzugte Therapie eingesetzt. NOAKs haben ein deutlich geringeres Blutungsrisiko, sie sind einfacher zu dosieren und erfordern keine regelmäßige Kontrolle des Blutgerinnungswerts, im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten, die früher die Standardtherapie darstellten und heute nur noch als Alternative eingesetzt werden [2, 7]. Trotzdem muss auch bei den NOAKs eine regelmäßige und pünktliche Einnahme gewährleistet werden.

2.1.3 Folgen

Im weiteren Verlauf leidet etwa die Hälfte der Patienten zwischen sechs Monaten bis zu drei Jahren nach der LE an anhaltenden Symptomen wie eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit und Atembeschwerden [8, 9]. Bis zu 33 % der Patienten weisen nach der LE mindestens eine milde Rechtsherzinsuffizienz auf, etwa 11 % sogar eine moderate bis schwere Herzinsuffizienz [10]. Ein geringer Anteil von 2,3 % bzw. je nach Studie von 0,1-9,1 % entwickelt in den ersten zwei Jahren nach der LE eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, die mit sehr schweren körperlichen Einschränkungen einhergeht [2, 11]. Neben physischen Einschränkungen berichten Betroffene zum Teil auch von psychischen Problemen wie Depressionen und Angst [12–14]. Die Relevanz der Erkrankung und ihres Verlaufs zeigt sich auch durch das vorhandene Risiko einer wiederholten LE. Laut einer Metaanalyse von 2017 kommt es bei etwa 14 % der Patienten zu einer erneuten venösen Thromboembolie (VTE, umfasst die LE und die tiefe Beinvenenthrombose) [10]. Im Verlauf gilt es somit ein erneutes Auftreten der Erkrankung zu verhindern sowie anhaltende Beeinträchtigungen durch die LE zu reduzieren. Eine medizinische Nachbeobachtung von Patienten mit LE ist daher wichtig und wird in den Behandlungsleitlinien in den ersten drei bis sechs Monaten nach der LE empfohlen [2].

2.2 Patientenberichtete Gesundheitsendpunkte

In den letzten Jahrzehnten haben patientenberichtete Gesundheitsendpunkte (PRO's, von engl.: patient-reported outcomes) Einkehr in die medizinische Forschung gefunden. Der anfänglich sozialwissenschaftlich geprägte Begriff der Lebensqualität ist seit den 1970er Jahren in der Medizin zu finden und stellt einen der wichtigsten und umfassendsten PROs dar [15]. Ursprünglich v.a. in der Onkologie verwendet, sind PROs mittlerweile in allen Bereichen verbreitet und werden generisch oder zielgruppen- bzw. krankheitsspezifisch erfasst [16, 17]. PROs sind Berichte, die direkt vom Patienten, d.h. ohne Wertung durch bspw. den behandelnden Arzt, stammen [18]. Sie stellen neben klinischen Indikatoren den Patienten und vor allem dessen subjektive Einschätzung seines Wohlergehens in verschiedenen Lebensbereichen in den Fokus. Gründe für diese Entwicklung

waren verschiedene Aspekte. Zum einen führt der demographische Wandel und die Zunahme an chronischen Krankheiten dazu, dass immer mehr Menschen länger mit ihren Erkrankungen leben und daher ihr langfristiges Wohlbefinden unabhängig von akuten Therapien an Bedeutung gewinnt. Zum anderen hat sich das Verständnis von Krankheit bzw. Gesundheit verändert und wurde durch die Weltgesundheitsorganisation um das vollständige, körperliche, mentale und soziale Wohlbefinden erweitert [19]. Nicht zuletzt sind die PROs auch als Gegenstück zu dem Fokus auf biomedizinische Parameter aufgrund des naturwissenschaftlich-technischen Fortschritts in der Medizin anzusehen [15].

Für die Erfassung von PROs wurde bereits eine Vielzahl an Instrumenten entwickelt, die sogenannten PROMs (von engl.: patient reported outcomes measure). Generische Fragebögen können für eine Vielzahl von Personen krankheitsübergreifend verwendet werden. Darüber hinaus berücksichtigen die zielgruppen- und krankheitsspezifischen Instrumente spezielle Symptome und krankheitsbedingte Beeinträchtigungen [16]. Die theoretisch möglichen Anwendungsbereiche von PROMs sind vielfältig. Auf individueller Ebene reicht die Anwendung von Patientenmonitoring bzw. Telemedizin über die klinische Entscheidungsfindung bis hin zur Arzt-Patienten-Kommunikation und zum Patientenempowerment. Auf Systemebene sind öffentliche Berichterstattung, Benchmarking, Forschung und Qualitätssicherung mögliche Einsatzgebiete. In Deutschland werden PROMs bisher v.a. in der Forschung und weniger in der Routineversorgung eingesetzt [20]. Unabhängig vom Anwendungsgebiet können PROMs letztendlich dazu dienen, die jeweils subjektive Krankheitslast der Patienten abzubilden.

2.3 Lungenembolie-spezifische Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt ein wichtiges PRO und damit einen subjektiven Indikator für die Funktionsfähigkeit sowie das physische und psychosoziale Wohlbefinden nach bzw. mit einer Erkrankung dar [15, 19]. Die LE ist charakterisiert durch ein akutes Ereignis, das jedoch durchaus verschiedene Langzeitfolgen mit sich bringen kann. Betroffene müssen mit anhaltender Atemnot und potentiell verminderter Leistungsfähigkeit umgehen können. Zudem spielt die Einnahme von Antikoagulantien sowie der Umgang mit deren möglichen Nebenwirkungen im Alltag eine wichtige Rolle. Ebenso ist die soziale Komponente von Bedeutung, da Betroffene gegebenenfalls zunächst nicht ihre gewohnte Rolle übernehmen können oder Angehörige sich zum Teil sehr stark sorgen oder im Gegenteil zu wenig Verständnis für die Erkrankung aufbringen [12]. Die genannten Aspekte machen deutlich, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach einer LE auf vielfältige Weise beeinträchtigt sein kann.

Krankheitsspezifische Fragebögen können hier auf spezielle Anforderungen und Besonderheiten der jeweiligen Krankheit fokussieren. Um die Lebensqualität speziell nach einer LE zu erfassen, wurde 2010 der PEmb-QoL (Pulmonary Embolism – Quality of Life) - Fragebogen von Klok et al. entwickelt [21]. Der PEmb-QoL ist bisher der einzige Fragebogen zu dieser Thematik und wurde bereits in mehrere Sprachen übersetzt [22–24]. Die deutsche Version wurde 2015 von Frey et al.

