

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

---

**Einfluss von körperlichem Training auf natriuretische Peptide,  
Adrenomedullin und Endothelin  
sowie auf Parameter der Belastbarkeit und der kardialen Funktion  
bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz**

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

vorgelegt von

Tinka Rutscher

aus

Greifswald

Göttingen 2015

**Dekan:** Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

**I. Berichterstatter/in:** PD Dr. med. F. Edelmann

**II. Berichterstatter/in:** Prof. Dr. med. Koziolk

**III. Berichterstatter/in:** Prof. Dr. med. M. Schön

**Tag der mündlichen Prüfung:** 03.06.2015

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Englisch</b>	<b>Deutsch</b>
A´	peak atrial transmitral inflow	Geschwindigkeit der Bewegung des Mitralklappenringes zum Zeitpunkt der spätdiastolischen Vorhofkontraktion
AF	respiratory frequency	Atemfrequenz
ATVO <sub>2</sub>	oxygen consumption at anaerobic threshold	Sauerstoffaufnahme an anaerober Schwelle
b	constant of left ventricular chamber stiffness	linksventrikuläre Steifigkeitskonstante
b´	constant of myocardial stiffness	myokardiale Steifigkeitskonstante
D <sub>T</sub>	deceleration time	Dezelerationszeit
dP/dt	loss of pressure velocity	Druckabfallgeschwindigkeit
E´	peak velocity diastolic mitral valve flow	Geschwindigkeit der Bewegung des Mitralklappenringes zum Zeitpunkt der frühdiaastolischen Füllung
E/A	early-to-atrial transmitral inflow ratio	Verhältnis aus Mitraleinstromflussgeschwindigkeit zu atrialem Einstrom
E/A <sub>Valsalva</sub>	early-to-atrial transmitral inflow ratio by conventional Doppler under valsalva	Verhältnis aus Mitraleinstromflussgeschwindigkeit zu atrialem Einstrom unter Valsalva
E <sub>DT</sub>	deceleration time of E-wave	Dezelerationszeit der E-Welle
E/E´	ratio of peak early left ventricular filling to peak early diastolic myocardial velocity	Verhältnis der Flussgeschwindigkeiten während der frühdiaastolischen linksventrikulären Füllung
EQCO <sub>2</sub>	respiratory equivalent of carbon dioxide	Atemäquivalent für Kohlendioxid
EQO <sub>2</sub>	respiratory equivalent of oxygen	Atemäquivalent für Sauerstoff
FEV <sub>1</sub>	forced expiratory volume in one second	Einsekundenausatemkapazität

IVRT	isovolumetric relaxation time	isovolumetrische Relaxationszeit
LA	left atrial	linker Vorhof
LAVI	left ventricular volume index	linksatrialer Volumenindex
LVEDD	left ventricular end-diastolic diameter	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDIDI	left ventricular end-diastolic internal dimension index	linksventrikulärer enddiastolischer Index des inneren Durchmessers
LVEDVI	left ventricular end-diastolic volume index	linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF	left ventricular ejection fraction	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVMI	left ventricular mass index	linksventrikulärer Masseindex
LVOT	left ventricular outflow tract	linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVPW <sub>sys</sub>	left ventricular posterior wall, systolic	linksventrikuläre posteriore Wandstärke, systolisch
LVPW <sub>dias</sub>	left ventricular posterior wall, diastolic	linksventrikuläre posteriore Wandstärke, diastolisch
LVS <sub>sys</sub>	left ventricular septum, systolic	linksventrikuläre Septumdicke, systolisch
LVS <sub>dias</sub>	left ventricular septum, diastolic	linksventrikuläre Septumdicke, diastolisch
MV A t	mitral atrial flow velocity duration	Dauer des atrialen Flusses über der Mitralklappe
PCWP	pulmonal capillary wedge pressure	pulmonal-kapillärer Verschlussdruck
PETCO <sub>2</sub>	end-tidal carbon dioxide partial pressure	endexpiratorischer Kohlendioxid-Partialdruck
PETO <sub>2</sub>	end-tidal oxygen partial pressure	endexpiratorischer Sauerstoff-Partialdruck
PFR	peak filling rate	Spitzenfüllungsrate
PV A Flow	pulmonary venous atrial flow velocity	pulmonalvenöse atriale Flussgeschwindigkeit
PV A t	pulmonary venous atrial flow velocity duration	Dauer des pulmonalvenösen atrialen Flusses

