

**Einfluss eines sechsmonatigen Trainings auf die Leistungsfähigkeit
und die echokardiographischen Parameter bei Patienten mit
diastolischer Dysfunktion und diastolischer Herzinsuffizienz**

Steffen Mensching

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

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. M. Halle

2. apl. Prof. Dr. J. Mehilli

Die Dissertation wurde am 17.07.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 30.01.2013 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungen.....	4
1. Einleitung	7
1.1. Fragestellung.....	19
2. Material und Methoden.....	22
2.1. Studiendesign.....	22
2.2. Studiengruppen und Rekrutierung.....	22
2.3. Untersuchungen	24
2.3.1. Anamnese und körperliche Untersuchung	24
2.3.2. Blutabnahme	24
2.3.3. EKG und Spirometrie	25
2.3.4. Echokardiographie.....	25
2.3.5. 6-Minuten-Gehtest.....	29
2.3.6. Spiroergometrie	29
2.6. Behandlungsplan.....	34
2.7. Auswertung und statistische Analyse	35
2.8. Ethische und rechtliche Grundlagen.....	36
3. Ergebnisse	37
3.1. Deskriptive Statistik	37
3.1.2. Trainingsadhärenz.....	39
3.2. Echokardiographische Ergebnisse	41
3.2.2. e'-medial.....	43
3.2.3. Ergebnisse S/D	44
3.2.5. Ergebnisse LAVI	44
3.2.6. Ergebnisse LVVI	45
3.2.7. Ergebnisse LVMI	45
3.3. Spiroergometrische Ergebnisse	46
3.3.1. Ergebnisse Peak VO ₂	47
3.3.2. Maximale Belastungsstufe (Watt Max).....	48
3.3.3. AT VO ₂	49
3.3.4. Anaerobe Schwelle	50
3.3.5. VE Max.....	51
3.3.6. VE/VO ₂ -Slope.....	51

3.3.7. Sechs-Minuten-Gehstrecke.....	51
4. Diskussion	52
4.1. Probandencharakteristika.....	52
4.2. Sicherheit und Akzeptanz.....	54
4.3. Leistungsparameter.....	55
4.4. Echokardiographische Daten	62
4.5. Kosteneffizienz	72
4.6. Limitationen	76
4.7. Ausblick.....	78
5. Zusammenfassung	79
Literaturverzeichnis.....	80
Anhang	89
Danksagung	94

Abkürzungen

A	Mitralklappenflussgeschwindigkeit während der Phase der Vorhofkontraktion (diastolische Phase 4); von atrial
a'	Verformungsgeschwindigkeit des Mitralanulus während der Phase der Vorhofkontraktion (diastolische Phase 4)
AT	Übergang vom gemischt aeroben-anaeroben zum rein anaeroben Bereich; die 2. Ventilatorische Schwelle = VT2
ACE-I	ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor)
AT1-A	AT1-Antagonist (Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist)
B	siehe Baseline
β-Blocker	Betablocker
Base	siehe Baseline
Baseline	Untersuchung am Anfang der Studie
CI 95%	95% Konfidenzintervall
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DD	Diastolische Funktionsstörung, Störung der diastolischen Ventrikelfüllung
DD-Gruppe	Probanden mit asymptomatischer diastolischer Herzinsuffizienz (n=19) aus München
DD°	Diastolischer Dysfunktionsschweregrad
DD°1	Leichte diastolische Dysfunktion = Relaxationsstörung
DD°2	Mittelschwere diastolische Störung = Pseudonormalisierung
DD°3	Schwere diastolische Störung = Restriktion
DHF	Diastolische Herzinsuffizienz
DHF-Gruppe	Probanden mit symptomatischer diastolischer Herzinsuffizienz (n=24) aus Göttingen
DT	Dezelerationszeit
E	von early, Mitralklappenflussgeschwindigkeit während der Phase der raschen Füllung (diastolische Phase 2)
e'	Verformungsgeschwindigkeit des Mitralanulus während der Phase der raschen Füllung (diastolische Phase 2; auch Ea)
EF	Ejektionsfraktion (siehe LVEF)
EKG	Elektrokardiogramm

ESC	Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology
HF	Herzinsuffizienz
HFNEF	Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion
HFRNF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LV	Linker Ventrikel bzw. linksventrikulär
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDVI	Linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfleistung, linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
LVVI	Linksventrikulärer Volumenindex
ns	$p > 0,05$, bedeutet nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
NNR	Numbers needed to treat
O ₂	Sauerstoff
p	Signifikanz
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PW-Doppler	Pulswellen-Doppler-Echokardiographie
RER	Respiratory Exchange Ratio (engl. Für Respiratorischer Quotient)
RQ	Respiratorischer Quotient
S/D	Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss
SD	Systolische Dysfunktion
SHF	Systolische Herzinsuffizienz
Slope	VE/VCO ₂ -Slope; ein spiroergometrischer Parameter der ventilatorischen Effizienz
STD	Standardfehler des Mittelwertes
T1	1. Trainingsintervall (1.-3.Monat)
T2	2. Trainingsintervall (4.-6.Monat)

TDI	Tissue Doppler Imaging = Gewebe Doppler Echographie
V1	Untersuchung nach drei Monaten = erste Follow-up-Visite
V2	Untersuchung nach sechs Monaten = zweite Follow-up-Visite
VE	Atemminutenvolumen
VE/VCO ₂	ein spiroergometrischer Parameter der ventilatorischen Effizienz „Slope“
Visite 1	siehe „V1“
Visite 2	siehe „V2“
VO ₂ max	Maximale Sauerstoffaufnahmefähigkeit
VT1	aerobe Schwelle
VT2	individuelle anaerobe Schwelle
1RM	One repetition maximum
6MWD	Sechs Minuten Gehstrecken Distanz (engl.: six minute walk distance)
6MWT	Sechs Minuten Gehstrecken Test (engl.: six minute walk test)
6min-Strecke	siehe 6MWD
Δ	Differenz
Σ	1.+2. Trainingsintervall (1.-6. Monat)
*	0,05 ≥ p > 0,01, bedeutet signifikant
**	0,01 ≥ p > 0,001, bedeutet hochsignifikant
***	p ≤ 0,001, bedeutet sehr hochsignifikant

1. Einleitung

Herzinsuffizienz (HF) zeichnet sich durch verschiedene Symptome der insuffizienten Herztätigkeit wie Atemnot, verminderte körperliche Belastbarkeit, Wassereinlagerungen, ein gesteigertes Auftreten von Arrhythmien sowie durch eine verminderte Lebensqualität und -erwartung aus. Es gibt unterschiedliche Ursachen, die zu einer Herzinsuffizienz führen können; sie basiert aber immer auf einer unphysiologischen Struktur und Funktion des Herzens und geht mit einer neurohumoralen Aktivierung einher. Dabei gibt es unterschiedliche Einteilungskriterien. Ein Kriterium ist es, analog zum Herzzyklus, in systolische und diastolische Herzinsuffizienz zu unterscheiden.

Bis vor 15 Jahren vermutete man meist nur dann eine Herzinsuffizienz, wenn die systolische linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) je nach Definition auf unter 50% oder 45% reduziert war (Vasan et al. 2000). Aktuell gilt laut „Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology“ (ESC) eine Mindestgrenze von 50% (Paulus et al. 2007). Bei Patienten mit Symptomen einer HF und einer normalen oder fast normalen LVEF wurden extrakardiale Erkrankungen (z.B. entgleister arterieller Hypertonus, Trainingsmangel, Adipositas, Alter) als ursächlich angesehen. Topol beschrieb als erster 1985, dass bei vielen der Patienten mit HF-Symptomatik und normaler Auswurfleistung strukturelle myokardiale Veränderungen (konzentrisches Remodeling) zu einer Störung der diastolischen Ventrikelfüllung (DD) und damit der Herzleistung führen (Topol et al. 1985). Deshalb wird diese Erkrankung „diastolische Herzinsuffizienz“ (DHF) genannt (Aurigemma et al. 2004; Paulus et al. 2007; Zile et al. 2002).

Da auch Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (SHF) häufig eine DD aufweisen, wurde in den letzten Jahren empfohlen, die Nomenklatur zu verändern und statt SHF „Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“ (HFREF) und statt DHF „Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion“ (HFNEF) zu verwenden (Paulus et al. 2007). In dieser Arbeit werden die Begriffe HFNEF und DHF weitestgehend synonym verwendet.

Durch zahlreiche epidemiologische Studien wissen wir inzwischen, dass etwa 2% der Bevölkerung eine chronische HF haben, von denen etwa die Hälfte eine normale oder fast normale LVEF haben, wobei der Prozentsatz je nach Kollektiv und festge-

setztem Ejektionsfraktions-Kriterium zwischen 35% - 70% schwankt und der Anteil mit dem Alter steigt (Banerjee et al. 2002; Bhatia et al. 2006; Bursi et al. 2006; Cleland et al. 2001; Gaasch 1994; Gottdiener et al. 2002; Martinez-Selles et al. 2002; Masoudi et al. 2003; McCullough et al. 2005; Owan et al. 2006; Redfield et al. 2003; Senni et al. 1998; Topol et al. 1985; Tribouilloy et al. 2008; Yancy et al. 2006; Zile & Brutsaert 2002).

Bei diesen HFNEF-Patienten wird in bis zu 90% der Fälle die DD als Grund für die HF angenommen (Zile et al. 2004; Zile & Brutsaert 2002; Zile et al. 2001). Zusätzlich haben 15% der HF-Patienten im höheren Alter eine nur leicht erniedrigte LVEF (45-54%), welche allein nicht ursächlich für die Symptome dieser Patienten sein kann und wahrscheinlich auch eine DD involviert ist (Gottdiener et al. 2002). Allerdings sind die DHF-Patienten nur die Spitze des Eisbergs, da die asymptomatische DD, die unabhängig vom Schweregrad der DD ist, deutlich häufiger vorkommt als die symptomatische (Redfield et al. 2003). So zeigten aus einer Gruppe mit mittelgradiger oder schwerer DD 76,3% der Probanden keine HF-Symptomatik (Abhayaratna et al. 2006).

Die weite Verbreitung der DD und DHF ist problematisch, da mittlerweile bei DHF-Patienten von einer ähnlich schlechten Prognose wie bei denen der SHF ausgegangen wird (Bhatia et al. 2006; Owan et al. 2006; Tribouilloy et al. 2008). Hinsichtlich Mortalität, 1-Jahres-Mortalität und HF-bedingten Klinikeinweisungen wird dies allerdings kontrovers diskutiert (Ahmed et al. 2006a; Tarantini et al. 2002; Vasan et al. 1999).

Diese hohe Inzidenz der DD beruht auf ihrem größten Risikofaktor: der Hypertonie. Neben dem Bluthochdruck gelten auch weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Schlafapnoe, Adipositas, inaktiver Lebensstil, Lebensalter, Rauchen und Hyperlipoproteinämie als wichtige Risikofaktoren (Arbab-Zadeh et al. 2004; Arias et al. 2005; Chen et al. 1996; Elesber et al. 2007; Hayashi et al. 2006; Masoudi et al. 2003; Redfield et al. 2005; Redfield et al. 2003; Van Putte-Katier et al. 2008; Vasan et al. 1996; Wachter et al. 2007).

Zudem weisen DHF-Patienten häufig (40-50%) noch eine Koronare Herzkrankheit (KHK) als Begleiterkrankung auf, allerdings seltener als Patienten mit einer SHF (Owan et al. 2006; Roux et al. 2003; Yancy et al. 2006).

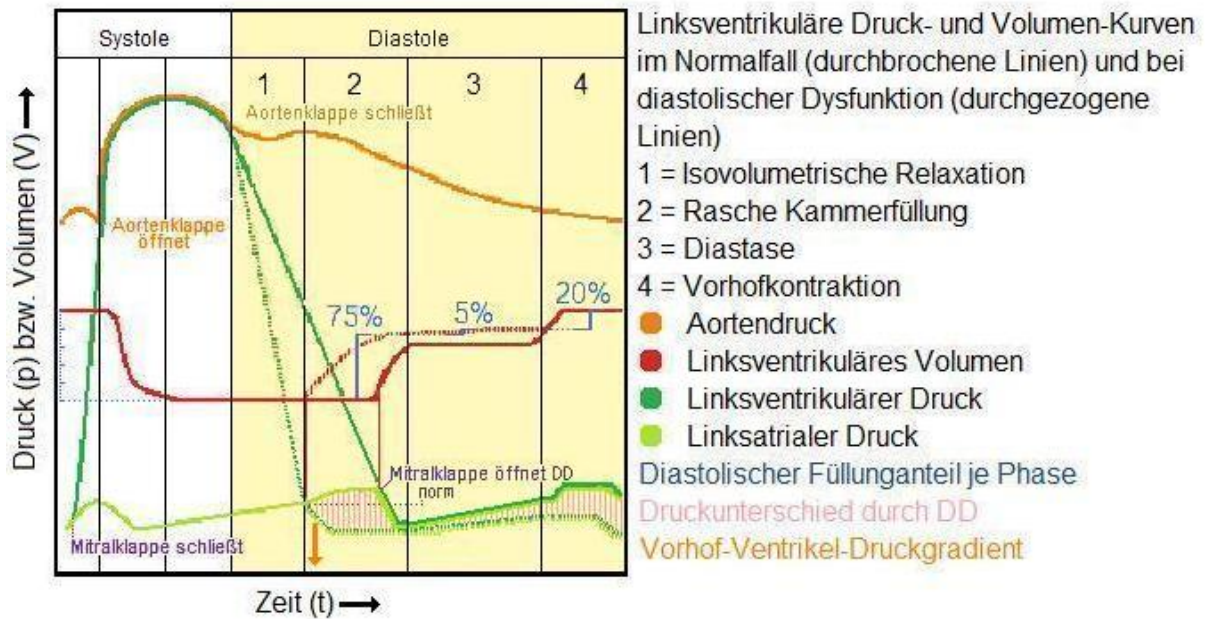
Als „precipitating factors“, dies sind Faktoren, die von einer asymptotischen DD zu einer DHF führen, gelten: Infektionen, Arrhythmien wie Vorhofflimmern, therapeutisch nicht kontrollierte arterielle Hypertonie, stille Myokardischämien, Anämie, Niereninsuffizienz, Proteinmangel/ Hypalbuminämie und die Anwendung von NSAR, was bei der häufigen Koexistenz einer KHK problematisch ist (Erk 2004; Roux et al. 2003).

Die Gemeinsamkeit einer Vielzahl der Risikofaktoren besteht darin, dass sie eine Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) induzieren, die als Ausgangspunkt der DD gilt und sich echokardiographisch mit einem erhöhten Linksventrikulären Volumenindex (LVMI) nachweisen lässt.

Um die Symptome, Therapieansätze und die Auswahl der Echokardiographischen Parameter später nachvollziehen zu können, soll folgend die diastolische Funktion am Herzzyklus anhand der Druck und Volumina bei Systole und Diastole erläutert werden:

Die diastolische Funktion lässt sich in vier aufeinanderfolgende Phasen gliedern (siehe Graphik 1):

1. Die isovolumetrische Relaxation (ab Aortenklappenschluss)
2. Die rasche Kammerfüllung (ab Mitralklappenöffnung)
3. Die Diastase mit langsamer Kammerfüllung
4. Die Phase der Vorhofkontraktion.



Graphik 1: Linksventrikuläre Druck- und Volumen-Kurven im Normalfall und bei diastolischer Dysfunktion (modifiziert nach Gerd Hasenfuß und Rolf Wachter 2008 (Hasenfuß 2008)) – Erläuterungen im Text

Die Relaxation des kontrahierten Myokards findet physiologisch (durchbrochene dunkelgrüne Linie) größtenteils am Anfang der Diastole statt (1). Dabei erzeugt der schnelle Druckabfall und das gleichzeitige „Entfalten“ des linken Ventrikels (LV) einen Saugeffekt, welcher den Vorhof-Ventrikel-Druckgradienten vergrößert und dadurch die rasche Kammerfüllung unterstützt (2). In dieser Phase finden im gesunden Herzen etwa 75% der Kammerfüllung statt. Ab Beginn der Diastase (3) sind die Myozyten des LV vollständig relaxiert, wodurch sich dieser mit nur minimalem Widerstand im normalen Volumenbereich füllen lässt (physiologisch finden etwa 5% der Kammerfüllung in der Diastase statt). Dadurch ist der Druck im Vorhof und den Pulmonalvenen sehr gering, wodurch das Niedrigdruck-System (<12 mmHg) in den Lungenkapillaren geschützt wird. Der Beitrag der Vorhofkontraktion (4) zur Füllung ist beim gesunden Herzen relativ klein und beträgt etwa 20%.

Der Verlust der normalen linksventrikulären diastolischen Relaxation und Elastizität, wie es bei DD der Fall ist, hat einige Konsequenzen:

- Bei der leichten DD kommt es zu einer verzögerten Relaxation, wodurch der Druckabfall langsamer abläuft (durchgezogene dunkelgrüne Linie in 1&2) und es zu einer relativen Verschiebung der LV-Füllung (durchgezogene vs. durchbrochene rote Linie) auf die spätere Diastole (3&4) mit einem größeren Ge-

wicht der Vorhofkontraktion kommt, (was eine höhere Vulnerabilität gegenüber Vorhofflimmern und hohen Herzfrequenzen nach sich zieht).

- Der Füllungswiderstand ist im LV gesteigert. Kompensatorisch steigt ab der mittelschweren DD der Druck im linken Vorhof, in den Pulmonalvenen und in den Lungenkapillaren an (rosa). Daraus resultiert ein Rückstau in die Lungenstrombahn, der die HF-Symptomatik (Ödeme und Organstau) auch bei erhaltener EF induziert. Durch den erhöhten Druck wird der linke Vorhof dilatiert, was Komplikationen (Vorhofflimmern, Mitralsuffizienz) nach sich ziehen kann und mit einem erhöhten Linksatrialen Volumenindex (LAVI) nachgewiesen wird. Außerdem führt der erhöhte Druck zu einem veränderten pulmonalvenösen Flussprofil, das sich mit einem reduzierten S/D-Verhältnis zeigt. In einem späteren Stadium kann es auch zur LV-Dilatation kommen, wodurch der Linksventrikuläre Volumenindex (LVVI) ansteigen würde. Ab dem mittelschweren Stadium spielt die Diastolendauer und die atriale Kontraktion für die Füllung des linken Ventrikels nur noch eine untergeordnete Rolle und eine Herzfrequenzsenkung ist unter Umständen dem Herzzeitvolumen abträglich.
- Der oben genannte, aus dem Vorhof-Ventrikel-Druckgradienten resultierende, Saugeffekt, nimmt beim gesunden Herzen unter Belastung zu (oranger Pfeil), womit die bei Belastung abnehmende Diastolendauer und der gesteigerte linksventrikuläre Input kompensiert wird, ohne dabei den Druck im linken Vorhof zu erhöhen oder die pulmonale Funktion zu beeinträchtigen. Dieser Mechanismus (Relaxations-Frequenz-Beziehung) funktioniert bei Patienten mit DD nicht mehr, die Folge ist meistens eine Atemnot während Belastung.
- Kommt es schließlich (bei höheren DD-Schweregraden) trotz erhöhtem Druck zu einer reduzierten LV-Füllung, führt dies auch bei einer guten Pumpfunktion zu einer verminderten Herzauswurfleistung und damit zu schneller Ermüdung der Skelettmuskulatur, besonders der Bein- und Atemhilfsmuskulatur (Chattopadhyay et al.; Kitzman et al. 1991; Mancini et al. 1992; Massie et al. 1987; Packer 1990).

Dieses Modell der DHF wird von den meisten Experten anerkannt, es gibt allerdings auch Kritiker (Burkhoff et al. 2003; How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure 1998; Vasan & Levy 2000; Zile & Brutsaert 2002).

Die diastolische Funktion wird durch zwei Faktoren bestimmt, welche beide bei DD betroffen sind:

- den Prozess der myokardialen Entspannung (Relaxation), welcher ein aktiver energetischer Prozess ist und
- die Elastizität oder Ausdehnbarkeit des linken Ventrikels, welche ein passives Phänomen ist (Aurigemma & Gaasch 2004).

Ursache der Entstehung und Progredienz dieser Veränderungen, die zur DD führen, könnte auch die neurohumorale Aktivierung mit einem Anstieg der Noradrenalin-Konzentration und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit erhöhter Angiotensin-II-Konzentration sein (Chinnaiyan et al. 2005). Im Tierversuch begünstigen Aldosteron und Angiotensin II die Vermehrung des Bindegewebes und damit die Entwicklung einer Hypertrophie (Li et al. 2001). Durch Hemmung der RAAS durch AT1-Antagonisten, evtl. auch durch ACE-Hemmer oder Aldosteron-Antagonisten, können so die kardiale Fibrose und Hypertrophie reduziert und das Auftreten von Vorhofflimmern vermindert werden (Maggioni et al. 2005).

Wie anfangs genannt, kommen bei der DHF die allgemeinen HF-Symptome vor. Allerdings scheinen Patienten mit DHF generell mildere Symptome als die SHF-Patienten zu haben (Redfield et al. 2003). Die Kardinalsymptome sind Dyspnoe, eine verminderte Belastbarkeit und die Folgen der Flüssigkeitsretention (periphere Ödeme und Organstau), wobei es erst ab einem höheren Schweregrad zur Flüssigkeitsretention kommt. Das Vorhandensein und die Ausprägung einzelner Symptome sind individuell unterschiedlich.

Ein weiterer wichtiger Aspekt für die klinische Beurteilung der Patienten ist die Information zur Lebensqualität, die mit Fragebögen erfasst werden kann und im Rahmen dieser Studie auch erfasst wurde, aber nicht in dieser Arbeit thematisiert wird.

Der klinische Schweregrad der DHF wird wie die SHF mit der „New York Heart Association-Klassifikation“, oder NYHA-Klassifikation, beschrieben.

- NYHA I = keine klinischen Symptome
- NYHA II = in Ruhe keine Beschwerden, nur bei größeren körperlichen Belastungen mit Symptomen verbunden.

- NYHA III = in Ruhe keine Beschwerden, aber schon bei leichten körperlichen Belastungen klinische Symptome
- NYHA IV = Ruhebeschwerden

In diesem Zusammenhang sollte hervorgehoben werden, dass eine leichte Symptomatik, also eine geringe Belastungseinschränkung und damit meist eine geringere Lebensqualitätseinschränkung nicht zwingend mit einer leichten kardialen Dysfunktion einhergeht, die NYHA-Klassifikation also keinen direkten Zusammenhang mit dem Schweregrad der diastolischen Dysfunktion hat (Abhayaratna et al. 2006).

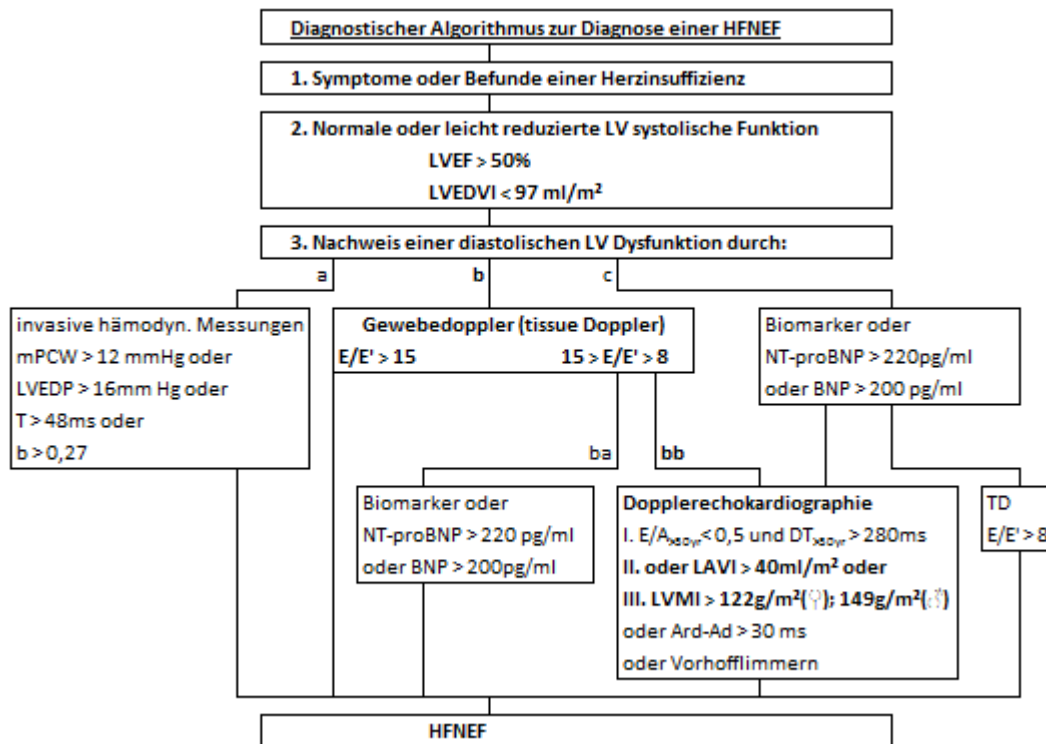
Eine Sonderstellung unter den Symptomen nimmt das Vorhofflimmern ein, das bei DHF Risikofaktor, Precipitatingfaktor, Ursache, Komplikation und negativer Prognosefaktor sein kann und dessen Prävalenz mit dem NYHA-Status korreliert (Maisel et al. 2003; Roux et al. 2003). Als Komplikation der DD entsteht Vorhofflimmern durch Dilatation des linken Vorhofs infolge eines erhöhten diastolischen Füllungsdrucks. Wie oben erwähnt haben Patienten mit DHF besondere Probleme mit der Toleranz des Vorhofflimmerns, da der Verlust der effektiven Vorhofkontraktilität die Vorhofleerung, LV-Füllung und das LV-Schlagvolumen dramatisch verschlechtern kann, allerdings ist dies auch vom Schweregrad abhängig (siehe später).

Aufgrund der allgemeinen Symptome und deren unterschiedlichen individuellen Ausprägung ist es wichtig, an die verschiedenen Differentialdiagnosen zu denken, die ähnliche Symptome wie die DHF haben bzw. bei vorhandener DD die Symptomatik verstärken (Azevedo et al. 2007; Pedersen et al. 2005).

So kann das Kardinalsymptom „Dyspnoe“ durch einer Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen entstehen, die pulmonal, durch Erkrankungen der oberen Atemwege, neuromuskulär, durch Anämie, durch Medikamente, durch Adipositas oder durch Trainingsmangel bedingt sind.

Auch bei normaler Lungenfunktion und einer echokardiographisch normalen LVEF kommen andere kardiovaskuläre Erkrankungen in Frage, wie Aortenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, latente KHK, pulmonale Hypertonie und Konstruktive Perikarditis (Caruana et al. 2000).

Um die DHF sicher zu diagnostizieren und die vielfältigen Differentialdiagnosen ausschließen zu können, einigte sich die ESC 2007 im aktuellen Konsensus-Papier auf den folgenden Logarithmus zur Diagnose der DHF (Paulus et al. 2007):



Graphik 2: Modifizierter Diagnostischer Algorithmus zur Diagnose einer HFNEF (Ard-Ad = Zeitdifferenz zwischen dem systolischen atrialen Rückfluss aus den Lungenvenen [Ard] und der Dauer der mitralen A-Welle [Ad]; b = Konstante der LV Kammersteifigkeit; BNP = Brain-natriuretisches Peptid; DT = Dezelerationszeit [deceleration time]; E = frühe [early] Mitralklappenflussgeschwindigkeit; E' = frühe [early] mit Gewebedoppler bestimmte Geschwindigkeit; E/A-Verhältnis der frühen [early] zur späten bzw. [atrialen]; Mitralklappenflussgeschwindigkeit, E/E' = Füllungsindex; LAVI = linksatrialer Volumenindex; LVEDP = LV enddiastolischer Druck; LVEDVI = LV enddiastolischer Volumenindex; LVMI = LV Massenindex; mPCW = mittlerer pulmonaler Kapillardruck; NT-proBNP = N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid; T = Zeitkonstante der LV Relaxation (Paulus et al. 2007)

Da diese Arbeit die Entwicklung der echokardiographischen Parameter untersucht, wird nur auf die Nachweismethode b eingegangen.

Zu 1: Erste Anhaltspunkte werden durch die Anamnese, das Risikofaktorenprofil und die körperliche Untersuchung geliefert. Die Laboruntersuchung erfasst Parameter mit differentialdiagnostischer, ätiologischer und prognostischer Bedeutung; daher auch die Nierenfunktion, die Schilddrüsenfunktion, den Lipid- und Glukosestoffwechsel und die natriuretischen Peptide. Mit dem EKG werden etwaige Rhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern) nachgewiesen. Außerdem dient es der ätiologischen Klärung (z.B. Myokardinfarkt, LVH). Mithilfe der Lungenfunktionsprüfung können die pulmonal bedingten Differentialdiagnosen der Dyspnoe ausgeschlossen werden. Zur objekti-

ven Erfassung der Leistungsminderung und des Verlaufs dient die Spiroergometrie. Alternativ kann mit dem 6-Minuten-Gehtest objektiviert werden.

Zu 2: Als zweites DHF-Diagnosekriterium muss eine LVEF von mindestens 50% und ein linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex (LVEDVI) von $\leq 97\text{ml/m}^2$ echokardiographisch nachgewiesen werden (Lang et al. 2006; Vasan & Levy 2000).

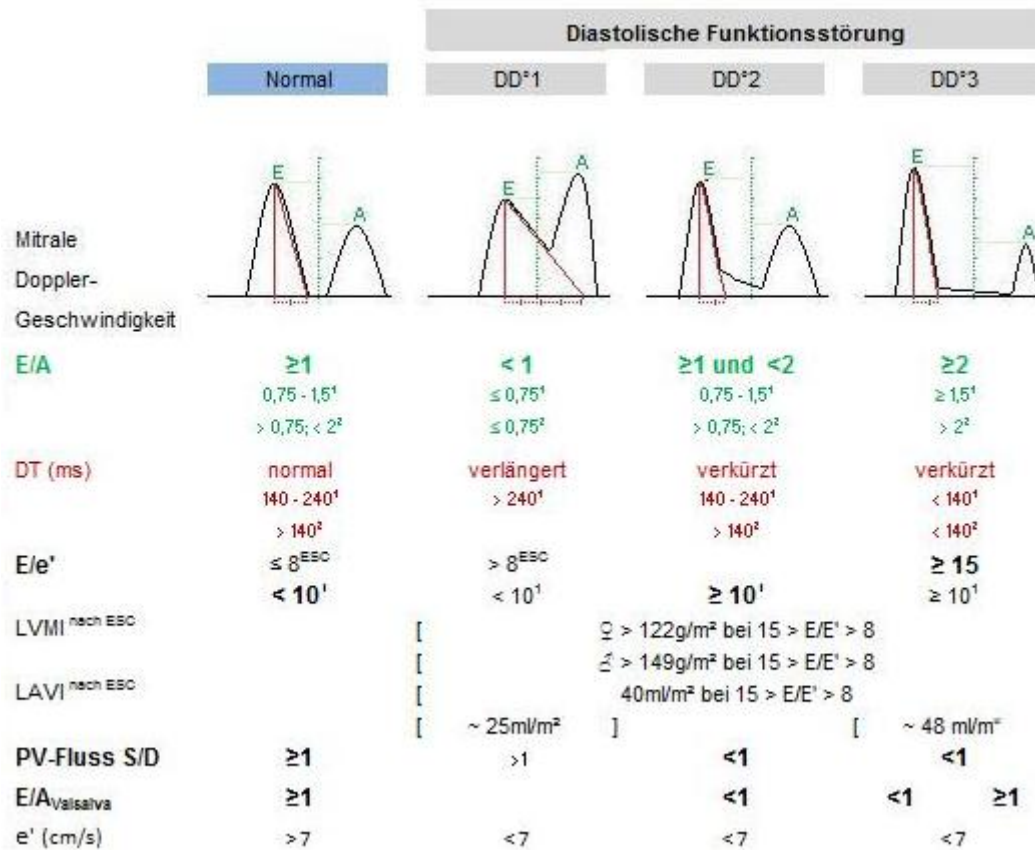
Zu 3: Während die bisherigen Schritte vor allem der Ausschlussdiagnostik dienten und Hinweise auf eine DHF lieferten, wird beim dritten Schritt mittels Pulswellen-Doppler-Echokardiographie (PW-Doppler) der konkrete Nachweis erbracht. Anfangs erfolgt die Bestimmung der Mitralklappenflussgeschwindigkeiten: E (early) und A (atrial). Die E-Welle entspricht dabei dem schnellen Einstrom (diastolische Phase 2) und die A-Welle der Vorhofkontraktion (diastolische Phase 4). Außerdem wird für die beiden Phasen die Geschwindigkeit der Gewebeerformung des Mitralanulus bestimmt, die dann analog e' und a' genannt werden. Man kann e' auch als die Blutmenge verstehen, die während der Phase des schnellen Einstroms fließt, und E als den nötigen Druck, um den Gradienten zu überwinden, damit es fließen kann (Paulus et al. 2007).

