

Aus der Abteilung Kardiologie und Pneumologie  
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)  
im Zentrum Innere Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Einfluss von körperlichem Training auf  
verschiedene Aspekte der Lebensqualität bei  
Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz**  
Ergebnisse der prospektiven, randomisierten und kontrollierten  
Studie Ex-DHF-P

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades für Zahnheilkunde  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Nadine Hoischen  
aus  
Münster

Göttingen 2010

**Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel**

**I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Pieske**

**II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Herrmann-Lingen**

**III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. disc. pol. Himmel**

**Tag der mündlichen Prüfung: 28. Januar 2013**

# Inhaltsverzeichnis

## **1. Einleitung**

1.1. Diastolische Herzinsuffizienz	5
1.1.1 Epidemiologie/Ätiologie	5
1.1.2 Diagnostik	6
1.1.3 Therapie	7
1.2. Grundlagen der Lebensqualität	9
1.2.1 Definition	9
1.2.2 Messung der Lebensqualität	10
1.2.3 Erste Erkenntnisse zur diastolischen Herzinsuffizienz und Lebensqualität	12
1.3. Ziele der Studie	14

## **2. Material und Methoden**

2.1 Allgemein	15
2.1.1 Kontext	15
2.2 Rekrutierungen der Patienten	16
2.3 Ein- bzw. Ausschlusskriterien	16
2.4 Klinische Daten	17
2.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	17
2.4.2 EKG/Langzeit- EKG	17
2.4.3 Laboruntersuchung	18
2.4.4 Echokardiographie	18
2.4.5 6- Minuten- Gehtest	19
2.4.6 Klassifikation nach NYHA- Stadien	20
2.4.7 Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung	20
2.5 Psychosoziale Untersuchungsinstrumente	20
2.5.1 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ)	21
2.5.2 Der SF36	22
2.5.3 Patient Health Questionnaire Depression- Deutsche Version (PHQ- D)	23
2.5.4 Weitere Fragebögen	24
2.5.5 Zusatzangaben zur Person	24
2.6 Statistische Auswertung	24

## **3. Ergebnisse**

3.1 Beschreibung des Baseline – Patientenkollektives	25
3.1.1 Soziodemographische Daten	25
3.1.2 Klinische Daten	25
3.1.3 Psychosoziale Daten	29
3.1.4 Zusammenhang zwischen den Psychosozialen Daten und dem peak VO <sup>2</sup> sowie der E/e' Ratio in der Baseline	30

3.2 Beschreibung des Patientenkollektives nach drei Monaten	32
im Vergleich zur Baseline	
3.2.1 Klinische Daten	32
3.2.2 Psychosoziale Daten	32
3.2.3 Zusammenhang zwischen der Veränderung der Psychosozialen	41
Daten und dem peak VO <sup>2</sup> sowie der E/e´ Ratio im Follow up	
<b>4. Diskussion</b>	
4.1 Diskussionen der Methodik	42
4.2 Diskussionen des Patientenkollektives	44
4.3 Einteilungen der Fragebögen	46
4.4 Diskussionen der Ergebnisse des Gesamtscores des MLWHFQ	47
4.4.1 In der Baseline	47
4.4.2 In der Trainingsgruppe im Vergleich Baseline- Follow up	47
4.4.3 In der Kontrollgruppe im Vergleich Baseline- Follow up	48
4.4.4 Im Vergleich zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe	49
4.5 Diskussion der Ergebnisse der Subskalen, die sich mit den physischen	50
Auswirkungen befassen	
4.5.1 In der Baseline	50
4.5.2 In der Trainingsgruppe im Vergleich Baseline- Follow up	51
4.5.3 In der Kontrollgruppe im Vergleich Baseline- Follow up	54
4.5.4 Im Vergleich zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe	55
4.6 Diskussion der Ergebnisse der Subskalen, die sich mit der psychischen	56
Gesundheit befassen	
4.6.1 In der Baseline	56
4.6.2 In der Trainingsgruppe im Vergleich Baseline- Follow up	57
4.6.3 In der Kontrollgruppe im Vergleich Baseline- Follow up	60
4.6.4 Im Vergleich zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe	61
4.7. Diskussion der Ergebnisse des PHQ- D	62
4.7.1 In der Baseline	62
4.7.2 In der Trainingsgruppe im Vergleich Baseline- Follow up	63
4.7.3 In der Kontrollgruppe im Vergleich Baseline- Follow up	64
4.7.4 Im Vergleich zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe	64
4.8 Diskussionen der Korrelation der Psychosozialen Daten mit dem peak VO <sup>2</sup> sowie	66
der E/e´ Ratio in der Baseline	
4.9 Diskussionen der Korrelation der Psychosozialen Daten mit dem peak VO <sup>2</sup> sowie	67
der E/e´ Ratio im Follow up	
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>70</b>
<b>6. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>71</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>74</b>

# **1. Einleitung**

## **1.1 Diastolische Herzinsuffizienz**

### 1.1.1 Epidemiologie/ Ätiologie

Als Herzinsuffizienz allgemein wird das Unvermögen des Herzens bezeichnet, die vom Körper benötigte Blutmenge bedarfsgerecht zu fördern. Die Herzinsuffizienz kann in zwei verschiedenen Verlaufsformen auftreten. Es wird die chronische Form, die sich über einen längeren Zeitraum entwickelt, von der akuten Form, die plötzlich auftritt, unterschieden.

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen der westlichen Länder. Sie zeigt mit zunehmendem Alter der Bevölkerung eine steigende Inzidenz und Prävalenz (Campell 2003). Derzeit sind in Deutschland etwa zwei Millionen Menschen betroffen, damit ist sie die häufigste Herz- Kreislauf- Erkrankung. Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität und der sich verändernden Altersstruktur der Bevölkerung verursacht die chronische Herzinsuffizienz enorme und wachsende Gesundheitsausgaben (Vasan et al. 1995; Dautermann et al. 1998). Bei einem Teil der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz liegt eine isolierte diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels vor. Die Prävalenz einer solchen diastolischen Funktionsstörung ist höher als die der systolischen Dysfunktion (Grossmann 1991; Yamada et al. 2002; Fischer et al. 2003; Owan et al. 2006). Zudem unterliegt sie, ebenso wie die Prognose der diastolischen Herzinsuffizienz, einer deutlichen Altersabhängigkeit und tritt bei Frauen häufiger auf als bei Männern (McMurray und Pfeffer 2005). Erste epidemiologische Studien zeigten, dass die jährliche Letalitätsrate der diastolischen Herzinsuffizienz mit 8 % weit unter der Letalitätsrate der systolischen Herzinsuffizienz liegt, im Vergleich zu einem nicht herzinsuffizienten Vergleichskollektiv hingegen mehr als doppelt so hoch ist (Vasan et al. 1995). Neuere Daten dagegen zeigen eindrucksvoll, dass die jährliche Letalitätsrate von 22% mit der Letalitätsrate der systolischen Herzinsuffizienz vergleichbar ist (Bathia et al. 2006; Owan et al. 2006).

Die beiden häufigsten Ursachen für das Auftreten einer diastolischen Funktionsstörung sind die linksventrikuläre Hypertrophie und die koronare Herzerkrankung.

Allerdings kann ebenso eine bestehende arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus bzw. eine Frühform des Diabetes mellitus, Schlafapnoe, Rauchen oder Übergewicht zu einer diastolischen Funktionsstörung führen (Vasan et al. 1995).

Pathophysiologisch ist die diastolische Herzinsuffizienz durch eine verminderte passive spätdiastolische Dehnbarkeit (passive Compliancestörung) gekennzeichnet, welche durch eine erhöhte Herzmuskelmasse und eine Veränderung der extramyokardialen Kollagenmatrix erklärt werden kann. Des Weiteren wird eine verminderte NO-Produktion, eine veränderte Kalzium-Homöostase sowie eine unzureichende Relaxation des linken Ventrikels beschrieben. Diese Veränderungen erfolgen im Rahmen einer ausgeprägten neurohumoralen Aktivierung, bei welcher die Erhöhung des Aldosteronspiegels eine maßgebliche Rolle spielt (Schunkert et al. 1997; Zile und Brutsaet 2002; Khan und Movahed 2004). Als Kennzeichen eines generalisierten Krankheitsprozesses finden sich ebenfalls Veränderungen der Elastizität der peripheren Arterien, welche wiederum zu einer Verschlechterung der kardialen Funktion führen (Duprez et al. 1998; Vaughan et al. 1995). Die verschiedenen Strukturveränderungen im Rahmen der Progression der Erkrankung führen zu einem erhöhten Füllungsdruck des linken Ventrikels (LVEDP), welcher maßgeblich zur Entwicklung der Symptomatik in Form von Dyspnoe führt (Struthers 2002; Yamamoto et al. 2002).

Die Morbidität ist neben der reduzierten Belastbarkeit als führendes Symptom von einer hohen Hospitalisierungsrate und einer eingeschränkten Lebensqualität bestimmt (Redfield et al. 2003).

Weitere Symptome der diastolischen Herzinsuffizienz sind unter anderem Jugularvenenstauung, Rasselgeräusche, 3./4. Herzton, Hepatomegalie, periphere Ödeme, Kardiomegalie sowie pulmonalvenöse Stauungszeichen. Diese Symptome sind allerdings nicht spezifisch und lassen sich ebenfalls bei der systolischen Herzinsuffizienz in ähnlicher Ausprägung feststellen (Zile und Brutsaet 2002).

### 1.1.2. Diagnostik

Die Diagnose „diastolische Herzinsuffizienz“ kann nicht allein durch klinische Symptome gestellt werden, da die Symptomatik bei systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz vergleichbar ist (Zile und Brutsaet 2002). Ein einheitlicher Standard zur Diagnosestellung wurde deshalb 1998 von der European Study Group on Diastolic Heart Failure vorgeschlagen und 2007 überarbeitet (Paulus et al. 2007).

Diese Richtlinien legen fest, dass zur Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz drei verschiedene Aspekte erfüllt sein müssen. Dazu gehören das Vorliegen von Zeichen oder Symptomen der Herzinsuffizienz (Belastungsdyspnoe, Jugularvenen- oder pulmonale Stauung, periphere Ödeme, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, 3./4. Herzton), eine normale oder nur gering eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (Ejektionsfraktion  $>50\%$ , LVEDVI  $<97\text{ml/m}^2$ ) und das Vorhandensein einer diastolischen Funktionsstörung.

Der Nachweis einer diastolischen Funktionsstörung kann sowohl invasiv als auch nicht- invasiv erfolgen. Zu den, für die Beurteilung der diastolischen Funktionsstörungen, relevanten, invasiven Messungen gehören der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP), der pulmonal- kapilläre Verschlussdruck (PCWP), die Zeitkonstante des isovolumetrischen linksventrikulären Druckabfalls Tau und die linksventrikuläre Steifheitskonstante (Compliance).

Die nicht- invasive Beurteilung einer diastolischen Funktionsstörung erfolgt anhand der Echokardiographie. Hierbei spielen das LA- Volumen, die E/e´ Ratio, das E/A- Verhältnis, die Dezelerationszeit der E-Welle, die Dauer der A- Welle und des atrialen Reflux in die Pulmonalvene eine entscheidende Rolle (Kirkpatrick et al. 2007; Paulus et al. 2007).

### 1.1.3. Therapie

Das Therapieziel der diastolischen Herzinsuffizienz ist neben der Senkung der Mortalität eine Verbesserung der Belastbarkeit und der Lebensqualität der betroffenen Patienten.

Die aktuellen Therapieleitlinien stützen sich aus Mangel an großen, randomisierten, placebo- kontrollierten Studien überwiegend auf kleinere Studien, klinische Erfahrungen und pathophysiologische Konzepte (Hunt et al. 2005; Swedberg et al. 2006). Entsprechend den Therapieleitlinien werden drei Ansätze verfolgt:

1. Die Behandlung von Symptomen der diastolischen Herzinsuffizienz (z.B. venöse Stauung, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, etc.).

Zur Verbesserung der Symptomatik kann eine Restriktion der Salzzufuhr (2-4mg/d) und der Flüssigkeitsaufnahme ( $<2\text{l/d}$ ) sowie die Einnahme von Diuretika erwogen werden. Da die Langzeiteffekte der Diuretika auf den Krankheitsverlauf jedoch noch nicht genau untersucht sind, sollten diese mit Vorsicht angewandt werden.

2. Die Behandlung der die diastolische Dysfunktion verursachenden Erkrankungen (z.B. Hypertonie, Diabetes, Ischämie, Schlafapnoe, etc.).

Bei der Behandlung der Grunderkrankung stehen die optimale Blutdruckeinstellung, die Gewichtskontrolle, die katheterinterventionelle oder operative Myokardvaskularisierung sowie die medikamentöse Therapie einer koronaren Herzkrankheit im Vordergrund.

3. Die Behandlung der durch den Krankheitsprozess aktivierten pathologischen Mechanismen (z.B. Hypertrophieentwicklung, Myokardfibrosierung, neurohumorale Aktivierung).

Da ein wichtiger Zusammenhang zwischen einer linksventrikulären Hypertrophie und dem Auftreten einer diastolischen Dysfunktion besteht, sollte die Vermeidung des Auftretens der Hypertrophie bzw. die Hypertrophieregression ein wichtiges Therapieziel sein.

Die Entstehung einer Hypertrophie erfolgt überwiegend über die Aktivierung des Renin- Angiotensin- Aldosteron- Systems, d.h. eine Blockade des R- A- A- S mittels ACE- Hemmern oder AT1- Antagonisten ist bei vergleichbarer Blutdrucksenkung sinnvoller als die Therapie mit Betablockern (Klingbeil et al. 2003). Weiterhin ist es ein Vorteil der AT1- Blocker, dass sie sowohl eine positive Wirkung auf die körperliche Belastbarkeit als auch auf die Lebensqualität bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion haben (Warner et al. 1999).

ACE- Hemmer können aufgrund ihrer Fähigkeit zur Hypertrophieregression potentiell die Ventrikelsteifheit vermindern. Der Stellenwert der ACE- Therapie bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz ist allerdings nur unzureichend geklärt.

Betablocker bewirken gegenüber AT1- Blockern und ACE- Hemmern bei vergleichbarer Blutdruckreduktion eine verringerte Hypertrophieregression (Klingbeil et al. 2003) und werden deshalb zurzeit nur eingeschränkt als Therapievariante empfohlen.

Zusätzlich zu den oben genannten bekannten medikamentösen Therapieansätzen bei diastolischer Herzinsuffizienz werden zurzeit viele Therapiestudien bezüglich Aldosteronrezeptorblockern durchgeführt. Besonders Erfolg versprechend sind Studien zur Belastbarkeit, zur diastolischen Funktion (Aldo- DHF) und Mortalität (TOP- CAT) mit Aldosteronrezeptorblockern wie Spironolacton.

Schon längere Zeit ist bekannt, dass Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz, ähnlich Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz, eine eingeschränkte

submaximale und maximale Belastbarkeit sowie ein vermehrtes subjektives Belastungsempfinden haben. Neben peripheren Faktoren (z.B. erhöhte Gefäßsteifheit) ist die diastolische Funktion selber für das Ausmaß der Belastungseinschränkung verantwortlich (Laviertes et al. 2004). In diversen Studien wurde bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz herausgefunden, dass es durch körperliches Training zu einer Steigerung der anaeroben Kapazität und der Lebensqualität sowie zu einer Reduktion der Mortalität kommt (Belardinelli et al. 1999).

Hinweise, dass Training auch bei der diastolischen Herzinsuffizienz positive Effekte haben kann, zeigten kürzlich publizierte, kleinere Studien von Arbab-Zadeh et al. sowie von Gary et al. (Arbab-Zadeh et al. 2004; Gary et al. 2004).

Trotz dieser Daten und den positiven Ergebnissen bei systolischer Herzinsuffizienz liegen bislang keine randomisierten Studien zum Einfluss von Training bei diastolischer Herzinsuffizienz vor.

## **1.2 Grundlagen der Lebensqualität**

### 1.2.1 Definition

Der Begriff „Lebensqualität“ ist sehr vage und weit gefasst. Daher stellt sich zunächst die Frage, was genau „Lebensqualität“ ist und wie sie definiert werden kann.

Ein erster Ansatz zur Erfassung des Begriffs „Lebensqualität“ ist die individualzentrierte Theorie. Grundlage dieser Theorie ist die Annahme, dass die Lebensqualität für jeden Menschen unterschiedlich ist und nicht über verschiedene Individuen hinweg verglichen werden kann. Die einzige Möglichkeit des Vergleichs besteht in der Differenz zwischen dem Ist- Zustand und der Wunsch- Vorstellung (Guyatt und Cook 1994). Später wurde die Konstruktttheorie entwickelt und hat sich als wahrscheinlichere Variante zur Erfassung des Begriffs „Lebensqualität“ durchgesetzt. Sie beschreibt die Lebensqualität als Gebilde aus verschiedenen, interindividuell als relevant erachteten Dimensionen. Besonders körperliche und psychische Gesundheit, soziale Unterstützung und die Befriedigung gewisser materieller und spiritueller Bedürfnisse spielen für das Wohlbefinden der Personen, egal welcher Kultur sie angehören, eine Rolle (Ludwig 1991a; Szabo 1996).

In der von der WHOQL Group formulierten Definition des Begriffs „Lebensqualität“ wird deutlich, dass er sowohl positive als auch negative Dimensionen einschließt und

diesbezüglich individuelle Wahrnehmungen enthalten muss: „Lebensqualität ist die Wahrnehmung der Individuen von ihrer Stellung im Leben im Kontext der Kultur- und Wertesystems, in dem sie leben, und im Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Angelegenheiten“ (The WHOQOL Group 1995, S. 1405; Radoschweski 2000).

Diese genannte Definition wird von Bullinger als Grundgedanke aufgefasst und in einigen Definitionsversuchen durch weitere Dimensionen ergänzt. Sie beinhalten unter anderem Angaben zur Erfassung verschiedener Veränderungen des Wohlbefindens und der Funktion (Bullinger 1991; Bullinger 1995). Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein multidimensionales Konstrukt, das körperliche, emotionale, mentale, soziale und verhaltensbezogene Komponenten des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit aus Sicht des Patienten, aber auch aus der Sicht externer Beobachter, beinhaltet (Ravens- Sieberer und Bullinger 1997).

Der Begriff Lebensqualität stammt ursprünglich nicht aus der Medizin, sondern er ist vielmehr ein sozio- politischer Ausdruck, der bereits in der Verfassung der USA unter dem Motto „pursuit of happiness“ zu finden ist (Spilker 1996). Auch in Deutschland tauchte der Begriff erstmals in der Politik auf. 1967 spricht Willi Brandt in einer Rede von der Lebensqualität der Bürger als wesentliches Ziel eines Sozialstaates (Glatzer und Zapf 1984). Die ersten Forschungen zum Thema Lebensqualität fanden in den 60er Jahren im Bereich der Sozialwissenschaften statt. In den späten 60er Jahren hielt der Begriff Lebensqualität allmählich Einzug in die Medizin. Intensive Forschungen zu diesem Thema fanden allerdings erst in den 90er Jahren statt. Vorreiter war hier die „health- outcome“- Forschung, die von den USA und England betrieben wurde (Stewart und Ware 1992). Die europäischen Länder folgten zögerlich etwas später (Bullinger 1992).

### 1.2.2 Messung der Lebensqualität

Anschließend an die Definition stellt sich die Frage nach der Messbarkeit der Lebensqualität und der Relevanz der Messungen sowohl für die Gesundheitspolitik, als auch für das individuelle ärztliche Handeln (Lydick und Epstein 1993).

Allgemein werden die Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität in krankheitsübergreifende Instrumente und krankheitsspezifische Instrumente unterteilt (detaillierte Übersichtsarbeit bei Guyatt 1993). Beide gehen von der oben beschriebenen Multidimensionalität der Lebensqualität aus.

Ausgangspunkt für die Entwicklung krankheitsübergreifender Instrumente waren Fragebögen aus dem Bereich Public Health und Epidemiologie. Auf der Basis dieser Fragebögen erfolgte die Entwicklung neuer Instrumente, die es möglich machen, bei Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen die Lebensqualität zu messen. Vorteil dieser krankheitsübergreifenden Instrumente ist die Vergleichsmöglichkeit zwischen Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen sowie zu gesunden Populationen. Weiterhin ist es durch den breit angelegten, allgemein gehaltenen Fragenkatalog möglich, Begleiterscheinungen durch andere Erkrankungen oder durch Nebenwirkungen von Medikamenten, die sich auf verschiedene Organsysteme auswirken, zu erfassen. Allerdings sorgt der allgemein gehaltene Fragebogen dafür, dass Einschränkungen und Probleme, die durch ein spezielles Krankheitsbild entstehen, nicht erfasst werden. Es stellt sich außerdem die Frage, ob ein allgemein gehaltener Fragebogen die gleiche Sensitivität für Veränderungen der Lebensqualität über die Zeit haben kann wie ein krankheitsspezifisches Instrument.

Die krankheitsspezifischen Instrumente wurden vollkommen neu konzipiert, da ähnliche Fragebögen nicht vorlagen. Sie sind nicht universell einsetzbar, da die Items jeweils ein spezielles Krankheitsbild betreffen, d.h. die Fragen beziehen sich auf die jeweiligen spezifischen Symptome einer Erkrankung. Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass die Sensitivität bezüglich Veränderungen der Lebensqualität über einen längeren Zeitraum wesentlich höher ist, als die der krankheitsübergreifenden Instrumente. Ein entscheidender Nachteil der krankheitsspezifischen Instrumente ist die fehlende Vergleichsmöglichkeit zwischen den Patienten. Zudem ist anzunehmen, dass die Lebensqualität nicht nur durch eine spezielle Erkrankung beeinflusst wird, sondern auch durch eventuelle Begleiterkrankungen, Medikamentennebenwirkungen oder soziale Faktoren. Diese Punkte werden in den krankheitsspezifischen Instrumenten selten ausreichend erfasst.

Um die Relevanz der Lebensqualitätsmessung für die Gesundheitspolitik und das individuelle ärztliche Handeln zu erfassen, ist die Betrachtung moderner Industrienationen notwendig. Hier fällt sehr schnell auf, dass es aufgrund der fortschreitenden medizinischen Technik zu einer Veränderung des Krankheitsprofils der Bevölkerung hin zu chronisch kranken Menschen kommt. Diese benötigen vorwiegend eine lange, symptomorientierte Behandlung, die die ohnehin knappen finanziellen Ressourcen der Gesundheitssysteme deutlich überstrapaziert. Es ist deshalb ökonomisch unumgänglich, Kosten und Nutzen diverser Therapien zu

überprüfen und gegebenenfalls Kosten einzusparen, Anwendungen zu reduzieren und Personal und Leistungen zu kürzen. Im Rahmen der Kosten- Nutzen Analyse sollten die bestehenden Kriterien zur Effizienzbeurteilung von Therapien überprüft und angepasst werden. Die bisherigen klassischen Zielparameter jeder Behandlung, die Morbidität und Mortalität, sind zu eingeschränkt, um über die zahlreichen Faktoren Auskunft geben zu können, die im Krankheitsfall wirksam sind und den Heilungsprozess wesentlich beeinflussen können (Ludwig 1991b; Kirshner und Guyatt 1985). Um diese relevanten Faktoren umfassend beurteilen zu können ist es sinnvoll die Art und Weise zu erfassen, wie der Patient seine Krankheit erlebt und wie er die Lebenszeit verbringt, die ihm durch den medizinischen Fortschritt gegeben wird (Najman und Levine 1981), d.h. die Qualität der Lebensjahre zu ermitteln. Mit Hilfe dieser zusätzlichen, patientenseitigen Informationsquelle ist eine Optimierung und Individualisierung ärztlicher Therapieentscheidungen möglich. Das primäre Ziel der reinen Lebensverlängerung kann durch das Bestreben ergänzt werden, die für den Patienten gewonnene Zeit nach Möglichkeit mit einem Maximum an Lebensqualität zu füllen.