$PV_{\text{sys}}$	pulmonal venous inflow, systolic	systolischer pulmonal-venöser Fluss
$PV_{\text{dias}}$	pulmonal venous inflow, diastolic	diastolischer pulmonal-venöser Fluss
$PVA_{\text{max}}$	peak atrial velocity of pulmonal venous inflow	atriale Spitzengeschwindigkeit des pulmonalen Flusses
$PVA_{\text{dur}}$	duration of A-wave	Dauer der A-Welle
RA	right atrial	rechter Vorhof
RQ	respiratory quotient	respiratorischer Quotient
RVEDD	right ventricular end-diastolic diameter	rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
S/D	systolic-to-diastolic pulmonary venous flow ratio	Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss
SR	septum strain rate	Verformungsrate des Septums
SV	stroke volume	Schlagvolumen
$T - \tau$	delay time of isovolumetric relaxation	Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation
TEI-Index	myocardial performance index	Parameter für die globale Funktion des linken Ventikel
VC	vital capacity	Vitalkapazität
$VCO_2$	rate of elimination of carbon dioxide	Kohlendioxidabgabe
$V_D$	dead space ventilation	Totraumventilation
VE	respiratory minute volume	Atemzeitvolumen, Ventilation
$VO_2$	oxygen uptake	Sauerstoffaufnahme
$V_p$	color-M-mode flow propagation velocity	Farb-M-mode Fluss-Ausbreitungsgeschwindigkeit
VT	tidal volume	Atemzugvolumen
VTI	velocity time integral	Geschwindigkeitsintegral über der Aortenklappe

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>8</b>
1.1	Diastolische Herzinsuffizienz.....	8
1.1.1	Grundlagen.....	8
1.1.2	Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz.....	10
1.1.2.1	Echokardiografische Grundlagen der diastolischen Dysfunktion.....	12
1.1.3	Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz.....	13
1.1.4	Einteilungsmöglichkeiten.....	14
1.2	Humorale Marker.....	15
1.2.1	Natriuretische Peptide.....	16
1.2.1.1	Atriales natriuretisches Peptid.....	17
1.2.1.2	Zerebrales natriuretisches Peptid.....	18
1.2.2	Adrenomedullin.....	21
1.2.3	Endothelin.....	23
1.3	Ziele der Arbeit.....	24
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>25</b>
2.1	Studiendesign.....	25
2.2	Auswahl der Patienten.....	26
2.3	Rekrutierung der Patienten.....	27
2.4	Ablauf der Untersuchungen.....	27
2.4.1	Anamnese und körperliche Untersuchung.....	27
2.4.2	Blutentnahme.....	28
2.4.3	Echokardiografie.....	28
2.4.4	Spiro-Ergometrie.....	30
2.4.5	Trainingsplan.....	31
2.5	Statistik.....	33
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
3.1	Patientenkollektiv nach der Screening-Untersuchung.....	34
3.2	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	35
3.3	Verlauf der Parameter der Belastbarkeit und echokardio- grafischen Größen.....	37
3.4	Konzentrationen der Neurohormone im Verlauf der Intervention.....	39
3.4.1	NT-proBNP – Konzentrationen im Verlauf.....	39
3.4.2	MR-proANP – Konzentrationen im Verlauf.....	40
3.4.3	MR-proADM – Konzentrationen im Verlauf.....	41
3.4.4	CT-proET-1 – Konzentrationen im Verlauf.....	42
3.5	Ausmaß der neurohumoralen Aktivierung.....	43
3.5.1	NT-proBNP – Konzentrationen bei Kollektiv und Gesunden.....	43
3.5.2	MR-proANP – Konzentrationen bei Kollektiv und Gesunden.....	44
3.5.3	MR-proADM – Konzentrationen bei Kollektiv und Gesunden.....	45
3.5.4	CT-proET-1 – Konzentrationen bei Kollektiv und Gesunden.....	46

3.6	Korrelationen der Neurohormone untereinander bei der Baseline-Untersuchung .....	47
3.7	Korrelationen der Neurohormone mit Parametern der diastolischen Funktion bei der Baseline-Untersuchung .....	48
3.8	Korrelationen der Neurohormone mit Parametern der Belastbarkeit bei der Baseline-Untersuchung .....	49
3.9	Korrelationen der Änderung der Neurohormone untereinander .....	50
3.10	Korrelationen der Änderung der Neurohormone hinsichtlich der Änderung der Belastbarkeit und der Änderung der diastolischen Funktion .....	51
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>52</b>
4.1	Kernaussagen .....	52
4.2	Problemanalyse / Fehlerquellen .....	68
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>70</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>72</b>
6.1	Abbildungsverzeichnis.....	72
6.2	Tabellenverzeichnis.....	73
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>74</b>

