



Fakultät für Medizin

Lehrstuhl für präventive und rehabilitative Sportmedizin am Klinikum rechts der Isar

Einfluss von körperlicher Fitness auf die myokardiale diastolische Funktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Dr. (univ. degli Studi di Verona) Alessandra Boscheri

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

Vorsitzende(r): Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Martin Halle
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 02.02.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 31.07.2018 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	2
<i>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</i>	4
<i>TABELLENVERZEICHNIS</i>	5
<i>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:</i>	6
1. EINLEITUNG	7
1.1 Entstehung von KHK.....	8
1.2 Herzinsuffizienz: eine gefürchtete Folge.....	9
1.3 Körperliches Training und diastolische Funktion.....	10
1.4. Zielstellung der Arbeit	11
2. DIASTOLISCHE DYSFUNKTION - ERKLÄRUNG	12
2.1 Der Herzzyklus	12
2.2 Diastolische Dysfunktion	13
2.3 Präklinische diastolische Dysfunktion vs. HFpEF	14
2.4 Symptomatik HFpEF	15
3. URSACHEN FÜR DIASTOLISCHE DYSFUNKTION?	15
3.1 Risikofaktoren und Entstehung.....	15
3.2 Molekulare Ursachen der diastolischen Dysfunktion	17
4. ECHOKARDIOGRAPHISCHE DIAGNOSTIK DER DIASTOLISCHEN FUNKTION	18
4.1 Messung von Mitralklappen-Flussprofil und Gewebedoppler (E und A sowie e' und a')	18
4.1.1 Beginnende diastolische Dysfunktion oder diastolische Dysfunktion I°	20
4.1.2 Diastolische Dysfunktion II° oder pseudonormales Muster	20
4.1.3 Diastolische Dysfunktion III° oder restriktives Muster	21
4.2 Messung von IVRT und DT	21
4.3 Weitere Messungen	22
4.4 Zusammenfassung und Ausblick	23
5. FRAGESTELLUNG	25
6. MATERIAL UND METHODEN	26
6.1 Studienpopulation	26
6.2 Untersuchungsinhalte	27
6.2.1 Erfassung der körperlichen Aktivität pro Woche	27
6.2.2 Anthropometrische Parameter	28
6.2.3 Spiroergometrie	29
6.2.4 Echokardiographie.....	30
6.3 Statistische Datenanalyse.....	30
7. ERGEBNISSE	32

7.1 Patientencharakteristika	32
7.2 Fitness und körperliche Aktivität	34
7.2.1 Deskriptive Statistik: VO ₂ peak	34
7.2.2 Deskriptive Statistik: Körperliche Aktivität	35
7.2.3 Korrelation VO ₂ peak und körperliche Aktivität	36
7.3 diastolische Dysfunktion	37
7.3.1 Prävalenz diastolische Dysfunktion	37
7.3.2 Diastolische Funktion und körperliche Aktivität	38
7.3.3 Diastolische Funktion und Fitness	41
7.4 Korrelationen von diastolischer Dysfunktion mit anderen Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes, Bluthochdruck, Hyperlipoproteinämie	44
7.4.1 Geschlecht	44
7.4.2 Alter	45
7.4.3 BMI	48
7.4.4 Weitere Risikofaktoren.....	50
7.4.5 Subpopulation Diabetes	51
7.6 Dyspnoe und diastolische Dysfunktion.....	54
8. DISKUSSION.....	56
8.1 Auswirkung von körperlicher Aktivität auf die linksventrikuläre diastolische Funktion	56
8.2 Auswirkung von Alter und Geschlecht auf die diastolische Funktion	58
8.3 Weitere Risikofaktoren und deren Auswirkung auf die diastolische Funktion.....	60
8.4. Studienpopulation	62
8.5. Weitere noch offene Fragestellungen	63
8.6 Limitationen	63
9. ZUSAMMENFASSUNG:.....	65
10. ZUSAMMENFASSUNG/ABSTRACT:	66
11. ABSTRACT (ENGLISCH)	68
12. LITERATURVERZEICHNIS.....	69
WISSENSCHAFTLICHER BEITRAG IN DER INTERNATIONALEN FACHÖFFENTLICHKEIT	77
POSTER ESC.....	80
DANKSAGUNG	81
SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	82

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Ergebnisse aus der EPIC-Studie (Muller, Murphy et al. 2016).....	8
Abb 2: Druck-Volumen-Kurve nach Braunwald.....	13
Abb. 3: Schematische Darstellung der pathophysiologischen Mechanismen bei der Entstehung der diastolischen Dysfunktion beim metabolischen Syndrom	17
Abb. 4: die verschiedenen Stadien der diastolischen Dysfunktion	19
Abb 5: Normwerte nach Alter und Geschlecht der verschiedenen Parameter der diastolischen Dysfunktion	22
Abb. 6: Algorithmus zur echokardiographischen Diagnostik der diastolischen Dysfunktion	24
Abb. 7: Verteilung von Alter nach Geschlecht	32
Abb 8: Streudiagramm über den Verlauf der VO_2 peak im Alter.....	34
Abb. 9: Bewegungs-Histogramm aller Patienten	35
Abb. 10: Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich körperlicher Aktivität/Woche	36
Abb 11: Streudiagramm: Korrelation VO_2 peak und körperliche Aktivität/Woche	37
Abb 12: lateraler, medialer und gemittelter E/e' je nach körperlicher Aktivität/Woche	39
Abb 13: Wahrscheinlichkeit eines erhöhten E/e' je nach körperlicher Aktivität/Woche	41
Abb. 14: Korrelation VO_2 peak mit lateralem E/e'	42
Abb. 15: Unterschiede in der VO_2 peak je nach lateralem E/e'	43
Abb. 16: Prävalenz von erhöhtem E/e' nach Geschlecht	44
Abb. 17: Differenzierung von E/e' nach Geschlecht. $p < 0,001$	45
Abb. 18: Streudiagramm: Korrelation zwischen E/e' und Alter.....	45
Abb. 19: Bewegungsverhalten nach Alter	46
Abb. 20: Verteilung der Patienten mit erhöhtem $E/e' > 8$ nach Alter.....	47
Abb. 21: Kreuztabelle zu E/e' und körperlicher Aktivität in Patienten ≥ 65 Jahre	47
Abb. 21: Unterscheidung E/e' je nach BMI-Kategorie	48
Abb. 22: Streudiagramm, Korrelation zwischen lateralem E/e' und BMI.....	49
Abb 23: Streudiagramm mit Korrelation zwischen lat. E/e' und BMI nur bei Frauen	49
Abb. 24: Unterschied zw. Diabetikern und Nicht-Diabetikern.....	52
Abb. 25: Bewegungsverhalten der Diabetiker schematisch dargestellt.....	53
Abb. 26: Korrelation E/e' mit Angabe von Dyspnoe.....	54

TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: Patientencharakteristika unterteilt in 2 Gruppen je nach E/e'</i>	33
<i>Tabelle 2: Echokardiographische Parameter zur diastolischen Funktion je nach PAL</i>	40
<i>Tabelle 3: Darstellung der spiroergometrischen Daten abhängig von der körperlichen Aktivität</i>	42
<i>Tabelle 4: Korrelation von E/e' mit Diabetes, Bluthochdruck, BMI und Hyperlipoproteinämie</i>	50
<i>Tabelle 5: Multiple Regressionsanalyse um den Einfluss der verschiedenen Risikofaktoren auf die Variable E/e' zu untersuchen</i>	51
<i>Tabelle 6: Mittelwerte der Risikofaktoren unterteilt nach Diabetes und Nicht-Diabetes</i>	52
<i>Tabelle 7: Lineare Regressionsanalyse zur Beurteilung des Einflusses auf die diastolische Dysfunktion</i>	54

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

HFpEF:	heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF:	Heart failure with Reduced ejection fraction
HI:	Herzinsuffizienz
LV:	linker Ventrikel
LA:	linker Vorhof
LVEF:	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDP:	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
VO₂peak:	maximale Sauerstoffaufnahme
RER:	Respiratory exchange Ratio
E:	transmitraler Einstrom in der frühen Phase der Diastole (E= early)
A:	transmitraler Einstrom in der Späten Phase während der Vorhofkontraktion (A= Atrial)
e':	Geschwindigkeit des Mitralklappenringes gemessen im Gewebedopper
E/e':	(ausgesprochen: E zu E-Strich): Parameter der diastolischen Dysfunktion

1. EINLEITUNG

Zitat von Hippokrates von Kos: „Bemühung, die Gesundheit zu erhalten: Nicht bis zur Sättigung essen, sich vor Anstrengung nicht scheuen!“

Bereits 400 v.Chr. wusste der griechische Arzt Hippokrates von Kos, was der Mensch dazu beitragen kann um gesund zu bleiben. Heute ist dies sogar wissenschaftlich in vielen Studien an hunderttausenden von Personen belegt: Regelmäßige körperliche Bewegung sowie ausgewogene Ernährung und Erhaltung von Normalgewicht reduzieren die kardiovaskuläre sowie die Gesamt-Mortalität. (Berry et al., 2011; Blair et al., 1989; Estruch, Ros, & Martinez-Gonzalez, 2013; Samitz, Egger, & Zwahlen, 2011)

Die Empfehlung für moderate bis intensive körperliche Aktivität an mindestens 2,5h/Woche ist nun auch in den Leitlinien verankert und ist nicht nur in der Primärprävention sondern vor allem auch in der Sekundär- und Tertiärprävention sinnvoll. (Piepoli et al., 2016) Trotz dieses Wissens bewegt sich weniger als die Hälfte der Deutschen mehr als 2,5 Stunden pro Woche (Robert-Koch-Institut, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Ergebnisse von GEDA 2012). Gleichzeitig ist die Prävalenz von Übergewicht oder Adipositas mit 46% bei Frauen und mit 60% bei Männern besorgniserregend und weiterhin am Steigen (Daten aus der GEDA 2012-Studie des Robert-Koch-Instituts).

Die sog. Wohlstandskrankheit, die insbesondere in den letzten drei bis vier Generationen stark zugenommen hat, besteht aus Überernährung und nachfolgend Übergewicht, verbunden mit fehlender Bewegung und ggf. Nikotinkonsum. Diese Risikofaktoren können durch einen gesunden Lebensstil beeinflusst werden. Jeder dieser Faktoren ist per se Ursache für frühzeitige Sterbefälle unter 70 Jahren. (Muller et al., 2016) Die folgende Abbildung zeigt sehr gut, wie die Überlebenswahrscheinlichkeit eines ungesunden Rauchers im Vergleich zu der eines gesunden Nicht-Rauchers ist. Als „ungesund“ werden dabei folgende Punkte vorausgesetzt: BMI >30, körperlich inaktiv, Bluthochdruck, ungesundes Essen, zwei oder mehr alkoholische Getränke am Tag.

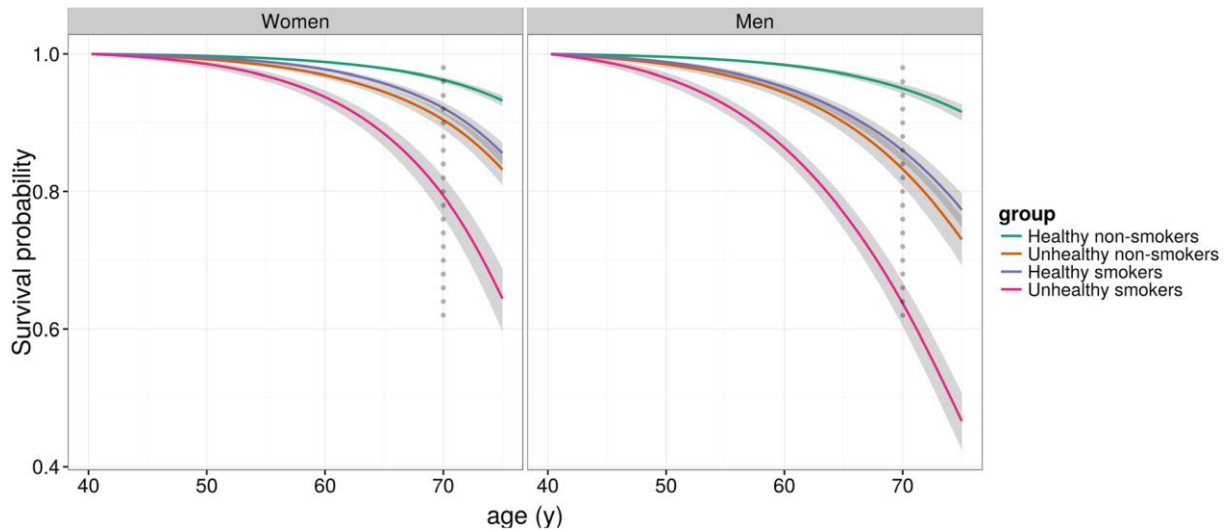


Abb. 1: Ergebnisse aus der EPIC-Studie (Muller et al., 2016)

Die Überlebenswahrscheinlichkeit eines ungesunden Rauchers ist im 70. Lebensjahr bei 80% im Vergleich zu 95% bei gesunden Nichtrauchern. Die fehlende Bewegung allein ist verantwortlich für 7% der frühzeitigen Sterbefälle. (Muller et al., 2016)

1.1 Entstehung von KHK

Ein ungesunder Lebensstil hat zur Folge, dass Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen und/oder Diabetes mellitus Typ 2 entstehen. Jeder dieser Risikofaktoren kann zur Entstehung der sog. Atherosklerose beitragen. Diese beginnt immer mit einer mechanischen oder biochemischen Schädigung der sog. Endothelzellen, der Innenschicht der Gefäße. Die Schädigung führt dazu, dass direkt hinter der Endothelzellen-Schicht eine Entzündungsreaktion stattfindet. Diese beginnt mit dem Durchdringen von kleinen LDL-Partikeln durch die Endothelschicht, daraufhin kommen Entzündungszellen hinzu, sog. Monozyten, die durch die Bildung von Interleukinen und anderen Entzündungsbotenstoffen aktiviert werden. Dabei können sie die kleinen oxidierten LDL-Partikel „essen“ und werden zu sog. Schaumzellen. Eine Entzündungskaskade entsteht, dabei werden weitere Entzündungsbotenstoffe gebildet und ausgesandt, mehr Entzündungszellen kommen hinzu, aber auch Gefäßmuskelzellen lagern sich hier ab. Gleichzeitig kommen auch Kalzium-Moleküle hinzu und der sog. atherosklerotische Plaque entsteht. Die Folge dieses Prozesses ist die allmähliche Verengung des betroffenen Gefäßes. Daraus resultieren Herz-Kreislauferkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere

arterielle Verschlusskrankheit), die nach wie vor Todesursache Nr.1 in westlichen Ländern darstellt.

Wenn von *KHK* gesprochen wird, bedeutet dies, dass atherosklerotische Plaques in den Herzkranzgefäßen nachgewiesen wurden, den sog. Koronararterien. Ein Verschluss einer Koronararterie führt meist zum akuten Herzinfarkt. Es gibt KHK-Patienten, in denen nur ein Gefäß betroffen ist, dann nennt man dies 1-Gefäßerkrankung. Andere Patienten haben eine 2- oder eine 3-Gefäßerkrankung.

Obwohl die kardiovaskuläre Mortalität durch die medizinischen Fortschritte der letzten Jahrzehnte abgenommen hat, bleibt die koronare Herzerkrankung (KHK) zusammen mit deren Folgeerkrankungen akuter Herzinfarkt und Herzinsuffizienz nach wie vor an erster Stelle in der Todesursachenstatistik (Quelle: statistisches Bundesamt, www.gbe.de). (Jousilahti et al., 2016)

1.2 Herzinsuffizienz: eine gefürchtete Folge

Eine gefürchtete Folge der KHK ist die Entstehung der Herzinsuffizienz. Diese tritt häufig nach einem transmuralen Herzinfarkt auf, dabei können durch Narbenbildung die betroffenen Myokardareale keine adäquate LVEF (normal >50%) mehr aufrechterhalten. Dieser Zustand nennt sich „systolische Herzinsuffizienz“ oder auch „heart failure with reduced ejection fraction“ (HFrEF). Diese ist charakterisiert durch eine Einschränkung der LVEF auf <40%. Die Patienten haben dabei oft Symptome wie Luftnot und schlechte körperliche Belastbarkeit.

In den letzten Jahrzehnten ist eine neue Entität der Herzinsuffizienz beschrieben worden. Trotz typischer Herzinsuffizienz-Symptome ist hier die LVEF und somit die systolische Funktion normal oder nur gering eingeschränkt (>45%). Jedoch ist hier die Einschränkung der diastolischen Funktion die Ursache der von den Patienten angegebenen Herzinsuffizienz-Symptome. Sie wird auch diastolische Herzinsuffizienz oder „heart failure with preserved ejection fraction“ (HFpEF) genannt und macht mittlerweile 50% aller Herzinsuffizienzfälle aus. (Oktay, Rich, & Shah, 2013)

Von den Patienten mit KHK haben ca. 50% eine HFpEF, während die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung bei 25% liegt. (Owan et al., 2006) Der Grund, weshalb HFpEF in KHK-Patienten deutlich häufiger vorkommt, liegt in den gemeinsamen Risikofaktoren dieser beiden Erkrankungen: Dazu zählen Bluthochdruck, Diabetes, Übergewicht und höheres Alter. (Russo et al., 2011)

Das Risiko von Herzinsuffizienz steigt mit zunehmendem Alter, über 65 Jahren ist die Diagnose Herzinsuffizienz die häufigste Ursache für Krankenhauseinweisungen.(Arbab-Zadeh et al., 2004) Die Prognose der HFpEF ist fast genauso schlecht wie die der HFrEF, sodass dieses Krankheitsbild sehr ernst genommen werden muss. (Edelmann et al., 2013; Owan et al., 2006)

Während es bei der HFrEF Medikamente gibt, die neben der Reduktion der Beschwerden und Verbesserung der LVEF auch zu einer Senkung der Mortalität führen, hat bei der HFpEF noch keine medikamentöse Therapie die Prognose verbessern können.(Cleland et al., 2006; Edelmann et al., 2013; Massie et al., 2008)

1.3 Körperliches Training und diastolische Funktion

Die einzige derzeitige Therapiemöglichkeit bei HFpEF ist körperliches Training. Mittlerweile konnten einige Studien eine Verbesserung der diastolischen Herzfunktion durch körperliches Training zeigen.¹⁵(Edelmann et al., 2011; Fukuta, Goto, Wakami, & Ohte, 2016) Edelmann et al. konnten als erste anhand einer Studienpopulation von 64 HFpEF Patienten zeigen, wie ein regelmäßiges Ausdauertraining kombiniert mit Krafttraining sowohl die körperliche Leistungsfähigkeit als auch die diastolische Funktion verbessert. (Edelmann et al., 2011) Eine Metaanalyse konnte im Jahr 2016 bestätigen, dass körperliches Training die derzeit einzige Therapieoption bei HFpEF-Patienten ist. Anhand von insgesamt 245 Patienten aus 5 randomisiert kontrollierten Studien konnte eine signifikante Verbesserung der Leistungsfähigkeit sowie Lebensqualität erzielt werden, im Vergleich zu entsprechend negativen Ergebnissen der medikamentösen Studien.(Fukuta et al., 2016) Trotz der vielversprechenden Ergebnisse steht das Ergebnis größerer Studien noch aus, außerdem gibt es derzeit noch keine Studien, die die Auswirkung von Training auf die Mortalität untersuchen. Die sog. OPTIMEX-Studie untersucht derzeit, welche Auswirkungen verschiedene Intensitäten körperlichen Trainings auf die diastolische Funktion hat.(Suchy et al., 2014) Die Ergebnisse sind erst im nächsten Jahr zu erwarten. In jedem Fall scheint Training neben der Verbesserung der diastolischen Funktion auch viele andere positiven Effekte zu haben, inklusive Verbesserung der Lebensqualität, und sollte allen Patienten mit HFpEF empfohlen werden.

Nicht nur bei HFpEF-Patienten, sondern auch bei Gesunden hat körperliches Training eine positive Auswirkung auf die diastolische Funktion: Arbab-Zadeh et al. zeigte anhand von 24 gesunden ehemaligen Leistungssportlern mittels invasiven Messungen, dass der enddiastolische Druck des LV in ehemaligen Leistungssportlern deutlich niedriger war im Vergleich zu gleichaltrigen

Unsportlichen.(Arbab-Zadeh et al., 2004) An einer größeren Studienpopulation von Gesunden konnte ebenfalls eine gute Korrelation zwischen Fitness und echokardiographische Parameter der diastolischen Funktion gezeigt werden. (Brinker et al., 2014)

1.4. Zielstellung der Arbeit

Wie oben beschrieben konnte bisher ein positiver Effekt von körperlichem Training auf die diastolische Funktion sowohl bei HFpEF-Patienten als auch bei Gesunden gezeigt werden. Ob dieser Effekt auch bei KHK-Patienten mit hohem Risiko für HFpEF gezeigt werden kann, ist anzunehmen, wurde jedoch noch nicht untersucht. Ziel dieser Arbeit ist es daher, den Einfluss von körperlichem Training auf die diastolische Funktion bei Patienten mit bekannter KHK zu untersuchen. Des Weiteren soll auch der Einfluss der anderen kardiovaskulären Risikofaktoren im Vergleich zum körperlichen Training auf die diastolische Funktion untersucht werden.

2. DIASTOLISCHE DYSFUNKTION - ERKLÄRUNG

2.1 Der Herzzyklus

In dieser Arbeit wird der Herzzyklus anhand des linken Herzens erläutert.

Jeder Herzschlag wird zeitlich in eine Phase des „Auswurfs“, auch Systole genannt, und eine Phase der Wiederauffüllung, der Diastole, unterteilt. In der Systole wird durch Kontraktion des linken Ventrikels (LV) das Blut in die Aorta gepumpt.

Die Kontraktion in der Systole kommt durch Verkürzung aller Muskelfasern des LV zustande. Da die Muskelfasern nicht nur longitudinal sondern auch zirkulär angeordnet sind, dreht sich der LV um die eigene Achse, der Apex bewegt sich allerdings kaum und bleibt wie an einen Punkt fixiert. Diese Drehbewegung wird auch Rotation, oder Twist, genannt.

Direkt im Anschluss an die Systole beginnt die Diastole. Das ist die „Wiederauffüllphase“, in der also das Blut von den Pulmonalvenen über den linken Vorhof (LA) in den LV gelangt.

Die Diastole unterteilt sich in mehrere Phasen:

Der erste Teil der Diastole ist die isovolumetrische Relaxation, in der noch keine Veränderung der Druckverhältnisse im LV entsteht. Diese Phase ist energieabhängig und kann in verschiedenen Erkrankungen gestört sein. Der zweite Teil besteht aus der Gegenrotation des Ventrikels damit dieser wieder in die Ausgangsposition zurückkehrt. Diese Gegenrotation, auch *Untwisting* genannt, ist rein mechanisch und nicht energie-abhängig. Durch das Untwisting entsteht ein Druckgradient zwischen Vorhof und Ventrikel mit Sogeffekt. Es folgt die passive Füllung des LV. Als letztes kommt die atriale Kontraktion mit Komplettierung der Füllung des LV.

Die verschiedenen Phasen der diast. Relaxation lassen sich wie folgt zusammenfassen:

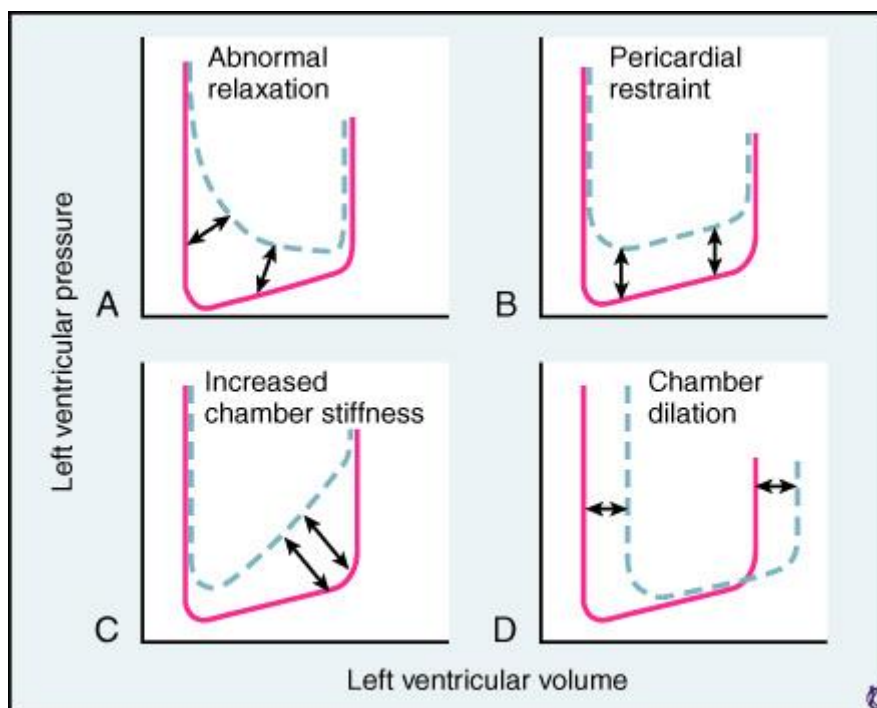
1. isovolumetrische, ventrikuläre Relaxation (energieabhängig)
2. Untwisting des linken Ventrikels mit Entstehung eines Sog-Effektes (vom linken Vorhof in den linken Ventrikel)
3. Aufgrund des Sogeffektes passive Füllung entlang des transmitralen Druckgradienten
4. abschließende aktive atriale Kontraktion

2.2 Diastolische Dysfunktion

Jede der vier obengenannten Phasen kann gestört sein und zu einer sog. diastolischen Dysfunktion führen. Daraus ergibt sich, dass verschiedene Pathologien mit unterschiedlichen Mechanismen zum Sammelbegriff „diastolische Dysfunktion“ führen.