[25] übersetzt und validiert. Eine weitere Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften der deutschen Version fand durch Keller et al. 2018 statt [26]. Der Fragebogen besteht aus den folgenden sechs Subskalen: Häufigkeit der Beschwerden, Beeinträchtigungen bei Aktivitäten im Alltag, Beeinträchtigungen bei Aktivitäten des Arbeitslebens, soziale Beeinträchtigungen, Intensität der Beschwerden, emotional-psychische Beeinträchtigungen. Die Fragen erfassen LE-bezogene Beschwerden der letzten vier Wochen ausgehend von dem Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens. Aus den Items der sechs Subskalen werden jeweils die Skalenwerte berechnet. In einigen der bisherigen Validierungsstudien wurde auch ein Gesamtwert über alle sechs Subskalen hinweg berechnet [22, 25], auch wenn dies in der ursprünglichen Version von Klok et al. nicht vorgesehen war. Je höher die Werte, desto schlechter ist die LE-spezifische Lebensqualität. Die genaue Struktur der Subskalen ist in *Tabelle 1* abgebildet. Zusätzlich gibt es noch zwei weitere Items, die rein deskriptiv sind und nicht in die Berechnung einfließen. In einem Item wird abgefragt, zu welcher Tageszeit die Lungenbeschwerden am stärksten sind. Das zweite deskriptive Item erfasst, wie der heutige Zustand der Lunge verglichen mit vor einem Jahr eingeschätzt wird.

Tabelle 1: Die Subskalen des PEmb-QoL-Fragebogens

Bezeichnung der Subskala	Anzahl der Items	Antwortskala	Beispiel Item
Häufigkeit der Beschwerden	8	5-stufig von „Täglich“ bis „Nie“	<i>Schmerzen auf oder in der Brust</i>
Beeinträchtigungen bei Aktivitäten im Alltag	13	3-stufig von „Ja, stark eingeschränkt“ bis „Nein, überhaupt nicht eingeschränkt“	<i>Steigen einer Treppe</i>
Beeinträchtigungen bei Aktivitäten im Arbeitsleben	4	Binär/Zwei-stufig mit „Ja“ und „Nein“	<i>Sie haben weniger erreicht, als geplant.</i>
Soziale Beeinträchtigungen	1	5-stufig von „Überhaupt nicht“ bis „Sehr stark“	<i>In welchem Ausmaß haben ihre Lungenbeschwerden in den letzten 4 Wochen Ihre normalen gesellschaftlichen Aktivitäten mit Familie, Freunden, Nachbarn und Gruppen (z.B. Vereinen) beeinflusst?</i>
Intensität der Beschwerden	2	6-stufig von „Keine“ bis „Sehr starke“	<i>Wie stark war die während der letzten vier Wochen verspürte Atemnot?</i>
Emotional-psychische Beeinträchtigungen	10	6-stufig von „Die ganze Zeit“ bis „Nie“	<i>Fühlten Sie sich gegenüber Ihrer Familie oder Freunden als Last?</i>

Bisherige Studien zeigten bereits, dass Patienten nach einer LE im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweisen [27–29]. Für diesen Vergleich sind generische Messinstrumente notwendig. Studien, die hingegen den PEmb-QoL eingesetzt haben, konnten krankheitsspezifische Probleme und Prädiktoren für die verminderte Lebensqualität aufdecken. So zeigten Keller et al., in deren Studie ca. 47 % der Patienten nach 6 Monaten weiterhin Atemnot hatten, dass der Schweregrad der Atemnot mit allen sechs Sub-

skalen des PEmb-QoL-Fragebogens assoziiert war. Des Weiteren zeigten eine schlechtere Lebensqualität nach der LE bei Aktivitäten des täglichen Lebens, bei arbeitsbezogenen Themen und soziale bzw. emotionale Probleme jeweils ein deutlich erhöhtes Risiko für die Langzeitsterblichkeit [26]. Dies unterstreicht die Relevanz der Erfassung von PROs wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch speziell bei Patienten mit LE.

2.4 Psychische Gesundheit nach einer Lungenembolie

Die Tatsache, dass der im vorherigen Kapitel beschriebene PEmb-QoL-Fragebogen eine Subskala zu psychischen Problemen beinhaltet, deutet bereits darauf hin, dass die LE auch eine emotionale Belastung darstellen kann. Nach anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie dem Herzinfarkt und dem Schlaganfall sind psychische Probleme, darunter v.a. Angst und depressive Symptome, ebenfalls bekannt. Die sogenannte Post-Stroke Depression betrifft ca. ein Drittel der Schlaganfallpatienten. Nach einem Herzinfarkt zeigen laut aktuellen Metaanalysen etwa 38 % der Patienten moderate bis schwere Angstsymptome [30] und etwa 28 % depressive Symptome [31]. Zur LE gab es bisher noch keine umfassenden Studien, die eine Prävalenz von psychischen Problemen abschätzen lassen. Ebenfalls ist unklar, wann die psychischen Probleme auftauchen und ob sie von Dauer sind oder sich nach einigen Monaten wieder verbessern. Allerdings gibt es aus den letzten Jahren Ergebnisse einiger qualitativen Studien mit Betroffenen einer LE oder allgemein einer VTE. Dort berichtet ein Teil der Patienten in Interviews von psychischen Problemen, die sich nach der LE bzw. VTE entwickelt haben. Zum einen erleben einige bereits das akute Ereignis als traumatisch, welches teilweise sogar von Todesangst begleitet wird [32]. Im weiteren Verlauf leiden Patienten darunter, sensibler zu sein und weisen vermehrtes Grübeln, Schlafstörungen, Energieverlust oder Gefühle wie Frustration, Unsicherheit, Stress, Wut oder Panik auf [12, 33–36]. Gründe sind beispielsweise die Sorge aufgrund der unbekanntenen Ursache der LE oder die Angst vor einer erneuten LE [12, 33, 36]. Zudem bringen die antikoagulativ wirkenden Medikamente weitere Sorgen mit sich, wie etwa das Vergessen der pünktlichen Einnahme, die Blutungsgefahr oder später das Absetzen der medikamentösen Therapie, die gleichzeitig präventiv wirken soll [12, 32, 34, 36]. Insgesamt wurden Symptome von Depressivität und Angst häufig in den Patienteninterviews geschildert. Hunter et al. beschreiben in ihrer Arbeit eine Art Kreislauf von postthrombotischer Angst, in dem die Ängstlichkeit sensibler gegenüber körperlichen Symptomen, wie z.B. anhaltende Kurzatmigkeit oder Schmerz macht und diese Symptome wiederum emotionalen Stress fördern können [14]. Depressivität und Angst in Folge einer VTE sind mit schlechterer körperlicher und mentaler Lebensqualität assoziiert [37].