# 1 Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss von körperlichem Training auf die neurohumoralen Parameter bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz. Im Rahmen der Diagnostik der systolischen Herzinsuffizienz konnten sich gerade die Neurohormone NT-proBNP, BNP und ANP als verlässliche Marker etablieren. Ob dies ebenso für die diastolische Herzinsuffizienz gilt, soll hier herausgefunden werden. Ebenso sollen Peptide wie Endothelin-1 und Adrenomedullin untersucht und deren Korrelation mit dem Grad der diastolischen Funktionsstörung im Zusammenhang mit echokardiografischen Größen betrachtet werden.

## 1.1 Diastolische Herzinsuffizienz

### 1.1.1 Grundlagen

Der Begriff Herzinsuffizienz beschreibt das Unvermögen des Herzens, das für den Stoffwechsel erforderliche Herzzeitvolumen aufzubringen bzw. den venösen Rückstrom zum Herzen aufzunehmen.

Die mechanische Leistung des Herzens ist grundlegend von der Druck- sowie der Volumenbelastung abhängig, wobei das Herz zunächst durch Hypertrophie versucht, auf einen erhöhten Kammer- bzw. Aortendruck (Nachlast) oder ein erhöhtes enddiastolisches Volumen (Vorlast) zu reagieren. Nach dem Gesetz von LaPlace:

$$\text{Wandspannung} = \frac{\text{transmuraler Druck} \times \text{Gefäßradius}}{2 \times \text{Wanddicke}}$$

kann so vorerst die Wandspannung annähernd konstant gehalten werden. Kommt es jedoch zu einem weiteren Anstieg der Nachlast, kann der Herzmuskel die notwendige Kontraktionskraft, die für eine vollständige Kammerentleerung vonnöten wäre, nicht mehr aufbringen. Eine erhöhte Vorlast führt zu einer Überdehnung der Herzmuskelfasern. Diese Konstellation führt auf längere Sicht zu einer Herzdehnung mit erhöhtem Kammerradius mit konsekutiv erhöhter Wandspannung und folglich dem Bild einer kompensierten Herzinsuffizienz. Gleichzeitig werden durch Hypertrophie und erhöhte Wandspannung gegenregulatorische Signale in den Herzmuskelzellen ausgelöst, die mit einer verstärkten Freisetzung natriuretischer Peptide einhergehen; diese wiederum dienen der Verminderung der Volumen- und Druckbelastung (PLONNÉ 2003).



Die Ursachen der Herzinsuffizienz sind vielseitig; sie kann sich akut im Rahmen eines Myokardinfarktes bilden oder als Folge einer Kardiomyopathie einen chronischen Verlauf verfolgen. Eine koronare Herzerkrankung, Herzklappenvitien, Herzrhythmusstörungen, Perikarderkrankungen, entzündliche Erkrankungen (z.B. Myokarditis), Stoffwechselstörungen (Hyperthyreose) aber auch toxische Wirkungen (z.B. Chemotherapeutika) spielen ebenso eine Rolle bei der Entstehung der Herzinsuffizienz. Insbesondere ein bestehender arterieller Hypertonus kann die Erkrankung negativ beeinflussen und zählt somit neben Alter, Geschlecht, Diabetes, Nikotinabusus und Übergewicht zu einem der Risikofaktoren.

Derzeit leiden europaweit etwa 10 Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz; damit zählt dieses Krankheitsbild zu den häufigsten internistischen Erkrankungen. Es sind derzeit ein Drittel der Patienten mit einer Herzinsuffizienz, die eine isolierte diastolische Funktionsstörung aufweisen; die Prävalenz ist stark altersabhängig (MOSTERD et al. 1999, DAUTERMAN et al. 1998, VASAN et al. 1995, DOUGHERTY et al. 1984). Dass in der Literatur die Angaben über Prävalenz und Inzidenz weit auseinandergehen, zeigen VASAN et al. 1995 in einer Studie, die Zahlen im Zeitraum von 1970 bis 1995 wiedergibt. Hier findet man Angaben von 13-74%. Auch werden bei SENNI et al. (1998) weitaus mehr Patienten mit erhaltener systolischer Funktion angegeben; bis 43% hier, bei VASAN et al. (1999) nahezu 51%. Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion steigen weiter an (OWAN et al. 2006). Die jährliche Letalität beträgt ca. 8 % (PIESKE und SCHMIDT 2005, VASAN et al. 1995).