Bei der diastolischen Dysfunktion ist in jedem Fall die Füllung des LV beeinträchtigt, egal ob es eine Störung der aktiven isovolumetrischen Relaxation ist, eine Störung der Dehnbarkeit oder eine erhöhte Steifigkeit des linken Ventrikels. Die Folge ist eine geringere Volumenkapazität des LVs. Damit das Herzzeitvolumen, also das Blutvolumen, das der LV pro Minute in den Körper befördert, trotz Füllungsstörung stabil bleibt, muss der Füllungsdruck erhöht werden. Hierbei hat der LA eine zentrale Rolle.

Anhand der nächsten Abbildung kann die Verschiebung der Druck-Volumen-Kurve in den unterschiedlichen Pathologien verständlicher dargestellt werden:



Copyright © 2005 by Elsevier Inc.

Abb 2: Druck-Volumen-Kurve nach Braunwald (Braunwald, 2005)

In dieser Abbildung werden die verschiedenen Mechanismen gezeigt, die zu einer abnormalen diastolischen Funktion führen. Die gerade, pink gefärbte Linie ist der Referenzwert von gesunden Personen: Dargestellt wird nur die Diastole. Diese beginnt ganz links mit dem drastischen Druckabfall im Anschluss an die

isovolumetrische Relaxation. Es folgt die Füllung des LV, dadurch steigt der Druck im LV gering an. Die Steigung der Tangente entspricht der linksventrikulären Dehnbarkeit. Je höher die Steigung, desto weniger dehnbar der LV. Mit der Kontraktion des LV, in der der LV-Druck drastisch ansteigt, ist die Diastole beendet.

Die gestrichenen Linien stellen die verschiedenen Pathologien dar.

Bild A: Hier wird der Fall von gestörter Relaxation in der frühen Phase der Diastole erörtert. Die verspätete Relaxation ermöglicht die Füllung erst in der späteren Phase der Diastole. Dies ist der Fall bei myokardialer Ischämie, Bluthochdruck aber auch bei hypertropher Kardiomyopathie.

B-D sind Veränderungen in der späteren diastolischen Phase:

B zeigt die verhinderte Dehnbarkeit des Ventrikels bedingt durch ein äußeres Hindernis (z.B. Perikarderguss, Perikarditis constrictiva). Dies verhindert den LV am passiven Untwisting.

C zeigt den Fall von typisch steifem Ventrikel (wie bei Hypertrophie, HOCM), der Ventrikel kann nur durch erhöhten Druck gefüllt werden. Der Ventrikel kann aber auch durch Veränderung des Myokards steif werden, wie bei infiltrativen Erkrankungen (Amyloidose, myokardialer Fibrose) oder bei myokardialer Ischämie.

D zeigt den Fall von dilatiertem LV mit Volumenüberladung wie bei schwerem Klappenvitium oder akuter Herzinsuffizienz: Der Druck im LV ist zu Beginn der Diastole durch die bereits erhöhte Vorlast höher als normal.

Rolle der Vorhofkontraktion:

Als Reaktion auf den erhöhten Füllungsdruck im LV muss der LA ebenfalls mehr Druck aufbringen, um einen Gradienten zwischen LA-Druck und LV-Druck in der Phase des Untwistings aufrechtzuerhalten. In diesem Fall ist die Rolle der Vorhofkontraktion besonders wichtig, weil dadurch ein Großteil des Volumeninhaltes des LA in den LV befördert wird.

2.3 Präklinische diastolische Dysfunktion vs. HFpEF

Bei der präklinischen diastolischen Dysfunktion (PDD) liegt zwar eine diastolische Dysfunktion vor, jedoch ist der Patient asymptomatisch. Sobald Symptome auftreten, spricht man von Herzinsuffizienz (HFpEF). Die PDD ist ein Prädiktor für erhöhte Mortalität und kann sich zur HFpEF weiterentwickeln. (Borlaug & Paulus, 2011; Kane et al., 2011)

2.4 Symptomatik HFpEF

Das Leitsymptom der Herzinsuffizienz ist die Dyspnoe, die zu Beginn erst während der Belastung auftritt, im fortgeschrittenen Stadium auch in Ruhe auftreten kann. Dafür gibt es die Einteilung nach der New York Heart Association (NYHA) je nach Schweregrad in I-IV.

NYHA I: Dyspnoe bei sehr schwerer Belastung

NYHA II: Dyspnoe bei mittlerer Belastung (z.B. 2 Stockwerke)

NYHA III: Dyspnoe bei leichter Belastung (einige Stufen, beim Haushalt)

NYHA IV: Dyspnoe auch in Ruhe

Neben der Dyspnoe ist auch die schlechte körperliche Belastbarkeit ein wichtiges Symptom. Objektiv gemessen werden kann diese mit einer Fahrradergometrie oder zusätzlich einer Spiroergometrie, die Ergebnisse können dann mit der Alters-, Geschlechts- und gewichtsadaptierten Norm verglichen werden.

Obwohl sich die systolische Herzinsuffizienz pathophysiologisch deutlich von der diastolischen Herzinsuffizienz unterscheidet, sind die beiden Leitsymptome Dyspnoe und schlechte körperliche Belastbarkeit identisch.

3. URSACHEN FÜR DIASTOLISCHE DYSFUNKTION?

In diesem Abschnitt werden die bisher bekannten und wissenschaftlich belegten Daten zur Entstehung von diastolischer Dysfunktion erläutert. Im ersten Teil werden die kardiovaskulären Risikofaktoren, im zweiten Teil die bisher bekannten Mechanismen auf zellulärer Ebene beschrieben.

3.1 Risikofaktoren und Entstehung

Die arterielle Hypertonie wird als der Hauptrisikofaktor für diastolische Dysfunktion angesehen. Der Großteil von HFpEF-Patienten hat Bluthochdruck. Eine Beobachtungsstudie von über 20.000 Männern über im Mittel 22 Jahre konnte einen klaren Einfluss von arterieller Hypertonie auf die diastolische Funktionsstörung nachweisen: Bei gesunden Personen, die im Laufe der Jahre eine arterielle Hypertonie entwickelten, war die Inzidenz von HFpEF signifikant höher als bei Personen die keine arterielle Hypertonie entwickelten. (Djousse, Driver, & Gaziano, 2009) Leider konnten Studien zur Blutdrucksenkung bei HFpEF keine Verbesserung der Mortalität nachweisen. (Zile et al., 2010) Derzeit stehen noch die Ergebnisse einer Studie mit dem Neprilysin-Inhibitor Sacubitril mit dem Angiotensin-Rezeptor-Blocker

Valsartan aus. Dieses Medikament konnte eine deutliche Prognose-Verbesserung in Patienten mit HFpEF erreichen (PARADIGM-HF-Studie). (Packer et al., 2015)

Übergewicht, insbesondere ein BMI > 30kg/m², hat ebenfalls eine erhöhte Prävalenz von HFpEF gezeigt. (Russo et al., 2011) In einer multivariaten Analyse anhand von 950 Patienten, unter denen 708 Patienten ein BMI > 25 kg/m² hatten, war Übergewicht unabhängiger Prädiktor für diastolische Dysfunktion. Die diastolische Funktion wurde dabei mit den Standard-Echokardiographie-Verfahren gemessen (siehe auch Punkt 4: Echokardiographische Diagnostik).

Übergewicht tritt selten alleine auf, meist ist es mit Insulinresistenz, prä-Diabetes oder Diabetes vergesellschaftet oder es präsentiert sich ein Bild des sog. metabolischen Syndroms. Dabei werden mehrere verschiedene pathophysiologische Mechanismen als Ursache für die Entstehung der diastolischen Dysfunktion postuliert.

Folgende Abbildung schematisiert die aktuell bekannten Mechanismen die zur diastolischen Dysfunktion bei Patienten mit metabolischem Syndrom führen. (von Bibra, Strohle, St John Sutton, & Worm, 2017)

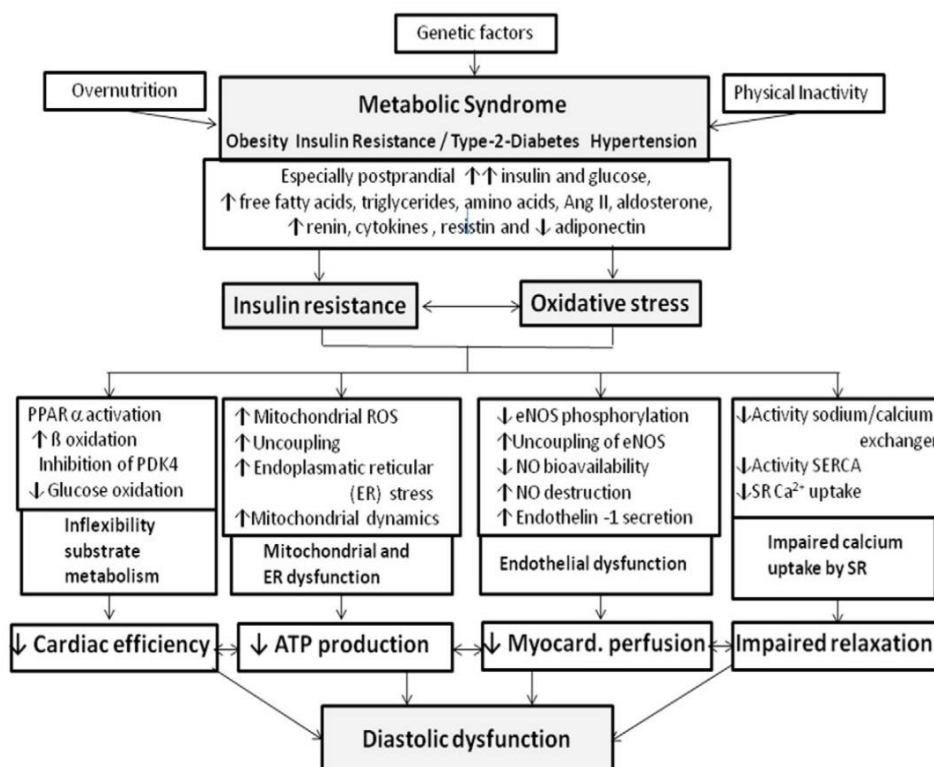


Abb. 3: Schematische Darstellung der pathophysiologischen Mechanismen bei der Entstehung der diastolischen Dysfunktion beim metabolischen Syndrom (von Bibra et al., 2017)

Hierbei spielen die erhöhten Insulinwerte und die chronische Hyperglykämie bei der Entstehung von freien Sauerstoffradikalen eine Rolle. Da Insulin die Glukoneogenese hemmt, kommt es zu einer erhöhten Freisetzung von freien Fettsäuren, die wiederum oxidativen Stress verursachen. Dies führt dann zu mehreren molekularen Mechanismen (u.a. Störung der mitochondrialen Funktion und der NO-Freisetzung), die am Ende zur endothelialen Dysfunktion, Veränderung der myozytären Kontraktilität sowie zur Verschiebung des myokardialen Energiestoffwechsels führen.

3.2 Molekulare Ursachen der diastolischen Dysfunktion

Neben den o.g. metabolisch-chemischen Schäden durch oxidativen Stress sind weitere zugrundeliegende Mechanismen für strukturelle Myokardveränderungen in der Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion derzeit nur teilweise bekannt.

Entscheidend erscheinen nach einigen experimentellen Arbeiten jedoch die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix, die Funktion der Myozyten und die Interaktion der beiden mit matrixzellulären Proteinen.(Borlaug & Paulus, 2011) Die Steifigkeit der extrazellulären Matrix wird durch das enthaltene Kollagen bestimmt. Dabei zeigt sich eine vermehrte Expression von Typ 1-Kollagenfasern bei gleichzeitig vermindertem Kollagenabbau. Beim verminderten Kollagenabbau konnte bereits nachgewiesen werden, dass das Gleichgewicht zwischen Matrix-Metalloproteinasen (MMP) und deren Inhibitoren Tissue inhibitors of MMP (TIMP) zugunsten der Inhibitoren verschoben wird.(Ahmed et al., 2006) Das führt dazu, dass MMPs nicht in gewohntem Maße das Kollagen abbauen können. Dies führt zu einer erhöhten Steifigkeit des linken Ventrikels. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie und diastolischer Dysfunktion zeigt sich eine erhöhte Expression von TIMPs.(Ahmed et al., 2006) Bei dilatativer Kardiomyopathie hingegen ist der Matrixabbau durch Erhöhung der MMPs charakteristisch.(Spinale et al., 2000)

Neben der extrazellulären Matrix scheint eine intrinsische Steifigkeit der Myozyten ebenfalls in einigen kranken Herzen eine Rolle zu spielen. Hierbei konnte eine Verbindung zum zytoskelettalen Protein Titin gefunden werden. Zum einen konnte ein Switch zwischen Titin-Isoformen nachgewiesen werden, zum anderen auch Veränderungen im Phosphorylierungsstatus von Titin oder durch Sauerstoffradikale induzierte Bildung von Disulfid-Brücken innerhalb des Titin-Moleküls.(Hidalgo et al., 2009; Kruger et al., 2009; Nagueh et al., 2004)

Somit scheinen mehrere Pathologien in den gemeinsamen Topf der diastolischen Dysfunktion zu landen. Möglicherweise auch aufgrund der verschiedenen Entstehungsmechanismen konnte bisher keine Verbesserung der Erkrankung durch medikamentöse Studien erzielt werden.

4. ECHOKARDIOGRAPHISCHE DIAGNOSTIK DER DIASTOLISCHEN FUNKTION

Die einzige Möglichkeit, die linksventrikulären Drücke direkt zu messen, ist die invasive Diagnostik. Dieses Verfahren ist jedoch bei der hohen Prävalenz der Erkrankung nicht alltagstauglich. Im Gegensatz dazu hat sich die Echokardiographie als relativ einfaches Verfahren etabliert. Obwohl die Echokardiographie nach wie vor keinen Druck im Herzen messen kann, wurden im letzten Jahrzehnt einige Algorithmen erstellt, mit denen die Drücke gut abgeleitet werden können. Daher ist die Echokardiographie die Schlüsselfigur in der Diagnostik der diastolischen Dysfunktion.

4.1 Messung von Mitralklappen-Flussprofil und Gewebedoppler (E und A sowie e' und a')

In der Diastole kommt es während der isovolumetrischen Relaxationszeit zum raschen Druckabfall im LV. Sobald der Druck im LV niedriger ist als im LA, öffnet sich die Mitralklappe und der passive Einstrom beginnt. Sobald der Druckunterschied zwischen LA und LV bei 0 liegt, fließt kein Blut mehr. Am Ende der Diastole führt die aktive Vorhofkontraktion zu einer Erhöhung des LA-Druckes und zur weiteren Ventrikelfüllung. Sobald auch diese nachlässt, beginnt die Systole mit dem Mitralklappenschluss.

Der passive Einstrom des Blutes in den LV wird in der Echokardiographie als Geschwindigkeit gemessen, auch „ $E_{v_{max}}$ “ genannt, wo E für Early (also frühe passive Füllung in der frühen diastolischen Phase) steht, und v_{max} für maximale Geschwindigkeit. Anschließend erfolgt die A-Welle (A für atrial), also die Kontraktion des Vorhofes. Gemessen wird dies im pulsatilen Doppler ca. 1 cm oberhalb der Mitralklappenebene im LV.

Ein normales E/A-Verhältnis beträgt einen Wert größer als 1 und kleiner als 2 und ist in Abb. 4 dargestellt.

Zusätzlich zum Mitralklappen-Einflussprofil ist auch die Messung von Gewebedoppler-Geschwindigkeiten unabdingbar, um die diastolische Funktion zu beurteilen. Diese Messung beruht auf der Bewegung des Mitralklappenringes, das in

der Diastole sich in Richtung Vorhof bewegt und umgekehrt in der Systole. Entsprechend der E- und A-Wellen des Einflussprofils über der Mitralklappe gibt es auch im Gewebedoppler die passive Füllung des LV (im Folgenden e' genannt) sowie die aktive Vorhofkontraktion (im Folgenden a' genannt). Genauso wie das E/A-Verhältnis wird im Gesunden das e' größer sein als das a', wobei das e' immer >10cm/s beträgt. e' und a' werden sowohl am lateralen sowie medialen Mitralklappenring gemessen. Die Normwerte sind dabei unterschiedlich, da der mediale Klappenring anatomisch gesehen nicht so beweglich ist wie der laterale Ring. Die Werte können entweder gemittelt werden, oder der mediale oder laterale Wert angegeben werden. Wichtig dabei ist, dass er mit den jeweiligen Normwerten verglichen wird. Abb. 4 zeigt im oberen Beispiel das Bild eines Gesunden.

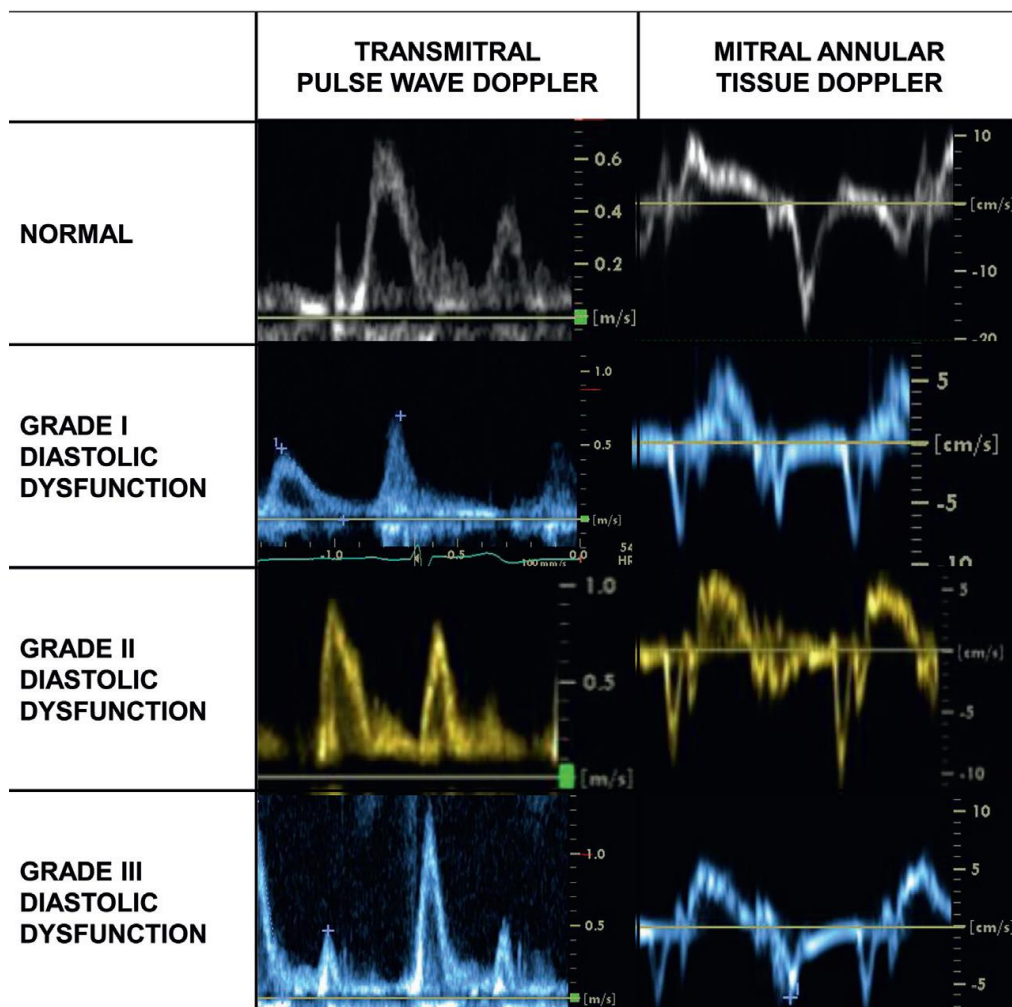


Abb. 4: die verschiedenen Stadien der diastolischen Dysfunktion. Aus Mitter et al. (Mitter, Shah, & Thomas, 2017)

Ein weiterer Parameter, der in der Evaluation der diastolischen Funktion nicht fehlen darf, ist die biplane Messung des LA-Volumens. Ein Volumenindex von >34ml/m² wird als Cut-off für diastolische Dysfunktion beschrieben. (Nagueh et al., 2016)

4.1.1 Beginnende diastolische Dysfunktion oder diastolische Dysfunktion I°

In diesem Fall ist die Compliance des LV gestört (entweder durch verspätete Relaxation oder durch erhöhte Steifigkeit des LV). Das Volumen, das durch den passiven Einstrom in den LV gelangt ist geringer. Der Druckgradient zwischen LA und LV ist entweder von Beginn an kleiner oder wird schneller ausgeglichen. (siehe im Vergleich dazu die Abbildung 2 von Braunwald, Teil A+C). Um das fehlende Blutvolumen im LV zu kompensieren, muss die aktive Vorhofkontraktion mehr Volumen beitragen. Die aktive Füllung ist in diesem Fall verantwortlich für den Großteil des Volumens, das vom LA in den LV gelangt. Echokardiographisch zeigt sich dies mit einer Umkehr des E/A-Verhältnis auf <1 und wird auch als diastolische Dysfunktion I° genannt (Abb. 4) Entsprechend ändern sich auch die Gewebedoppler-Werte: Das e' wird kleiner als das a' . Oft ist ein umgekehrtes e'/a' -Verhältnis das erste Zeichen der beginnenden diastolischen Relaxation (wo E/A noch normal sind). Dies kann durch die viel sensitivere Messung der Myokardgeschwindigkeit erklärt werden.

In diesem Stadium ist der linksventrikuläre Druck am Ende der Diastole (LVEDP) meist noch im Normbereich. Wie oben bereits erwähnt, ist echokardiographisch die direkte Druckmessung nicht möglich. Allerdings konnten bereits vor 17 Jahren die ersten Studien eine gute Korrelation von invasiv gemessenem LVEDP mit dem echokardiographisch gemessenen Quotienten aus E und e' zeigen. (Ommen et al., 2000) (Mitter et al., 2017) Das sog. E/ e' wird heutzutage als wichtigster Parameter zur Abschätzung des LVEDP genutzt.

Ein pathologischer e' -Wert liegt ab einem Bereich von $<8\text{cm/s}$ (septal) und $<10\text{cm/s}$ (lateral) vor. Die reduzierte Myokardgeschwindigkeit in der Diastole ist ein Marker für die reduzierte Dehnbarkeit des Ventrikels.

Da die E-Welle ebenso reduziert ist, ist der Quotient E/ e' in diesem frühen Stadium der Erkrankung noch normal. Dies ist jedoch in den darauffolgenden Stadien nicht mehr der Fall.

4.1.2 Diastolische Dysfunktion II° oder pseudonormales Muster

Die ständige Mehrarbeit des LA führt bereits zu Beginn der diastolischen Dysfunktion, also noch im Stadium I, zu einer Dilatation. Ein Volumen von $>34\text{ml/m}^2$ oder bei adipösen Patienten (BMI $>30\text{kg/m}^2$) $>28\text{ml/m}^2$ ist pathologisch erhöht. (Mitter et al., 2017) Der LA reagiert mit einer Dilatation, da eine LA-Hypertrophie aufgrund der deutlich geringeren Myokardmasse im LA nicht möglich ist.

Die LA-Dilatation führt früher oder später auch zum Druckanstieg im LA, ein Anpassungsmechanismus. Dies führt dazu, dass der Druckgradient zwischen LA und LV wieder höher ist, und der passive Einstrom wird wieder mehr. Die E-Welle wird wieder größer als die A-Welle, ein Stadium das sich Pseudonormalisierung nennt. Demaskieren kann man die Pseudonormalisierung dank eines Valsalva-Manövers. Die dadurch provozierte reduzierte Vorlast lässt den Druckgradienten zwischen LA und LV wieder fallen, und das inverse E/A tritt kurzzeitig wieder auf. Das e' ist wie im Stadium I pathologisch reduziert. Das LVEDP ist in diesen Fällen meist erhöht. Ein (septal und lateral gemittelter) E/E' von ≥ 13 korreliert mit erhöhten LVEDP-Werten. Die Patienten sind in diesem Stadium meist symptomatisch.

4.1.3 Diastolische Dysfunktion III° oder restriktives Muster

In diesem Stadium ist die Compliance des LV schwer reduziert und der LA-Druck deutlich erhöht. Ein Valsalva-Manöver ist hier nicht mehr in der Lage, die Druckverhältnisse auch nur kurzzeitig umzukehren. Echokardiographisch zeigt sich dies mit einem fixierten pseudonormalen E/A-Verhältnis von 2 oder mehr. Das e' sowie auch das a' sind dabei beide deutlich erniedrigt (in der Regel $< 8\text{cm/s}$), und das E/e' deutlich erhöht. Werte von > 13 sind nahezu immer vorhanden. (Abb. 5).