### 1.2.3 Erste Erkenntnisse zur diastolischen Herzinsuffizienz und Lebensqualität

Jaarsma et al. (1999) veröffentlichten in den späten neunziger Jahren eine Studie zur Erfassung der Lebensqualität älterer Menschen mit systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz. Es wurden insgesamt 186 Patienten zu drei Dimensionen der Lebensqualität (Funktionelle Fähigkeiten, Symptome, Psychosoziale Anpassung an die Krankheit), sowie zu ihren demographischen Daten befragt. Zusätzlich wurde ein 6- Minuten- Gehstest durchgeführt. Beim Vergleich der beiden Patientengruppen fiel auf, dass der einzige Unterschied zwischen den Patienten mit diastolischer und denen mit systolischer Herzinsuffizienz das Auftreten der Fussgelenksödeme und die unterschiedliche Ausprägung der Problematik im Bezug auf die medizinische Versorgung sind (Jaarsma et al. 1999).

Drei Jahre später führten Kitzman et al. eine Studie zur Erfassung pathophysiologischer Charakteristika der isolierten diastolischen Herzinsuffizienz durch. Sie untersuchten, inwieweit die bis dato eher schlecht charakterisierte Erkrankung „diastolische Herzinsuffizienz“ als echte Herzinsuffizienz zu bewerten ist. Das Patientenkollektiv umfasste 147, mindestens 60-jährige, Patienten, die gesund waren (28), eine isolierte diastolische Herzinsuffizienz (59) oder eine systolische

Herzinsuffizienz (60) aufwiesen. Auffällig war, dass die Patienten mit isolierter diastolischer Herzinsuffizienz ähnliche, wenn auch nicht so ausgeprägte, pathophysiologische Charakteristika aufwiesen, wie die Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz, d.h. reduzierte Trainingskapazität, neuroendokrine Aktivierung und reduzierte Lebensqualität. Aus diesen Ergebnissen zog man den Schluss, dass Teile der Therapie für systolische Herzinsuffizienz bedingt auch in der Therapie für diastolische Herzinsuffizienz angewendet werden können und dass die diastolische Herzinsuffizienz als echte Herzinsuffizienz zu bewerten ist (Kitzman et al. 2002).

O'Mahony et al. (2003) untersuchten u.a. anhand der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), dem SF36 und dem Nottingham Extended Activities of Daily Living (NEADL) den Einfluss der diastolischen Herzinsuffizienz auf die Lebensqualität. Es stellte sich heraus, dass die Personen mit diastolischer Herzinsuffizienz im Vergleich zu denen ohne diastolische Herzinsuffizienz im SF36 (PCS), im NEADL und im HADS wesentlich niedrigere Scores besaßen, dass diese aber ähnlich den Scores der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz waren. Dies deutet darauf hin, dass Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz in ihrer Lebensqualität ähnlich reduziert sind wie Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (O'Mahony et al. 2003).

Ein Jahr später untersuchten Gary et al. bei Frauen mit diastolischer Dysfunktion und signifikant körperlichen Einschränkungen den Einfluss eines körperlichen Trainings auf die Lebensqualität. 32 Frauen mit NYHA Stadien II und III sowie diastolischer Herzinsuffizienz absolvierten ein 12 Wochen umfassendes Training mit niedriger Intensität. Zusätzlich nahmen die Patientinnen an einem Erziehungsprogramm teil. Die Lebensqualität wurde anhand des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ) und des Geriatric Depression Scale (GDS) ermittelt. Die Ergebnisse zeigten sehr deutlich, dass ein körperliches Training mit niedriger Intensität in Kombination mit einem Erziehungsprogramm zu einer Verbesserung der Lebensqualität und der körperlichen Belastbarkeit führt (Gary et al. 2004).

2007 veröffentlichten Smart et al. eine Studie, in der bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion der Einfluss von körperlichem Training auf die Lebensqualität untersucht wurde. Zur Messung der Lebensqualität wurden der MLWHFQ und der Hare-Davis Questionnaire herangezogen. Es fiel auf, dass sich nach einiger Zeit des körperlichen Trainings die Scores der Lebensqualitätsfragebögen signifikant

verbesserten. Diese Veränderung korrelierte allerdings nicht mit den Veränderungen der diastolischen Funktion (Smart et al. 2007).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Gary und Lee, die ebenfalls 2007 Forschungen zum Thema „Einfluss eines Trainingsprogramms (Gehprogramm) auf die Lebensqualität bei älteren Frauen mit diastolischer Herzinsuffizienz“ durchführten. Auch sie fanden heraus, dass körperliche Betätigung einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität älterer Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz hat (Gary und Lee 2007).

### **1.3 Ziele der Studie**

Das Hauptanliegen der im Folgenden dargestellten Untersuchungen ist es, bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz die Auswirkungen eines körperlichen Trainings auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität (Körperliches Befinden, emotionales Befinden, Depression) zu ermitteln.

Folgende Ziele werden konkret verfolgt:

- 1) Es soll der Einfluss eines speziellen dreimonatigen körperlichen Trainings auf physische und psychische Aspekte der Lebensqualität, gemessen mit dem SF36, ermittelt werden.
- 2) Es soll überprüft werden, inwieweit ein spezielles Trainingsprogramm Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, nimmt.
- 3) Es soll ermittelt werden, ob ein spezielles dreimonatiges körperliches Training bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz Einfluss auf depressive Tendenzen der Patienten nimmt.
- 4) Es soll untersucht werden, inwieweit objektive Parameter der Belastbarkeit und der diastolischen Funktion (peak  $\text{VO}_2$ , E/e' Ratio) direkt mit der Lebensqualität assoziiert sind.

Die sich hieraus ergebenden Erkenntnisse sollen zu einem besseren Verständnis der Patientengruppe führen und dabei helfen, eine therapeutische Intervention zu entwickeln, die auf eine Verbesserung des subjektiven Befindens und der Belastbarkeit der Patienten abzielt.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Allgemein**

Die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen fanden im Rahmen der Studie „Exercise Training in Diastolic Heart Failure- A prospective, randomised, controlled study to determine the effects of physical training on exercise capacity and quality of life“ (Ex-DHF) statt, die die Abteilung Kardiologie und Pneumologie der Universität Göttingen in Kooperation mit den Universitäten Berlin (Charité), München (TU) und Leipzig durchgeführt hat.

In der Studie sollte untersucht werden, inwieweit ein standardisiertes Trainingsprotokoll bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz über einen definierten Zeitraum eine Besserung der Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie der Lebensqualität bewirken kann.

Zu diesem Zweck wurden die Patienten nach der Eingangsuntersuchung im Verhältnis 2:1, je nach Randomisierung, der Trainings- bzw. der Kontrollgruppe zugeordnet. Die ersten drei Monate absolvierte die Trainingsgruppe ein festgelegtes, supervidiertes Kraft- und Ausdauertraining, während die Kontrollgruppe die gewohnten Tätigkeiten beibehielt. Nach drei Monaten erfolgte die zweite Visite. Danach erhielten alle Patienten anhand eines individuellen Trainingsplans die Möglichkeit zu einem körperlichen Training, allerdings nicht supervidiert. Nach weiteren drei Monaten wurde der Erfolg des eigenverantwortlichen Trainings erneut überprüft.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Göttingen geprüft und genehmigt. Die Patienten wurden vor Durchführung der Untersuchungen ausführlich über alle Maßnahmen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

#### **2.1.1 Kontext**

Es handelt sich um bei der vorliegenden Ex-DHF Studie um eine Multicenterstudie, es wurden an mehreren Standorten Untersuchungen durchgeführt. Am Standort Göttingen werden/wurden im Rahmen der Studie neben der vorliegenden Dissertation noch weitere Arbeiten angefertigt. Diese befassen sich mit den Veränderungen der körperlichen Leistungsfähigkeit (Fröhling S: Effekte eines körperlichen Trainingsprogramms auf die diastolische Funktion und

Leistungsfähigkeit bei diastolischer Herzinsuffizienz, Status: eingereicht) sowie dem Verhalten spezieller Laborparameter bei körperlichem Training bei diesen Patienten.

## **2.2 Rekrutierung der Patienten**

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über niedergelassene Allgemeinmediziner und hausärztlich tätige Internisten (im Folgenden Hausärzte genannt) in mehreren Regionen Deutschlands (Berlin, München, Göttingen). Patienten, bei denen aufgrund bestehender Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Rauchen, Übergewicht, Diabetes) und klinisch manifester Einschränkung der Belastbarkeit der Verdacht auf eine diastolische Herzerkrankung geäußert werden konnte, wurden vom Hausarzt angesprochen. Sie erhielten von diesem Informationsmaterial über die Studie. Bei Interesse an einer Teilnahme bekam sie vom Hausarzt eine Kontakttelefonnummer (Prüfzentrum) und erhielt bei Anruf einen Termin im Prüfzentrum. Bei Vorstellung im Prüfzentrum wurde der Patient ausführlich über den Inhalt der Studie aufgeklärt und seine persönlichen Daten wurden erfasst. Bei schriftlichem Einverständnis wurde zunächst mittels echokardiographischen Untersuchung die diastolische Funktion bewertet. Bei Eignung konnte der Patient, unter Berücksichtigung der weiteren Ein- und Ausschlusskriterien, eingeschlossen werden.

## **2.3 Ein- bzw. Ausschlusskriterien**

Folgende Einschlusskriterien waren für die Aufnahme in die Studie relevant:

- Älter als 45 Jahre
- Vorliegende schriftliche Einverständniserklärung
- Eingeschränkte Belastbarkeit (NYHA II und III)
- Mindestens ein Risikofaktor (Hochdruck, Übergewicht, Diabetes, Rauchen)
- Diastolische Funktionsstörung (Schweregrad  $\geq 1$ )
- LVEF  $\geq 50\%$ .

Die Ausschlusskriterien waren wie folgt:

- Erkrankungen, die erkennbar die Validität der Einwilligung einschränken (z.B. Demenz, andere psychische Erkrankungen)
- Unzureichend eingestellte Medikation (notwendige Änderungen innerhalb der letzten zwei Wochen)

- Schwangere, Stillende oder Frauen vor der Menopause ohne hinreichende Kontrazeption
- Einschränkung der Belastbarkeit maßgeblich durch Erkrankungen des Bewegungs- und Stützapparates oder durch eine pulmonale Erkrankung (VC oder FEV<sup>1</sup> < 80% bzw. Belastungsasthma)
- Geographische Gründe (Wohnortentfernung)
- Signifikante KHK (positiver Belastungstest), Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. Bypass, unbehandelte Stenose >50% und paVK > Stadium Iia
- Teilnahme an einer anderen Therapiestudie aktuell oder innerhalb der letzten 30 Tage.

## 2.4 Klinische Daten

Bevor die für die Fragestellung klinisch relevanten Parameter erhoben wurden, erfolgten einige allgemeine Untersuchungen zur Überprüfung des Gesundheitsstatus und der diastolischen Funktion. Hierzu gehörten die Anamnese, körperliche Untersuchung, EKG/ Langzeit- EKG, Spiroergometrie, 6- Minuten- Gehtest, Laboruntersuchung sowie die echokardiographische Untersuchung.

### 2.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Anamnese beginnt mit der Frage nach allgemeinen soziodemographischen Angaben, wie Geburtsdatum und Familienstand. Hinzu kommen Fragen nach der allgemeinen Gesundheit, der Symptomatik der Herzinsuffizienz, der Anzahl bisheriger Hausarztbesuche wegen Herzinsuffizienzsymptomatik sowie Besuche beim Kardiologen, weiteren Diagnosen, durchgeführten Operationen und Medikamenten.

Im Anschluss erfolgt die körperliche Untersuchung. Diese umfasst die auskultatorische Untersuchung des Herzens und der Lunge, die palpatorische Untersuchung der Leber, die Ermittlung des Gewichts, der Größe, des Taillen- und Hüftumfangs sowie der Messung des Blutdrucks.

### 2.4.2 EKG/Langzeit- EKG

Die Ableitungen eines 12- Kanal- EKGs und eines 12- Kanal- Langzeit- EKGs wurden digital erfasst und gespeichert.

### 2.4.3 Laboruntersuchung

Neben den Routine- Parametern (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Hämatokrit, Kreatinin, Natrium, Kalium, Gesamtcholesterin, LDL- Cholesterol, HDL- Cholesterol und Harnsäure) wurden Analysen der neuroendokrinen Funktion durchgeführt (NT- proBNP).

### 2.4.4 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eine nicht- invasive Untersuchungsmethode, bei der das Herz mittels Ultraschall untersucht wird.

Neben der Funktionsanalyse des linken und rechten Ventrikels gelingt mit Hilfe der Echokardiographie die Beurteilung der Funktion der Vorhöfe sowie der Herzklappen. Die Untersuchung wurde gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Durchführung und Befundung der Echokardiographie (DGK 2009) durchgeführt. Es wurden die E/e´ Ratio, e´ medial, die S/D Ratio, der linksatriale Volumenindex, die Ejektionsfraktion und der linksventrikuläre Volumenindex erhoben.

Anhand der Echokardiographie wurde zudem die diastolische Funktion ermittelt. Die Einteilung des Grades der diastolischen Funktionsstörung erfolgt durch folgendes Schema:

- Schweregrad 0 (normales Füllungsmuster)

Der linksventrikuläre Einstrom und der Pulmonalvenenfluss sind dann normal, wenn das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit und der Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe ( $E/A$ )  $\geq 1$  ist. Weiterhin müssen zwei der folgenden drei Kriterien zutreffen:

Das Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss (S/D) muss  $\geq 1$  sein.

Das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenrings im Gewebedoppler ( $E/e'$ ) muss  $< 10$  sein.

Das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe während des Valsalvamanövers ( $E/A_{\text{Valsalva}}$ ) muss  $\geq 1$  sein.

- Schweregrad I (Verzögerte Relaxation)  
Sie ist definiert mit  $E/A < 1$
- Schweregrad II (Pseudonormalisierung)  
Der Schweregrad II liegt vor, wenn  $E/A \geq 1$  und  $< 2$  ist.  
Zudem müssen zwei der folgenden drei Kriterien vorhanden sein:  
Das Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss (S/D) muss  $< 1$  sein.  
Das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenrings im Gewebedoppler ( $E/e'$ ) muss  $\geq 10$  sein.  
Das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe während des Valsalvamanövers ( $E/A_{\text{Valsalva}}$ ) muss  $< 1$  sein.
- Schweregrad III/IV (restriktives Füllungsmuster)  
Das restriktive Füllungsmuster liegt vor, wenn  $E/A \geq 2$  ist. Zudem muss eins der folgenden zwei Kriterien erfüllt sein:  
Das Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss (S/D) muss  $< 1$  sein.  
Das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit der Mitralklappenrings im Gewebedoppler ( $E/e''$ ) muss  $\geq 15$  sein.  
Falls  $E/A_{\text{Valsalva}} < 1$  ist handelt es sich um ein reversibles restriktives Füllungsmuster (Grad III), ist  $E/A_{\text{Valsalva}} \geq 1$  handelt es sich um ein irreversibles restriktives Füllungsmuster (Grad IV).

#### 2.4.5 6- Minuten- Gehstest

Der 6- Minuten- Gehstest ist ein submaximaler Belastungstest zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit der Patienten. Die Durchführung des Gehstests sollte mindestens vier Stunden vor Ausführung des kardiopulmonalen Belastungstests erfolgen. Beim 6- Minuten- Gehstest wird die innerhalb von sechs Minuten auf einer ebenen Fläche zurückgelegte Wegstrecke gemessen.

Vor Beginn des Tests wurden alle Patienten über den Sinn und Zweck der Untersuchung informiert. Dann wurden sie aufgefordert innerhalb von sechs Minuten soweit wie möglich einen Flur entlang zu gehen. Die Patienten durften, falls nötig,

Pausen einlegen. Nach sechs Minuten wurde die insgesamt gegangene Distanz gemessen und in Metern angegeben. Falls die Patienten den Test aus diversen Gründen nicht beenden konnten, wurden der Abbruchgrund sowie die bis dahin zurückgelegte Gehstrecke schriftlich festgehalten.

#### 2.4.6 Klassifikation nach NYHA- Stadien

Die Patienten wurden anhand der Kriterien der New York Health Association in NYHA- Stadien eingeteilt. Die Stadien werden gegliedert in I- IV und geben Auskunft über die Leistungsfähigkeit des jeweiligen Patienten. Die zur Beurteilung der Stadien herangezogenen Symptome beinhalten unter anderem Dyspnoe, Nykturie, allgemeine Schwäche und Müdigkeit sowie Angina pectoris (Hoppe et al. 2005).

#### 2.4.7 Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung

Die Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung (peak  $VO_2$  → höchste gemessene Wert innerhalb der letzten 30 Sekunden) wurde anhand einer Belastungsuntersuchung auf einem Fahrradergometer gemessen. Es wurde ein standardisiertes Protokoll verwendet, welches einen Beginn bei 20 Watt vorsieht. Alle zwei Minuten erfolgte eine Steigerung um 20 Watt bei einer konstanten Tretgeschwindigkeit von  $60 \pm 5$  Umdrehungen pro Minute. Vor der Belastung wurde über vier Minuten die Ruhephase, nach der Belastung über sechs Minuten die Erholungsphase erfasst. In der Ruhephase sollte der respiratorische Quotient nicht größer als 1,0 sein. Messungen von Blutdruck und Herzfrequenz erfolgten jede zweite Minute. Alle übrigen Parameter wurden von Atemzug zu Atemzug erfasst und jeweils über 10 Sekunden gemittelt. Mit Hilfe einer metabolischen Messstation konnten die Ventilation, Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe gemessen werden. Die Belastung wurde bei subjektiver Erschöpfung (Dyspnoe) oder bei Auftreten von objektiven Kriterien (hypertensive Entgleisung, Angina pectoris, höhergradige Herzrhythmusstörungen, Schwindel, u.a.) abgebrochen. Bei Abbruch sollte der  $RQ > 1,0$  sein, um eine Ausbelastung zu gewährleisten.

## 2.5 Psychosoziale Untersuchungsinstrumente

Zur Erhebung der psychosozialen und soziodemographischen Daten der herzinsuffizienten Patienten wurde ihnen ein 10 Seiten (DINA4) umfassender

Fragebogen übergeben. Sie wurden gebeten, ihn möglichst alleine, ehrlich und spontan zu beantworten. Die Patienten wurden zudem darauf hingewiesen, dass die Beantwortung freiwillig und ohne Einfluss auf ihre Behandlung ist.

Zur Beantwortung benötigten sie in der Regel ca. 20 min.

Folgende Selbstbeurteilungsverfahren kamen zum Einsatz:

#### 2.5.1 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ)

Der Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire wurde 1989 von Rector et al. als krankheitsspezifisches Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die chronische Herzinsuffizienz entwickelt. Kubo setzte den MLWHFQ (LMHI- Leben mit Herzinsuffizienz) in der SOLVD- Studie an einem größeren Patientenkollektiv ein und zeigte, dass sich die unter der Therapie mit Pimobendan verbesserte maximale Sauerstoffaufnahme auch in einer verbesserten Lebensqualität, gemessen mit MLWHFQ, abbilden ließ (Kubo et al. 1992).

Die Validierung des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire als krankheitsspezifisches Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch Thomas Rector im Rahmen der amerikanischen SOLVD- Studie an einem Patientenkollektiv von 198 Patienten (Rector et al. 1993). Er stellte fest, dass der Fragebogen ein valides und verlässliches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist.

Die deutsche Version des Fragebogens wurde von zwei unabhängigen Übersetzern der Ludolf- Krehl- Klinik in Heidelberg übersetzt. Eine Validierung des Fragebogens erfolgte in einer Stichprobe von 199 herzinsuffizienten Patienten. Die Ergebnisse sprechen für die Reliabilität und die Validität des Instruments (Raupp et al. 2001).

Der Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire erfragt in 21 Punkten, inwieweit die Symptome der Herzinsuffizienz die gewünschte Lebensweise der Patienten im letzten Monat beeinträchtigt haben. Die Antwortmöglichkeiten reichen von 0 (gar nicht) über 1 (sehr wenig) bis zu 5 (sehr stark). Die 21 Items lassen sich in die folgenden 3 Hauptfaktoren gliedern:

Körperliches Befinden (Summenscore aus Items 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 13), emotional-seelisches Befinden ( Summenscore aus Items 17, 18, 19, 20, 21) und einen dritten Faktor, der sich aus den restlichen Items 1, 8, 9, 10, 11, 14, 15 und 16 ergibt. Der Gesamtscore lässt sich aus der Summe der 21 Einzelitems errechnen.

### 2.5.2 Der SF36

Der 36- Item Short- Form Health Survey (SF36) dient der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Als krankheitsübergreifendes Instrument ist er in der Lage, die subjektive Gesundheit von kranken und gesunden Personen zu evaluieren. Die subjektive Gesundheit bzw. die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird im Wesentlichen durch vier Komponenten bestimmt. Diese sind psychisches Befinden, körperliche Verfassung, soziale Beziehung und funktionelle Kompetenz (Wenger et al. 1984). Der SF36 ist eine Selbsteinschätzungsskala, in der die Befragten selbst über ihr Befinden und ihre Funktionsfähigkeit Auskunft geben.

Der Fragebogen wurde 1989 von John Ware entwickelt und in der großen „Medical Outcome Study“ eingesetzt und evaluiert (Ware und Sherbourne 1992). Die deutsche Übersetzung, Validierung und Evaluation des SF36 erfolgte 1995 durch Bullinger (Bullinger 1995; Bullinger, Kirchberger und Ware 1995). 1999 erhoben Ellert und Bellach Werte für die SF36 Subskalen an einer deutschen Normalstichprobe (Ellert und Bellach 1999).

Der SF36 besteht aus insgesamt 36 Items, die sich in acht Subskalen gliedern lassen. Diese Subskalen beinhalten die Bereiche „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“. Eine Zusatzfrage bezieht sich auf die Veränderung des subjektiven Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr.

Weiterhin kann ein körperlicher Summenscore aus den ersten vier Subskalen sowie ein psychischer Summenscore aus den letzten vier Subskalen gebildet werden.

Die Antwortmöglichkeiten variieren zwischen den Fragen und reichen von einfachen „ja“ - „nein“ Antworten bis hin zu sechsstufigen Antwortmöglichkeiten.

Die Auswertung erfolgt durch Summierung der Itemscores jeder Subskala. Für einige Subskalen (z.B. Schmerz) werden spezielle Gewichtungen in die Auswertung mit einbezogen. Um die Vergleichbarkeit zwischen den Subskalen verschiedener Patientengruppen zu ermöglichen, erfolgt die Transformation der Subskalen in Werte zwischen 0-100. Höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an (Ware et al. 1993).

### 2.5.3 Patient Health Questionnaire Depression- Deutsche Version (PHQ- D)

Der Patient Health Questionnaire (PHQ) ist 1999 von Spitzer et al. als Selbstratinginstrument aus dem PRIME-MD entwickelt worden. Er dient der Diagnose Psychischer Störungen anhand der Kriterien des DSM-IV (Spitzer et al. 1999). Die deutsche Version des PHQ (PHQ- D) wurde durch Übersetzung und Rückübersetzung nach gängigen Kriterien aus dem Amerikanischen Originaltext erstellt (Löwe et al. 2002, Bracken und Barona 1991). Sie wurde 2004 von Gräfe et al. validiert und besitzt aufgrund der kurzen Bearbeitungszeit und der einfachen Auswertung eine hohe Akzeptanz bei Ärzten und Patienten (Gräfe et al. 2004). Auch andere Studien zeigen, dass der PHQ nicht nur ein reliables und valides Screeninginstrument zur Diagnostik aller depressiven Störungen sowie der Major Depression ist, sondern dass ebenso die Bestimmung des Schweregrades der Depression möglich ist (Spitzer et al. 1999, Kroenke et al. 2001, Gräfe et al. 2004, Löwe et al. 2004).