In den letzten Jahren hat sich gerade der Begriff der diastolischen Herzinsuffizienz hervor getan, welche im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz weniger auf eine verminderte Auswurfleistung des Herzens zurückzuführen ist, sondern vielmehr mit einer gestörten Dehnbarkeit einhergeht. Wichtige myokardiale Einflussfaktoren auf die diastolische Funktion sind die aktive Relaxation, die passive Dehnbarkeit (Compliance), die Vorhoffunktion und die Herzfrequenz. Die Auswurffraktion selbst ist also nicht verringert; die LV-Funktion nahezu normal. Ursache ist häufig eine Myokardhypertrophie oder auch Veränderungen der extramyokardialen Kollagenmatrix. Eine verminderte Stickstoffmonoxid-Produktion sowie eine veränderte Kalzium-Homöostase können ebenso eine abnehmende Relaxation des linken Ventrikels verursachen. Die Bedeutung der neurohumoralen Aktivierung im Zusammenhang mit einer Erhöhung des Aldosteronspiegels konnte durch

SCHUNKERT et al. bereits 1997 sowie durch ZILE et al. 2002 und KHAN und MOVAHED 2004 bestätigt werden.

### 1.1.2 Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz

Die diastolische Herzinsuffizienz als terminale kardiale Komplikation stellt häufig immer noch eine Ausschlussdiagnose dar, da sich eine eindeutige Diagnosestellung häufig als sehr schwierig erweist. Dies liegt zudem daran, dass die klinischen Symptome der diastolischen Herzinsuffizienz ebenso auf das Bild einer systolischen Herzinsuffizienz hindeuten könnten. Auch sollte hier der Begriff der Herzinsuffizienz von dem der Dysfunktion getrennt werden. Die diastolische Herzinsuffizienz stellt ein klinisches Syndrom dar, welches zum einen durch klinische Zeichen wie Belastungsdyspnoe und Orthopnoe, Jugularvenenstauung, Hepatomegalie, hepatojugulärer Reflux und/oder periphere Ödeme charakterisiert ist. Weiterhin können auskultatorisch Rasselgeräusche über der Lunge oder ein 3. bzw. 4. Herzton verzeichnet werden. EKG und Röntgen-Thorax sind ebenso notwendige Maßnahmen zur Erfassung der klinischen Symptomatik. Neben beschriebener Klinik zählen zum Begriff der diastolischen Herzinsuffizienz ebenso die Zeichen der kardialen Dysfunktion sowie die Zunahme des diastolischen Füllungsdruckes bzw. die Abnahme des Herzminutenvolumens.

Unter dem Begriff diastolische Dysfunktion versteht man demnach lediglich die Auswirkung auf kardiale Parameter. Hierzu zählen eine normale bis lediglich leicht verminderte Auswurfraction, die Zunahme der Kammerdimensionen, ein abnormales diastolisches Flussmuster und ein Umbau der linken Kammer (LV-Remodeling) mit Zunahme der Kammersteifigkeit und erhöhten enddiastolischen linksventrikulären Füllungsdrücken (PIESKE und SCHMIDT 2005, HESS 2003). Hinsichtlich des klinischen Bildes ist eine Differenzierung zwischen diastolischer und systolischer Funktionsstörung nicht immer einfach. Unter Zuhilfenahme bestimmter kardialer Parameter kann man jedoch eine Abgrenzung beider Krankheitsbilder voneinander vornehmen.

Mittlerweile liegen eine einheitliche Definition und diagnostische Kriterien zu diesem Krankheitsbild vor. Die *European Study Group on Diastolic Heart Failure* hat 1998 einheitliche Diagnosekriterien festgelegt. Demnach spricht man von einer diastolischen Herzinsuffizienz, wenn der klinische Symptomenkomplex einer Herzinsuffizienz und eine normale oder nur leichtgradig eingeschränkte LV-Funktion

(EF > 45 %, LVEDVI < 102 ml/m<sup>2</sup>) vorliegen und sich Hinweise auf eine abnorme linksventrikuläre Relaxation, Füllung, Dehnbarkeit oder Steifigkeit zeigen.