4.2 Messung von IVRT und DT

Neben der Flussgeschwindigkeit und der Gewebedopplermessungen gibt es auch weitere Messungen für die diast. Dysfunktion (Maragiannis & Nagueh, 2015):

Die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) misst die Zeitspanne zwischen Aortenklappenschluss und Mitralklappenöffnung. Bei der diastolischen Dysfunktion I° ist sie meist verlängert ($> 110\text{ms}$), nimmt jedoch im Stadium II wieder ab und ist im Stadium III° pathologisch verkürzt ($< 60\text{ms}$). Sie ist also nur zur Detektion von diastolischer Dysfunktion I° oder zur Bestätigung eines restriktiven Füllungsmusters sinnvoll.

Die Dezelerationszeit (DT) misst die Zeit, in der der Druckgradient zwischen LA und LV in der passiven Füllung ausgeglichen wird. Ähnlich wie die IVRT ist eine verlängerte DT bei diastolischer Dysfunktion I° zu beobachten ($> 200\text{ms}$), während sie im Stadium III auf $< 160\text{ms}$ verkürzt ist.

Parameter	Normal diastolic function						Diastolic dysfunction		
	20–40 years		40–60 years		≥60 years		Impaired relaxation	Pseudo-normal filling	Restrictive filling
	Male	Female	Male	Female	Male	Female			
MV-inflow									
MV-E (m/s)	0.79 ± 0.14	0.84 ± 0.17	0.72 ± 0.16	0.77 ± 0.17	0.67 ± 0.15	0.72 ± 0.17			
MV-A (m/s)	0.50 ± 0.13	0.51 ± 0.12	0.61 ± 0.15	0.63 ± 0.14	0.73 ± 0.16	0.76 ± 0.16			
DecT (m/s)	179.8 ± 46.4	176.7 ± 40.1	186.6 ± 52.8	188.2 ± 39.8	217.5 ± 69.7	201.5 ± 55.7	>220	140–220	<140
E/A ratio (m/s)	1.69 ± 0.52	1.72 ± 0.52	1.22 ± 0.31	1.26 ± 0.43	0.96 ± 0.27	0.99 ± 0.31	<1.0	1.0–2.0	>2.0
Ivrt (m/s)							>110	60–100	<60
Tissue Doppler									
e' septal (cm/s)	11.9 ± 2.7	12.3 ± 2.3	9.8 ± 2.6	9.7 ± 2.5	7.3 ± 2.2	7.9 ± 2.3	<8	<8	<8
e' lateral (cm/s)	16.2 ± 3.6	16.6 ± 3.2	12.6 ± 3.0	12.4 ± 3.0	9.5 ± 2.1	9.7 ± 3.2	<10	<10	<10
e' mean sept-lat (cm/s)	14.0 ± 2.9	14.5 ± 2.4	11.2 ± 2.4	11.1 ± 2.5	8.5 ± 1.9	8.8 ± 2.6			
E/e' septal	6.9 ± 1.7	6.9 ± 1.6	7.8 ± 2.4	8.2 ± 2.2	9.8 ± 3.0	9.7 ± 2.6			
E/e' lateral	5.0 ± 1.3	5.2 ± 1.3	6.1 ± 2.2	6.5 ± 2.3	7.6 ± 2.1	7.9 ± 2.2			
E/e' mean sep-lat	5.8 ± 1.4	5.9 ± 1.3	6.7 ± 2.1	7.2 ± 2.0	8.4 ± 2.2	8.6 ± 2.2		≥13	≥13

Abb 5: Normwerte nach Alter und Geschlecht der verschiedenen Parameter der diastolischen Dysfunktion (nach den Eur. Leitlinien 2016)(Mitter et al., 2017)

4.3 Weitere Messungen

Folgende Messungen werden aktuell in der klinischen Praxis selten angewandt(Nagueh et al., 2016):

- *Messung der Dauer der retrograden Vorhofkontraktion (Ar) in den Pulmonalvenen:*

Hierbei wird die Dauer der A-Welle im Verhältnis zur Dauer der Ar gemessen. Eine Ar, die mehr als 30ms länger als A ist, (also A-Ar >30ms) spricht für diast. Dysfunktion. Pathophysiologisch zu erklären ist dies durch den deutlich erhöhten Druck im LV und den vergleichsweise niedrigen retrograden Druck in den Pulmonalvenen. In einem Stadium, in dem der LVEDP erhöht ist, ist die retrograde Ar länger als die A-Welle. Also meist ab Stadium II zu beobachten.

- *Dauer von Mitralklappen-Schluss bis Mitralklappen-Öffnung (TE-e'):*

Die Zeitspanne zwischen Mitralklappen-Schluss (Ende der A-Welle) bis Mitralklappen-Öffnung (Beginn der E-Welle) wird mit den entsprechenden Gewebedoppler-Messungen verglichen. Ist diese Dauer zwischen Ende von A und Beginn von E länger als die Dauer zwischen Ende von a' und Beginn von e' ist dies ein Zeichen von diastolischer Dysfunktion. Diese Dauer muss mehr als 20ms betragen. Pathophysiologisch bedeutet dies, dass das Gewebe erst später bewegt wird im Vergleich zum passiven Einstrom des LV, was ein Zeichen für gestörte Relaxation ist.

- Strain rate imaging und twisting/untwisting:

Obwohl diese Methoden sehr vielversprechend sind, werden sie aktuell nicht in der täglichen Routine angewandt. Mittels strain rate imaging oder der Messung des Untwisting könnten möglicherweise die verschiedenen Formen der diastolischen Dysfunktion demaskiert werden. Dies wäre wiederum vielversprechend für die Entscheidung für die richtige medikamentöse Therapie. Derzeit sind die Daten jedoch noch nicht ausreichend, um diese aufwendigen Messungen in der klinischen Praxis zu empfehlen. (Tadic et al., 2017)

- Stressechokardiographie:

Diese Methode wird benutzt, um unter Belastung eine in Ruhe nicht sicher nachweisbare diastolische Dysfunktion zu demaskieren. Dabei werden die Hauptparameter E, A sowie e' und a' unter maximaler Belastung gemessen. Die Stressechokardiographie wird derzeit nur dann empfohlen, wenn in Ruhe der Hinweis auf geringe diastolische Dysfunktion besteht (Grad I) und der Patient deutliche Herzinsuffizienz-Symptome beschreibt. (Nagueh et al., 2016) Dann könnte nämlich die Symptomatik durch eine Relaxationsstörung unter Belastung getriggert werden. Ein normales E/e' in Ruhe ist keine Indikation für eine Stressechokardiographie, da die Wahrscheinlichkeit, dass der Druck unter Belastung stark ansteigt äußerst unwahrscheinlich ist. Auch ein in Ruhe gemessener E/e' >13 (gemittelt) muss nicht nochmal mit Stressechokardiographie überprüft werden, in diesem Fall ist nämlich die Diagnose HFpEF bereits sicher. (Nagueh et al., 2016)

4.4 Zusammenfassung und Ausblick

Es gibt derzeit viele Versuche, die diastolische Dysfunktion mit neueren echokardiographischen Methoden darzustellen. Dazu gehört auch das vielversprechende longitudinale und axiale strain Rate Imaging sowohl des LV als auch des LA. Es darf nicht vergessen werden, dass es immer darum geht, erhöhte Drücke im LV festzustellen. Letztendlich sind nämlich diese erhöhten Füllungsdrücke im LV die mit einer schlechteren Prognose korrelieren. (Maragiannis & Nagueh, 2015)

Immer wieder werden Algorithmen vorgeschlagen, die es den Untersucher ermöglichen sollen, etwas Klarheit in der enormen Vielfalt an Messungen zu schaffen. Die europäischen Leitlinien haben 2016 die Normwerte der Messungen zusammengefasst (Abb. 5). (Piepoli et al., 2016)

Kürzlich wurde folgender Algorithmus zur echokardiographischen Diagnostik der diastolischen Dysfunktion publiziert. (Mitter et al., 2017)

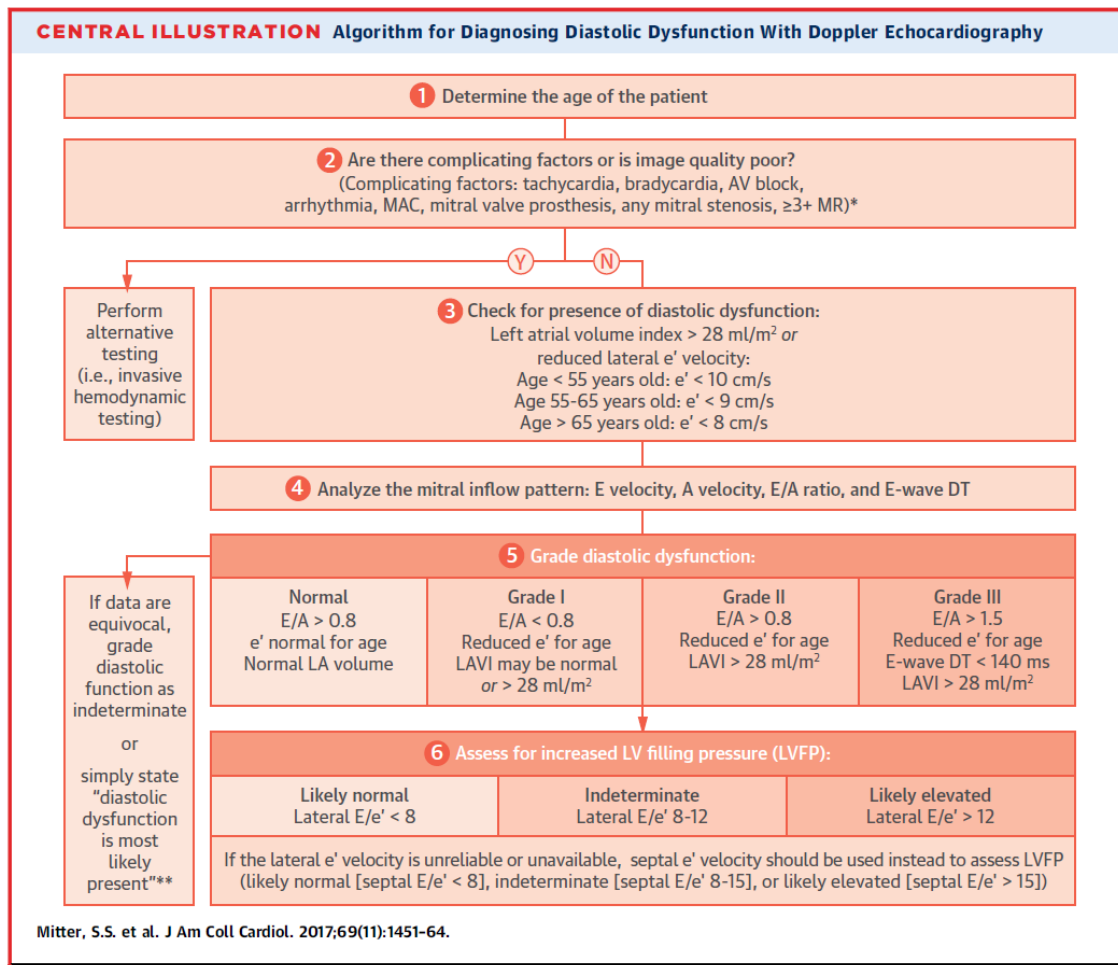


Abb. 6: Algorithmus zur echokardiographischen Diagnostik der diastolischen Dysfunktion

Nach diesem Schema sowie auch nach den aktuellen europäischen Leitlinien ist der LV-Füllungsdruck sicher erhöht wenn das septale $E/e' \geq 15$ ist, das laterale $E/e' \geq 12$ und im Mittel $E/e' \geq 13$. Ein $E/e' < 8$ ist vorhanden bei normalen LV-Drücken, während bei einem E/e' von > 8 weitere Parameter zur Diagnostik hinzugenommen werden sollten inklusive des LA-Volumens. (LA-Volumen $\geq 34 \text{ ml/m}^2$, PA-Druck $> 35 \text{ mmHg}$, Ar-A $> 30 \text{ ms}$, IVRT/T E- $e' < 2$, Änderung der E/A-Verhältnisses unter Valsalva von $\geq 0,5$). In o.g. Publikation wird sogar ein Cutoff des LA-Volumens auf $< 28 \text{ ml/m}^2$ als pathologisch vergrößert empfohlen. Hier wird insbesondere auf die hohe Anzahl an übergewichtigen Menschen mit diastolischer Dysfunktion verwiesen, die rein rechnerisch durch die größere Körperoberfläche oft unter die ursprünglichen 34 ml/m^2 kamen obwohl sie einen vergrößerten Vorhof aufweisen. (Mitter et al., 2017)

5. FRAGESTELLUNG

KHK-Patienten haben aufgrund der bestehenden Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes und Übergewicht und auch aufgrund von latenter myokardialer Ischämie ein deutlich erhöhtes Risiko, im Laufe Ihres Lebens eine HFpEF zu entwickeln.

Bei Gesunden konnte bereits gezeigt werden, dass sportliche Aktivität mit einer verbesserten diastolischen Funktion einhergeht. Jedoch sind Patienten mit KHK nicht mit Gesunden vergleichbar, da sie bereits myokardiale Schädigungen aufweisen.

Daher ergeben sich folgende Fragen:

- Haben Menschen mit KHK und hohem Risiko für HFpEF eine niedrigere Inzidenz von diastolischer Dysfunktion wenn sie körperlich fit sind?
- Wie stark ist der Einfluss von körperlicher Leistungsfähigkeit auf die diastolische Dysfunktion im Vergleich zu den anderen bestehenden Risikofaktoren?

6. MATERIAL UND METHODEN

6.1 Studienpopulation

Die Patienten wurden aus dem Projekt „Sport als Therapie“ gewonnen. Das Projekt wurde 2011 durch die Zusammenarbeit zwischen dem Lehrstuhl für präventive und rehabilitative Sportmedizin und der Techniker Krankenkasse (TK) ins Leben gerufen. Es hat zum Ziel, Patienten mit bekannter KHK und/oder Diabetes in ein 6-monatiges Trainingsprogramm einzuschließen.

Die Patienten, die alle TK-versichert sind, werden von Mitarbeitern der TK nach ICD-Diagnosen gescreent und, falls der Wohnort nicht weiter als 50km von München liegt, angerufen. Das Screening erfolgte anhand folgender ICD-Diagnosen:

- Ischämische Herzerkrankungen (ICD I20-I25),
- Herzinsuffizienz (ICD I50),
- Arteriosklerose (ICD I70),
- Diabetes mellitus Typ II (ICD E11-E14),

TK-Versicherte, die mindestens eines der im Folgenden aufgelisteten Ausschlusskriterien erfüllen, werden nicht in das Programm aufgenommen:

- Versicherte mit Pflegestufe,
- Versicherte, die älter als 80 Jahre sind,
- Auslandsversicherte,
- Versicherte mit gesetzlichem Vertreter oder
- Versicherte, die aus medizinischer Hinsicht nicht für die Sporttherapie geeignet sind.

Das Projekt wurde im Juli 2011 von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar genehmigt (Projektnummer 5132/11).

Das Projekt wird nach §140 SGB V als Integrierte Versorgung angeboten. Derzeit ist die Sportmedizin München alleiniger medizinischer Kooperationspartner, ein Folgeprojekt ist deutschlandweit dank der Förderung durch den Innovationfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ab Oktober 2017 geplant. Das Projekt „Sport als Therapie“ dient als Pilotprojekt dazu. Ziel des Projektes ist die Verbesserung der Leistungsfähigkeit, des kardiovaskulären Risikoprofils sowie der Lebensqualität dieser Patienten. Gleichzeitig soll auch eine ökonomische Evaluation erfolgen.

Insgesamt wurden über 1500 Patienten angesprochen, aber nur knapp 600 stellten sich zur Erstuntersuchung vor.

Die Daten die in die Auswertung dieser Arbeit fließen stammen aus der Eingangsuntersuchung des TK-Projektes Sport als Therapie und nach Einschluss nur derjenigen Patienten die eine nachgewiesene KHK haben und eine echokardiographisch weitgehend erhaltene Pumpfunktion (LVEF >45%). Von insgesamt 467 Patienten mit vollständigen Echokardiographie-Daten werden in dieser Arbeit die Auswertungen von 416 Patienten vorgestellt, in denen auch die Daten zur körperlichen Aktivität komplett waren.

6.2 Untersuchungsinhalte

Folgende Untersuchungen wurden bei einer medizinischen Vorstellung durchgeführt:

- *Ausführliche Anamnese:* hierzu gehört unter anderem eine detaillierte Sportanamnese sowie die Medikamentenanamnese sowie die Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren
- *Körperliche Untersuchung* mit Fokus auf internistische und sportmedizinische Untersuchung
- *Blutentnahme* mit Bestimmung von Blutbild, Leber- und Nierenwerten, Cholesterin- und Triglyzeridwerte, Nüchtern-Glukose.
- Erfassung *anthropometrischer Parameter:* Größe, Gewicht, Bauchumfang und Körperfettmessung.
- *Ruhe-EKG*
- *Echokardiographie*
- *Lungenfunktionstest*
- *spiroergometrische Belastungsuntersuchung inklusive Laktatdiagnostik.*

6.2.1 Erfassung der körperlichen Aktivität pro Woche

Alle Teilnehmer wurden eingehend zu deren Sportanamnese befragt. Es wurde außerdem der Fragebogen IPAQ (international physical activity questionnaire) verwendet, wobei auffiel, dass die anamnestische Erfassung der sportlichen Betätigung deutlich genauer war. Anhand der Tabelle nach Ainsworth wurde die Belastungsintensität in MET (metabolic equivalent) geschätzt. (Ainsworth et al., 2000)

Zudem wurde Dauer und Häufigkeit einer durchschnittlichen Woche der letzten 6 Wochen erfasst. Die aktuellen Leitlinien empfehlen entweder 150 min moderate körperliche Aktivität oder 75 min intensive körperliche Aktivität pro Woche. (Piepoli et al., 2016) Kein Patient trainierte mit einer Intensität von >6 MET. Alle trainierenden Patienten trainierten bei einer Intensität zwischen 4 und 6 MET und wurden daher als „moderate körperliche Aktivität“ eingestuft. Dabei wurden nur Aktivitäten mitgezählt, die mit dem Ziel der körperlichen Betätigung durchgeführt wurden und eine Dauer von mindestens 20 min betragen. Alltagsaktivitäten wie Einkaufen, Haushalt oder Bewegung am Arbeitsplatz wurden nicht dazu berechnet. Bei 416 Patienten war die Angabe zur körperlichen Aktivität plausibel und auswertbar.

6.2.2 Anthropometrische Parameter

Körpergröße und -gewicht, BMI:

Die Messung von Körpergröße und -gewicht erfolgt mit standardisierten Messmethoden. Daraus wird dann der Body-Mass-Index (BMI) berechnet. Dieser ist der Quotient aus Gewicht und Körpergröße in m zum Quadrat.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

Der BMI wird nach den gängigen Adipositas-Leitlinien je nach Wert eingeteilt in Übergewicht ab einem BMI von 25 kg/m² und in Adipositas Grad I ab 30 kg/m². Von 35 bis 39,9 kg/m² spricht man von Adipositas Grad II, ab 40kg/m² ist die Adipositas III°. (Berg, 2014) Je höher der BMI, desto höher das Risiko für Folgeerkrankungen. Ab einem BMI von 30 kg/m² wird das Risiko als erhöht eingestuft. (Berg, 2014)

Bauchumfang:

Da der BMI nur das gesamte Gewicht berücksichtigt und nicht zwischen Fettgewebe und Muskelmasse unterscheidet, ist zur Beurteilung der Fettverteilung die Messung des Bauchumfanges wichtig. Das Fettverteilungsmuster bestimmt nämlich das metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko. Bei einem Bauchumfang von ≥ 88cm bei Frauen bzw. 102 cm bei Männern liegt eine abdominale Adipositas vor. (Berg, 2014)

Das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist niedriger wenn die Bauchumfang-Werte folgende Grenzwerte nicht überschreiten: Frauen 80cm und Männer 94 cm. (Berg, 2014)

Körperfettmessung:

Für die Messung des Körperfettes wurde die Kalipermessung von insgesamt 7 Hautfalten benutzt. Diese Messung ist einfach zur Beurteilung von subcutanem Fett und ist bei richtiger Anwendung auch gut reproduzierbar. (Pollock & Jackson, 1984)

6.2.3 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist eine Belastungsuntersuchung mit gleichzeitiger Messung der Atemgase. Dabei werden der aufgenommene Sauerstoff (O_2) sowie das abgegebene Kohlendioxid (CO_2) gemessen, zudem das Atem-Minutenvolumen und die Sauerstoffsättigung während der Belastung. Die Spiroergometrie ist der goldene Standard der Belastungs-Untersuchungen bei kardiologischen Patienten. Hierbei werden neben der maximalen Sauerstoffaufnahme auch weitere wichtige Informationen gewonnen: submaximale Parameter wie die O_2 -Aufnahme an der ventilatorischen anaeroben Schwelle (VAT) oder am respiratorischen Kompensationspunkt (RCP). Diese Werte sagen aus, ob die Leistungsfähigkeit für das Alter und Geschlecht „normal“ ist oder über- oder unterdurchschnittlich. Der wichtigste Parameter zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit ist jedoch die VO_{2peak} (Sauerstoffaufnahme an der höchsten Belastungsstufe) (Beaver, Wasserman, & Whipp, 1986).

Die sog. VO_{2peak} wird in ml/min angegeben und ist heutzutage der Wert, mit dem die Fitness objektiv gemessen werden kann. Sie wird auch kardiorespiratorische Fitness genannt. Sie sagt aus, wieviel ml O_2 pro Minute vom Körper aufgenommen wird. Die gewichtsadaptierte VO_{2peak} (angegeben in ml/kg/min) wird heute mehr genutzt, da der Wert besser vergleichbar ist. Die VO_{2peak} ist abhängig von Lungenvolumen und Lungenfunktion, von der Herzfunktion sowie von der peripheren Muskulatur, die den Sauerstoff aufnimmt, um Energie zu gewinnen. Dieser Parameter wird beeinflusst von Alter, Geschlecht, Gesundheits- und Trainingszustand. Sehr gut trainierte junge Ausdauersportler erreichen Werte bis max. 80ml/min/kg, durchschnittlich sind es 50ml/min/kg, mit zunehmendem Lebensalter nimmt der Wert aufgrund der schwindenden Muskulatur und der Zunahme von Fettgewebe um ca. 10 % pro Dekade ab. (Fletcher et al., 2001) Auswertungen an zehntausenden Menschen konnten eine niedrigere Mortalität bei höheren VO_{2peak} -Werten nachweisen. Dies gilt nicht nur für gesunde Menschen, sondern auch für KHK-Patienten (Keteyian et al., 2008) und für Typ2-Diabetiker (Wei, Gibbons, Kampert, Nichaman, & Blair, 2000).

6.2.4 Echokardiographie

Wie in der Einleitung beschrieben ist die Messung mittels Echokardiographie der goldene Standard der nicht-invasiven Messung.

Die Echokardiographie wurde als zweidimensionale transthorakale Untersuchung durchgeführt mittels IE33 Philips-Gerät. Die Echokardiographen waren alle erfahren und bereits Fachärzte für Kardiologie oder im fortgeschrittenen Ausbildungsstadium. Folgende Messungen wurden nach den aktuellen Leitlinien durchgeführt: (Nagueh et al., 2016) Die atrialen und ventrikulären Durchmesser von Kammern und Vorhöfen sowie der Wanddicken wurden in der parasternalen Achse gemessen. Die Doppler-Messungen erfolgen im apikalen 4-Kammer-Blick: Dabei wurde ca. 1cm oberhalb der Mitralklappenebene (ventrikelseitig) der PW-Doppler platziert und die Fluss-Geschwindigkeit gemessen, dabei wurde der passive Ventrikeleinstrom (E-Welle) sowie der aktive Einstrom durch atriale Kontraktion (A-Welle) gemessen. Der Quotient E/A wurde dann automatisch berechnet. Der Gewebedoppler wurde ebenfalls im 4-Kammerblick am lateralen und medialen Mitralklappenring gemessen. Daraus entstanden die Geschwindigkeiten e' medial und e' lateral. Aus den vorhandenen Geschwindigkeiten wurde dann der Quotient E/e' gemessen, als Parameter für die linksventrikuläre Füllung. (Mitter et al., 2017; Nagueh et al., 2009) Da das mediale e' nicht regelmäßig gemessen wurde, ruhen die in der Arbeit vorgestellten Daten auf den lateralen e' -Werten, die genauso gut verwendet werden dürfen. (Piepoli et al., 2016) Aus den aktuellen Leitlinien geht hervor, dass ein lateraler $E/e' < 8$ einem normalen linksventrikulären Druck entspricht. (Nagueh, 2004; Piepoli et al., 2016) Aus diesem Grund wurde in der Auswertung ein lateraler E/e' von 8 als Cut-off verwendet.

6.3 Statistische Datenanalyse

Die Daten wurden in das Statistik-Programm SPSS von IBM (Version 23) aus Excel eingepflegt und anschließend ausgewertet.