Für das weitere Vorgehen entscheidend sind E und e' , welche in ein Verhältnis gesetzt werden können: E/e' . Die zentrale Bedeutung des E/e' -Verhältnisses kann man in Graphik 2 gut erkennen. Wobei E vor allem vom Alter, der linksatrialen Relaxationskinetik und dem linksventrikulärem enddiastolischem Druck (LVEDP) und e' vor allem vom Alter und linksatrialer Relaxationskinetik abhängt. Durch Division werden Alter und linksatriale Relaxationskinetik heraus gekürzt, so dass E/e' ein Indikator für den LVEDP bzw. linksventrikulären Füllungsdruck ist. (Paulus et al. 2007) Diesen Zusammenhang bestätigten Ommen et al. 2000 bei einhundert Patienten, die simultan eine Herzkatheter- und eine dopplersonographische Untersuchung bekamen (Ommen et al. 2000).

Aufgrund der hohen Korrelation mit invasiv bestimmten Parametern hat E/e' höchste Priorität in der nichtinvasiven DHF-Diagnostik (Kasner et al. 2007). Ein E/e' -Verhältnis von >15 zeigt einen hohen LVEDP an und spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine DD. Ein Wert von <8 weist auf einen normalen LVEDP hin und schließt eine DD praktisch aus (Ommen et al. 2000). In der Grauzone zwischen 8 und 15 werden weitere echokardiographische oder sonstige Merkmale der DD her-

angezogen, von denen der linksatrialen Volumenindex (LAVI) und LVMI in dieser Arbeit untersucht werden.

Die DD wird nach den Kriterien der „American Society for Echocardiography“ in die folgenden drei DD-Schweregrade (DD°) eingeteilt, wobei allerdings sowohl die Werte der echokardiographischen Parameter als auch die Auswahl der entsprechenden Parameter permanenten Änderungen und einer dynamischen Diskussion unterworfen sind (Bursi et al. 2006; Moller et al. 2006). So werden/ wurden die Parameter: E/A, DT, E/e', LVMI, LAVI, IVRT, e' und S/D zur Gradbestimmung verwendet. Man kann aber sagen, dass kein Parameter für sich alleine genug Aussagekraft hat, um eine DD in jedem Schweregrad eindeutig zu bestimmen und man dafür immer mehrere Parameter im Kontext unter Beachtung der Begleitumstände (z.B.: Alter, Vitien) sehen muss. Es folgt eine zusammenfassende Darstellung mit den in dieser Arbeit untersuchten und verwendeten Parametern:



Graphik 3: Einteilung der Schweregrade der diastolischen Dysfunktion anhand unterschiedlicher Echokardiographischer Parameter (nach (Zile & Brutsaert 2002); 1= (Moller et al. 2006); 2 = (Bursi et al. 2006); in Fett, die in der Studie verwendeten Beurteilungsparameter, genaues Schema unter Material und Methoden)

- Grad 1 (DD¹ = leichte Störung = Relaxationsstörung) entspricht einer frühdiastolischen Relaxationsstörung
- Grad 2 (DD² = mittelschwere Störung = Pseudonormalisierung) wird nach der Echodoppler-Klassifikation als Pseudonormalisierung bezeichnet, da sich das E/A auf >1 ändert und somit wieder wie normal erscheint
- Grad 3 (DD³ = schwere Störung = Restriktion) wird ebenfalls nach E/A als restriktives Füllungsmuster bezeichnet (im Sinne einer Bewegungseinschränkung des Herzens beim Füllen)
- Grad 4; die Pseudonormalisierung der E-Welle kann durch ein Valsalva-Manöver bis zum Stadium III umgekehrt werden. Fehlt diese Umkehrbarkeit ist dies das Zeichen der "fixierten Restriktion" im Sinne eines Stadium IV der diastolischen Dysfunktion. Das Stadium vier wird allerdings nicht in der offiziellen Klassifikation geführt.

Für alle Schweregrade gilt, dass sie die Mortalität wesentlich erhöhen (Bella et al. 2002; Redfield et al. 2003; Ren et al. 2007). Im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz gibt es bis zum heutigen Tag aber keine Therapie, die nachweislich die Prognose dieser Patienten überzeugend verbessert (Owan et al. 2006). Eine stärkere Funktionsstörung ist zudem mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Persson et al. 2007; Pritchett et al. 2005; Whalley et al. 2008).

Die kurz-, mittel- und langfristigen Therapieziele bei DD reichen von der aktuellen Beschwerdelinderung bis zur Prognoseverbesserung und müssen je nach Symptomatik und DD° angepasst werden. Dabei gibt es verschiedene Therapieansätze:

- die DD°-gerechte Kontrolle und Einstellung bzw. Prävention des Vorhofflimmerns und der Herzfrequenz.
- die Kontrolle, Reduzierung und Therapie der Risikofaktoren, unter denen meist die Grunderkrankung zu finden sowie der LVH, die für viele Risikofaktoren den gemeinsamen Endpunkt darstellt. Dabei nimmt die Blutdruckkontrolle eine herausragende Stellung ein (Hunt 2005).
- Hemmung des RAAS, das einen Faktor für die LVH darstellt.
- Therapie der häufigen Begleiterkrankung KHK.
- Senkung von Vor- und Nachlast zur Linderung der Kongestion.
- Die gestörte Kalziumelimination in den Herzmuskelzellen.
- Ausschwemmen von Ödemen durch Diuretika.

Die wichtigsten Medikamente dafür sind AT1-Rezeptorblocker, ACE-Hemmer, β -Blocker, Kalziumantagonisten und Diuretika.

Obwohl es all diese Therapieansatzpunkte gibt, konnte sich bis heute keine spezifische medikamentöse Therapie in einer großen klinischen Studie behaupten (Ahmed et al. 2006b; Cleland et al. 2006; Massie et al. 2008; Yusuf et al. 2003). Es ist leider so, dass Medikamente, die sich bei der SHF bewährt haben wie ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten, bei DHF nicht effektiv sind (Massie et al. 2008). Aus diesem Grund empfehlen die zur Zeit gültigen Guidelines generelle Maßnahmen, Risikofaktorenkontrolle und symptomatische Therapie (Kindermann et al. 2008). Allerdings basieren diese Empfehlungen bislang auf dem Konsensus von Experten und nicht auf randomisierten Studien.

Die nichtmedikamentösen Maßnahmen sind bei der Therapie auch heute schon ein fester Bestandteil. Neben der Behandlung modifizierbarer Risikofaktoren (z.B. Raucherentwöhnung, Ernährungsgewohnheiten) geht es dabei auch um ein Verhaltensprogramm, das ein regelmäßiges körperliches Training beinhaltet.

Diese Therapieoption wurde für DHF-Patienten bis heute in noch keiner großen randomisierten klinischen Studie erforscht.

1.1. Fragestellung

Regelmäßiges körperliches Training wirkt ungünstigen Auswirkungen einer chronischen HF entgegen und verbessert die Muskel-, Lungen-, Gefäß- und Herzfunktion und damit die gesamte funktionelle Kapazität (Hambrecht 2004; Hambrecht et al. 2004). Für die SHF wurde bereits mehrfach nachgewiesen, dass regelmäßiges Training nicht nur die Leistungsfähigkeit steigert und die Symptome mindert, sondern auch die Mortalität senkt (Belardinelli et al. 1999; Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. Protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. European Heart Failure Training Group 1998; Hambrecht et al. 2000a; Piepoli et al. 2004). Vor kurzem wurde körperliches Training bei SHF auch mit einer Abnahme der diastolischen „Steifigkeit“ assoziiert (Malfatto et al. 2009).

Es wird vermutet, dass Training auch bei der DHF von Vorteil sein könnte, weil es eine präventive Wirkung auf die diastolische Funktion hat, da Ausdauertraining zu einer physiologischen Herzhypertrophie mit verbesserter diastolischer Funktion führt (Arbab-Zadeh et al. 2004; Galetta et al. 2004). Diese hat möglicherweise das Potential, die durch pathologische LVH oder Alter bedingte DD auszugleichen (Arbab-Zadeh et al. 2004; Schaible et al. 1984; Scheuer et al. 1982). Außerdem verbessert Training die endotheliale Dysfunktion, die systemische Inflammation und das metabolische Syndrom, die alle mit der DD assoziiert sind (Adamopoulos et al. 2001; Boule et al. 2001; Linke et al. 2001).

Es ist noch unbewiesen, ob körperliches Training für die DHF von Vorteil ist, allerdings legen einige Beobachtungen dies nahe (Arbab-Zadeh et al. 2004; Smart et al. 2007; Takemoto et al. 1992).

Um dies genauer zu untersuchen und da zukünftig durch den zunehmend inaktiven Lebensstil und demografischen Wandel mit einer erhöhten Inzidenz und Prävalenz an DD und DHF zu rechnen ist, sollten mit Durchführung der ExDHF-Pilot-Studie (Exercise in Diastolic Heart Failure) die Auswirkungen eines gezielten, individuellen sechsmonatigen Trainingsprogramms untersucht werden (Munagala et al. 2003; Owan et al. 2006). Die Studie selbst ist dabei eine Pilotstudie, um das erstellte Trainingsprogramm zu evaluieren, bevor es in einer größeren Folgestudie angewandt wird.

Es wurde dafür ein kombiniertes Ausdauer- und Krafttrainingsprogramm erstellt, da dies bei der SHF gegenüber einem alleinigen Ausdauerprogramm effektiver war (Beckers et al. 2008).

In dieser Arbeit wurde zwischen symptomatischen (DHF) und asymptomatische (DD) Patienten diskriminiert. Diese Aufteilung ist sinnvoll, da, wie bereits erwähnt, die asymptomatische DD häufiger als die symptomatische DD ist und nicht nur das rehabilitative, sondern auch das präventive Potential untersucht werden soll (Redfield et al. 2003).

Das Augenmerk dieser Arbeit richtet sich dabei auf die Entwicklung der echokardiographischen und spiroergometrischen Werte, da mit der Echokardiographie die Parameter der diastolischen Funktion einfach und effektiv geprüft werden können und sich mit der Spiroergometrie die Leistungsfähigkeit der Probanden und deren Entwicklung objektiv beurteilen lässt.

Das Thema der Arbeit lautet:

Einfluss eines sechsmonatigen Trainings auf die Leistungsfähigkeit und die echokardiographischen Parameter bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion und diastolischer Herzinsuffizienz.

Primärer Endpunkt ist: die Entwicklung der Peak VO_2 von Baseline seit Studienbeginn über die Studienvisiten nach drei und sechs Monaten.

Sekundäre Endpunkte sind

- a) die Entwicklung der echokardiographischen Parameter
 - des linksventrikulären und atrialen Remodelings (LVMI, LAVI),

- der systolischen und diastolischen Funktion (E/e' , e' , S/D, E/A, LVEF, LVVI
- b) die Entwicklung weiterer Parameter der Leistungsfähigkeit
- durch Maximale Belastung_{Watt}, AT Belastung_{Watt}, ATVO₂, VE_{Max}, 6MWT, Slope

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie, die multizentrisch durchgeführt wurde. Teilnehmende Zentren waren der Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der TU München, die Abteilung für Kardiologie der Georg August Universität Göttingen und die Medizinische Klinik (Kardiologie) Campus Virchow Charité Berlin in Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetzwerk Herzinsuffizienz.

In dieser Arbeit werden nur die Ergebnisse der Interventionsgruppen aus Göttingen und München behandelt.

2.2. Studiengruppen und Rekrutierung

Eingeschlossen wurden 43 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, deren schriftliche Einwilligung vorlag und die keines der Ausschlusskriterien aufwiesen (DHF-Gruppe). 19 Patienten davon, die lediglich das Kriterium NYHA II/III verletzen und sich im Stadium NYHA I befanden, konnten ebenfalls eingeschlossen werden (DD-Gruppe). Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen vom Patienten beendet werden.

Einschlusskriterien waren:

- Männer und Frauen älter als 45 Jahre
- vorliegende schriftliche Einwilligung
- eingeschränkte Belastbarkeit (NYHA II und III)
- mindestens ein Risikofaktor (Hochdruck, Übergewicht, Diabetes, Rauchen)
- diastolische Funktionsstörung (Schweregrad ASE \geq I)
LVEF \geq 50%

Ausschlusskriterien waren:

- Erkrankungen, die erkennbar die Validität der Einwilligung einschränken (z.B. Demenz, andere psychopathologische Erkrankungen)

- Unzureichend eingestellte Medikation oder akute Verschlechterung der Krankheitssituation (Veränderungen der Medikation innerhalb der letzten 2 Wochen)
- Schwangere, Stillende oder Frauen vor der Menopause ohne hinreichende Kontrazeption
- Einschränkung der Belastbarkeit maßgeblich durch Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates durch eine pulmonale Erkrankung oder andere Gründe, die die Belastbarkeit einschränken (VC oder FEV₁ < 80% bzw. Belastungsasthma)
- Geographische Gründe (Wohnortentfernung)
- Signifikante KHK (positiver Belastungstest, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. Bypass, unbehandelte Stenose > 50% und pAVK > Stadium IIa)
- Teilnahme an einer anderen Therapiestudie aktuell und innerhalb der letzten 30 Tage

Modus der Aufnahme in die Studie

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über niedergelassene Allgemeinmediziner und hausärztlich tätige Internisten. Patienten, bei denen aufgrund bestehender Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Rauchen, Übergewicht, Diabetes) und klinisch manifester Einschränkung der Belastbarkeit der Verdacht auf eine diastolische Herzerkrankung geäußert werden konnte, wurden vom Hausarzt angesprochen. Sie erhielten von diesem das Informationsmaterial über die Studie. Bei Interesse des Patienten an einer Teilnahme der Studie, bekam er vom Hausarzt eine Kontakttelefonnummer (Prüfzentrum) und erhielt bei Anruf einen Termin im Prüfzentrum.

Im Rahmen eines Vorstellungstermins in der kardiologischen Ambulanz oder eines stationären Aufenthaltes wurden Patienten direkt angesprochen und über den Inhalt der Studie aufgeklärt.

Bei Vorstellung im Prüfzentrum wurden die Patienten ausführlich aufgeklärt und bei schriftlichem Einverständnis dann zunächst mittels echokardiographischer Untersuchung die diastolische Funktion beurteilt. Bei Eignung wurden die Patienten unter Berücksichtigung der weiteren Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen.

2.3. Untersuchungen

Es fanden im Verlauf von sechs Monaten drei Studienvisiten statt: eine Basisuntersuchung zum Einschluss in die Studie (Baseline) und zwei Follow-Up-Visiten nach drei bzw. sechs Monaten (Visite 1 bzw. 2). Dabei fanden jeweils die gleichen Untersuchungen statt. In Einzelfällen konnte die Spiroergometrie und der Gehstest auf Grund von orthopädischen Beschwerden nicht durchgeführt werden.

Folgende Parameter wurden bei den Teilnehmern bei allen drei Visiten erhoben:

2.3.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

In der Anamnese und der körperlichen Untersuchung wurden allgemeine soziodemographische Angaben (Geburtsdatum, Familienstand), das Risikofaktorenprofil (weibliches Geschlecht, Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Schlafapnoe, Adipositas, inaktiver Lebensstil, Lebensalter und Hyperlipoproteinämie) und allgemeine sowie für die Herzinsuffizienz spezifische Symptomatik (Belastungsdyspnoe, Ruhedyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, nächtlicher Husten, Müdigkeit/ Leistungsschwäche, Nykturie, Periphere Ödeme, Halsvenenstauung, Pulmonale Rasselgeräusche, 3.Herzton, Hepatomegalie und Aszites) erfasst.

Zudem erfolgte die Dokumentation der Anzahl bisheriger Hausbesuche wegen Herzinsuffizienzsymptomatik, anderer medizinischer Diagnosen, durchgeführter Operationen und eingenommener Medikamente.

2.3.2. Blutabnahme

Neben den Routine-Parametern (klinische Chemie, Blutbild, TSH, HbA1c) wurden Analysen der neuroendokrinen Funktion und der kardialen Fibrose durchgeführt (z.B. NT-proBNP, NT-proANP, BNP). Außerdem wurden Marker des metabolischen Syndroms (Adiponektin, Leptin, Ghrelin), der Inflammation (Interleukin-6, TNF-alpha) sowie des gestörten Insulinstoffwechsels (Nüchtern-Glukose, Glukagon, Insulin, Proinsulin, C-Peptid) untersucht.

Die Blutproben wurden unter standardisierten Bedingungen nach einer Ruhepause von 20 Minuten aus der Kubitalvene entnommen. Alle Proben wurden sofort zentrifugiert, die Routineparameter im jeweiligen Prüfzentrum gemessen, die anderen bei -80°C gelagert und nach Transport ins Zentrallabor der Universität Göttingen bestimmt. NT-proBNP wurde mit einem Elecsys® proBNP sandwich immunoassay on Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Germany) gemessen, Serum procollagen Typ I-NP (PINP) mittels eines radioimmunoassay kit (Orion Diagnostica, Germany). Alle Laboranalysen erfolgten blind bezüglich weiterer Untersuchungen.

2.3.3. EKG und Spirometrie

Mit dem „DT 100“ von der Firma „Strässle & Co“ wurde ein 12-Kanal-Ruhe EKG abgeleitet. Mit dem „Lifecard CF“ von der Firma „Del Mar Reynolds Medical“ wurde ein 3-Kanal-Langzeit-EKG mit digitalisierter Erfassung und Speicherung abgeleitet. Mit dem EKG wurden etwaige Rhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern) nachgewiesen. Außerdem dient das EKG der ätiologischen Klärung (z.B. Myokardinfarkt, LVH).

Zum Ausschluss einer pulmonalen Ursache der Herzinsuffizienzsymptomatik wurde mittels „ZAN500 Bodyplethysmographie“ der Firma „Zan Messgeräte GmbH“ eine Spirometrie und Bodyplethysmographie durchgeführt.

2.3.4. Echokardiographie

Jeder Patient wurde zu allen drei Untersuchungsterminen detailliert echokardiographisch nach den aktuellen Richtlinien der „American Society of Echokardiography and the European Society of Cardiology“ untersucht. (Cheitlin et al. 2003; Paulus et al. 2007). Verwendet wurde ein „iE33“ von der Firma „Philips“. Die ermittelten Daten wurden zunächst auf der Festplatte und dann mittels CD gespeichert. Ein Reference Center (Göttingen) arbeitete die durchführenden Ärzte vor der Studie ein und kontrollierte während der Studie die randomisierten Daten.

Erfasst wurden folgende Parameter:

- Linksventrikulärer enddiastolischer und –systolischer Durchmesser (LVEDD/LVESD): Gemessen mittels 2-D-gesteuertem M-Mode aus der parasternalen langen Achse (Flachskampf 2008c).
- Linksventrikuläre Wandstärken in Systole und Diastole ($LVPW_{sys}, LVPW_{dias}, LVS_{sys}, LVS_{dias}$) ($LVPW$ = Linksventrikuläre Posteriore Wand; LVS = Linksventrikuläres Septum): Gemessen mittels 2-D-gesteuertem M-Mode aus der parasternalen langen Achse (Flachskampf 2008c).
- Linksventrikulärer Masseindex (LVMI): Aus den Wandstärken und dem LVEDD kann die Muskelmasse des linken Ventrikels näherungsweise aus einer teils empirisch, teils geometrisch begründeten Formel (Devereux-Formel) berechnet werden. Dabei wird das berechnete Myokardvolumen (in cm^3) durch Multiplikation mit einer angenommenen Myokarddichte von $1,04g/cm^3$ in Myokardmasse umgewandelt. Bei der Beurteilung der LV-Masse ist eine Indexierung auf Körperoberfläche, sowie eine Trennung weiblicher und männlicher Probanden sinnvoll. Ein Überschreiten des Normalbereichs wird grundsätzlich als LVH bezeichnet. Ein erhöhter LVMI gilt als echokardiographischer Hinweis auf eine DD, da dieser häufig mit einer LVH vorkommt. Bei Frauen weist ein $LVMI >122g/m^2$, bei Männern ein $LVMI >149g/m^2$ auf die DD hin.
- Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex (LVEDVI), Kalkulation des Schlagvolumens, LVEF: Die Auswahl des endsystolischen Standbildes erfolgte durch den Vergleich mit dem EKG (Ende der T-Welle), ebenso die des enddiastolischen Standbildes (zum Zeitpunkt der Q-Zacke). An den Standbildern wird das Volumen monoplan nach der Scheiben-Summationsmethode („modified Simpson’s rule“) nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography und der European Association of Echocardiography gemessen (Lang et al. 2006; Vasan & Levy 2000). Diese Methode ist auch bei unregelmäßig geformten Ventrikeln am genauesten. Dieses Verfahren erfordert die Umfahrung der enddiastolischen und –systolischen Ventrikelkonturen. Die gemessenen Volumina wurden anhand der Körperoberfläche der Probanden indexiert, um eine signifikante LV-Dilatation von mehr als $97ml/m^2$ auszuschließen. Die Differenz des enddiastolischen Volumens und endsystolischen Volumens entspricht dem Schlagvolumen, d.h. dem Blutvolumen, das pro Herzschlag durch die Aortenklappe in den syste-

mischen Kreislauf gepumpt wird. Das Schlagvolumen geteilt durch das enddiastolische Volumen ergibt die LVEF.

- Der Quotient des Durchmessers aus linkem und rechtem Vorhof (LA/RA-Diameter): Gemessen mittels M-Mode im Vierkammerblick (Flachskampf 2008a).
- Fläche des linken Vorhofs (linksatriale Fläche: LA-Fläche), linksatrialer-Volumen-Index (LAVI): Die Obergrenze für die normale endsystolische Fläche des linken Vorhofs im apikalen Vierkammerblick liegt bei 20cm^2 . Das gemessene Linksatriale Volumen wird auf die Körperoberfläche bezogen und bildet so den LAVI. Der LAVI ist ein Parameter des strukturellen Remodellings und ein wichtiger echokardiographischer Parameter der DD. Er wird aus dem gemessenen Wert des linksatrialen Volumens bezogen auf die Körperoberfläche berechnet. Sein Wert steigt von etwa 25ml/m^2 bei $\text{DD}^{\circ}1$ auf etwa 48 ml/m^2 bei schwerer DD an (Pritchett et al. 2005). Bei Patienten mit Verdacht auf HFNEF korreliert der LAVI eng mit dem LV Füllungsdruck und der DD (Lim et al. 2006). Er gilt nach ESC als beweisend, wenn er über 40ml/m^2 liegt (Paulus et al. 2007).
- Einstromprofil transmitral (E, A, E/A, E-Dezelerationszeit, Dauer der A-Welle): Die Bestimmung der Mitralklappenflussgeschwindigkeiten: E- (early) und der späten A-Welle (atrial) erfolgt mittels PW-Doppler-Signal im 4-Kammer-Blick proximal der Mitralklappe. Die E-Welle entspricht dabei dem schnellen Einstrom (diastolische Phase 2) und die A-Welle der Vorhofkontraktion (diastolische Phase 4). Die beiden Werte können in ein Verhältnis: E/A gesetzt werden. Das E/A-Verhältnis liefert einen weiteren Parameter als Bestätigung und zur Abschätzung des Schweregrades einer DD. Es unterliegt zahlreichen Einflussfaktoren (z.B. Vorlast, Nachlast, Lebensalter, Relaxation, Compliance). Da physiologisch 75% der Kammerfüllung in der frühen Diastole erfolgen, ist die E-Welle hoch. Der Anteil der Vorhofkontraktion beträgt etwa 20%, weshalb die A-Welle kleiner ausfällt. Das normale E/A-Verhältnis liegt also bei >1 . Bei der leichten DD ($\text{DD}^{\circ}1$ = Relaxationsstörung) kommt es durch die verspätete Relaxation zu einer kleinen E-Welle und einer höheren A-Welle und somit zu einem umgekehrten E/A-Verhältnis <1 , bei den höheren Schweregraden kommt es aufgrund des steigenden Füllungsdruckes erst wieder zu einer Umkehrung (daher Pseudonormalisierung $\text{DD}^{\circ}2$) und im weiteren Verlauf zu einer übersteigerten E-Welle ($\text{DD}^{\circ}3$) (siehe Graphik 3).

- Gewebedoppler der medialen Mitralisringmessung (e' , a' , E/e'): Analog zu den Phasen E und A wird mittels Gewebedoppler im apikalen 4-Kammer-Blick die Geschwindigkeit der Gewebeverformung bestimmt, die dann analog e' und a' genannt werden. Die Messungen finden für e' und a' jeweils am septalen und lateralen Mitralanulus statt und werden gemittelt. Die Berechnung ist sowohl bei Sinusrythmus und Vorhofflimmern möglich und Vorlast unabhängiger als E und A. Für e' gelten Werte von weniger als 7cm/s als pathologisch.
- Isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT): Mit gepulstem Doppler wird das transmitrale spektrale Flussprofil sowie das aortale Ausflussprofil in Höhe der Mitralsegelspitzen gemessen. Die IVRT entspricht der Zeit vom Ende des aortalen Ausstroms bis Anfang des mitralen Einstroms.
- DT-Zeit (Dezelerationszeit): Die DT-Zeit ist die Zeit vom Maximum der E-Welle bis zu deren Ende. Sie gibt die Dauer an, die der linke Ventrikel bis zur vollständigen Entspannung braucht und ist somit bei einer Compliance-Störung (DD°1) verlängert. In höheren Stadien ist die DT wegen einer geringeren LV Compliance und steigenden Füllungsdrücken verkürzt (Oh et al. 2006) (siehe Graphik 3). Nach ESC beweist bei über 50-jährigen Patienten eine DT >280ms und einem E/A-Verhältnis <0,5 eine DD.
- Pulmonalvenöses Flussprofil: Dafür wird mit dem PW-Doppler im apikalen 4-Kammer-Blick, im Bereich des linken Vorhofs, eine Pulmonalvene dargestellt. Man erhält ein typisches Flussbild mit positivem systolischem Einstrom (S-Welle), positivem diastolischem Einstrom (D-Welle) und kleiner negativer reverser A-Welle. Bei Abnahme der Compliance zeigt sich eine verstärkte oder verlängerte reverse A-Welle, welche auf einen erhöhten linken Vorhofdruck hinweist. Der Zeitpunkt und die Größe der diastolischen Einstromwelle (D) korreliert direkt mit der E-Welle des transmitralen Flussprofils. Die systolische Welle (S) ist normalerweise etwa gleich hoch bzw. höher als die diastolische Einstromwelle; eine Reduzierung der systolischen Maximalgeschwindigkeit auf weniger als die Hälfte der diastolischen Maximalgeschwindigkeit weist auf eine linksatriale Druckerhöhung hin, findet sich allerdings auch bei Vorhofflimmern und insbesondere bei Mitralinsuffizienz. Für die S/D-Welle gilt >1 bei Normaler Compliance und DD°1, <1 bei DD°2 und <<1 bei DD°3 (Flachskampf 2008b).

- Beurteilung von Klappenschäden Mitralklappe und Aortenklappe: Beurteilt wird im apikalen Dreikammerblick und in der parasternal kurzen Achse (Aortenklappenebene)

Parameter	Diastolische Funktion			
	Normal	Milde DD (Grad I)	Moderate DD (Grad II)	Höhergradige DD (Grad III) (Grad IV)
E/A	≥ 1	< 1	≥ 1 und < 2	≥ 2
plus min.	2 weitere		2 weitere	1 weitere und Valsalva
E/e' medial	< 10		≥ 10	≥ 15
PV: S/D	≥ 1		< 1	< 1
E/A Valsalva	≥ 1		< 1	< 1 ≥ 1

Graphik 4: Der in der Studie zum Abschätzen des DD° verwendete Algorithmus

2.3.5. 6-Minuten-Gehtest

Auf einer in der Ebene abgesteckten Laufbahn wurde die Strecke in Metern gemessen, die die Patienten in sechs Minuten forciert gehend zurücklegen konnten. Distanzen von unter 300m entsprechen dabei einer ausgeprägten Leistungseinschränkung (Herzinsuffizienz 2008).

Von der European Society of Cardiology empfohlen, hat sich der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) als valides Testverfahren zur funktionellen Leistungsfähigkeit erwiesen (Remme et al. 2001). Der 6MWT gilt als submaximales Testverfahren mit einer Beanspruchung im Bereich der ventilatorischen Schwelle und kann auf einem Laufband oder einfach einer ebenen Strecke wie einem Flur erfolgen (Scheld 2007).

2.3.6. Spiroergometrie

Die Belastungsuntersuchung wurde auf einem Fahrradergometer des „Typs 925900“ der Firma „Lode B.V., Zernikepark 16, 9747AN Groningen, Niederlande“ durchgeführt. Die Datenaufzeichnung erfolgte mittels der Anlage „ZAN600 USB Spiroergometrie“ der Firma „Zan Messgeräte GmbH“.

Das Belastungsprotokoll war folgendermaßen festgelegt:

- Belastungsbeginn nach 4 Minuten Ruhephase mit 20 Watt

- Steigerung um weitere 20 Watt alle 2 Minuten bis zur Ausbelastung
- Pedalumdrehungen zwischen 55-65 pro Minute
- Erholungsphase nach der Belastung für 6 Minuten

Vor jeder Belastung wurde das Messgerät bezüglich der Raumluft und Volumen kalibriert.

Es wurden folgende Parameter erfasst:

- Gewicht
- Herzfrequenz
- Blutdruck
- Borg-Skala (subjektives Belastungsempfinden)
- Atemminutenvolumen (VE)
- Sauerstoffaufnahme (VO_2)
- VCO_2
- Aerobe und anaerobe Schwelle
- Respiratorischer Quotient (RQ)
- VE/VCO_2 -Slope

Die Gewichtsmessung wurde jeweils am gleichen Tag bei Messung der anthropometrischen Daten durchgeführt. Die Messung und Dokumentation von Blutdruck und Herzfrequenz geschah jede zweite Minute und es wurde mittels Borg-Skala das subjektive Belastungsempfinden auf jeder Stufe erfragt. Zum Belastungsabbruch sollte der RQ $\geq 1,1$ sein, um eine Ausbelastung zu gewährleisten. Bei Auftreten von objektiven Kriterien (hypertensive Entgleisung, Angina-pectoris-Beschwerden, höhergradigen Herzrhythmusstörungen, Schwindel, u.a.) sollte jedoch vorzeitig abgebrochen werden. Bei der Trainingsgruppe mit DD wurde zusätzlich eine Laktatmessung in Ruhe und nach jeder Belastungsstufe vorgenommen.

Im Folgenden sind die ermittelten Werte der Spiroergometrie näher beschrieben:

- **Atemminutenvolumen (VE):** Das VE beschreibt die Menge an Atemluft, die in einer Minute durch die Lunge ventiliert wird. Es berechnet sich aus dem Produkt aus der Atemfrequenz (AF) und dem Atemzugvolumen (AZV). Bei gesunden Probanden erfolgt eine Steigerung der VE auf niedrigen Belastungsstufen vorrangig über eine Erhöhung des Atemzugvolumens, bei höheren Belastungen bis zum Maximum wird eine zusätzliche Ventilationssteigerung durch einen Anstieg der Atemfrequenz gewährleistet (Wonisch 2003) Als Normwerte in Ruhe gelten 6-8 l/min, wobei unter Belastung das Volumen für untrainierte Männer auf 100-120 l/min und für trainierte Männer bis auf 250 l/min ansteigt (Weineck 2000).
- **Sauerstoffaufnahme (VO₂):** Zur Aufrechterhaltung des aeroben Energiestoffwechsels benötigt der Körper Sauerstoff (O₂), den er über die Atemluft mit der Lunge aufnimmt. Bei ansteigender Belastung sind zunehmend anaerobe Prozesse an der Energiebereitstellung beteiligt. Dies führt zu einer Abflachung der O₂-Kurve bis schließlich die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) erreicht ist (Hollmann 1990).