Die in der Studie verwandte Kurzversion des PHQ- D (PHQ- 9, im weiteren Verlauf PHQ- D genannt) besteht aus 9 Items und stellt das Depressionsmodul des ursprünglichen Fragebogens dar (Kroenke et al. 2001).

Die Antwortmöglichkeiten des PHQ- D sind vierstufig und erfragen die Häufigkeit bzw. das Vorhandensein bestimmter Symptome innerhalb der letzten zwei Wochen. Sie reichen von 0 (überhaupt nicht) bis hin zu 3 (beinahe jeden Tag).

Die Auswertung erfolgt anhand der Diagnostischen Kriterien des DSM-IV. „Eine Major Depression kann dann diagnostiziert werden, wenn 5 der 9 Depressionskriterien mit wenigstens „an mehr als der Hälfte der Tage“ in den letzten 2 Wochen auftraten und wenn eines der Symptome Depressive Stimmung oder Anhedonie ist.“ (Kroenke et al. 2001, S. 607). Falls in den vergangenen zwei Wochen zwei, drei oder vier depressive Symptome „an mehr als der Hälfte der Tage“ auftraten und eines der Symptome Anhedonie oder Depressive Stimmung ist, dann können andere depressive Störungen festgestellt werden. Weiterhin ist die Bildung eines Gesamtscores durch Addition der Einzelscores möglich. Punktbereiche von  $\geq 5$ ,  $\geq 10$ ,  $\geq 15$  und  $\geq 20$  Punkten repräsentieren milde, moderate, moderat-ernste und ernste Depressionen (Kroenke et al. 2001).

#### 2.5.4 Weitere Fragebögen

Zusätzlich zu den drei oben genannten Fragebögen mussten weiterhin der HADS, der FEW 16, der DS 14, der GSW, der ESSI, der KöBet sowie der FKV beantwortet werden. Da diese Fragebögen in den folgenden Untersuchungen keine Rolle spielen, wird an dieser Stelle auf eine ausführliche Erläuterung verzichtet.

#### 2.5.5 Zusatzangaben zur Person

Am Ende der 11-seitigen Zusammenstellung der oben genannten Fragebögen befindet sich ein Zusatzbogen mit Fragen nach allgemeinen soziodemographischen Daten. Erfragt werden hier Geburtstag, Geschlecht, Familienstand, Schulabschluss, beruflicher Ausbildungsabschluss und Erwerbstätigkeit.

### **2.6 Statistische Auswertung**

Das Datenmanagement zur Sicherung der Datenqualität während der Studie und die finale Biometrie wurden federführend vom ZKS Leipzig durch einen erfahrenen Biometriker durchgeführt. Die vorliegenden Daten wurden anhand der Statistiksoftware SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) analysiert und berechnet. Die Werte werden jeweils als Mittelwert und Standardabweichung ( $MW \pm SD$ ) angegeben. Änderungen innerhalb der Gruppen wurden mit dem t-Test für gepaarte Variablen berechnet (Bortz, 2005). Für Vergleiche zwischen den Gruppen im Verlauf wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit der Verlaufs-Messung als abhängige Variable, der Ausgangs-Messung als Ko-Variable und dem Behandlungsarm als fester Faktor durchgeführt. Änderungen der NYHA-Klasse wurden mittels Exaktem Fisher Test verglichen. Korrelationen zwischen den Änderungen der Parameter der Lebensqualität und anderen klinischen Variablen wurden mittels Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Alle Berechnungen wurden als Intention-to-treat Analyse durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0.05$  festgelegt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Beschreibung des Baseline – Patientenkollektivs**

##### 3.1.1 Soziodemographische Daten

Insgesamt wurden 64 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen gehörten 31,3 % (n=20) der Kontrollgruppe und 68,7 % (n=44) der Trainingsgruppe an. Die untersuchten Patienten waren zwischen 47 und 77 Jahren (MW 64,6 Jahre) alt. 43,8 % (n=28) waren Männer, 56,2 % (n=36) Frauen.

##### 3.1.2 Klinische Daten

###### Allgemeine Angaben

Die Patienten waren im Schnitt 168,9 cm groß, hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 88,14 kg und einen durchschnittlichen BMI von 30,8 kg/m<sup>2</sup>. Der systolische Blutdruck lag durchschnittlich bei 140,3 mm Hg, der diastolische Blutdruck bei 82,3 mm Hg. Diese Werte veränderten sich auch während der Therapie nicht.

Die Herzfrequenz der untersuchten Patienten lag im Schnitt bei 66,1 Schläge/min.

	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
Alter (Jahre)	47	77	64,5	7,1
Körpergröße (cm)	151	192	168,9	9,8
Gewicht (kg)	55	130	88,1	18,1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21	46,5	30,8	5,3
RR systolisch (mmHg)	98	194	140,3	18,9
RR diastolisch (mmHg)	60	112	82,3	10,3
Herzfrequenz (1/min)	44	112	66,1	11,4

Tab.1 Allgemeine gesundheitsbezogene Angaben der Patienten

### Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz (Framingham-Kriterien)

Anhand dieser Tabelle werden die absolute Häufigkeit und die Verteilung der Symptome der Herzinsuffizienz bei den untersuchten Patienten ersichtlich.

	<b>Häufigkeit absolut</b>	<b>Häufigkeit prozentual</b>
Belastungsdyspnoe	64	100%
Ödeme	24	37,5%
Ruhedyspnoe	2	3,1%
Halsvenenstauung	/	/
Pulmonale Rasselgeräusche	/	/
Hepatojugulärer Reflux	/	/
Orthopnoe	12	18,8%
Paroxysmale nächtl. Dyspnoe	8	12,5%
nächtl.Husten	7	10,9%
Müdigkeit/Leistungsschwäche	29	45,3%
Nykturie	39	60,9%
3.Herzton	/	/
Hepatomegalie	/	/
Aszites	/	/

Tab.2 Absolute und prozentuale Häufigkeit der Framingham Kriterien

### Anamnestisch erfasste Erkrankungen

In der folgenden Tabelle sind die absoluten und prozentualen Häufigkeiten aller Erkrankungen aufgeführt, die zu Beginn der Untersuchungen anamnestisch erfasst wurden.

	<b>Häufigkeit absolut</b>	<b>Häufigkeit prozentual</b>
Diabetes mellitus	9	14,1%
Hypertonie	55	85,9%
Hyperurikämie	7	10,9%
Hyperlipidämie	30	46,9%
KHK	6	9,4%
Angina pectoris	1	1,6%
Z.n. Myokardinfarkt	/	/
prim. Herzklappenerkrankung	2	3,1%
PCI i. Anamnese	4	6,3%
CABG i. Anamnese	/	/
Klappen-OP i. Anamnese	/	/
PAVK	1	1,6%
Zerebrovask. Erkrankungen	6	9,4%
COPD	3	4,7%
Depression	9	14,1%

Tab.3 Absolute und Prozentuale Häufigkeit anamnestisch erfasster Erkrankungen

### Rauchen und Alkoholkonsum

Von den 64 untersuchten Patienten haben 56,3 % (n=36) in ihrem Leben niemals geraucht.

Bei 62,5 % (n=40) der Patienten lag der durchschnittliche Alkoholkonsum bei 0-1 dpw pro Woche, 32,8 % (n=21) konsumierten durchschnittlich 2 - 10 dpw pro Woche. Die restlichen 4,7 % (n=3) der Patienten konsumierten pro Woche durchschnittlich 20 - 25 dpw Alkohol.

### NYHA- Klassifikation

Nach der Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz, entsprechend der Empfehlung der New York Health Organisation (NYHA- Stadien), gehören 84,4 % (n=54) der Patienten der NYHA- Klasse II und 15,6 % (n=10) der Patienten der NYHA- Klasse III an.

### Medikamente

In Tabelle 4 sind die Medikamente mit absoluter Häufigkeit und prozentualer Verteilung aufgeführt, die von den untersuchten Patienten eingenommen wurden.

	<b>Häufigkeit absolut</b>	<b>Häufigkeit prozentual</b>
ACE- Hemmer	24	37,5%
AT1-Antagonisten	18	28,1%
Betablocker	32	50,0%
Thiazide	22	34,4%
Schleifendiuretika	7	10,9%
Aldosteron-Antagonisten	2	3,1%
andere Diuretika	3	4,7%
Herzglykoside	/	/
Nitrat	/	/
Ca- Antagonisten	16	25,0%
Antiarrythmetika	3	4,7%
Statine	17	26,6%
andere Lipidsenker	2	3,1%
ASS	17	26,6%
Insulin	1	1,6%
orale Antidiabetika	6	9,4%
Antidepressiva	6	9,4%
Schlaf/Beruhigungsmittel	1	1,6%
Allopurinol	6	9,4%

Tab.4 Häufigkeit eingenommener Medikamente

### Laborparameter

Im Blut der teilnehmenden Patienten wurden Kreatinin, Harnsäure, Hämoglobin, Gesamtcholesterol und die GFR - Clearance bestimmt. Die genauen Werte können der Tabelle 5 entnommen werden.

	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>MW</b>
Kreatinin(nmol/ml)	0,6	1,3	0,8
Harnsäure(mg/dl)	3,1	8,9	5,8
Hb(g/dl)	11,4	16,4	14,2
Gesamt- Chol.(mg/dl)	138	290	206,7
GFR- Clearance MDRD (ml/min)	58	128	85,2

Tab.5 Gemessene Laborparameter

### Echoparameter und Spiroergometrie

Echokardiographisch wurden die LVEF [%], die LVMI [g], die E/e´ sowie der LAVI [mL/m<sup>2</sup>] bestimmt. Die Werte der LVEF lagen zwischen 51 % und 80 % (MW 67,3%), die Werte des LVMI zwischen 125,2 g und 448,5 g (MW 233,4 g). Die E/e´ Ratio lag im Schnitt bei 11,6 (Min 5,4, Max 20.2).

Mit Hilfe der echokardiographischen Parameter konnte der Grad der diastolischen Funktionsstörung bestimmt werden. 71,6 % (n=46) der untersuchten Patienten wiesen einen Grad 0-1 und 28,4 % (n=18) einen Grad 2 auf.

Spiroergometrisch wurden das peak VO<sup>2</sup> [mL/min/kg], die maximale Belastungsstufe [W], die ATVO<sup>2</sup> [mL/min/kg], die Wattzahl bei der anaeroben Schwelle [W] sowie die durchschnittliche HF [1/min] und der durchschnittliche Blutdruck [mmHg] ermittelt.

Das peak VO<sup>2</sup> lag im Schnitt bei 16,1 mL/min/kg (Min 5,8 mL/min/kg, Max 31,8 mL/min/kg), die maximale Belastungsstufe lag im Schnitt bei 117 W (Min 40 W, Max 220 W) und die ATVO<sup>2</sup> lag durchschnittlich bei 10,0 mL/min/kg (Min 4,7 mL/min/kg, Max 117 mL/min/kg). Die Wattzahl, bei der im Schnitt die anaerobe Schwelle erreicht wurde, lag durchschnittlich bei 63 W (Min 20 W, Max 140 W). Die durchschnittliche HF lag in Ruhe bei 56 1/min (Min 47 1/min, Max 112 1/min) und unter maximaler Belastung bei 129,1 1/min (Min 86 1/min, Max 176 1/min). Der systolische Blutdruck lag in Ruhe im Schnitt bei 124,3 mmHg (Min 86 mmHg, Max 195 mmHg), der diastolische Blutdruck bei 79,1 mmHg (Min 50 mmHg, Max 126 mmHg). Unter maximaler Belastung lag der systolische Blutdruck durchschnittlich bei 183,9 mmHg (Min 111 mmHg, Max 247 mmHg), der diastolische Blutdruck bei 89,1 mmHg (Min 41 mmHg, Max 137 mmHg).

Ausführlichere Daten zu den echokardiographischen und spiroergometrischen Ergebnissen in der Baseline können der entsprechenden Publikation entnommen werden (Edelmann et al. 2011).

### 3.1.3 Psychosoziale Daten

#### Scores des MLWHFQ, des PHQ- D und des SF36

In der folgenden Tabelle sind, unterteilt in Trainings- und Kontrollgruppe, der Gesamtscore des MLWHFQ und die Scores der Subskalen Körperliche- und Emotionale Funktion zum Zeitpunkt 0 aufgeführt. Des Weiteren sind die Scores der Subskalen des SF36 („Körperlichen Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperlichen Schmerzen“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“), der Körperliche Summenscore, der Psychische Summenscore sowie der Gesamtscore des PHQ- D zu Beginn der Behandlung aufgeführt.

	<b>Training</b>	<b>Kontrolle</b>
<b>SF36</b>		
Körperliche Funktionsfähigkeit		
Teilnehmerzahl	40	20
Baseline, MW±SD	65±22	71±20
Körperliche Summenscore		
Teilnehmerzahl	37	19
Baseline, MW±SD	43±9	44±10
Psychische Summenscore		
Teilnehmerzahl	37	19
Baseline, MW±SD	48±11	53±8
Körperliche Rollenfunktion		
Teilnehmerzahl	38	19
Baseline, MW±SD	65±40	78±38
Schmerz		
Teilnehmerzahl	41	20
Baseline, MW±SD	65±28	67±27
Allgemeines Gesundheitsempfinden		
Teilnehmerzahl	40	20
Baseline, MW±SD	57±18	60±18
Vitalität		
Teilnehmerzahl	40	20
Baseline, MW±SD	51±22	54±17
<b>Tab.6 Scores des MLWHFQ, PHQ- D und SF36 zum Zeitpunkt 0</b>		

	<b>Training</b>	<b>Kontrolle</b>
<b>Soziale Funktion</b>		
Teilnehmerzahl	41	20
Baseline, MW±SD	70±30	84±28
<b>Emotionale Rollenfunktion</b>		
Teilnehmerzahl	38	19
Baseline, MW±SD	78±35	93±24
<b>Psychisches Wohlbefinden</b>		
Teilnehmerzahl	40	20
Baseline, MW±SD	67±20	74±12
<b>MLWHFQ</b>		
<b>Körperliche Funktion</b>		
Teilnehmerzahl	41	19
Baseline, MW±SD	14±10	13±10
<b>Emotionale Funktion</b>		
Teilnehmerzahl	41	18
Baseline, MW±SD	4±6	3±4
<b>Gesamtscore</b>		
Teilnehmerzahl	41	19
Baseline, MW±SD	25±20	23±19
<b>PHQ- D</b>		
<b>Gesamtscore</b>		
Teilnehmerzahl	41	20
Baseline, MW±SD	7±6	5±5

Tab.6 Scores des MLWHFQ, PHQ- D und SF36 zum Zeitpunkt 0

### 3.1.4 Zusammenhang zwischen den Psychosozialen Daten und dem peak VO<sup>2</sup>

sowie der E/e´ Ratio in der Baseline

In der folgenden Tabelle 7 sind die Korrelationen zwischen verschiedenen Aspekten der Lebensqualität, gemessen anhand der Fragebögen, und dem peak VO<sup>2</sup> bzw. der E/e´ Ratio in der Baseline aufgeführt. Es fällt auf, dass die Korrelationen zwischen der Lebensqualität und dem peak VO<sup>2</sup> wesentlich höher sind, als die der E/e´ Ratio mit der Lebensqualität. Eindeutig signifikant sind die positiven Korrelationen der Subskalen „Körperlichen Funktionsfähigkeit“ (p=0.002), „Körperliche Rollenfunktion“ (p=0.011) und „Allgemeines Gesundheitsempfinden“ (p=0.012) des SF36 mit dem peak VO<sup>2</sup> sowie die negativen Korrelationen des Gesamtscores (p=0.020) und der Subskala „Körperliche Funktion“ des MLWHFQ mit dem peak VO<sup>2</sup> (p<0.001). Die Korrelationen verschiedener Aspekte der Lebensqualität in der Baseline mit der E/e´ Ratio waren nicht signifikant.

	<b>peak VO<sup>2</sup></b>	<b>E/e´</b>
<b>SF36</b>		
Körperliche Funktionsfähigkeit		
Korrelation r (p=)	0.378 (0.002)	-0.056 (0.667)
Körperliche Rollenfunktion		
Korrelation r (p=)	0.33 (0.011)	0.006 (0.963)
Schmerz		
Korrelation r (p=)	0.202 (0.115)	-0.022 (0.864)
Allg. Gesundheitsempfinden		
Korrelation r (p=)	0.32 (0.012)	0.030 (0.817)
Vitalität		
Korrelation r (p=)	0.202 (0.118)	0.088 (0.502)
Soziale Funktion		
Korrelation r (p=)	0.173 (0.179)	0.113 (0.381)
Emotionale Rollenfunktion		
Korrelation r (p=)	0.223 (0.090)	0.100 (0.452)
Psychisches Wohlbefinden		
Korrelation r (p=)	0.061 (0.639)	0.049 (0.707)
<b>MLWHFQ</b>		
Körperliche Funktion		
Korrelation r (p=)	-0.418 (0.001)	0.036 (0.781)
Emotionale Funktion		
Korrelation r (p=)	-0.142 (0.275)	0.038 (0.773)
Gesamtscore		
Korrelation r (p=)	-0.300 (0.020)	0.050 (0.703)
<b>PHQ- D</b>		
Gesamtscore		
Korrelation r (p=)	-0.217 (0.091)	-0.078 (0.548)
Tab.7 Korrelation der Lebensqualität mit peak VO <sup>2</sup> und E/e´ in der Baseline		

### 3.2 Beschreibung des Patientenkollektivs nach drei Monaten im Vergleich zur Baseline

#### 3.2.1 Klinische Daten

##### Spiroergometrie

Beim Vergleich der Veränderung der peak VO<sup>2</sup> zum Zeitpunkt 0 und nach drei Monaten fällt ein signifikanter Unterschied zwischen der Trainingsgruppe (2,6 (1,8 - 3,4) ml/min/kg) und der Kontrollgruppe (-0.7 (-2,1 - 0.7) ml/min/kg) auf (p<0.001). Ähnlich signifikant sind die Veränderungen der maximalen Belastungsstufe (p<0.001), der ATVO<sup>2</sup> (p<0.001) und das Erreichen der anaeroben Schwelle (p<0.001) (Edelmann et al. 2011).

### Echoparameter

Die Veränderung der E/e´ Ratio vom Beginn der Untersuchung zum Follow up nach drei Monaten zeigt im Vergleich zwischen der Trainingsgruppe (-2,3 (-3,0 – 1,6)) und der Kontrollgruppe (0.6 (-0.5 – 1,8)) einen deutlichen, signifikanten Unterschied ( $p < 0.001$ ).

Nicht signifikant ist der Vergleich der Veränderungen des linksventrikulären Volumenindex ( $p = 0.93$ ) und der Ejektionsfraktion ( $p = 0.54$ ) zwischen der Trainingsgruppe und der Kontrollgruppe während der dreimonatigen Untersuchungsphase (Edelmann et al. 2011)

### 3.2.2 Psychosoziale Daten

#### Minnesota Living with Health Failure Questionnaire

Der Gesamtscore des MLWHFQ liegt in der Trainingsgruppe zu Beginn der Untersuchungen bei  $25 \pm 20$ , im Follow up nach drei Monaten bei  $17 \pm 17$  (Differenz -8 (-12 - -4)). Diese Veränderung ist signifikant ( $p < 0.001$ ). In der Kontrollgruppe kann während des dreimonatigen Untersuchungszeitraums keine signifikante Veränderung ( $p = 0.187$ ) des Gesamtscores des MLWHFQ festgestellt werden. Die Differenz zwischen dem Gesamtscore zu Beginn der Untersuchung ( $23 \pm 19$ ) und dem Gesamtscore beim Follow up ( $21 \pm 19$ ) liegt bei -2 (-6 – 1). Im Vergleich der beiden Gruppen ist kein signifikanter Unterschied ersichtlich ( $p = 0.07$ ).

Der Score für die „Körperliche Funktion“, ein Teilaspekt des MLWHFQ, liegt in der Trainingsgruppe zu Beginn der Untersuchungen bei  $14 \pm 10$ , nach drei Monaten bei  $9 \pm 8$ . Die Differenz ist mit -5 (-7 - -3) signifikant ( $p < 0.001$ ). In der Kontrollgruppe liegt beim Vergleich der Scores zum Zeitpunkt 0 ( $13 \pm 10$ ) und nach drei Monaten ( $11 \pm 9$ ) eine nicht signifikante Differenz ( $p = 0.08$ ) von -2 (-4 - 0) vor. Der Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Trainingsgruppe ist mit einer Differenz von -3 (-5 – 0) signifikant ( $p = 0.04$ ).

Der durchschnittliche Score der „Emotionalen Funktion“ liegt in der Trainingsgruppe zu Beginn der Untersuchungen bei  $4 \pm 6$ , im Follow up nach drei Monaten bei  $3 \pm 5$ . Die Differenz von -1 (-2 - 0) ist nicht signifikant ( $p = 0.291$ ). In der Kontrollgruppe liegt der Score zum Zeitpunkt 0 bei  $3 \pm 4$ , im Follow up nach drei Monaten bei  $2 \pm 3$ . Die Differenz von 0 (-2 - 0) nicht signifikant ( $p = 0.168$ ). Im Vergleich der beiden Gruppen miteinander ist wiederum kein signifikanter Unterschied ersichtlich ( $p = 0.566$ ).

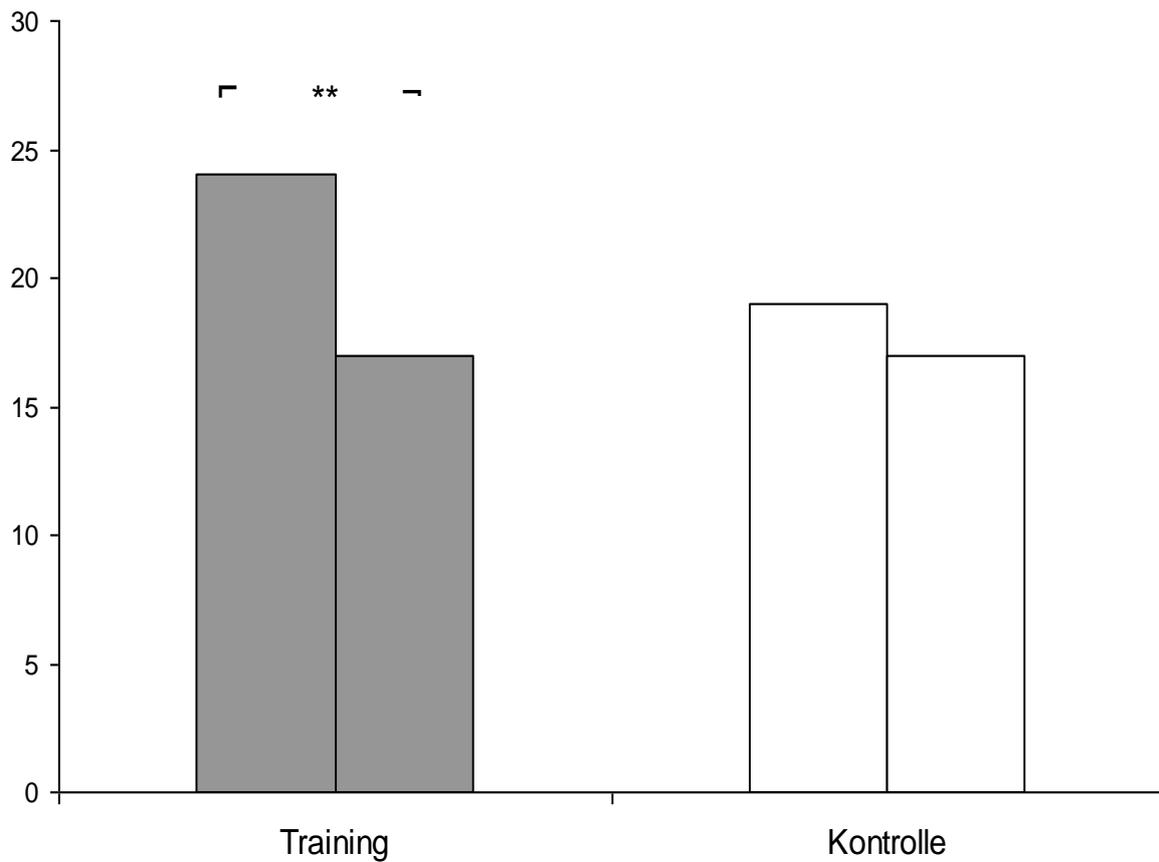


Diagramm 1

Das Diagramm 1 zeigt die Ergebnisse des Gesamtscores des MLWHFQ in der Trainings- und in der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen werden die Ergebnisse für die Baseline und das Follow up dargestellt.