Alle quantitativen Daten wurden mit Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Für qualitative Daten wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

Um die körperliche Aktivität/Woche besser darzustellen wurden 150 min/Woche als Cut-off verwendet. Dieser Wert entspricht den gängigen Leitlinien und entspricht auch sowohl dem Median als auch Mittelwert unserer Population. (Piepoli et al., 2016)

Unterschiede zwischen relevanten quantitativen Parametern der beiden Aktivitätsgruppen wurden mithilfe von zweiseitigen T-Tests für unabhängige

Stichproben berechnet, Häufigkeiten mithilfe von Chi-Quadrat-Test. Um die Verbindung zwischen körperlicher Aktivität und anderen quantitativen Messungen zu untersuchen, wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient genutzt. Um eine Adjustierung für mögliche Störfaktoren vorzunehmen, wurden eine partielle Korrelation und multivariable Regressionsmodelle verwendet. Die multiple lineare Regressionsanalyse wurde gewählt, um zu untersuchen, ob die abhängige Variable E/e' durch die unabhängigen Variablen Alter, körperliche Aktivität sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren vorhersagbar ist. Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5%. Um relevante Effektmessungen zu zeigen wurden die 95%igen Konfidenzintervalle angegeben.

7. ERGEBNISSE

7.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden die Daten von 416 Patienten vervollständigt und in die Berechnung einbezogen.

Es waren insgesamt 66 Frauen, der Frauenanteil ist somit mit nur 15,9% deutlich niedriger als der Männeranteil. Das Durchschnittsalter beträgt $66,9 \pm 9,8$ Jahre (niedrigstes Alter 36 Jahre, höchstes Alter 86 Jahre). Das Alter und dessen Verteilung nach Geschlecht werden in Abb. 7 dargestellt.

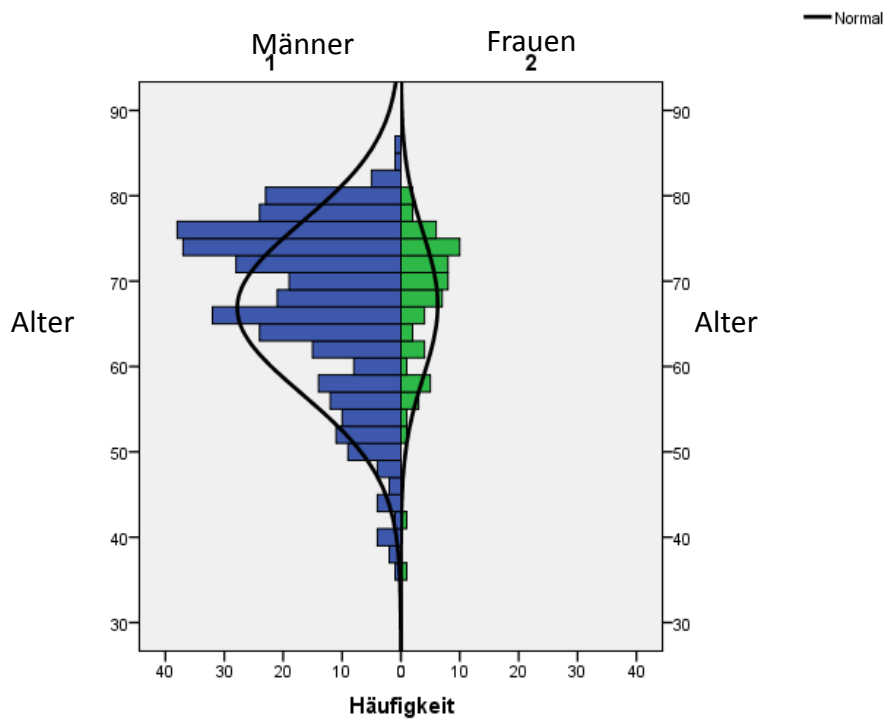


Abb. 7: Verteilung von Alter nach Geschlecht (n= 416)

Die weiteren Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 aufgelistet. Hierbei wurde die gesamte Population nach E/e' unterteilt.

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Gesamtpopulation. Die Werte sind angegeben in Mittelwerten \pm SD or n (%).

Parameter	Anzahl	MW +/- SD oder n(%)
Alter, Jahre	416	66.9 \pm 9.8
Weiblich, n (%)	416	26 (10.8%)
LVEF %	414	57.5 \pm 3.7
BMI, kg/m ²	415	28.4 \pm 5.0
Bauchumfang, cm	390	101.6 \pm 13.1
Körperfett (%)	407	23.8 \pm 5.3
Arterielle Hypertonie	347	292 (84.1 %)
Diabetes mellitus	413	164 (39.7%)
Hyperlipoproteinämie	323	60.6 (78.0 %)
Nikotinkonsum, aktuell	304	24 (7.9%)
Dyspnoe (NYHA I-II)	347	50 (14.4 %)
Insulintherapie	323	47 (14.6%)
Betablocker	362	250 (69.1%)
Antihypert. Medikation	347	281 (81.0%)
1-Gefäßerkrankung	416	224 (53.8%)
2- Gefäßerkrankung		86 (20.7%)
3- Gefäßerkrankung		106 (25.5%)
Vorangegangener NSTEMI	416	63 (15.1 %)
Vorangegangener STEMI	416	87 (20.9%)
Z.n. Bypass-OP	416	37 (8.9 %)
Z.n. Stentimplantation		203 (48.8 %)
Z.n. Stent +Bypass		19 (4,6%)
Vorhofflimmern	322	37 (11.5 %)

Insgesamt zeigt sich eine typische KHK-Population. Im Durchschnitt sind die Patienten übergewichtig mit einem BMI von 28,4 kg/m², der Bauchumfang mit 102 cm ebenfalls erhöht. Bei mehr als zwei Drittel liegt Bluthochdruck vor. Bei 35-40% liegt Diabetes mellitus vor. Eine Hyperlipoproteinämie ist ebenfalls bei mehr als der Hälfte bekannt.

Die KHK wurde in Ein-, Zwei- oder Dreifäßerkrankung unterteilt. Der Großteil hat eine 1-Gefäßerkrankung. Ein Drittel hatte bereits einen Herzinfarkt, nur knapp 9 % eine Bypass-Operation. Knapp die Hälfte aller Patienten hatte eine Stentimplantation.

7.2 Fitness und körperliche Aktivität

7.2.1 Deskriptive Statistik: VO₂peak

Als Standardmaß für die kardiorespiratorische Fitness wurde die in der Spiroergometrie tatsächlich gemessene VO₂peak genommen.

Die VO₂peak betrug im Mittel $23,5 \pm 7,5$ ml/min/kg. Unterschieden zwischen Männern und Frauen betrug sie $24,5 \pm 7,5$ ml/min/kg bei den Männern und $17,9 \pm 4,5$ ml/min/kg bei den Frauen. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da Frauen durchschnittlich weniger Muskelmasse besitzen und die Sauerstoffaufnahme damit verbunden ist.

Die VO₂peak nimmt ebenso erwartungsgemäß mit zunehmendem Alter aufgrund der abnehmenden Muskelmasse ab.

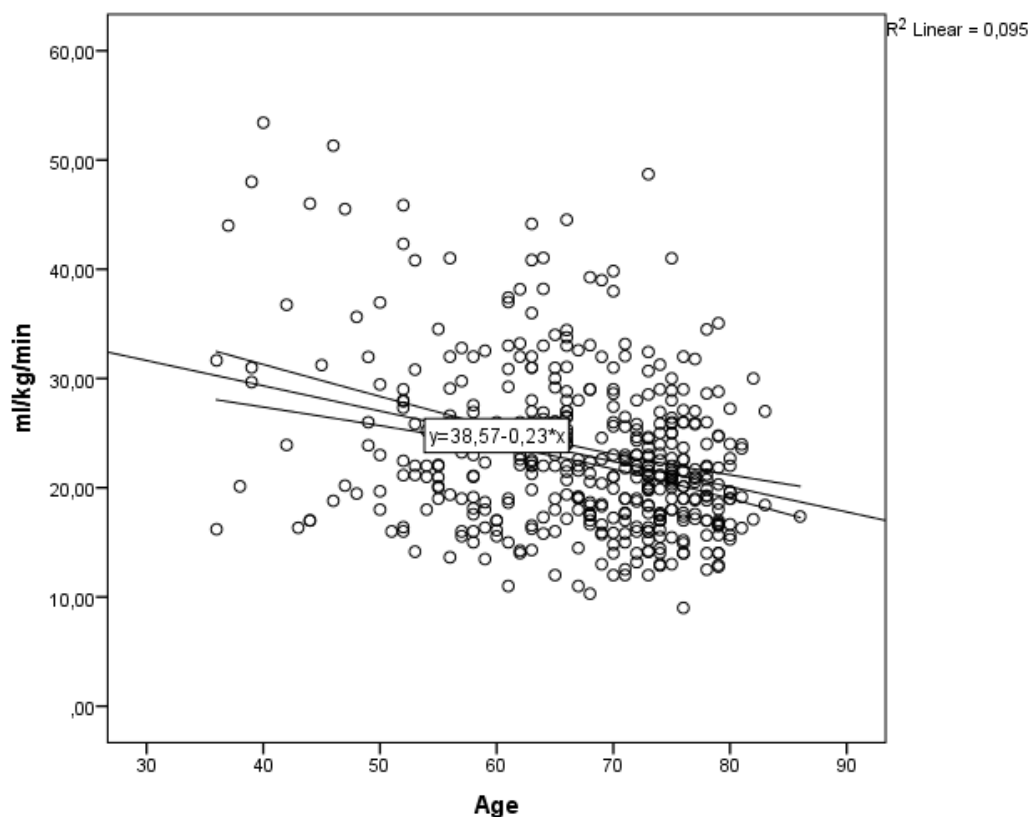


Abb 8: Streudiagramm über den Verlauf der VO₂peak im Alter (n=396)

Die Korrelation nach Pearson beträgt hier -0,31, ist zwar nur schwach, dennoch ist sie aufgrund der hohen Patientenzahl mit $p < 0,001$ signifikant.

7.2.2 Deskriptive Statistik: Körperliche Aktivität

Die körperliche Aktivität wurde in min/Woche gemessen und war bei 416 Patienten auswertbar. Dabei wurde nur moderate oder intensive Aktivität berücksichtigt. Die Alltagsaktivität wurde somit nicht berechnet.

Der Mittelwert körperlicher Aktivität betrug $148,7 \pm 92$ min/Woche. Dabei waren der Mittelwert bei den Männern $156,6 \pm 94$ min/Woche, bei den Frauen $100,8 \pm 71$ min/Woche.

Insgesamt 220 Patienten gaben an, 150 min/Woche oder mehr körperlich aktiv zu sein.

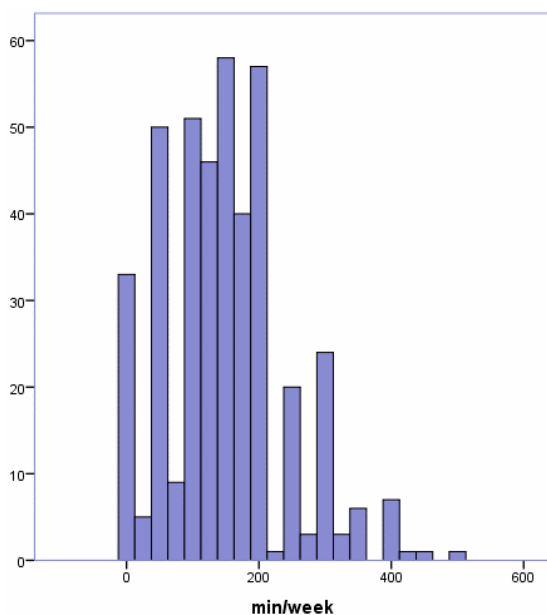


Abb. 9: Bewegungs-Histogramm aller Patienten ($n=416$)

Auf der Y-Achse ist dabei die Anzahl der Patienten, auf der X-Achse die Minuten/Woche abzulesen.

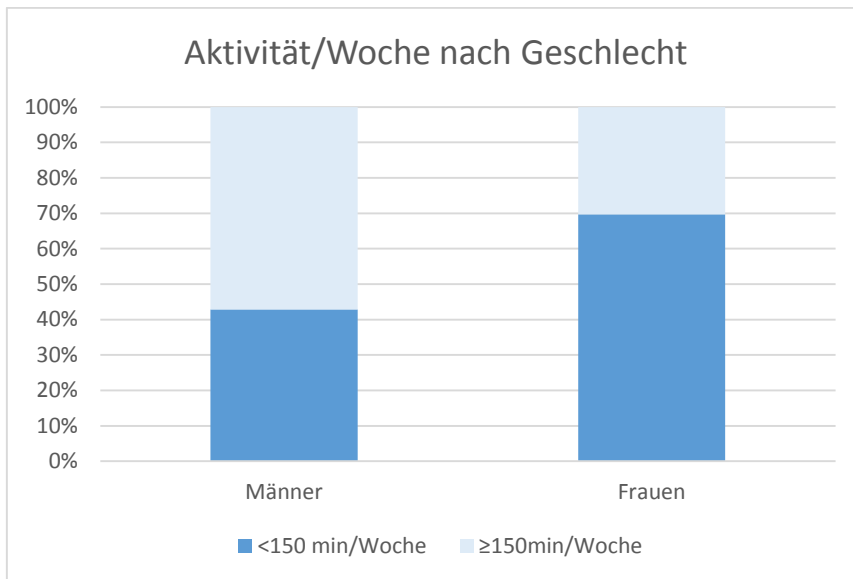


Abb. 10: Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich körperlicher Aktivität/Woche (n=416)

Nur 30% der Frauen bewegten sich an mehr als 150 min/Woche, im Vergleich zu 58% der Männer.

7.2.3 Korrelation VO₂peak und körperliche Aktivität

Es liegt nahe, dass Patienten die sich regelmäßig bewegen, auch eine bessere Leistungsfähigkeit haben. Die Korrelation wird im Streudiagramm dargestellt:

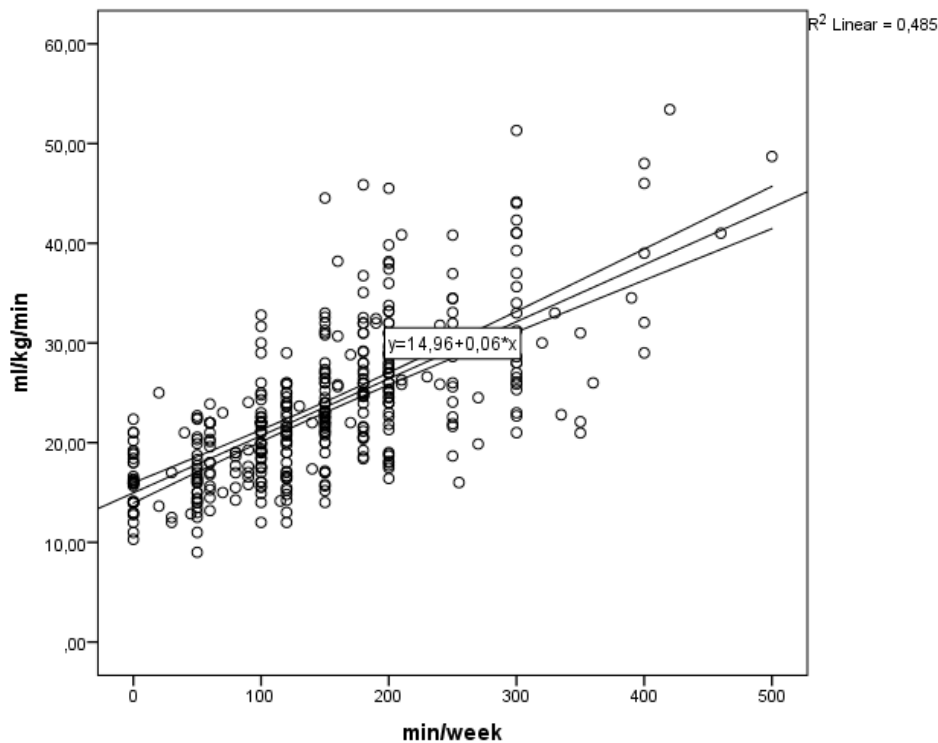


Abb 11: Streudiagramm: Korrelation VO₂peak und körperliche Aktivität/Woche (n=396)

Die Korrelation zeigt sich mit 0,7 nach Pearson mäßig stark.

Bei Patienten mit HFpEF ist eine niedrigere VO₂peak aufgrund des erniedrigten Herzzeitvolumens unter Belastung zu erwarten. Hierbei ist auch anzunehmen, dass diese Patienten aufgrund der schlechteren Belastbarkeit sich insgesamt weniger bewegen. Aus diesem Grunde wurde die Korrelation nach Dyspnoe-Symptomatik adjustiert, um einen möglichen Bias-Effekt der o.g. Korrelation zu vermeiden. Hierbei bleibt die Korrelation mit 0,65 jedoch weiterhin hoch.

7.3 diastolische Dysfunktion

7.3.1 Prävalenz diastolische Dysfunktion

Diastolische Dysfunktion I°:

Das E/A-Verhältnis war bei insgesamt 400 Patienten bekannt. Daher sind die folgenden Berechnungen anhand n=400. Bei insgesamt 16 Patienten konnte aufgrund von Vorhofflimmern kein E/A-Verhältnis bestimmt werden.

Eine diastolische Dysfunktion I° mit E/A<1 war vorhanden in 157 Patienten, somit 38% aller Patienten. Davon waren 22 Frauen (33,8% aller Frauen) und 135 Männer (40,3% aller Männer).

Diastolische Dysfunktion II° oder III°:

Eine diastolische Dysfunktion II° oder III° mit $E/A > 1$ und gleichzeitig einem lateralen $e' < 8$ wiesen 29 Männer auf (8,7% aller Männer) und 5 Frauen (7,9% aller Frauen).

E/e':

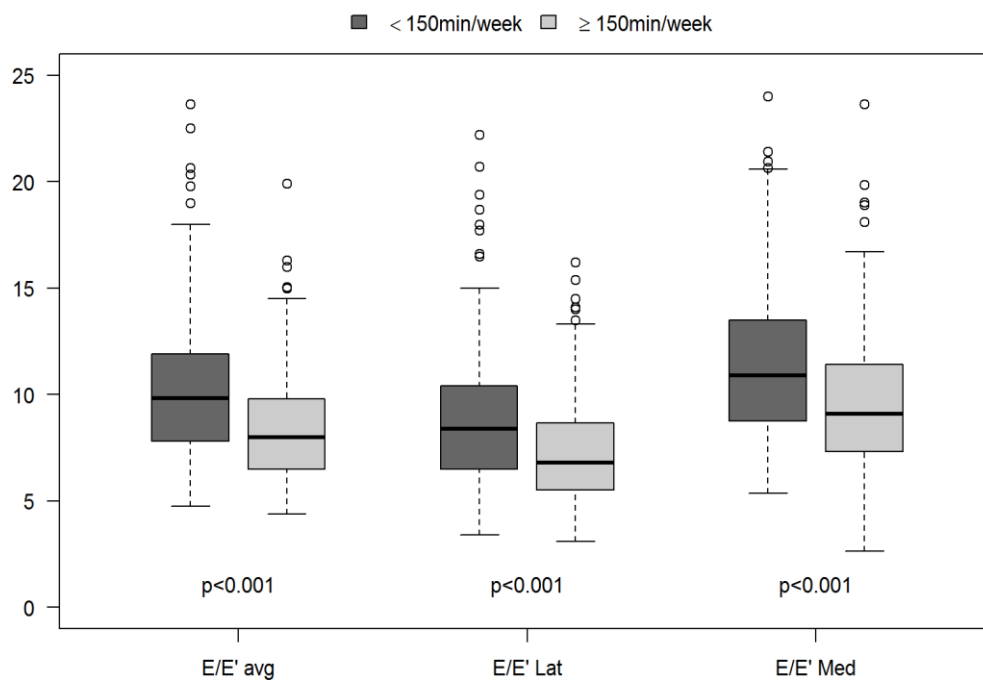
Als weiterer Parameter wurde der laterale E/e'-Wert gemessen. Ein lateraler E/e' von < 8 ist normal.

Insgesamt 241 Patienten, somit 58%, wiesen einen normalen lateralen E/e' auf.

42 % (175 Patienten) wiesen ein erhöhtes laterales E/e' auf. Davon waren es jedoch lediglich 27 Patienten (6,5%), die ein E/e' von > 13 hatten. Die übrigen 148 Patienten hatten E/e'-Werte zwischen 8 und 13.

7.3.2 Diastolische Funktion und körperliche Aktivität

In Kapitel 7.2.3 zeigte sich eine bessere Sauerstoffaufnahme bei Patienten die sich regelmäßig körperlich bewegen. Ist die diastolische Funktion, gemessen am E/e', ebenfalls abhängig von der körperlichen Aktivität?



*Abb 12: lateraler, medialer und gemittelter E/e' je nach körperlicher Aktivität/Woche
(für E/e' avg n= 329, für E/e' lat n= 416, für E/e' med n= 329)*

Patienten die sich 150 min/Woche oder mehr bewegt haben, hatten ein deutlich niedrigeres Risiko, ein E/e' >8 zu haben.

Dies wird auch aus der nächsten Tabelle ersichtlich:

Tabelle 2: Echokardiographische Parameter zur diastolischen Funktion je nach PAL

	PAL < 150 Min			PAL ≥ 150 Min			p	
	Gültige Anzahl	MW oder n	SD oder %	Gültige Anzahl	MW oder n	SD oder %		
Laterales E/E'	196	9,0	3,2	220	7,3	2,4	<0,001	
Mediales E/E'	161	11,9	4,4	168	9,7	3,3	<0,001	
Gemittelttes E/E'	161	10,4	3,5	168	8,6	2,7	<0,001	
Laterales e' (cm/s)	185	9,4	2,9	204	10,7	3,0	<0,001	
Mediales e' (cm/s)	149	7,1	2,0	147	8,2	2,9	<0,001	
E/A ratio	186	1,2	0,6	214	1,3	0,6	0,078	
Diameter linker Vorhof	146	42,4	6,0	144	41,4	4,7	0,138	
EA ≥1 & lat. E/e' < 8	nein	186	140	75,3%	214	105	49,1%	<0,001
	ja		46	24,7%		109	50,9 %	
E/A ratio<1	ja	186	87	46,8%	214	70	32,7%	0,004
	nein		99	53,2%		144	67,3%	

Von den Patienten, die sich weniger als 150min/Woche bewegt haben, hatten nur 24,7% eine normale diastolische Funktion. Patienten, die sich ≥ 150 min/Woche körperlich bewegen, hatten signifikant häufiger eine normale diastolische Funktion mit E/A-Verhältnis >1 und gleichzeitig lateralem E/e' <8. Dies entspricht einer absoluten und relativen Risikoreduktion von bzw. 26% bzw. 49% (p<0,001).

Die nächste Abbildung veranschaulicht nochmal, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, ein erhöhtes laterales E/e' zu haben je nach körperlicher Aktivität.

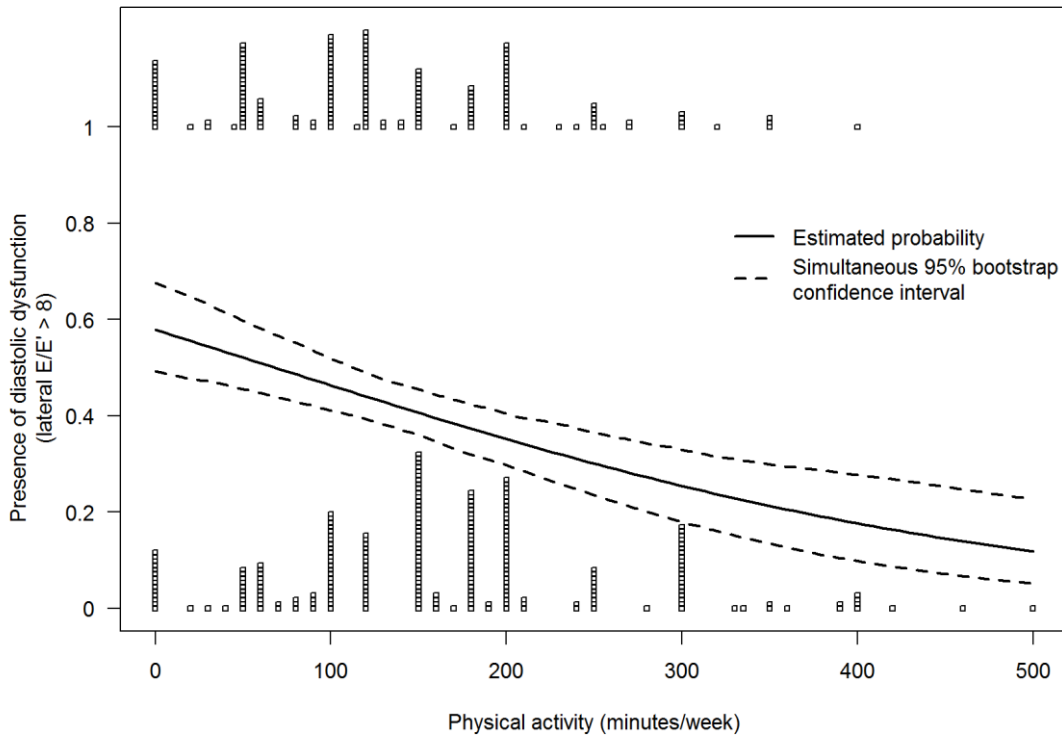


Abb 13: Wahrscheinlichkeit eines erhöhten E/e' je nach körperlicher Aktivität/Woche (n=416)

Auf der oberen Achse sind die Patienten dargestellt die ein erhöhtes E/e' haben, unten diejenigen mit normalem E/e' . Je mehr min/Woche Aktivität angegeben wird, desto niedriger die Wahrscheinlichkeit, ein erhöhtes E/e' zu haben.