Depressionen nach Herzinfarkt und Schlaganfall wurden bereits mehrfach untersucht und zeigen neben niedrigerer Lebensqualität auch Zusammenhänge mit schlechterer Rehabilitation, vermehrter Nutzung von Gesundheitsdienstleistungen, sowie ein erhöhtes Risiko für wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse und eine erhöhte Mortalität [38–43]. Aufgrund der nicht zu unterschätzenden Folgen, die psychische Probleme als Komorbidität bei Herz-Kreislaufkrankungen mit sich bringen können, ist die weitere Erforschung dieser nach einer LE wichtig. Das öffentliche Bewusstsein für die LE ist zudem viel geringer als bspw. für den Herzinfarkt und den

Schlaganfall [44]. Demnach lässt sich folgern, dass auch die möglichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen nach einer LE weniger bekannt sind und darunter die psychischen noch weniger als die körperlichen Beeinträchtigungen. Das gilt nicht nur für Patienten bzw. die allgemeine Bevölkerung, sondern möglicherweise auch für medizinisches Fachpersonal. Oft wird das psychische Befinden von Patienten nicht in Zusammenhang mit der LE gebracht, da die behandelnden Ärzte dies nicht als mögliche Folge in einem Gespräch mit dem Patienten erwähnten [32]. So werden psychische Auffälligkeiten bei Nachuntersuchungen mitunter gar nicht von den Patienten angesprochen bzw. von den Ärzten entdeckt. Bisher findet sich auch in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie für die Diagnose und Behandlung der akuten Lungenembolie von 2019 [2] kein Hinweis auf das mögliche Auftreten von psychischen Problemen, was nicht zuletzt durch die Forschungslücke in diesem Bereich begründet sein kann. Die bisher wenigen quantitativen Analysen zeigen bereits ein 1,5 bzw. 1,7-fach erhöhtes Risiko für Depression bzw. Angst im ersten Jahr nach der LE [13]. Eine Woche nach der akuten LE zeigten 24 % bzw. 16 % erhöhte Werte in einem Screeninginstrument für Angst bzw. Depression [45]. Zusammen mit den Ergebnissen aus den verschiedenen Interviewstudien mit Patienten mit LE lässt sich hier ein deutlicher Forschungsbedarf hinsichtlich der Prävalenz im weiteren Verlauf und möglicher Zusammenhänge erkennen.

2.5 Ziele und Fragestellung der Arbeit

Die Arbeit beschäftigt sich mit patientenberichteten Gesundheitsendpunkten nach einer LE und fokussiert dabei die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die psychische Gesundheit. Ziel ist es, zwei wichtige Fragen in diesem Bereich zu beantworten.

Der erste Teil befasste sich damit, inwiefern der häufig eingesetzte PEmb-QoL-Fragebogen zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität nach einer LE geeignet ist. Um Aussagen über Zusammenhänge mit latenten Konstrukten wie der Lebensqualität zu treffen, sind valide und reliable Messinstrumente unabdingbar. Hierfür wurden die psychometrischen Eigenschaften des PEmb-QoL-Fragebogens, insbesondere die Faktorenstruktur und die Veränderungssensitivität überprüft. Letzteres wurde bisher noch nicht umfassend untersucht, stellt aber einen wichtigen Indikator dar, der zeigen soll, ob der Fragebogen Veränderungen über die Zeit bzw. durch eine Intervention abbilden kann. Die Überprüfung der Faktorenstruktur ist z.B. hilfreich bei der Entscheidung zur Verwendung von einzelnen Subskalen. Insgesamt sollen damit wichtige Informationen über die Validität und Reliabilität des PEmb-QoL-Fragebogens erarbeitet werden und anderen Nutzern als Anwendungs- bzw. Auswertungshinweise dienen.

Der zweite Teil beschäftigte sich dagegen spezifisch mit der psychischen Gesundheit nach einer LE. Es wurde den Fragen nachgegangen, wie häufig Symptome von Depressivität und Angst nach einer LE auftreten und wie sich dies im Verlauf von zwei Jahren nach dem akuten Ereignis verändert. Des Weiteren wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen klinischen Va-

riablen zum Zeitpunkt der akuten LE und der Entwicklung von Depressivität und Angst im weiteren Verlauf gibt und inwiefern anhaltende Beeinträchtigungen dabei eine Rolle spielen. Die Analysen dienen dazu wichtige Hinweise aus bisher überwiegenden Interviewstudien quantitativ zu untersuchen und ein umfassenderes Bild von der Prävalenz und möglichen Prädiktoren von psychischen Problemen, insbesondere von Depressivität und Angst, nach einer LE zu erhalten.

Da die LE häufig aus einer tiefen Beinvenenthrombose resultiert, werden in vielen Studien beide Krankheiten gemeinsam als VTE untersucht. Die LE stellt aber durchaus eine gesonderte Erkrankung mit eigenem Erscheinungsbild sowie Folgesymptomen dar. Aus diesem Grund wird sich in dieser Arbeit bewusst ausschließlich auf das Krankheitsbild der LE konzentriert. Langfristig sollen Arbeiten wie diese den Anstoß für eine Verbesserung der Nachbeobachtung und bedarfsgerechten ganzheitlichen Versorgung von Patienten mit einer LE geben.

2.6 Inhalt der Arbeit

Es handelt sich um eine kumulative Dissertation bestehend aus zwei Publikationen, die bereits in internationalen Fachzeitschriften mit Peer Review Verfahren veröffentlicht wurden. Die Doktorandin fungierte in beiden Publikationen als Erstautorin. Die Daten für beide Arbeiten stammen aus der LEA-Studie (Lungenembolie Studie Augsburg) des Lehrstuhls für Epidemiologie der Universität Augsburg (ehemals der LMU München) und des Universitätsklinikums Augsburg. In die Kohorte werden seit 2017 Patienten, die aufgrund einer LE im Universitätsklinikum Augsburg behandelt werden, eingeschlossen. Nach der Erhebung von Daten während des Krankenhausaufenthaltes mittels Interviews und einer Auswertung der Krankenakten, erfolgen postalische Nachbefragungen jeweils drei, sechs und zwölf Monate nach der LE und danach im jährlichen Intervall. Damit bietet die LEA-Kohorte großes Potential für die Erforschung verschiedener Fragestellungen in Bezug auf Prävention, Therapie und Langzeitverlauf verschiedener Studienendpunkte nach einer LE. Weitere Details zur Kohorte können aus dem veröffentlichten Studienprotokoll entnommen werden [46]. *Abbildung 1* zeigt eine vereinfachte Darstellung des LEA-Studiendesigns bezogen auf die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten.