Neben Klinik und Echokardiografie liefern auch die invasive Links- bzw. Rechtsherzkatheteruntersuchung wichtige Aussagen über die Herzfunktion. Sie galten bisher als führende Verfahren in der Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz. Hierbei werden simultane Messungen von Druck, Volumen und linksventrikulärer Geometrie erfasst und somit der Grad der Relaxations- bzw. Compliancestörung charakterisiert. Bei Ausschluss anderer Ursachen wie Klappenvitien oder Shunts gilt der Nachweis folgender hämodynamischen Veränderungen als beweisend für eine diastolische Dysfunktion:

**1. Zeichen der kongestiven Herzinsuffizienz**

Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, pulmonale Ödeme

**2. Normale oder mittelgradig reduzierte linksventrikuläre systolische Funktion**

LVEF ≥ 45%

und

LVEDDI < 3,2 cm/m<sup>2</sup> oder LVEDVI < 102 ml/m<sup>2</sup>

**3. Abnormale linksventrikuläre diastolische Funktion**

**3.1 Langsame isovolumetrische linksventrikuläre Relaxation**

dP/dt < 1100 mmHg/s

und/oder

IVRT<sub><30y</sub> > 92 ms, IVRT<sub>30-50y</sub> > 100 ms, IVRT<sub>>50y</sub> > 105 ms

und/oder

$\tau$  > 48 ms

**3.2 Langsame frühe linksventrikuläre Füllung**

PFR < 160 ml/s/m<sup>2</sup>

und/oder

E/A<sub><50y</sub> < 1,0 und D<sub>T<50y</sub> > 220 ms, E/A<sub>>50y</sub> < 0,5 und D<sub>T>50y</sub> > 280 ms

und/oder

S/D<sub><50y</sub> > 1,5, S/D<sub>>50y</sub> > 2,5

**3.3 Reduzierte linksventrikuläre diastolische Dehnbarkeit**

LVEDP > 16 mmHg or mean PCWP > 12 mmHg

und/oder

PV A Flow > 35 cm/s

und/oder

PV A t > MV A t + 30 ms

**3.4 Zunahme der linksventrikulären myokardialen Steifigkeit**

b > 0,27

und/oder

b' > 16

(Einteilung nach EUROPEAN STUDY GROUP ON DIASTOLIC HEART FAILURE 1998,

ERBEL et al. 2002, BURSI et al. 2006, WACHTER et al. 2007)

Technischer und apparativer Aufwand der Katheteruntersuchung sowie die Tatsache eines invasiven Eingriffes haben jedoch diese Untersuchungsform etwas in den Hintergrund gerückt.

### **1.1.2.1 Echokardiografische Grundlagen der diastolischen Dysfunktion**

Die echokardiografische Untersuchung kann neben der klinischen Symptomatik als grundlegendes diagnostisches Instrument wichtige Aussagen über die Diastole liefern. Der Ablauf der Diastole ist komplex; man unterscheidet hierbei die *isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT)*, die *schnelle frühdiastolische Füllungsphase* des linken Ventrikels, die *Diastase* sowie die *atriale Kontraktion* (FLACHSKAMPF 2004). Die isovolumetrische Relaxationszeit ist die Zeit, die zwischen dem Aortenklappenschluss und der Mitralklappenöffnung liegt. Sie kann ermittelt werden durch den Beginn des linksventrikulären transmitralen Flusses und das Ende des linksventrikulären Ausstroms oder durch die Bestimmung der Mitralklappenöffnung im M-Mode-Echokardiogramm und des Aortenklappenschlusses im Phonokardiogramm. Die Normwerte sind altersabhängig. Eine verlängerte IVRT weist auf eine verlangsamte isovolumetrische Relaxationszeit hin. Normwerte können jedoch keine verlangsamte IVRT ausschließen, da sich die IVRT normalisiert, wenn ein erhöhter linksatrialer Druck zu einer vorzeitigen Mitralklappenöffnung führt.