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist die klassische Messgröße zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit – insbesondere der Ausdauerleistungsfähigkeit und gilt als „Bruttokriterium“ der kardio-pulmonal-metabolischen Kapazität, da sie alle an der Leistungserbringung beteiligten Mechanismen umfasst (Meyer 1999).

- äußere Atmung
- Gasaustausch in der Lunge
- Herzzeitvolumen (HZV)
- O₂-Transport im Blut
- O₂-Aufnahme in die Arbeitsmuskulatur

Aufgrund der geringeren eingesetzten Muskelmasse wird bei der Fahrradergometrie im Gegensatz zur Laufbandergometrie die VO₂max meist nicht erreicht. Man spricht in diesem Fall von einer Peak VO₂. Der Wert der VO₂max oder Peak VO₂ kann als absoluter Wert in Liter pro Minute oder in

Relation zur Körpermasse in Liter pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute angegeben werden. Die Einbeziehung der Körpermasse ist beim Vergleich von Personen sinnvoll, da die eingesetzte Muskelmasse, die Herzgröße und das Blutvolumen abhängig sind vom Körpergewicht (Meyer 1999). Die Normwerte für gesunde Erwachsene liegen zwischen 30 und 50 ml/min/kg und sinken bei herzinsuffizienten Patienten auf 15 bis 20 ml/min/kg (Meyer 1999). Dabei gelten Werte von weniger als 25ml/kg/min als reduziert und weniger als 14ml/kg/min als niedrig. Die Peak VO_2 wurde als Mittelwert aus den drei letzten 10s-Werten vor Abbruch der Belastung errechnet.

- **Ventilatorische Schwellen:** Da eine deutliche Diskrepanz zwischen VO_2max bzw. Peak VO_2 und den Anforderungen im Alltag bzw. einem auf Rehabilitation ausgerichteten Training bestehen, wurde auch der auf submaximalen Werten basierende AT-Wert mittels V-Slope-Methode nach Beaver bestimmt.

Mittels der Spiroergometrie werden die ventilatorischen Schwellen VT1 (aerobe Schwelle) und VT2 (individuelle anaerobe Schwelle) bestimmt, welche den aerob-anaeroben Übergangsbereich einschließen. Die Bestimmung der Schwellen wird durch den Computer vorgenommen, der die Schwellen als ein nach oben Abknicken der VE/VCO_2 -Slope erkennt.

VT1 entspricht spiroergometrisch dem ersten Laktatanstieg. Die anfallende Milchsäure wird über Bikarbonat abgepuffert, das dadurch vermehrt freigesetzte Kohlendioxid (Excess- CO_2) führt zu einem überproportionalen Anstieg der Ventilation.

Der zweite überproportionale Anstieg der Ventilation VT2 wird auch als respiratorischer Kompensationspunkt (RCP) bezeichnet, der im Bereich der anaeroben Laktatschwelle liegt, aber nicht punktgenau identisch ist. Es wird angenommen, dass in diesem Intensitätsbereich die aus der Milchsäure anfallenden Wasserstoffionen nicht mehr vollständig abgepuffert werden können, so dass der abfallende pH die Atmung zusätzlich stimuliert. Ab diesem Bereich wird mehr Laktat gebildet als eliminiert. Dadurch kommt es zur Anhäufung und Übersäuerung des Körpers, die individuell unterschiedlich toleriert wird, jedoch letztendlich zum Abbruch der Belastung führt.

Die VT2 ist ein zuverlässiger Parameter zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit und ist im Gegensatz zur $VO_2\text{max}$ unabhängig von der Motivation bzw. Ausbelastung (Meyer et al. 1999). Veränderungen der Ausdauer werden mit hoher Sensitivität erfasst.

Der Begriff AT bezeichnet in dieser Arbeit die VT2, also den Übergang vom gemischt aeroben-anaeroben zum rein anaeroben Bereich. Dies sollte nicht mit dem im englischen Sprachraum geläufigen AT verwechselt werden, da dieser VT1 kennzeichnet!

- **Respiratorischer Quotient (RQ):** Der RQ oder auch RER (Respiratory Exchange Ratio) ist der Quotient aus Kohlendioxidabgabe (VCO_2) und Sauerstoffaufnahme (VO_2). Die Höhe der RER hängt von der Art der metabolischen Energiegewinnung ab und beträgt bei reiner Fettverbrennung 0,7. Bei reiner Kohlenhydratverbrennung hingegen liegt die RER bei 1,0. Bei hohen Belastungsintensitäten übersteigt die CO_2 -Produktion die O_2 -Aufnahme, so dass die RER auf Werte über 1 ansteigen kann (Wonisch 2003). Bei einem $RER \geq 1,1$ kann von einer Ausbelastung ausgegangen werden.
- **Atemäquivalente (VE/VO_2 und VE/VCO_2) und VE/VO_2 -Slope:** Die Division des Ventilationsvolumens durch das Volumen der Sauerstoffaufnahme ergibt die Menge an Luft, die für die Aufnahme von einem Liter Sauerstoff eingeatmet werden muss und stellt einen Index für die ventilatorische Effizienz dar (Wonisch 2003). Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist der Wert aufgrund des schlechten Ventilations-Perfusions-Verhältnisses erhöht. Ruhewerte liegen bei 25-40, sinken bei submaximaler Belastung bis zur VT auf Minimalwerte zwischen 22 und 27 und steigen bei Belastungen über der Schwelle wieder an.

Der Quotient aus Ventilation und Kohlendioxidabgabe beschreibt die ventilatorischen Erfordernisse, um das anfallende CO_2 abzuatmen. Die Ruhewerte liegen etwas höher, fallen aber ebenfalls unter Belastung und steigen bei höheren Belastungen wieder an (Wonisch 2003).

Ein erhöhter VE/VCO_2 -Slope stellt neben einer niedrigen $VO_2\text{max}$ einen aussagekräftigen Parameter für die Vorhersage kardialer Zwischenfälle bei Herzinsuffizienz dar (Guimaraes et al. 2008). Mathematisch errechnet sich der

VE/VCO₂-Slope aus drei Faktoren: Der Menge an CO₂-Abgabe (VCO₂), dem Verhältnis von Totraumvolumen/Tidalvolumen (V_D/V_T) und dem arteriellen CO₂-Partialdruck (PaCO₂) (Tumminello et al. 2007).

Erkrankungen der Atemwege können durch untypische Verläufe der VO₂- und VCO₂-Kurven Einfluss auf die Bestimmung nehmen (Whipp 2002).

2.6. Behandlungsplan

Die bestehende Medikation wurde 14 Tage vor Trainingsbeginn sowie während der Studie nach Möglichkeit nicht geändert. Die Gruppe wurde nach dem unten detailliert aufgeführten Plan trainiert:

Trainingsplan:

Das Konzept sah eine Mischung aus Ausdauer- und Krafttraining vor, das in drei Phasen aufgebaut wurde. Das Training wurde in Einrichtungen des jeweiligen Prüfzentrums unter Aufsicht dafür ausgebildeter Trainer durchgeführt. Vor und nach jedem Training wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz festgehalten. Der Blutdruck wurde entweder automatisch mit dem „M9 Premium“ der Firma „Omron“ oder manuell mit Stethoskop und einer „Perfekt Akeroid“-Blutdruckmanschette der Firma „Erka“ gemessen. Der Puls wurde manuell oder über den Brustgurt mit einer „Vantage NV“ Uhr der Firma „Polar“ ermittelt. Während des Trainings wurden die Pulse über Brustgurte des Typs „T31-CODED“ der Firma „Polar“ kontrolliert. Im Laufe der Studie gingen einige Probanden auch dazu über, eigene Brustgurte zu verwenden. Die steigende Trainingsintensität wurde individuell anhand der Peak VO₂ ausgerechnet. Diese wurde in der Eingangsuntersuchung mittels Spiroergometrie ermittelt.

Im ersten Monat wurde als Adaptationsphase mit zwei Trainingseinheiten pro Woche begonnen. Es fand ein reines Ausdauertraining auf „miha cardio“ Fahrradergometern oder Crosswalkern der Firma „Miha“ je nach Wunsch der Studienteilnehmer statt. Im Verlauf steigerten die Probanden die Dauer von initialen 10 Minuten bei Intensitäten von 50% der Peak VO₂ auf 35 Minuten und 60% der Peak VO₂ nach 4 Wochen. Zusätzlich führten die Trainingsleiter nach jeder Einheit eine progressive Muskelentspannung nach Jakobson mit den Teilnehmern durch.

Im zweiten Monat folgte die Steigerungsphase, in der eine dritte Trainingseinheit pro Woche eingeführt wurde und zusätzlich Krafttraining in Einheit 1 und 3 implementiert wurde. Dieses fand an „miha traintect“ Maschinen der Firma „Miha“ unter Kontrolle des Leiters statt. Folgende Übungen wurden durchgeführt: Latissimusziehen, Rudermaschine, Bankdrücken, Dips, Beinpresse (flach), Beinbeuger (sitzend). Für jedes Gerät wurde ein Maximalkrafttest durchgeführt, um die individuelle Einstellungen festzulegen. Begonnen wurde mit 60% der Maximalkraft und einer Serie von 5 Wiederholungen pro Übung, die Wiederholungen wurden dann bis auf 15 in Woche 8 gesteigert. Danach wurden die Gewichte erhöht, sobald die 15 Wiederholungen als leicht eingestuft wurden.

Das Ausdauertraining wurde auf 30 Minuten (10 Minuten Aufwärmphase und 20 Minuten nach den Kraftübungen) und eine Intensität von 70% der Peak VO_2 gesteigert. An der mittleren der drei Einheiten wurde reines Ausdauertraining von 35 Minuten bei 65% Peak VO_2 durchgeführt.

Die letzte Phase setzte sich zum Ziel, die erreichten Maximalbelastungen und den Trainingsumfang im dritten Monat beizubehalten (steady state). Die Kraftübungen wurden durch eine zweite Serie erweitert.

Nach Absolvierung des 3-monatigen Trainingprogramms unterzogen sich die Studienteilnehmer der zweiten Untersuchungsreihe (V1).

Für die folgenden 3 Monate wurden die bestehenden Trainingseinstellungen an die neu ermittelten Peak VO_2 und Maximalkrafttests an den Geräten angepasst. Die Räumlichkeiten standen den Teilnehmern weiterhin zur Verfügung. Nach diesem zweiten Trainingsintervall fand die dritte Untersuchungsreihe (V2) statt.

2.7. Auswertung und statistische Analyse

Die Daten wurden ausschließlich in anonymisierter Form verarbeitet. Die Auswertung erfolgte in Kooperation mit der zentralen Datenbank des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (Prof. Dr. Löffler; Institut für Medizinische Informatik, Statistik, und Epidemiologie, Universität Leipzig). Es erfolgte eine Auswertung für den Einfluss des körperlichen Trainings auf Parameter der Leistungsfähigkeit, der Lebensqualität, der diastolischen Funktion sowie auf Endothelfunktion, elektrophysiologische Größen,

Marker der neurohumoralen Aktivierung, des gestörten Kollagenumsatzes und des metabolischen Syndroms.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS Version 15 (statistical package for social sciences) im Kompetenzzentrum für Herzinsuffizienz in Leipzig.

Zur deskriptiven Statistik bezüglich der Eigenschaften der Studiengruppen wurden folgende Berechnungen durchgeführt:

- Kreuztabellen für die Berechnung prozentualer Verhältnisse
- Mittelwertvergleiche unter Verwendung des T-Tests für unabhängige Stichproben

Zur statistischen Auswertung der Trainingsergebnisse:

- T-Tests bei gepaarten Stichproben für den Vergleich der Mittelwerte innerhalb der Gruppen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten
- T-Tests für unabhängige Stichproben für den Gruppenvergleich

Als Signifikanzgrenzen gelten (Willimczik 1993):

- $p \leq 0,001$ = sehr hochsignifikant = ***
- $p \leq 0,01$ = hochsignifikant = **
- $p \leq 0,05$ = signifikant = *

2.8. Ethische und rechtliche Grundlagen

Das entsprechend den Prinzipien der Deklaration von Helsinki (1964 und Revisionen 1975, 1983, 1989, 1996) erstellte Studienprotokoll wurde von den Prüfungsämtern der medizinischen Fakultäten der Zentren Göttingen, Berlin und München bewilligt.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Demographische Daten und körperliche Untersuchung bei Baseline

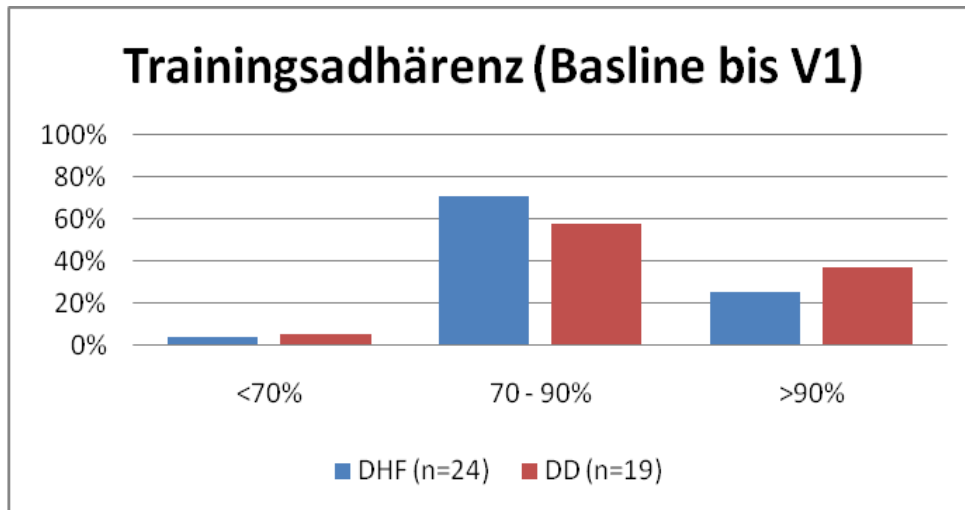
Deskriptive Statistik	DHF- Probanden	DD-Probanden	alle Probanden	Unterschied zwischen den Gruppen (p-Wert)
Charakteristika				
Anzahl Studienteilnehmer	24 (56%)	19 (44%)	43 (100%)	
Geschlecht (weiblich)	9 (38%)	7 (37%)	16 (37%)	1 ₁
Alter [in Jahren]	62±7	61±8	62±8	0,52 ₂
Körperliche Untersuchung				
Body mass index [kg/m ²]	31±6	31±5	31±5	0,78 ₂
Waist to hip ratio	0.96±0.06	0.95±0.08	0.95±0.07	0,75 ₂
Herzfrequenz [1/min]	65±9	69±7	67±9	0,18 ₂
Systolischer Blutdruck [mmHg]	148±16	143±16	146±16	0,3 ₂
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	84±9	89±9	86±9	0,08 ₂
NYHA I	0	19	19	
NYHA II	16	0	16	
NYHA III	8	0	8	< 0,001 ₃
Orthopnoe	7 (29%)	0	7 (16%)	0,012 ₁
Paroxysmal nächtliche Dyspnoe	4 (17%)	0	4 (9%)	0,12 ₁
Periphere Ödeme	7 (29%)	4 (21%)	11 (26%)	0,73 ₁
Nykturie	14 (58%)	14 (74%)	28 (65%)	0,35 ₁
Grad der diastolischen Dysfunktion				
I	18 (75%)	11 (61%)	29 (69%)	
II	6 (25%)	6 (33%)	12 (29%)	
IV	0 (0%)	1 (6%)	1 (3%)	0,39 ₄
Links ventrikuläre Auswurfraction (%)	67±8	68±5	67±7	0,71 ₂
Medikation				
ACE Inhibitor und/oder AT1-I	14 (58%)	13 (68%)	27 (63%)	0,54 ₁
Betablocker	11 (46%)	4 (21%)	15 (35%)	0,12 ₁
Diuretika	9 (38%)	8 (42%)	17 (40%)	1 ₁
Risikofaktoren				
Übergewicht (BMI > 25 kg/m ²)	21 (88%)	18 (95%)	39 (91%)	0,62 ₁
Diabetes mellitus	0 (0%)	1 (4%)	1 (2%)	1 ₁
Hypertonie	19 (79%)	17 (90%)	36 (84%)	0,44 ₁
Hyperlipidämie	14 (58%)	9 (47%)	23 (54%)	0,55 ₁
(Ex) Nikotin	17 (71%)	7 (37%)	24 (56%)	0,034 ₁
Anzahl der Risikofaktoren	3,0±0,9	2,7±0,9	2,9±0,9	0,27 ₂
₁ Chi-Quadrat-Tests: Exakte Signifikanz (2-seitig)				
₂ T-Test für die Mittelwertgleichheit Varianzen sind gleich				
₃ Chi-Quadrat-Tests: Asymptomatische Signifikanz (2-seitig)				
₄ Chi-Quadrat-Tests: Chi-Quadrat nach Pearson				

Graphik 5: Eigenschaften der Trainingsgruppen und der gesamten Studienpopulation

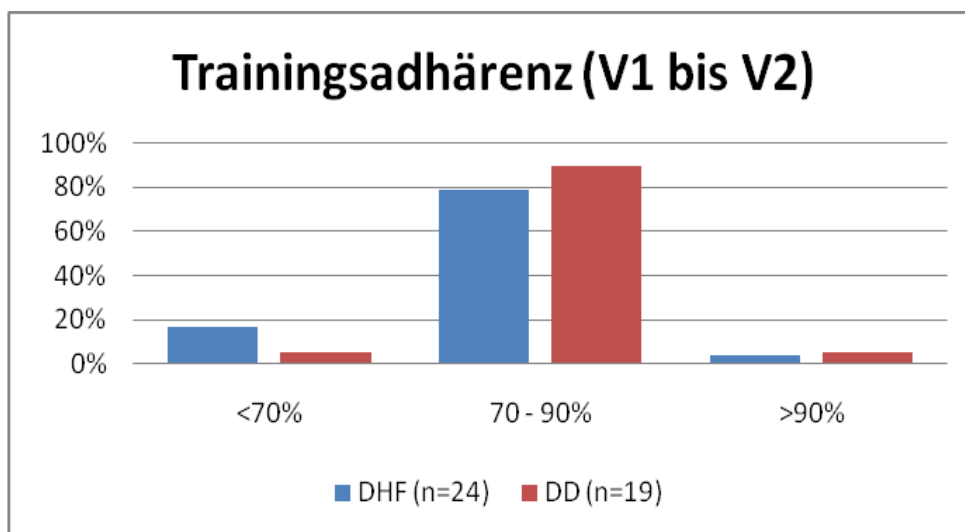
Die Verteilung der Geschlechter war bei den Gruppen nahezu identisch. Statistisch ergab sich eine exakte zweiseitige Signifikanz von $p = 1.000$. Der Levene-Test auf Varianzgleichheit und der T-Test für unabhängige Stichproben zeigten bezüglich der Altersverteilung und des Durchschnittsalters keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,953$). Auch bei den anthropometrischen und biometrischen Daten (BMI, Waist to hip ratio, Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck) konnte nach statistischer Prüfung kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Der Unterschied in der NYHA-Klassifikation bei den Gruppen ist beabsichtigt und durch das Studiendesign festgelegt. Während sich im Bezug auf eine Ruhe-Dyspnoe kein signifikanter Unterschied zeigte ($p = 0,118$), so war bei den DHF-Patienten das Auftreten einer Orthopnoe signifikant häufiger ($p = 0,012$). Beim Vorhandensein von Ödemen ($p = 0,728$) und einer Nykturie ($p = 0,349$) war zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Beim Grad der diastolischen Funktionsstörung ($p = 0,392$) und der systolischen Funktion ($p = 0,708$) waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Bei der Einnahme von Medikamenten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Bei der Anzahl der Risikofaktoren gibt es keinen signifikanten Unterschied. Bei der Frage, ob die Probanden jemals geraucht hätten oder noch rauchen, ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. ($p = 0,034$). Die Begleiterkrankungen waren bei den Gruppen gleichmäßig verteilt und somit ergab sich für keine der Erkrankungen ein signifikanter Unterschied.

3.1.2. Trainingsadhärenz

Es folgt in graphischer Darstellung die Trainingsadhärenz der beiden Gruppen im ersten Trainingsintervall (Graphik 6a) und zweiten Trainingsintervall (Graphik 6b).



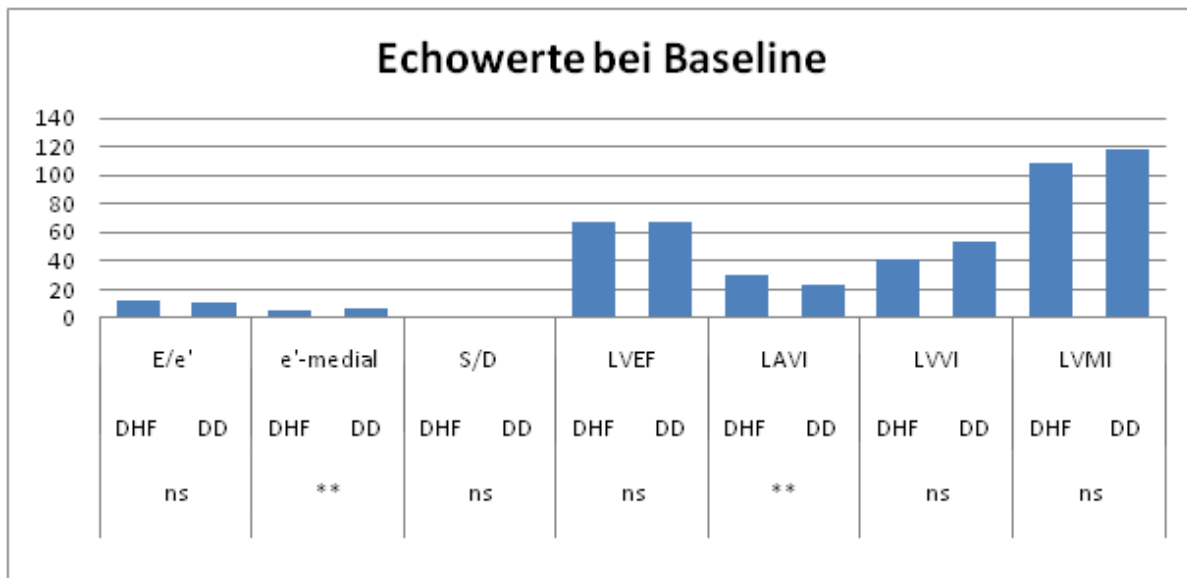
Graphik 6a: Vergleich der Trainingsadhärenz des ersten Trainingsintervalls beider Gruppen, kein signifikanter Unterschied



Graphik 6b: Vergleich der Trainingsadhärenz des zweiten Trainingsintervalls beider Gruppen

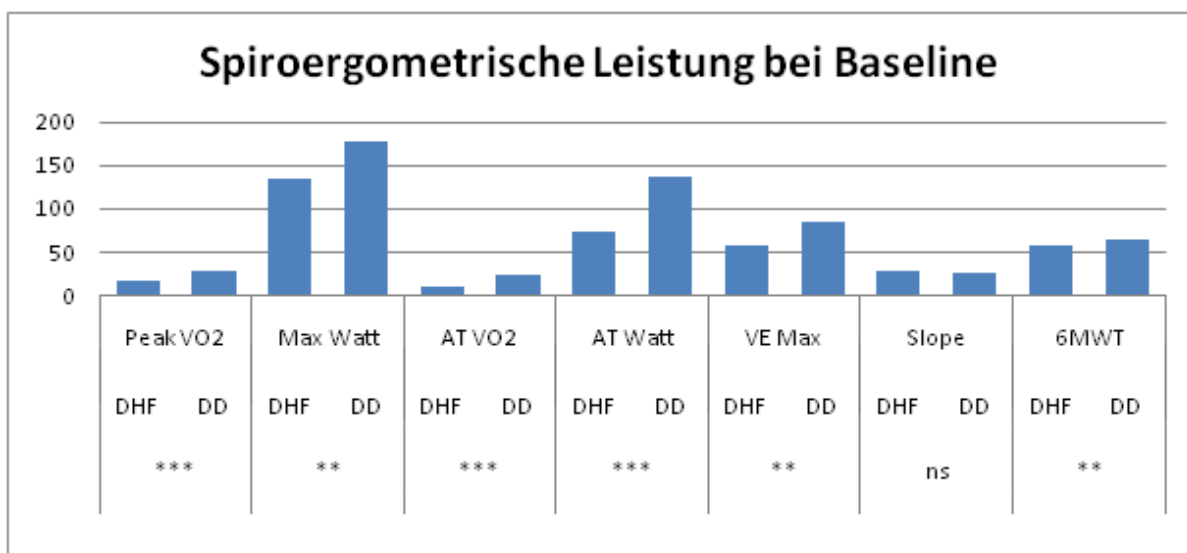
3.1.3. Untersuchte Parameter bei Baseline

Es folgt die graphische Gegenüberstellung der untersuchten Parameter der beiden Gruppen bei Baseline mit Signifikanzen (Graphik 7 und Graphik 8).



Graphik 7: Vergleich der untersuchten Echoparameter bei Baseline mit Signifikanzen des Unterschieds

Hoch signifikante Unterschiede der Echowerte bei Baseline zeigten sich bei e' (DHF:5,86cm/s zu DD: 6,88cm/s) und dem LAVI (DHF:30,03 zu DD: 23,53).



Graphik 8: Vergleich der untersuchten Leistungsparameter bei Baseline mit Signifikanzen des Unterschieds

In den spiroergometrisch ermittelten Leistungen zeigten sich in allen Werten außer im Slope hoch signifikant unterschiedliche Werte. Auch die Distanzen, die im 6MWT erreicht wurden, waren hoch signifikant unterschiedlich.

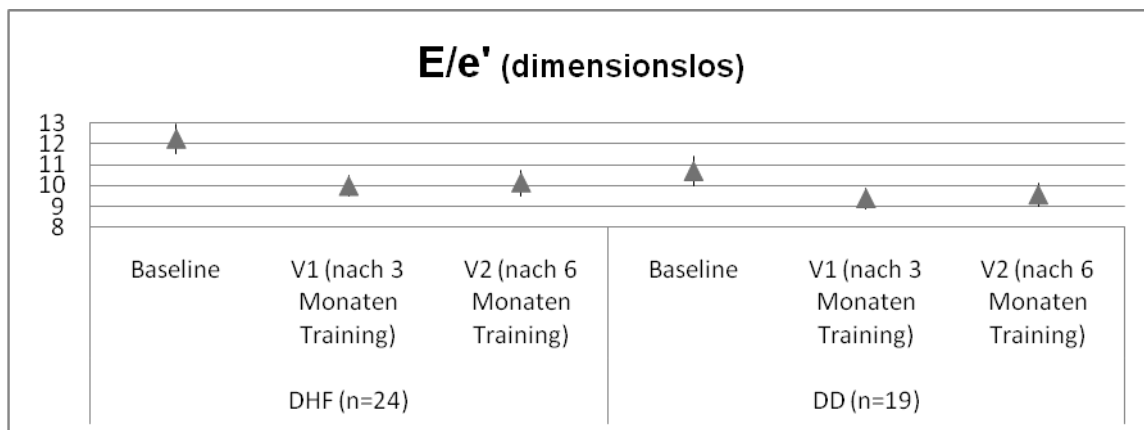
3.2. Echokardiographische Ergebnisse

Schwankungen bei der Anzahl der Probanden traten aufgrund der unterschiedlichen echokardiographischen Untersuchbarkeit auf. Es folgt die tabellarische Darstellung der gerundeten echokardiographischen Ergebnisse in Graphik 9. Die exakten Werte sowie die CI 95%-Werte werden im Anhang aufgeführt.