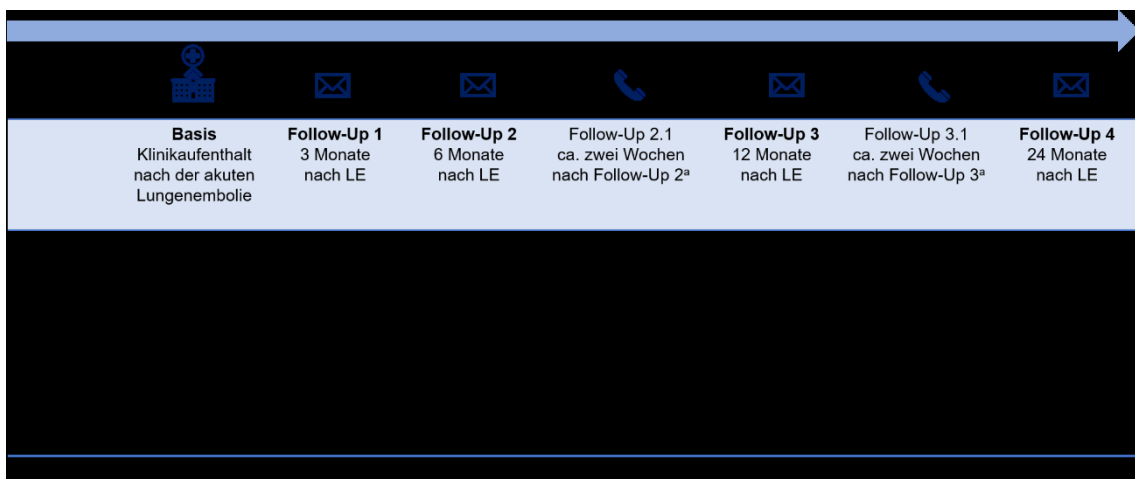


Abbildung 1: Studiendesign und verwendete Variablen der LEA-Kohorte

2.6.1 Erste Publikation

Die erste Publikation beschäftigte sich mit der Untersuchung von psychometrischen Eigenschaften der deutschen Version des PEmb-QoL-Fragebogens. Um Daten zur krankheitsspezifischen Lebensqualität zu erheben und diese sinnvoll auszuwerten, ist die Erfassung mit einem validen Instrument essentiell. Die bisherigen zwei Studien zur deutschen Version des Fragebogens hatten bereits die Konstruktvalidität, die Reliabilität (Internale Konsistenz und Test-Retest-Reliabilität) und die Akzeptanz (Vollständigkeit, Boden- und Deckeneffekte) untersucht. Diese Ergebnisse sollten zum einen mit einer größeren Stichprobe bestätigt und um die Berechnung der Veränderungssensitivität über die Zeit sowie einer Überprüfung der strukturellen Validität mittels einer konfirmatorischen Faktorenanalyse (CFA) ergänzt werden. Die Veränderungssensitivität eines Fragebogens ist notwendig, um diesen sinnvoll in Interventions- bzw. Längsschnittstudien einzusetzen. Im Entwicklungs- und Validierungsprozess ist die exploratorische Faktorenanalyse (EFA) eine häufig verwendete struktursuchende Methode und daher nützlich für die Extraktion zunächst unbekannter Faktoren. Bei der Entwicklung des PEmb-QoL-Fragebogens wurden die Subskalen anhand des Inhalts der Items gebildet. So zeigte bereits die EFA in der ersten Validierungsstudie von Klok et al. abweichende Ergebnisse bzgl. der ursprünglich vorgeschlagenen Faktorenstruktur. Validierungsstudien der anderssprachigen Versionen berichteten ebenfalls eine andere Faktorenstruktur, z. B. drei oder vier Faktoren anstelle der sechs originalen Subskalen [22, 24]. Die sechs Faktoren der deutschen Version sollten demnach anhand einer CFA beurteilt werden, da mit dieser Methode die Passung zwischen den empirischen Daten und der theoretisch begründeten Struktur überprüft werden kann.

Für die Analysen wurden Daten der LEA-Kohorte aus den Nachbefragungen zu drei (n=299), sechs (n=257) und zwölf Monaten (n=196) verwendet. Für die Untersuchung der Test-Retest-Reliabilität wurde ein Teil der Befragten (n=56) für eine telefonische Nachbefragung kontaktiert. Die Nachbefragung wurde im Schnitt zwei Wochen ($13,5 \pm 2,7$ Tage) nach dem zweiten oder dritten Follow-Up durchgeführt (siehe *Abbildung 1*). Patienten, deren Gesundheitszustand sich nach eigenen Aussagen innerhalb dieser zwei Wochen verändert hatte, wurden ausgeschlossen.

Als externe Kriterien zur Berechnung der Veränderungssensitivität wurden außerdem Daten aus der visuellen Analogskala EQ-VAS und dem Chronic Respiratory Questionnaire verwendet, die zum einen den allgemeinen subjektiven Gesundheitszustand und zum anderen Atembeschwerden im Alltag abfragen [47, 48].

In den Analysen konnten größtenteils akzeptable bis gute psychometrische Eigenschaften des PEmb-QoL-Fragebogens nachgewiesen werden. Der Fragebogen zeigte sich veränderungssensitiv und daher geeignet für longitudinale Studien. Jedoch wurden auch Schwächen identifiziert, wie die teilweise hohen Bodeneffekte oder der Aspekt, dass die ursprüngliche Struktur mit sechs Faktoren nicht bestätigt werden konnte. So ist z.B. problematisch, dass die Subskala soziale Probleme lediglich aus einem Item besteht und daher eigentlich keinen eigenen Faktor darstellt. Die Subskalen Häufigkeit der Symptome und Intensität der Symptome lassen sich laut CFA besser zu einem Faktor zusammenfassen. Diese Aspekte sollten weiter untersucht und v.a. aber bei

der zukünftigen Verwendung der einzelnen Subskalen und deren Interpretation berücksichtigt werden.