Die Odds ratio (OR) für einen 10-minütigen Unterschied körperlicher Aktivität liegt bei 0,95 (95%CI 0,93-0,98, $p < 0,001$). Somit zeigt sich eine signifikante Verbindung zwischen körperlicher Aktivität und E/e' .

7.3.3 Diastolische Funktion und Fitness

In Abbildung 11 konnte eine gute Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und kardiorespiratorische Fitness (gemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahme) gezeigt werden. Im Folgenden werden die Patienten untersucht, bei denen Spiroergometriedaten vorhanden waren (n=396).

Tabelle 3: Darstellung der spiroergometrischen Daten abhängig von der körperlichen Aktivität

	PAL <150 min			PAL ≥150 min			p
	Gültige Anzahl	Mittelwert	Standard-Abw.	Gültige Anzahl	Mittelwert	Standard-Abw.	
VO ₂ peak (ml/kg/min)	184	18,6	4,1	212	27,7	7,3	<0,001
EQCO ₂	169	34,0	4,9	195	32,5	4,4	0,002
RER	181	1,13	0,11	197	1,12	0,09	0,394
max erreichte Watt	170	102,7	30,4	168	149,3	38,15	<0,001
Ruhe-HF	195	68	12	217	62	10	<0,001

Ebenfalls ein signifikantes Ergebnis zeigt sich, wenn die VO₂peak mit lateralem E/e' korreliert wird, dabei jedoch mit einem Pearson-Koeffizienten von 0,36 nur gering.

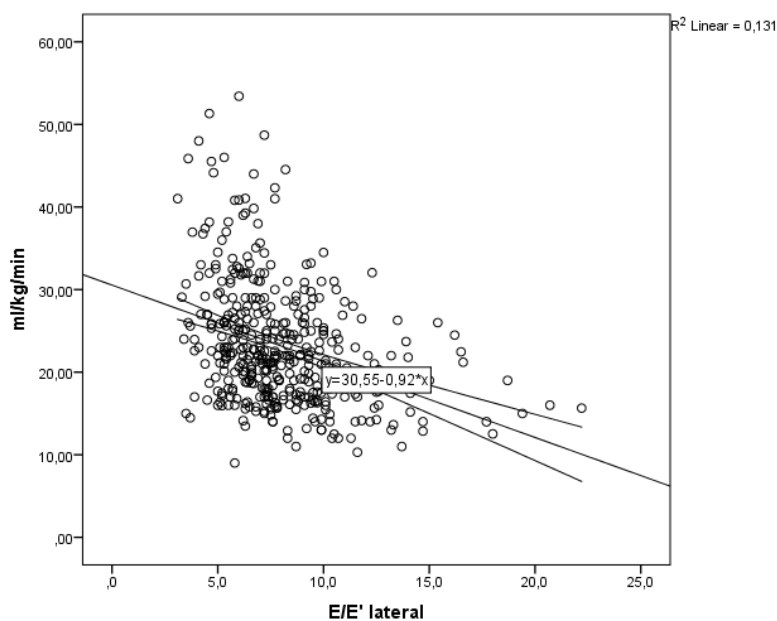


Abb. 14: Korrelation VO₂peak mit lateralem E/e' (n=396)

Wenn das E/e' mit dem Cut-off von 8 unterteilt wird, zeigen sich signifikante Unterschiede in der VO₂peak in den beiden Gruppen. Die fitteren Patienten haben auch niedrigere E/e' - Werte.

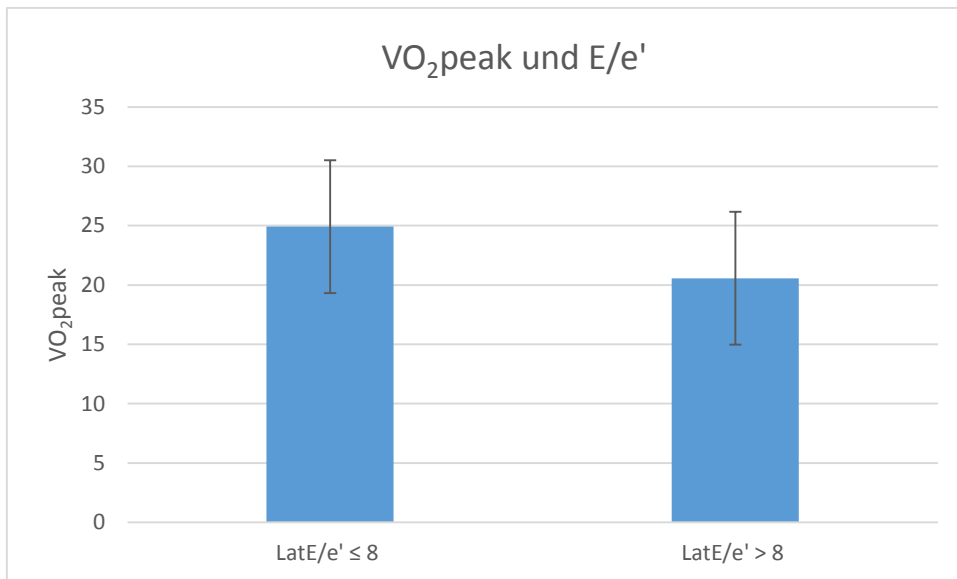


Abb. 15: Unterschiede in der VO₂peak je nach lateralem E/e' (n=396)

Die erste Frage ist somit beantwortet: körperliche Aktivität und Fitness korrelieren signifikant mit echokardiographisch gemessenen Werten der diastolischen Funktion.

7.4 Korrelationen von diastolischer Dysfunktion mit anderen Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes, Bluthochdruck, Hyperlipoproteinämie

7.4.1 Geschlecht

Bei Frauen ist häufiger eine diastolische Dysfunktion beschrieben. (Masoudi et al., 2003)

Von 66 Frauen hatten 40 und somit 60,6 % aller Frauen ein $E/e' > 8$. Bei den Männern waren es 136 und somit nur 39%.

In der folgenden Abbildung wird dies auch graphisch dargestellt:

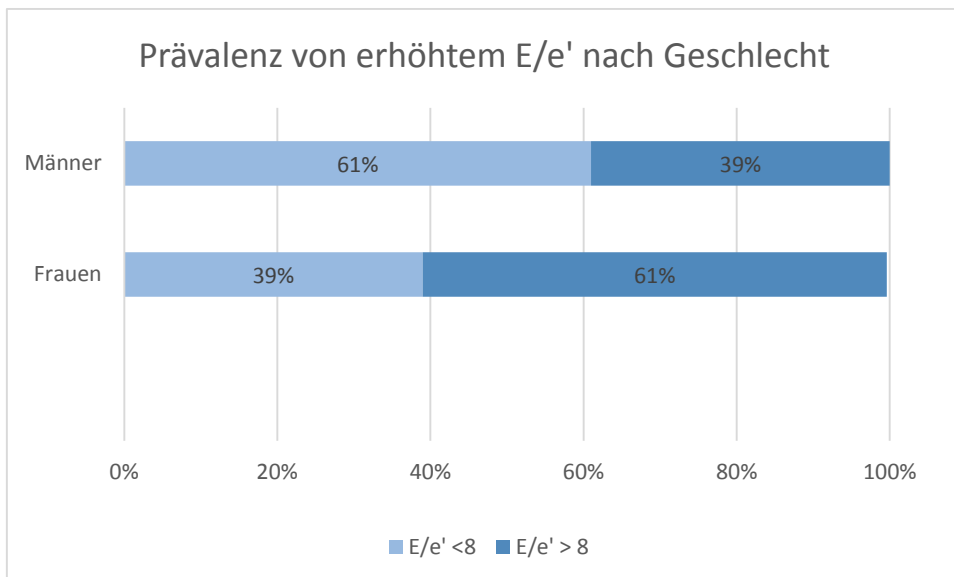


Abb. 16: Prävalenz von erhöhtem E/e' nach Geschlecht ($n=416$)

Prozentual gesehen haben deutlich mehr Frauen als Männer erhöhte E/e' -Werte.

Abb.9 zeigt die durchschnittlichen E/e' -Werte nach Geschlecht differenziert: Hierbei zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($7,8 \pm 2,9$ bei den Männern, $9,4 \pm 3,3$ bei den Frauen; (SE 0,39; 95% CI: -2,4- -0,8; $p < 0,001$).

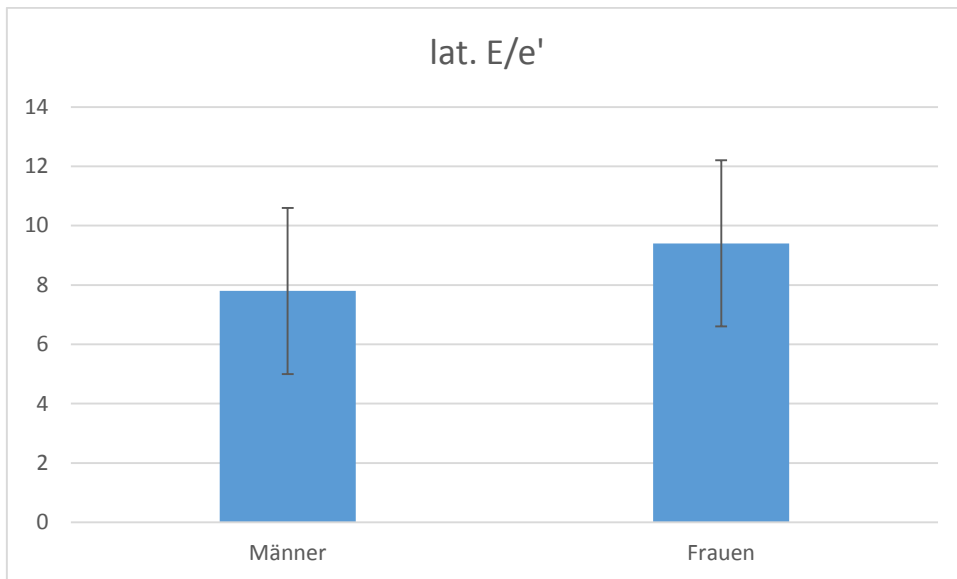


Abb. 17: Differenzierung von E/e' nach Geschlecht. $p < 0,001$ ($n=416$)

7.4.2 Alter

Im Alter nimmt die Muskelmasse ab, die Sauerstoffaufnahme des Körpers nimmt ab, die VO_{2peak} fällt ab. Gleichzeitig nimmt auch die Dehnbarkeit des linken Ventrikels sowie aller Gefäße ab. Die diastolische Funktion wird schlechter. Das E/e' nimmt zu. (Arbab-Zadeh et al., 2004) Die diastolische Funktion wird nun nach Alter dargestellt.

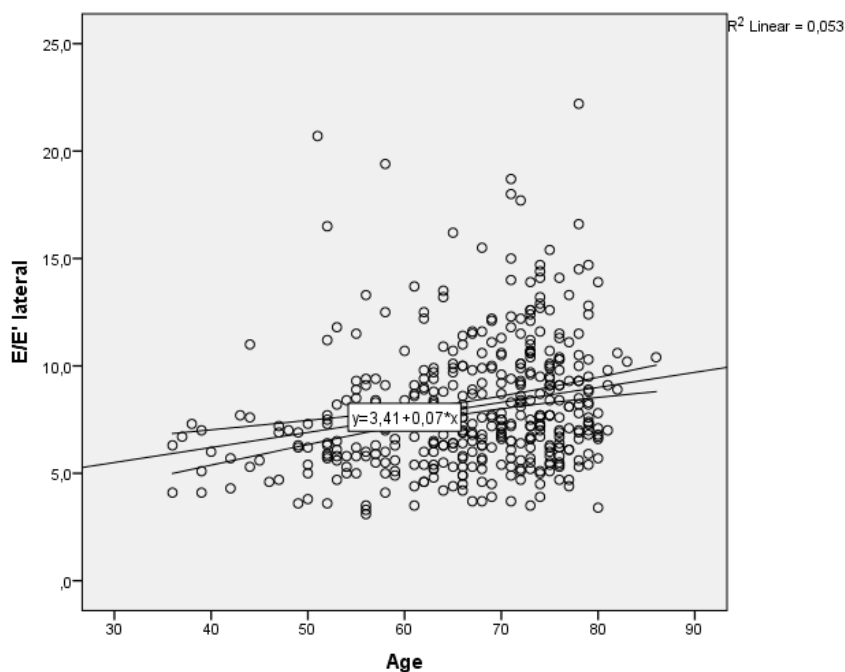


Abb. 18: Streudiagramm: Korrelation zwischen E/e' und Alter ($n=416$)

Hier zeigt sich eine Tendenz zur Zunahme des lateralen E/e' im Alter. Die Korrelation nach Pearson ist jedoch mit 0,23 schwach, dennoch mit $p < 0,001$ signifikant bei der hohen Patientenzahl. Wenn diese Korrelation nach körperlicher Aktivität pro Woche adjustiert wird, ist der Korrelationskoeffizient mit 0,20 noch niedriger.

Im Alter nimmt die diastolische Funktion ab. Ob im Alter jedoch die körperliche Aktivität bei der Prävalenz von diastolischer Dysfunktion eine Rolle spielt, soll im Folgenden untersucht werden:

Zuerst wird das Bewegungsmuster bei den älteren Patienten im Vergleich zu den jüngeren dargestellt. Als Cut-off wurde das Alter von 65 Jahren genommen wie bereits in der Literatur vorbeschrieben. (Perry et al., 2011) Insgesamt waren 276 von 416 Patienten 65 Jahre alt oder älter. Die folgenden Berechnungen erfolgen daher anhand von 276 Patienten.

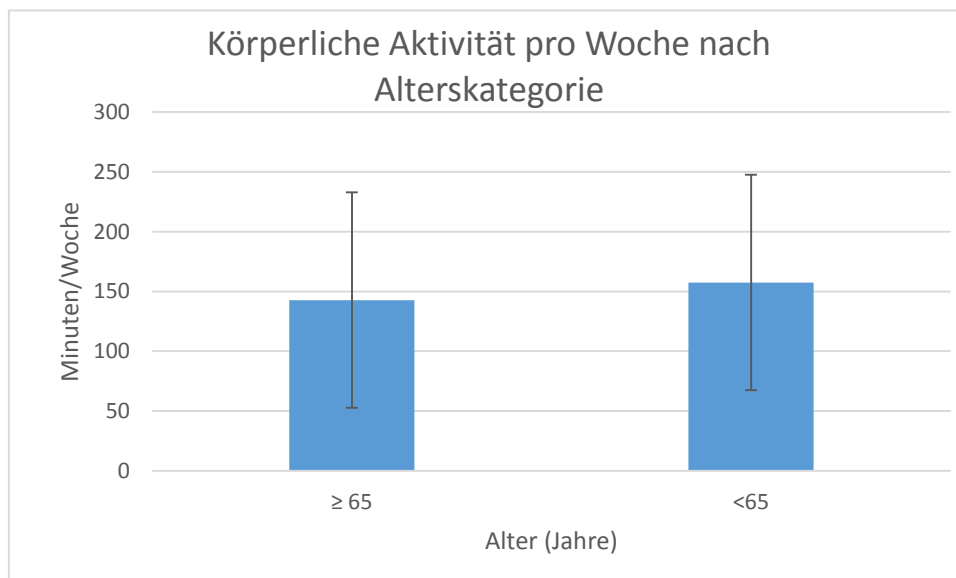


Abb. 19: Bewegungsverhalten nach Alter ($p=0,13$)

Der Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen ist nicht signifikant.

Nun wird die Verteilung von E/e' je nach Alter dargestellt.

Das E/e' ist bei älteren Patienten häufiger erhöht, insbesondere in der Alterskategorie >65 Jahre. 75% der Patienten mit erhöhtem E/e' sind älter als 65, 23,9% sind zwischen 50 und 65 Jahre alt und nur 1% ist 50 Jahre oder jünger. (n= 176 mit erhöhtem E/e').

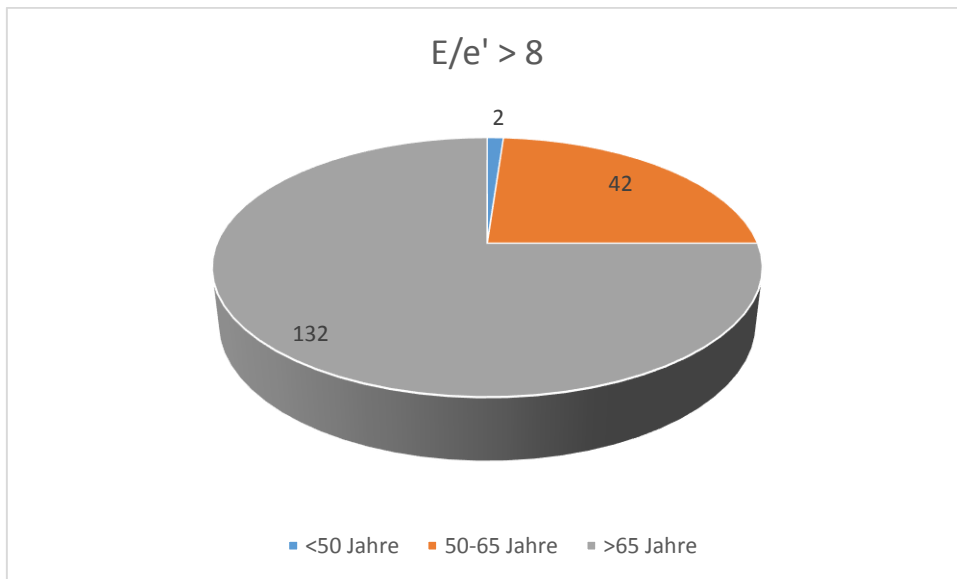


Abb. 20: Verteilung der Patienten mit erhöhtem E/e' > 8 nach Alter

In der höheren Altersklasse über 65 Jahre haben 52% der Patienten ein normales E/e' (144 von 276 Patienten der Altersklasse). Ein erhöhtes E/e' weisen 48% auf (132 von 276 Patienten).

Wenn nur die Patienten berücksichtigt werden, die mehr als 150min/Woche körperlich aktiv sind, ist die Wahrscheinlichkeit, ein erhöhtes E/e' zu haben deutlich niedriger: 49 Patienten (35%) haben hier ein erhöhtes E/e' im Vergleich zu 91 Patienten (65%) mit normalem E/e'.

		Lat E/e'		Gesamt
		Lat E/e' ≤ 8	Lat E/e' >8	
<150min/Woche	Anzahl	53	83	136
	% innerhalb von min/Wo	39,0%	61,0%	100,0%
	% innerhalb von LatE/e'	36,8%	62,9%	49,3%
≥ 150 min/Woche	Anzahl	91	49	140
	% innerhalb von min/Wo	65,0%	35,0%	100,0%
	% innerhalb von LatE/e'	63,2%	37,1%	50,7%
Gesamt	Anzahl	144	132	276
	% innerhalb von min/Wo	52,2%	47,8%	100,0%
	% innerhalb von LatE/e'	100,0%	100,0%	100,0%

Abb. 21: Kreuztabelle zu E/e' und körperlicher Aktivität in Patienten ≥ 65 Jahre (alle Werte p<0,001)

Die Risikoreduktion, durch körperliche Aktivität ein normales E/e' zu haben, beträgt absolut 26,4% und relativ 58%.

Somit kann zusammengefasst werden, dass ältere KHK-Patienten über 65 Jahre eine deutlich bessere diastolische Funktion haben wenn sie wie von Leitlinien empfohlen mehr als 150min/Woche körperlich aktiv sind.

7.4.3 BMI

Übergewicht geht mit erhöhter Inzidenz von diastolischer Dysfunktion einher. (Russo et al., 2011) Aus diesem Grunde wurden die Mittelwerte vom lateralen E/e' je nach BMI-Kategorie unterteilt:

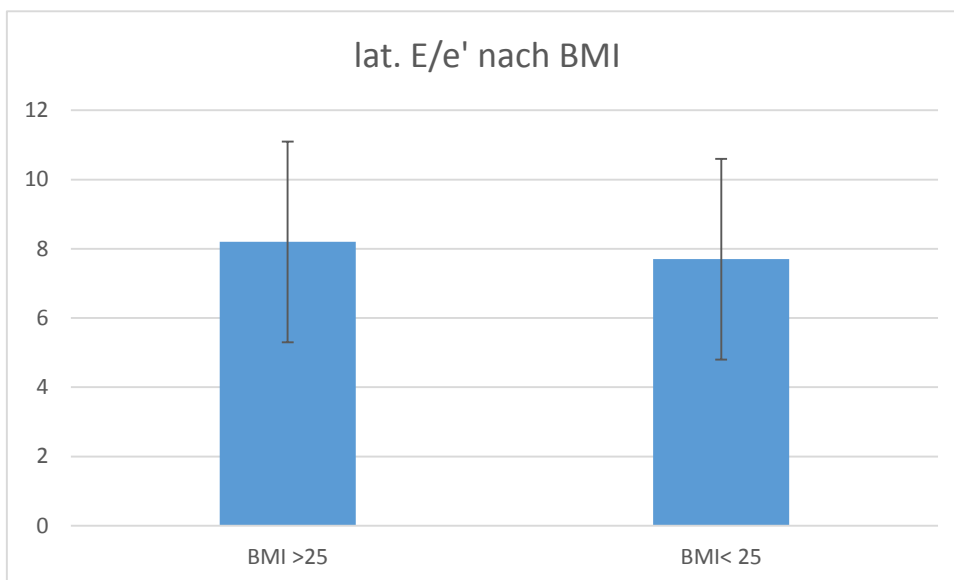


Abb. 21: Unterscheidung E/e' je nach BMI-Kategorie (n=412)

Hierbei zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden BMI-Kategorien: $8,2 \pm 3,0$ bei BMI >25kg/m² (n= 320) vs. $7,7 \pm 3,1$ bei BMI <25kg/m² (n=91), 95%CI: -0,2-1,2, p = 0,17).

Wenn ein BMI von 30kg/m² als cut-off gewählt wird, so werden die Unterschiede ebenfalls nicht signifikant ($8,5 \pm 2,8$ bei BMI >30kg/m² (n= 123) vs. $7,9 \pm 3,0$ bei BMI <30kg/m², 95%CI: -0,02-1,2; p= 0,6).

Da in der Literatur das Übergewicht sehr wohl mit dem E/e' korreliert, (Russo et al., 2011) wurde ein Streudiagramm zur besseren Ansicht gefertigt.

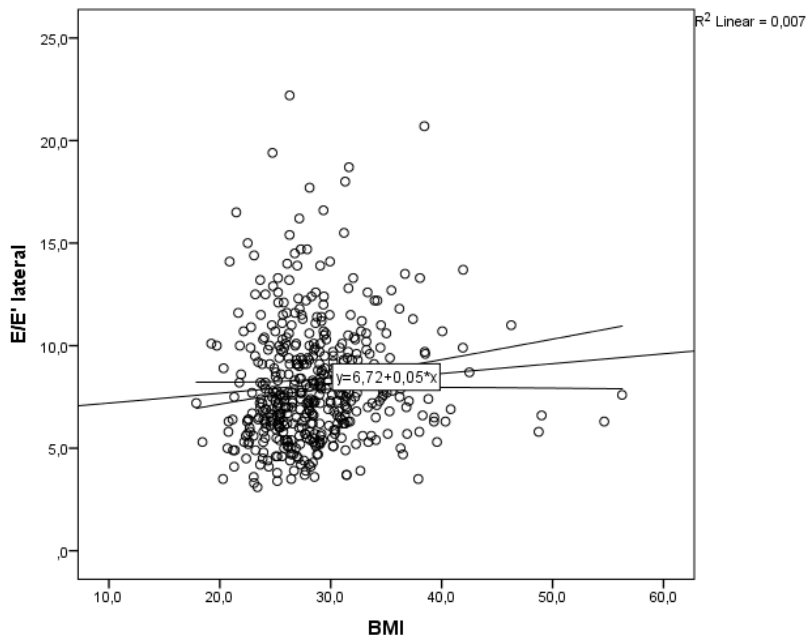


Abb. 22: Streudiagramm, Korrelation zwischen lateralem E/e' und BMI (n= 412)

Auch hier bestätigt sich die nicht existierende Korrelation von BMI und E/e' (Korrelation nach Pearson 0,081, p=0,082 bei n=412).

Das Streudiagramm wurde anschließend nur in der Subpopulation Frauen wiederholt. Auch hier kein signifikantes Ergebnis.

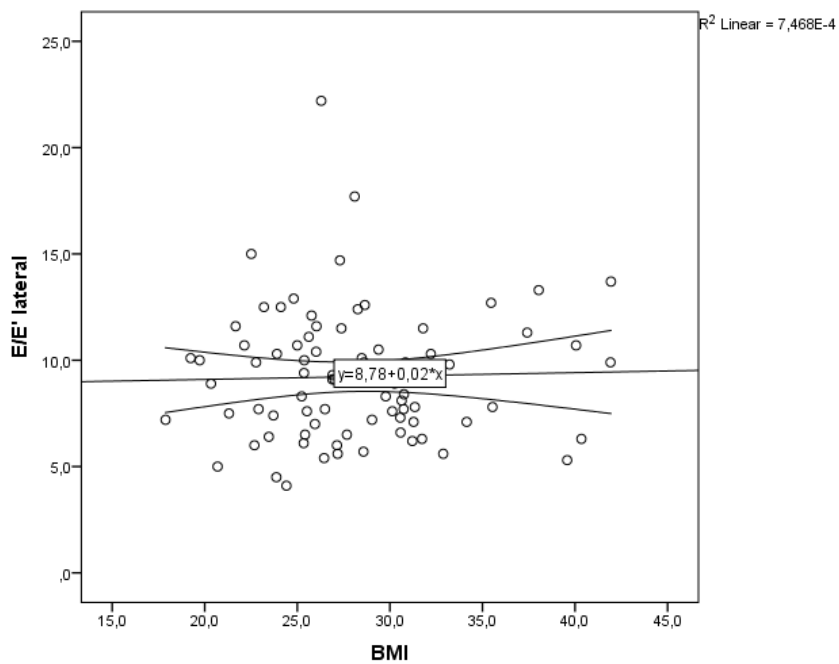


Abb 23: Streudiagramm mit Korrelation zwischen lat. E/e' und BMI nur bei Frauen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der bestehenden Patientenpopulation das E/e' unabhängig vom BMI ist. Im Umkehrschluss: Patienten mit erhöhtem BMI haben nicht zwingend erhöhte E/e'-Werte.