Ultraschallparameter	Gruppe	Untersuchung	Mittelwert \pm Standardfehler	Veränderung	Mittelwert der Veränderung	Signifikanz (p-Wert) der Veränderung
E/e' (dimensionslos)	DHF	Baseline	12,2 \pm 0,7	1.- 3.Monat	-2,3	< 0,001
		nach 3 Monaten	10,0 \pm 0,5	4.- 6.Monat	0,2	0,73
		nach 6 Monaten	10,1 \pm 0,6	1.- 6.Monat	-2,1	0,002
	DD	Baseline	10,7 \pm 0,7	1.- 3.Monat	-1,3	0,009
		nach 3 Monaten	9,4 \pm 0,5	4.- 6.Monat	0,2	0,64
		nach 6 Monaten	9,6 \pm 0,5	1.- 6.Monat	-1,1	0,029
e'-medial (cm/s)	DHF	Baseline	5,9 \pm 0,3	1.- 3.Monat	0,9	< 0,001
		nach 3 Monaten	6,8 \pm 0,3	4.- 6.Monat	0	0,89
		nach 6 Monaten	6,8 \pm 0,3	1.- 6.Monat	0,9	0,001
	DD	Baseline	6,9 \pm 0,2	1.- 3.Monat	0,3	0,11
		nach 3 Monaten	7,2 \pm 0,3	4.- 6.Monat	0,2	0,39
		nach 6 Monaten	7,4 \pm 0,3	1.- 6.Monat	0,5	0,03
S/D (dimensionslos)	DHF	Baseline	1,4 \pm 0,1	1.- 3.Monat	-0,1	0,38
		nach 3 Monaten	1,3 \pm 0,1	4.- 6.Monat	0,1	0,36
		nach 6 Monaten	1,4 \pm 0,1	1.- 6.Monat	0	0,78
	DD	Baseline	1,3 \pm 0,1	1.- 3.Monat	0,1	0,58
		nach 3 Monaten	1,5 \pm 0,2	4.- 6.Monat	-0,1	0,57
		nach 6 Monaten	1,4 \pm 0,1	1.- 6.Monat	0	0,88
LVEF (%)	DHF	Baseline	66,9 \pm 1,6	1.- 3.Monat	0,9	0,68
		nach 3 Monaten	67,8 \pm 1,2	4.- 6.Monat	0	0,98
		nach 6 Monaten	67,8 \pm 1,2	1.- 6.Monat	0,9	0,61
	DD	Baseline	67,7 \pm 1,2	1.- 3.Monat	-0,8	0,54
		nach 3 Monaten	66,8 \pm 1,5	4.- 6.Monat	2	0,15
		nach 6 Monaten	68,8 \pm 1,2	1.- 6.Monat	1,2	0,45
LAVI (ml/m ²)	DHF	Baseline	30 \pm 1,7	1.- 3.Monat	-3,7	< 0,001
		nach 3 Monaten	26,3 \pm 1,4	4.- 6.Monat	-1,2	0,27
		nach 6 Monaten	25,1 \pm 1,8	1.- 6.Monat	-4,9	< 0,001
	DD	Baseline	25,5 \pm 1,5	1.- 3.Monat	-0,4	0,69
		nach 3 Monaten	23,2 \pm 1,5	4.- 6.Monat	-0,3	0,76
		nach 6 Monaten	22,8 \pm 1,4	1.- 6.Monat	-0,7	0,65
LVVI (ml/m ²)	DHF	Baseline	41,7 \pm 3,3	1.- 3.Monat	1,3	0,65
		nach 3 Monaten	43 \pm 2,9	4.- 6.Monat	-3,3	0,16
		nach 6 Monaten	39,7 \pm 2,8	1.- 6.Monat	-1,9	0,33
	DD	Baseline	53 \pm 5,8	1.- 3.Monat	-4,3	0,25
		nach 3 Monaten	48,7 \pm 4,4	4.- 6.Monat	-0,8	0,79
		nach 6 Monaten	47,9 \pm 5,5	1.- 6.Monat	-5,1	0,21
LVMI (g/m ²)	DHF	Baseline	108,8 \pm 1,3	1.- 3.Monat	4,3	0,46
		nach 3 Monaten	113,1 \pm 6,2	4.- 6.Monat	3,2	0,6
		nach 6 Monaten	116,3 \pm 5,9	1.- 6.Monat	7,5	0,21
	DD	Baseline	118,3 \pm 5,2	1.- 3.Monat	-9,9	0,006
		nach 3 Monaten	108,4 \pm 5,1	4.- 6.Monat	8,5	0,015
		nach 6 Monaten	116,9 \pm 4,7	1.- 6.Monat	-1,4	0,76

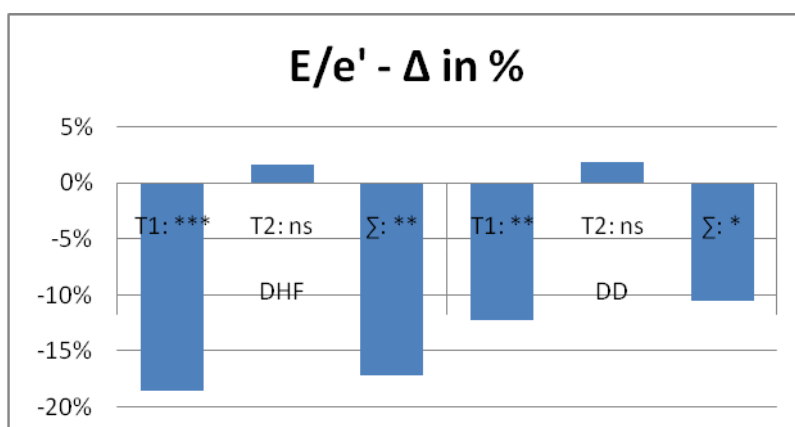
Graphik 9: Übersicht über die Ultraschallparameter

3.2.1. Ergebnisse E/e'



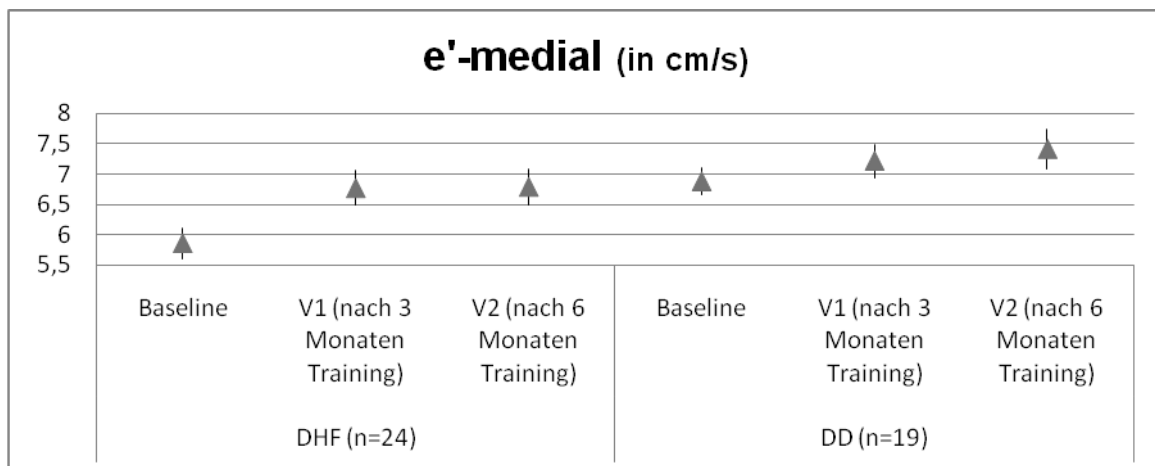
Graphik 10: E/e'-Entwicklung der absoluten Werte (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes)

Nach dem ersten Trainingsintervall (leichtes Training) zeigte sich bei der DHF-Gruppe eine hochsignifikante E/e'-Reduzierung von -2,26 (95% CI: -1,12 bis -3,40; $p < 0,001$) von 12,23 auf 9,96. Die DD-Gruppe zeigte eine signifikante E/e'-Reduzierung von -1,31 (95% CI: -0,38 bis -2,24; $p = 0,009$). Die Intensivierung des Trainings zeigte bei V2 keine weiteren signifikanten Veränderungen. Die Veränderung über den gesamten Trainingsbereich war bei beiden Gruppen signifikant (DHF $p = 0,002$ / DD $p = 0,029$). Siehe Graphik 10 und Graphik 11.



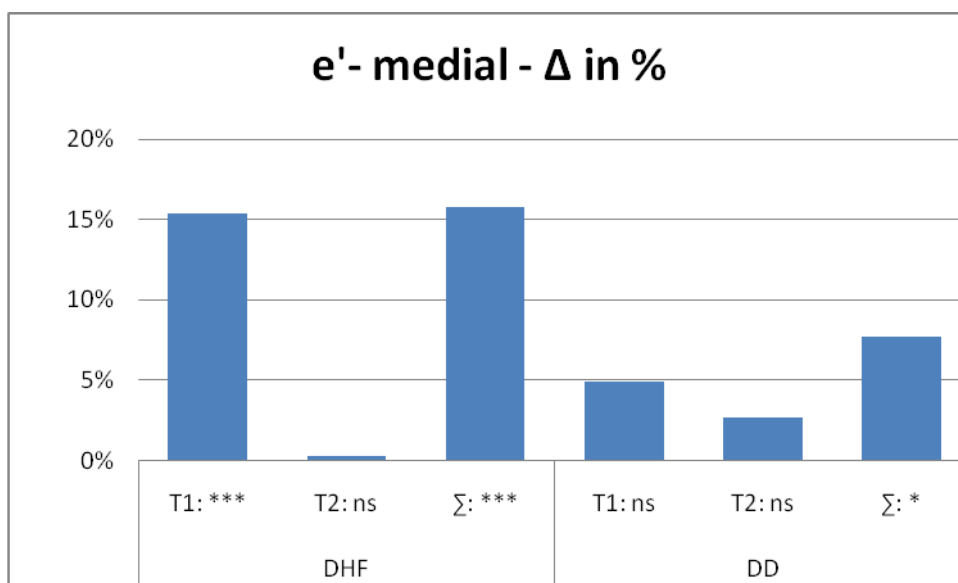
Graphik 11: E/e'-Veränderungen in % nach dem ersten Trainingsintervall (T1), dem zweiten Trainingsintervall (T2) und über den Gesamten Zeitraum (Σ); mit Signifikanzen 2-seitig berechnet als Test mit gepaarten Stichproben: ns = nicht signifikant, * = signifikant, ** = hochsignifikant und *** = sehr hochsignifikant

3.2.2. e'-medial



Graphik 12: e'-Entwicklung der absoluten Werte in cm/s (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes)

Nach dem ersten Trainingsintervall zeigte die DHF-Gruppe eine sehr hoch signifikante e'-Steigerung um 0,90 cm/s (95% CI: 0,49 bis 1,31cm/s; $p < 0.001$) von 5,86cm/s auf 6,77cm/s. Nach dem zweiten Intervall kam es zu einer Stagnation, die Steigerung über den gesamten Zeitraum war hoch signifikant ($p = 0,001$). Die DD-Gruppe zeigte nach beiden Trainingsintervallen jeweils leichte nicht signifikante Anstiege. Über den gesamten Zeitraum betrachtet zeigte die DD-Gruppe eine signifikante Steigerung um 0,53cm/s (95% CI: 0,06 bis 1,00cm/s; $p = 0,03$) von 6,88cm/s auf 7,41cm/s. Siehe Graphik 12 und Graphik 13.



Graphik 13: e'-Veränderungen in % nach dem ersten Trainingsintervall (T1), dem zweiten Trainingsintervall (T2) und über den gesamten Zeitraum (Σ); mit Signifikanzen 2-seitig berechnet als Test mit gepaarten Stichproben: ns = nicht signifikant, * = signifikant, ** = hochsignifikant und *** = sehr hochsignifikant.

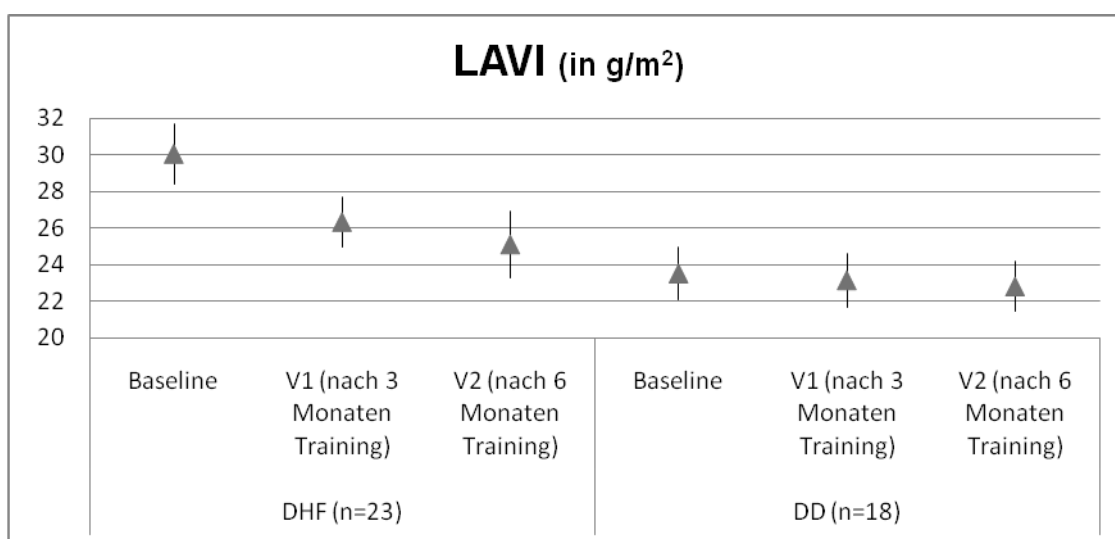
3.2.3. Ergebnisse S/D

Im pulmonalvenösen Flussprofil S/D zeigten sich keine signifikanten Veränderungen in einer der zwei Gruppen. Die DHF-Gruppe zeigte erst eine Reduzierung, dann eine Steigerung. Die DD-Gruppe zeigte erst eine Steigerung und dann eine Reduzierung. Insgesamt änderten sich die Werte nur geringfügig.

3.2.4. Ergebnisse LVEF

Die DHF-Gruppe zeigte nach dem ersten Intervall eine leichte nicht signifikante Steigerung der LVEF, nach dem zweiten Intervall eine Stagnation und damit bei Betrachtung beider Intervalle eine leichte insignifikante Steigerung. Die DD-Gruppe zeigte nach dem ersten Intervall eine leichte insignifikante Minderung, nach dem zweiten Intervall einen leichten nicht signifikanten Anstieg, der den Wert von Baseline wieder überstieg. Über den gesamten Zeitraum betrachtet zeigte sich keine signifikante Änderung.

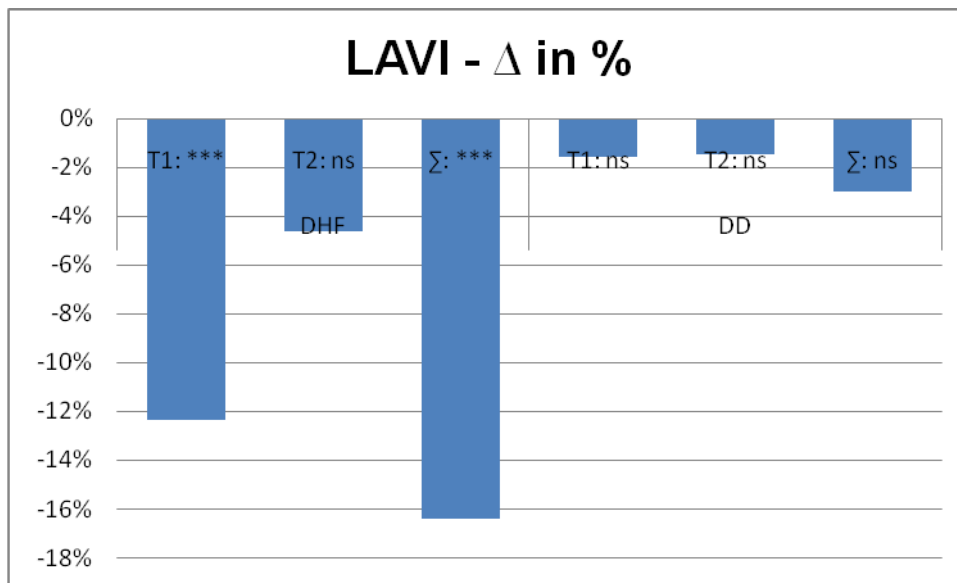
3.2.5. Ergebnisse LAVI



Graphik 14: LAVI-Entwicklung der absoluten Werte in g/m² (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes)

Die Mittelwerte der DHF-Probanden zeigten eine sehr hoch signifikante Reduzierung von $-3,70 \text{ ml/m}^2$ (95% CI: $-1,88$ bis $-5,53 \text{ g/m}^2$; $p < 0,001$) von $30,03$ auf $26,33 \text{ g/m}^2$. Nach dem zweiten Intervall zeigte sich eine leichtere, nicht-signifikante Senkung der LAVI auf $25,11 \text{ ml/m}^2$, womit sich auch über den gesamten Zeitraum eine sehr hoch signifikante Verbesserung zeigte. Bei der DD-Gruppe zeigte sich eine leichte, aller-

dings nicht signifikante Abnahme von Intervall zu Intervall sowie über den gesamten Trainingszeitraum. Siehe Graphik 14 und Graphik 15.



Graphik 15: LAVI-Veränderungen in % nach dem ersten Trainingsintervall (T1), dem zweiten Trainingsintervall (T2) und über den gesamten Zeitraum (Σ); mit Signifikanzen 2-seitig berechnet als Test mit gepaarten Stichproben: ns = nicht signifikant, * = signifikant, ** = hochsignifikant und *** = sehr hochsignifikant

3.2.6. Ergebnisse LVVI

Im LVVI zeigten die DHF-Probanden nach dem ersten Intervall einen geringen insignifikanten Anstieg, nach dem zweiten Intervall eine deutlichere insignifikante Reduzierung und insgesamt eine nicht signifikante Senkung. Die DD-Probanden zeigten von Intervall zu Intervall sowie insgesamt nicht signifikante Reduzierungen der LVVI.

3.2.7. Ergebnisse LVMI

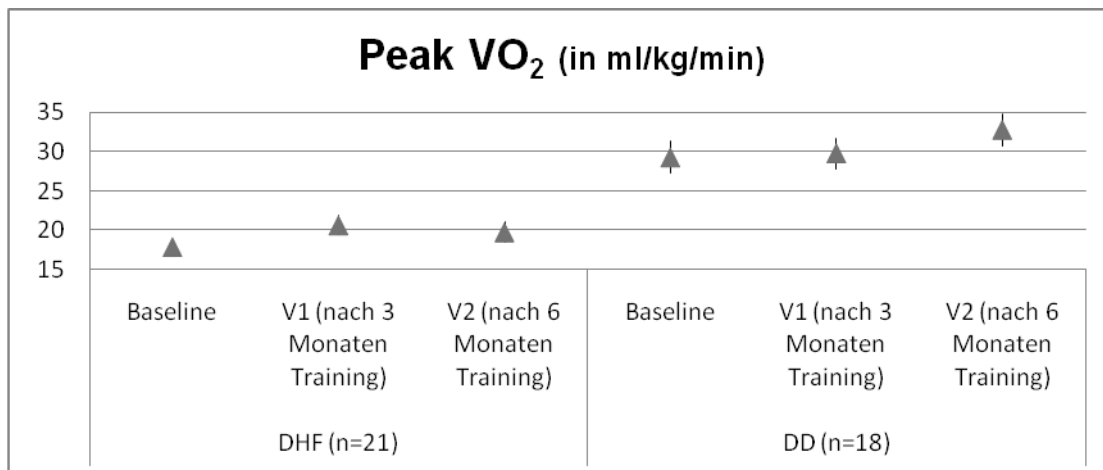
Es wurde nicht nach Geschlecht getrennt. Die DHF-Gruppe zeigte in beiden Intervallen jeweils leichte nicht signifikante Steigerungen. Die Steigerungen zusammen über den gesamten Zeitraum waren insignifikant. Die DD-Gruppe zeigte nach dem ersten Intervall eine signifikante Reduzierung der LVMI ($p = 0.006$). Nach dem zweiten Intervall zeigte sie eine signifikante Erhöhung ($p = 0.015$). Nach beiden Intervallen zeigte sich zum Baselinewert einen nahezu unveränderter Wert.

3.3. Spiroergometrische Ergebnisse

Die unterschiedlichen Patientenzahlen traten auf Grund von Verletzungen und daraus resultierender Nichtteilnahme an der Belastungsuntersuchung auf. Es folgt die tabellarische Darstellung der gerundeten spiroergometrischen Ergebnisse in Graphik 16. Die exakten Werte sowie die CI 95%-Werte werden im Anhang aufgeführt.

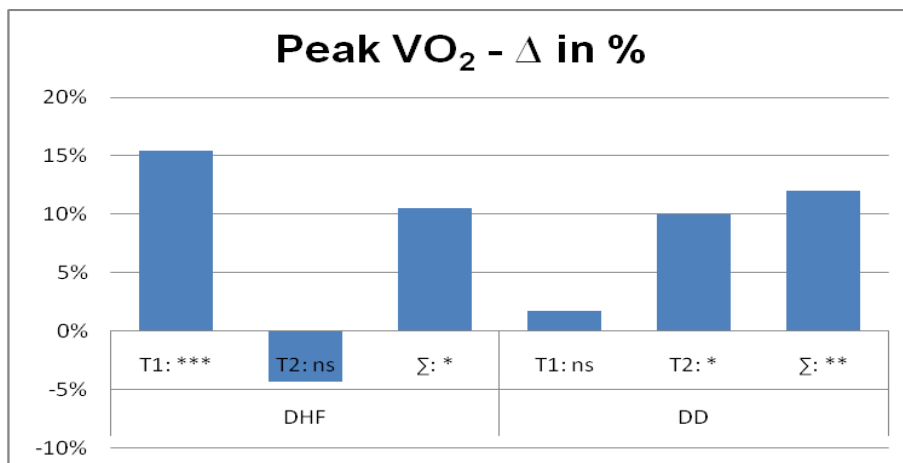
Leistungsparameter	Gruppe	Untersuchung	Mittelwert \pm Standardfehler	Veränderung	Mittelwert der Veränderung	Signifikanz (p-Wert) der Veränderung
Peak VO ₂ (ml/kg/min)	DHF	Baseline	17,8 \pm 1	1.- 3.Monat	2,8	< 0,001
		nach 3 Monaten	20,6 \pm 1,2	4.- 6.Monat	-0,9	0,36
		nach 6 Monaten	19,7 \pm 1,3	1.- 6.Monat	1,9	0,04
	DD	Baseline	29,2 \pm 2,1	1.- 3.Monat	0,5	0,33
		nach 3 Monaten	29,8 \pm 2	4.- 6.Monat	3	0,013
		nach 6 Monaten	32,8 \pm 2	1.- 6.Monat	3,5	0,002
Max Watt (Watt)	DHF	Baseline	135 \pm 7,9	1.- 3.Monat	14,3	0,003
		nach 3 Monaten	150 \pm 8,5	4.- 6.Monat	-6,7	0,25
		nach 6 Monaten	143 \pm 7,7	1.- 6.Monat	7,6	0,31
	DD	Baseline	177 \pm 10,6	1.- 3.Monat	-2,2	0,63
		nach 3 Monaten	174 \pm 10,5	4.- 6.Monat	10	0,024
		nach 6 Monaten	184 \pm 11,3	1.- 6.Monat	7,8	0,23
AT VO ₂ (ml/kg/min)	DHF	Baseline	11 \pm 0,7	1.- 3.Monat	3,3	< 0,001
		nach 3 Monaten	14,3 \pm 0,9	4.- 6.Monat	-1,5	0,17
		nach 6 Monaten	12, 8 \pm 1,2	1.- 6.Monat	1,8	0,065
	DD	Baseline	23,3 \pm 1,7	1.- 3.Monat	-0,6	0,45
		nach 3 Monaten	22,4 \pm 1,7	4.- 6.Monat	4,7	0,006
		nach 6 Monaten	27,4 \pm 1,9	1.- 6.Monat	4,1	0,004
AT Watt (Watt)	DHF	Baseline	74 \pm 5,5	1.- 3.Monat	19,2	< 0,001
		nach 3 Monaten	93 \pm 7,1	4.- 6.Monat	-13,3	0,06
		nach 6 Monaten	80 \pm 7	1.- 6.Monat	5,9	0,35
	DD	Baseline	137 \pm 11,3	1.- 3.Monat	-11,6	0,06
		nach 3 Monaten	126 \pm 9,9	4.- 6.Monat	29,9	0,001
		nach 6 Monaten	155 \pm 10,6	1.- 6.Monat	18,3	0,017
VE Max (l/min)	DHF	Baseline	58,1 \pm 3,1	1.- 3.Monat	4,7	0,025
		nach 3 Monaten	62,8 \pm 3,1	4.- 6.Monat	-4,1	0,14
		nach 6 Monaten	58,7 \pm 2,9	1.- 6.Monat	0,5	0,82
	DD	Baseline	85,1 \pm 7,6	1.- 3.Monat	11,7	0,036
		nach 3 Monaten	96,7 \pm 8,5	4.- 6.Monat	-6,8	0,24
		nach 6 Monaten	89,9 \pm 6	1.- 6.Monat	4,8	0,23
Slope (dimensionslos)	DHF	Baseline	28,5 \pm 0,6	1.- 3.Monat	-0,2	0,86
		nach 3 Monaten	28,4 \pm 0,8	4.- 6.Monat	-0,4	0,66
		nach 6 Monaten	28 \pm 0,9	1.- 6.Monat	0,5	0,63
	DD	Baseline	27,1 \pm 0,9	1.- 3.Monat	-1,2	0,25
		nach 3 Monaten	26,1 \pm 0,6	4.- 6.Monat	0,4	0,73
		nach 6 Monaten	26,4 \pm 0,9	1.- 6.Monat	-0,6	0,54
6MWD (m)	DHF	Baseline	588 \pm 0,9	1.- 3.Monat	22,9	0,06
		nach 3 Monaten	611 \pm 0,6	4.- 6.Monat	3,9	0,67
		nach 6 Monaten	615 \pm 0,9	1.- 6.Monat	26,8	0,07
	DD	Baseline	650 \pm 0,9	1.- 3.Monat	8,1	0,39
		nach 3 Monaten	658 \pm 0,6	4.- 6.Monat	18,5	0,09
		nach 6 Monaten	676 \pm 0,9	1.- 6.Monat	26,5	0,01

Graphik 16: Übersicht über die spiroergometrischen Ergebnisse incl. der 6MWD

3.3.1. Ergebnisse Peak VO₂

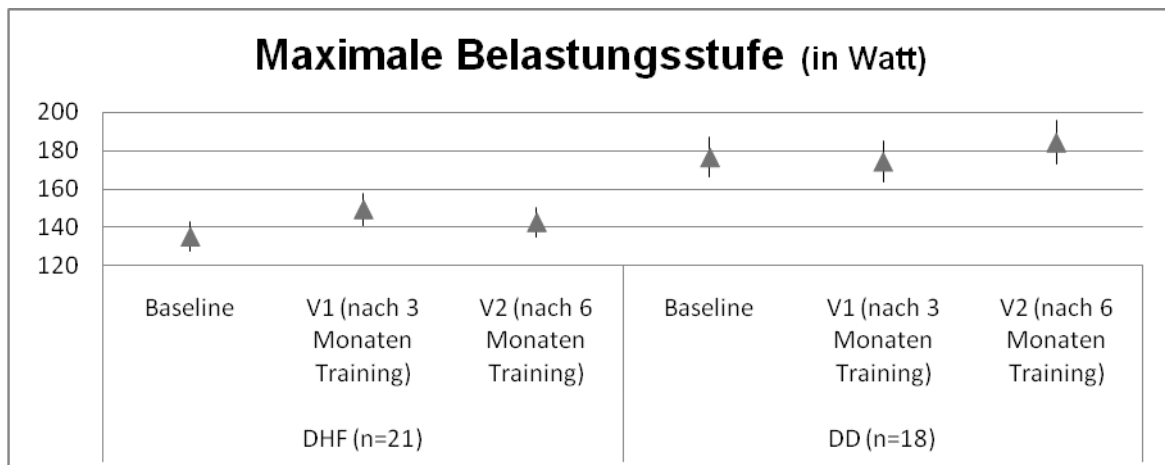
Graphik 17: Peak VO₂-Entwicklung der absoluten Werte in ml/kg/min (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes)

Die DHF-Gruppe zeigte nach dem ersten Trainingsintervall eine sehr hoch signifikante Steigerung um 2,76ml/kg/min (95% CI: 1,47 bis 4,05ml/kg/min; $p < 0,001$) von 17,8 auf 20,6 ml/kg/min. Die DD-Gruppe zeigte bei V1 eine geringe nicht signifikante Steigerung. Nach dem zweiten Intervall zeigte sich eine signifikante Steigerung: +2,99ml/kg/min (95% CI: 0,72 bis 5,26ml/min/kg; $p = 0,013$) von 29,8 auf 32,8ml/kg/min. Die Steigerung über den gesamten Zeitraum war hoch signifikant ($p = 0,002$). Siehe Graphik 17 und Graphik 18.



Graphik 18: Peak VO₂-Veränderungen in % nach dem ersten Trainingsintervall (T1), dem zweiten Trainingsintervall (T2) und über den gesamten Zeitraum (Σ); mit Signifikanzen 2-seitig berechnet als Test mit gepaarten Stichproben: ns = nicht signifikant, * = signifikant, ** = hochsignifikant und *** = sehr hochsignifikant

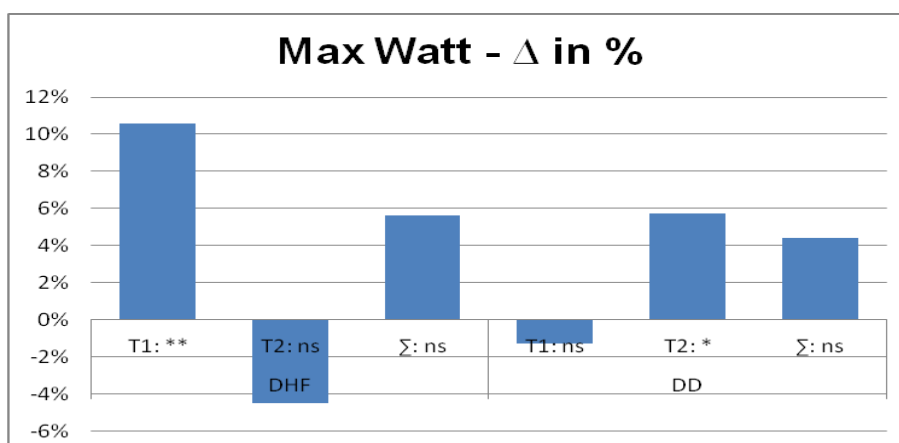
3.3.2. Maximale Belastungsstufe (Watt Max)



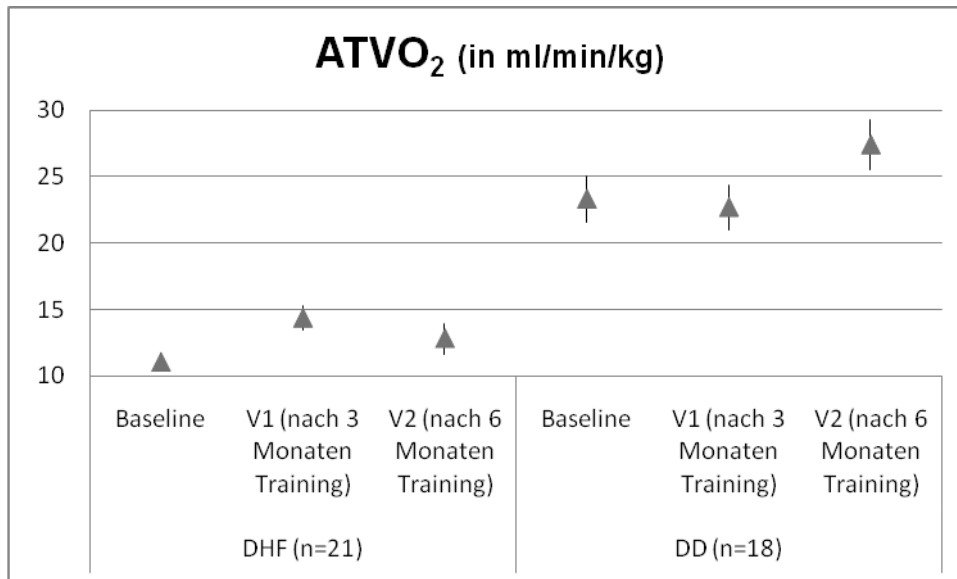
Graphik 19: Maximale Belastungsstufen-Entwicklung der absoluten Werte in Watt (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes)

Die Entwicklung der maximalen Belastungsstufe verläuft in beiden Gruppen ähnlich zur Entwicklung der Peak VO_2 .

Die DHF-Gruppe erreicht bei V1 eine signifikante Steigerung um 14,28W (95% CI: 5,58 bis 22,99W; $p = 0.003$) von 135 auf 150W, nach dem zweiten Intervall eine leichte, insignifikante Reduzierung. Im Gegensatz zur Peak VO_2 war die Steigerung über den gesamten Zeitraum nicht signifikant. Die DD-Gruppe zeigte nach dem ersten Trainingsintervall eine insignifikante Reduzierung und nach dem zweiten Intervall eine signifikante Steigerung um 10W (95% CI: 1,47 bis 18,53W; $P = 0,024$) von 174 W auf 184W. Die Steigerung über beide Trainingsintervalle zusammen war insignifikant. Siehe Graphik 19 und Graphik 20.