2.6.2 Zweite Publikation

In der zweiten Publikation wurde der Fokus auf die psychische Gesundheit nach einer LE gesetzt. Nachdem einige qualitative Studien bereits auf eine psychische Belastung durch die Erkrankung hindeuteten, war nun das Ziel dies mit quantitativen Daten zu überprüfen. Von Interesse war es, die Prävalenz von Depressivität und Angst sowie deren potentiellen Prädiktoren zu untersuchen.

Die Daten stammten hierfür ebenfalls aus der LEA-Kohorte, diesmal ergänzt um die Nachbefragungen zwei Jahre nach der akuten LE. Angst und Depressivität wurden mit der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) erfasst [49]. Diese beinhaltet sieben Items für die Erfassung von Angstsymptomen und sieben Items für depressive Symptome bezogen auf die letzte Woche. Die jeweiligen Summenscores können entweder binär oder in vier Kategorien von keine bis schwere Symptomatik interpretiert werden. Zudem wurde der sPESI gebildet, um das LE-bezogene Sterberisiko in der Akutphase als eine Art Annäherung an den Schweregrad abzubilden. In die Berechnung des sPESI fließen verschiedene Variablen ein: Alter, Krebserkrankung, chronische kardiopulmonale Erkrankungen, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und die Sauerstoffsättigung im Blut [50]. Für die Analysen wurden Daten der Teilnehmenden verwendet, die zum 3-Monats-Follow-Up die HADS-Angstskala oder die HADS-Depressionskala ausgefüllt hatten (n=297). Von diesen Fällen wurden jeweils auch die Basisdaten sowie alle weiteren verfügbaren Daten der Nachbefragungen bis zwei Jahre nach der LE verwendet.

Zunächst wurden die Patienten hinsichtlich ihrer klinischen und soziodemographischen Charakteristika verglichen und die Häufigkeiten von erhöhten Werten auf der Angst- und Depressionskala zu 3, 6, 12 und 24 Monaten berechnet. Um die Assoziation zwischen den soziodemographischen und klinischen Variablen zum Zeitpunkt des Klinikaufenthalts und Angst und Depressivität im Verlauf zwei Jahre nach der LE zu untersuchen, wurden Linear Mixed Models mit Random Intercepts verwendet. Auf diese Weise konnten die Messwiederholungen berücksichtigt und gleichzeitig die Daten aller Zeitpunkte in einem Modell analysiert werden. Zudem wurden Interaktionsterme mit der Zeit ins jeweilige Modell mit aufgenommen, um zu überprüfen, ob sich die Assoziationen im Verlauf verändern. Die Auswahl der Variablen basierte auf theoretischen Überlegungen aus der Literatur unter Berücksichtigung bereits erforschter Prädiktoren von Angst und Depression nach Herzinfarkt und Schlaganfall.

Die Ergebnisse zeigten, dass etwa ein Fünftel der Studienteilnehmer Symptome von Depressivität oder Angst nach der LE aufweist. Die klinischen Variablen während des Akutereignisses waren allerdings nur bedingt mit Depressivität und Angst nach zwei Jahren assoziiert. Die zunächst signifikante Assoziation zwischen dem sPESI und Depressivität nahm über die Zeit hinweg ab. Daher wurden noch weitere Modelle mit zusätzlichen Variablen, die anhaltende Symptome abbilden sollten, berechnet. Persistierende Atembeschwerden sowie Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens im Verlauf zeigten jeweils eine signifikante Assoziation mit beidem,

Depressivität und Angst nach einer LE. Die relativ hohe Prävalenz von psychischen Beeinträchtigungen und die Assoziation mit den anhaltenden Beeinträchtigungen unterstreichen die Notwendigkeit einer sorgfältigen medizinischen Nachbeobachtung von Patienten mit LE.

3. Zusammenfassung

Die Arbeit befasst sich mit dem subjektiven Krankheitserleben von Patienten nach einer Lungenembolie (LE). Die LE ist zusammen mit der tiefen Venenthrombose weltweit die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach dem Herzinfarkt und dem Schlaganfall und stellt damit eine große globale Krankheitslast dar. Nach dem akuten Ereignis kann es zu anhaltenden Symptomen kommen, wie Atemnot, verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit bis hin zur Rechtsherzinsuffizienz oder chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie. Der Umgang mit diesen Folgesymptomen bzw. -erkrankungen und der damit einhergehenden medikamentösen Therapie mit Antikoagulantien können die gesundheitsbezogene Lebensqualität in verschiedenen Bereichen beeinflussen. Neben den körperlichen Symptomen geben einige qualitative Interviewstudien Hinweise darauf, dass auch die psychische Gesundheit nach der LE beeinträchtigt sein kann. Faktoren wie beispielsweise der Schock durch das plötzliche lebensbedrohliche Ereignis, die potentiellen Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie, die anhaltenden Symptome oder die unbekannte Ursache der LE führten laut den Interviewaussagen bei einigen Betroffenen vermehrt zu psychischen Symptomen. Darunter zählen z.B. Schlafstörungen, Grübeln, Unsicherheit oder Panik. Bisher wurde dies jedoch kaum quantitativ untersucht.

Ziel der Arbeit ist es, die Erfassung von patientenberichteten Endpunkten, insbesondere der krankheitsspezifischen Lebensqualität und der psychischen Gesundheit nach einer LE in den Fokus zu stellen. Der erste Teil befasste sich damit, inwiefern der häufig eingesetzte PEmb-QoL-Fragebogen zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität geeignet ist. Hierfür wurden psychometrische Eigenschaften, insbesondere die Faktorenstruktur und die Veränderungssensitivität, überprüft. Der Fragebogen zeigte sich prinzipiell valide, reliabel und veränderungssensitiv, jedoch wurden auch einige Schwächen bezüglich der Faktorenstruktur sowie Bodeneffekte aufgedeckt, die es bei der Anwendung und Auswertung zu beachten gilt. Der zweite Teil beschäftigte sich dagegen spezifisch mit der psychischen Gesundheit als Teil des multidimensionalen Konzepts der Lebensqualität. Nach einer LE sind v.a. Symptome von Depressivität und Angst relevant, weshalb der Fokus auf deren Prävalenz sowie möglichen Prädiktoren lag. Die Ergebnisse zeigten, dass Depressivität und Angst bei etwa jedem fünften Patienten bis zu zwei Jahre nach der LE auftraten. In den statistischen Analysen (Mixed Models) war der Zusammenhang mit den klinischen Variablen zum Zeitpunkt der akuten LE eher gering bzw. nahm zum Teil über die Zeit hinweg ab, wohingegen ein konstanter signifikanter Zusammenhang zwischen anhaltenden Symptomen und Beeinträchtigungen im Alltag und dem Auftreten von Depressivität und Angst gezeigt werden konnte.