Auf der X-Achse befinden sich die Trainings- und die Kontrollgruppe. Die Y- Achse zeigt den Score des MLWHFQ von 0 bis 30 Punkten. Weiterhin ist im Diagramm die Signifikanzgrenze  $p < 0.01$  dargestellt (\*\*). Die grauen Balken zeigen die Ergebnisse der Trainingsgruppe sowohl in der Baseline als auch im Follow up, die weißen Balken zeigen dies für die Kontrollgruppe.

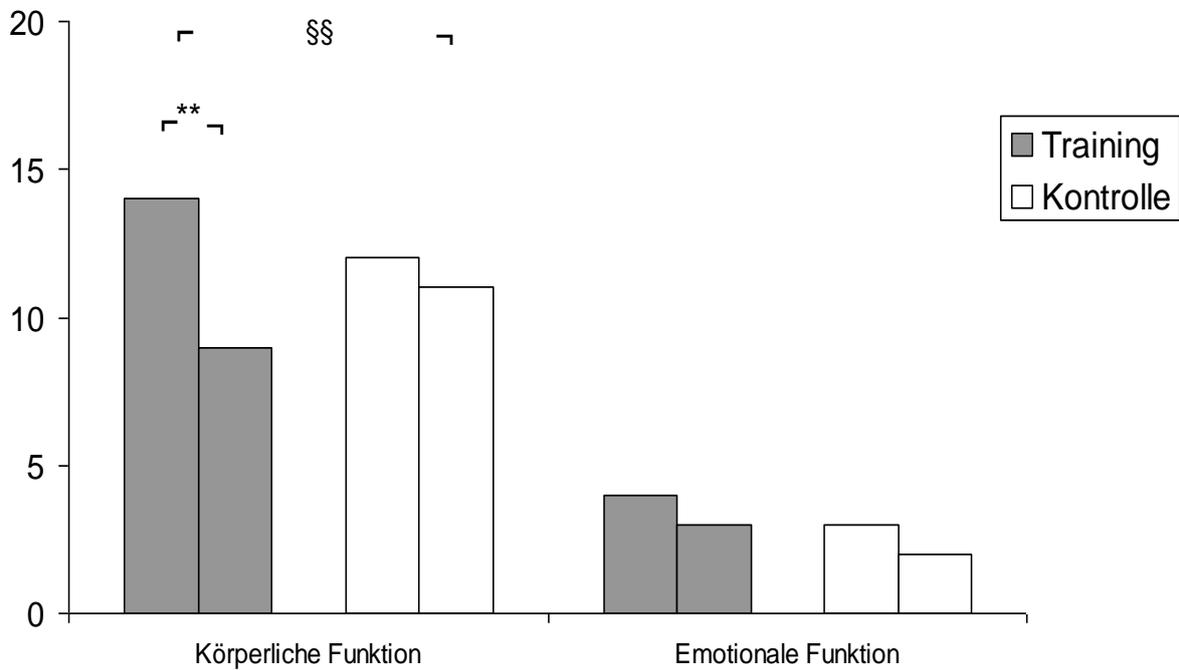


Diagramm 2

Das Diagramm 2 zeigt die Ergebnisse der Subskalen des MLWHFQ sowohl in der Trainings- als auch in der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen sind die Ergebnisse in der Baseline und im Follow up dargestellt.

Auf der X-Achse sind die Subskalen „Körperliche Funktion“ und „Emotionale Funktion“ des MLWHFQ aufgeführt. Die Y-Achse zeigt den Score von 0 bis 20 Punkten. Weiterhin ist im Diagramm die Signifikanzgrenze  $p < 0.01$  (\*\*) dargestellt. Falls es zwischen beiden Gruppen unterschiedliche Änderungen über den Zeitraum gab, so ist dies mit §§ markiert. Die grauen Balken zeigen die Ergebnisse der Trainingsgruppe in der Baseline und im Follow up, die weißen Balken zeigen dies für die Kontrollgruppe.

### Short Form Health Survey (SF36)

Der körperliche Summenscore des SF36 liegt zu Beginn der Untersuchung in der Trainingsgruppe im Schnitt bei  $43 \pm 9$ , im Follow up nach drei Monaten bei  $47 \pm 9$ . Die Differenz von 4 (2 - 7) ist signifikant ( $p < 0.001$ ). In der Kontrollgruppe liegt der Durchschnittsscore zum Zeitpunkt 0 bei  $44 \pm 10$ , im Follow up nach drei Monaten bei  $43 \pm 10$ . Die Differenz der beiden Scores beträgt  $-1$  ( $-3 - 0$ ) und ist mit  $p = 0.241$  nicht signifikant. Der Unterschied im Verlauf zwischen beiden Gruppen ist signifikant mit  $p = 0.001$  (6 (2 - 9)).

Der Psychische Summenscore des SF36 liegt zu Beginn der Untersuchung in der Trainingsgruppe im Schnitt bei  $48 \pm 11$ , im Follow up nach drei Monaten bei  $51 \pm 11$ . Die Differenz von 3 (0 - 5) ist signifikant ( $p = 0.030$ ). In der Kontrollgruppe liegt der durchschnittliche Score zu Beginn der Untersuchung bei  $53 \pm 8$ , im Follow up nach drei Monaten bei  $56 \pm 7$ . Die Differenz der beiden Scores beträgt 3 (0 - 5) und ist nicht signifikant ( $p = 0.23$ ). Der Unterschied im Verlauf zwischen beiden Gruppen ist mit  $p = 0.462$  ( $-1$  ( $-4 - 2$ )) ebenfalls nicht signifikant.

Der durchschnittliche Score der „Körperlichen Funktionsfähigkeit“ beträgt in der Trainingsgruppe zu Beginn der Untersuchungen  $65 \pm 22$  Punkte, im Follow up nach 3 Monaten  $79 \pm 19$  Punkte. Dies zeigt eine signifikante Veränderung von durchschnittlich 14 (8 - 19) Punkten ( $p < 0.001$ ). Nicht signifikant ist die Veränderung in der Kontrollgruppe ( $p = 0.30$ ). Hier liegt zu Beginn der Untersuchungen ein Durchschnittsscore von  $71 \pm 20$ , nach drei Monaten ein durchschnittlicher Score von  $67 \pm 24$  vor. Der Unterschied im Verlauf zwischen beiden Gruppen ist mit 15 (7 - 24) Punkten wiederum signifikant ( $p = 0.001$ ).

Bei der Subskala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ beträgt der durchschnittliche Score in der Trainingsgruppe zum Zeitpunkt 0  $57 \pm 18$ , im Follow up nach drei Monaten  $69 \pm 17$ . Die Differenz ist mit durchschnittlich 12 (8 - 17) Punkten signifikant ( $p < 0.001$ ). In der Kontrollgruppe liegt der Durchschnittsscore zu Beginn der Untersuchung bei  $60 \pm 18$ , im Follow up nach drei Monaten bei  $63 \pm 18$ . Die Differenz der beiden Scores liegt bei 3 (0 - 7) und ist nicht signifikant ( $p = 0.071$ ). Der Unterschied im Verlauf zwischen beiden Gruppen ist signifikant mit  $p = 0.016$  (8 (2 - 15)).

Alle weiteren Scores der Subskalen des SF36 sind in der Tabelle 11 aufgeführt.

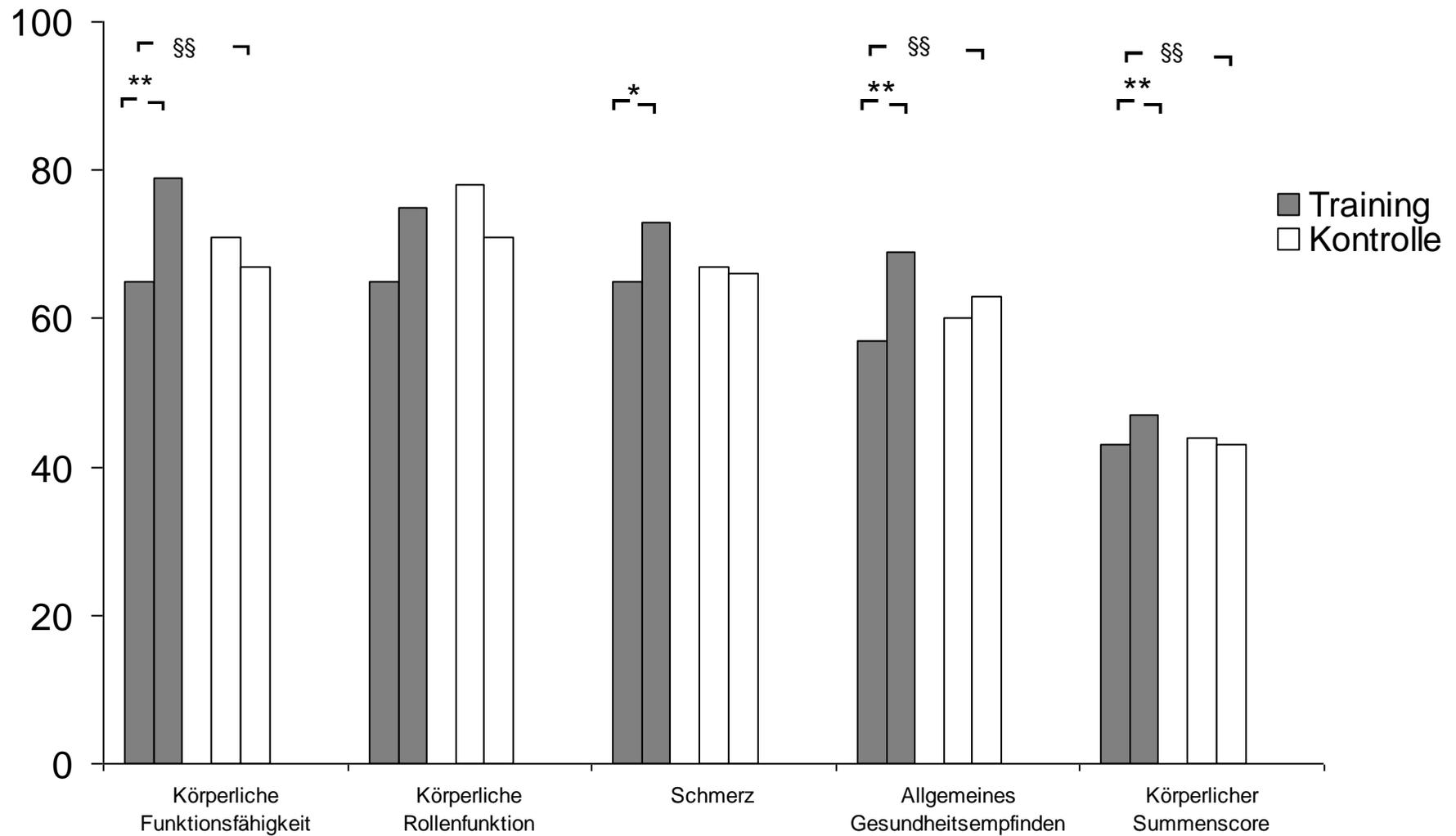


Diagramm 3

Im Diagramm 3 sind die Ergebnisse der körperlichen Subskalen des SF36 sowohl in der Trainings- als auch in der Kontrollgruppe dargestellt. Auf der X- Achse befinden sich die Subskalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Schmerz“, „Allgemeines Gesundheitsempfinden“ und „Körperlicher Summenscore“ des SF36. Die Y- Achse zeigt den Score des SF36 von 0 bis 100 Punkten. Weiterhin sind im Diagramm die Signifikanzgrenzen  $p < 0.01$  (\*\*) und  $p < 0.05$  (\*) dargestellt. Falls die Änderungen über den Zeitraum zwischen beiden Gruppen unterschiedlich ist, so wurde dies mit §§ markiert. Die grauen Balken zeigen die Ergebnisse der Trainingsgruppe in Baseline und Follow up, die weißen Balken zeigen dies für die Kontrollgruppe.

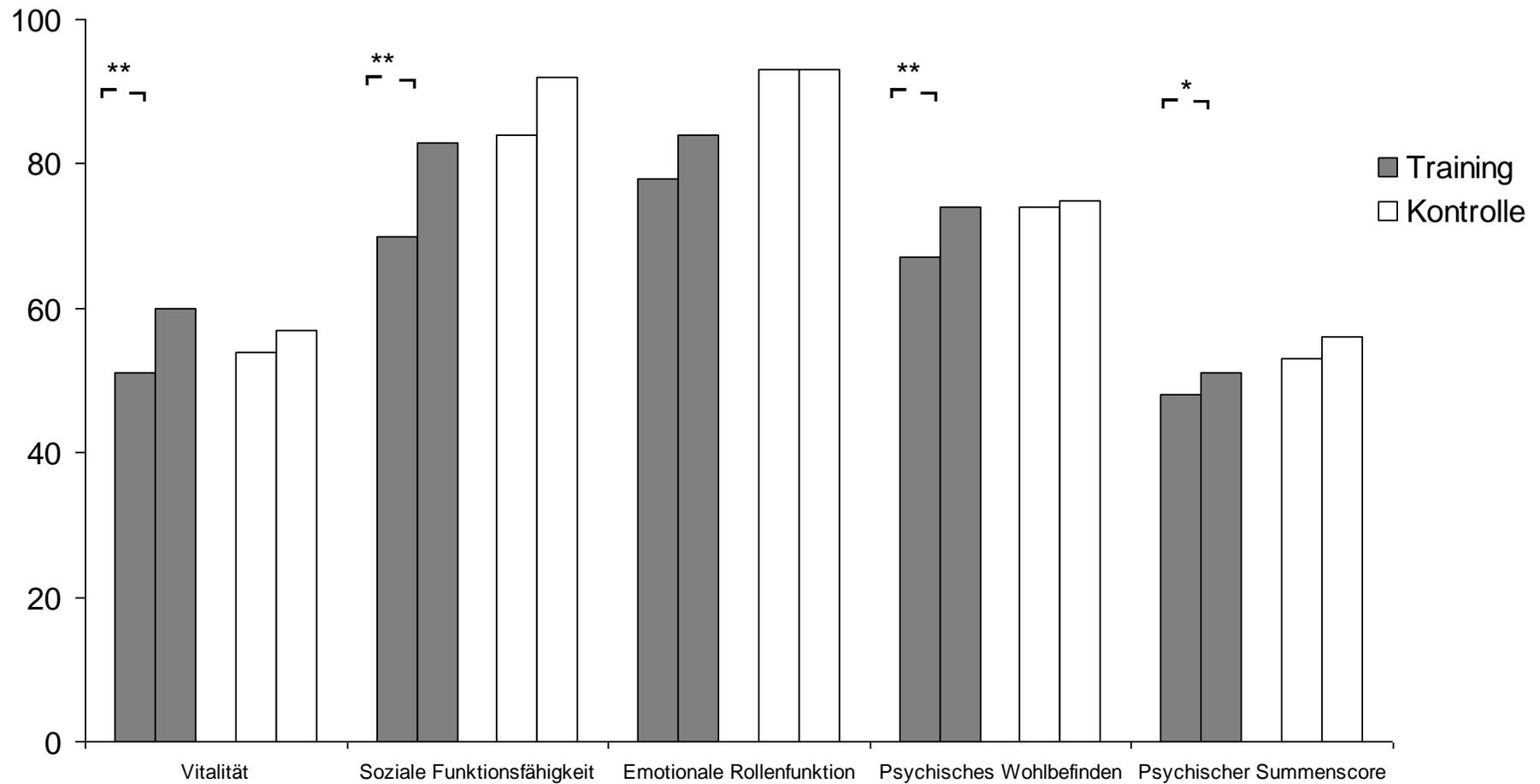


Diagramm 4

Das Diagramm 4 zeigt die Ergebnisse der psychischen Subskalen des SF36 sowohl in der Trainings- als auch in der Kontrollgruppe.

Auf der X- Achse befinden sich die Subskalen „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“, „Psychisches Wohlbefinden“ und der Psychische Summenscore des SF36. Die Y- Achse zeigt die Punktwerte von 0 bis 100 Punkten. Weiterhin sind im Diagramm die Signifikanzgrenzen  $p < 0.01$  (\*\*) und  $p < 0.05$  (\*) dargestellt. Die grauen Balken zeigen die Ergebnisse der Trainingsgruppe in der Baseline und dem Follow up, die weißen Balken zeigen dies für die Kontrollgruppe.

### Patient Health Questionnaire Depression

Der durchschnittliche Gesamtscore des PHQ- D liegt in der Trainingsgruppe zu Beginn der Untersuchung bei  $7 \pm 6$ , im Follow up nach drei Monaten bei  $5 \pm 5$ . Die Differenz von  $-2$  ( $-3 - 0$ ) ist signifikant ( $p=0.004$ ). In der Kontrollgruppe liegt der durchschnittliche Gesamtscore zu Beginn der Untersuchung bei  $5 \pm 5$ , im Follow up nach drei Monaten bei  $4 \pm 5$ . Die Differenz ist mit  $-1$  ( $-2 - 0$ ) nicht signifikant ( $p=0.170$ ). Der Unterschied im Verlauf der beiden Gruppen ist mit  $p=0.735$  ebenfalls nicht signifikant ( $0$  ( $-2 - 1$ )).

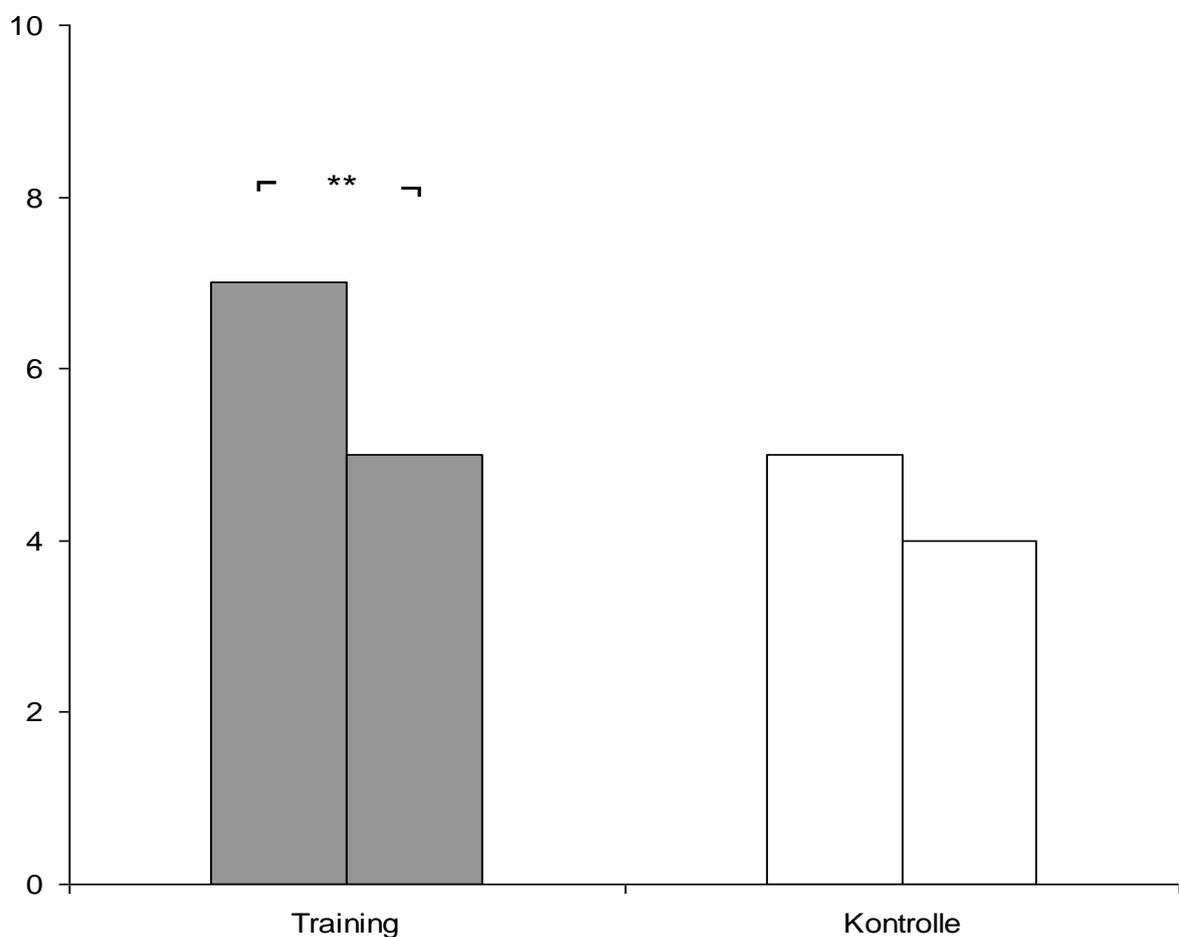


Diagramm 5

Das Diagramm 5 zeigt die Ergebnisse des PHQ- D in der Trainings- und in der Kontrollgruppe. Diese sind auf der X- Achse dargestellt. Die Y- Achse zeigt den Score des PHQ- D von 0 bis 10 Punkten. Weiterhin ist im Diagramm die Signifikanzgrenze  $p < 0.01$  (\*\*) dargestellt. Die grauen Balken zeigen die Ergebnisse der Trainingsgruppe sowohl in der Baseline als auch im Follow up. Die weißen Balken zeigen dies für die Kontrollgruppe.