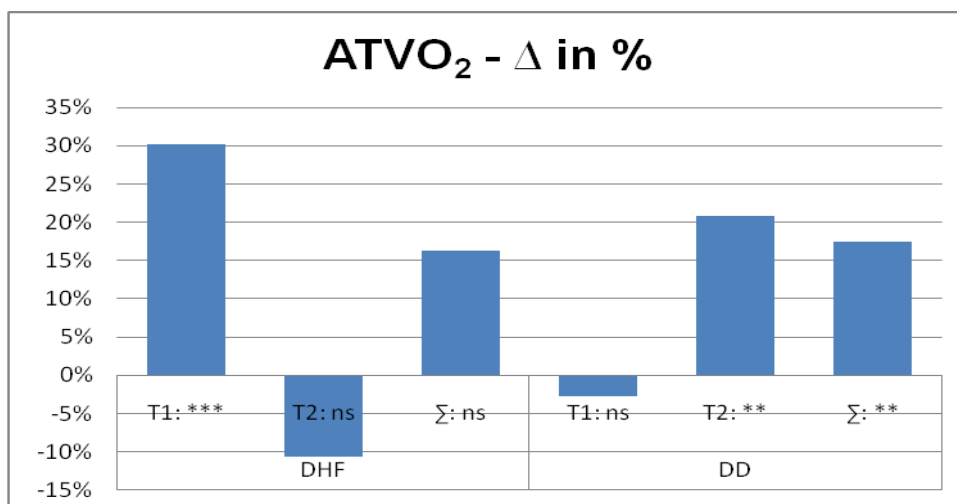


Graphik 20: Maximale Belastungsstufen-Veränderungen in % nach dem ersten Trainingsintervall (T1), dem zweiten Trainingsintervall (T2) und über den gesamten Zeitraum (Σ); mit Signifikanzen 2-seitig berechnet als Test mit gepaarten Stichproben: ns = nicht signifikant, * = signifikant, ** = hochsignifikant und *** = sehr hochsignifikant

3.3.3. AT VO₂

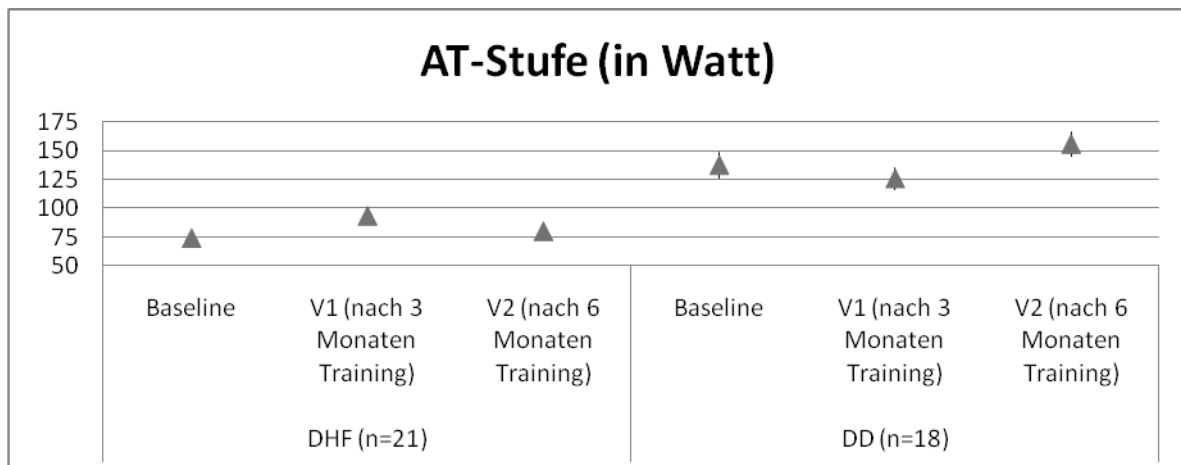
Graphik 21: ATVO₂-Entwicklung der absoluten Werte in ml/kg/min (Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes)

Die Entwicklung der ATVO₂ entspricht der Entwicklung der Peak VO₂. So zeigten die DHF-Probanden nach dem ersten Intervall eine sehr hoch signifikante Steigerung von 3,3ml/min/kg (95% CI: 2,07 bis 4,56ml/min/kg; $p < 0.001$), nach dem zweiten Intervall eine leichte insignifikante Verringerung und insgesamt eine nicht signifikante Steigerung. Die DD-Probanden zeigten bei V1 einen leichten nicht signifikanten Rückgang und nach dem zweiten Trainingsblock eine signifikante Steigerung um 4,72ml/kg/min (95% CI: 1,52 bis 7,90ml/kg/min; $p = 0.006$). Insgesamt zeigten sie über den gesamten Trainingsbereich eine signifikante ATVO₂-Steigerung ($p = 0.004$). Siehe Graphik 21 und Graphik 22.



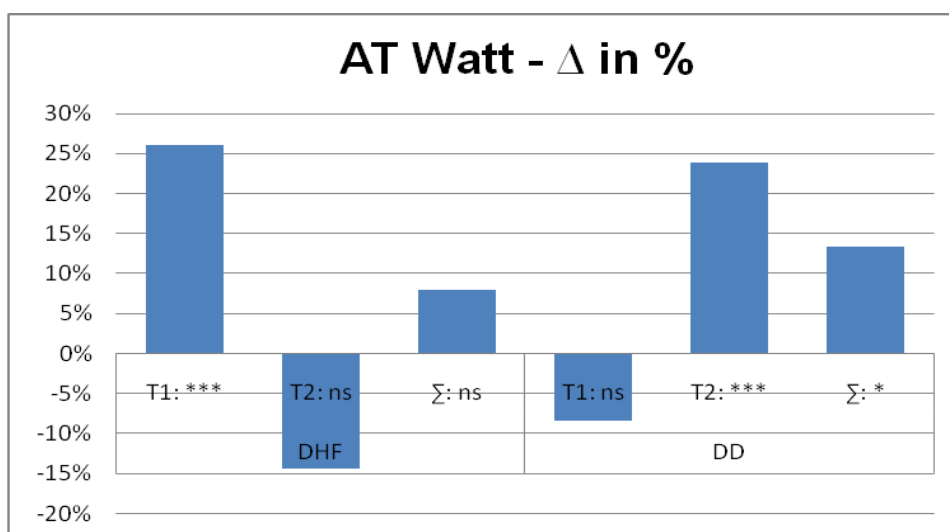
Graphik 22: ATVO₂-Veränderungen in % nach dem ersten Trainingsintervall (T1), dem zweiten Trainingsintervall (T2) und über den gesamten Zeitraum (Σ); mit Signifikanzen 2-seitig berechnet als Test mit gepaarten Stichproben: ns = nicht signifikant, * = signifikant, ** = hochsignifikant und *** = sehr hochsignifikant

3.3.4. Anaerobe Schwelle



Graphik 23: AT-Stufen-Entwicklung der absoluten Werte in Watt (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes)

Die DHF-Gruppe steigerte sich bei V1 sehr hoch signifikant um +19,23W (95% CI: 10,46 bis 28,02W; $p < 0,001$) von 73,81 auf 93,05 W. Nach dem zweiten Trainingsintervall zeigte sich ein nicht signifikanter Rückgang ($p = 0,059$) der Anaeroben Schwelle auf 79,71W. Die Steigerung der Anaeroben Schwelle über den gesamten Zeitraum betrachtet war gering und insignifikant. Die AT-Schwelle der DD-Gruppe sank nach dem ersten Trainingsintervall ($p = 0,059$). Nach dem zweiten Intervall erhöhte sich die Schwelle hoch signifikante um 29,89W (95% CI: 15,09 bis 44,69W; $p = 0,001$) von 125,56 auf 155,44W. Die Steigerung über den gesamten Zeitraum betrachtet war ebenfalls signifikant ($p = 0,017$). Siehe Graphik 23 und Graphik 24.



Graphik 24: AT-Stufen-Veränderungen in % nach dem ersten Trainingsintervall (T1), dem zweiten Trainingsintervall (T2) und über den gesamten Zeitraum (Σ); mit Signifikanzen 2-seitig berechnet als Test mit gepaarten Stichproben: ns = nicht signifikant, * = signifikant, ** = hochsignifikant und *** = sehr hochsignifikant

3.3.5. VE Max

Die DHF-Gruppe zeigte nach dem ersten Intervall einen signifikanten Anstieg der VE Max um 4,67l/min (95% CI: 0,64 bis 8,69l/min; $p = 0.025$) von 58,14 auf 62,81l/min; nach dem zweiten Intervall einen insignifikanten Rückgang und über sechs Monate einen nahezu unveränderten Wert. Der Wert der DD-Gruppe stieg ebenfalls nach dem ersten Intervall signifikant um 11,67l/min (95% CI: 0,83 bis 22,51p = 0.036) von 85,06 auf 96,72l/min, nach dem zweiten Intervall einen insignifikanten Rückgang und damit insgesamt eine leichte, nicht signifikante Steigerung.

3.3.6. VE/VO₂-Slope

Die DHF-Gruppe zeigte bei V1 und V2 sowie insgesamt geringe, nicht signifikante Reduzierungen. Die DD-Gruppe zeigte bei V1 eine nicht signifikante Reduzierung und bei V2 eine geringere nicht signifikante Steigerung. Über die sechs Monate betrachtet zeigte sich eine nicht signifikante Reduzierung.

3.3.7. Sechs-Minuten-Gehstrecke

Die DHF-Gruppe zeigte bei V1 eine deutliche, allerdings nicht signifikante Steigerung. Bei V2 zeigte sich zu V1 ein nahezu unverändertes Ergebnis. Über den gesamten Zeitraum betrachtet zeigte sich damit eine deutliche allerdings nicht signifikante ($p = 0,63$) Steigerung um 26m von 589m auf 615m. Die DD-Gruppe zeigte bei V1 einen leichten insignifikanten Anstieg. Bei V2 zeigte sich zu V1 auch ein leichter nicht signifikanter Anstieg. Von Baseline zu V2 betrachtet zeigte sich insgesamt ein hoch signifikanter Anstieg ($p = 0,01$) um 27m von 650m auf 677m.

4. Diskussion

4.1. Probandencharakteristika

Die beiden Gruppen waren hinsichtlich ihrer anthropometrischen und biometrischen Daten vergleichbar und die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Die Probanden waren durchschnittlich 62 ± 8 Jahre alt (DHF: 62,7 Jahre; DD: 61,8 Jahre), dies ist jünger als die DD-Probanden bei Smart et al. (65 ± 5 Jahre) und der ET-Gruppe von Kitzman et al. 2010 (70 ± 6 Jahre). Nach Redfield et al. 2003 ist die Prävalenz von HF in der Altersklasse von 55-64 Jahre: 1,3%, 65-74 Jahre: 1,5% und bei >75-Jährigen 8,4%. Da DD mit dem Alter zunimmt ist, die Studienpopulation damit nicht repräsentativ für die meisten Betroffenen.

Insgesamt waren 37% der Studienteilnehmer weiblich (DHF: 38%, DD: 37%), bei Smart et al. waren es 50% und bei Kitzman et al. waren es 83%. DD kommt bei Männern und Frauen etwa gleich häufig vor (Redfield et al. 2003). Dies bedeutet, dass bei Ex-DHF-P Frauen unterrepräsentiert waren. Nach Regitz-Zagrosek et al. könnte dies die Ergebnisse verzerren, da bei Männern und Frauen Alter, Übergewicht, Bluthochdruck und Diabetes mellitus zu unterschiedlichen Formen der myokardialen Hypertrophie führen. Zudem können Geschlechtsunterschiede der diastolischen Ventrikeldehnbarkeit, Unterschiede im Zusammenspiel zwischen Herz und Gefäßbett (ventricul-vascular coupling), unterschiedliche Skelettmuskeladaptation an eine reduzierte Herzleistung und geschlechterspezifische Wahrnehmung von Symptomen zu unterschiedlicher Häufigkeit der HFNEF beitragen. Hervorgerufen werden diese Geschlechtsunterschiede durch unterschiedliche molekulare Mechanismen von Calciumstoffwechsel, Endothelfunktion und natriuretischen Peptiden. Außerdem reduzieren sich postmenopausal die Östrogene, die das Renin-Angiotensin-System hemmen und den Kollagenstoffwechsel regulieren (Regitz-Zagrosek et al. 2007).

Die beiden Gruppen hatten einen Durchschnitts-BMI von 31 ± 5 kg/m² (DHF 31 ± 6 kg/m², DD 31 ± 5 kg/m²), bei Kitzman et al. 30 ± 6 kg/m². Dies repräsentiert gut den Großteil der HFNEF-Patienten wie Haass, Kitzman et al. 2011 veröffentlichten. Im Rahmen der I-PRESERVE-Studie werteten sie den BMI von 4109 HFPEF-Patienten (im Mittel 72 Jahre alt) aus. Davon hatten 71% einen BMI ≥ 26.5 kg/m², 21% von 23.5 bis 26.4 kg/m² und 8% hatten einen BMI < 23.5 kg/m². Die niedrigste Mortalität und kardiovaskuläre Hospitalisierungsrate hatten Patienten mit einem BMI zwischen 26.5

und 30.9 kg/m^2 ; sie bildeten die Referenzgruppe. Nach Einbeziehung von 21 Risikofaktoren zeigte sich für Patienten mit einem BMI $<23,5$ ein Hazard Ratio 1.27 (95%CI, 1.04 bis 1.56; $P=0.019$) und bei $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ein Hazard Ratio 1.27 (95%CI, 1.06 bis 1.52; $P=0.011$) gegenüber der Kontrollgruppe für Mortalität und Hospitalisierungsrate (Haass et al.).

Hinsichtlich der Symptomatik wies die DHF-Gruppe signifikant häufiger eine Ruhedyspnoe auf als die DD-Gruppe. Dieser Unterschied liegt an dem höheren NYHA-Status, der als Leitparameter für die Gruppeneinteilung diente. Bei der HF-Medikation beider Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede, allerdings nahmen deutlich mehr DHF-Probanden β -Blocker als in der DD-Gruppe (45,8% vs. 21,1%). Dieser Unterschied liegt ebenfalls am höheren NYHA-Status der DHF-Gruppe, da β -Blocker leitliniengerecht erst später in der Therapie eingesetzt werden, wenn die Gabe eines ACE-Hemmers alleine nicht ausreicht. Außerdem versucht man bei sportlich Aktiven den β -Blocker wegen seiner leistungslimitierenden Eigenschaften möglichst lange zu vermeiden, weswegen er bei der DD-Gruppe seltener verwendet worden sein könnte.

Im Risikofaktorenprofil unterschieden sich die Gruppen deutlich in der Raucheranamnese. In der DHF-Gruppe befanden sich signifikant (Exakte Signifikanz 2-seitig: $P = 0,034$) mehr Raucher bzw. Ex-Raucher als in der DD-Gruppe (70,8% vs. 36,8%). Dieser Unterschied lässt sich vielleicht mit dem höheren Anteil an Freizeitsportlern in der DD-Gruppe erklären, da der Anteil an Rauchern unter Sportlern geringer ist als in der Gesamtbevölkerung (Serraino et al. 1988). An sich stellt Rauchen einen Risikofaktor für DD da. Es konnten nicht nur Auswirkungen auf die diastolische Funktion durch chronischen Nikotinabusus nachgewiesen werden, auch direkt nach dem Rauchen ließen sich selbst bei Nichtrauchern akute Veränderungen nachweisen. Zumindest bei Frauen stellt Rauchen einen unabhängigen Risikofaktor dar, der das Vorhandensein einer DD um den Odds Ratio 3.42 (95% CI 1.35 bis 8.64) erhöht, wie Bennet et al. 2004 an 538 Frauen herausfanden (Alam et al. 2002; Bennet et al.; Eroglu et al. 2009)

4.2. Sicherheit und Akzeptanz

Wichtige Merkmale jeder Therapie sind ihre Sicherheit und Akzeptanz, die im Folgenden für ET bei DD und DHF analysiert werden sollen: In der DHF-Gruppe gab es keine ernsthaften Zwischenfälle während oder kurz nach dem Training. In der DD-Gruppe kam es bei einem Patienten während der V1-Spiroergometrie zu einem intermittierenden Vorhofflattern mit regelmäßiger Überleitung. Der Patient wurde ins Krankenhaus eingeliefert, dies führte zu einem Drop-out. Trotz dieses Zwischenfalls kann man sagen, dass es sich beim Training um eine sichere Interventionsmöglichkeit handelt. Denn es ist nicht auszuschließen, dass der sportlich sehr aktive Patient, auch ohne die Untersuchung irgendwann während seines Trainings einen solchen Zwischenfall erlitten hätte. Es zeigt jedoch, dass es natürlich im Rahmen von ET zu ernsthaften Zwischenfällen kommen kann und verdeutlicht die Notwendigkeit eines gründlichen Screenings und eventuell auch von kontinuierlicher Betreuung. Aufgrund der geringen Gruppengrößen lässt sich allerdings keine Signifikanz ableiten und sollte im Rahmen von größeren Studien im Vergleich mit einer Kontrollgruppe überprüft werden. Diese Daten bestätigen die Erfahrungen aus der SHF-Trainingsstudie HF-ACTION (O'Conner et al. 2009), dass es sich bei der Trainingsintervention um eine sichere Therapiemethode bei Patienten mit stabil eingestellter Herzinsuffizienz handelt. In der Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Komplikationen mit einer nicht trainierenden Kontrollgruppe. Zudem kam es in einer kleineren Studie zu mehr Zwischenfällen bei SHF-Patienten als bei DHF-Patienten, wie Smart et al. 2007 herausfanden. Für die 16 Wochen dauernde Trainingsstudie wurden 24 SHF-Patienten mit 18 DHF-Patienten verglichen. Hier kam es in der SHF-Gruppe zu neun Zwischenfällen, aber nur zu einem in der DHF-Gruppe. Auch in der Studie von Kitzman et al. 2010, in der eine Interventionsgruppe mit einer Kontrollgruppe verglichen wurde, kam es zu keinen interventionsbedingten ernsthaften Zwischenfällen (Kitzman et al.).

Bei der DHF-Gruppe gab es einen Drop-out, der Patient entzog seine Zustimmung. Bei der DD-Gruppe gab es drei Teilnehmer, die das Trainingsprogramm auf eigenen Wunsch vorzeitig abbrechen: Einer, weil die Trainingsintensität initial zu gering war, einer aufgrund Zeitmangels und der dritte wegen fehlender Motivation. Dies entspricht insgesamt einer Abbruchrate von 9%, was deutlich niedriger ist als die hohe Abbruchrate in der Studie von Smart et al. , in der 31% (acht von 26 DHF Patienten)

das 16-wöchige Trainingsprogramm nicht beendeten (Smart et al. 2007). Allerdings lag die Rate auch deutlich über der Abbruchrate von Belardinelli et al. 1999, in deren SHF-Studie nur 4% (zwei von 50) das Trainingsprogramm nicht beendeten sowie über der von Kitzman et al. 2010, in deren DHF-Interventionsgruppe motivationsbedingt keiner, allerdings 8% nicht-DHF-krankheitsbedingt (2 von 24) Follow-up nicht beendeten (Belardinelli et al. 1999; Kitzman et al.).

An der Trainingsadhärenz sieht man, dass das Trainingsprogramm ansonsten sehr gut angenommen wurde. Von den geplanten Einheiten wurden insgesamt 84,30% (95% CI: 79,65 bis 88,96%; $p < 0,001$) wahrgenommen. Dies bestätigt die Ergebnisse von Smart et al., die Trainingsadhärenzen von 88% bei DHF-Patienten und 85% bei SHF-Patienten erzielten und Kitzman et al. 2010, die in der ET-Gruppe ebenfalls eine Anwesenheitsrate von 88% erreichten (Kitzman et al.; Smart et al. 2007).

4.3. Leistungsparameter

Primärer Endpunkt dieser Studie war die Peak VO_2 , die im Folgenden mit den anderen Parametern der Leistungsfähigkeit diskutiert wird und auch einen Parameter für die Effektivität der Therapie darstellt, insbesondere weil sie mit der Lebensqualität assoziiert ist. Um die Lesbarkeit zu vereinfachen, werden Standardabweichung und Konfidenzintervall nicht immer genannt, sie werden aber für alle Parameter im Anhang aufgeführt.

In Graphik 23: „Peak VO_2 “ wird die große Differenz der Leistungsfähigkeit ersichtlich, die sehr hochsignifikant war. So lag die maximale Sauerstoffaufnahme-fähigkeit der DHF-Gruppe anfangs bei 17,8 ml/kg/min, was einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit entspricht und die der DD-Gruppe bei 29,2 ml/kg/min. Dieser Unterschied der Gruppen resultierte aus den Rekrutierungskriterien und den unterschiedlichen Rekrutierungspools. So bestand die DHF-Gruppe rein aus HF-Patienten (NYHA II & III), während die DD-Gruppe aus asymptomatischen Probanden (NYHA I) bestand, von denen viele bereits Sport betrieben. Dies zeigt sich auch im Vergleich mit Smart et al. und Kitzman et al., deren Probanden bei Baseline einen Peak VO_2 von $12,5 \pm 4,1$ ml/kg/min und $13,8 \pm 2,5$ ml/kg/min hatten. Somit liegt zwischen Ex-DHF im Vergleich mit Smart und Kitzman die klinisch bedeutsamen Grenze von 15,0 ml/kg/min, die als

Minimum zum Aufrechterhalten der Alltagstätigkeiten älterer Personen gilt (Paterson et al. 1999).

Bei der Entwicklung der Leistung zeigten sich in beiden Gruppen signifikante Steigerungen. In der DHF-Gruppe stieg nach dem ersten Intervall (3 Monaten) die Peak VO_2 durchschnittlich um 2,8 ml/min/kg (95% CI: 1,5 bis 4,0; $p < 0,001$) von 17,8 auf 20,6 ml/kg/min, was einer Steigerung um +15,5% entspricht. Die für die Ausdauerleistung aussagekräftigere AT VO_2 stieg sogar um 3,3 ml/min/kg (95% CI: 2,1 bis 4,7; $p < 0,001$) von 11,0 auf 13,0 ml/kg/min, was einer Steigerung um +30% entspricht. Nach dem zweiten Intervall kam es zu nicht signifikanten Reduzierungen der Peak VO_2 um -4% und der AT VO_2 um -10%.

Die DD-Gruppe zeigte hingegen eine genau gegensätzliche Entwicklung: Nach dem ersten Intervall verschlechterten sich die Leistungsparameter nicht signifikant gegenüber Baseline und steigerten sich signifikant nach dem zweiten Intervall. So stieg die Peak VO_2 der DD-Gruppe nach dem zweiten Trainingsintervall im Mittel um 3,0 ml/min/kg (95% CI: 0,7 bis 5,3; $p = 0,013$) von 29,8 auf 32,8 ml/kg/min, was einer Steigerung um +10% entspricht. Der AT VO_2 stieg noch stärker um 4,7 ml/min/kg (95% CI: 1,5 bis 7,9; $p = 0,006$) von 22,7 auf 27,4 ml/kg/min, was einer Steigerung um 21% entspricht. Damit lagen die Werte der DD-Gruppe im unteren Normbereich.

Die absoluten und relativen Steigerungen der Peak VO_2 lagen damit in beiden Gruppen zum jeweiligen Zeitpunkt der maximalen Steigerung über den als klinisch als relevant angesehenen Werten von $>1\text{ml/kg/min}$ und $\geq 10\%$ (Kitzman et al.).

Diese Ergebnisse passen gut zu den bisher gewonnenen Daten nach Trainingsinterventionen. Die bisher größte Studie, die sich mit dem Effekt von Ausdauertraining bei Herzinsuffizienz beschäftigte, ist HF-ACTION von O'Connor et al. (O'Connor et al. 2009). Im Gegensatz zu den vorhergegangenen Studien fand hier eine 1:1 Randomisierung statt und es wurde mit einer großen Studienpopulation gearbeitet. In der Studie wurden 2331 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz randomisiert, von denen 736 am Trainingsprogramm teilnahmen und es beendeten. Das Trainingsprogramm bestand aus 36 Einheiten mit einem aeroben Ausdauertraining und wurde durchschnittlich in 4 Monaten absolviert (1,8 Einheiten pro Woche). Hinsichtlich der primären Studienziele Mortalität und Hospitalisierungsrate zeigte sich erst unter Einbeziehung der prognostischen Faktoren Belastungszeit, LVEF, Beck Depression Inventory II Score und Rhythmusstörungen ein signifikanter Benefit gegenüber der

Kontroll-Gruppe. Die Peak VO_2 stieg um 0,6 ml/kg/min, was sehr hochsignifikant höher als bei der Kontrollgruppe war und einer 4% Steigerung entsprach. Dieses Ergebnis liegt weit unter den 15 bzw. 10%, die in dieser Studie erreicht wurden. Einen größeren Benefit für Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz durch ein Trainingsprogramm kann man dennoch nicht ableiten, da in anderen Studien mit Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz wie von Belardinelli et al. 1999 und Coats et al. 1992 ebenfalls Steigerungen von 18% und 10% erreicht wurden (Belardinelli et al. 1999; McKelvie 2008). Das niedrige Ergebnis in HF-ACTION wurde auf die hohe β -Blocker-Medikationsrate (95%) und die schlechte Trainingsadhärenz zurückgeführt, da die Probanden in allen Phasen der Intervention unter den geplanten Zielsetzungen blieben. In den ersten drei Monaten lag der Median bei HF-ACTION bei 74min/Woche bei einem Ziel von 90min/Woche. In den folgenden Monaten lag die Zielsetzung bei 120min/Woche, wobei im Median maximal 95min/Woche erreicht wurden (O'Connor et al. 2009).

Von den bisher veröffentlichten Trainingsstudien, die sich explizit mit diastolischer Herzinsuffizienz befassten, sind die von Smart et al. 2007 und von Kitzman et al. 2010 erschienenen am besten mit dieser Arbeit vergleichbar. (Gary et al. 2004; Kitzman et al.; Smart et al. 2007; Yu et al. 2004). In der Arbeit von Smart et al. wurde ein progressives, kombiniertes, betreutes Kraftausdauertraining absolviert und ausführliche echokardiographische und spiroergometrische Daten erhoben. Nach 48 Einheiten, drei pro Woche, zeigten sich bei den 18 Probanden signifikante Verbesserungen in der Spiroergometrie. Die Peak VO_2 stieg um 30% von 12,5 auf 16,2 ml/kg/min; die AT VO_2 stieg um 31% von 7,7 auf 9,5 ml/kg/min; die maximale Wattbelastung stieg um 19% von 81 auf 91 Watt. Diese prozentualen Verbesserungen liegen alle höher als die in dieser Studie gemessenen Veränderungen, allerdings fanden sie auch auf einem deutlich niedrigeren Niveau statt. In der Arbeit von Kitzman et al. wurden 53 Patienten mit NYHA II und III und einem mittleren Alter von 70 ± 6 Jahren (46 Frauen) und isolierter HFPEF in eine Trainingsgruppe und eine Kontrollgruppe randomisiert. Von den Randomisierten beendeten 46 die Studie, davon gehörten 24 der ET-Gruppe und 22 der Kontrollgruppe an. Trainiert wurde 16 Wochen (3 Einheiten/Woche). Die Peak VO_2 stieg im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Interventionsgruppe hoch signifikant ($p=0,0002$) um $2,3 \pm 2,2$ ml/kg/min von $13,8 \pm 2,5$ ml/kg/min auf $16,1 \pm 2,6$ ml/kg/min (Kontrollgruppe: $-0,3 \pm 2,1$ ml/kg/min von $12,8 \pm 2,6$ ml/kg/min auf $12,5 \pm 3,4$ ml/min/kg). Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten

sich zudem signifikante Steigerungen der maximalen Leistungsstufe ($51 \pm 18W$ auf $61 \pm 18W$, $p=0,0007$), Belastungszeit und der $ATVO_2$ (Kitzman et al.). Das Ergebnis von Kitzman et al. ist interessant, da Brubaker et al. bei einer HFREF-Trainingsgruppe im gleichen Alter (70.4 ± 5.3 Jahre) keine signifikanten Verbesserungen der Peak VO_2 , $ATVO_2$, 6MWD, QOL, LV Volumen, EF und diastolischen Füllung zeigten (Brubaker et al. 2009).

Aufgrund der asynchronen Leistungssteigerungen der beiden Gruppen in Ex-DHF-P stellt sich die Frage wieso die DD-Gruppe erst verzögert ihre Leistungsfähigkeit steigerte? Im ersten Intervall wurde anfangs zweimal die Woche mit geringer Intensität trainiert. Für die DHF-Gruppe erwies sich dieses langsame Heranführen als erfolgreich, für die DD-Gruppe erwies es sich als suboptimal und teilweise sogar kontraproduktiv. Die Trainingsintensität war für die DD-Gruppe anfangs zu gering, zudem vernachlässigten die Studienteilnehmer ihr gewohntes Training aufgrund des zeitintensiven Studientrainings. Einer der Teilnehmer schied deswegen sogar aus. So zeigten sich bei der DD-Gruppe nach dem ersten Intervall in vielen Parametern (nicht signifikante) Leistungsabfälle, vor allem der aerobe Bereich nahm ab.

Weiterhin stellt sich die Frage: Wieso steigerte die DHF-Gruppe ihre Leistung nach dem zweiten Intervall nicht weiter? Wie bereits in der Graphiken 6a: „Trainingsadhärenz Baseline bis V1“ gezeigt, war die Trainingsadhärenz im ersten Trainingsintervall nahezu identisch. Der Anteil der Probanden, die mehr als 70% der Trainingseinheiten (≥ 23) wahrnahmen, lag bei beiden Gruppen bei 95%. In der Graphik 6b: „Trainingsadhärenz V1 bis V2“ ist zu erkennen, dass es im zweiten Trainingsintervall mehr DHF-Probanden unterhalb der 70%-Grenze blieben als im ersten Intervall. Denn im ersten Intervall wurde das Training betreut und die Teilnehmer wurden kontinuierlich zum Training motiviert, was beides im zweiten Intervall nicht mehr der Fall war. Allerdings wurden bei der DD-Gruppe aus organisatorischen Gründen weiterhin feste Trainingstermine vereinbart und es war weiterhin beim Training stets ein Betreuer anwesend. Möglicherweise ist dies ein Grund, weswegen die Trainingsadhärenz der DD-Gruppe auf dem hohen Niveau blieb und 95% der Probanden mehr als 70% der Einheiten absolvierten; in der DHF-Gruppe waren es noch 83% der Probanden, die mehr als 70% der Einheiten absolvierten. Weiterhin kann man nicht ausschließen, dass nicht nur die Trainingsadhärenz der DHF-Gruppe im Vergleich zum

ersten Intervall und zur DD-Gruppe nachließ, sondern auch die Intensität mit der trainiert wurde, da es keine Betreuung und damit Motivation und Kontrolle mehr gab. Dies könnte zumindest teilweise zu dem beobachteten Leistungsrückgang bzw. der Leistungsstagnation der DHF-Gruppe im zweiten Intervall geführt haben. Zu dem gleichen Rückschluss kamen auch Mc Kelvie et al. 2002 in ihrer EXERT-Studie, in der sich nach drei Monaten betreuten Trainings signifikante Verbesserungen der Peak VO_2 zeigten, aber nach dem folgenden neun monatigen selbstständigen Trainings nur eine Stagnation.

Allerdings kann man selbstständig Trainierenden nicht einfach einen Motivationsmangel unterstellen, denn Karapolat et al. 2009 zeigten sowohl bei ihren „Home based“ trainierenden HF-Probanden als auch bei ihren „hospital based“ trainierenden HF-Probanden signifikante Verbesserungen der Leistungsfähigkeit ohne signifikanten Unterschied zwischen der Leistungssteigerung der beiden Gruppen (Karapolat et al. 2009). Ebenfalls gegen die Theorie des Motivationsmangels sprechen Belardinelli et al. 1999, die in ihrer Studie nach nur acht Wochen Training (3x/Woche bei 60% der Peak VO_2) mit 48 SHF-Probanden einen 18% Peak VO_2 Anstieg von 15,7 auf 18,6ml/kg/min zeigten. Anschließend wurde ein Jahr 2x/Woche weiterhin betreut trainiert, wobei sich dann nur noch ein marginaler Anstieg auf 19,9ml/kg/min zeigte (Belardinelli et al. 1999). Einen schnellen Erfolg zeigten auch Coats et al 1992 mit einem 18% Peak VO_2 -Anstieg ihrer SHF-Patienten nach acht Wochen Training (Coats et al. 1992). Es scheint demnach so zu sein, dass es eine Limitierung des Trainingseffekts gibt. Dies wird indirekt auch in HF-ACTION bestätigt. Hier wurde nach 36 betreuten Einheiten (durchschnittlich 3,9 Monaten) ebenfalls auf eigenständiges Training umgestellt, was allerdings nicht direkt zu einem Teilnehmerückgang führte. So steigerten die Teilnehmer ihre wöchentliche Trainingszeit im 4.-6. Monat nach Trainingsbeginn von 76min/Woche auf 95min/Woche und trainierten auch im 10.-15. Monat noch 74 min/Woche (womit sie allerdings, wie schon erwähnt, weit unter der Zielsetzungen von 120min blieben). Auch hier zeigte sich der beschriebene Effekt, dass sich bereits nach drei Monaten beinahe die gesamte Steigerung der Peak VO_2 gezeigte hatte (O'Connor et al. 2009). Diese Daten deuten darauf hin, dass es einen zwar schnell erreichbaren Trainingseffekt bei HF-Patienten gibt, dieser allerdings limitiert ist und später allenfalls gehalten werden kann.