Insgesamt erweitert die Arbeit die Kenntnisse über patientenberichtete Gesundheitsendpunkte nach einer LE. Mit dem PEmb-QoL-Fragebogen steht ein Instrument zur Verfügung, um die LE-spezifische Lebensqualität zu erfassen. Der Fragebogen eignet sich für longitudinale Erhebungen, allerdings sollten die Einschränkungen bzgl. der ursprünglichen sechs Faktoren sowie mögliche Bodeneffekte berücksichtigt werden. Darüber hinaus machen v.a. die Ergebnisse des zweiten Artikels deutlich, dass das Wohlergehen der Patienten nach einer LE ganzheitlich betrachtet

werden muss, d.h., dass neben dem physischen auch das psychische Wohlergehen berücksichtigt werden sollte. Letztlich spielt die systematische Erfassung von patientenberichteten Gesundheitsendpunkten in diesem Zusammenhang eine zentrale Rolle.

4. Summary

This work is about the subjective illness experience of patients with pulmonary embolism (PE). Together with deep vein thrombosis, PE is the third most common cardiovascular disease worldwide after myocardial infarction and stroke and thus represents a major global burden of disease. After the acute event, patients may experience persistent symptoms, such as dyspnoea, reduced physical performance, or even right heart failure or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Dealing with these secondary symptoms or diseases and the accompanying therapy with anticoagulants can influence the health-related quality of life in various areas. In addition to physical symptoms, some interview studies indicated that mental health may also be affected after PE. Factors such as the shock due to the sudden life-threatening event, potential side effects of the therapy, persistent symptoms, or the unknown cause of the PE led to increased psychological symptoms according to interview statements of patients with PE. These include, for example, sleep disturbance, rumination, insecurity or panic. So far, this has hardly been investigated with quantitative data.

The aim of this work is to focus on the assessment of patient-reported outcomes, especially disease-specific quality of life and mental health after PE. The first part dealt with the question whether the frequently used PEmb-QoL questionnaire was suitable for the assessment of disease-specific quality of life. For this purpose, psychometric properties, especially factor structure and responsiveness, were examined. In general, the questionnaire proved to be valid, reliable and responsive. However, some weaknesses concerning the factor structure and floor effects were detected, which should be considered for future application and data analysis. The second part of this work was specifically about mental health as part of the multidimensional concept of quality of life. In the context of PE, symptoms of depressiveness and anxiety are especially relevant, which is why the focus was on their prevalence as well as possible predictors. The results show that depressiveness and anxiety occurred in about one in five patients up to two years after PE. The statistical analyses (mixed models) revealed that associations with clinical variables at the time of the acute PE were rather low and partly decreased over time, whereas constant significant associations between persistent symptoms and PE-related problems in daily life and the occurrence of depressiveness and anxiety could be shown.

Overall, this work expands the knowledge of patient-reported outcomes after PE. The PEmb-QoL questionnaire is an instrument to measure PE-specific quality of life. The questionnaire is suitable for longitudinal studies, but the limitations of the original six factors and possible floor effects should be considered. Furthermore, the results of the second study highlight that the well-being of patients after PE must be considered holistically, i.e., not only the physical well-being but also the mental well-being should be considered. Ultimately, the systematic assessment of patient-reported outcomes plays a key role in this context.

5. Paper I

S. Fischer, C. Meisinger, J. Linseisen, W. von Scheidt, T.M. Berghaus, I. Kirchberger, The German version of the Pulmonary Embolism Quality of Life (PEmb-QoL) questionnaire: reliability, responsiveness and structural validity, *Qual. Life Res.* 31 (2022) 2235–2245. <https://doi.org/10.1007/s11136-022-03120-3>.

6. Paper II

S. Fischer, C. Meisinger, J. Linseisen, T.M. Berghaus, I. Kirchberger, Depression and anxiety up to two years after acute pulmonary embolism: Prevalence and predictors, *Thromb. Res.* 222 (2023) 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.12.013>.

7. Literaturverzeichnis

1. Tapson VF (2008) Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 358(10):1037–1052. doi:10.1056/NEJMra072753
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Maz-zolai L, Meneveau N, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, van Belle E, Zamorano JL (2020) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 41(4):543–603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
3. Wendelboe AM, Raskob GE (2016) Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res* 118(9):1340–1347. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841
4. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Münzel T, Konstantinides SV, Lankeit M (2020) Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 41(4):522–529. doi:10.1093/eurheartj/ehz236
5. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G (2016) Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol* 67(8):976–990. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.061
6. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, Klok FA, Münzel T, Middeldorp S, Ageno W, Cohen AT, Hunt BJ, Konstantinides SV (2020) Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *The Lancet Respiratory Medicine* 8(3):277–287. doi:10.1016/S2213-2600(19)30354-6
7. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR (2014) Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 124(12):1968–1975. doi:10.1182/blood-2014-04-571232
8. Klok FA, van der Hulle T, Exter PL den, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S (2014) The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev* 28(6):221–226. doi:10.1016/j.blre.2014.07.003
9. Kahn SR, Hirsch AM, Akaberi A, Hernandez P, Anderson DR, Wells PS, Rodger MA, Soly-moss S, Kovacs MJ, Rudski L, Shimony A, Dennie C, Rush C, Geerts WH, Aaron SD, Granton JT (2017) Functional and Exercise Limitations After a First Episode of Pulmonary Embolism: Results of the ELOPE Prospective Cohort Study. *Chest* 151(5):1058–1068. doi:10.1016/j.chest.2016.11.030
10. Sista AK, Miller LE, Kahn SR, Kline JA (2017) Persistent right ventricular dysfunction, functional capacity limitation, exercise intolerance, and quality of life impairment following pulmonary embolism: Systematic review with meta-analysis. *Vasc Med* 22(1):37–43. doi:10.1177/1358863X16670250
11. Valerio L, Mavromanoli AC, Barco S et al (2022) Chronic thromboembolic pulmonary hyper-tension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. *Eur Heart J* 43(36):3387–3398. doi:10.1093/eurheartj/ehac206
12. Kirchberger I, Ruile S, Linseisen J, Haberl S, Meisinger C, Berghaus TM (2020) The lived experience with pulmonary embolism: A qualitative study using focus groups. *Respir Med* 167:105978. doi:10.1016/j.med.2020.105978