	<b>Training</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Differenz</b>
<b>SF36</b>			
<b>Körperliche Funktionsfähigkeit</b>			
Teilnehmerzahl	40	20	
Baseline, MW±SD	65±22	71±20	
Follow up, MW±SD	79±19	67±24	
Differenz, MW (95% CI)	14 (8 to 19)	-4 (-11 to 4)	15 (7 to 24)
	p<0.001	p=0.30	p=0.001
<b>Körperliche Summenscore</b>			
Teilnehmerzahl	37	19	
Baseline, MW±SD	43±9	44±10	
Follow up, MW±SD	47±9	43±10	
Differenz, MW (95% CI)	4 (2 to 7)	-1 (-3 to 0)	6 (2 to 9)
	p<0.001	p=0.241	p=0.001
<b>Psychische Summenscore</b>			
Teilnehmerzahl	37	19	
Baseline, MW±SD	48±11	53±8	
Follow up, MW±SD	51±11	56±7	
Differenz, MW (95% CI)	3 (0 to 5)	3 (0 to 5)	-1 (-4 to 2)
	p=0.030	p= 0.23	p=0.462
<b>Körperliche Rollenfunktion</b>			
Teilnehmerzahl	38	19	
Baseline, MW±SD	65±40	78±38	
Follow up, MW±SD	75±39	71±41	
Differenz, MW (95% CI)	10 (-3 to 23)	-7 (-18 to 5)	11 (-7 to 30)
	p=0.142	p=0.235	p=0.219
<b>Schmerz</b>			
Teilnehmerzahl	41	20	
Baseline, MW±SD	65±28	67±27	
Follow up, MW±SD	73±29	66±29	
Differenz, MW (95% CI)	8 (0 to 16)	-1 (-7 to 7)	8 (-4 to 20)
	p=0.046	p= 0.942	p=0.178
<b>Allg. Gesundheitsempfinden</b>			
Teilnehmerzahl	40	20	
Baseline, MW±SD	57±18	60±18	
Follow up, MW±SD	69±17	63±18	
Differenz, MW (95% CI)	12 (8 to 17)	3 (0 to 7)	8 (2 to 15)
	p<0.001	p=0.071	p=0.016
<b>Vitalität</b>			
Teilnehmerzahl	40	20	
Baseline, MW±SD	51±22	54±17	
Follow up, MW±SD	60±21	57±21	
Differenz, MW (95% CI)	9 (3 to 15)	3 (-2 to 9)	5 (-3 to 13)
	p=0.003	p=0.213	p=0.242

Tab.8 Vergleich der Scores von SF36, MLWHFQ und PHQ- D zwischen den Gruppen sowie zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten

	<b>Training</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Differenz</b>
<b>Soziale Funktion</b>			
Teilnehmerzahl	41	20	
Baseline, MW±SD	70±30	84±28	
Follow up, MW±SD	83±25	92±21	
Differenz, MW (95% CI)	13 (6 to 19) p<0.001	8 (-4 to 19) p=0.186	1 (-11 to 9) p=0.852
<b>Emotionale Rollenfunktion</b>			
Teilnehmerzahl	38	19	
Baseline, MW±SD	78±35	93±24	
Follow up, MW±SD	84±32	93±24	
Differenz, MW (95% CI)	6 (-4 to 16) p=0.228	0 p=1	0 p=0.997
<b>Psychisches Wohlbefinden</b>			
Teilnehmerzahl	40	20	
Baseline, MW±SD	67±20	74±12	
Follow up, MW±SD	74±21	75±19	
Differenz, MW (95% CI)	7 (4 to 11) p=0.002	1(-5 to 7) p=0.616	5 (-3 to 12) p=0.203
<b>MLWHFQ</b>			
<b>Körperliche Funktion</b>			
Teilnehmerzahl	41	19	
Baseline, MW±SD	14±10	13±10	
Follow up, MW±SD	9±8	11±9	
Differenz, MW (95% CI)	-5 (-7 to -3) p<0.001	-2 (-4 to 0) p=0.08	-3 (-5 to 0) p=0.04
<b>Emotionale Funktion</b>			
Teilnehmerzahl	41	18	
Baseline, MW±SD	4±6	3±4	
Follow up, MW±SD	3±5	2±3	
Differenz, MW (95% CI)	-1 (-2 to 0) p=0.291	0 (-2 to 0) p=0.168	0 (-1 to 2) p=0.566
<b>Gesamtscore</b>			
Teilnehmerzahl	41	19	
Baseline, MW±SD	25±20	23±19	
Follow up, MW±SD	17±17	21±19	
Differenz, MW (95% CI)	-8 (-12 to 4) p<0.001	-2 (-6 to 1) p=0.19	-5 (-11 to 1) p=0.07
<b>PHQ-D</b>			
<b>Gesamtscore</b>			
Teilnehmerzahl	41	20	
Baseline, MW±SD	7±6	5±5	
Follow up, MW±SD	5±5	4±5	
Differenz, MW (95% CI)	-2(-3 to 0) p= 0.004	-1 (-2 to 0) p=0.170	0 (-2 to 1) p=0.735

Tab.8 Vergleich der Scores von SF36, MLWHFQ und PHQ- D zwischen den Gruppen sowie zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten

### 3.2.3 Zusammenhang zwischen der Veränderung der Psychosozialen

Daten und dem peak VO<sup>2</sup> sowie der E/e´ Ratio im Follow up

In der folgenden Tabelle 13 ist erkennbar, dass sich zum Zeitpunkt des Follow up die Korrelationen zwischen den Veränderungen der Lebensqualitätsdaten und der Änderung der E/e´ Ratio deutlich ausgeprägter darstellen als die Korrelationen zwischen den Veränderungen der Lebensqualitätsdaten und der Änderung des peak VO<sup>2</sup>. Eine signifikante negative Korrelation besteht zwischen den Subskalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (p=0.001), „Körperliche Rollenfunktion“ (p=0.045), „Vitalität“ (p=0.031) und „Psychisches Wohlbefinden“ (p=0.027) des SF36 und der Änderung der E/e´ Ratio. Der Gesamtscore (p=0.008) und die Subskala „Körperliche Funktion“ (p=0.008) des MLWHFQ zeigen eine signifikante positive Korrelation mit der Änderung der E/e´ Ratio. Die Subskala „Allgemeines Gesundheitsempfinden“ des SF36 korreliert signifikant mit der Änderung des peak VO<sup>2</sup>.

Änderung LQ	Änderung peak VO <sup>2</sup>	Änderung E/e´
<b>SF36</b>		
Körperliche Funktionsfähigkeit		
Korrelation r (p=)	0.197 (0.131)	-0.455 (0.001)
Körperliche Rollenfunktion		
Korrelation r (p=)	-0.094 (0.487)	-0.267 (0.045)
Schmerz		
Korrelation r (p=)	-0.026 (0.845)	-0.056 (0.667)
Allg. Gesundheitsempfinden		
Korrelation r (p=)	0.296 (0.022)	-0.167 (0.201)
Vitalität		
Korrelation r (p=)	-0.020 (0.878)	-0.279 (0.031)
Soziale Funktion		
Korrelation r (p=)	-0.134 (0.303)	-0.051 (0.695)
Emotionale Rollenfunktion		
Korrelation r (p=)	-0.170 (0.207)	-0.071 (0.598)
Psychisches Wohlbefinden		
Korrelation r (p=)	0.131 (0.318)	-0.285 (0.027)
<b>MLWHFQ</b>		
Körperliche Funktion		
Korrelation r (p=)	-0.176 (0.178)	0.289 (0.025)
Emotionale Funktion		
Korrelation r (p=)	0.180 (0.172)	0.172 (0.193)
Gesamtscore		
Korrelation r (p=)	-0.123 (0.354)	0.342 (0.008)
<b>PHQ- D</b>		
Gesamtscore		
Korrelation r (p=)	0.233 (0.071)	0.062 (0.634)

Tab.9 Korrelation der Veränderung Lebensqualität mit peak VO<sup>2</sup> und E/e´ im Follow up

## **4. Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Methodik**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der zentralen Fragestellung, inwieweit die Lebensqualität von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz durch körperliches Training beeinflusst wird. Sie wurde im Rahmen der Studie „Exercise Training in Diastolic Heart Failure- A prospective, randomised, controlled study to determine the effects of physical training on exercise capacity and quality of life“ erstellt, die die Abteilung Kardiologie und Pneumologie der Universität Göttingen in Kooperation mit den Universitäten Berlin, München und Leipzig durchgeführt hat (s. S. 15, Kap. 2.1). Die Studie ermöglicht sowohl die Erhebung klinischer Befunde als auch psychosozialer Daten einer vergleichsweise großen Anzahl von Patienten, was sich in Bezug auf die Aussagekraft positiv auf die Ergebnisse auswirkt.

Zur Erhebung der Lebensqualität wurden drei Selbstbeurteilungsfragebögen ausgewählt, die einen guten Überblick über die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität geben.

Der 36-Item-Short-Form Health Survey (SF36) von Monika Bullinger (Bullinger 1995) ist ein weit verbreiteter Fragebogen, dem eine über zwanzigjährige Entwicklungszeit zugrunde liegt. Er hat sich in der letzten Zeit immer mehr als Standardinstrument zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten etabliert und wurde in 13 Länder übersetzt, psychometrisch getestet und normiert. Aufgrund der großen Verbreitung ist neben deutschsprachigen Studien und auch ein internationaler Vergleich mit anderen Studien an herzinsuffizienten Patienten möglich. Da der SF36 aus einer Reihe von Subskalen besteht, die sowohl körperliche als auch psychische Aspekte der Lebensqualität darstellen, können verschiedene Dimensionen der Lebensqualität anhand des Fragebogens gut beurteilt werden.

Als krankheitsübergreifendes Instrument ermöglicht der SF36 den Vergleich der Lebensqualität zwischen gesunden und kranken Personen sowie zwischen Personen mit unterschiedlichen Erkrankungen. Dieser Vergleich ist zur Beantwortung der Frage relevant, ob die Lebensqualität bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz eingeschränkter ist als in einem gesunden Vergleichskollektiv bzw. eingeschränkter als bei Patienten mit anderen Erkrankungen.

Da in dieser Studie kein gesundes Vergleichskollektiv untersucht wurde, müssen vergleichbare Daten der Literatur entnommen werden. Von Nachteil, im Vergleich zu krankheitsspezifischen Instrumenten, ist die möglicherweise ungenügende Erfassung von eventuell, speziell bei Herzinsuffizienz, auftretenden Problemen.

Um möglichst alle Aspekte der Lebensqualität unserer Patienten erfassen zu können, entschieden wir uns zusätzlich ein krankheitsspezifisches Instrument einzusetzen, den Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ). Der MLWHFQ wurde von Rector et al. speziell für Patienten mit Herzinsuffizienz entwickelt und kann so die spezifischen Probleme und Einschränkungen herzinsuffizienter Patienten eventuell besser erfassen als ein krankheitsübergreifendes Instrument. Zudem wird angenommen, dass der Fragebogen sensitiver für Veränderungen der Lebensqualität ist (Berry und McMurray 1999). Ein Nachteil des krankheitsspezifischen Fragebogens ist die fehlende Vergleichsmöglichkeit zu Patienten mit anderen Erkrankungen oder Gesunden (Guyatt 1993).

Der MLWHFQ ist ein valides und reliables Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei herzinsuffizienten Patienten, das bereits seit einigen Jahren in Studien in der ganzen Welt benutzt wird. Zudem ist er im Vergleich zum SF36 wesentlich kürzer und damit einfacher und schneller zu bearbeiten.

Die von uns eingesetzte Kombination aus einem krankheitsübergreifenden und einem krankheitsspezifischen Instrument wird von mehreren Autoren empfohlen (Guyatt 1993; Berry und McMurray 1999).

Um neben der allgemeinen Lebensqualität auch einen wichtigen Co-Morbiditätsfaktor der Herzinsuffizienz zu erfassen, wählten wir als dritten Selbstbeurteilungsfragebogen die Kurzform des PHQ- D zur Erfassung von depressiven Störungen sowie zur Beurteilung des Schweregrades dieser aus.

Obwohl der PHQ-D erst 1999 entwickelt wurde ist er ein objektives, valides und viel genutztes Instrument, welches sowohl zur einmaligen Statusbestimmung als auch zur Verlaufskontrolle, z.B. während einer Therapie, eingesetzt werden kann (Spitzer et al. 1999). Durch seine geringe Anzahl an Items (9) und seine verständliche Formulierung kann der PHQ- D in kurzer Zeit vom Patienten ausgefüllt werden und stößt auf eine gute Akzeptanz. Trotzdem der PHQ- D für Patienten entwickelt wurde, bezieht er sich nicht speziell auf die Erfassung krankheitsbedingter Panik und Depression. Somit besteht die Möglichkeit, dass neben krankheitsbedingter Panik

und Depression auch Panik oder Depressivität als Persönlichkeitsmerkmale gemessen werden. Dies kann das gewünschte Ergebnis nachteilig beeinflussen.

Durch die Kombination der drei oben genannten, validen Fragebögen kann ein guter Überblick über verschiedene Aspekte der Lebensqualität gewonnen werden. Zudem ermöglicht die weite Verbreitung und Übersetzung der Fragebögen Vergleiche zu anderen, ähnlich aufgebauten Studien. Dies ist besonders im Bereich der Baseline sinnvoll.

#### **4.2 Diskussion des Patientenkollektivs**

Wir untersuchten über sechs Monate die Lebensqualität von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz und mindestens einem Risikofaktor, die an einem dreimonatigen körperlichen Training teilnahmen.

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 67 Patienten randomisiert und in die Studie eingeschlossen. Von den 67 Patienten lehnten 3 Patienten die Teilnahme ab bzw. zogen ihre Zustimmung zurück oder erwiesen sich in den klinischen Tests als nicht geeignet, so dass das untersuchte Patientenkollektiv 64 Patienten umfasst. Dies entspricht einer Dropout- Rate von 4,5 %. Andere, ähnlich aufgebaute Studien wie die von Smart et al. (2007) oder Gary et al. (2004) zeigen eine wesentlich höhere Dropout- Rate (31 % bzw. 15 %). Eine mögliche Erklärung für unsere vergleichsweise niedrige Dropout- Rate könnten die sehr umfangreichen Ausschlusskriterien sein, die bereits im Vorfeld der Studie alle Patienten ausschlossen, die den körperlichen und zeitlichen Belastungen eines mindestens dreimonatigen körperlichen Trainings (3x Training/Woche) nicht gewachsen wären. Weiterhin war während der Trainingsphase die Entwicklung eines „Gruppengefühls“ zu beobachten, welches ebenfalls zu der geringen Dropout- Rate beigetragen haben könnte.

Bei Betrachtung unseres Patientenkollektivs stellt sich die Frage, ob es sich um ein repräsentatives Kollektiv handelt. Ein Vorteil der vorliegenden Studie ist, dass im Vergleich zu anderen Studien (Smart et al. 2007; Gary et al. 2004) eine größere Anzahl von Patienten eingeschlossen wurde.

Auffällig bei dem vorliegenden Patientenkollektiv ist die leichte Überlegenheit der Frauen (56,2 %) im Vergleich zu den Männern (43,8 %).

Diese Geschlechtsverteilung entspricht tendenziell in etwa der Verteilung in der deutschen Bevölkerung (vgl. Statistisches Bundesamt Deutschland). Zudem weist die diastolische Herzinsuffizienz eine deutliche geschlechtsspezifische Prävalenz auf (Frauen sind häufiger betroffen als Männer), so dass das Patientenkollektiv in Bezug auf die Geschlechtsverteilung als repräsentativ zu bewerten ist (McMurray und Pfeffer 2005). Smart et al. geben in ihrer Studie aus dem Jahr 2007 eine ähnliche Geschlechtsverteilung für ihr Patientenkollektiv an (50 % Männer, 50 % Frauen). Im Gegensatz dazu besteht das Patientenkollektiv von Gary et al. (2004) ausschließlich aus Frauen, sodass sowohl die geschlechtsspezifische Prävalenz als auch die aktuelle Geschlechtsverteilung in Deutschland unberücksichtigt bleiben.

Der Altersdurchschnitt des vorliegenden Patientenkollektives ( $65\pm 7$ ) entspricht in etwa dem Altersdurchschnitt ähnlicher Studien (Smart et al. 2007; Gary et al. 2004). Die Ursache hierfür ist in der starken Altersabhängigkeit der diastolischen Herzinsuffizienz zu suchen (McMurray und Pfeffer 2005). So steigt die relative Prävalenz der isolierten diastolischen Herzinsuffizienz unter allen Patienten mit Herzinsuffizienz von ca. 15 % bei unter 50-Jährigen auf über 50 % bei über 70-Jährigen (Cleland et al. 2006). Zusätzlich wurde bereits in den Einschlusskriterien festgelegt, dass die teilnehmenden Patienten älter als 45 Jahre sein müssen.

Ebenfalls in den Einschlusskriterien festgelegt ist die Tatsache, dass die Patienten zusätzlich zur diastolischen Funktionsstörung mindestens einen Risikofaktor aufweisen müssen, um an der Studie teilnehmen zu können. In unserem Patientenkollektiv litten 85,9 % der Patienten zusätzlich zur diastolischen Funktionsstörung an einer Hypertonie, 14 % wiesen zusätzlich einen Diabetes mellitus auf. Die hohe Prozentzahl der Patienten mit einer Hypertonie ist nicht weiter verwunderlich, da die Hypertonie die häufigste systemische Ursache für das Auftreten einer diastolischen Herzinsuffizienz ist (Angeja und Grossman 2003), und somit als Risikofaktor Nummer eins genannt werden muss. So findet sich beim Vorliegen einer diastolischen Funktionsstörung in über 80 % der Fälle eine Hypertonie alleine oder in Kombination mit anderen Erkrankungen, wie dem Diabetes mellitus (Wachter et al. 2007).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das von uns untersuchte Patientenkollektiv, aufgrund der oben genannten Aspekte, in hohem Maße als repräsentativ zu bewerten ist.

Die vergleichsweise hohe Patientenzahl, die niedrige Dropout- Rate und die Tatsache, dass unsere Studie die erste randomisierte Studie dieser Art ist, sprechen zudem für eine hohe Ergebnisqualität.

### **4.3 Einteilung der Fragebögen**

In unserer Studie wurden die 8 Subskalen und 2 Summencores des SF36, der Gesamtscore des MLWHFQ, die Emotionale und des MLWHFQ und der PHQ- D sowohl in der Trainings- als auch in der Kontrollgruppe untersucht. Diese werden im Folgenden in vier Gruppen eingeteilt, wodurch eine bessere Auswertung der Ergebnisse ermöglicht wird. Die erste Gruppe besteht aus dem Gesamtscore des MLWHFQ. In der zweiten Gruppe befinden sich alle Subskalen, die sich auf die Wahrnehmungen der körperlichen Einschränkungen, bedingt durch die diastolische Herzinsuffizienz, beziehen. Dazu gehören die Subskalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperlicher Summencore“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Schmerz“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF36 sowie der Item „Körperliche Funktion“ des MLWHFQ. Die dritte Gruppe umfasst allen Skalen, die sich auf die Psychische Gesundheit beziehen (Maurischat et al. 2005). Hierzu gehören die Subskalen „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ des SF36 und der Item „Emotionale Funktion“ des MLWHFQ. Der PHQ- D bildet als einziges die Depression messendes Instrument die vierte Gruppe.

Da die Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden und die Auswertung der Fragebögen doppel- blind erfolgte, sind die Unterschiede zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe in der Baseline zufälliger Natur und lassen nur bedingt Rückschlüsse zu.

In unserer Studie wurden kein gesundes Vergleichskollektiv bzw. keine Patienten mit anderen Erkrankungen untersucht. Um unsere Baselineergebnisse in eine Beziehung zu anderen Patientengruppen zu setzen, wurden die unten angegebenen Vergleichswerte der Literatur entnommen.

## **4.4 Diskussion der Ergebnisse des Gesamtscores des MLWHFQ**

### **4.4.1 In der Baseline**

Der Gesamtscore des MLWHFQ ist bei unserem Patientenkollektiv mit anderen Studien vergleichbar, in denen ebenfalls Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz untersucht wurden (Smart et al. 2007).

Im Vergleich zu Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz fällt auf, dass der Gesamtscore unseres Patientenkollektives etwas niedriger liegt und damit auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hinweist. In beiden Fällen liegt der durchschnittliche Gesamtscore allerdings deutlich über dem eines vergleichbaren gesunden Patientenkollektives (Rector et al. 1993), was bedeutet, dass Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu gesunden Patienten eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweisen. Diese Ergebnisse sind nicht neu, denn bereits 2007 trafen sowohl Smart et al. als auch Lewis et al. in ihren Studien ähnliche Aussagen (Smart et al. 2007; Lewis et al. 2007).

### **4.4.2 In der Trainingsgruppe im Vergleich Baseline- Follow up**

Die Abnahme des Gesamtscores des MLWHFQ in der Trainingsgruppe um 8 Punkte von der Baseline zum Follow up nach drei Monaten stellt eine statistisch signifikante Veränderung des Scores da ( $p < 0.001$ ). Da bereits eine Abnahme von fünf Punkten oder mehr eine Verbesserung der Lebensqualität bedeutet (Rector et al. 1987), weist die oben genannte Veränderung von 8 Punkten auf eine deutliche Verbesserung der Wahrnehmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten nach einem dreimonatigen Training hin.

Die Ursache für die Verbesserung der Lebensqualität gemessen mit dem MLWHFQ, bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz durch ein Trainingsprogramm, ist bereits in einigen Studien untersucht worden. Es wurden u.a. Korrelationen mit der Veränderungen der maximalen Sauerstoffaufnahme (Belardinelli et al. 1999) oder der Trainingskapazität (Gottlieb et al. 1999) als Ursache festgestellt. Giannuzzi et al. haben in ihrer Studie aus dem Jahr 2003 dagegen beobachtet, dass die Lebensqualität von Patienten mit systolischer bzw. chronischer Herzinsuffizienz durch ein körperliches Training innerhalb von sechs Monaten durch einen Antiremodelling- Effekt signifikant verbessert werden kann (Giannuzzi et al. 2003).

Dieser Antiremodelling- Effekt wird anhand einer signifikanten Reduktion des LV-Volumens sowie einer Verbesserung der Ejektionsfraktion festgestellt. Die Lebensqualität wurde hier allerdings mit dem Lickert- Fragebogen ermittelt, so dass ein direkter Vergleich nur eingeschränkt möglich ist.

Für Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz hingegen gibt es nur wenige Studien, die mögliche bzw. unmögliche Ursachen für die Verbesserung der Lebensqualität, gemessen mit dem MLWHFQ, durch ein spezielles Sportprogramm aufzeigen. Beispielsweise zeigen Smart et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2007, dass die Verbesserung der Lebensqualität durch Training in keinem Zusammenhang mit Änderungen in der diastolischen Funktion oder der maximalen Sauerstoffaufnahme steht. Allerdings ist diese Studie durch die fehlende Randomisierung des Patientenkollektives und die hohe Dropout- Rate nur bedingt aussagekräftig. Gary et al. hingegen kommen in ihrer Studie zu einem völlig anderen Ergebnis. Sie können zeigen, dass eine Verbesserung der Lebensqualität durch ein spezielles Training direkt mit einer Verringerung der körperlichen Symptome korreliert. Da in dieser Studie aber keine direkte Messung der diastolischen Herzinsuffizienz erfolgt und das Patientenkollektiv ausschließlich aus Frauen besteht, ist auch hier ein direkter Vergleich nur bedingt möglich.

Die genauen Ursachen für die Verbesserung der Lebensqualität, gemessen mit dem MLWHFQ, durch Training bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz werden auch in unserer Studie nicht erforscht. Durch die hohe Ergebnisqualität unserer Arbeit, bedingt durch das repräsentative Patientenkollektiv und die Randomisierung, kann aber eindeutig festgestellt werden, dass ein spezielles körperliches Training zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz führt.