In Graphik 32 wird ersichtlich, dass die VE Max Entwicklung im Gegensatz zu den anderen Parametern parallel abgelaufen ist und sich bei beiden Gruppen gleichzeitig in V1 eine Verbesserung und in V2 eine Verschlechterung zeigte. Dies wirkt zuerst paradox. Betrachtet man die Entwicklung von VE Max, Peak VO₂ und Max Wattzahl im Kontext, bietet sich folgende Erklärung an:

Bei der DHF-Gruppe stiegen im ersten Intervall alle drei Parameter an. Eine durch das Training bedingte Steigerung der Leistungsfähigkeit mit erhöhter Peak VO₂ führt dazu, dass die Probanden beim Stufentest länger durchhielten (gezeigt durch eine gestiegene Max Wattzahl), weswegen sie mehr ventilierten. Die Probanden deckten ihren Sauerstoffmehrabbedarf durch eine quantitative Steigerung der Ventilation. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von Kitzman et al 2010, in deren Studie Peak VO₂, Max Wattzahl und VE Max parallel signifikant stiegen (Kitzman et al.). Nach dem zweiten Intervall fielen alle drei Parameter. Die gesunkene Leistungsfähigkeit (Peak VO₂) führte zu einer schnelleren Ermüdung beim Stufentest (Max Watt), wodurch auch weniger ventiliert werden musste.

Bei der DD-Gruppe kam es nach dem ersten Intervall zu geringen (~1%) nicht signifikanten Änderungen der Peak VO₂ und Max Wattzahl, die Max VE stieg jedoch signifikant (+13,72%) an. Vor diesem Hintergrund darf man diese Entwicklung der Max VE nicht als Verbesserung sehen, denn um die gleiche Leistung und Sauerstoffaufnahme zu erbringen, mussten die Probanden mehr ventilieren. Dies kann bedingt sein durch eine verminderte Sauerstofftransportfähigkeit des Blutes, Sauerstoffaufnahme-fähigkeit der Muskeln oder einen verschlechterten Gasaustausch in der Lunge. Ursache dafür könnte die zu geringe Trainingsintensität im ersten Trainingsintervall und vielfach aufgetretene Erkältungen der Probanden zum Zeitpunkt von V1 sein, was jedoch objektiv durch Dokumentation nicht belegt werden kann.

Nach dem zweiten Intervall stiegen bei der DD-Gruppe Peak VO₂ und Max Wattzahl signifikant an. VE Max sank hingegen unsignifikant (-7,06%) ab, allerdings nicht unter das Niveau von Baseline. Im Vergleich mit V1 zeigten die Probanden damit bei gesteigener Leistung und Sauerstoffaufnahme-fähigkeit eine gesunkene Ventilation, erklärbar durch eine qualitative Steigerung der Atmung. Dass diese Steigerung das primäre Absinken im ersten Intervall scheinbar nicht vollständig kompensiert, liegt an der gleichzeitig gestiegenen Leistung (Max Watt).

Insgesamt zeigte sich bei der Entwicklung der VE/VCO₂-Slope in beiden Gruppen eine nicht signifikante Senkung. Dieser Trend deckt sich mit den Ergebnissen von Smart et al. 2007, bei deren Trainingsintervention ebenfalls VE/VCO₂-Slope-Senkungen erreicht wurden (Smart et al. 2007). Dies ist eine positive Entwicklung, da ein erhöhter VE/VCO₂-Slope als aussagekräftiger Parameter für die Vorhersage kardialer Zwischenfälle bei Herzinsuffizienz gilt. Guimares et al. zeigten 2007 für 391 SHF-Patienten signifikant weniger Komplikationen bei einem VE/VCO₂-Slope ≤ 34 im Vergleich mit Patienten mit einem VE/VCO₂-Slope > 34 . Guazzi et al. 2005 verglichen den prognostischen Wert von Peak VO₂ und VE/VCO₂-Slope bei DHF- und SHF-Patienten und fanden einen höheren prognostischen Wert für herzinsuffizienzbedingte Komplikationen des Slopes gegenüber der Peak VO₂ bei DHF-Patienten heraus. Wobei ein Slope < 32 in allen Untergruppen prognostisch günstig war (Guazzi et al. 2005; Guimaraes et al. 2008). Bei Ex-DHF lagen die Mittelwerte sowohl der DHF-Gruppe als auch die der DD-Gruppe bei allen Messungen deutlich unter 30, weshalb sich womöglich kein deutlicherer Effekt zeigte. Allerdings zeigten sich bei Kitzman et al. keine Senkungen, sondern nicht signifikante Steigerungen in der ET-Gruppe und dies im als auffällig zu wertenden Bereich von 34 ± 6 auf 35 ± 8 , so dass man nicht davon ausgehen kann, dass es zwangsläufig zu einer Senkung kommen muss (Kitzman et al.).

Die Ergebnisse des 6min-Gehstreckentest bestätigten die Ergebnisse der Spiroergometrie: Die DHF-Gruppe zeigte nach dem ersten Intervall, die DD-Gruppe nach dem zweiten Intervall die größten, allerdings nicht signifikanten Steigerungen. Insgesamt war nur die Steigerung der DD-Gruppe über sechs Monate signifikant.

Die Ergebnisse korrelieren wie erwartet mit dem NYHA-Status. Inwiefern die Ergebnisse durch einen Lerneffekt verfälscht wurden, wie es in der Literatur diskutiert wird, wurde nicht evaluiert (Scheld 2007). Der 6MWT ist allerdings in jedem Fall stärker von der Motivation abhängig als die mittels Spiroergometrie ermittelten Schwellen und korreliert nur moderat mit der Peak VO₂ (Hendrican et al. 2000). Die Verbesserung bestätigt die Ergebnisse der Studie von Gary et al. 2004, in der 32 Frauen mit HFNEF und einem NYHA Score von II-III randomisiert ein 12 wöchiges daheim durchgeführtes Trainingsprogramm bei 40%- 60% der Peak VO₂ absolvierten. Es zeigte sich dabei beim 6MWT ein signifikanter Nutzen der Trainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Ebenso konnten Kitzman et al. 2010 eine signifikante Steigerung ($p=0,0002$) der 6-Minuten-Gehdistanz der ET-Gruppe gegenüber der Kont-

rollgruppe nachweisen ($455 \pm 68\text{m}$ auf $506 \pm 53\text{m}$ vs. $430 \pm 116\text{m}$ auf $455 \pm 125\text{m}$, $P=0,002$).

Damit zeigten die Leistungsparameter insgesamt eine der Erwartungshaltung entsprechende Entwicklung: Beide Gruppen steigerten ihre Leistungsfähigkeit nach ET. Interessant ist das Ansprechen auf unterschiedliche Trainingsintensitäten sowie die Limitierung der Leistungssteigerung.

4.4. Echokardiographische Daten

Im Folgenden soll weiter auf die echokardiographischen Daten eingegangen werden, insbesondere die Messungen mit dem Gewebedoppler. Sie stellen die sekundären Endpunkte der Studie dar und sind aufgrund der spärlichen Datenlage und dem direkten Bezug zur diastolischen Funktion von besonderem Interesse, zumal immer noch nicht alle Mechanismen der DD und deren Relevanz entschlüsselt sind.

Die Ausgangswerte der Gruppen waren in E/e' nicht signifikant unterschiedlich, dies ist auffällig, da E/e' von verschiedenen Autoren als aussagekräftiger Vorhersagewert für die Peak VO_2 genannt wird und sich die Gruppen in der Leistungsfähigkeit sehr hochsignifikant unterschieden. (Ciampi et al. 2009; Donal et al. 2008; Terzi et al. 2007).

Der Mittelwert von E/e' der DHF-Gruppe fiel nach drei Monaten signifikant um $-2,26$ (95% CI: $-1,12$ bis $-3,40$; $p < 0,001$) von $12,23$ auf $9,96$, was $-18,5\%$ entspricht; der Wert der DD-Gruppe sank ebenfalls signifikant von $10,68$ auf $9,37$, was -12% entspricht. Womit sich die Werte der DHF-Gruppe an die Werte der DD-Gruppe angeglichen hatten. Zwar lagen beide Werte noch in dem von der ESC genannten Graubereich von 8 bis 15, aber bereits unter dem Wert von 10. Dies entspräche für sich allein betrachtet, nach dem in der Studie zum Abschätzen des DD° verwendeten Algorithmus, einer Normalisierung. Nach dem zweiten Trainingsintervall zeigten sich keine weiteren signifikanten Veränderungen in einer der beiden Gruppen im E/e' -Verhältnis.

Die Entwicklung nach dem ersten Trainingsintervall deckt sich nicht mit den Ergebnissen von Smart et al. 2007, die ebenfalls E/e' bei DD-Probanden und SD-Probanden untersuchten. Nach 16-wöchigem Training zeigte sich bei den DD-Probanden kein signifikanter Effekt ($14,4 \pm 14,5$ zu $14,7 \pm 15$, $p=0,38$), ebenso wenig

bei den SD-Probanden (21 ± 13 zu $19,4 \pm 17$, $p=0,57$). Auch im direkten Vergleich bei Baseline von DD vs. SD zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Um die Entwicklung von E/e' interpretieren zu können, sollen im Folgenden, der Divisor e' und der Dividend E einzeln analysiert werden:

Die e' -Ausgangswerte waren im Gegensatz zu E/e' signifikant unterschiedlich (DHF: $5,86 \text{ cm/s}$ vs. DD: $6,87 \text{ cm/s}$) und spiegeln die Leistungsfähigkeit der Gruppen wider. Die Werte von DD lagen nur knapp im als pathologisch definierten Bereich von $<7 \text{ cm/s}$ und waren signifikant besser als die der DHF-Gruppe. Nach dem ersten Intervall verbesserten sich beide Gruppen, wobei die Verbesserung der DHF-Gruppe mit $+0,90 \text{ cm/s}$ sehr hoch signifikant war (95% CI: $0,50$ bis $1,31$; $p < 0,001$) und etwa dreimal höher ausfiel als die nicht signifikante Steigerung der DD-Gruppe ($0,34 \text{ cm/s}$; 95% CI: $-0,09$ bis $0,76$; $p = 0,113$). Nach dem ersten Intervall lagen die Werte der DD-Gruppe mit $7,22 \text{ cm/s}$ nicht mehr im pathologischen Bereich und die der DHF-Gruppe mit $6,77 \text{ cm/s}$ nur noch knapp. Nach dem zweiten Intervall zeigte die DHF-Gruppe eine Stagnation. Die DD-Gruppe zeigte eine weitere nicht signifikante Steigerung ($+0,19 \text{ cm/s}$; 95% CI: $0,65$ bis $-0,27$; $p=0,389$), die allerdings in der Gesamtbeurteilung über sechs Monate zu dem signifikanten Anstieg von $+0,53 \text{ cm/s}$ (95% CI: $0,06$ bis $1,00$; $P = 0,03$) beitrug. Bei deutlich schlechteren Ausgangswerten ($5,1 \pm 1,8 \text{ cm/s}$) zeigten sich in der Studie von Smart et al. 2007 keine signifikanten Veränderungen nach 16 wöchigem Training ($4,5 \pm 1,9 \text{ cm/s}$; $p=0,11$). Die SD-Gruppe zeigte ebenfalls einen nicht signifikanten Verlauf ($3,9 \pm 1,5 \text{ cm/s}$ auf $3,7 \pm 1,3 \text{ cm/s}$; $p=0,49$).

Da e' Divisor bei E/e' ist, beruht ein Großteil der Verbesserung (=Abnahme) der DHF-Gruppe von E/e' allein auf der Zunahme von e' . Hier zeigte sich nach dem ersten Intervall ein Unterschied zur DD-Gruppe, bei der e' nicht signifikant stieg. So stieg e' in der DD-Gruppe um „nur“ $4,9\%$ während es bei DHF um $15,4\%$ stieg. Ein großer Teil der signifikanten E/e' -Abnahme der DD-Gruppe von $12,3\%$ muss demnach auf einer Abnahme von E basieren. Aus den Mittelwerten von E/e' und e' lassen sich die E -Werte nachträglich errechnen. Demnach nahm E nach dem ersten Trainingsintervall bei DD um $8,1\%$ ab und DHF um $6,0\%$. Schreibt man die prozentualen Veränderungen in das Verhältnis: $\frac{-8,1\%}{4,9\%}$ vs. $\frac{-6,0\%}{15,4\%}$ visualisiert dies gut die unterschiedliche Genese der E/e' -Veränderungen und verdeutlicht, dass hier unterschiedliche Mecha-

nismen gewirkt haben müssen. Die Entwicklung von E/e' bei DD nach dem zweiten Intervall ist auch vor allem auf den Einfluss von E zurückzuführen, da E dann wieder um 4,7% stieg und damit die Steigerung von e' um 2,7% schluckte.

Die Veränderungen von E wurden statistisch nicht weitergehend untersucht. Smart et al. wiesen nach 16 wöchigem Training eine nicht signifikante 4% Reduzierung nach ($75 \pm 0,26 \text{ cm/s}$ auf $71 \pm 0,27 \text{ cm/s}$; $p=0,50$), die SD-Gruppe zeigte eine signifikante Reduzierung um 12,2% (0.82 ± 0.26 vs. 0.72 ± 0.24 ; $p=0.008$). Auch Kitzman et al. 2010 konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Trainingsgruppe und der Kontrollgruppe feststellen. Es kam bei der Interventionsgruppe sogar zu einem Anstieg von E von $79 \text{ cm/s} \pm 19$ auf $85 \text{ cm/s} \pm 23$. Dies zeigt, dass sich E nach ET in beide Richtungen entwickeln kann. Es scheint aber unwahrscheinlich, dass es aufgrund physiologischer Vorgänge erst zu einer Reduzierung und in direkter Folge zu einer Steigerung kommt. Soweit wie möglich sollen im Weiteren für die DD-Gruppe daher die e' -Werte analysiert werden.

Interessant ist natürlich die Frage, ob eine Verbesserung der diastolischen Funktion auch eine erhöhte Leistungsfähigkeit bedingt. Bei der DHF-Gruppe fand die Peak VO_2 -Steigerung mit der E/e' -Reduzierung zusammen statt. Aus diesem Grund ist es möglich, dass zwischen den Veränderungen eine Korrelation besteht. Mittels der Formel: „(Veränderung der Peak VO_2) = $1,00 - 0,42 \cdot (\text{Veränderung in } E/e') + \text{Fehler}$ “, kann der Regressions-Graph für die Korrelation zwischen der Verbesserung der diastolischen Funktion und der Peak VO_2 -Zunahme ermittelt werden. Demnach korrelierte der Anstieg der Peak VO_2 mit der Verbesserung der diastolischen Funktion. So sind 38% der Peak VO_2 -Zunahme der DHF-Gruppe, was $1,26 \text{ ml/kg/min}$ entspricht, auf die Verbesserung der E/e' -Verhältnis zurückzuführen. Bei der DD-Gruppe traten keine signifikanten Veränderungen gleichzeitig auf. Deswegen kann auch keine direkte Korrelation nachgewiesen werden.

Die Studie von Smart et al. 2007 ist bisher die einzige erschienene Arbeit, bei der im selben Umfang wie bei Ex-DHF mit dem Gewebedoppler nach einer Trainingsintervention bei DD Daten erhoben wurden. Bei Smart zeigte sich in keinem der gemessenen Parameter der Echokardiographie eine signifikante Verbesserung. Auch in der Arbeit von Kitzman et al. 2010 zeigten sich nach der Trainingsintervention keine Verbesserungen der konzentrischen Hypertrophie und der verzögerten Relaxation. Hier wurde allerdings kein Gewebedoppler eingesetzt. Da sich keine signifikanten Ände-

rungen zeigten, konnte auch keine Korrelation zwischen Leistungssteigerung und verbesserter diastolischer Funktion nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass damit erstmalig eine Verbesserung der diastolischen Funktion bei DHF durch ET nachgewiesen werden konnte. Das Ergebnis von Smart et al. und Kitzman et al. deckt sich trotzdem teilweise mit den Erfahrungen aus dieser Arbeit, da ja auch die diastolische Dysfunktionsgruppe keine Korrelation zeigte.

Allerdings verbesserten sich bei der DD-Gruppe E/e' und e' signifikant, wenngleich E/e' asynchron zur Leistungssteigerung zunahm und die e' -Veränderung erst kumulativ nach sechs Monaten signifikant wurde. Eine in Betracht kommende Theorie für diese Verbesserung von e' unabhängig von der Leistung, wäre über eine Verbesserung der Blutdruckwerte. Tatsächlich zeigten beide Gruppen nach dem ersten Intervall nicht signifikante Reduzierungen des systolischen Mittelwertes in Ruhe und nach dem zweiten Intervall weitere nicht signifikante Reduzierungen, die in beiden Gruppen über den gesamten Zeitraum betrachtet, zu signifikanten Blutdrucksenkungen führten (DHF B:132, V1:123, V2:115mmHg, $p=0,031$; DD B:141, V1:134, V2:131mmHg, $p=0,039$). Außerdem reduzierte sich in der DD-Gruppe nach dem zweiten Intervall auch der diastolische Mittelwert in Ruhe signifikant (91 zu 86mmHg, $p=0,027$). Betrachtet man die Signifikanz, entspricht die Entwicklung der systolischen Blutdruckwerte der Entwicklung von e' bei der DD-Gruppe, da e' auch erst über den gesamten Zeitraum betrachtet signifikant wurde.

Jetzt stellt sich die Frage, wie diese Blutdrucksenkungen zustande kamen und ob dadurch die diastolische Funktion beeinflusst werden kann. Vorweg muss gesagt werden, dass es nicht unwahrscheinlich ist, dass die Blutdrucksenkungen der beiden Gruppen auf unterschiedlichen Mechanismen beruhen. Während die DHF-Gruppe aufgrund des höheren NYHA-Status schon länger in kardiologischer Behandlung war, wurden viele DD-Probanden anhand eines Risikofaktoren-Screenings rekrutiert. Bei vielen von ihnen wurde dann erstmals eine Behandlung einer Hypertonie begonnen oder optimiert. Zwar fanden diese Modifikationen einen Monat vor der Baseline-Datenerhebung statt, aber einen darüber hinausgehenden Effekt kann man nicht ausschließen. Diese Vermutung wird auch durch Almontaser et al. 2009 untermauert, die 40 unbehandelte Probanden mit kürzlich nachgewiesener Hypertonie und DD erstmals mit Bendroflumethiazide oder Candesartan einstellten. Nach drei Monaten zeigte sich eine signifikante Blutdruck-Senkung um systolisch 15% und diastolisch

11% (168/97 auf 143/86, $p < 0,001$), einhergehend mit einer signifikanten Steigerung von e' um 28% (7.8 ± 0.2 auf 10 ± 0.3 cm/s, $p < 0.001$). Dabei zeigte sich ein sehr hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Blutdrucksenkung und e' -Steigerung ($R = 0.51$, $p < 0.001$) sowie ein stärkerer Effekt bei konsequenterer Blutdrucksenkung ($p < 0.05$). Allerdings evaluierten Almontaser et al. nicht die Auswirkungen auf Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und die Langzeitwirkung. Zudem handelte es sich nicht um Herzinsuffizienzpatienten, sondern um neu diagnostizierte Hypertoniker, deren e' -Werte noch nicht im pathologischen Bereich von < 7 cm/s lagen.

Abgesehen von Medikamenten können auch Training und Lebensstiländerungen, wie sie womöglich durch Gespräche mit den Betreuern ausgelöst wurden, gewirkt haben. Beide Maßnahmen können nachgewiesenermaßen zu signifikanten Blutdrucksenkungen führen, wie dies beispielsweise Apple et al. 2003 in PREMIER an über 800 Probanden nachwies. Dabei wären die dadurch zu erwartenden Blutdrucksenkungen deutlich kleiner als bei Almontaser et al. wie Bacon et al. 2004 schrieben. Dies würde der Schlussfolgerung von Almontaser: „stärkerer Effekt bei konsequenterer Blutdrucksenkung“ folgend bedeuten, dass der Effekt auf e' auch kleiner ausfallen müsste und würde somit gut zu den Ergebnissen passen (Almontaser et al. 2009; Appel et al. 2003; Bacon et al. 2004). Entgegen diesem Erklärungsversuch steht die Stagnation von e' der DHF-Gruppe nach dem zweiten Intervall trotz weiterer Reduktion des Blutdrucks sowie das Ergebnis von Carvalho et al. 2009, die nach 2 Monaten Ausdauertraining eine Blutdrucksenkung an 15 gesunde Probanden zeigten, während zwölf HF-Patienten keine signifikante Blutdrucksenkung zeigten. (Carvalho et al. 2009).

Wie bereits beschrieben, fanden Smart et al. 2007 keinen Unterschied der diastolischen Parameter, auch nicht zwischen Probanden mit einer Peak VO_2 -Änderung von > 2 ml/min/kg vs. < 2 ml/min/kg. Sie schlussfolgerten, dass die Leistungssteigerungen auf nicht kardialen Faktoren beruhen. Es gibt mehrere Mechanismen, die dafür in Frage kommen, wie dies für einen ähnlich kurzen Interventionszeitraum durch eine Erhöhung der oxidativen Kapazität und der anaeroben Glykolyse in den Skelettmuskeln von Tyni-Lenne et al. 1997 und Kiilavuori et al. 2000 nachgewiesen wurde (Kiilavuori et al. 2000; Tyni-Lenne et al. 1997). Zu einem gleichen Fazit kamen auch schon Ades et al. 1996, in deren Arbeit die Leistungssteigerung ihrer KHK-Patienten allein nicht-kardialen Ursachen zugeschrieben wurde und die eine Erhöhung der

arteriovenösen Sauerstoffdifferenz unter Belastung nachwies (Ades et al. 1996). Hambrecht et al. 2000 wiesen zudem durch Training eine gesteigerte endothelabhängige Gefäßdilatation in der Skelettmuskulatur nach, die mit einer gesteigerten Leistung assoziiert war (Hambrecht et al. 2000b).

Allerdings klammert eine rein nicht kardiale Erklärung vielleicht auch zu viel aus. Nach dem Fickschen Prinzip muss eine Steigerung von VO_2 entweder durch ein gesteigertes Herzzeitvolumen (Produkt aus Herzfrequenz und Schlagvolumen), arteriovenöse O_2 -Differenz oder beidem bedingt sein (Silbernagel 2001). Wie Borlaug, Melenovsky et al. 2006 beschreiben, haben einige HFPEF-Patienten eine reduzierte chronotropische Reserve unter Belastung, die nicht allein auf der gestörten diastolischen Funktion beruht und die HF-Symptome auslösen kann (Borlaug et al. 2006). Für HFREF konnte von van Tol et al. in einer Metaanalyse von 35 ET-Studien eine durchschnittliche Peak Herzfrequenzsteigerung um 4 Schläge/min oder 2,5% nachgewiesen werden. Dies hört sich zwar im ersten Moment nach nicht viel an, aber Keteyian et al. zeigten an 21 HF-Patienten nach ET eine Peak Herzfrequenzsteigerung um 7% (9 Schläge/min) und rechneten dieser Steigerung 50% der Peak VO_2 -Erhöhung zu (Keteyian et al. 1999). Kitzman, Brubaker et al. vermuteten in ihrer DHF-Studie ebenfalls eine solche Korrelation, konnten es allerdings nicht weiter belegen. Bei Ex-DHF-P zeigten sich in beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen der maximalen Herzfrequenzen. Die DHF-Gruppe zeigte allenfalls parallel zu ihrer Leistungssteigerung eine nicht signifikante Erhöhung des Mittelwertes von 132,6 auf 135,1 Schläge/min, was etwas unter dem Wert der Metaanalyse von van Tol liegt. Die zitierten Studien verdeutlichen aber, dass es sich hierbei um einen potentiell einflussreichen Parameter handelt, den man bei der Beurteilung von Leistungsfähigkeitssteigerungen berücksichtigen muss, auch wenn er bei Ex-DHF-P keinen Einfluss hatte.

Im Gegensatz zur Schlussfolgerung von Smart et al. 2007 stehen die beschriebenen Ergebnisse der diastolischen Herzinsuffizienzgruppe, bei der sich eine Korrelation zwischen verbesserter diastolischer Funktion und Leistungssteigerung nachweisen ließ. Dies bedeutet, dass man der Vermutung von Smart zumindest ein „Aber“ zufügen muss. Es stellt sich die Frage, wodurch dieses „Aber“ bedingt ist. Da sich die Trainingsprogramme nicht wesentlich unterscheiden, müssen die Unterschiede an Parametern der Probandenpopulationen liegen. Im Unterschied zu dieser Studie wa-

ren die meisten Probanden von Smart im NYHA Stadium III (DHF: NYHA II; DD: NYHA I), hatten eine diastolische Dysfunktion 2° (DHF: 75% 1°; DD: 61% 1°), zu 22% Diabetes (DHF: 0%; DD: 4%) und eine deutlich niedrigere LVEF von 55% (DHF: 67%; DD: 68%). Auch die Leistungsparameter und E/e' waren deutlich schlechter als die Werte von den in dieser Studie untersuchten Probanden.

Einen Hinweis auf einen möglichen Parameter lieferten Belardenelli et al. 1995, der bei seiner Trainingsstudie mit Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) nur eine Verbesserung der diastolischen Funktion bei Patienten mit leichter diastolischer Dysfunktion (=DD°1) nachweisen konnte. Konsistent dazu zeigte die DHF-Gruppe, in der 75% eine leichte diastolische Dysfunktion hatten, das beste Ansprechen; die DD-Gruppe, in der 61% eine leichte diastolische Dysfunktion hatten, ein geringeres Ansprechen und die Gruppe von Smart, in der nur 11% eine leichte diastolische Dysfunktion hatten, überhaupt kein Ansprechen. Allerdings kann man die Ergebnisse bei DCM nicht einfach auf DHF übertragen und Belardinelli et al. mussten ihre kleine Trainingsgruppe (n=36) in drei Untergruppen noch weiter gliedern, um nach Schweregraden differenzieren zu können (Belardinelli et al. 1995). Es würde aber in die generell gehaltene Aussage von Barmeyer et al. passen, dass bei gesunden Probanden durch Training sowohl die Leistungsfähigkeit als auch die diastolische Funktion verbessert werden können, dies zeigten auch Baggish et al. Zudem zeigte Arbab-Zadeh et al. das die diastolische Funktion im Alter geschützt werden kann. Während sich bei DD-Patienten durch Intervention zwar die Leistungsfähigkeit steigern lässt, wie Smart et al. und Kitzman et al. zeigten, aber sich nur bei wenigen die diastolischen Funktion verbessert, wie Ex-DHF-P zeigt. (Arbab-Zadeh et al. 2004; Baggish et al. 2008; Barmeyer et al. 2009). Dass sich diastolische Funktion und Leistungssteigerung sowohl synchron als auch unabhängig voneinander entwickeln können, wurde auch in Medikamentenstudien gezeigt. Daniel et al. zeigten an 11 Frauen mit DHF nach 4 Monaten Spironolactone (25 mg/d) eine Peak VO₂ Steigerung um 8,3% (p=0.001), wobei sich E/e' um 25% reduzierte (p=0.02) (Daniel et al. 2009). Little et al. behandelten 21 DHF-Patienten (~71 Jahre) mit Alagebrium choride (ALT-711) 420mg für 16 Wochen. E reduzierte sich von 10.6±2.7 auf 9.4±1.9 (P=0.076) und e' stieg von 7.3±1.2 auf 8.4±1.7 cm/s (p=0.045). Blutdruck und Peak VO₂ zeigten allerdings keine signifikanten Veränderungen (Little et al. 2005).

Es gibt auch Hinweise, dass es am höheren Diabetes-Quotienten (22% vs. 0 bzw. 4%) in Smart et al. 2007-Studie gelegen haben könnte, dass sich kein Effekt zeigte. Loimaala et al. 2007 randomisierten 48 Diabetes mellitus 2-Patienten entweder in Standardtherapie und Training (4/Woche) oder nur Standardtherapie für ein Jahr. Es zeigten sich signifikante Verbesserungen der Peak VO_2 (32.0 auf 34.7 vs. 32.6 auf 31.5 ml/kg/min; $p = 0.001$), Muskelkraft, HbA1c und des systolischen Blutdrucks der Trainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (144 auf 138 mmHg vs. 146 auf 144 mmHg; $p = 0.04$). Entgegen dieser erfreulichen Risikofaktorenentwicklung zeigte sich allerdings keine signifikanten Verbesserungen von e' (8.1 auf 7.9 cm/s vs. 7.4 auf 7.8 cm/s; $p = 0.85$), E/e' und anderen TDI-Messungen. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Verbesserung nicht oder nur nach längerer Intervention möglich ist (Loimaala et al. 2007). Diese Annahme scheinen Hare et al. 2011 zu bestätigen, die 223 Patienten mit Diabetes mellitus in eine betreute sportorientierte Lebensstilländerung oder normale konventionellen Behandlung randomisierten. Follow up war nach drei Jahren. Dabei zeigte sich erst kein signifikanter Vorteil der Lebensstilländerung gegenüber normaler Behandlung in Bezug auf Vorhandensein und Voranschreiten der diastolischen Dysfunktion. Erst nachdem die Interventionsgruppe auf die Probanden, die das volle drei-Jahres-Follow up absolvierten hatten, eingeschränkt wurde, zeigte sich ein signifikanter Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe. Nach Ansicht der Autoren unterstrich dies die Problematik der Adhärenz in einer lang angelegten Trainingsintervention (Hare et al.).

Die Frage nach den Ursachen der Verbesserung der diastolischen Funktion, wie sie derzeit mit TDI erfasst wurde, kann nicht abschließend beantwortet werden. Wie man an den verschiedenen Studien sieht, ist es am wahrscheinlichsten, dass sich die diastolische Funktion in den Gruppen nicht wegen einer Maßnahme oder eines Effektes verbessert hat, sondern hier verschiedene Mechanismen synergistisch wirkten und es auch Parameter geben muss, die einer solchen Verbesserung entgegenstehen.

Folgend werden die anderen erhobenen echokardiographischen Parameter diskutiert, die größtenteils im Rahmen der DD-Diagnostik, aber auch routinemäßig gemessen werden.

Das S/D-Verhältnis lag in beiden Gruppen initial und während den Studienvisiten stets im als normalen definierten Bereich von ≥ 1 und war nicht signifikant unter-

schiedlich. Es kam bei keiner der Gruppen zu signifikanten Änderungen im Verlauf der Studie. Das S/D-Verhältnis wurde in anderen Arbeiten zur Trainingsintervention bei DHF bisher noch nicht evaluiert. Die Daten von Ex-DHF decken sich allerdings mit den Ergebnissen von Ommen et al. 2000 und Rusconi et al. 2001, die nachwiesen, dass E/e' den dopplerechokardiographischen Daten überlegen ist und ein unauffälliges S/D-Verhältnis kein Garant für eine normale diastolische Funktion sowie ein schwacher indirekter Indikator für einen leicht erhöhten LV-Füllungsdruck ist (Ommen et al. 2000; Rusconi et al. 2001).

Die Unterschiede in der LVEF waren initial nicht signifikant (DD: $66,9 \pm 1,6$ vs. DHF: $67,7 \pm 1,2\%$). Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im Verlauf der Studie. Dies bestätigen die Ergebnisse von Smart et al. 2007 und Kitzman et al. 2010, in deren Arbeiten ebenfalls keine signifikanten LVEF-Änderungen auftraten, bei denen die Baselinewerte allerdings niedriger waren ($59 \pm 13\%$ und $61 \pm 5\%$). (Kitzman et al.; Smart et al. 2007).

Der LAVI, ein Marker des strukturellen Remodellings, war bei Baseline bei der DHF-Gruppe hoch signifikant höher als bei der DD-Gruppe ($30,03 \text{ ml/m}^2$ vs. $23,53 \text{ ml/m}^2$). Damit lagen beide Gruppen unter der vom ESC definierten DD-Beweisschwelle von 40 ml/m^2 , die DHF-Gruppe allerdings über den 25 ml/m^2 , wie man sie ab einer DD^o1 erwartet und über dem Normbereich von $20 \pm 6 \text{ ml/m}^2$. Dies deckt sich nicht mit den Ergebnissen von Pritchett et al. 2005, die eine Zunahme des LAVI mit schlechterer diastolischer Funktion feststellten. Nach der Verteilung der Schweregrade der diastolischen Dysfunktion gehend, müsste man erwarten, dass die DD-Gruppe einen höheren LAVI hat (DHF: 1°=75%, 2°=25% vs. DD: 1°=61%, 2°=33%). Allerdings deckt sich dies mit den Schlussfolgerungen von Abhayaratna et al. 2006, dass Klinik und diastolische Dysfunktion nicht direkt zusammenhängen und den Ergebnissen von Wong et al. 2009, die LAVI als zuverlässigen und unabhängigen Vorhersagewert für die Leistungsfähigkeit bei isolierter LV diastolischer Dysfunktion benennen (Abhayaratna et al. 2006; Pritchett et al. 2005; Wang et al. 1984; Wong et al.).