7.4.4 Weitere Risikofaktoren

In der Literatur ist eine klare Korrelation von kardiovaskulären Risikofaktoren mit diastolischer Dysfunktion beschrieben. (Fischer et al., 2003; Russo et al., 2011; von Bibra et al., 2017)

Das Ziel der folgenden Berechnung ist daher, die Korrelation zwischen E/e' und dem Bestehen der Risikofaktoren Diabetes, Bluthochdruck, BMI und Hyperlipoproteinämie in dieser Patientenpopulation zu bestätigen.

Tabelle 4: Korrelation von E/e' mit Diabetes, Bluthochdruck, BMI und Hyperlipoproteinämie

	Arterielle Hypertonie	Diabetes	HLP	BMI
laterales E/e'	0.120 *	0.159 **	0.00	0.068

*= 0.025

**= 0.001

Diese Abbildung zeigt zwar ebenfalls signifikante jedoch sehr schwache Korrelationen zwischen E/e' und den Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Diabetes. Es gibt keine Korrelation mit Hyperlipoproteinämie sowie mit BMI.

Um nun den Einfluss der verschiedenen Risikofaktoren im Vergleich zur körperlichen Aktivität und Fitness zu überprüfen, wurde eine multiple Regressionsanalyse gemacht. Im oberen Teil wurden nur Alter und körperliche Aktivität mit in die Berechnung reingenommen.

Im unteren Teil werden die anderen Risikofaktoren in die Analyse mit aufgenommen. Dabei zeigt sich lediglich fürs Alter und für die körperliche Aktivität ein signifikantes Ergebnis.

Aus diesem Ergebnis können wir entnehmen, dass der Einfluss der Risikofaktoren im Vergleich zur körperlichen Aktivität nicht so relevant zu sein scheint.

Tabelle 5: Multiple Regressionsanalyse um den Einfluss der verschiedenen Risikofaktoren auf die Variable E/e' zu untersuchen

	Lat. E/e' Ratio		
	B (SE)	β	p Value
Min/Wo \geq 150 min	-1.57 (0.28)	-0.27	<0.001
Alter	0.06 (0.01)	0.20	<0.001
Min/Wo \geq 150 min	-0.94 (0.33)	-0.16	0.004
Alter	0.07 (0.02)	0.22	<0.001
BMI	0.05 (0.04)	0.07	0.228
Arterielle Hyp.	0.59 (0.45)	0.07	0.184
Diabetes	0.56 (0.34)	0.09	0.102
Hyperlipoprot.	-0.46 (0.39)	-0.06	0.241

7.4.5 Subpopulation Diabetes

Von den 416 Patienten die insgesamt in die Berechnung einbezogen wurden, hatten 164 Patienten zusätzlich zur bekannten KHK einen Diabetes. Im Folgenden wird das E/e' in den beiden Subpopulationen dargestellt:

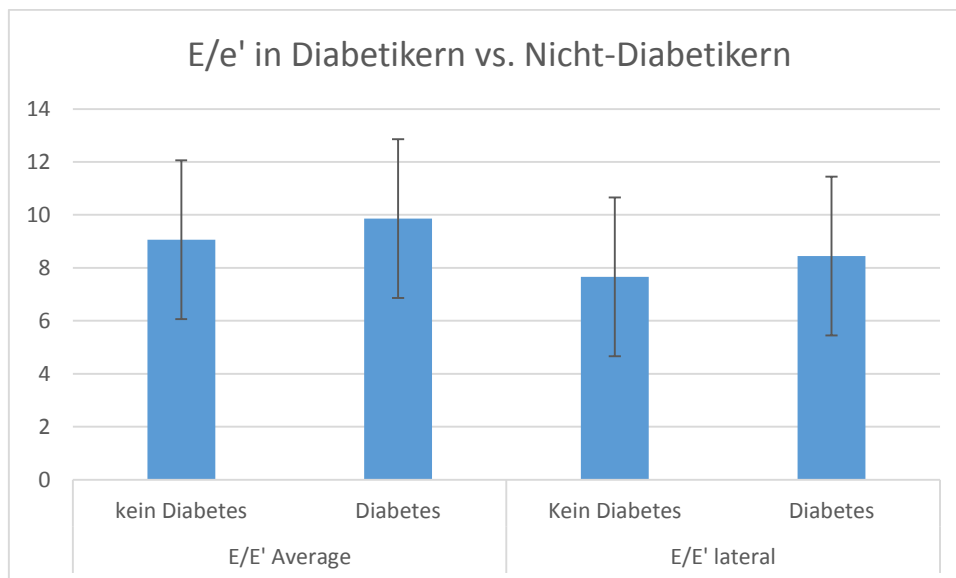


Abb. 24: Unterschied zw. Diabetikern und Nicht-Diabetikern

Diabetiker haben deutlich höhere E/e'-Werte als Nicht-Diabetiker. Der gemittelte E/e' ist $9,1 \pm 2,8$ bei Nicht-Diabetikern und $9,9 \pm 3,4$ bei Diabetikern (SE 0,34, 95%CI -1,4 - -0,13, $p=0,020$). Der laterale E/e' liegt bei $7,7 \pm 2,6$ bei Nicht-Diabetikern und $8,4 \pm 3,3$ bei Diabetikern (SE 0,27, 95%CI -1,3- -0,24, $p=0,004$).

Im Folgenden werden die möglichen Einflussfaktoren tabellarisch dargestellt:

Tabelle 6: Mittelwerte der Risikofaktoren unterteilt nach Diabetes und Nicht-Diabetes

		N	Mittelwert	StaAbw	SE der Differenz	95%CI	p
BMI	Diabetes	164	30,23	5,45	0,43	2,03-3,92	<0,001
	Kein Diabetes	248	27,25	4,32			
Alter	Diabetes	164	66,68	10,62	0,99	-2,39- 1,49	0,646
	Kein Diabetes	149	67,14	9,25			
VO2peak ml/min/kg	Diabetes	157	21,18	6,14	0,75	-5,26- -2,30	<0,001
	Kein Diabetes	236	24,96	8,00			
Max. Wattzahl	Diabetes	146	120,32	39,37	4,58	-18,71- -0,70	0,035
	Kein Diabetes	189	130,02	43,14			

Diabetiker haben einen signifikant höheren BMI-Wert. Deswegen ist auch die VO_2 peak (die auf das Körpergewicht gerechnet wird) ebenfalls signifikant niedriger. Die absolute Sauerstoffaufnahme (in ml/min) bleibt jedoch gleich. Dies ist damit vereinbar, dass das zusätzliche Gewicht der Diabetiker nicht zur weiteren Sauerstoffaufnahme beiträgt und somit Fettgewebe ist. Nicht-Diabetiker konnten im Schnitt 10 Watt mehr leisten.

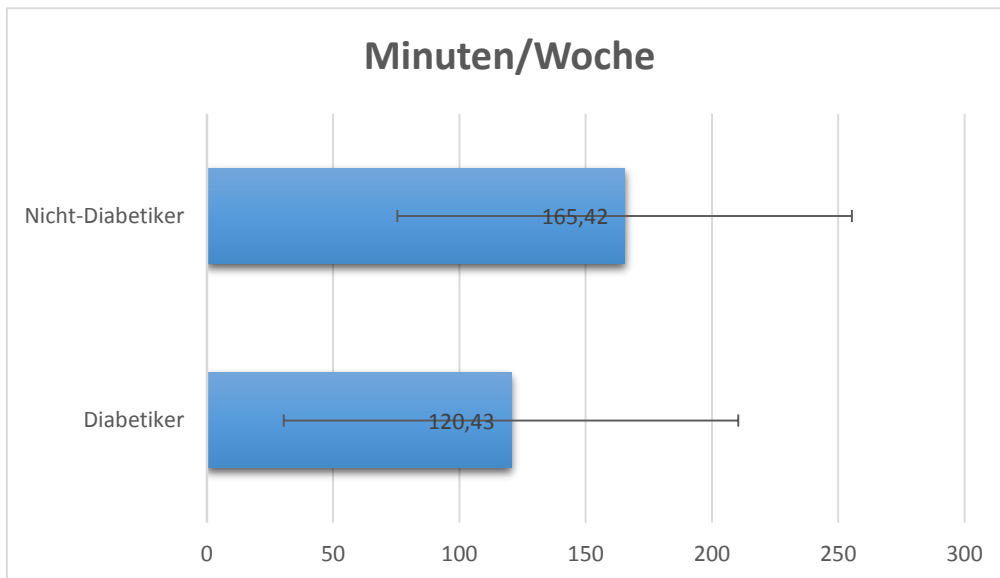


Abb. 25: Bewegungsverhalten der Diabetiker schematisch dargestellt

Diabetiker bewegen sich durchschnittlich 120 ± 89 min/Woche, während nicht-Diabetiker im Durchschnitt die empfohlenen 150min/Woche erreichen (165 ± 92 min/Woche). Bei einem SE von 9,1 und einem 95% Konfidenzintervall von -63,0 bis -27,0 entspricht das einem p von $<0,001$ und ist somit hochsignifikant.

Die Frage, inwieweit die Diagnose Diabetes für die schlechtere diastolische Funktion verantwortlich ist oder ob die körperliche Aktivität hier einen Einfluss hat, wird im Folgenden anhand einer multiplen linearen Regressionsanalyse untersucht.

Tabelle 7: Lineare Regressionsanalyse zur Beurteilung des Einflusses auf die diastolische Dysfunktion

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
1	(Konstante)	,520	,054		9,553	,000
	min/week	-,001	,000	-,165	-3,291	,001
	Diabetes	,061	,051	,060	1,197	,232

Es scheint also nicht der Diabetes an sich, sondern die damit verbundene geringere körperliche Aktivität zu sein, die für ein höheres E/e' bei Diabetikern verantwortlich ist.

7.6 Dyspnoe und diastolische Dysfunktion

In der folgenden Abbildung wird dargestellt, wie die Angabe von Dyspnoe mit dem lateralen E/e' korreliert. Hierbei zeigt sich ein Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,166, somit sehr schwach.

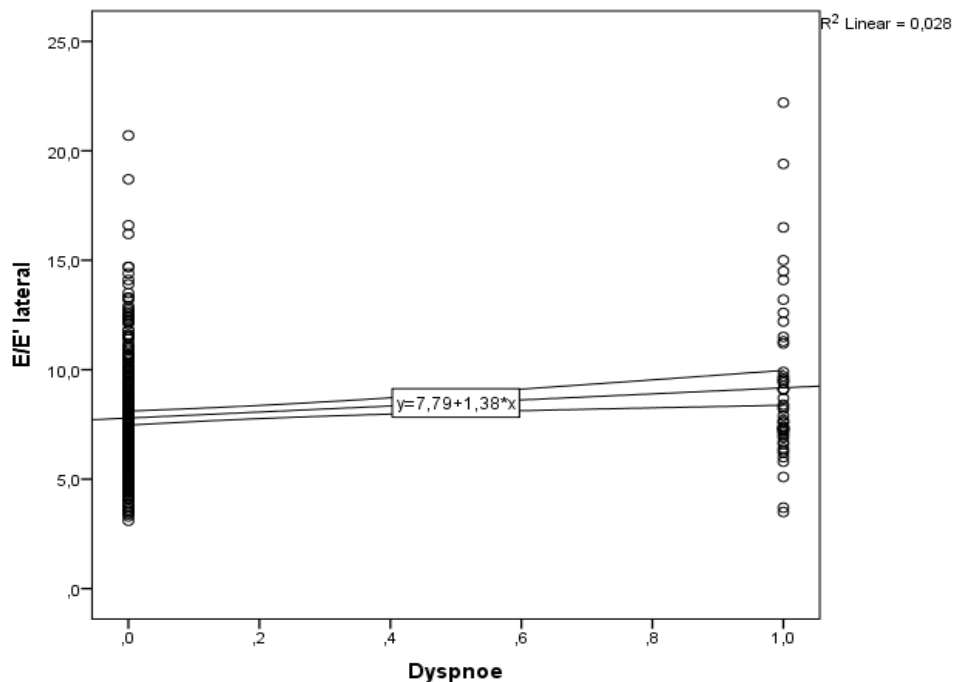


Abb. 26: Korrelation E/e' mit Angabe von Dyspnoe

Da nur knapp 15 % der Patienten Dyspnoe angaben, und somit eine HFpEF nur selten vorhanden war, ist aus diesem Datensatz keine Aussage zur Korrelation von Dyspnoe mit diastolischer Funktion zu treffen.

8. DISKUSSION

Aus den hier erhobenen Daten lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen:

1. Patienten mit KHK, die sich – wie nach Leitlinien empfohlen - 150min/Woche oder mehr körperlich aktiv bewegen, haben signifikant bessere E/e'-Werte. Daraus kann schlussfolgert werden, dass die diastolische Funktion bei körperlich aktiven Patienten deutlich besser ist als bei inaktiven.
2. Die beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes, Übergewicht und Fettstoffwechselstörungen konnten nicht – verglichen mit regelmäßiger körperlicher Aktivität - erhöhte E/e'-Werte voraussagen. Es zeigt sich zwar eine signifikante Korrelation zwischen E/e' und arterieller Hypertonie sowie Diabetes. Jedoch war diese Korrelation nach Adjustierung nach körperlicher Aktivität nicht mehr signifikant. Daher ist körperliche Aktivität unabhängig von den anderen Risikofaktoren ein Prädiktor für diastolische Dysfunktion gemessen am lateralen E/e'. Die relative Risikoreduktion, durch regelmäßige Bewegung von 150 oder mehr min/Woche ein normales E/e' zu haben, beträgt 49%.
3. Bei älteren Patienten >65 Jahre ist der Unterschied zwischen aktiven und inaktiven Patienten sogar noch größer: Die relative Risikoreduktion beträgt hier 58%.
4. Körperliches Training scheint daher auch bei KHK-Patienten unabhängig von den anderen Risikofaktoren positive Auswirkungen auf die diastolische Funktion zu haben.

8.1 Auswirkung von körperlicher Aktivität auf die linksventrikuläre diastolische Funktion

Die vorgestellten Daten bestätigen, dass körperlich aktive Patienten fitter sind und eine bessere diastolische Funktion haben. Es ist also davon auszugehen, dass die ventrikuläre Compliance oder Dehnbarkeit bei fitten Menschen besser ist.

Bei Leistungssportlern ist bereits bekannt, dass sich das Myokard an die hohen Belastungsintensitäten adaptiert.(Pluim, Zwinderman, van der Laarse, & van der Wall, 2000) Sowohl beide Ventrikel als auch beide Vorhöfe sind dilatiert, der linke Ventrikel ist leicht hypertrophiert um bei Belastung das Herzzeitvolumen auf ein

Maximum zu erhöhen. Die Ruheherzfrequenz nimmt in Ruhe ab, da die größeren Ventrikel auch mit weniger Herzschlägen das Herzzeitvolumen in Ruhe befördern können. Die diastolische Funktion ist dabei ebenfalls sehr gut. Möglicherweise spielt hier das bessere „Untwisting“ des größeren Ventrikels eine Rolle. (Maufrais et al., 2014; Opdahl, Remme, Helle-Valle, Edvardsen, & Smiseth, 2012) Wenn der Leistungssportler mit dem intensiven Sport aufhört, bildet sich das Herz wieder zurück zum Normalzustand. (Pluim et al., 2000)

Brinker et. al konnten ähnliche Veränderungen auch bei gesunden Personen feststellen. (Brinker et al., 2014) Anhand von knapp 3.000 Personen aus der Cooper Longitudinal Study konnten auch hier je nach Fitness-Kategorie bessere diastolische Werte bei den fitteren Leuten gefunden werden. Leute aus der unfittesten Perzentile hatten die höchsten E/e' -Werte, die kleinsten Herzvolumina sowie Zeichen von konzentrischem Remodeling. Die Autoren schließen daraus, dass die schlechte diastolische Funktion bei den unfitten ein erhöhtes Risiko für spätere Inzidenz von HFpEF darstellen könnte. (Brinker et al., 2014)

Die Auswirkung von körperlicher Aktivität auf die diastolische Funktion bei KHK-Patienten wurde bisher nicht untersucht. Lediglich die Auswirkung von Sport auf Patienten mit bereits festgestellter HFpEF. (Edelmann et al., 2011) Nichtsdestotrotz, scheinen auch unsere Ergebnisse mit der aktuellen Literatur übereinzustimmen.

Ein Grund, weshalb sich die diastolische Funktion verbessert ist sicher die Verbesserung der peripheren Verhältnisse: Die Gefäßsteifigkeit verbessert sich durch die trainingsbedingte verbesserte Endothelfunktion sowie die neurohormonale Adaptation mit verstärkter Vasodilatation. Außerdem führt das Training zu Muskelzuwachs und somit zur verbesserten Sauerstoffaufnahme. Ob das Training auch direkte myokardiale Effekte hat, wird nach wie vor nur vermutet. Es gibt allerdings einige Studien an Tiermodellen, die dafür sprechen.

Wie in Kapitel 3.2 beschrieben, spielen bei der Verschlechterung der ventrikulären Dehnbarkeit sowohl die extrazelluläre Matrix sowie die Funktion der Myozyten eine Rolle. Besonders „steife“ Kollagenfasern bestimmen die Steifigkeit der extrazellulären Matrix, Metalloproteinasen werden verstärkt inhibiert so dass der Kollagenabbau ebenfalls behindert wird. Außerdem scheint das zytoskelettale Titin eine Rolle zu spielen. Der switch zwischen Titin-Isoformen sowie der Phosphorylierungsstatus führen zu einer intrinsischen Steifigkeit der Myozyten. (Ahmed et al., 2006; Borlaug & Paulus, 2011)

In einem Rattenmodell scheint körperliches Training die Inhibition der Metalloproteinasen zu verstärken, so dass der Kollagenabbau wieder besser stattfinden kann. (Rossoni et al., 2011) In einem weiteren Tiermodell konnte bei trainierenden Ratten eine erhöhte Kapillarisation und eine verringerte interstitielle Fibrose nachgewiesen werden im Vergleich zu den sitzenden Ratten. Bedingt sei dieser Effekt durch Verhinderung der Downregulation von proangiogenetischen Genen. (Miyachi et al., 2009)

Obwohl noch weitere Forschung in diesem Feld nötig ist, gibt es erste Hinweise für einen direkten myokardialen Effekt durch körperliches Training zur Reduktion der Ventrikel-Steifigkeit.

8.2 Auswirkung von Alter und Geschlecht auf die diastolische Funktion

Dass das Alter mit einer Verschlechterung der diastolischen Funktion einhergeht, wurde bereits in mehreren Studien und Übersichtsarbeiten beschrieben. (Arbab-Zadeh et al., 2004; Lakatta, 1999); (Perry et al., 2011; Reed et al., 2011) Auch die vorliegende Studie konnte bestätigen dass im Alter die diastolische Funktion und somit die Dehnbarkeit des linken Ventrikels abnehmen.

Einige mit dem Alter verbundene Adaptationsmechanismen sind bereits bekannt. Während die ventrikulären und vaskulären Durchmesser zunehmen, sinkt die arterielle Compliance, endotheliale Funktion und die ventrikuläre Kontraktilität. (Arbab-Zadeh et al., 2004)

Auf zellulärer Ebene kommt es zur Veränderung von Anzahl, Größe und Struktur der zytoskelettalen Proteine und der extrazellulären Matrix.²² Die Anzahl der Myozyten fällt durch vorwiegend apoptotische Mechanismen. Die Myozyten-Größe verändert sich ebenfalls durch veränderte Wachstumshormone und vermehrter extrazellulärer Matrix. All diese Veränderungen passieren auch auf vaskulärer Ebene, was für die zunehmende Steifigkeit auch der Arterien im Alter verantwortlich ist. Konsekutiv erhöhen sich der periphere Widerstand und dadurch auch die myokardiale Wanddicke. Veränderungen in der Ca-Homöostase führen zu einer veränderten Kontraktilität und unvollständigen Relaxation. Auch die glatten Gefäßmuskelzellen verändern im Alter die Struktur, die Anzahl der Zellen sinkt, der Einbau von Kollagen in den Zellzwischenräumen (extrazellulärer Matrix) nimmt zu, das Elastin, das für die Gefäßelastizität verantwortlich ist, ist zerstört und teilweise verkalkt. All diese Veränderungen führen zu einer reduzierten Dehnbarkeit sowohl von Gefäßmuskelzellen als auch des linken Ventrikels. (Lakatta, 1999)

Einige dieser Veränderungen scheinen jedoch durch körperliche Aktivität aufgehoben zu werden: Durch regelmäßiges körperliches Training kommt es zu einer geringeren Atrophie sowohl der Myozyten als auch der glatten Gefäßmuskelzellen der peripheren Arterien. Durch regelmäßiges Training kommt es zu einer peripheren Vasodilatation (Induziert durch Hormone wie Stickstoffmonoxid, NO und durch niedrigere Sympatikusaktivität), was wiederum auf das Herz nachlastsenkend wirkt. Es kommt zu keiner - wie im Alter typischen - Myokardhypertrophie. Die Myokardmasse hingegen ist interessanterweise bei den Trainierten höher als bei den untrainierten Älteren, und entspricht der Masse von jungen Sportlern, sodass schlussfolgert werden kann, dass sportlich Aktive die Masse erhalten.(Arbab-Zadeh et al., 2004)

Von Interesse ist auch die Arbeit von Maufrais aus dem Jahr 2014, die echokardiographisch das sog. „untwisting“ von Leistungssportlern untersuchte: Sportler haben eine viel bessere Kapazität, das „untwisting“ des LV in der frühen Relaxationsphase auch über viele Jahre nach Beendigung der Sportlerkarriere beizubehalten. Vielleicht schützt genau dieser Effekt bei ehemaligen Leistungssportlern vor der Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion.(Maufrais et al., 2014)

Umgekehrt fördert fehlende körperliche Aktivität die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion. Drei Wochen Bettlägerigkeit kann nämlich die diastolische Funktion so stark verschlechtern wie 30 Jahre altern.(McGuire et al., 2001) Es kommt zu muskulärer Atrophie, inklusive des Myokards mit einer Reduktion der Myokardmasse um 10-15%, außerdem zu peripherer muskulärer Atrophie mit konsequenter Verschlechterung des Herzzeitvolumens, der körperlichen Belastbarkeit und der max. Sauerstoffaufnahme.(Perhonen et al., 2001) Also hängt die schlechtere diastolische Funktion im Alter möglicherweise mit dem Bewegungsmangel zusammen und nicht mit dem Alter an sich. Körperlich fitte Menschen haben trotz des Alterns einen normal dehnbaren LV, während Menschen, die kein regelmäßiges Training durchführen, im Alter eine zunehmende diastolische Dysfunktion bedingt durch eine verminderte Dehnbarkeit aufweisen. Dies wurde in einer Studie anhand von 12 fitten Probanden im Vergleich zu 12 unfitten gesunden Probanden nachgewiesen.(Arbab-Zadeh et al., 2004)

Unsere Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen in der aktuellen Literatur und konnten bei älteren Patienten über 65 Jahre ein hochsignifikantes geringeres relatives Risiko zeigen, erhöhte E/e'-Werte zu haben wenn sie 150min oder mehr pro Woche körperlich aktiv waren.

Auch Frauen haben schlechtere diastolische Werte und eine höhere Inzidenz von HFpEF als Männer. Dies wurde von Masoudi et al bereits 2003 nachgewiesen.(Masoudi et al., 2003) Unsere Daten zeigen ganz klar, dass Frauen mit KHK sich signifikant weniger bewegen als die männlichen Patienten, möglicherweise ein Grund für die schlechtere diastolische Funktion. Da Frauen mit KHK oder Diabetes ohnehin eine schlechtere Prognose hinsichtlich Morbidität und Mortalität haben, sollte genau bei ihnen eine intensivere Lebensstilintervention stattfinden.(Legato et al., 2006)

8.3 Weitere Risikofaktoren und deren Auswirkung auf die diastolische Funktion

Die hier erhobenen Daten zeigten mäßige Korrelationen zwischen arterieller Hypertonie und Diabetes mit der diastolischen Funktion. Nach Adjustierung nach körperlicher Aktivität waren diese nicht mehr signifikant. Des Weiteren zeigte sich unerwartet keinerlei Korrelation zwischen diastolischer Dysfunktion und BMI. In der Literatur sind o.g. Risikofaktoren als Hauptursache für die Entstehung der diastolischen Dysfunktion beschrieben.

Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist bei den meisten HFpEF-Patienten vorhanden und die Senkung des Blutdruckes konnte in einigen klinischen Studien die Entwicklung von HFpEF vermeiden. (Kostis et al., 1997; Perkovic & Rodgers, 2015) Aus pathophysiologischer Sicht ist dies auch nachvollziehbar. Die dauerhaft erhöhte Nachlast führt zu LV-Hypertrophie und dadurch schlechterer Dehnbarkeit, nachgewiesen durch reduzierte Kapillardichte, verringerte Koronardilatation und veränderte elektrische Leitungsstörung.(Tam, Lee, Cascino, Konerman, & Hummel, 2017)

Die arterielle Hypertonie war in unserem Patientenkollektiv bei 80% der Patienten vorhanden, jedoch war die Prävalenz von HFpEF mit <10% sehr niedrig. Möglicherweise ist deswegen eine nur sehr schwache Korrelation nachweisbar gewesen.

Diabetes Mellitus Typ 2

Patienten mit Diabetes haben nachweislich eine schlechtere diastolische Funktion. Eine kürzlich publizierte Studie an über 4.000 Patienten mit HFpEF konnte

bestätigen, dass Diabetiker nicht nur schlechtere E/e'-Werte hatten sondern dass die Prognose hinsichtlich Morbidität und Mortalität in dieser Patientenkohorte deutlich schlechter ist als bei nicht-Diabetikern.(Kristensen et al., 2017) Denkbare Ursachen für die diastolische Dysfunktion sind ein direkter zellulärer Schaden durch die dauerhaft erhöhten Blutzuckerwerte und die Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen sowie die myokardiale Energiestoffwechseldepletion durch den Hyperinsulinismus.(von Bibra et al., 2017)

In unserer Patientenpopulation bestätigten sich die deutlich schlechteren diastolischen Werte bei den Diabetikern im Vergleich zu nicht-Diabetikern. Allerdings konnte die Adjustierung nach körperlicher Aktivität/Woche die scheinbare Korrelation wieder zunichtemachen. Dieser Aspekt muss in den nächsten Monaten/Jahren unbedingt weiter untersucht werden. Die Verbesserung der diastolischen Funktion und somit wahrscheinlich der Prognose durch körperliches Training wäre ein zusätzlicher Grund um diesen Patienten „Sport“ zu verschreiben.

BMI

Auch zum BMI gibt es Studien die eine schlechtere diastolische Funktion bei Übergewichtigen nachweisen.(Russo et al., 2011) Je nach BMI-Kategorie konnte eine zunehmende Verschlechterung der diastolischen Funktion gezeigt werden. Die Odds-Ratio für Adipositas betrug 1,92, eine diastolische Dysfunktion zu entwickeln. Der Mechanismus auf zellulärer Ebene wird bei Übergewicht durch myokardiale Lipid-Akkumulation vermutet. (Iacobellis et al., 2002)

In unserer Studienpopulation konnte kein Unterschied in der diastolischen Funktion bei übergewichtigen KHK-Patienten nachgewiesen werden. Diese Fragestellung wurde jedoch bei KHK-Patienten bisher noch nicht adressiert.

Zusammenfassend lassen sich unsere Ergebnisse nur teilweise mit den publizierten Daten vergleichen. Insbesondere haben wir eine Population gewählt, über die noch nicht viel hinsichtlich diastolischer Dysfunktion geschrieben wurden. Die meisten Publikationen adressieren gesunde Menschen, ältere Menschen und bereits erkrankte HFpEF-Patienten. Daher sind die erhobenen Daten nicht zu 100% vergleichbar.

Den Einfluss von körperlicher Aktivität bei KHK-Patienten im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren wurde ebenfalls noch nicht adressiert. Aus den erhobenen Daten scheint jedoch die körperliche Aktivität eine bedeutendere Rolle auf die diastolische Funktion zu spielen als die anderen Risikofaktoren.

8.4. Studienpopulation

Die Prävalenz von HFpEF in KHK-Patienten ist normalerweise viel höher und erreicht bis 50% der Patienten. Interessanterweise gaben nur 15% der Patienten Dyspnoe an. Von diesen Patienten hatten einige sogar ein normales E/e' , in denen kann somit eine HFpEF ausgeschlossen werden. Der Grund für diesen großen Unterschied liegt in der Patientenselektion. Es handelt sich nämlich um KHK-Patienten, die im Unterschied zu anderen Populationen viel aktiver sind (mehr als die Hälfte führte körperliches Training über 150 oder mehr Minuten/Woche durch). Es hängt damit zusammen, dass die Patienten in ein 6-monatiges Trainingsprogramm eingeschlossen werden sollten. Das führt sicher zu einer Positiv-Selektion. Patienten ohne Interesse für körperliche Aktivität haben sich womöglich gar nicht vorgestellt.

Durch diese Positiv-Selektion konnten wir Daten über die Effekte von körperlicher Fitness auf die diastolische Funktion erheben. Bei HFpEF-Patienten besteht nämlich das große Problem, dass sie aufgrund der schlechten Belastbarkeit kaum Sport machen. Die VO_2 peak ist dabei deutlich reduziert, wobei nicht ganz klar ist, was die Ursache für die schlechtere VO_2 peak ist: Ist es die HFpEF, in der die Patienten so schlecht belastbar sind dass sie keine höheren VO_2 peak -Werte erreichen? Oder ist es die fehlende körperliche Aktivität, die dazu führt dass die Patienten schlechter belastbar sind? Diese Frage lässt sich nur schwer in einer HFpEF-Population klären. Tatsache ist, dass Patienten mit HFpEF eine deutlich schlechtere Belastbarkeit und VO_2 peak haben. Wir konnten mit unserer Population zeigen, dass bei KHK vorwiegend ohne Symptome, die VO_2 peak direkt mit der körperlichen Aktivität/Woche zusammenhängt. Körperlich aktive Patienten hatten eine deutlich höhere VO_2 peak. Da die VO_2 peak nicht nur Herzvolumen-abhängig ist, sondern auch von der Lungenkapazität und der peripheren Muskulatur abhängt, ist es denkbar, dass HFpEF-Patienten insgesamt weniger Sport treiben und zu den unfitten Patienten gehören.

Die diastolische Dysfunktion an sich ist ein Sammelbegriff für mehrere Pathologien. Wie bereits in mehreren Unterkapiteln dieser Arbeit erwähnt, können verschiedene pathophysiologische Mechanismen zu einer schlechteren Dehnbarkeit des LV führen. Dies ist möglicherweise der Grund, weshalb die bisher durchgeführten Medikamentenstudien keinen Effekt auf die Mortalität zeigen konnten. Diastolische Dysfunktion und damit HFpEF ist im Grunde eine Pathologie die einem schnell alternden Herzen entspricht. Da die einzige bisher effektive Therapie die körperliche Aktivität ist, sollte diese den Patienten verstärkt angeboten werden.

8.5. Weitere noch offene Fragestellungen

Das Thema diastolische Dysfunktion ist zwar schon Jahrzehnte alt, ist jedoch weiterhin ein aktuelles Thema, da der Großteil von Herzinsuffizienzpatienten eine HFpEF haben und weil bisher noch keine effektive medikamentöse Therapie dagegen wirkt. HFpEF nimmt schon fast epidemische Maße an.

Einige Fragen sind noch offen und sollten in den nächsten Jahren möglichst beantwortet werden:

1. Kann durch körperliche Aktivität die Inzidenz von HFpEF hinausgezögert oder gar verhindert werden? So ähnlich wie bei Diabetes-Studien die Diabetes-Inzidenz durch körperliches Training verhindert werden kann? Diesbezüglich müsste eine Hochrisiko-Patientenpopulation wie die vorliegende im randomisierten Design über mehrere Jahre beobachtet werden. Eine solche Studie ist unseres Wissens noch nicht geplant.
 2. Kann körperliche Aktivität bei HFpEF die Mortalität senken? 2 Studien sind derzeit in der Endphase, die Folgestudie von EX-DHF-Pilot sowie OPTIMEX-Studie. (Suchy et al., 2014) Der Endpunkt hier ist jedoch nicht die Mortalität. Eine Mortalitäts-Studie ist unseres Wissens nicht geplant.
- Deutlichen Forschungsbedarf haben Diabetespatienten. Diese Hochrisikogruppe muss besser charakterisiert werden. Es scheint eine Korrelation mit HbA1c und E/e' zu bestehen. Welche Rolle spielt hier die körperliche Aktivität? Wirkt sie nur Blutzucker-senkend oder wie vermutet zusätzlich durch weitere kardiale Effekte? Hat der zwangsläufige Hyperinsulinismus oder gar das gespritzte Insulin durch oxidativen Stress eine direkte negative Wirkung auf den kardialen Energiestoffwechsel?

8.6 Limitationen

Die Prävalenz von HFpEF sowie die der anderen Risikofaktoren sind in unserer Studienpopulation etwas unterschiedlicher als in anderen publizierten KHK-Populationen. Dies hängt damit zusammen, dass es eine selektierte KHK-Population mit Interesse an sportlicher Aktivität ist. Die Daten sind daher nicht generalisierbar.

Auf der anderen Seite war es in unserem Interesse, eine relativ fitte und dennoch kranke Population zu untersuchen um die Auswirkungen von körperlichem Training auf die diastolische Funktion zu untersuchen.

Eine weitere Limitation der Studie ist, dass die meisten Auswertungen mit dem lateralen E/e' durchgeführt wurden, da das mediale E/e' nur bei 329 Patienten vorhanden war. Möglicherweise wären die Ergebnisse anders ausgefallen; dies ist zwar denkbar aber eher unwahrscheinlich da es in der Literatur ganz klare Normwerte auch zum lateralen E/e' gibt nach denen wir die Auswertung durchgeführt haben. Außerdem waren die auswertbaren Daten zum medialen und zum gemittelten E/e' kongruent zum lateralen E/e' (siehe auch Abb. 12).

Die Daten zur biplanen LA-Volumetrie wurden nicht standardmäßig erhoben und konnten deswegen nicht in die Auswertung einbezogen werden. Nach den neuesten Leitlinien ist ein LA-Volumenindex von $>34\text{ml/m}^2$ als wichtiger Zusatzindikator für diastolische Dysfunktion heranzuziehen.(Nagueh et al., 2016) Dieser Wert wäre neben dem E/e' und den absoluten e'-Werten bei der Differenzierung der diastolischen Dysfunktion hilfreich gewesen.

In der vorliegenden Studie wurden regionale Kinetikstörungen nicht berücksichtigt da diese nicht in die Datenbank aufgenommen wurden. Regionale Kinetikstörungen könnten genauso wie die Einschränkung der LVEF die diastolische Funktion beeinträchtigen. Da nur Patienten mit einer LVEF $>45\%$ in die Auswertung aufgenommen wurden sind schwere Kinetikstörungen nicht zu erwarten, jedoch sollte dies bei den nachfolgenden Untersuchungen berücksichtigt werden.

Die Studie ist eine Observationsstudie und ist somit keine prospektive longitudinale Studie. Es hätten somit nicht berücksichtigte Parameter die Ergebnisse verändern können. Für die Auswertung der Daten wurde nach bestem Wissen gearbeitet und als Vorlage die Studien zur Korrelation zwischen diastolischer Funktion und kardiovaskulären Risikofaktoren genommen. Auf der anderen Seite ist nur eine deskriptive Querschnittsstudie für die Fragestellung in Frage gekommen.

9 ZUSAMMENFASSUNG:

In einer großen Population an fitten KHK-Patienten konnte erstmals gezeigt werden, dass regelmäßige körperliche Aktivität von mindestens 150 min/Woche positive Auswirkungen auf die diastolische Funktion hat. Die Patienten hatten deutlich niedrigere E/e'-Werte wenn sie sich regelmäßig bewegten im Vergleich zu Patienten die kaum Sport trieben. Diese Unterschiede waren unabhängig von den zusätzlich bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren.

Gerade bei einer Erkrankung wie der HFpEF mit deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität bleibt körperliches Training nach wie vor die einzige Therapie. Weshalb die verschiedenen Medikamentenstudien bisher keine Verbesserung der diastolischen Funktion zeigen konnten, bleibt vorerst nur Spekulation. Ein Grund könnte jedoch an den unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen liegen, die alle zum Sammelbegriff „diastolische Dysfunktion“ führen. Körperliches Training kann hingegen mehrere dieser Mechanismen verbessern.

Derzeit besteht außer der Einstellung der Risikofaktoren keine effektive Therapie zur Behandlung der diastolischen Dysfunktion. Außerdem kann körperliches Training von nahezu allen Patienten ohne Nebenwirkungen durchgeführt werden. Daher sollte bei KHK-Risikopatienten 150min/Woche körperliches Training empfohlen oder sogar „verschrieben“ werden.

In Zukunft sollten die pathophysiologischen Mechanismen weiter untersucht werden, insbesondere auch die Mechanismen, mit denen körperliches Training die diastolische Funktion verbessern kann.

Außerdem ist es wünschenswert, dass sich auch weitere Krankenkassen an Projekten zur Sekundärprävention mit körperlichem Training beteiligen. Gerade Hochrisikopatienten mit Erkrankungen wie KHK und/oder Diabetes würden deutlich davon profitieren. Durch die Erweiterung von solchen Projekten auf andere Krankenkassen sowie durch die geographische Erweiterung auf andere sportmedizinisch/kardiologische Zentren könnten die Patienten flächendeckend versorgt werden und Folgeerkrankungen wie HFpEF mit erhöhter Morbidität und Mortalität vermieden werden.

10. ZUSAMMENFASSUNG/ABSTRACT:

Hintergrund: Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion (DD) und nachfolgend einer Herzinsuffizienz. Diese wird auch Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (sog. HFpEF) genannt und hat eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität. Weshalb Patienten mit KHK ein erhöhtes Risiko für DD und HFpEF haben beruht auf der Tatsache, dass die Risikofaktoren für beide Erkrankungen nahezu identisch sind: Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Übergewicht. Den Einfluss von körperlicher Aktivität auf die diastolische Funktion im Vergleich zu den anderen kardiovaskulären Risikofaktoren bleibt ungeklärt. Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Rolle von körperlicher Aktivität auf die diastolische Funktion bei Patienten mit KHK zu untersuchen sowie körperliche Aktivität mit den anderen Risikofaktoren zu vergleichen.

Material und Methoden: Patienten mit gesicherter KHK, die bei der Techniker Krankenkasse versichert sind wurden gefragt, an einem 6-monatigen Lebensstil-Interventionsprogramm teilzunehmen. Die auszuwertenden Daten wurden zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung erhoben. Hierzu gehörte neben einer ausführlichen Anamnese inklusive Sportanamnese eine körperliche Untersuchung, Erfassung anthropometrischer Daten, eine Laborabnahme, eine Fahrradergometrie mit Spiroergometrie sowie eine Echokardiographie. Die Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt, je nachdem ob sie die empfohlenen 150min/Woche an moderater körperlicher Aktivität (alternativ 75 min/Woche intensive körperliche Aktivität) zusätzlich zur Alltagsaktivität erfüllten. In der Echokardiographie wurden die wichtigsten Parameter zur Erfassung von diastolischer Dysfunktion erhoben. Die Geschwindigkeiten E, A sowie lateraler und medialer e' und a' wurden erhoben und die Quotienten E/A sowie E/e' lateral und medial berechnet. Da der mediale Wert nicht bei allen zur Verfügung stand, wurden die Berechnungen mit dem lateralen e' durchgeführt.

Ergebnisse: 416 Patienten mit gesicherter KHK wurden in die Berechnung eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug $66.9 \pm 9,8$ Jahre (36-86 Jahre), der Frauenanteil mit 16% gering. Die mittlere $VO_2\text{peak}$ betrug 23.5 ± 7.5 ml/kg/min und die maximale Wattzahl 125.9 ± 41.6 Watts. Insgesamt 50 Patienten (14%) gaben Dyspnoe-Beschwerden an. Das mittlere laterale E/e' betrug 8.1 ± 3.0 . Von den 416 Patienten gaben 220 Patienten an, mehr als 150min/Woche körperlich aktiv zu sein (im Mittel 216 ± 70 min/Woche). 196 Patienten führten weniger als 150min/Woche körperliches Training durch (im Mittel 71 ± 43 min/Woche). Die Korrelation zwischen $VO_2\text{peak}$ und körperliche Aktivität war mäßig stark ($r^2=0,49$, $p<0.001$). E/e' war signifikant niedriger in Patienten mit erhöhter körperlicher Aktivität (7.3 ± 2.4) im Vergleich zu Patienten die sich weniger bewegten (9.0 ± 3.3) (95%CI -2.3- -1.2, $p<0.001$). In einer logistischen Regressionsanalyse konnte die $VO_2\text{peak}$ sowie die körperliche Aktivität/Woche das E/e' besser voraussagen als die anderen beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren

(Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck, Hyperlipoproteinämie). Alle 10 min körperliche Aktivität/Woche war mit einer OR von 0,96 verbunden, d.h. 4% Risikoreduktion, eine diastolische Dysfunktion aufzuweisen.

Zusammenfassende Beurteilung: Patienten mit KHK die mehr als 150min/Woche körperlich aktiv sind haben echokardiographisch eine deutlich bessere diastolische Funktion. Die diastolische Funktion konnte besser von der körperlichen Aktivität als von den anderen kardiovaskulären Risikofaktoren vorausgesagt werden.

In Ermangelung anderer therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung der HFpEF sollte, so früh wie möglich nach der Diagnose einer KHK, den Patienten ein körperliches Training von mindestens 150 min/Woche nahegelegt werden.

11. ABSTRACT (ENGLISCH)

A good left ventricular diastolic function outweighs traditional risk factors in patients with coronary artery disease who are physically active

Background: Patients with coronary artery disease (CAD) have a high prevalence of diastolic dysfunction. Both conditions share etiologic risk factors including obesity, hypertension and diabetes. The significance of physical activity level on left ventricular diastolic function in comparison to common risk factors in CAD requires investigation.

Methods: Patients with diagnosed CAD were asked to participate in a six-month exercise program. At baseline, cardiopulmonary fitness and diastolic function were assessed with cardiopulmonary exercise testing and echocardiography, respectively. Physical activity levels were assessed using questionnaires. Patients were stratified based on meeting physical activity recommendations of at least 150 min/week of moderate or vigorous intensity exercise.

Results: 416 individuals (16% female) with a mean age of 66.9 ± 9.8 (36-86 yrs) were included. Mean VO_{2peak} was 23.5 ± 7.5 ml/kg/min and maximal workload was 125.9 ± 41.6 Watts. Mean lateral E/e' was 8.1 ± 3.0 and 50 patients (14%) had symptoms of exertional dyspnea. 220 patients had $PAL \geq 150$ min/wk (53%; mean 216 ± 70 min/wk) and 196 patients had $PAL < 150$ min/wk (47%; mean 71 ± 43 min/wk). There was a moderately strong correlation between PAL and peak oxygen uptake ($r^2=0.49$, $p<0.001$). E/e' was significantly lower in patients with $PAL \geq 150$ min/week compared to < 150 min/wk (7.3 ± 2.4 vs 9.0 ± 3.3 , 95%CI -2,3- -1,2, $p<0.001$). In a logistic regression model, exercise capacity as well as PAL outweighed the other modifiable risk factors.

Conclusions: Patients with CAD who perform greater than 150 min/wk of physical activity have significantly improved left ventricular diastolic function. A lower E/e' in physically active patients outweighs the other cardiovascular risk factors in this high-risk patient population.

Key words: left ventricular diastolic function; cardiorespiratory fitness; VO_{2peak}

11. LITERATURVERZEICHNIS

- Ahmed, S. H., L. L. Clark, W. R. Pennington, C. S. Webb, D. D. Bonnema, A. H. Leonardi, C. D. McClure, F. G. Spinale and M. R. Zile (2006). Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation*, 113(17), 2089-2096. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.573865
- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Whitt, M. C., Irwin, M. L., Swartz, A. M., Strath, S. J., O'Brien, W. L., Bassett, D. R. Jr., Schmitz, K. H., Emplaincourt, P. O., Jacobs, D. R. Jr. and Leon, A. S. (2000). Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*, 32(9 Suppl), S498-504.
- Arbab-Zadeh, A., Dijk, E., Prasad, A., Fu, Q., Torres, P., Zhang, R., Thomas, J. D., Palmer and Levine, B. D. (2004). Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation*, 110(13), 1799-1805.
- Beaver, W. L., Wasserman, K. and Whipp, B. J. (1986). A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange, *J Appl Physiol* 1986 Jun;60(6):2020-7. (Vol. 60).
- Berg, A. B., Stefan, Colombo-Benkmann, M., Ellrott, Th., Hauner, H., Heintze, Ch., Kanthak, U., Kunze, D., Stefan, N., Teufel, M., Wabitsch M. und Wirth A. (2014). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur "Prävention und Therapie der Adipositas". *Deutsche Adipositas-Gesellschaft*. <http://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=9>.
- Berry, J. D., Willis, B., Gupta, S., Barlow, C. E., Lakoski, S. G., Khera, A., Rohatgi, A., de Lemos, J.A., Haskell, W., and Lloyd-Jones, D. M. (2011). Lifetime risks for cardiovascular disease mortality by cardiorespiratory fitness levels measured at ages 45, 55, and 65 years in men. The Cooper Center Longitudinal Study. *J. Am. Coll. Cardiol*, 57(15), 1604-1610.
- Blair, S. N., Kohl, H. W., III, Paffenbarger, R. S., Jr., Clark, D. G., Cooper, K. H. and Gibbons, L. W. (1989). Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA*, 262(17), 2395-2401.
- Borlaug, B. A. and Paulus, W. J. (2011). Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur. Heart J*, 32(6), 670-679.
- Braunwald, E. (2005). Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed., p.476

- Brinker, S. K., Pandey, A., Ayers, C. R., Barlow, C. E., Defina, L. F., Willis, B. L., Radford, N. B., Farzaneh-Far, R., de Lemos, J. A., Drazner, M. H. and Berry, J. D. (2014). Association of cardiorespiratory fitness with left ventricular remodeling and diastolic function: the Cooper Center Longitudinal Study. *JACC. Heart Fail*, 2(3), 238-246.
- Cleland, J. G., Tendera, M., Adamus, J., Freemantle, N., Polonski, L. and Taylor, J. (2006). The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur. Heart J*, 27(19), 2338-2345.
- Djousse, L., Driver, J. A. and Gaziano, J. M. (2009). Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA*, 302(4), 394-400.
doi:10.1001/jama.2009.1062
- Edelmann, F., Gelbrich, G., Dungen, H. D., Frohling, S., Wachter, R., Stahrenberg, R., L. Binder, A. Topper, D. J. Lashki, S. Schwarz, C. Herrmann-Lingen, M. Loffler, G. Hasenfuss, M. Halle and Pieske, B. (2011). Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) Pilot Study. *J. Am. Coll. Cardiol*, 58(17), 1780-1791.
- Edelmann, F., Wachter, R., Schmidt, A. G., Kraigher-Krainer, E., Colantonio, C., Kamke, W., Duvinage, R. Stahrenberg, K. Durstewitz, M. Loffler, H. D. Dungen, C. Tschope, C. Herrmann-Lingen, M. Halle, G. Hasenfuss, G. Gelbrich and Pieske, B. (2013). Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*, 309(8), 781-791.
- Estruch, R., Ros, E. and Martinez-Gonzalez, M. A. (2013). Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 369(7), 676-677.
doi:10.1056/NEJMc1306659
- Fischer, M., Baessler, A., Hense, H. W., Hengstenberg, C., Muscholl, M., Holmer, S., A. Doring, U. Broeckel, G. Riegger and Schunkert, H. (2003). Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur. Heart J*, 24(4), 320-328.
- Fletcher, G. F., Balady, G. J., Amsterdam, E. A., Chaitman, B., Eckel, R., Fleg, J., V. F. Froelicher, A. S. Leon, I. L. Piña, R. Rodney, D. A. Simons-Morton, M. A. Williams and Bazzarre, T. (2001). Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 104(14), 1694-1740. doi:10.1161/hc3901.095960
- Fukuta, H., Goto, T., Wakami, K. and Ohte, N. (2016). Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved

- ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*, 23(1), 78-85. doi:10.1177/2047487314564729
- Hidalgo, C., Hudson, B., Bogomolovas, J., Zhu, Y., Anderson, B., Greaser, M., Labeit S. and Granzier, H. (2009). PKC phosphorylation of titin's PEVK element: a novel and conserved pathway for modulating myocardial stiffness. *Circ Res*, 105(7), 631-638, 617 p following 638. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.198465
- Iacobellis, G., Ribaldo, M. C., Leto, G., Zappaterreno, A., Vecci, E., Di Mario, U. and Leonetti, F. (2002). Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res*, 10(8), 767-773. doi:10.1038/oby.2002.104
- Jousilahti, P., Laatikainen, T., Peltonen, M., Borodulin, K., Mannisto, S., Jula, A., V. Salomaa, K. Harald, P. Puska and Vartiainen, E. (2016). Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ*, 352, i721. doi:10.1136/bmj.i721
- Kane, G. C., Karon, B. L., Mahoney, D. W., Redfield, M. M., Roger, V. L., Burnett, J. C., Jr., S. J. Jacobsen and Rodeheffer, R. J. (2011). Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*, 306(8), 856-863. doi:10.1001/jama.2011.1201
- Keteyian, S. J., Brawner, C. A., Savage, P. D., Ehrman, J. K., Schairer, J., Divine, G., H. Aldred, K. Ophaug and Ades, P. A. (2008). Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *American Heart Journal*, 156(2), 292-300. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2008.03.017
- Kostis, J. B., B. R. Davis, J. Cutler, R. H. Grimm, Jr., K. G. Berge, J. D. Cohen, C. R. Lacy, H. M. Perry, Jr., M. D. Blaufox, S. Wassertheil-Smoller, H. R. Black, E. Schron, D. M. Berkson, J. D. Curb, W. M. Smith, R. McDonald and W. B. Applegate (1997). Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*, 278(3), 212-216.
- Kristensen, S. L., U. M. Mogensen, P. S. Jhund, M. C. Petrie, D. Preiss, S. Win, L. Kober, R. S. McKelvie, M. R. Zile, I. S. Anand, M. Komajda, J. S. Gottdiener, P. E. Carson and J. J. McMurray (2017). Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation*, 135(8), 724-735. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593
- Kruger, M., S. Kotter, A. Grutzner, P. Lang, C. Andresen, M. M. Redfield, E. Butt, C. G. dos Remedios and W. A. Linke (2009). Protein kinase G modulates human myocardial