13. Tzeng N-S, Chung C-H, Chang S-Y, Yeh C-B, Lu R-B, Chang H-A, Kao Y-C, Chou Y-C, Yeh H-W, Chien W-C (2019) Risk of psychiatric disorders in pulmonary embolism: a nationwide cohort study. *Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research* 67(6):977–986. doi:10.1136/jim-2018-000910
14. Hunter R, Noble S, Lewis S, Bennett P (2019) Long-term psychosocial impact of venous thromboembolism: a qualitative study in the community. *BMJ Open* 9(2):e024805. doi:10.1136/bmjopen-2018-024805
15. Kovács L (2016) Die „Entstehung“ der Lebensqualität. Zur Vorgeschichte und Karriere eines neuen Evaluationskriteriums in der Medizin. In: Kovács L, Kipke R, Lutz R (Hrsg) *Lebensqualität in der Medizin*. Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden, S 11–26
16. Kohlmann T (2010) Patientenberichtete Studienendpunkte - Stand in Forschung und Praxis. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 104(3):259-63; discussion 264-5. doi:10.1016/j.zefq.2010.03.014
17. Kohlmann T (2016) Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Grundlage für Entscheidungen in der Gesundheitsversorgung. In: Kovács L, Kipke R, Lutz R (Hrsg) *Lebensqualität in der Medizin*. Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden, S 189–200
18. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health (2006) *Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance*. *Health Qual Life Outcomes* 4(1):79. doi:10.1186/1477-7525-4-79
19. Bullinger M (2014) Das Konzept der Lebensqualität in der Medizin - Entwicklung und heutiger Stellenwert. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 108(2-3):97–103. doi:10.1016/j.zefq.2014.02.006
20. Steinbeck V, Ernst S-C, Pross C (2021) Patient-Reported Outcome Measures (PROMs): ein internationaler Vergleich. Herausforderungen und Erfolgsstrategien für die Umsetzung von PROMs in Deutschland. doi:10.11586/2021053
21. Klok FA, Cohn DM, Middeldorp S, Scharloo M, Büller HR, van Kralingen KW, Kaptein AA, Huisman MV (2010) Quality of life after pulmonary embolism: validation of the PEmb-QoL Questionnaire. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 8(3):523–532. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03726.x
22. Rochat M, Méan M, Limacher A, Hugli O, Klok FA, Cohn DM, Aujesky D (2014) Quality of life after pulmonary embolism: validation of the French version of the PEmb-QoL questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 12:174. doi:10.1186/s12955-014-0174-4
23. Tavoly M, Jelsness-Jørgensen L-P, Wik HS, Roaldsnes C, Sandset PM, Ghanima W (2015) Quality of life after pulmonary embolism: first cross-cultural evaluation of the pulmonary embolism quality-of-life (PEmb-QoL) questionnaire in a Norwegian cohort. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 24(2):417–425. doi:10.1007/s11136-014-0779-4
24. Sun X, Li J, Shi J (2018) Validating the Chinese version of the PEmb-QoL questionnaire: A measure for quality of life assessment after pulmonary embolism. *Thromb Res* 166:86–91. doi:10.1016/j.thromres.2018.04.020

25. Frey PM, Méan M, Limacher A, Leiss W, Schwab N, Rochat M, Aujesky D (2015) Quality of life after pulmonary embolism: Prospective validation of the German version of the PEmb-QoL questionnaire. *Thromb Res* 135(6):1087–1092. doi:10.1016/j.thromres.2015.03.031
26. Keller K, Tesche C, Gerhold-Ay A, Nickels S, Klok FA, Rappold L, Hasenfuß G, Dellas C, Konstantinides SV, Lankeit M (2019) Quality of life and functional limitations after pulmonary embolism and its prognostic relevance. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 17(11):1923–1934. doi:10.1111/jth.14589
27. van Es J, den Exter PL, Kaptein AA, Andela CD, Erkens PMG, Klok FA, Douma RA, Mos ICM, Cohn DM, Kamphuisen PW, Huisman MV, Middeldorp S (2013) Quality of life after pulmonary embolism as assessed with SF-36 and PEmb-QoL. *Thromb Res* 132(5):500–505. doi:10.1016/j.thromres.2013.06.016
28. Tavoly M, Utne KK, Jelsness-Jørgensen L-P, Wik HS, Klok FA, Sandset PM, Ghanima W (2016) Health-related quality of life after pulmonary embolism: a cross-sectional study. *BMJ Open* 6(11):e013086. doi:10.1136/bmjopen-2016-013086
29. Chuang L-H, Gumbs P, van Hout B, Agnelli G, Kroep S, Monreal M, Bauersachs R, Willich SN, Gitt A, Mismetti P, Cohen A, Jimenez D (2019) Health-related quality of life and mortality in patients with pulmonary embolism: a prospective cohort study in seven European countries. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 28(8):2111–2124. doi:10.1007/s11136-019-02175-z
30. Lian Y, Xiang J, Wang X, Kaminga AC, Chen W, Lai Z, Dai W, Yang J (2022) Prevalence of Moderate to Severe Anxiety Symptoms among Patients with Myocardial Infarction: a Meta-Analysis. *Psychiatr Q* 93(1):161–180. doi:10.1007/s11126-021-09921-y
31. Feng L, Li L, Liu W, Yang J, Wang Q, Le Shi, Luo M (2019) Prevalence of depression in myocardial infarction: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98(8):e14596. doi:10.1097/MD.00000000000014596
32. Tran A, Redley M, Wit K de (2021) The psychological impact of pulmonary embolism: A mixed-methods study. *Res Pract Thromb Haemost* 5(2):301–307. doi:10.1002/rth2.12484
33. Noble S, Lewis R, Whithers J, Lewis S, Bennett P (2014) Long-term psychological consequences of symptomatic pulmonary embolism: a qualitative study. *BMJ Open* 4(4):e004561. doi:10.1136/bmjopen-2013-004561
34. Rolving N, Brocki BC, Andreassen J (2019) Coping with everyday life and physical activity in the aftermath of an acute pulmonary embolism: A qualitative study exploring patients' perceptions and coping strategies. *Thromb Res* 182:185–191. doi:10.1016/j.thromres.2019.06.007
35. Etchegary H, Wilson B, Brehaut J, Lott A, Langlois N, Wells PS (2008) Psychosocial aspects of venous thromboembolic disease: an exploratory study. *Thromb Res* 122(4):491–500. doi:10.1016/j.thromres.2007.12.001
36. Hunter R, Lewis S, Noble S, Rance J, Bennett PD (2017) "Post-thrombotic panic syndrome": A thematic analysis of the experience of venous thromboembolism. *Br J Health Psychol* 22(1):8–25. doi:10.1111/bjhp.12213
37. Erickson RM, Feehan M, Munger MA, Tak C, Witt DM (2019) Understanding Factors Associated with Quality of Life in Patients with Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 119(11):1869–1876. doi:10.1055/s-0039-1696717