Nach dem ersten Intervall zeigte die DHF-Gruppe eine sehr hoch signifikante Reduzierung um $-3,70 \text{ ml/m}^2$ (95% CI: 1,88 bis 5,53; $p < 0,001$) auf $26,33 \text{ ml/m}^2$, was einer Reduktion um 12,3% entspricht. Nach dem zweiten Intervall senkte sich der Wert nochmals nicht signifikant um $-4,6\%$ auf $25,10 \text{ ml/m}^2$. Auch für die DD-Gruppe zeigte

sich ein positiver Trend. Sie zeigte nach beiden Intervallen geringe nicht signifikante Senkungen um $0,71 \text{ ml/m}^2$ (95% CI: -3,96 bis 2,54; $P = 0,651$) auf $22,82 \text{ ml/m}^2$. Dass die DD-Gruppe sich nur gering verbesserte, dürfte an den bereits guten Ausgangswerten liegen. Der LAVI zeigte in anderen Arbeiten zur Trainingsintervention bei DHF bisher keine signifikanten Veränderungen. Bei Smart et al. blieben die Änderungen in der DD-Gruppe abgesehen von der Funktionellen Kapazität nicht signifikant (Smart et al. 2007). Kitzman et al. 2010 untersuchten nur die Entwicklung der LV Masse und des LV Volumen/ Massen-Verhältnisses, konnten allerdings keine signifikanten Veränderungen auch im Vergleich mit der Kontrollgruppe nachweisen. Wang et al. 1984 wiesen einen signifikant größeren LAVI bei Athleten als bei Nicht-Athleten nach, was zu zwei gegensätzlichen Entwicklungen führen könnte und man bei der Beurteilung von Leistungsportlern beachten muss, da es bei ihnen im Rahmen einer harmonischen Herzvergrößerung physiologisch ist.

Der LVVI der DHF-Gruppe unterschied sich bei Baseline nicht signifikant von der DD-Gruppe ($41,68 \text{ ml/m}^2$ vs. $52,99 \text{ ml/m}^2$). Im Verlauf der Studie zeigten sich keine signifikanten Änderungen. Smart et al. 2007 veröffentlichten zwar keine indexierten Werte, konnten nach ihrem Trainingsintervall aber keine signifikante Änderung der Volumina der DD- und SD-Gruppe nachweisen. Der Unterschied der DD- Gruppe zur SD-Gruppe war allerdings in ESV, EDV, Peak ESV und Peak EDV sehr hoch signifikant ($p < 0,001$). Auch Kitzman et al. 2000 konnten keine Änderungen der Trainingsgruppe nach der Intervention von LVEDV, LVESV und LVSV nachweisen. Es zeigte sich in den Parametern auch kein signifikanter Nutzen gegenüber der Kontrollgruppe (Kitzman et al.; Smart et al. 2007).

Bei der Bewertung der LVMI Werte muss beachtet werden, dass in der Auswertung nicht zwischen Männern und Frauen differenziert wurde. Es können nur bedingt die absoluten Werte beurteilt werden. Die DHF-Gruppe zeigte kontinuierliche, nicht signifikante Steigerungen (V1: 3,99%; V2: 2,81%). Auch insgesamt waren die Steigerungen nicht signifikant (6,91%). Die DD-Gruppe zeigte nach dem ersten Intervall eine hoch signifikante Reduzierung (-8,33%) und nach dem zweiten Intervall eine signifikante Erhöhung (+7,84%). Damit ergab sich insgesamt zu Baseline eine geringe nicht signifikante Reduzierung (-1,15%). Veränderungen in dieser Größenordnung und dem Zeitraum sind zwar möglich, wie Baggish et al. 2008 an 40 gesunden Pro-

banden feststellten, als sie die echokardiographischen Anpassungen nach 90 Tagen leistungsorientiertem Ausdauertraining kontrollierten, wobei sich eine sehr hochsignifikante Steigerung des LVMI um 11% (116 ± 18 vs. 130 ± 19 g/m; $P < 0.001$) zeigte. Aber dies erklärt nicht die direkt darauf folgende Reduktion. Möglicherweise kam es hierbei bei V1 zu dem unwahrscheinlichen Fall, dass der tatsächliche Wert der Gruppe außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls lag oder systematisch falsch gemessen wurde.

Aufgrund der vergleichbaren Geschlechterverteilung in den beiden Gruppen (DHF: ♀ 37,5%; ♂ 62,5%; DD: ♀ 36,8%; ♂ 63,2%) ist die Gegenüberstellung der absoluten Werte der Gruppen untereinander möglich. Die DHF-Gruppe hatte einen nicht signifikant niedrigeren Wert als die DD-Gruppe ($108,78\text{g/m}^2$ vs. $118,29\text{g/m}^2$). Damit lagen die Werte beider Gruppen in allen Messungen deutlich unter den von der ESC definierten Grenzwerten, die eine DD nachweisen (♀ 122g/m^2 ; ♂ 149g/m^2), aber auch deutlich über den Werten, die Deague et al. 2000 bei 159 gesunden Probanden ermittelten. Hier zeigten Männer 81.3 g/m^2 (interquartile range: 67-94) und Frauen 59.7 g/m^2 (interquartile range: 49-74). Der Unterschied war dabei sehr hoch signifikant ($P < 0.0001$). Die Daten der DHF-Gruppe passen zu den Ergebnissen von Almutaser et al. 2009, bei denen sich e'-Verbesserungen unabhängig von LVMI - Veränderungen zeigten, was auch Deague et al. 2000 bestätigen, die schlussfolgerten, dass die Abnahme der diastolischen Funktion aufgrund qualitativer Veränderungen zu sehen ist und weniger auf quantitativen (Deague et al. 2000).

4.5. Kosteneffizienz

Um die Kosteneffizienz einer ET-Therapie beurteilen bzw. abschätzen zu können, soll im Folgenden die Kostenbelastung durch HFNEF erörtert werden. Liao, Allen et al. 2008 veröffentlichten, dass in den Industrienationen 1-2% aller Gesundheitshaushaltsausgaben für die Behandlung von Herzinsuffizienz aufgewendet werden. Für die USA bedeutet dies geschätzte Kosten von 30,2 Milliarden Dollar für das Jahr 2007. Wobei alte Menschen besonders betroffen sind. Sie machen 80% aller HF-bedingten Krankenhauseinweisungen aus und 90% der HF-bedingten Todesfälle. Etwa 2/3 der Kosten werden durch Krankenhausbehandlungen verursacht. Aufgrund des demographischen Wandels werden die Kosten durch HF also aller Wahrscheinlichkeit nach weiter steigen. (Liao et al. 2008)

Da man von einer HF-Inzidenz von etwa 2% ausgeht, erscheinen diese Kosten nicht überproportional. Liao, Anstrom et al. 2007 analysierten passend dazu die Gesundheitskosten von 1992 bis 2003 von 4860 Senioren, von denen zu Studienbeginn 343 HF-Patienten (Durchschnittsalter 78,3 Jahre) waren. Die 10-Jahres-Gesundheitskosten der HF-Kohorte war dabei signifikant höher als die der Nicht-HF-Kohorte (54,704\$ vs. 41,780\$, $P < 0.001$). Die höheren Kosten lagen an einer höheren Hospitalisierungsrate und mehr Intensivstationstagen ($p < 0,05$). Außerdem gingen HF-Patienten öfter zum Arzt, wobei die meisten Besuche nicht beim Kardiologen waren. Allerdings zeigte sich HF in multivariaten Verfahren nicht als unabhängiger Vorhersagewert für höhere Kosten (Liao et al. 2007).

Weiterhin stellt sich die Frage, ob SHF und DHF gleichermaßen Kosten verursachen. Dafür verglichen Liao, Jollis et al. 2006 die Kosten von 495 HFNEF-Patienten (186 bei Studienbeginn, 309 im Verlauf der Studie) mit 386 HFREF-Patienten (166 bei Studienbeginn, 220 im Verlauf der Studie) von 1992 bis 1998. Heraus kam, dass HFREF zwar mehr Besuche beim Kardiologen und mehr kardiologische Behandlungen hatten, die 5-Jahres-Kosten aber vergleichbar waren. Dabei gab es auch keinen Unterschied zwischen den vor Studienbeginn Erkrankten (HFREF 33,023\$ vs. HFNEF 32,580\$; $p=0.93$) und den während der Studie Erkrankten (HFREF 49,128\$ vs. HFNEF 45,604\$; $p=0.55$) (Liao et al. 2006).

Wie schon beschrieben, zeigte sich bei HF ACTION von O'Conner et al. erst unter Einbeziehung verschiedener prognostischer Faktoren hinsichtlich Mortalität und Hospitalisierungsrate ein signifikanter Benefit gegenüber der Kontrollgruppe. Dabei stieg die Peak VO_2 um 0,6 ml/kg/min (DHF: 2,8ml/min/kg; DD: 3,0ml/kg/min), was einer 4% (DHF: 15,5%; DD: 10%) Steigerung entsprach. Bis jetzt gibt es keine vergleichbaren Trainingsstudien für DD oder DHF, deswegen ist unklar, inwiefern eine Übertragung dieser Daten auf DHF-Patienten möglich ist. Aber angenommen, es würde bei DHF durch eine Leistungssteigerung zum beobachteten Effekt wie in HF-Action kommen, müsste sich auch bei DHF-Patienten ein Rückgang von Mortalität und Hospitalisierungsrate und damit Kosten zeigen.

Die „number needed to treat“ (NNT), um einen Anstieg der Peak VO_2 von mindestens 3 ml/kg/min zu erreichen, betrug bei der DHF-Gruppe $NNT=3.5$ (2.0-12.0, $p=0.006$). Dies sind 500% des Anstiegs, der bei HF-Action zu einem Effekt führte und 300% über den allgemein als klinisch relevant angesehenen Werten. Da es bis jetzt keine Da-

ten für eine SHF-DHF-Übertragung gibt, werden die folgenden Überlegungen dennoch mit diesen überproportionierten Zahlen angestellt.

Geht man von Trainingskosten von 16,80€ im Monat für einen Patienten aus, wie sie aktuell in Fitnessketten (FitStar 2011) anfallen, sowie einer jährlichen Teuerungsrate von 3% und einer Aufnahmegebühr von 20€, bedeutet dies Kosten in Höhe von 2068,08€ pro Kopf für 10 Jahre. Bei NNT von 3,5 sind dies Kosten in Höhe von 7238,28€ für einen Patienten, der eine Peak VO_2 -Steigerung von mehr als 3 ml/kg/min erreicht.

Liao, Anstrom et al. 2007 analysierten, dass die höheren Kosten von HF-Patienten gegenüber normalen Patienten vor allem auf mehr Intensivstationstagen lagen. Nach einer Kostenanalyse an der Universitätsklinik und Poliklinik für Chirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München (DRG-Verantwortlicher: Prof. Dr. med. Arend Billing) liegen die Durchschnittskosten eines Intensivstationsfalles bei 11500€ (1050€/d) (Clade 2004).

Eine Trainingsintervention wäre also kosteneffektiv, wenn man innerhalb von 35 Patientenjahren (3,5 NNT * 10 Jahre ET) 7 Tage Intensivstation bzw. einen Fall Intensivstation, wozu es durch eine dekompensierte Herzinsuffizienz kommen kann, verhindert. Wobei diese Kalkulation die positiven Effekte (Peak VO_2 -Steigerung < 3 ml/kg/min, Lebensqualität) auf die anderen Teilnehmer außer Acht lässt.

Eine andere Möglichkeit, die Effizienz und damit auch die Kosteneffizienz zu beurteilen, ist der Vergleich mit bereits etablierten Methoden. Hierbei besteht bei DHF das Problem, dass die Therapie bis jetzt nur empirisch ist und es noch keine evidenzbasierten Therapieguidelines gibt, (Hunt et al. 2009).

Bis jetzt gibt es nur einige kleine Medikamentenstudien, die Leistungsparameter und diastolische Funktion bei HFPEF erfasst haben sowie wenige große Medikamentenstudien, die Mortalität und Hospitalisierungsrate untersuchten:

Kitzman et al. randomisierten 71 kompensierte HFPEF-Patienten (70 ± 1 Jahre, 80% Frauen) mit eingestelltem Blutdruck in einer Doppelblindstudie mit Enalapril 20mg vs. Placebo. 25 Enalapril- und 34 Placeboprobanden beendeten das Follow up von 12 Monaten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Peak VO_2 und 6MWD (Kitzman et al. 2010).

Little et al. untersuchten an 21 DD^o1-Patienten in einer Doppelblind-Crossover-Studie die Auswirkung von jeweils 2 Wochen Candesartan (16mg) und Verapamil

(160mg) auf Belastungsblutdruck, Belastungszeit und Lebensqualität. Dabei senkten die Medikamente den Belastungsblutdruck beide gleichermaßen signifikant ab. Allerdings erhöhte nur Candesartan die Belastungszeit ($793 \pm 182s$ auf $845 \pm 163s = 6,6\%$) und Lebensqualität signifikant (Little et al. 2004).

Daniel et al. zeigten an 11 Frauen mit DHF nach 4 Monaten Spironolactone (25 mg/d) eine Peak VO_2 Steigerung um 8,3% ($p=0.001$), E/e' reduzierte sich um 25% ($p=0.02$), die Lebensqualität stieg um 21% ($p=0,16$ for trend) und im Mittel verbesserte sie sich von NYHA III auf II ($P=.004$). Es laufen bereits größer angelegte Folgestudien: SPIFFIE, TOPCAT und ALDO-DHF, um die vielversprechenden Ergebnisse zu untersuchen (Daniel et al. 2009).

Little et al. behandelten 21 DHF-Patienten (~71 Jahre) mit Alagebrium choride (ALT-711) 420mg für 16 Wochen. Es zeigten sich signifikante Ergebnisse: Die LV-Masse reduzierte sich von 124 ± 35 auf $119 \pm 34g$ ($p=0.036$), E reduzierte sich von 10.6 ± 2.7 auf 9.4 ± 1.9 ($P=0.076$), e' stieg von 7.3 ± 1.2 auf 8.4 ± 1.7 cm/s ($p=0.045$) und die Minnesota Lebensqualität Score stieg ($p < 0,01$). Blutdruck und Peak VO_2 zeigten keine signifikanten Veränderungen (Little et al. 2005). Die Entwicklung dieses bei DD vielversprechenden Medikamentes endete (vorläufig) aufgrund finanzieller Schwierigkeiten nach Phase II-Studien (SynvistaTherapeutics 2009).

Massie, Carson et al. 2008 untersuchten in ihrer Studie an HFNEF-Patienten ($LVEF \geq 45\%$) den Nutzen von Irbesartan (300mg, $n=742$) gegenüber einer Kontrollgruppe ($n=763$). Nach einem durchschnittlichen Follow up von 49,5 Monaten zeigte sich bei Mortalität, Hospitalisierungsrate und Lebensqualität kein signifikanter Unterschied.

Yusuf et al. randomisierten 3023 HFPEF Patienten ($LVEF > 40\%$) 1:1 in Candesartan (32mg) plus Standardtherapie und Standardtherapie allein. Medianes Follow up waren 36,6 Monate, so dass 333 (22%) der Candesartan-Gruppe vs. 366 (24%) der Placebo-Gruppe beendeten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Mortalität, aber eine signifikant niedrigere HF-bedingte Hospitalisierungsrate der Candesartangruppe (230 vs 279, $p=0.017$).

Cleland et al. randomisierten in PEP-CHF 850 HFNEF-Patienten (Alter ≥ 70 Jahre), um den Einfluss von Perindopril (4mg) zu testen. Weil viele Patienten auf „open label“-ACE-Hemmer umstiegen, verlor die Studie an statistischer Aussagekraft (35%), aber zumindest für das erste Jahr zeigte sich eine bessere Klinik und niedrigere Hospitalisierungsrate der Perindopril-Gruppe. Außerdem war ihre 6MWD um 14m

(95% CI 3m bis 25m; $p=0,011$) länger. Dies sind 4,5% mehr als ohne Perindopril (309m vs. 328m) (Cleland et al. 2006).

Die Medikamente, die somit nach aktuellem Stand für einen Vergleich in Frage kommen, sind Perindopril, Candesartan und Spironolacton. Dabei kostet eine Therapie mit Candesartan 32mg/d über 10 Jahre etwa 4234€ (1,16€/Stück), mit Perindopril 4mg/d etwa 2044€ (0,56€/d) und mit dem erfolgversprechenden Spironolacton 25mg/d 547,5€ (0,15€/Stück) (Medizinfuchs.de 2011). Bei diesen Kosten ist allerdings weder Inflation, ein Auslaufen bestehender Patente, NNT noch Kosten durch Nebenwirkungen berücksichtigt. An diesen Daten wird aber deutlich, dass die Kosten einer Trainingsintervention sich absolut im Rahmen dessen bewegen, was man auch für eine medikamentöse Therapie investieren muss, zumal viele HF- und Bluthochdruckpatienten nicht nur ein Medikament erhalten, sondern häufig Kombinationen aus zwei oder mehr Präparaten. Außerdem ist ET so gut wie frei von unerwünschten Nebenwirkungen, die finanziell nicht erfasst werden.

Angenommen die theoretischen Überlegungen zur Effektivität und Kosteneffizienz des ET bei DHF würden sich alle bestätigen, kann es aber auch noch strukturelle Widerstände geben, die überwunden werden müssen. So kalkulierten Whellan, Reed et al. 2007 die entstehenden finanziellen Auswirkungen eines „heart failure disease management programs“ für die durchführenden Institutionen (Niedergelassene, Krankenhäuser und „integrated health system“) sowie für bezahlende Institutionen in den USA. Dabei zeigte sich, bei sinkenden Hospitalisierungsraten und besseren klinischen Ergebnissen, nach entsprechenden Programmen ein Nettoverlust für die durchführenden Institutionen und ein Nettogewinn für die bezahlenden Institutionen. Was dazu führt, dass sie dennoch nicht in vollem Umfang zur Anwendung kommen. Ob dies auch für Deutschland zutrifft, ist aufgrund der unterschiedlichen Systeme unklar (Whellan et al. 2007).

4.6. Limitationen

Abschließend soll auf die Limitationen dieser Arbeit hingewiesen werden. Die Fallzahlen der beiden Gruppen sind sehr klein, deswegen ist die Beurteilbarkeit der Daten, besonders für Diskriminierungen innerhalb der beiden Gruppen stark eingeschränkt. Auch war der Interventionszeitraum und Beobachtungszeitraum deutlich zu kurz, um grundlegende Aussagen bezüglich Mortalität und Progredienz der DD nach

der Therapie zu machen. Eine deutliche Diskriminierung zwischen bereits sportlich Aktiven und inaktiven Probanden wäre sinnvoll und wünschenswert. So gab es innerhalb der DD-Gruppe Teilnehmer, die regelmäßig an Radtouren teilnahmen und Teilnehmer, die noch nie in ihrem Leben Sport betrieben hatten. Dies spiegelte sich unter anderem auch an der Bandbreite der BMI-Schwankungen von 24 bis 41kg/m^2 wieder.

Beim Vergleich mit anderen Studien und Verallgemeinerungen muss beachtet werden, dass sämtliche Probanden stabil und kompensiert waren und im Rahmen der Spiroergometrie bis an die Belastungsgrenze gehen konnten sowie in der Lage waren, regelmäßig am anstrengenden Training teilzunehmen. Dies ist besonders im Hinblick auf die Sicherheit zu beachten, wenn man in Erwägung zieht, Training „home-based“ und unbetreut zu empfehlen, da viele Patienten nicht so stabil und weniger kompensiert sind und die Teilnehmer in Ex-DHF-P gründlich auf Kontraindikationen gescreent wurden.

Das Trainingsprogramm bestand aus einem kombinierten Kraftausdauerprogramm. Es gibt allerdings Hinweise, dass die Ergebnisse je nach Trainingsart unterschiedlich ausfallen können, wie Haykowsky et al. 2007 nach einer Metaanalyse von ET bei HF andeuteten. Speziell zeigten Baggish, Wang et al. 2008 an gesunden Leistungssportlern für e' nach Ausdauertraining vs. Krafttraining entgegengesetzte Effekte.

Es wurden alle Veränderungen der Probandendaten auf das Studientraining zurückgeführt. Damit werden allerdings einige wichtige Kovariablen ausgeklammert, so trainierten einige Probanden auch zusätzlich außerhalb der Studie und veränderten, durch die Studie sensibilisiert, womöglich ihre Lebensgewohnheiten. Dadurch könnte es zu einer besseren Zuckerkontrolle, Blutdruckeinstellung, reduziertem Körpergewicht und maßvollerem Genussmittelkonsum gekommen sein. Speziell auf die Rolle der Blutdruckeinstellung wurde bereits hingewiesen, aber nicht weitergehend statistisch auf eine Korrelation mit e' untersucht.

Wichtige Qualitätsmerkmale, wie Randomisierung, Verblindung und Bildung einer Kontrollgruppe für beide Studienpopulationen wurden nicht konsequent in allen Bereichen durchgeführt und berücksichtigt.

4.7. Ausblick

Dennoch hat diese Pilot-Studie ihren Zweck erfüllt und den Weg für eine kürzlich zugelassene, deutlich größere Studie geebnet. Die Studie mit dem Titel: *“Exercise training in Diastolic Heart Failure – A prospective, randomized, controlled study to determine the effects of exercise training in patients with diastolic heart failure (Ex-DHF)”* wird in 21 Studienzentren mit 320 Patienten durchgeführt werden. Die Patienten werden 1:1 randomisiert dem Trainingsprogramm plus medikamentöser Behandlung oder nur der medikamentösen Behandlung zugeteilt. Die durchschnittliche Intervention wurde für zwölf Monate angesetzt. Trainiert werden soll zweimal die Woche. Primäres Studienziel ist ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität, kardiovaskulär bedingter Klinikeinweisungen, Symptomen, Leistungskapazität und diastolischen Funktion.

In dieser Folgestudie wird es zwar keine Gruppe mehr mit einer nicht-symptomatischen Dysfunktion geben, allerdings eine deutlich größere Gruppe von Herzinsuffizienten. Während am Ende dieser Arbeit zehn Patienten-Jahre (21 Probanden * 6 Monate) ausgewertet werden konnten, werden nach der größeren Studie 160 Patienten-Jahre (160 Probanden * 1 Jahr) ausgewertet werden können. Mit dieser Aufstellung sollte es möglich sein, einige der Fragen, die im Rahmen dieser Arbeit auftraten, zu beantworten und die hier gefundenen Daten zu bestätigen.

Zudem wird in der kommenden Studie die tägliche Aktivität der Probanden, welche neben dem Studientraining geleistet wird, besser dokumentiert werden. Somit kann dann eine wichtige Kovariable besser abgeschätzt werden, die bei Ex-DHF-P nur wenig bis überhaupt nicht beachtet wurde.

5. Zusammenfassung

Die diastolische Herzinsuffizienz mit der zugrundeliegenden diastolischen Dysfunktion ist weitverbreitet und weist eine erhöhte Mortalität und Morbidität auf. Bis heute gibt es jedoch keine effektive spezifische Therapie. Als Pilotstudie konzipiert, wurden die Auswirkungen eines kombinierten Kraft-Ausdauer-Trainingsprogramms auf 24 symptomatische und 19 asymptomatische Patienten untersucht. Die zu untersuchenden Parameter wurden nach drei und sechs Monaten kontrolliert. Es wurde mittels Pulswellen- und Gewebedoppler die diastolische Dysfunktion untersucht. Die Leistungsfähigkeit wurde mittels Spiroergometrie in einem standardisierten Belastungsprotokoll erfasst.

Nach drei Monaten zeigte die symptomatische Gruppe signifikante Verbesserungen von e' : $-0,90\text{cm/s}$ (95% CI: 0,50 bis 1,31; $p < 0,001$) und LAVI: $-3,70\text{ ml/m}^2$ (95% CI: 1,88 bis 5,53; $p < 0,001$). Dies spricht dafür, dass durch das Training ein reverses Remodelling und eine Verbesserung der diastolischen Funktion induziert wurden. Die Peak VO_2 verbesserte sich signifikant um $2,8\text{ ml/min/kg}$ (95% CI: 1,5 bis 4,0; $p < 0,001$) von $17,8$ auf $20,6\text{ ml/kg/min}$ (=15%). Diese Leistungssteigerung korrelierte mit der Verbesserung der diastolischen Funktion. So kann man 38% der Peak VO_2 -Zunahme (=1,26 ml/kg/min) auf die Reduzierung von E/e' zurückführen. Das zweite intensivere Trainingsintervall führte bei den asymptomatischen Probanden zu signifikanten Steigerungen der Leistungsparameter. So stieg die Peak VO_2 um $3,0\text{ ml/min/kg}$ (95% CI: 0,7 bis 5,3; $p=0,013$) von $29,8$ auf $32,8\text{ml/kg/min}$ (=10%). Eine Korrelation zwischen der Verbesserung der diastolischen Funktion und der Leistungsfähigkeit konnte hier nicht nachgewiesen werden, obwohl sich auch in dieser Gruppe nach sechs Monaten eine signifikante Verbesserung von e' zeigte. Die Ursache dafür blieb ungeklärt.

Somit profitierten beide Gruppen signifikant von der Trainingsintervention, die sich als effektive, sichere und gut akzeptierte Methode zur Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz darstellt. Weiterhin unklar ist, ob oder eventuell wie lange die Progredienz der Erkrankung dadurch aufgehalten/ verlangsamt werden kann. Wahrscheinlich ist jedoch, dass die Peak VO_2 -Steigerung limitiert ist.

Dennoch hat diese Pilot-Studie ihren Zweck erfüllt und den Weg für eine kürzlich zugelassene, deutlich größere Studie geebnet, die hoffentlich die ersten randomisierten Daten erbringt.

Literaturverzeichnis

- Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT et al. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* 2006; 92 (9):1259-64.
- Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22 (9):791-7.
- Ades PA, Waldmann ML, Meyer WL et al. Skeletal muscle and cardiovascular adaptations to exercise conditioning in older coronary patients. *Circulation* 1996; 94 (3):323-30.
- Ahmed A, Perry GJ, Fleg JL et al. Outcomes in ambulatory chronic systolic and diastolic heart failure: a propensity score analysis. *Am Heart J* 2006a; 152 (5):956-66.
- Ahmed A, Rich MW, Fleg JL et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006b; 114 (5):397-403.
- Alam M, Samad BA, Wardell J et al. Acute effects of smoking on diastolic function in healthy participants: studies by conventional doppler echocardiography and doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15 (10 Pt 2):1232-7.
- Almuntaser I, Mahmud A, Brown A et al. Blood pressure control determines improvement in diastolic dysfunction in early hypertension. *Am J Hypertens* 2009; 22 (11):1227-31.
- Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *Jama* 2003; 289 (16):2083-93.
- Arbab-Zadeh A, Dijk E, Prasad A et al. Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation* 2004; 110 (13):1799-805.
- Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112 (3):375-83.
- Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351 (11):1097-105.
- Azevedo A, Bettencourt P, Pimenta J et al. Clinical syndrome suggestive of heart failure is frequently attributable to non-cardiac disorders--population-based study. *Eur J Heart Fail* 2007; 9 (4):391-6.
- Bacon SL, Sherwood A, Hinderliter A et al. Effects of exercise, diet and weight loss on high blood pressure. *Sports Med* 2004; 34 (5):307-16.
- Baggish AL, Wang F, Weiner RB et al. Training-specific changes in cardiac structure and function: a prospective and longitudinal assessment of competitive athletes. *J Appl Physiol* 2008; 104 (4):1121-8.
- Banerjee P, Banerjee T, Khand A et al. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (1):138-41.
- Barmeyer A, Mullerleile K, Mortensen K et al. Diastolic dysfunction in exercise and its role for exercise capacity. *Heart Fail Rev* 2009; 14 (2):125-34.
- Beckers PJ, Denollet J, Possemiers NM et al. Combined endurance-resistance training vs. endurance training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2008; 29 (15):1858-66.
- Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G et al. Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. Clinical and prognostic implications. *Circulation* 1995; 91 (11):2775-84.

- Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; 99 (9):1173-82.
- Bella JN, Palmieri V, Roman MJ et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105 (16):1928-33.
- Bennet L, Larsson C, Soderstrom M et al. Diastolic dysfunction is associated with sedentary leisure time physical activity and smoking in females only. *Scand J Prim Health Care*; 28 (3):172-8.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355 (3):260-9.
- Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006; 114 (20):2138-47.
- Boule NG, Haddad E, Kenny GP et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Jama* 2001; 286 (10):1218-27.
- Brubaker PH, Moore JB, Stewart KP et al. Endurance exercise training in older patients with heart failure: results from a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57 (11):1982-9.
- Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation* 2003; 107 (5):656-8.
- Bursi F, Weston SA, Redfield MM et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *Jama* 2006; 296 (18):2209-16.
- Caruana L, Petrie MC, Davie AP et al. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *Bmj* 2000; 321 (7255):215-8.
- Carvalho VO, Ciolac EG, Guimaraes GV et al. Effect of exercise training on 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in heart failure patients. *Congest Heart Fail* 2009; 15 (4):176-80.
- Chattopadhyay S, Alamgir MF, Nikitin NP et al. Lack of diastolic reserve in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*; 3 (1):35-43.
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (5):954-70.
- Chen L, Benjamin EJ, Larson MG et al. Doppler diastolic filling indexes in relation to disease states. *Am Heart J* 1996; 131 (3):519-24.
- Chinnaiyan KM, Alexander D, McCullough PA. Role of angiotensin II in the evolution of diastolic heart failure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7 (12):740-7.
- Ciampi Q, Borzillo G, Barbato E et al. Diastolic function and BNP changes during exercise predict oxygen consumption in chronic heart failure patients. *Scand Cardiovasc J* 2009; 43 (1):17-23.
- Clade H. Krankenhaus-Management: Kompetenzzentren sind zukunftsträchtig. <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=43690> 2004.
- Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22 (8):623-6.
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27 (19):2338-45.

- Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992; 85 (6):2119-31.
- Daniel KR, Wells G, Stewart K et al. Effect of aldosterone antagonism on exercise tolerance, Doppler diastolic function, and quality of life in older women with diastolic heart failure. *Congest Heart Fail* 2009; 15 (2):68-74.
- Deague JA, Wilson CM, Grigg LE et al. Increased left ventricular mass is not associated with impaired left ventricular diastolic filling in normal individuals. *J Hypertens* 2000; 18 (6):757-62.
- Donal E, Raud-Raynier P, De Place C et al. Resting echocardiographic assessments of left atrial function and filling pressure interest in the understanding of exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21 (6):703-10.
- Elesber AA, Redfield MM, Rihal CS et al. Coronary endothelial dysfunction and hyperlipidemia are independently associated with diastolic dysfunction in humans. *Am Heart J* 2007; 153 (6):1081-7.
- Erk O. Precipitating factors for systolic and diastolic heart failure: a four-year follow-up of 192 patients. *Hong Kong Med J* 2004; 10 (2):97-101.
- Eroglu E, Aydin S, Yalniz F et al. Chronic cigarette smoking affects left and right ventricular long-axis function in healthy young subjects: a Doppler myocardial imaging study. *Echocardiography* 2009; 26 (9):1019-25.
- Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. Protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. European Heart Failure Training Group. *Eur Heart J* 1998; 19 (3):466-75.
- FitStar. <http://www.fit-star.de/>. In., Series <http://www.fit-star.de/>. 2011.
- Flachskampf FA. Kursbuch der Echokardiographie: Unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2008a; 4:56 und 169.
- Flachskampf FA. Kursbuch der Echokardiographie: Unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. 2008b; 4:90 und 149f.
- Flachskampf FA. Kursbuch der Echokardiographie: Unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie; 2008c. 51 p.
- Gaasch WH. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Jama* 1994; 271 (16):1276-80.
- Galetta F, Franzoni F, Santoro G. Left ventricular diastolic function assessed using tissue Doppler imaging in elderly athletes. *Int J Cardiol* 2004; 94 (2-3):339-40.
- Gary RA, Sueta CA, Dougherty M et al. Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. *Heart Lung* 2004; 33 (4):210-8.
- Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002; 137 (8):631-9.
- Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (10):1883-90.
- Guimaraes GV, Silva MS, d'Avila VM et al. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in betablockers era in patients with heart failure: a Brazilian experience. *Arq Bras Cardiol* 2008; 91 (1):39-48.
- Haass M, Kitzman DW, Anand IS et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the

- Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*; 4 (3):324-31.
- Hambrecht R. [Sports as therapy]. *Herz* 2004; 29 (4):381-90.
- Hambrecht R, Gielen S, Linke A et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *Jama* 2000a; 283 (23):3095-101.
- Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol* 2000b; 35 (3):706-13.
- Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004; 109 (11):1371-8.
- Hare JL, Hordern MD, Leano R et al. Application of an exercise intervention on the evolution of diastolic dysfunction in patients with diabetes mellitus: efficacy and effectiveness. *Circ Heart Fail*; 4 (4):441-9.
- Hasenfuß W. Diagnostik und Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz. 1 ed: Thieme; 2008. 23 p.
- Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B et al. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (1):125-32.
- Hendrican MC, McKelvie RS, Smith T et al. Functional capacity in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2000; 6 (3):214-9.
- Herzinsuffizienz K. 6-Minuten-Gehtest.
<http://www.knhi.de/Betroffene/Diagnosemittel/Gehtest.jsp> [On-line] 2008.
- Hollmann WH, Th. Sportmedizin, Arbeits- und Trainingsgrundlagen. Stuttgart: Schattauer 1990; 3.
- How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19 (7):990-1003.
- Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (6):e1-82.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119 (14):e391-479.
- Karapolat H, Demir E, Bozkaya YT et al. Comparison of hospital-based versus home-based exercise training in patients with heart failure: effects on functional capacity, quality of life, psychological symptoms, and hemodynamic parameters. *Clin Res Cardiol* 2009; 98 (10):635-42.
- Kasner M, Westermann D, Steendijk P et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation* 2007; 116 (6):637-47.
- Keteyian SJ, Brawner CA, Schairer JR et al. Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. *Am Heart J* 1999; 138 (2 Pt 1):233-40.

- Kiilavuori K, Naveri H, Salmi T et al. The effect of physical training on skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000; 2 (1):53-63.
- Kindermann M, Reil JC, Pieske B et al. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction: what is the evidence? *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18 (8):280-92.
- Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM et al. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail*; 3 (6):659-67.
- Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR et al. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17 (5):1065-72.
- Kitzman DW, Hundley WG, Brubaker PH et al. A randomized double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: effects on exercise tolerance and arterial distensibility. *Circ Heart Fail* 2010; 3 (4):477-85.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7 (2):79-108.
- Li D, Shinagawa K, Pang L et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104 (21):2608-14.
- Liao L, Allen LA, Whellan DJ. Economic burden of heart failure in the elderly. *Pharmacoeconomics* 2008; 26 (6):447-62.
- Liao L, Anstrom KJ, Gottdiener JS et al. Long-term costs and resource use in elderly participants with congestive heart failure in the Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 2007; 153 (2):245-52.
- Liao L, Jollis JG, Anstrom KJ et al. Costs for heart failure with normal vs reduced ejection fraction. *Arch Intern Med* 2006; 166 (1):112-8.
- Lim TK, Ashrafian H, Dwivedi G et al. Increased left atrial volume index is an independent predictor of raised serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: Implication for diagnosis of diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8 (1):38-45.
- Linke A, Schoene N, Gielen S et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (2):392-7.
- Little WC, Wesley-Farrington DJ, Hoyle J et al. Effect of candesartan and verapamil on exercise tolerance in diastolic dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43 (2):288-93.
- Little WC, Zile MR, Kitman DW et al. The effect of alagebrium chloride (ALT-711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure. *J Card Fail* 2005; 11 (3):191-5.
- Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M et al. Exercise training does not improve myocardial diastolic tissue velocities in Type 2 diabetes. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5:32.
- Maggioni AP, Latini R, Carson PE et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149 (3):548-57.
- Maisel AS, McCord J, Nowak RM et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (11):2010-7.
- Malfatto G, Branzi G, Osculati G et al. Improvement in left ventricular diastolic stiffness induced by physical training in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2009; 15 (4):327-33.

- Mancini DM, Henson D, LaManca J et al. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 86 (3):909-18.
- Martinez-Selles M, Garcia Robles JA, Prieto L et al. Annual rates of admission and seasonal variations in hospitalizations for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (6):779-86.
- Masoudi FA, Havranek EP, Smith G et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (2):217-23.
- Massie B, Conway M, Yonge R et al. Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow. *Circulation* 1987; 76 (5):1009-19.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359 (23):2456-67.
- McCullough PA, Khandelwal AK, McKinnon JE et al. Outcomes and prognostic factors of systolic as compared with diastolic heart failure in urban America. *Congest Heart Fail* 2005; 11 (1):6-11.
- McKelvie RS. Exercise training in patients with heart failure: clinical outcomes, safety, and indications. *Heart Fail Rev* 2008; 13 (1):3-11.
- Medizinfuchs.de. Preisvergleich für den Wirkstoff candesartan cilexetil. In: http://www.medizinfuchs.de/wirkstoff/candesartan+cilexetil-878.html/search_referer/1137675. Series Preisvergleich für den Wirkstoff candesartan cilexetil. 2011.
- Meyer T, Gabriel HH, Kindermann W. Is determination of exercise intensities as percentages of VO₂max or HR_{max} adequate? *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31 (9):1342-5.
- Meyer TK, W. Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max). *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 1999; 50:385-6.
- Moller JE, Pellikka PA, Hillis GS et al. Prognostic importance of diastolic function and filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 114 (5):438-44.
- Munagala VK, Jacobsen SJ, Mahoney DW et al. Association of newer diastolic function parameters with age in healthy subjects: a population-based study. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16 (10):1049-56.
- O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *Jama* 2009; 301 (14):1439-50.
- Oh JK, Hatle L, Tajik AJ et al. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (3):500-6.
- Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102 (15):1788-94.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355 (3):251-9.
- Packer M. Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* 1990; 81 (2 Suppl):III78-86.
- Paterson DH, Cunningham DA, Koval JJ et al. Aerobic fitness in a population of independently living men and women aged 55-86 years. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31 (12):1813-20.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular

- ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28 (20):2539-50.
- Pedersen F, Raymond I, Mehlsen J et al. Prevalence of diastolic dysfunction as a possible cause of dyspnea in the elderly. *Am J Med* 2005; 118 (1):25-31.
- Persson H, Lonn E, Edner M et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (6):687-94.
- Piepoli MF, Davos C, Francis DP et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Bmj* 2004; 328 (7433):189.
- Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ et al. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (1):87-92.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA et al. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation* 2005; 112 (15):2254-62.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr. et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama* 2003; 289 (2):194-202.
- Regitz-Zagrosek V, Brokat S, Tschope C. Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49 (4):241-51.
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22 (17):1527-60.
- Ren X, Ristow B, Na B et al. Prevalence and prognosis of asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction in ambulatory patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2007; 99 (12):1643-7.
- Roux E, Pieri B, Bergeri I et al. [Precipitating factors associated with diastolic heart failure in the elderly]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2003; 52 (5):308-12.
- Rusconi C, Sabatini T, Faggiano P et al. Prevalence of isolated left ventricular diastolic dysfunction in hypertension as assessed by combined transmitral and pulmonary vein flow Doppler study. *Am J Cardiol* 2001; 87 (3):357-60, A10.
- Schaible TF, Ciambone GJ, Capasso JM et al. Cardiac conditioning ameliorates cardiac dysfunction associated with renal hypertension in rats. *J Clin Invest* 1984; 73 (4):1086-94.
- Scheld TA. Der 6-Minuten-Gehtest: Ein valides und reliables Verfahren zur Trainingssteuerung und Therapieevaluation in der stationären kardiologischen Rehabilitation. Institut für Rehabilitation und Behindertensport der Deutschen Sporthochschule Köln 2007.
- Scheuer J, Malhotra A, Hirsch C et al. Physiologic cardiac hypertrophy corrects contractile protein abnormalities associated with pathologic hypertrophy in rats. *J Clin Invest* 1982; 70 (6):1300-5.
- Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98 (21):2282-9.
- Serraino D, Fachin C, Feltrin O et al. Sport activity and cigarette smoking among young and adult athletes from the northeastern part of Italy. *Eur J Epidemiol* 1988; 4 (4):497-502.
- Silbernagel S. Taschenatlas der Physiologie; 2001. 106 p.
- Smart N, Haluska B, Jeffriess L et al. Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. *Am Heart J* 2007; 153 (4):530-6.
- Synvista Therapeutics. Synvista Therapeutics Announces Termination of Clinical Trials of Alagebrium and SYI-2074 and Provides Business Update.

<http://www.fiercebiotech.com/press-releases/synvista-therapeutics-announces-termination-clinical-trials-alagebrium-and-syi-2074-0> 2009.

Takemoto KA, Bernstein L, Lopez JF et al. Abnormalities of diastolic filling of the left ventricle associated with aging are less pronounced in exercise-trained individuals. *Am Heart J* 1992; 124 (1):143-8.

Tarantini L, Faggiano P, Senni M et al. Clinical features and prognosis associated with a preserved left ventricular systolic function in a large cohort of congestive heart failure outpatients managed by cardiologists. Data from the Italian Network on Congestive Heart Failure. *Ital Heart J* 2002; 3 (11):656-64.

Terzi S, Sayar N, Bilsel T et al. Tissue Doppler imaging adds incremental value in predicting exercise capacity in patients with congestive heart failure. *Heart Vessels* 2007; 22 (4):237-44.

Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1985; 312 (5):277-83.

Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2008; 29 (3):339-47.

Tumminello G, Guazzi M, Lancellotti P et al. Exercise ventilation inefficiency in heart failure: pathophysiological and clinical significance. *Eur Heart J* 2007; 28 (6):673-8.

Tyni-Lenne R, Gordon A, Jansson E et al. Skeletal muscle endurance training improves peripheral oxidative capacity, exercise tolerance, and health-related quality of life in women with chronic congestive heart failure secondary to either ischemic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 80 (8):1025-9.

Van Putte-Katier N, Rooman RP, Haas L et al. Early cardiac abnormalities in obese children: importance of obesity per se versus associated cardiovascular risk factors. *Pediatr Res* 2008; 64 (2):205-9.

Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (7):1948-55.

Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101 (17):2118-21.

Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 1996; 156 (16):1789-96.

Wachter R, Luers C, Kleta S et al. Impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. *Eur J Heart Fail* 2007; 9 (5):469-76.

Wang Y, Gutman JM, Heilbron D et al. Atrial volume in a normal adult population by two-dimensional echocardiography. *Chest* 1984; 86 (4):595-601.

Weineck J. *Sportbiologie*. Balingen: Spitta Verlag GmbH 2000; 7.

Whalley GA, Wright SP, Pearl A et al. Prognostic role of echocardiography and brain natriuretic peptide in symptomatic breathless patients in the community. *Eur Heart J* 2008; 29 (4):509-16.

Whellan DJ, Reed SD, Liao L et al. Financial implications of a model heart failure disease management program for providers, hospital, healthcare systems, and payer perspectives. *Am J Cardiol* 2007; 99 (2):256-60.

Whipp BJ. *Der Belastungstest: Wie und Warum*. VIASYS info Sonderausgabe Ergospirometrie 2002:3-7.

Willimczik. *Forschungsmethoden in der Sportwissenschaft (Vol. vols. 1, Statistik im Sport)*. Hamburg: Czwalina.; 1993.

Wong RC, Yeo TC. Left atrial volume is an independent predictor of exercise capacity in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Cardiol*; 144 (3):425-7.

- Wonisch M, Hofmann, P., Pokan, R., Kraxner, W., Hödl, R., Maier, R. et al. Spiroergometrie in der Kardiologie - Grundlagen der Physiologie und Terminologie. *J Kardiol* 2003; 10:383-90.
- Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (1):76-84.
- Yu CM, Li LS, Lam MF et al. Effect of a cardiac rehabilitation program on left ventricular diastolic function and its relationship to exercise capacity in patients with coronary heart disease: experience from a randomized, controlled study. *Am Heart J* 2004; 147 (5):e24.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362 (9386):777-81.
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350 (19):1953-9.
- Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105 (11):1387-93.
- Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation* 2001; 104 (7):779-82.

Anhang

E/e'		Mittelwert ±	Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben			Signifikanz (2-seitig)
					Gepaarte Differenzen			
					Mittelwert	95% CI der Differenz		
						Obere	Untere	
DHF (n=24)	Ba	12,2272±0,7081	V1 - Ba	-2,2645	-1,12497	-3,40435	0	
DHF (n=24)	V1	9,9626±0,4897	V2 - V1	0,1621	1,11866	-0,79436	0,729	
DHF (n=24)	V2	10,1247±0,6191	V2 - Ba	-2,1025	-0,8684	-3,33661	0,002	
DD (n=19)	Ba	10,6769±0,7063	V1 - Ba	-1,3088	-0,3752	-2,24245	0,009	
DD (n=19)	V1	9,3681±0,517	V2 - V1	0,1794	0,96795	-0,60921	0,638	
DD (n=19)	V2	9,5475±0,5355	V2 - Ba	-1,1294	-0,12785	-2,13106	0,029	

e'-medial		Mittelwert ±	Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben			Signifikanz (2-seitig)
					Gepaarte Differenzen			
					Mittelwert	95% CI der Differenz		
						Obere	Untere	
DHF (n=24)	Ba	5,8625±0,2554	V1 - Ba	0,90417	1,31252	0,49581	0	
DHF (n=24)	V1	6,7667±0,287	V2 - V1	0,02083	0,32456	-0,28289	0,888	
DHF (n=24)	V2	6,7875±0,2932	V2 - Ba	0,925	1,40762	0,44238	0,001	
DD (n=19)	Ba	6,8789±0,2217	V1 - Ba	0,33684	0,76198	-0,08829	0,113	
DD (n=19)	V1	7,2158±0,272	V2 - V1	0,19474	0,65801	-0,26854	0,389	
DD (n=19)	V2	7,4105±0,3334	V2 - Ba	0,53158	1,00411	0,05904	0,03	

E aus Mittelwerten von E/e' und e' berechnet						
DHF (n=24)	Ba	71,68	V1 - Ba	-4,27	-5,96%	
DHF (n=24)	V1	67,41	V2 - V1	1,31	1,94%	
DHF (n=24)	V2	68,72	V2 - Ba	-2,96	-4,13%	
DD (n=19)	Ba	73,45	V1 - Ba	-5,95	-8,10%	
DD (n=19)	V1	67,5	V2 - V1	3,25	4,81%	
DD (n=19)	V2	70,75	V2 - Ba	-2,7	-3,68%	

S/D		Mittelwert ±	Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben			Signifikanz (2-seitig)
					Gepaarte Differenzen			
					Mittelwert	95% CI der Differenz		
						Obere	Untere	
DHF (n=24)	Ba	1,4246±0,0968	V1 - Ba	-0,08682	0,11186	-0,2855	0,375	
DHF (n=24)	V1	1,3377±0,0569	V2 - V1	0,05985	0,19148	-0,07178	0,357	
DHF (n=24)	V2	1,3976±0,0617	V2 - Ba	-0,02698	0,16733	-0,22128	0,777	
DD (n=19)	Ba	1,3381±0,11	V1 - Ba	0,11181	0,52524	-0,30161	0,577	
DD (n=19)	V1	1,4499±0,1571	V2 - V1	-0,09571	0,24859	-0,44	0,566	
DD (n=19)	V2	1,3542±0,0883	V2 - Ba	0,01611	0,23151	-0,19929	0,877	

LVEF		Mittelwert ±	Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben			Signifikanz (2-seitig)
					Gepaarte Differenzen			
					Mittelwert	95% CI der Differenz		
						Obere	Untere	
DHF (n=24)	Ba	66,9167±1,5638	V1 - Ba	0,91667	5,45761	-3,62428	0,68	
DHF (n=24)	V1	67,8333±1,1958	V2 - V1	-0,04167	3,54239	-3,62572	0,981	
DHF (n=24)	V2	67,7917±1,2321	V2 - Ba	0,875	4,37331	-2,62331	0,61	
DD (n=19)	Ba	67,6842±1,1548	V1 - Ba	-0,84211	2,01958	-3,70379	0,544	
DD (n=19)	V1	66,8421±1,5223	V2 - V1	2	4,78737	-0,78737	0,149	

DD (n=19)	V2	68,8421±1,2337	V2 - Ba	1,15789	4,30318	-1,98739	0,449		
LAVI	Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben				Signifikanz (2-seitig)		
			Gepaarte Differenzen			Mittelwert		95% CI der Differenz	
			Obere		Untere				
DHF (n=23)	Ba	30,0347±1,6535	V1 - Ba	-3,7043	-1,8771	-5,53145	0		
DHF (n=23)	V1	26,3304±1,3965	V2 - V1	-1,2226	1,03219	-3,47742	0,273		
DHF (n=23)	V2	25,1078±1,8142	V2 - Ba	-4,9269	-3,18167	-6,67212	0		
DD (n=18)	Ba	23,5317±1,471	V1 - Ba	-0,367	1,57035	-2,30436	0,694		
DD (n=18)	V1	23,1647±1,4753	V2 - V1	-0,3433	2,02586	-2,7123	0,764		
DD (n=18)	V2	22,8214±1,371	V2 - Ba	-0,7103	2,54286	-3,96331	0,651		
LVVI	Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben				Signifikanz (2-seitig)		
			Gepaarte Differenzen			Mittelwert		95% CI der Differenz	
			Obere		Untere				
DHF (n=23)	Ba	41,6757±3,32275	V1 - Ba	1,34796	7,35326	-4,65734	0,646		
DHF (n=23)	V1	43,0236±2,8848	V2 - V1	-3,28491	1,38222	-7,95205	0,159		
DHF (n=23)	V2	39,7387±2,7936	V2 - Ba	-1,93696	2,12039	-5,99431	0,333		
DD (n=17)	Ba	52,9902±5,8021	V1 - Ba	-4,3344	3,39438	-12,06319	0,252		
DD (n=17)	V1	48,6558±4,3595	V2 - V1	-0,80526	5,49981	-7,11034	0,79		
DD (n=17)	V2	47,8505±5,4697	V2 - Ba	-5,13967	3,13316	-13,41249	0,206		
LVMI	Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben				Signifikanz (2-seitig)		
			Gepaarte Differenzen			Mittelwert		95% CI der Differenz	
			Obere		Untere				
DHF (n=24)	Ba	108,7849±4,3316	V1 - Ba	4,34065	16,16826	-7,48697	0,455		
DHF (n=24)	V1	113,1255±6,174	V2 - V1	3,18035	15,65516	-9,29445	0,603		
DHF (n=24)	V2	116,3059±5,929	V2 - Ba	7,521	19,60866	-4,56666	0,211		
DD (n=19)	Ba	118,2881±5,2086	V1 - Ba	-9,85599	-3,19544	-16,51653	0,006		
DD (n=19)	V1	108,4321±5,0626	V2 - V1	8,4965	15,11353	1,87947	0,015		
DD (n=19)	V2	116,9286±4,6529	V2 - Ba	-1,35949	7,66583	-10,3848	0,755		
Peak VO₂	Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben				Signifikanz (2-seitig)		
			Gepaarte Differenzen			Mittelwert		95% CI der Differenz	
			Obere		Untere				
DHF (n=21)	Ba	17,843±1,004	V1 - Ba	2,757	4,0466	1,4677	0		
DHF (n=21)	V1	20,6±1,1932	V2 - V1	-0,886	1,0862	-2,8576	0,36		
DHF (n=21)	V2	19,714±1,2674	V2 - Ba	1,871	3,6854	0,0574	0,044		
DD (n=18)	Ba	29,244±2,0518	V1 - Ba	0,517	1,6065	-0,5731	0,331		
DD (n=18)	V1	29,761±1,9613	V2 - V1	2,989	5,2571	0,7207	0,013		
DD (n=18)	V2	32,75±2,0027	V2 - Ba	3,506	5,5449	1,4662	0,002		
Max Watt	Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben				Signifikanz (2-seitig)		
			Gepaarte Differenzen			Mittelwert		95% CI der Differenz	
Obere		Untere							
DHF (n=21)	Ba	135,24±7,917	V1 - Ba	14,284	22,9907	5,5807	0,003		

DHF (n=21)	V1	149,524±8,4649	V2 - V1	-6,687	4,9683	-18,3016	0,246
DHF (n=21)	V2	142,857±7,7196	V2 - Ba	7,617	22,7096	-7,4715	0,305
DD (n=18)	Ba	176,67±10,634	V1 - Ba	-2,226	7,3593	-11,8038	0,631
DD (n=18)	V1	174,444±10,455	V2 - V1	10	18,5284	1,4716	0,024
DD (n=18)	V2	184,444±11,267	V2 - Ba	7,774	21,051	-5,4954	0,233

AT VO ₂		Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben			
				Gepaarte Differenzen			Signifikanz (2-seitig)
				Mittelwert	95% CI der Differenz		
					Obere	Untere	
DHF (n=21)	Ba	11,024±0,6758	V1 - Ba	3,319	4,5645	2,0736	0
DHF (n=21)	V1	14,343±0,9326	V2 - V1	-1,5286	0,7186	-3,7757	0,171
DHF (n=21)	V2	12,814±1,1528	V2 - Ba	1,7905	3,7067	-0,1258	0,065
DD (n=18)	Ba	23,317±1,7294	V1 - Ba	-0,6333	1,0784	-2,3451	0,446
DD (n=18)	V1	22,683±1,7352	V2 - V1	4,7167	7,9086	1,5247	0,006
DD (n=18)	V2	27,4±1,8681	V2 - Ba	4,0833	6,6441	1,5226	0,004

AT Watt		Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben			
				Gepaarte Differenzen			Signifikanz (2-seitig)
				Mittelwert	95% CI der Differenz		
					Obere	Untere	
DHF (n=21)	Ba	73,81±5,541	V1 - Ba	19,238	28,0198	10,4564	0
DHF (n=21)	V1	93,048±7,1149	V2 - V1	-13,334	0,5731	-27,2398	0,059
DHF (n=21)	V2	79,714±7,0431	V2 - Ba	5,904	18,8133	-7,0038	0,351
DD (n=18)	Ba	137,167±11,302	V1 - Ba	-11,611	0,485	-23,7072	0,059
DD (n=18)	V1	125,556±9,8992	V2 - V1	29,888	44,687	15,0908	0,001
DD (n=18)	V2	155,444±10,63	V2 - Ba	18,277	32,8789	3,6767	0,017

VE Max		Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben			
				Gepaarte Differenzen			Signifikanz (2-seitig)
				Mittelwert	95% CI der Differenz		
					Obere	Untere	
DHF (n=21)	Ba	58,14±3,126	V1 - Ba	4,66667	8,69027	0,64306	0,025
DHF (n=21)	V1	62,8095±3,068	V2 - V1	-4,14286	1,44007	-9,72579	0,137
DHF (n=21)	V2	58,6667±2,8854	V2 - Ba	0,52381	5,1292	-4,08158	0,815
DD (n=18)	Ba	85,06±7,592	V1 - Ba	11,66667	22,50817	0,82516	0,036
DD (n=18)	V1	96,7222±8,4952	V2 - V1	-6,83333	5,10433	-18,77099	0,244
DD (n=18)	V2	89,8889±5,9726	V2 - Ba	4,83333	12,98188	-3,31522	0,228

Slope		Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben			
				Gepaarte Differenzen			Signifikanz (2-seitig)
				Mittelwert	95% CI der Differenz		
					Obere	Untere	
DHF (n=20)	Ba	28,5±0,6091	V1 - Ba	-0,177	1,085	-1,285	0,862
DHF (n=20)	V1	28,4±0,7993	V2 - V1	-0,442	1,4929	-2,2929	0,663
DHF (n=20)	V2	28±0,9319	V2 - Ba	0,486	1,6554	-2,6554	0,633
DD (n=18)	Ba	27,067±0,9445	V1 - Ba	-1,197	0,7287	-2,6398	0,248
DD (n=18)	V1	26,111±0,5653	V2 - V1	0,35	2,3443	-1,6776	0,731
DD (n=18)	V2	26,444±0,8564	V2 - Ba	-0,631	1,4587	-2,7031	0,537

6min		Mittelwert ±		Tests bei gepaarten			
------	--	--------------	--	------------------------	--	--	--

		Standardfehler des Mittelwerts		Stichproben			Signifikanz (2-seitig)
				Gepaarte Differenzen			
				Mittelwert	95% CI der Differenz		
					Obere	Untere	
DHF (n=23)	Ba	588,522±12,905	V1 - Ba	22,8696	47,0406	-1,3014	0,063
DHF (n=23)	V1	611,39±16,025	V2 - V1	3,913	22,592	-14,766	0,668
DHF (n=23)	V2	615,3±16,781	V2 - Ba	26,7826	55,474	-1,9088	0,066
DD (n=17)	Ba	650,118±17,068	V1 - Ba	8,0588	27,3631	-11,2454	0,389
DD (n=17)	V1	658,18±17,642	V2 - V1	18,471	40,186	-3,244	0,09
DD (n=17)	V2	676,65±17,578	V2 - Ba	26,5294	45,7209	7,3379	0,01

Blutdruck systolisch Ruhe		Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben			Signifikanz (2-seitig)
				Gepaarte Differenzen			
				Mittelwert	95% CI der Differenz		
					Obere	Untere	
DHF (n=23)	Ba	131,62±5,145	V1 - Ba	-8,81	2,736	-20,355	0,127
DHF (n=23)	V1	122,81±3,748	V2 - V1	-7,381	3,332	-18,093	0,166
DHF (n=23)	V2	115,43±4,598	V2 - Ba	-16,19	-1,661	-30,72	0,031
DD (n=17)	Ba	140,83±4,736	V1 - Ba	-6,667	2,83	-16,164	0,157
DD (n=17)	V1	134,17±3,460	V2 - V1	-3,611	3,565	-10,787	0,303
DD (n=17)	V2	130,56±4,815	V2 - Ba	-10,278	-0,574	-19,982	0,039

Blutdruck systolisch Maximal		Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben			Signifikanz (2-seitig)
				Gepaarte Differenzen			
				Mittelwert	95% CI der Differenz		
					Obere	Untere	
DHF (n=23)	Ba	191,57±4,285	V1 - Ba	-1,286	8,026	-10,598	0,776
DHF (n=23)	V1	190,29±4,285	V2 - V1	-23	-6,751	-39,249	0,008
DHF (n=23)	V2	167,29±7,335	V2 - Ba	-24,286	-9,821	-38,751	0,002
DD (n=17)	Ba	221,11±5,31	V1 - Ba	0,278	10,057	-9,501	0,953
DD (n=17)	V1	221,39±5,314	V2 - V1	-2,5	7,196	-12,196	0,594
DD (n=17)	V2	218,89±5,753	V2 - Ba	-2,222	9,29	-13,735	0,689

Blutdruck diastolisch Ruhe		Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben			Signifikanz (2-seitig)
				Gepaarte Differenzen			
				Mittelwert	95% CI der Differenz		
					Obere	Untere	
DHF (n=23)	Ba	79,76±2,713	V1 - Ba	3,524	10,143	-3,096	0,28
DHF (n=23)	V1	83,29±3,350	V2 - V1	-4,286	3,885	-12,457	0,287
DHF (n=23)	V2	79±3,079	V2 - Ba	-0,762	6,284	-7,808	0,824
DD (n=17)	Ba	91,39±2,244	V1 - Ba	-0,556	5,284	-6,395	0,843
DD (n=17)	V1	90,83±2,331	V2 - V1	-5	-0,651	-9,349	0,027
DD (n=17)	V2	85,83±2,186	V2 - Ba	-5,556	0,763	-11,874	0,081

Blutdruck diastolisch Maximal		Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben			Signifikanz (2-seitig)
				Gepaarte Differenzen			
				Mittelwert	95% CI der Differenz		
					Obere	Untere	
DHF (n=23)	Ba	91,14±3,863	V1 - Ba	3,19	13,223	-6,842	0,515
DHF (n=23)	V1	94,33±3,889	V2 - V1	-4,81	6,913	-16,533	0,402
DHF (n=23)	V2	89,52±4,173	V2 - Ba	-1,619	8,236	-11,474	0,735
DD (n=17)	Ba	97,22±2,807	V1 - Ba	1,389	8,814	-6,037	0,698

DD (n=17)	V1	98,61±3,203	V2 - V1	-7,778	0,233	-15,788	0,056
DD (n=17)	V2	90,83±2,808	V2 - Ba	-6,389	0,875	-11,903	0,026

Herzfrequenz Ruhe		Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben			
				Gepaarte Differenzen			Signifikanz (2-seitig)
				Mittelwert	95% CI der Differenz		
					Obere	Untere	
DHF (n=23)	Ba	70,29±2,759	V1 - Ba	2	5,765	-1,765	0,281
DHF (n=23)	V1	72,29±2,625	V2 - V1	1,524	7,012	-3,964	0,569
DHF (n=23)	V2	73,81±1,886	V2 - Ba	3,524	8,512	-1,464	0,156
DD (n=17)	Ba	81,44±2,197	V1 - Ba	-5,056	-0,532	-9,58	0,031
DD (n=17)	V1	76,39±1,907	V2 - V1	-2,944	2,688	-8,577	0,285
DD (n=17)	V2	73,44±2,367	V2 - Ba	-8	-2,307	-13,693	0,009

Herzfrequenz Maximal		Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts		Tests bei gepaarten Stichproben			
				Gepaarte Differenzen			Signifikanz (2-seitig)
				Mittelwert	95% CI der Differenz		
					Obere	Untere	
DHF (n=23)	Ba	132,57±4,178	V1 - Ba	2,524	8,798	-3,75	0,411
DHF (n=23)	V1	135,10±4,087	V2 - V1	-2,524	4,614	-9,661	0,469
DHF (n=23)	V2	132,57±4,679	V2 - Ba	0	4,817	-4,817	1
DD (n=17)	Ba	148,61±5,104	V1 - Ba	4	12,279	-4,279	0,322
DD (n=17)	V1	152,61±3,758	V2 - V1	-0,889	4,529	-6,307	0,733
DD (n=17)	V2	151,72±4,414	V2 - Ba	3,111	12,209	-5,987	0,48

Danksagung

Vielen Dank an Professor Martin Halle, dass ich in seinem Lehrstuhl die Promotionsarbeit schreiben durfte.

Meiner Betreuerin Dr. med. Silja Schwarz möchte ich für die Betreuung vor, während und nach der Studie danken. Besonderen Dank für die immer angenehme Arbeitsatmosphäre.

Vielen Dank dem Studienleiter Dr. med. Frank Edelman, der es nie müde wurde, meine unzähligen Fragen zu beantworten und der Supervisor über die gesamte Studie war.

Dank an Dr. med. Axel Pressler für die Durchführung der Echokardiographischen Untersuchungen und der auch neben seinen eigenen Studien immer ein Ohr für mich offen hatte.

Otto Zelger für die Kontrolle der spiroergometrisch ermittelten AT-Schwelle.

Einen Riesendank an das ganze MTA-Team der Sportmedizin, die mich in die erforderlichen Untersuchungen nicht nur einarbeiteten, sondern auch immer einsprangen, wenn es eng wurde.

Vielen Dank an unsere Diplomanten Anke Hartmann und Martin Dhanjal, ohne die wir die vielen Trainingstermine kaum anbieten hätten können.

Wie immer hat mich auch meine Familie unterstützt. Besonders meine Eltern und meine Patentante, die mich nicht nur die ganze Zeit gesponsert haben, sondern mir auch beim Korrigieren, beim Lay Out und beim Druck halfen und stets motivierend zur Seite standen.

Zum Schluss, aber nicht als letzter, möchte ich Friederike Siegmund danken, meiner Doktorschwester, mit der ich erstmals das Gefühl hatte, dass Partnerarbeit funktioniert.