#### 4.4.3 In der Kontrollgruppe im Vergleich Baseline- Follow up

In der Kontrollgruppe erfolgte nach einer dreimonatigen Kontrollphase eine Abnahme des Gesamtscores um -2 Punkte (-6 – 1) was einer statistisch nicht signifikanten Verbesserung ( $p=0.19$ ) des Scores entspricht. Dies zeigt deutlich, dass in der Kontrollgruppe keine aussagekräftige Verbesserung der Lebensqualität stattgefunden hat. Dieses Ergebnis entspricht unseren Erwartungen, da die Studie in den ersten drei Monaten nach der Eingangsuntersuchung keinen aktiven Einfluss auf die Patienten nimmt und sie ihre alten Lebensgewohnheiten beibehalten können.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Belardinelli et al. in ihrer Trainingsstudie aus dem Jahr 1999. Auch bei ihnen war der Score des MLWHFQ in der Kontrollgruppe leichten Schwankungen unterworfen, zeigte aber keine signifikante Veränderung (Belardinelli et al. 1999).

Die Tendenz zur Reduktion des absoluten Gesamtscores in der Kontrollgruppe ist allerdings verwunderlich und nicht eindeutig erklärbar. Es ist möglich, dass unsere Studie indirekt und ungewollt für die Verbesserung verantwortlich ist, da die Patienten sich durch uns verstärkt mit ihrer Erkrankung und deren Therapiemöglichkeiten beschäftigen, auch wenn sie zu dem Zeitpunkt noch nicht am Trainingsprogramm teilgenommen haben. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass die geringe Abnahme des Gesamtscores auf die tagesformabhängige Gemütslage der Patienten zurückzuführen ist oder es sind lediglich zufällige Abweichungen, die keinerlei Rückschlüsse auf Veränderungen der Lebensqualität zulassen.

#### 4.4.4 Im Vergleich zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe

Beim Vergleich der Verlaufsergebnisse (Baseline- Follow up) zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe fällt auf, dass isoliert in beiden Gruppen eine Verbesserung des absoluten Scores stattgefunden hat, die allerdings unterschiedlich stark ausgeprägt ist. In der Trainingsgruppe ist, im Vergleich zur Kontrollgruppe, die Verbesserung des Scores von Baseline zu Follow up wesentlich ausgeprägter und statistisch signifikant. Der Unterschied beim direkten Vergleich zwischen beiden Gruppen dagegen beträgt nur -5 Punkte (-11 – 2) und ist statistisch nicht signifikant ( $p=0.07$ ). Das bedeutet, dass die zunächst eindeutig erscheinende Verbesserung der Lebensqualität, gemessen mit dem MLWHFQ, innerhalb der Trainingsgruppe beim Vergleich mit den Veränderungen innerhalb der Kontrollgruppe an statistischer Aussagekraft verliert. Die Ursache für die fehlende deutliche Verbesserung der Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ist höchstwahrscheinlich darin begründet, dass auch die Kontrollgruppe eine unerwartet leichte Tendenz hin zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt, sodass der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht besonders groß ist. Weiterhin ist es aufgrund der großen Varianz innerhalb der Gruppen und des, absolut gesehen, relativ kleinen Patientenkollektives schwierig, deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen heraus zu arbeiten.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass sich mit einem größeren Patientenkollektiv die hier vorhandenen Tendenzen im Vergleich zwischen beiden Gruppen deutlich ausgeprägter darstellen würden. Der MLWHFQ wurde bereits in anderen Trainingsstudien sowie in Studien mit diastolischer Herzinsuffizienz erfolgreich angewandt (Gary et al. 2004; Belardinelli et al. 1999; Smart et al. 2007), so dass eine fehlende Sensitivität seitens des Fragebogens als Ursache für die fehlende Signifikanz beim Vergleich zwischen beiden Gruppen ausgeschlossen werden kann. Diese genannten Studien unterscheiden sich allerdings hinsichtlich einiger wesentlicher Punkte von unseren Untersuchungen, sodass deren Ergebnisse nur bedingt mit unseren vergleichbar sind. Zu nennen sind hier, im Vergleich zu Gary et al., die unterschiedlichen Patientenkollektive, die unterschiedlichen Gruppengrößen und die unterschiedlichen Interventionen. Im Vergleich zu Smart et al. fallen die unterschiedlichen Gruppengrößen, die unterschiedliche Dauer und die fehlende Kontrollgruppe auf.

Festzuhalten bleibt, dass in unserer Studie anhand des MLWHFQ eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität innerhalb der Trainingsgruppe ermittelt werden kann. Diese Verbesserung ist zurückzuführen auf ein spezielles, dreimonatiges körperliches Training, welches die Trainingsgruppe absolviert hat. Es sind allerdings weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv notwendig, um sicher zu stellen, dass auch beim Vergleich zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe statistisch signifikante Unterschiede ermittelt werden können.

#### **4.5 Diskussion der Ergebnisse der Subskalen, die sich mit den physischen Auswirkungen befassen**

##### **4.5.1 In der Baseline**

Bei den Subskalen des SF36, die sich auf die körperlichen Einschränkungen, ausgelöst durch die diastolische Herzinsuffizienz, beziehen, findet man große Unterschiede im Vergleich zu einem gesunden Patientenkollektiv. Hier liegen die Scores um bis zu 20 Punkte unter den Scores des Vergleichskollektives (vgl. 3.1.3 mit Juenger et al. 2002) und zeigen somit eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität. Dieses Ergebnis ist nicht verwunderlich, da die diastolische Herzinsuffizienz mit einer Einschränkung der körperlichen Belastung einher geht und die damit verbundenen Symptome bzw. Auswirkungen auf den Alltag in den

Subskalen der Gruppe 2 erfasst werden. Die größte Differenz findet man in den Bereichen „Körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Allgemeines Gesundheitsempfinden“.

Im Vergleich zu Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Smart et al. 2007; Ohno et al. 2008) fällt auf, dass unser Patientenkollektiv in fast allen Bereichen einen besseren Score aufweist als das der Literatur entnommene Vergleichskollektiv. Dies bedeutet, dass die gefühlten körperlichen Einschränkungen, ausgelöst durch die Erkrankung, bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz weniger ausgeprägt sind, als bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz. Vergleichbare Ergebnisse liefern auch Smart et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2007. Auch sie können zeigen, dass in der Baseline die Lebensqualität von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz geringfügig besser ausfällt als die Lebensqualität von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz.

Der Score der Subskala „Körperliche Funktion“ des MLWHFQ zeigt im Vergleich zu dem Score eines gesunden Vergleichskollektives einen deutlich erhöhten Punktwert (Rector et al. 1993). Im Vergleich zu Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz ist kein großer Unterschied in den Scores und damit in der Lebensqualität zwischen beiden Gruppen erkennbar (vgl. Smart et al. 2007).

Bezogen auf die unterschiedlichen Fragebögen bedeutet dies, dass sowohl anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens (MLWHFQ) als auch anhand des krankheitsübergreifenden Fragebogens (SF36) Unterschiede zwischen einem gesunden Patientenkollektiv und einem Patientenkollektiv mit diastolischer Herzinsuffizienz ermittelt werden können. Beim Vergleich zweier Patientenkollektive mit unterschiedlichen Erkrankungen (diastolische Herzinsuffizienz – systolische Herzinsuffizienz) dagegen kann der krankheitsspezifische Fragebogen (MLWHFQ) in unserer Studie keine Unterschiede herausarbeiten, wohingegen der krankheitsübergreifende Fragebogen (SF36) in fast allen Bereichen Unterschiede aufzeigen kann.

#### 4.5.2 In der Trainingsgruppe im Vergleich Baseline- Follow up

In allen in Gruppe 2 zusammengefassten Subskalen ist nach einem dreimonatigen, körperlichen Training eine Verbesserung der subjektiven Gesundheit erkennbar. Im Bereich des SF36 sind es die Subskalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Allgemeines Gesundheitsempfinden“, die sich durch eine signifikante Verbesserung

von 14 bzw. 10 Punkten ( $p < 0.001$ ) besonders hervorheben. Die Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ misst das Ausmaß, in dem der aktuelle Gesundheitszustand die allgemeinen körperlichen Aktivitäten beeinträchtigt.

Es scheint so, dass durch ein spezielles körperliches Training die Patienten im Alltag subjektiv besser in der Lage wären, die täglichen körperlichen Aktivitäten, wie z.B. Treppensteigen oder Einkäufe tragen, durchzuführen.

Die Veränderungen in der Subskala „Körperliche Rollenfunktion“ sind im Vergleich zur Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ weniger ausgeprägt (10 Punkte,  $p = 0.142$ ). Der Unterschied liegt wahrscheinlich darin begründet, dass die Subskala „Körperliche Rollenfunktion“ nicht die Auswirkungen des Trainings auf vergleichsweise objektive Parameter, wie z.B. Treppen steigen oder Gehen misst, sondern sich auf das Ausmaß bezieht, in dem der Gesundheitszustand subjektive Parameter, wie z.B. weniger schaffen als gewöhnlich, beeinträchtigt (Bullinger 1995). Da die diastolische Herzinsuffizienz eine Erkrankung ist, die sich mit zunehmendem Alter häufig schleichend entwickelt, kann bei vielen Patienten eine schrittweise Adaptation ihrer täglichen Gewohnheiten an den aktuellen Gesundheitszustand stattfinden. Somit empfinden die Patienten das Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigung durch ihre Erkrankung als nicht so gravierend und nehmen folglich Veränderungen weniger deutlich wahr.

Die signifikante Verbesserung des Scores „Allgemeines Gesundheitsempfinden“ ( $p < 0.001$ ) zeigt, dass die Patienten durch das Training ihren aktuellen Gesundheitszustand besser bewerten als zuvor und positiver in die Zukunft blicken (Bullinger 1995).

Die drei oben genannten Subskalen und die Subskala „Schmerz“ werden im Körperlichen Summenscore zusammengefasst. Da es in allen Subskalen zu einer deutlichen Verbesserung der Scores gekommen ist, stellt die signifikante Verbesserung des Körperlichen Summenscores ( $p < 0.001$ ) die logische Konsequenz und ein weiteres Anzeichen dafür dar, dass Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz nach einem speziellen, dreimonatigen, körperlichen Training die Auswirkungen der Erkrankung auf ihren Körper als weniger gravierend einordnen als vor dem Training. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (entnommen aus Juenger et al. 2002) liegen die Scores allerdings immer noch niedriger, was nach einer relativ kurzen Trainingsphase (3 Monate) auch nicht anders zu erwarten war.

Dies bedeutet, dass durch körperliches Training die Lebensqualität von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz verbessert werden kann. Um festzustellen ob die Lebensqualität das Niveau eines gesunden Vergleichskollektives erreichen kann, sind weitere Studien mit einer längeren Laufzeit notwendig.

Unklar sind zu diesem Zeitpunkt weiterhin die Mechanismen über die das Training zu einer Verbesserung der Lebensqualität, gemessen mit dem SF36, führt. Neben den bereits oben erwähnten möglichen Ursachen fanden Juenger et al. 2002 für Patienten mit Herzinsuffizienz heraus, dass eine Korrelation von funktioneller Kapazität, maximaler Sauerstoffaufnahme und Lebensqualität besteht. Allerdings beziehen sich diese genannten Korrelationen auf Baselineergebnisse, d.h. sie wurden nicht im Verlauf einer Trainingsstudie ermittelt. Aus diesem Grund sind sie nur bedingt als Vergleich zu unserer Studie geeignet

Für Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz hingegen gibt es nur wenige kleine Studien, die untersuchen über welche Mechanismen Training Einfluss auf die mit dem SF36 gemessene Lebensqualität der Patienten nimmt. Als größte und aktuellste Studie ist wiederum die Studie von Smart et al. anzuführen, die, wie oben schon erwähnt, zu dem Schluss kommt, dass eine mit dem SF36 gemessene Veränderung der Lebensqualität durch Training in keinem Zusammenhang zu Veränderungen in der diastolischen Funktion steht. Aufgrund der in den Abschnitten 4.4.2 (s. S. 49) und 4.4.4 (s. S. 51) erwähnten Einschränkungen der Studie ist dieses Ergebnis allerdings nur bedingt aussagekräftig.

Durch das dreimonatige Training erfolgte ebenfalls eine signifikante Verbesserung ( $p < 0.001$ ) des Scores der Subskala „Körperliche Funktion“ des MLWHFQ. Die Abnahme des Scores um 5 Punkte (-7 - -3) zeigt, wie auch die Subskalen des SF36, dass die Patienten nach dem Training die körperlichen Auswirkungen der diastolischen Herzinsuffizienz auf ihren Körper weniger schlimm einschätzen als zuvor.

Da sowohl die physischen Subskalen des SF36 als auch der physische Subskalen des MLWHFQ eine signifikante Verbesserung der Scores zeigen, ist es sehr wahrscheinlich, dass tatsächlich eine Veränderung der Lebensqualität stattgefunden hat, die unabhängig von der Art des Fragebogens ermittelt werden konnte. Dies bedeutet, dass sowohl der krankheitsspezifische Fragebogen als auch der krankheitsübergreifende Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität eingesetzt werden kann.

#### 4.5.3 In der Kontrollgruppe im Vergleich Baseline- Follow up

In der Kontrollgruppe erfolgt während der Kontrollphasen in den Subskalen des SF36, die sich mit den physischen Auswirkungen befassen, keine aussagekräftige Veränderung der Scores. Allenfalls in den Bereichen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“ und „Schmerz“ ist eine Verringerung der absoluten Scores erkennbar. Diese sind allerdings statistisch nicht signifikant, sodass nicht von einer Verschlechterung der tatsächlichen Lebensqualität ausgegangen werden kann. Trotzdem deutet die Reduzierung des absoluten Scores auf eine leichte negative Tendenz hin, deren Ursache nicht eindeutig erklärbar ist. Zunächst einmal kann es natürlich innerhalb der drei Monate zu einer Verschlechterung der Erkrankung gekommen sein. Weiterhin ist es möglich, dass unsere Studie indirekt und ungewollt einen negativen Einfluss auf die Patienten nimmt, da ihnen ihre Erkrankung durch die Studie deutlich bewusst gemacht wird, eine eventuelle Verdrängung nicht mehr möglich ist und die Patienten sich im Alltag deutlich eingeschränkter fühlen könnten.

Ein direkter Einfluss unserer Studie auf Veränderung des absoluten Scores in der Kontrollgruppe ist nicht möglich, da die Patienten während der Kontrollphase nicht Teil eines Trainingsprogramms waren. Weiterhin ist es auch hier möglich, dass die Veränderungen der Scores rein zufällige Abweichungen bzw. Schwankungen sind, die keinerlei Rückschlüsse auf Veränderungen der Lebensqualität zulassen.

Die Subskala „Allgemeines Gesundheitsempfinden“ zeigt als einzige Subskala des SF36, die die körperlichen Auswirkungen betrifft, eine Verbesserung des absoluten Scores um 3 Punkte (0 – 7) und damit einen Trend hin zur Verbesserung der Lebensqualität. Diese Veränderung ist grenzwertig signifikant ( $p=0.071$ ) und steht mit ihrer deutlich positiven Tendenz im Gegensatz zu den oben genannten Subskalen. Verantwortlich für die tendenzielle Verbesserung des Scores könnte die Tatsache sein, dass die Patienten sich durch die Studie mehr mit der diastolischen Herzinsuffizienz und den möglichen Therapien beschäftigen, auch wenn sie bisher nicht aktiv am Trainingsprogramm teilgenommen haben. Wie Muthny bereits 1992 für Krebspatienten und Patienten mit Multipler Sklerose darstellte, ermöglicht das verstärkte Auseinandersetzen mit der Erkrankung und den Therapiemöglichkeiten eine bessere Verarbeitung der Erkrankung (Muthny et al. 1992) und somit vielleicht auch eine positivere Bewertung des aktuellen Gesundheitszustandes und der

Erwartungen bezüglich der Entwicklung der Erkrankung. Dies wird in der Subskala „Allgemeines Gesundheitsempfinden“ erfasst.

Da die Veränderung des absoluten Scores sehr gering ist, kann auch die Tagesform der Patienten für die Verbesserung verantwortlich sein oder die Veränderung ist wiederum eine zufällige Abweichung bzw. Schwankung.

Der Körperliche Summenscore zeigt eine minimale Verschlechterung des absoluten Scores von -1 Punkt (-3 – 0). Dies ist statistisch nicht signifikant und aufgrund der oben genannten Veränderungen der relevanten Subskalen nicht verwunderlich. Der nahezu unveränderte Körperliche Summenscore ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz ohne jegliche Therapie innerhalb von drei Monaten keine Verbesserung der körperlichen Einschränkungen durch die Erkrankung zu erwarten ist.

Der Score der Subskala „Körperliche Funktion“ des MLWHFQ hat sich nach der dreimonatigen Kontrollphase um 2 Punkte (-4 – 0) verringert was einer statistisch nicht signifikanten Veränderung entspricht ( $p=0.08$ ) und damit bedeutet, dass keine Veränderung der Lebensqualität stattgefunden hat.

Zusammengefasst bedeutet dies, dass sowohl der krankheitsspezifische als auch der krankheitsübergreifende Fragebogen keine Veränderung der Lebensqualität in der Kontrollgruppe aufzeigen kann.

#### 4.5.4 Im Vergleich zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe

Von den in Gruppe 2 zusammengefassten Subskalen des SF36 zeigen zwei im Verlaufsvergleich zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied. Dies ist zum einen die Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ mit einem Unterschied von 15 Punkten (7 – 24) ( $p=0.001$ ) und zum anderen die Subskala „Allgemeines Gesundheitsempfinden“ mit einem Unterschied von 8 Punkten (2 – 12) ( $p=0.016$ ). Die signifikanten Unterschiede der Scores dieser Skalen im Verlauf zwischen beiden Gruppen zeigen, dass durch ein Trainingsprogramm Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz besser in der Lage sind ihre täglichen körperlichen Aktivitäten durchzuführen und, dass die Beurteilung ihres aktuellen Gesundheitszustands subjektiv wesentlich positiver ausfällt. Die möglichen Gründe für dieses Ergebnis wurden weiter oben bereits erläutert.

Dieses Ergebnis entspricht weitestgehend unseren Erwartungen, da für die systolische Herzinsuffizienz bereits ähnliche Ergebnisse veröffentlicht wurden und wir

davon ausgegangen sind, dass diese sich ansatzweise auf die diastolische Herzinsuffizienz übertragen lassen. Da es für die diastolische Herzinsuffizienz selbst nur wenige Studien dieser Art gibt und diese aufgrund diverser Einschränkungen im Studiendesign (fehlende Randomisierung, fehlende Kontrollgruppe) eine reduzierte Ergebnisqualität aufweisen, können deren Ergebnisse nur bedingt zum Vergleich herangezogen werden.

Die Subskalen „Schmerz“ und „Körperliche Rollenfunktion“ zeigen, obwohl sie innerhalb der Trainingsgruppe signifikant sind, keinen signifikanten Unterschied im Verlauf zwischen beiden Gruppen. Es ist lediglich eine leichte tendenzielle Verbesserung der Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erkennbar.

Beim Körperliche Summenscore hingegen ist wiederum ein signifikanter Unterschied ( $p=0.001$ ) im Verlauf zwischen beiden Gruppen ersichtlich. Dies bedeutet, dass ein körperliches Training bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz die körperlichen Einschränkungen, ausgelöst durch die Erkrankung, verringern kann. Die Patienten fühlen sich körperlich belastbarer und haben das Gefühl ihren Alltag besser meistern zu können, wodurch die Lebensqualität gesteigert wird. Dieses Ergebnis wird weiterhin durch den signifikanten Unterschied ( $p=0.04$ ) im Verlauf der Subskala „Körperliche Funktion“ des MLWHFQ zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe unterstützt. Auch dieser Unterschied zeigt, dass es in der Trainingsgruppe zu einer Verbesserung der Lebensqualität gekommen ist unabhängig von den eventuellen Veränderungen in der Kontrollgruppe.

Therapeutisch gesehen bedeutet dies, dass das primäre Ziel jeder Behandlung, nämlich den Patienten durch die Therapie langfristig ein Stück Lebensqualität zurückzugeben bzw. zu erhalten, durch ein vergleichsweise einfaches Trainingsprogramm bereits erreicht werden kann.

## **4.6 Diskussion der Ergebnisse der Subskalen, die sich mit der Psychischen Gesundheit befassen**

### **4.6.1 In der Baseline**

Die Subskalen des SF36, die sich mit der psychischen Gesundheit bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz befassen, zeigen im Vergleich zu einem gesunden Patientenkollektiv (vgl. Juenger et al. 2002) einen geringeren Score und damit eine eingeschränkte Lebensqualität. Allerdings ist die Differenz hier wesentlich geringer

als beispielsweise bei den Subskalen, die sich mit den körperlichen Auswirkungen befassen. Verantwortlich für den Unterschied könnte die Tatsache sein, dass die Patienten sich nicht „krank“ im eigentlichen Sinne fühlen. Sie bemerken zwar eine körperliche Beeinträchtigung, die sich allerdings erst im Laufe der Zeit entwickelt und sie in ihrer sozialen Aktivität häufig nicht bzw. nicht bewusst einschränkt.

Im Vergleich zu Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (vgl. Ohno et al. 2008; O'Mahony et al. 2003) schneidet unser Patientenkollektiv ähnlich schlecht ab und zeigt damit, dass die psychischen Auswirkungen der diastolischen Herzinsuffizienz weitgehend ähnlich denen der systolischen Herzinsuffizienz und denen von Patienten mit einem Schlaganfall sind (O'Mahony et al. 2003).

Auch mit der Subskala „Emotionale Funktion“ des MLWHFQ wurde eine eingeschränktere Lebensqualität unseres Kollektivs im Vergleich zu einem gesunden Patientenkollektiv ermittelt. Beim Vergleich mit Patienten, die an einer systolischen Herzinsuffizienz leiden, ist kein deutlicher Unterschied in den Scores und damit in der Lebensqualität ersichtlich (Smart et al. 2007).

Dies bedeutet, dass sowohl der krankheitsspezifische als auch der krankheitsübergreifende Fragebogen eine reduzierte Lebensqualität unseres Patientenkollektivs im Vergleich zu einem gesunden Patientenkollektiv aufzeigt. Beim Vergleich zwischen zwei Patientenkollektiven mit unterschiedlichen Erkrankungen (systolische Herzinsuffizienz – diastolische Herzinsuffizienz) fällt auf, dass der krankheitsspezifische Fragebogen (MLWHFQ) im Gegensatz zum krankheitsübergreifenden Fragebogen (SF36) keinen deutlichen Unterschied in der Lebensqualität zwischen beiden Gruppen darstellen kann.

#### 4.6.2 In der Trainingsgruppe im Vergleich Baseline- Follow up

Bei den in Gruppe 3 zusammengefassten Subskalen des SF36 konnte nach einem dreimonatigen, körperlichen Training eine Verbesserung der Scores ermittelt werden. In den Bereichen „Vitalität“, „Soziale Funktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ war die Vergrößerung der Scores statistisch signifikant ( $p < 0.001$ ).

Die Verbesserung in der Subskala „Vitalität“ zeigt, dass die Patienten sich durch das Training energiegeladener und voller Schwung fühlen und wesentlich weniger müde und erschöpft sind. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten aufgrund der subjektiv verbesserten, körperlichen Fitness ihre täglichen Aktivitäten wesentlich leichter erledigen können und sich am Ende des Tages nicht so müde

fühlen. Dies würde darauf hindeuten, dass eine Wechselwirkung zwischen einigen psychischen und physischen Skalen des SF36 besteht. Ähnlich verhält es sich mit der Subskala „Soziale Funktionsfähigkeit“. Dieser Item misst das Ausmaß in dem die körperliche Gesundheit die normalen sozialen Aktivitäten beeinträchtigt, d.h. je höher das gefühlte Ausmaß der körperlichen Einschränkung, desto beeinträchtigt sind die sozialen Aktivitäten. Im Umkehrschluss würde dies bedeuten, dass bei einer geringeren körperlichen Einschränkung durch die Erkrankung die Patienten mehr Energie für die Durchführung ihrer sozialen Aktivitäten hätten.