38. Robinson RG, Jorge RE (2016) Post-Stroke Depression: A Review. *Am J Psychiatry* 173(3):221–231. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15030363
39. Towfighi A, Ovbiagele B, El Husseini N, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, Mitchell PH, Skolarus LE, Whooley MA, Williams LS (2017) Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 48(2):e30–e43. doi:10.1161/STR.000000000000113
40. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Anselmino M, Carney RM, Denollet J, Doyle F, Freedland KE, Grace SL, Hosseini SH, Lane DA, Pilote L, Parakh K, Rafanelli C, Sato H, Steeds RP, Welin C, Jonge P de (2013) Adjusted prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: individual patient data meta-analysis. *Br J Psychiatry* 203(2):90–102. doi:10.1192/bjp.bp.112.111195
41. Hosseini SH, Ghaemian A, Mehdizadeh E, Ashraf H (2014) Contribution of depression and anxiety to impaired quality of life in survivors of myocardial infarction. *Int J Psychiatry Clin Pract* 18(3):175–181. doi:10.3109/13651501.2014.940049
42. Reese RL, Freedland KE, Steinmeyer BC, Rich MW, Rackley JW, Carney RM (2011) Depression and rehospitalization following acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4(6):626–633. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.961896
43. Khan Z, Musa K, Abumedian M, Ibekwe M (2021) Prevalence of Depression in Patients With Post-Acute Coronary Syndrome and the Role of Cardiac Rehabilitation in Reducing the Risk of Depression: A Systematic Review. *Cureus* 13(12):e20851. doi:10.7759/cureus.20851
44. Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM, Buller H, Weitz JI, Raskob G (2015) Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 13(8):1365–1371. doi:10.1111/jth.13031
45. Feehan M, Walsh M, van Duker H, Godin J, Munger MA, Fleming R, Johnson SA, Morrison MA, DeAngelis MM, Witt DM (2018) Prevalence and correlates of bleeding and emotional harms in a national US sample of patients with venous thromboembolism: A cross-sectional structural equation model. *Thromb Res* 172:181–187. doi:10.1016/j.thromres.2018.05.025
46. Meisinger C, Linseisen J, Kirchberger I, Scheidt W von, Berghaus TM (2019) Long-term outcomes in patients with acute pulmonary embolism after in-hospital treatment: study protocol of the prospective Lungenembolie Augsburg Studie (LEA study). *BMJ Open* 9(10):e031411. doi:10.1136/bmjopen-2019-031411
47. Nolan CM, Longworth L, Lord J, Canavan JL, Jones SE, Kon SSC, Man WD-C (2016) The EQ-5D-5L health status questionnaire in COPD: validity, responsiveness and minimum important difference. *Thorax* 71(6):493–500. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207782
48. Puhan MA, Behnke M, Frey M, Grueter T, Brandli O, Lichtenschopf A, Guyatt GH, Schunemann HJ (2004) Self-administration and interviewer-administration of the German Chronic Respiratory Questionnaire: instrument development and assessment of validity and reliability in two randomised studies. *Health Qual Life Outcomes* 2(1):1. doi:10.1186/1477-7525-2-1
49. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D (2002) The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research* 52(2):69–77. doi:10.1016/S0022-3999(01)00296-3

-
50. Righini M, Roy P-M, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G (2011) The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 9(10):2115–2117. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04469.x

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich gerne bei all denen bedanken, die mich auf meinem Weg zur Promotion unterstützt haben.

Als Erstes möchte ich gerne meiner Betreuerin Frau Prof. Christine Meisinger ganz herzlich danken. Mit ihrer langjährigen Erfahrung hatte sie stets einen professionellen Rat zur Hand und war jederzeit für offene Fragen oder ein Feedback erreichbar.

Zudem möchte ich dem Lehrstuhlinhaber Herrn Prof. Jakob Linseisen, der mir durch die Anstellung am Lehrstuhl die Möglichkeit zur Promotion eröffnete, und Frau Prof. Eva Grill danken, die beide als Mitglieder der Betreuungskommission wertvolle Anregungen während der Evaluationen einbrachten.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch an Frau Dr. Inge Kirchberger aussprechen. Sie hat an mich geglaubt und mir überhaupt erst den Anstoß gegeben mit meinem Promotionsvorhaben zu beginnen. Während der gesamten Zeit konnte ich mit jeder Frage auf sie zukommen und mir fachlichen sowie persönlichen Rat einholen.

Danke an meinen Büronachbarn und geschätzten Statistiker Dr. Dennis Freuer, der einem bei Fragen aller Art immer äußerst motiviert mit Rat und Tat zur Seite steht.

Danke an Vincenza Leone, die als Kollegin, Mitstreiterin, Seelsorgerin und mittlerweile Freundin immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Gerne möchte ich auch allen weiteren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Lehrstuhls für Epidemiologie, insbesondere auch allen Beteiligten der LEA-Studie sowie Koautorinnen und Koautoren meinen Dank aussprechen. Schließlich ist die Forschung am Ende eine Zusammenarbeit des gesamten Teams, das so engagiert ist und auch einen großen Teil dazu beigetragen hat, dass ich mich in diesem Arbeitsumfeld sehr wohl gefühlt habe.

Nicht zuletzt hat auch mein privates Umfeld zum Gelingen dieses Vorhabens beigetragen.

Ich möchte meiner ganzen Familie und insbesondere meinen Eltern danken, die mich auf meinem gesamten Bildungsweg und so auch bei diesem Schritt immer unterstützt und nie an mir gezweifelt haben.

Ganz besonders möchte ich auch meinem Partner Tom danken. Er stand bei der Entscheidung für die Promotion als auch während der gesamten Dauer stets hinter mir. Dank unserer vielen langen Gespräche konnte ich immer wieder neue Kraft und Motivation finden.

Zum Schluss danke ich all meinen Freundinnen und Freunden ganz herzlich fürs Nachfragen, Zuhören, Motivieren und Ablenken.