- passive stiffness by phosphorylation of the titin springs. *Circ Res*, 104(1), 87-94.
doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.184408
- Lakatta, E. G. (1999). Cardiovascular aging research: the next horizons. *J Am Geriatr Soc*, 47(5), 613-625.
- Legato, M. J., A. Gelzer, R. Goland, S. A. Ebner, S. Rajan, V. Villagra, M. Kosowski and M. Writing Group for The Partnership for Gender-Specific (2006). Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. *Gen Med*, 3(2), 131-158.
- Maragiannis, D., & Nagueh, S. F. (2015). Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function: an update. *Curr Cardiol Rep*, 17(2), 3. doi:10.1007/s11886-014-0561-9
- Masoudi, F. A., Havranek, E. P., Smith, G., Fish, R. H., Steiner, J. F., Ordin, D. L. and Krumholz, H. M. (2003). Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*, 41(2), 217-223.
- Massie, B. M., P. E. Carson, J. J. McMurray, M. Komajda, R. McKelvie, M. R. Zile, S. Anderson, M. Donovan, E. Iverson, C. Staiger and A. Ptaszynska (2008). Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med*, 359(23), 2456-2467.
- Maufrais, C., I. Schuster, G. Doucende, D. Vitiello, T. Rupp, M. Dautzat, P. Obert and S. Nottin (2014). Endurance training minimizes age-related changes of left ventricular twist-untwist mechanics. *J Am Soc Echocardiogr*, 27(11), 1208-1215.
doi:10.1016/j.echo.2014.07.007
- McGuire, D. K., Levine, B. D., Williamson, J. W., Snell, P. G., Blomqvist, C. G., Saltin, B. and Mitchell, J. H. (2001). A 30-year follow-up of the Dallas Bedrest and Training Study: I. Effect of age on the cardiovascular response to exercise. *Circulation*, 104(12), 1350-1357.
- Mitter, S. S., Shah, S. J. and Thomas, J. D. (2017). A test in context: E/A and E/e' to assess diastolic dysfunction and LV filling pressure. *J Am Coll Cardiol*, 69(11), 1451-1464.
doi:10.1016/j.jacc.2016.12.037
- Miyachi, M., H. Yazawa, M. Furukawa, K. Tsuboi, M. Ohtake, T. Nishizawa, K. Hashimoto, T. Yokoi, T. Kojima, T. Murate, M. Yokota, T. Murohara, Y. Koike and K. Nagata (2009). Exercise training alters left ventricular geometry and attenuates heart failure in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Hypertension*, 53(4), 701-707.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127290
- Muller, D. C., N. Murphy, M. Johansson, P. Ferrari, K. K. Tsilidis, M. C. Boutron-Ruault, F. Clavel, L. Dartois, K. Li, R. Kaaks, C. Weikert, M. Bergmann, H. Boeing, A. Tjonneland, K. Overvad, M. L. Redondo, A. Agudo, E. Molina-Portillo, J. M. Altzibar, L. Cirera, E. Ardanaz, K. T. Khaw, N. J. Wareham, T. J. Key, R. C. Travis, C. Bamia,

- P. Orfanos, A. Trichopoulou, D. Palli, V. Pala, R. Tumino, P. Vineis, S. Panico, H. B. Bueno-de-Mesquita, W. M. Verschuren, E. A. Struijk, P. H. Peeters, G. Engstrom, O. Melander, M. Sund, E. Weiderpass, G. Skeie, E. Lund, T. Norat, M. Gunter, E. Riboli and P. Brennan (2016). Modifiable causes of premature death in middle-age in Western Europe: results from the EPIC cohort study. *BMC Med*, Jun 14, 14:87. doi:10.1186/s12916-016-0630-6
- Nagueh, S. F. (2004). Tissue Doppler imaging for the pre-clinical diagnosis of cardiomyopathy. *Eur. Heart J*, 25(21), 1865-1866.
- Nagueh, S. F., C. P. Appleton, T. C. Gillebert, P. N. Marino, J. K. Oh, O. A. Smiseth, A. D. Waggoner, F. A. Flachskampf, P. A. Pellikka and A. Evangelisa (2009). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr*, 10(2), 165-193.
- Nagueh, S. F., G. Shah, Y. Wu, G. Torre-Amione, N. M. King, S. Lahmers, C. C. Witt, K. Becker, S. Labeit and H. L. Granzier (2004). Altered titin expression, myocardial stiffness, and left ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 110(2), 155-162. doi:10.1161/01.CIR.0000135591.37759.AF
- Nagueh, S. F., O. A. Smiseth, C. P. Appleton, B. F. Byrd, 3rd, H. Dokainish, T. Edvardsen, F. A. Flachskampf, T. C. Gillebert, A. L. Klein, P. Lancellotti, P. Marino, J. K. Oh, B. Alexandru Popescu, A. D. Waggoner, T. Houston, N. Oslo, A. Phoenix, T. Nashville, O. C. Hamilton, S. Uppsala, Ghent, B. Liege, O. Cleveland, I. Novara, M. Rochester, R. Bucharest and M. St. Louis (2016). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 17(12), 1321-1360. doi:10.1093/ehjci/jew082
- Oktaç, A. A., Rich, J. D. and Shah, S. J. (2013). The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*, 10(4), 401-410. doi:10.1007/s11897-013-0155-7
- Ommen, S. R., Nishimura, R. A., Appleton, C. P., Miller, F. A., Oh, J. K., Redfield, M. M. and Tajik, A. J. (2000). Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*, 102(15), 1788-1794.
- Opdahl, A., Remme, E. W., Helle-Valle, T., Edvardsen, T. and Smiseth, O. A. (2012). Myocardial relaxation, restoring forces, and early-diastolic load are independent determinants of left ventricular untwisting rate. *Circulation*, 126(12), 1441-1451. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080861

- Owan, T. E., Hodge, D. O., Herges, R. M., Jacobsen, S. J., Roger, V. L. and Redfield, M. M. (2006). Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med*, 355(3), 251-259.
- Packer, M., J. J. McMurray, A. S. Desai, J. Gong, M. P. Lefkowitz, A. R. Rizkala, J. L. Rouleau, V. C. Shi, S. D. Solomon, K. Swedberg, M. Zile, K. Andersen, J. L. Arango, J. M. Arnold, J. Belohlavek, M. Bohm, S. Boytsov, L. J. Burgess, W. Cabrera, C. Calvo, C. H. Chen, A. Dukat, Y. C. Duarte, A. Erglis, M. Fu, E. Gomez, A. Gonzalez-Medina, A. A. Hagege, J. Huang, T. Katova, S. Kiatchoosakun, K. S. Kim, O. Kozan, E. B. Llamas, F. Martinez, B. Merkely, I. Mendoza, A. Mosterd, M. Negrusz-Kawecka, K. Peuhkurinen, F. J. Ramires, J. Refsgaard, A. Rosenthal, M. Senni, A. S. Sibulo, Jr., J. Silva-Cardoso, I. B. Squire, R. C. Starling, J. R. Teerlink, J. Vanhaecke, D. Vinereanu, R. C. Wong, P.-H. Investigators and Coordinators (2015). Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*, 131(1), 54-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748
- Perhonen, M. A., F. Franco, L. D. Lane, J. C. Buckey, C. G. Blomqvist, J. E. Zerwekh, R. M. Peshock, P. T. Weatherall and B. D. Levine (2001). Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *J Appl Physiol* (1985), 91(2), 645-653.
- Perkovic, V. and Rodgers, A. (2015). Redefining Blood-Pressure Targets--SPRINT Starts the Marathon. *N Engl J Med*, 373(22), 2175-2178. doi:10.1056/NEJMe1513301
- Perry, G. J., M. I. Ahmed, R. V. Desai, M. Mujib, M. Zile, X. Sui, I. B. Aban, Y. Zhang, J. Tallaj, R. M. Allman, W. S. Aronow, J. L. Fleg and A. Ahmed (2011). Left ventricular diastolic function and exercise capacity in community-dwelling adults ≥ 65 years of age without heart failure. *Am. J. Cardiol.*, Sep 1;108(5):735-40. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.04.025
- Piepoli, M. F., A. W. Hoes, S. Agewall, C. Albus, C. Brotons, A. L. Catapano, M. T. Cooney, U. Corra, B. Cosyns, C. Deaton, I. Graham, M. S. Hall, F. D. Hobbs, M. L. Lochen, H. Lollgen, P. Marques-Vidal, J. Perk, E. Prescott, J. Redon, D. J. Richter, N. Sattar, Y. Smulders, M. Tiberi, H. B. van der Worp, I. van Dis, W. M. Verschuren and M. Authors/Task Force (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.*, Aug 1;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

- Pluim, B. M., Zwinderman, A. H., van der Laarse, A. and van der Wall, E. E. (2000). The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation*, 101(3), 336-344.
- Pollock, M. L. and Jackson, A. S. (1984). Research progress in validation of clinical methods of assessing body composition. *Med Sci Sports Exerc*, 16(6), 606-615.
- Reed, A. L., A. Tanaka, D. Sorescu, H. Liu, E. M. Jeong, M. Sturdy, E. R. Walp, S. C. Dudley and R. L. Sutliff (2011). Diastolic dysfunction is associated with cardiac fibrosis in the senescence-accelerated mouse. *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol.*, Sep;301(3): H824- 31. doi: 10.1152/ajpheart.00407.2010.
- Rossoni, L. V., R. A. Oliveira, R. R. Caffaro, M. Miana, D. Sanz-Rosa, M. K. Koike, S. L. Do Amaral, L. C. Michelini, V. Lahera and V. Cachofeiro (2011). Cardiac benefits of exercise training in aging spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens*, 29(12), 2349-2358.
- Russo, C., Jin, Z., Homma, S., Rundek, T., Elkind, M. S., Sacco, R. L. and Di Tullio, M. R. (2011). Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J. Am. Coll. Cardiol*, 57(12), 1368-1374.
- Samitz, G., Egger, M. and Zwahlen, M. (2011). Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol*, 40(5), 1382-1400. doi:10.1093/ije/dyr112
- Spinale, F. G., M. L. Coker, L. J. Heung, B. R. Bond, H. R. Gunasinghe, T. Etoh, A. T. Goldberg, J. L. Zellner and A. J. Crumbley (2000). A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation*, 102(16), 1944-1949.
- Suchy, C., L. Massen, O. Rognmo, E. M. Van Craenenbroeck, P. Beckers, E. Kraigher-Krainer, A. Linke, V. Adams, U. Wisloff, B. Pieske and M. Halle (2014). Optimising exercise training in prevention and treatment of diastolic heart failure (OptimEx-CLIN): rationale and design of a prospective, randomised, controlled trial. *Eur J Prev Cardiol*, 21(2 Suppl), 18-25. doi:10.1177/2047487314552764
- Tadic, M., E. Pieske-Kraigher, C. Cuspidi, M. Genger, D. A. Morris, K. Zhang, N. A. Walther and B. Pieske (2017). Left ventricular strain and twisting in heart failure with preserved ejection fraction: an updated review. *Heart Fail Rev.*, May;22(3):371-379. doi:10.1007/s10741-017-9618-3
- Tam, M. C., Lee, R., Cascino, T. M., Konerman, M. C. and Hummel, S. L. (2017). Current Perspectives on Systemic Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Hypertens Rep*, 19(2), 12. doi:10.1007/s11906-017-0709-2
- von Bibra, H., Strohle, A., St John Sutton, M., & Worm, N. (2017). Dietary therapy in heart failure with preserved ejection fraction and/or left ventricular diastolic dysfunction in

patients with metabolic syndrome. *Int J Cardiol*, 234, 7-15.

doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.003

Wei, M., Gibbons, L. W., Kampert, J. B., Nichaman, M. Z. and Blair, S. N. (2000). Low Cardiorespiratory Fitness and Physical Inactivity as Predictors of Mortality in Men with Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine*, 132(8), 605-611.

Zile, M. R., W. H. Gaasch, I. S. Anand, M. Haass, W. C. Little, A. B. Miller, J. Lopez-Sendon, J. R. Teerlink, M. White, J. J. McMurray, M. Komajda, R. McKelvie, A. Ptaszynska, S. J. Hetzel, B. M. Massie, P. E. Carson and I. P. Investigators (2010). Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. *Circulation*, 121(12), 1393-1405. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909614

WISSENSCHAFTLICHER BEITRAG IN DER INTERNATIONALEN FACHÖFFENTLICHKEIT

Der Abstract wurde am 10.02.2017 zum Kongress der europäischen Kardiologie-Gemeinschaft eingereicht (ESC) und am 19.04.2017 akzeptiert. Die Präsentation erfolgte am 29.08.2017 in der „Best-Poster session“.



CERTIFICATE

This is to certify that

Doctor A Boscheri
(Unterhaching - Germany)

has presented an abstract entitled

Physical exercise- mediated effects on left ventricular diastolic function outweigh other modifiable risk factors in coronary artery disease patients

in the session entitled

Best Posters 7

On Tuesday 29 August 2017, from 14:00 to 18:00, in Best poster screen - Poster Area

during the

ESC CONGRESS 2017

in Barcelona - Spain

European Society of Cardiology

Isabel Bardinet

Chief Executive Officer

To reduce the burden of cardiovascular disease

Headquarters: The European Heart House - Les Templiers - 2035, Route des Colles - CS 80179 BIOT - 06903 Sophia Antipolis Cedex - France
Tel. +33 (0)4 92 94 76 00 - Fax. +33 (0)4 92 94 76 01 - www.escardio.org

European Heart Agency: 29, Square de Meeus - 4th floor - B-1000 Brussels - Belgium - Tel. +32 (0)2 274 10 70
SOCIETE EUROPEENNE DE CARDIOLOGIE Association loi 1901 - Déclaration du 08/04/1992 N° 1/10006 J.O. N° 18 du 29/04/1992 - SIREN 403 299 480
Association immatriculée au registre des opérateurs de voyages n° IM006110075

BEIM ESC AKZEPTIERTES ABSTRACT

Physical exercise- mediated effects on left ventricular diastolic function outweigh other modifiable risk factors in coronary artery disease patients

Authors: Alessandra Boscheri¹, Bernhard Haller², Jeffrey W Christle^{1,3}, Marco Guazzi⁴, Martin Halle^{1,5}

1. Department of Preventive and Rehabilitative Sports Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Germany
2. Department of Medical Statistics and Epidemiology, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Germany
3. Department of Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, Stanford University, Stanford, CA, USA
4. Heart Failure Unit and Cardiopulmonary Laboratory, Cardiology, I.R.C.C.S., Policlinico San Donato University Hospital, Milan, Italy
5. Deutsches Zentrum für Herzkreislaufforschung, Partner Munich Heart Alliance, Munich Germany

Background: Patients with coronary artery disease (CAD) have a high prevalence of diastolic dysfunction because both CAD and diastolic dysfunction share similar etiologic risk factors including obesity, hypertension and diabetes. Because diastolic dysfunction is a precursor of heart failure with preserved ejection fraction, an important issue is stop the progression of disease. The significance of exercise-mediated effects on an impaired left ventricular (LV) diastolic function in comparison with common risk factors in CAD is matter of investigation.

Purpose: To evaluate whether the effect of regular physical exercise on diastolic function outweighs the other modifiable risk factors in a referral CAD population.

Methods: In cooperation with Germany's largest health insurance company, patients with known CAD were asked to participate in a six-month endurance and resistance exercise program. Baseline self-reported physical activity level was recorded through questionnaire. Peak trans-mitral early (E) and atrial (A) diastolic flow velocity as well as early mitral (lateral

and medial) annulus velocity (e') were measured and E/A and E/ e' calculated.

Cardiopulmonary exercise testing was performed to determine peak oxygen consumption (VO₂ peak). Patients were stratified into two groups based on a threshold of 150 min/wk of moderate to vigorous physical activity. Univariate linear regression analysis was performed for the entire sample.

Results: 467 individuals (17% female) with a mean age of 67.1 ± 9.8 (36-86 y) were analyzed retrospectively. Mean VO₂peak was 23.0 ± 7.4 ml/kg/min and mean maximal workload 124.6 ± 40.7 W. Mean LVEF was $56.9 \pm 5.2\%$. Mean E/ e' was 9.5 ± 3.2 and 50 patients (14%) had symptoms of exertional dyspnea. There was a good correlation between weekly physical activity (n=416) and exercise capacity ($r^2=0.49$, $p<0.001$). In a logistic regression model including all patients, peak oxygen consumption as well as weekly physical activity outweighed the other modifiable risk factors diabetes, hypertension and obesity. E/ e' was significantly lower in patients who performed ≥ 150 min/week of physical exercise (n=220) compared to < 150 min/week (8.6 ± 2.7 vs 10.3 ± 3.5 , 95%CI 1.1-2.4, $p<0.001$). For every increase of 10 min of physical activity per week, E/ e' decreased by 4%.

Conclusions: CAD-patients who perform regular physical exercise ≥ 150 min/week have significantly better left ventricular diastolic function measured by E/ e' . Higher VO₂ peak as well as higher weekly physical exercise outweighed the other modifiable cardiovascular risk factors obesity, diabetes and hypertension in this high-risk patient population.

Key words: left ventricular diastolic function; cardiopulmonary fitness; VO₂peak

Physical Exercise-Mediated Effects on Left Ventricular Diastolic Function Outweigh Other Modifiable Risk Factors in Coronary Artery Disease Patients



Alessandra Boscheri¹, MD, Bernhard Haller², PhD, Jeffrey W Christie^{1,3}, PhD, Marco Guazzi⁴, MD, Martin Halle^{1,5}, MD

¹. Department of Preventive and Rehabilitative Sports Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Germany, ². Department of Medical Statistics and Epidemiology, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Germany, ³. Department of Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, Stanford University, Stanford, CA, USA, ⁴. Heart Failure Unit and Cardiopulmonary Laboratory, Cardiology, I.R.C.C.S., Policlinico San Donato University Hospital, Milan, Italy, ⁵. Deutsches Zentrum für HerzKreislauforschung, Partner Munich Heart Alliance, Munich Germany

Background: Patients with coronary artery disease (CAD) have a high prevalence of diastolic dysfunction. Both conditions share etiologic risk factors including obesity, hypertension and diabetes. The significance of physical activity level on left ventricular diastolic function in comparison to common risk factors in CAD requires investigation.

Methods: In cooperation with Germany's largest health insurance company, patients with known CAD were asked to participate in a six-month endurance and resistance exercise program. Baseline self-reported physical activity level was recorded through questionnaire. Patients were then stratified based on meeting physical activity recommendations of at least 150 min/week of moderate- or vigorous-intensity exercise.

Cardiopulmonary exercise testing was performed to determine peak oxygen consumption (VO2 peak).

Fig 1: Echocardiographic assessment of diastolic function (Philips IE33): measurement of E-wave, A-wave, tissue-doppler for lat. and med. e'. E/e'-ratio

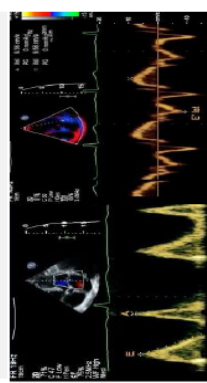


Table 1: Baseline characteristics according to estimated left ventricular filling pressure

	E/e' <8 (n=262)	E/e' ≥ 8 (n=205)	P
Age, yrs	64.8 ± 10.7	69.7 ± 7.7	<0.001*
Women, n (%)	33 (12.6%)	46 (21.9%)	0.02*
LVEF %	57.6 ± 5.2	56.4 ± 7.8	0.102
BMI, kg/m ²	29.0 ± 15.0	28.9 ± 4.5	0.8
Waist circumference, cm	100.6 ± 13.1	103.4 ± 12.5	0.027*
Hypertension	171 (65.3%)	131 (62.4%)	0.08
Diabetes mellitus	92 (35.1%)	86 (41.0%)	0.06
Dyslipidemia	144 (55.0%)	109 (51.9%)	0.23
Actual smoker	13 (5%)	11 (5.2%)	0.83
Dyspnea (NYHA I-IV)	25 (9.5%)	25 (11.9%)	0.186
Angina (CCS 1-2)	6 (2.3%)	4 (2.0%)	0.11
On insulin medication	21 (8%)	26 (12.4%)	0.04*
Beta-blockers	150 (57.3%)	112 (53.3%)	0.66
Antihypert. medication	167 (63.7%)	127 (62.0%)	0.08
1-vessel disease	136 (51.5%)	106 (50.5%)	0.83
2-vessel disease	61 (23.3%)	38 (18.0%)	0.12
3-vessel disease	65 (24.8%)	52 (24.8%)	0.90
Prior myocardial infarction	98 (37.4%)	67 (31.9%)	0.14
Prior bypass operation	34 (13.0%)	31 (14.8%)	0.85
Prior stent implantation	141 (53.8%)	105 (50%)	0.46
Atrial fibrillation	23 (8.8%)	14 (6.7%)	0.40

Results: 467 individuals (17% female) with a mean age of 67.1 ± 9.8 (36-86 y) were analyzed. Mean VO2peak was 23.0 ± 7.4 ml/kg/min and mean maximal workload was 124.6 ± 40.7 W. Mean LVEF was 56.9 ± 5.2%. Mean E/e' was 9.5 ± 3.2 and 50 patients (14%) had symptoms of exertional dyspnea. E/e' was significantly lower in patients who performed ≥ 150 min/week of physical exercise (n=220) compared to < 150 min/week (8.6 ± 2.7 vs 10.3 ± 3.5, 95%CI 1.1-2.4, p<0.001)

Figure 2: Correlation between weekly physical activity and exercise capacity (r²=0.49, p<0.001)

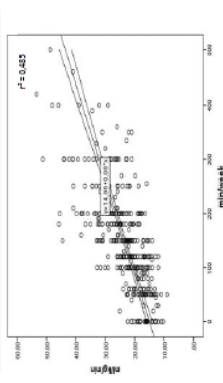


Fig 3: E/e'-ratio according to physical activity/week (cut-off 150 min/week)

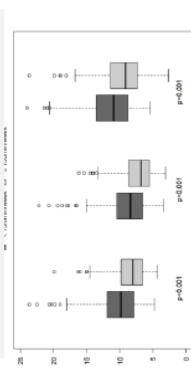


Fig. 4: Reduction of E/e' by 4% for every increase of 10 min of physical activity per week

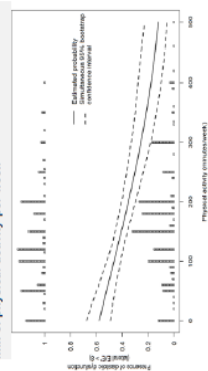


Table 2: logistic regression model showing that besides physical activity and age, the other CV-risk factors did not predict E/e'.

	B (SE)	Lat. E/e' Ratio	p Value
Min/week	-0.01 (0.002)	-0.25	<0.001
Age	0.07 (0.02)	0.21	<0.001
Min/week	-0.06 (0.002)	-0.16	0.012
Age	0.07 (0.02)	0.20	0.002
BMI	0.01 (0.05)	0.03	0.764
Hypertension	0.71 (0.56)	0.08	0.208
Diabetes	0.40 (0.43)	0.06	0.348
Dyslipidemia	-0.21 (0.47)	-0.03	0.657

Conclusions: CAD-patients who perform regular physical exercise ≥ 150 min/week have significantly better left ventricular diastolic function measured by E/e'. Higher VO2 peak as well as higher weekly physical exercise outweighed the other modifiable cardiovascular risk factors obesity, diabetes and hypertension in this high-risk-patient population.

Department of Preventive and Rehabilitative Sports Medicine, Technical University Munich, Germany/ The project was supported by the Techniker Krankenkasse, Hamburg

DANKSAGUNG

Den Mitarbeitern der Techniker Krankenkasse, insbesondere Frau Dr. Knaack und Herrn Schultz für die gute Zusammenarbeit bei der Planung und Durchführung dieses innovativen Projektes.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Martin Halle danke ich für die mir bereits zu Beginn gebotene Möglichkeit, dieses Projekt zu betreuen und für die fortwährende Unterstützung meiner Vorhaben.

Herrn Bernhard Haller möchte ich herzlich für die fortwährende Unterstützung bei der statistischen Auswertung danken.

Herrn Prof. Andreas Kolk danke ich für die Unterstützung als Mentor.

Dem gesamten Team im Präventionszentrum danke ich für die letzten gemeinsamen Jahre, die konstruktive Arbeit und die tolle Arbeitsatmosphäre.

Ich danke meinem Mann und meinen beiden Töchtern Sophie und Carolina für die ständige Unterstützung, die mir die Kraft gab um eine erneute Doktorarbeit zu schreiben.

SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Ich erkläre, dass ich die hier vorgelegte Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

München, den

Alessandra Boscheri