Auf den ersten Blick scheinen diese Zusammenhänge logisch zu sein, allerdings sind sie bisher nicht untersucht. Es sind weitergehende Untersuchungen notwendig, um diese Vermutungen zu beweisen.

Die Subskala „Psychisches Wohlbefinden“ bezieht sich auf die allgemeine psychische Gesundheit bzw. den Optimismus der Patienten. Es ist somit wahrscheinlich, dass nicht nur die Erkrankung selbst sondern auch andere, allgemeine Probleme Einfluss auf die Antworten nehmen. Dies ist möglich, da der SF36 kein krankheitsspezifischer- sondern ein krankheitsübergreifender Fragebogen ist, der sich nicht speziell auf die krankheitsbedingten Probleme bezieht. Die statistisch signifikante Verbesserung des Scores nach dem Training könnte eventuell zeigen, dass die psychischen Probleme, ausgelöst durch die diastolische Herzinsuffizienz, einen relativ großen Einfluss auf die emotionale Lage der Patienten nehmen und diese durch das Training verbessert wird. Es könnte aber auch genauso gut sein, dass das Training auf andere psychische Faktoren Einfluss nimmt, die in dieser Subskala ebenfalls erfasst werden, aber nicht genau benannt sind.

Dies gilt, neben allen anderen Subskalen des SF36, auch für die Subskala „Emotionale Rollenfunktion“. Hier erfolgte keine signifikante Veränderung des Scores ( $p=0.228$ ), sondern es war lediglich eine tendenzielle Verbesserung erkennbar. Warum diese Subskala im Vergleich zu den anderen Subskalen, welche die psychischen Auswirkungen betreffen, keine signifikante Veränderung aufzeigt, lässt sich nicht mit absoluter Sicherheit beantworten. Es ist möglich, dass in der Subskala „Emotionale Rollenfunktion“ allgemeine emotionale Probleme, die die täglichen Aktivitäten beeinträchtigen und ebenfalls vom krankheitsübergreifenden SF36 erfasst werden, eine größere Rolle spielen als die Beeinträchtigungen durch die Erkrankung. Da diese wahrscheinlich nur im geringen Maße vom Training und der damit verbundenen Verbesserung des Körpergefühls beeinflusst werden, scheint so die

tendenzielle Verbesserung erklärbar zu sein. Allerdings sind dies nur Vermutungen, die wissenschaftlich bisher nicht belegt sind. Es wären also weiterführende Untersuchungen notwendig, um diese Aussagen zu bestätigen.

Der Psychische Summenscore, der sich aus den vier oben genannten Subskalen des SF36 zusammensetzt, zeigt ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung ( $p=0.030$ ). Dies bedeutet, dass sich die psychischen Auswirkungen der Erkrankungen auf die Patienten im gleichen Maß verbessern, indem sich auch die körperlichen Auswirkungen verbessern.

Die Ergebnisse unserer Studie in Bezug auf die Subskalen des SF36, die sich mit den psychischen Auswirkungen befassen, stehen im deutlichen Gegensatz zu den Ergebnissen die Smart et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2007 veröffentlicht haben. Hier war nach einem viermonatigen, körperlichen Training keine Verbesserung in den oben genannten Subskalen erkennbar (Smart et al. 2007). Die möglichen Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse können vielfältig sein und sind auf den ersten Blick nicht ersichtlich. In beiden Studien liegen ähnliche Patientenkollektive mit vergleichbarem Altersdurchschnitt, vergleichbarer Geschlechtsverteilung und vergleichbaren Allgemeinerkrankungen vor. Weiterhin sind sowohl die Diagnostik- als auch die Trainingsmethoden ähnlich, sodass die divergierenden Ergebnisse nicht auf einen unterschiedlichen Studienaufbau bzw. auf unterschiedliche Patientenkollektive zurückgeführt werden können. Einzig die hohe Abbruchrate und die fehlende Randomisierung in der Studie von Smart et al. könnten für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich sein.

Objektiv gesehen scheint es nachvollziehbar, dass sich Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz, die durch ihre Erkrankung körperlich und psychisch eingeschränkt sind, durch ein körperliches Training, welches ihre körperlichen Beschwerden verbessert, weniger beeinträchtigt, vitaler und optimistischer fühlen. Allerdings ist EX-DHF derzeit die einzige Studie, die diese Vermutung mit Daten belegen kann. Um genauere Erkenntnisse zu erlangen, sind weitergehende Untersuchungen in diese Richtung notwendig.

Im Bereich „Emotionale Funktion“ des MLWHFQ zeigt sich nach dem Training eine Verringerung des Scores um 1 Punkt ( $-2 - 0$ ) was einer leichten, tendenziellen Verbesserung der Lebensqualität entspricht ( $p=0.291$ ). Auch Smart et al. zeigen in ihrer Studie eine tendenzielle Verbesserung des Scores emotionale Funktion des MLWHFQ, allerdings ist hier die Tendenz deutlich ausgeprägter.

Auffällig ist, dass sowohl der krankheitsübergreifende als auch der krankheitsspezifische Fragebogen tendenziell zu demselben Ergebnis kommen. Beide zeigen, dass durch ein dreimonatiges, körperliches Training eine Verbesserung der erkrankungsbedingten, psychischen Einschränkungen erfolgt. Allerdings zeigt der SF36 eine signifikante Veränderung, die im MLWHFQ nur als leichte Tendenz erkennbar ist. Es scheint demnach einen Unterschied zu machen, ob zur Ermittlung der psychischen Einschränkungen durch die diastolische Herzinsuffizienz ein krankheitsspezifischer Fragebogen (MLWHFQ) oder ein krankheitsübergreifender Fragebogen (SF36) verwendet wird. Dieses Erkenntnis unterstützt die von mehreren Autoren empfohlene Kombination beider Fragebögen zur Ermittlung der Lebensqualität (Guyatt 1993; Berry und McMurray 1999).

#### 4.6.3 In der Kontrollgruppe im Vergleich Baseline- Follow up

In den Subskalen „Vitalität“, „Soziale Funktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ ist eine Verbesserung der durchschnittlichen, absoluten Scores erkennbar, die allerdings sehr gering und statistisch nicht signifikant ist. Das bedeutet, dass sich während der dreimonatigen Kontrollphase die psychischen Auswirkungen der diastolischen Herzinsuffizienz auf die Kontrollgruppe nicht verändert haben. Dieses Ergebnis entspricht unseren Erwartungen, da die Studie während der Kontrollphase keinen aktiven Einfluss auf die Patienten genommen hat und auch keine radikalen Veränderungen der Lebensgewohnheiten stattgefunden haben.

Nun stellt sich allerdings die Frage nach der geringfügigen tendenziellen Verbesserung der absoluten Scores der Subskalen. Auch hier sind eine zufällige Abweichung, eine tagesformbedingte Veränderung der Scores sowie eine indirekte, positive Beeinflussung durch die Studie möglich.

Die Subskala „Emotionale Rollenfunktion“ ist die einzige Subskala in der nach der dreimonatigen Kontrollphase keine Veränderung des absoluten Scores stattgefunden hat ( $93 \pm 24$ ). Das bedeutet, dass die Patienten das Ausmaß, in dem die emotionalen Probleme die täglichen Aktivitäten beeinträchtigen, als genauso groß empfinden wie zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung.

Der Psychische Summenscore zeigt eine Verbesserung um 3 Punkte (0 – 5), was einer statistisch nicht signifikanten Veränderung und damit auch keiner Veränderung der tatsächlichen Lebensqualität entspricht. Unterstützt wird dieses Ergebnis durch die ebenfalls statistisch nicht signifikante Veränderung ( $p=0.168$ ) der Subskala

„Emotionale Funktion“ des MLWHFQ. Auch in diesen beiden Fällen kommt es zu einer geringen Verbesserung des absoluten Scores über deren Ursache, wie oben schon erwähnt, nur Vermutungen angestellt werden können.

Dies bedeutet, dass sowohl der krankheitsübergreifende als auch der krankheitsspezifische Fragebogen keine Veränderung der psychischen Auswirkungen der diastolischen Herzinsuffizienz auf das Patientenkollektiv feststellen konnte.

#### 4.6.4 Im Vergleich zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe

Bei allen in Gruppe 3 zusammengefassten Subskalen des SF36 ist kein signifikanter Unterschied im Verlauf zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe erkennbar. Die Subskalen „Vitalität“ und „Psychisches Wohlbefinden“, die innerhalb der Trainingsgruppe eine signifikante Verbesserung aufwiesen, zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe bestenfalls noch eine leichte Tendenz zur Verbesserung. Die Gründe hierfür liegen höchstwahrscheinlich in der leichten Verbesserung der Kontrollgruppe während der dreimonatigen Kontrollphase sowie in der großen Varianz der Ergebnisse bei einer relativ kleinen Kontrollgruppe.

Ähnlich verhält es sich mit der Subskala „Soziale Funktion“. Auch hier ist die tendenzielle Verbesserung der Kontrollgruppe während der Kontrollphase dafür verantwortlich, dass beim Vergleich der Unterschiede im Verlauf zwischen beiden Gruppen keine aussagefähige Veränderung in der Trainingsgruppe stattgefunden hat.

Die Subskala „Emotionale Rollenfunktion“ ist der einzige Item der sowohl im Verlauf innerhalb der Trainingsgruppe als auch beim Verlaufsvergleich zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe keine aussagekräftige Veränderung der Scores aufzeigt. Mögliche Gründe hierfür werden in Kapitel 4.6.2 (s. S. 60) erläutert.

All diese Ergebnisse werden im Psychischen Summenscore des SF36 zusammengefasst. Der nicht signifikante Unterschied ( $p=0.462$ ) im Verlaufsvergleich zwischen beiden Gruppen könnte andeuten, dass unser Trainingsprogramm nur bedingt Einfluss auf die psychischen und sozialen Einschränkungen der Patienten, ausgelöst durch die diastolische Herzinsuffizienz, nimmt. Da innerhalb der Trainingsgruppe allerdings eine signifikante Verbesserung der psychischen und sozialen Einschränkungen stattgefunden hat, ist es wahrscheinlich, dass die hohe

Varianz und die geringe Gruppengröße für die fehlende Veränderung zwischen den Gruppen verantwortlich sind.

Smart et al. haben bereits 2007 ähnliches veröffentlicht, sodass dieses Ergebnis nicht gänzlich unerwartet kommt. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe kann diese Studie allerdings nur eingeschränkt als Vergleich herangezogen werden.

Prinzipiell könnte die fehlende Verbesserung in der Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe darauf zurückgeführt werden, dass der SF36 ein krankheitsübergreifender Fragebogen ist, der nicht nur krankheitsbedingte sondern auch allgemeine Probleme mit seinen Fragen erfasst, und deshalb weniger sensibel für erkrankungsbedingte Veränderungen ist. Da aber auch die Subskala „Emotionale Funktion“ des MLWHFQ, als krankheitsspezifischer Fragebogen, im Verlaufsvergleich zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied ( $p=0.566$ ) zeigt, ist anzunehmen, dass sich die psychischen Veränderungen, verursacht durch die diastolische Herzinsuffizienz, durch unser Trainingsprogramm tatsächlich nicht innerhalb von drei Monaten verbessern lassen. Aufgrund der signifikanten Verbesserung innerhalb der Trainingsgruppe ist es allerdings gut möglich, dass bei weiteren Studien mit einem größeren Patientenkollektiv und dem gleichen Trainingsprogramm eine Verbesserung der psychischen Einschränkungen gemessen werden kann.

## **4.7 Diskussion der Ergebnisse des PHQ- D**

### **4.7.1 In der Baseline**

In der Baseline liegt der Gesamtscore des PHQ- D der Trainingsgruppe bei  $7\pm 6$  Punkten bzw. bei  $5\pm 5$  Punkten in der Kontrollgruppe. Im Vergleich zu den Normwerten (Kroenke et al. 2001) fällt auf, dass in unserem Patientenkollektiv tendenziell milde bzw. moderate depressive Symptome vorliegen. Kroenke et al. haben in ihrer Studie aus dem Jahr 2001 gezeigt, dass eine enge Beziehung zwischen zunehmenden PHQ- D Scores und schlechter werdenden Scores des SF20 besteht. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse ist das Vorliegen einer Tendenz zur milden Depression in unserem Patientenkollektiv nicht weiter verwunderlich, da, wie oben schon erwähnt, die Scores des SF36 unterhalb denen eines gesunden Vergleichskollektives liegen und der SF36 und der SF20 in einer engen Beziehung zueinander stehen (Ware und Sherbourne 1992).

Ruo et al. fanden in ihrer Studie aus dem Jahr 2003 für Patienten mit einer koronarer Herzerkrankung heraus, dass in ihrem Patientenkollektiv ca. 20 % an einer milden bzw. moderaten Depression leiden (PHQ  $\geq 10$ ). Diese Patienten haben zusätzlich eine eingeschränktere Lebensqualität als vergleichbare Patienten ohne depressive Symptome (Ruo et al. 2003). Auch diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz eine Beziehung zwischen depressiven Symptomen und einer eingeschränkten Lebensqualität besteht. Um diese Vermutung zu bestätigen, sind allerdings weitere Untersuchungen notwendig. Im Bereich der Depressionsdiagnostik gibt es zusätzlich zum PHQ- D eine Vielzahl von Fragebögen, die mit annähernd der gleichen Häufigkeit angewandt werden, sodass es nur wenige Studien gibt, die unsere Messungen mit dem PHQ- D bestätigen können. Aber auch bei Messungen mit anderen Instrumenten wie dem HADS (O' Mahoney et al. 2003), dem Hare- Davis- Questionnaire (Smart et al. 2007) oder dem GDS (Gary et al. 2004) wird deutlich, dass Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz häufig eine Tendenz zur Entwicklung einer Depression aufweisen. Das Vorliegen einer Major Depression in unserem Patientenkollektiv ist weitgehend auszuschließen, da hier Werte von  $\geq 11$  Punkten auftreten müssen (Gräfe et al. 2004).

#### 4.7.2 In der Trainingsgruppe im Vergleich Baseline- Follow up

Durch das Training erfolgte eine signifikante Verbesserung ( $p=0.004$ ) des Scores des PHQ- D von -2 (-3 – 0) Punkten, sodass in unserem Patientenkollektiv mit einer durchschnittlichen Punktzahl von  $5 \pm 5$  Punkten nur noch eine milde Depression vorliegt (Kroenke et al. 2001). Die Verbesserung des Scores erfolgte erwartungsgemäß, da bereits verschiedene andere Studien zuvor den positiven Effekt des körperlichen Trainings auf depressive Symptome festgestellt haben (Daley 2002, Larun et al. 2006). Diese Studien untersuchten allerdings andere Patientenkollektive, sodass Ex- DHF die erste Studie ist, welche die Verbesserung der depressiven Symptome durch Training bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz feststellt.

Daley beschreibt in ihrer Studie diverse Theorien warum das körperliche Training Einfluss auf depressive Symptome hat. Unter anderem führt sie an, dass das Training sich positiv auf das Selbstbewusstsein der Patienten auswirkt und somit die negativen Gefühle bezüglich der eigenen Person und der Situation verringert

werden. Sie beruft sich hierzu auf das Modell von Sonstroem (1978). Diese Theorie kann subjektiv von unserer Seite bestätigt werden. Auch wir hatten das Gefühl, dass mit zunehmendem Fortschritt des Trainings die Patienten aufgeschlossener und selbstbewusster wurden und das Gesprächsthema „Krankheit“ immer mehr in den Hintergrund rückte. Dies sind allerdings nur subjektive Wahrnehmungen, die während des Trainings beobachtet wurden. Es sind weiterführende Studien notwendig, um diesen Eindruck wissenschaftlich zu belegen.

#### 4.7.3 In der Kontrollgruppe im Vergleich Baseline- Follow up

Der durchschnittliche, absolute Score des PHQ- D zeigt in der Kontrollgruppe nach der dreimonatigen Kontrollphase eine geringfügige Verbesserung um 1 Punkt (-2 – 0). Dies entspricht einer statistisch nicht signifikanten Veränderung ( $p=0.170$ ), die sich ebenfalls vollständig mit unseren Erwartungen deckt. Aus den bereits oben genannten Gründen der nicht aktiven Beeinflussung der Patienten durch die Studie in dieser Zeit wäre eine deutliche Verschiebung hin zu einer starken bzw. milden Depression verwunderlich gewesen. Die geringe Verbesserung des absoluten Scores ist höchstwahrscheinlich eine zufällige Abweichung oder sie ist der tagesformabhängigen emotionalen Lage der Patienten zuzuordnen.

Rein theoretisch ist auch hier eine positive Beeinflussung der depressiven Symptome durch das Gefühl möglich, dass sich im Rahmen der Studie jemand um die Patienten kümmert und ihre Ängste bezüglich der Gesundheit ernst nimmt. Bereits 1989 haben George et al. nachgewiesen, dass ein enger Zusammenhang besteht zwischen depressiven Symptomen und der subjektiven sozialen Unterstützung (George et al. 1989). In wieweit dies auf unsere Kontrollgruppe Einfluss nimmt, kann nur geschätzt werden, da keine konkreten Ergebnisse vorliegen.

#### 4.7.4 Im Vergleich zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe

Beim Verlaufvergleich des PHQ- D zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe fällt auf, dass hier kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zu erkennen ist ( $p=0.735$ ). Dies bedeutet, dass die statistisch aussagekräftige Verbesserung innerhalb der Trainingsgruppe ( $p=0.004$ ) beim Vergleich mit den Veränderungen in der Kontrollgruppe an statistischer Relevanz verliert.

Dieses Ergebnis entspricht nicht komplett unseren Erwartungen, da bereits diverse Studien zuvor ermittelt haben, dass körperliche Betätigung einen förderlichen

Einfluss auf Depressionen und ihre Symptome haben kann (Daley 2002; Larune et al. 2006). Allerdings wurden diese Ergebnisse in Studien gewonnen, deren Patientenkollektiv nicht aus Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz sondern aus Patienten mit diversen anderen Erkrankungen bzw. aus gesunden Patienten bestand. Zudem wurden andere Fragebögen benutzt, so dass diese Ergebnisse nur bedingt mit unseren vergleichbar sind.

Warum in unserer Studie diese förderliche Wirkung beim Vergleich zwischen den Gruppen nicht nachgewiesen werden kann ist fragwürdig, da innerhalb der Trainingsgruppe eine signifikante Verbesserung stattgefunden hat. Es ist auch hier sehr wahrscheinlich, dass der Grund in der geringen Größe des Patientenkollektives und der hohen Varianz zu finden ist.

Ähnliche Ergebnisse fanden Smart et al. in ihrer Studie heraus. Auch hier kam es bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz nicht zu einer Verbesserung der depressiven Symptome durch Sport. Allerdings wurde dabei der Grad der Depression mit dem Hare- Davis- Questionnaire gemessen und es liegt keine Kontrollgruppe vor, so dass die Ergebnisse nur bedingt mit unseren vergleichbar sind.

Da unser Trainingsprogramm in etwa dem Programm entspricht, dass auch Smart et al. in ihrer Studie anwenden, ist es zudem möglich, dass die Trainingsform als Ursache für die fehlende signifikante Verbesserung verantwortlich ist.

Aus therapeutischer Sicht bleibt festzuhalten, dass unser körperliches Trainingsprogramm bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz innerhalb von drei Monaten zu einer Verbesserung der depressiven Symptome führt. Allerdings ist das Patientenkollektiv zu klein, als dass auch beim Vergleich zwischen den Gruppen eine deutliche Verbesserung der depressiven Symptome zu erkennen wäre. Hier sind weiterführende Studien mit einem größeren Patientenkollektiv notwendig.

#### **4.8 Diskussion der Korrelation der Psychosozialen Daten mit dem peak VO<sup>2</sup> sowie der E/e' Ratio in der Baseline**

In der Baseline korrelieren die Subskalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“ ( $p=0.002$ ), „Körperliche Rollenfunktion“ ( $p=0.011$ ) und „Allgemeines Gesundheitsempfinden“ ( $p=0.012$ ) des SF36 sowie der Gesamtscore ( $p=0.020$ ) und die Subskala „Körperliche Funktion“ ( $p>0.001$ ) des MLWHFQ signifikant mit dem peak VO<sup>2</sup>. Die genannten Subskalen befassen sich mit den subjektiven körperlichen Einschränkungen der Patienten, ausgelöst durch die diastolische Herzinsuffizienz. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass je besser die körperliche Belastbarkeit bzw. der Trainingszustand der Patienten ist, desto geringer ist die subjektive körperliche Einschränkung der Patienten durch die diastolische Herzinsuffizienz.

Die Subskala „Schmerz“ des SF36 ist die einzige, die physischen Auswirkungen betreffende Subskala, die keine signifikante Korrelation zum peak VO<sup>2</sup> zeigt ( $p=0.115$ ). Dies bedeutet, dass körperliche Schmerzen auch durch eine gute körperliche Verfassung nicht verringert werden können.

Die Korrelationen der Subskalen, die sich mit den psychischen Auswirkungen der diastolischen Herzinsuffizienz auf die Patienten befassen, zeigen keinerlei Signifikanzen. Lediglich im Bereich der Subskala „Emotionale Rollenfunktion“ des SF36 und des PHQ- D sind tendenzielle Zusammenhänge mit dem peak VO<sup>2</sup> erkennbar. Da bereits in einigen anderen Studien festgestellt wurde, dass ein tendenzieller Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen, gemessen mit dem PHQ- D, und der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten besteht, ist dieses Ergebnis nicht weiter verwunderlich (Ruo et al. 2003; Pelham und Campagna 1991; Daley 2002).

Allerdings wurden in diesen Studien keine Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz, sondern mit diversen anderen Erkrankungen (Herzgefäßerkrankungen, Schizophrenie) untersucht, so dass diese Ergebnisse nur bedingt mit unseren vergleichbar sind. Unsere Studie ist die Erste, die direkte Korrelationen zwischen dem peak VO<sup>2</sup> bzw. der körperlichen Fitness und depressiven Symptomen sowie anderen Aspekten der Lebensqualität anstrebt.

Die E/e' Ratio korreliert in der Baseline nicht mit den Psychosozialen Daten, was bedeutet, dass das Ausmaß der diastolischen Herzinsuffizienz in der Baseline keinerlei Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat. Zu einem ähnlichen

Ergebnis kamen 2002 auch Juenger et al. in ihrer Studie bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz. Da hier allerdings die LVEF als Maß für die Schwere der Erkrankung genommen wurde, sind die Daten nur bedingt mit unseren vergleichbar.

Zusammengefasst bedeutet dies, dass in der Baseline das Ausmaß der Lebensqualität in direktem Zusammenhang mit der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten steht. Dagegen konnte zwischen der E/e´ Ratio und dem Ausmaß der Lebensqualität kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

#### **4.9 Diskussion der Korrelation der Psychosozialen Daten mit dem peak VO<sup>2</sup> sowie der E/e´ Ratio im Follow up**

Im Follow up nach drei Monaten bestehen zwischen den Änderungen der psychosozialen Daten und dem peak VO<sup>2</sup> so gut wie keine signifikanten Korrelationen. Die in der Baseline vorhandenen Korrelationen zwischen dem peak VO<sup>2</sup> und den physischen Subskalen der Fragebögen sind im Follow up nicht einmal als Trend nachweisbar. Als einzige Ausnahme ist die Subskala „Allgemeines Gesundheitsempfinden“ des SF36 zu nennen, die signifikant mit dem peak VO<sup>2</sup> korreliert (p=0.022). Dies bedeutet, dass die Verbesserung des peak VO<sup>2</sup> und damit der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz keinerlei Auswirkungen auf die Veränderung der Lebensqualität hat. Einzig die Bewertung des aktuellen Gesundheitszustandes, der in der Subskala „Allgemeines Gesundheitsempfinden“ erfasst wird, kann im Follow up durch das peak VO<sup>2</sup> positiv beeinflusst werden. Da die psychischen Subskalen des SF36 sowie die Subskalen des MLWHFQ im Follow up nicht mit dem peak VO<sup>2</sup> korrelieren, lässt sich ausschließen, dass deren Veränderung durch eine Verbesserung der körperlichen Fitness bedingt ist.

Beim Vergleich des peak VO<sup>2</sup> mit dem Gesamtscore des PHQ- D fällt ein tendenzieller positiver Zusammenhang auf, der allerdings nicht signifikant ist (p=0.071). Zu erwarten gewesen wäre eine deutlichere Tendenz bzw. eine signifikante negative Korrelation zwischen dem PHQ- D und dem peak VO<sup>2</sup> im Follow up, da einige Studien zuvor, wie bereits in Abschnitt 4.7.2 (s. S. 65) erwähnt, einen Zusammenhang zeigen konnten. Der Grund dafür, dass unsere Ergebnisse nicht den Erwartungen entsprechen, kann zum einen darin liegen, dass die zitierten Studien

kein Patientenkollektiv mit diastolischer Herzinsuffizienz untersucht haben und sich somit diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf unser Kollektiv übertragen lassen. Zum anderen ist es möglich, dass die kleine Gruppengröße und die damit verbundene hohe Varianz für die fehlende signifikante Korrelation verantwortlich sind. Letztendlich sind weitere Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv notwendig, um klare Aussagen über die Korrelation zwischen dem peak  $VO_2$  und dem PHQ-D treffen zu können.

Therapeutisch gesehen bedeuten diese Ergebnisse, dass zur Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz ein körperliches Training durchaus sinnvoll ist. Dieses Training sollte allerdings nicht rein auf die Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme abzielen, da diese in keinem Zusammenhang zu einer Verbesserung der Lebensqualität steht.

Im Gegensatz zur Baseline sind die Korrelationen der veränderten psychosozialen Daten mit der Änderung E/e'-Ratio im Follow up in mehreren Bereichen signifikant. Dies betrifft zum einen die Subskalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“ ( $p=0.001$ ) und „Körperliche Rollenfunktion“ ( $p=0.045$ ) des SF36, die in der Baseline noch mit dem peak  $VO_2$  signifikant korrelierten. Zum anderen betrifft es die Subskala „Vitalität“ des SF36 ( $p=0.031$ ) sowie den Gesamtscore ( $p=0.008$ ) und die „Körperliche Funktion“ ( $p=0.025$ ) des MLWHFQ. Es fällt auf, dass es überwiegend physische Subskalen sind, die mit der Änderung E/e'-Ratio im Follow up korrelieren. Der Grund hierfür kann in der Tatsache liegen, dass eine Verbesserung der E/e'-Ratio zunächst einmal zu einer Verringerung der typischen Symptome der diastolischen Herzinsuffizienz, und damit zu einer Verbesserung der subjektiven Gesundheit führt. Diese Verbesserung wird in den Subskalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Körperliche Rollenfunktion“ gemessen. Das auch die Subskala „Vitalität“ des SF36 mit der E/e'-Ratio korreliert, zeigt, dass es durch eine Verbesserung der E/e'-Ratio nicht nur zu einer Verbesserung der subjektiven Gesundheit kommt, sondern dass die Patienten sich zudem weniger müde und erschöpft fühlen.

Unsere Studie ist die erste Studie, die versucht die Zusammenhänge zwischen körperlichem Training und der Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz darzustellen. Alle anderen Studien kommen zwar zu dem Ergebnis, dass körperliches Training die Lebensqualität verbessert, aber sie können keine Auskunft über die Art und Weise geben. Unsere Studie hingegen zeigt sehr deutlich, dass ein Zusammenhang zwischen der E/e'-Ratio und der Änderung

der Lebensqualität besteht, d.h., dass die diastolische Funktion Einfluss auf die Verbesserung der Lebensqualität hat.

Therapeutisch gesehen bedeutet diese Erkenntnis, dass das primäre Ziel des körperlichen Trainings zur Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz die Verbesserung der E/e' Ratio und nicht die Verbesserung des peak VO<sup>2</sup> sein muss.

## **5. Zusammenfassung**

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Fragestellung, inwieweit die Lebensqualität von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz durch ein körperliches Training beeinflusst wird. Insgesamt wurden 64 Patienten an den Universitäten Göttingen, Berlin und München rekrutiert und in die Studie eingeschlossen.

Die Messung der Lebensqualität erfolgt anhand des MLWHFQ, des SF36 und des PHQ- D. Innerhalb eines dreimonatigen Zeitraums werden in einer Trainings- und einer Kontrollgruppe Veränderungen der Lebensqualität gemessen.

Folgende Ergebnisse sind hervorzuheben:

1. Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz haben im Vergleich zu Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz eine ähnlich eingeschränkte Lebensqualität. Im Vergleich zu einem gesunden Vergleichskollektiv schneiden sie schlechter ab.
2. Durch ein dreimonatiges, körperliches Training ist bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem MLWHFQ, möglich.
3. Sowohl die physischen als auch die psychischen Auswirkungen der Erkrankung, gemessen mit dem SF36, lassen sich bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz durch ein dreimonatiges, körperliches Training in vielen Bereichen signifikant verbessern.
4. Die depressiven Symptome, gemessen mit dem PHQ- D, können bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz durch ein dreimonatiges, körperliches Training verbessert werden.
5. In der Baseline hat die körperliche Leistungsfähigkeit (peak  $VO_2$ ) direkten Einfluss auf das Ausmaß der Lebensqualität. Die Änderung der Lebensqualität dagegen steht in einem direkten Zusammenhang zur E/e' Ratio. Die körperliche Leistungsfähigkeit (peak  $VO_2$ ) zeigt hier keinen Einfluss.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass ein körperliches Training bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat. Therapeutisch gesehen ist es sinnvoll, Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz in ein Trainingsprogramm aufzunehmen, um die Lebensqualität zu verbessern. Da dies, neben der Verlängerung der Lebenszeit, das Ziel einer jeden Therapie sein soll, kann so mit relativ geringem Aufwand erreicht werden, dass die verbleibende Lebenszeit der Patienten mit einem Maximum an Lebensqualität gefüllt wird.

## **6. Abkürzungsverzeichnis**

ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme Hemmer
A1 LA-Area	Fläche des linken Atriums im 4- Kammerblick
A2 La-Area	Fläche des linken Atriums im 2- Kammerblick
ATVO <sup>2</sup>	Anaerobe Schwelle
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary artery bypass graft
CL	Confidenzintervall
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DS 14	Deutsche Version der 14 Item Typ D Skala
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
E/A	Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe
E/e´	Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenrings im Gewebedoppler
EKG	Echokardiogramm
ESSI	ENRICHD Social Support Inventory - deutsche Version
FEV <sup>1</sup>	Forced expiratory volumen (pro Sekunde)
FKV	Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung
GDS	Geriatric Depressive Scale
GFR- Clearence	Glomeruläre Filtrationsrate
GSW	Generalisierte Selbstwirksamkeitsskala
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
Hinterwand (ED)	Enddiastolische Hinterwanddicke
IV Septum (ED)	Enddiastolische interventrikuläre Septumdicke
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit

IVS <sub>ED</sub>	Interventrikuläres Septum enddiastolisch
KHK	Koronare Herzerkrankung
KöBet	Fragebogen zur körperlichen Betätigung
LA- ES	Linksatrialer endsystolischer Durchmesser
LA- Fläche	Fläche des linken Atriums
Linksventrikulärer VI	Linksventrikulärer Volumenindex
LVD(ED)	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVD(ES)	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV- Funktion	Linksventrikuläre Funktion
LVV- ED	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVV- ES	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LV Masse(ED)	Enddiastolische linksventrikuläre Masse
MLWHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
MW	Mittelwert
NEADL	Nottingham Extended Activities of Daily Living
NO-Produktion	Stickstoffmonoxid- Produktion
NYHA	New York Health Association
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCS	Physical Scale
Peak VO <sup>2</sup>	Maximale Sauerstoffaufnahme
PHQ- D	Patient Health Questionnaire – deutsche Version
PRIME-MD	Primary Care Evaluation of Mental Disorders
PW <sub>ED</sub>	Enddiastolische Hinterwanddicke
PW <sub>ES</sub>	Endsystolisch Hinterwanddicke
R- A- A- S	Renin Angiotensin Aldosteron System
RQ	Respiratorischer Quotient
S/D	Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss
SD	Standardabweichung
SF36	Short Form Health Survey
SOLVD- Studien	Studies of left ventricular dysfunction
VC	Vitalkapazität

VE (max)

VE

VE/VCO<sub>2</sub> Slope

Maximale Ventilation

Ventilation

Atemeffizienz

## **7. Literaturverzeichnis**

Angeja BG, Grossman W (2003): Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 107, 659-663

Arbab-Zadeh A, Dijk E, Prasad A, Fu Q, Torres P, Zhang R, Thomas JD, Palmer D, Levine BD (2004): Effect of Aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation* 110(13), 1799-1805

Bathia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP (2006): Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a Population- Based study. *N Engl J Med* 355, 260-269

Belardinelli R, Georgiou D, Pucaro A (1999): Randomized, controlled trail of long- term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 99(9), 1173-82

Berry C, McMurray J (1999): A review of quality-of-life evaluations in patients with congestive heart failure. *Pharmacoeconomics* 1, 247-271

Bortz J: *Statistik für Sozialwissenschaftler* (6.Aufl.), Springer, Berlin, Heidelberg 2005

Bracken B & Barona A (1991): State of the art procedures for translating, validating and using psychoeducational tests in cross-cultural assessment. *School of Psychology International* 12, 119-132

Bullinger M: Lebensqualität unter antihypertensiver Therapie: Konzeptuelle, methodische und praktische Aufgaben. In: Bullinger M, Ludwig M, von Steinbüchel N (Hrsg), (Hrsg). *Lebensqualität bei kardiovaskulären Erkrankungen- Grundlagen, Messverfahren und Ergebnisse*. Hogrefe, Göttingen 1991, 4-13

Bullinger M: Lebensqualität- Entscheidungshilfen durch ein neues evaluatives Konzept? In: Schmoll H-J, Höffgen K, Possiger K (Hrsg.): Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen. Springer, Berlin, Heidelberg 1992, 214-228

Bullinger M (1995): German translation and psychometric testing of the SF36 health survey: preliminary results form the IQOLA project. Soc Sci Med 41, 1359-1366

Bullinger, M & Kirchberger, I: SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Hogrefe, Göttingen 1998

Bullinger M, Kirchberger I, Ware J (1995): Der deutsche SF36 Health Survey. Z Gesundheitswiss 3(1), 21-36

Campell DJ (2003): Heart Failure: How can we prevent the epidemic? Med J Aust 179(8), 422-5

Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J (2006): PEP-CHF Investigators: The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 27, 2338-2345

Daley, J (2002): Exercise therapy and mental health in clinical population: is exercise therapy a worthwhile intervention? Adv Psychiatr Treat 8, 262-270

Dautermann KW, Massie BM, Gheorghiade M (1998): Heart failure associated with preserved systolic function: a common and costly clinical entity. Am Heart J 135, 310-9

DGK = Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (2009): Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. Clin Res Cardiol Suppl 4, 3-51

Duprez DA, DeBuyzere ML, Rietzschel ER et al. (1998): Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. Eur Heart J 19, 1371-1376

Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, Fröhling F, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Jahandar Lashki D, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, 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, 1780-1791

Ellert U, Bellach BM (1999): Der SF36 im Bundes-Gesundheitssurvey-  
Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe. *Gesundheitswesen* 61,  
184-190

Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, Doring A, Broeckel U, Riegger G, 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, 320-8

Gary RA, Sueta CA, Dougherty M, Rosenberg B, Cheek D, Preisser J, Neelon V, McMurray R (2004): Home-based exercise improves functional performance and quality of life in woman with diastolic heart failure. *Heart Lung* 33(4), 210-218

Gary R, Lee SY (2007): Physical Function and Quality of life in older woman with diastolic heart failure: effects of a progressive walking program on sleep patterns. *Prog Cardiovasc Nurs* 22(2), 72-80

George, LK, Blazer, DG, Hughes, DC, Fowler, N (1989): Social support and the outcome of major depression. *Br J Psychiatry* 154, 478-85

Giannuzzi P, Temporelli PL, Tavazzi L (2003): Antiremodeling Effect of Long-Term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the exercise in left ventricular dysfunction and chronic heart failure (ELVD-CHF) trial. *Circulation* 108, 554-559

Glatzer W, Zapf W: Lebensqualität in der Bundesrepublik Deutschland, objektive Lebensbedingungen und subjektives Wohlbefinden, Campus Verlag, New York 1984

Gottlieb SS, Fisher ML, Freudenberger R, Robinson S, Zietowski G, Alves L, Krichten C, Vaitkevicius P, McCater R (1999): Effects of exercise training on peak performance and quality of life in congestive heart failure patients. J Card Fail 5(3), 188-94

Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B (2004): Screening psychischer Störungen mit dem „Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)“. Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie. Diagnostica 50(4), 171-181

Grossmann W (1991): Diastolic dysfunction in congestive heart failure. N Engl J Med 325, 1557-64

Guyatt GH (1993): Measurement of health-related quality of life in heart failure. J Am Coll Cardiol 22, 185A-191A

Guyatt GH, Cook DJ (1994): Health status, quality of life, and the individual. JAMA 272, 630-631

Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E; Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2005): Guidelines for therapy of chronic heart failure. Z Kardiol 94(8), 488-509

Hunt SA, American College of Cardiology: American Heart Association Task Force on practice Guidelines (Writing Committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure) (2005): ACC/AHA 2005 guidelines update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to

Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).  
J Am Coll Cardiol 46, 1-82

Jaarsma T, Halfens R, Huijer H, Dracup K, Stappers J, van Ree J (1999):  
Quality of life in older patients with systolic and diastolic heart failure.  
Eur J Heart Fail, 151-160

Juenger, J, Schellberg, D, Kraemer, S, Haunstetter, A, Zugck, C, Herzog, W,  
Haass, M (2002): Health related quality of life in patients with congestive heart  
failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional  
variables. Heart 87(3), 235-241

Khan NUA, Movahed A (2004): The role of aldosterone and aldosterone-  
antagonists in heart failure. Rev Cardiovasc Med 5(2), 71-81

Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM (2007): Echocardiography in  
heart failure: applications, utility, and new horizons. Am J Coll Cardiol 50,  
381-369

Kirshner B, Guyatt G (1985): A methodological framework for assessing health  
indices. Chron Dis 38, 27-36

Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT,  
Brosnihan B, Morgan TM, Stewart KP (2002):  
Pathophysiological Characterization of Isolated Diastolic Heart Failure in  
Comparision to Systolic Heart Failure. JAMA 288, 2144-2150

Klingbeil AU, Delles C, Schneider MP, Handrock R, Weidinger G, Schmieder RE  
(2003): Direct comparison of the effects of valsartan and amlodipine on renal  
haemodynamics in human essential hypertension. Am J Hypertens 16(12),  
1030-5

Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB (2001): The PHQ-D. Validity of a brief  
depression severity measure. J Gen Intern Med 16(9), 606-613

Kubo SH, Gollup S, Bourge R, Rahko P, Cobb F, Jessup M, Brozena S, Brodsky M, Kirlin P, Shanes J, et al. (1992): Beneficial effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure. Results of a multicenter trial. The Pimobendan Multicenter Research Group. *Circulation* 85, 942-949

Larun, L, Nordheim, LV, Ekland, E, Hagen, KB, Heian, F (2006): Exercise in prevention and treatment of anxiety and depression among children and young people. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD004691

Lavietes MH, Gerula CM, Fless KG, Cherniack NS, Arora RR (2004): Inspiratory muscle weakness in diastolic dysfunction. *Chest* 126(3), 838-44

Lewis EF, Gervasio AL, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL, Young JB, Michelson EL, Halling K, Carlsson J, Olofsson B, McMurray JJV, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA (2007): Characterization on health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail* 9, 83-91

Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S und Herzog W (2002): Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D). Manual und Testunterlagen (2.Auflage). Karlsruhe: Pfizer

Löwe B, Gräfe K, Zipfel S, Spitzer RL, Hermann-Lingen C, Witte S et al. (2003): Detecting panic disorder in medical and psychosomatic outpatients: Comparative validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Patient Health Questionnaire, a screening question and physicians' diagnosis. *J Psychosom Res* 55(6); 515-519

Löwe B, Kroenke K, Herzog W und Gräfe K (2004): Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ- 9). *J Affect Disord* 81(1), 61-66

Löwe B, Kroenke K, Gräfe K (2005): Detecting and monitoring depression with a 2-item questionnaire (PHQ-2). *J Psychosom Res* 58(2), 163-171

Ludwig M: Implizite Therapiebildung in der Lebensqualität

In: Bullinger M, Ludwig M, von Steinbüchel N (Hrsg.): *Lebensqualität bei kardiovaskulären Erkrankungen*. Hogrefe, Stuttgart 1991a, 3-12

Ludwig M: Lebensqualität auf der Basis subjektiver Theoriebildung

In: Bullinger M, Ludwig M, von Steinbüchel N (Hrsg.): *Lebensqualität bei kardiovaskulären Erkrankungen, Grundlagen, Meßverfahren, Ergebnisse, Dimensionen Liste (MLDL)*. Hogrefe, Göttingen 1991b, 23-34

Lydick E, Epstein RS (1993): Interpretation of quality of life changes  
*Qual Life Res* 2, 221-226

Maurischat, C, Ehlebracht-König, I, Kühn, A, Bullinger, M (2005): Strukturelle Validität des Short Form 36 (SF36) bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 64, 255-264

McMurray JJ, Pfeffer MA (2005): Heart Failure. *Lancet* 365, 1877-1889

Muthny FA, Bechtel M, Spaete M (1992): Laienätiologie und Krankheitsverarbeitung bei schweren körperlichen Erkrankungen. *Psychoter Psychosom Med Psychol* 42, 41-52

Najman JM, Levine S (1981): Evaluating the impact of medical care and technologies on the quality of life: a review and critique. *Soc Sci Med* 15, 107-115

Ohno Y, Okura Y, Ramdan M, Taneda K, Suzuki K, Tomita M, Hao K, Kimura S, Hoyano M, Mitsuma W, Tanaka K, Kashimura T, Ito M, Hirono S, Hanawa H, Kodama M, Aizawa Y (2008): Health-Related Quality of Life of outpatients with systolic as isolated diastolic dysfunction. *Circ J* 72, 1436-1442

O'Mahony MS, Sim MFV, Steward JA, Buchhalter M, Burr M (2003): Diastolic Heart Failure in older people. *Age Ageing* 32, 519-524

Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM (2006): Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355, 251-259

Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL (2007): How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28, 2539-2550

Pelham, T, Campagna, P (1991): Benefits of exercise on psychiatric rehabilitation of persons with schizophrenia. *Rehabilitation* 4, 159-168

Radoschewski, M (2000): Gesundheitsbezogene Lebensqualität- Konzepte und Maße. *Bundesgesundheitsbl- Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz* 43, 165-189

Raupp G, Juenger J, Schellberg D, Herzog W, Haass M: Measuring Quality of life: Generic versus Disease specific instruments in patients with Congestive Heart Failure (CHF). Unveröffentlichte Befunde (2001)

Ravens-Sieberer U, Bullinger M: Lebensqualität in der Pädiatrie. In: Döhring et al. (Hrsg) Fortschritte in der pädiatrischen Rehabilitation: Qualität und Interdisziplinarität, Profil-Verlag, München 1997, 277-292

Rector, TS, Kubo SH, Cohn JN (1987): Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Content, reliability and validity of a new measure- the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Failure* 3, 198-209

Rector TS, Kubo SH, Cohn JN (1993): Validity of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am J Cardiol* 71, 1106-7

Redfield MM, Jacobson SJ, Burnett JC et al. (2003): Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 289, 194-202

Ruo, B, Rumsfeld, J, Hlatky, M, Liu, H, Browner, W, Whooley, M (2003): Depressive Symptoms and Health-Related Quality of life. *JAMA* 290, 215-221

Schunkert H, Hense HW, Danser J, et al. (1997): Association between circulating components of the renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass. *Br Heart J* 77, 24-31

Smart N, Haluska B, Jeffriess L, Marwick TH (2007): Exercise Training in systolic and diastolic dysfunction: Effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. *Am Heart J* 153(4), 530-536

Spilker B: Introduction to the Field of Quality of Life. In: Spilker B (Hrsg.): *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996, 1-10

Sonstroem, RJ (1978): Physical estimation and attraction scales: rationale and research. *Medi Sci Sports* 10, 97-102

Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB (1999): Patient Health Questionnaire Primary Care Study Group. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: The PHQ primary care study. *JAMA* 282(18), 1737-1744

Stewart AL, Ware J: *Measuring Function and Wellbeing: the medical outcomes study approach*. Duke University Press, Durham/NC 1992

Struthers AD (2002): Evidence for myocardial synthesis of aldosterone producing myocardial fibrosis in man. *Clin Sci (Lond)* 102, 387

Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Piérard L, Remme WJ; Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology (2006): Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26, 1115-1140

Szabo S.: The World Health Organisation Quality of Life (WHOQOL) Assessment Instrument. In: Spilker B (Hrsg.): *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996, 355-362

The WHOQOL Group (1995): The world health organisation quality of life assessment (WHOQOL). Position Paper from the World Health Organisation. *Soc Sci Med* 41(10), 1403-1409

Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D (1995): Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 26, 1565-74

Vaughan DE, Lazos SA, Tong K (1995): Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells: a potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 95, 995-1001

Yamada H, Goh PP, Sun JP, Odabashian J, Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL (2002): Prevalence of the left ventricular diastolic dysfunction by echocardiography: clinical application of the Canadian consensus guidelines. *J Am Soc Echocardiogr* 15, 1238-44

Yamamoto N, Yasue H, Mizuno Y, et al. (2002): Aldosterone is produced from ventricles in patients with essential hypertension. *Hypertension* 39, 958-962

Wachter R, Lüers C, Kleta S, Griebel K, Herrmann-Lingen C, Binder L, Janicke N, Wetzel D, Kochen MM, Pieske B (2007): Impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. *Eur J Heart Fail* 9, 469-476

Ware JE, Sherbourne CD (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF36). A framework and item selection. *Med Care* 30, 473-483

Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B (1993): SF36 Health Survey and Interpretation Guide. Boston: Health Institut, New England Medical Centre.

Warner JG JR, Metzger DC, Kitzman DW, Wesley DJ, Little WC (1999): Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 33; 1567-1572

Wenger NK, Mattson ME, Furberg CD, Ellison J (1984): Assessment of Quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. *Am J Card* 54, 908-913

Zile MR, Brutsaet DL (2002): New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II. Causal mechanisms and treatment. *Circulation* 105, 1503-08

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Burkhard Pieske aber auch PD Dr. Rolf Wachter für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und für die Möglichkeit, in seiner Abteilung für Kardiologie und Pneumologie an der Georg August Universität Göttingen zu promovieren.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Christoph Herrmann- Lingen für die freundliche Unterstützung bei der Zusammenstellung der Fragebögen sowie deren Auswertung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Frank Edelmann, der mich mit viel Engagement, Freundlichkeit und Geduld die ganze Zeit über betreut hat.

Danken möchte ich ebenfalls Herrn PD Dr. Dr. Götz Gelbrich, ohne den die statistische Auswertung nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie herzlich für Ihre Unterstützung.