Die frühe linksventrikuläre Füllung findet nach Öffnung der Mitralklappe statt. In dieser schnellen Füllungsphase erfolgt der größte Teil der Füllung des Ventrikels. Die Füllung (PFR; Spitzenfüllungsrate) hängt ab vom Druckgradienten zwischen Vorhof und Ventrikel. Sie beginnt erst, wenn der linksventrikuläre Druck unter den Druck im linken Vorhof fällt und sich die Mitralklappe öffnet. Als messbarer Parameter dieser frühdiastolischen Füllung wird die E-Welle herangezogen. Des Weiteren bewirkt die aktive ventrikuläre Relaxation einen negativen intraventrikulären Druck und somit eine Art Sogeffekt, der zur transmitralen Füllung beiträgt. Dieser Sogeffekt ist abhängig von der Herzfrequenz, so dass auch bei einer durch Tachykardie verminderten Füllungszeit eine ausreichende ventrikuläre Füllung erreicht wird. Die durch die Vorhofkontraktion hervorgerufene spätdiastolische Füllung wird durch die A-Welle beschrieben.

Die Diastase ist gekennzeichnet durch eine passive, geringe Ventrikelfüllung bei nur minimalen Druckänderungen. Während der Diastase beginnt die Mitralklappe zu

schließen. Die Dauer der Diastase ist variabel und hängt wesentlich von der Herzfrequenz ab.

Während der atrialen Kontraktion erfolgt die restliche Füllung des Ventrikels bis sich die Mitralklappe wieder schließt. Dies entspricht dem Beginn des QRS-Komplexes im EKG. Hier enden die atriale Kontraktion und damit auch die Diastole.

### 1.1.3 Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz

Es gibt bereits vielseitige Therapieansätze im Rahmen der Behandlung einer diastolischen Herzinsuffizienz, wobei man hier auch erwähnen muss, dass valide Daten zur Morbidität und Mortalität noch ausstehen. Hier stützt man sich hauptsächlich zunehmend auf die bereits erzielten Ergebnisse zahlreicher Studien über die chronische oder isoliert systolische Dysfunktion.

Die Frage stellt sich, wie man initial und langfristig eine solche Erkrankung behandeln kann. Dabei steht im Mittelpunkt der initialen Therapie die Reduktion des pulmonalvenösen Drucks mit einer Herzfrequenznormalisierung; langfristig soll es zu einer Letalitätssenkung, einer Hemmung der Krankheitsprogression, einer Besserung der Beschwerdesymptomatik, einer Senkung der Hospitalisationsrate sowie einer Verbesserung der hämodynamischen Parameter kommen.

Im Rahmen der Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz können drei wesentliche Pfeiler das Therapiekonzept tragen. Dies sind zum einen die *kausale* Therapie, die *medikamentöse* Therapie und nicht zuletzt die *nicht-medikamentöse* Therapie.

Im Rahmen der kausalen Therapie soll direkt die Ursache der Herzinsuffizienz beseitigt werden. Dies kann eine antihypertensive Behandlung bei bestehendem arteriellen Hypertonus, eine Myokardrevaskularisation (Bypassoperation, Angioplastie) sowie eine lipidsenkende Therapie mittels Statinen bei koronarer Herzerkrankung, die operative Eliminierung von Herzklappenvitien, eine Perikardektomie bei Perikardkonstriktion oder eine Katheterablation bzw. Kardioversion bei bestehender Tachyarrhythmie sein.

Ansatzpunkte der medikamentösen Therapie sind eine verbesserte Ventrikelfüllung durch Verlängerung der Füllungsphase und erhöhte Relaxation. Hier spielen insbesondere die Betablocker und Kalzium-Antagonisten eine herausragende Rolle. Des Weiteren soll eine Verbesserung der Myokardstruktur erreicht werden, wobei Aufbau und Erhalt von Kollagen im Vordergrund stehen. Dies kann möglicherweise

durch Aldosteronantagonisten wie Spironolacton erreicht werden (SCHUNKERT et al. 1997).

Möglichkeiten der nicht-medikamentösen Therapie als dritten Eckpfeiler der Behandlung einer diastolischen Herzinsuffizienz sind Gewichtsnormalisierung, begrenzte Kochsalzzufuhr, Limitierung der Flüssigkeitszufuhr, Reduktion koronarvaskulärer Risiken sowie begrenzter Alkoholkonsum.

#### 1.1.4 Einteilungsmöglichkeiten

Die wohl am weitesten verbreitete Einteilung der Herzinsuffizienz ist die Klassifizierung der *New York Heart Association* in NYHA I bis IV:

<b>Funktionelle Klassifikation</b>	
<b>NYHA-Klasse</b>	
<b>I</b>	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
<b>II</b>	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
<b>III</b>	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung
<b>IV</b>	Beschwerden in Ruhe

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz und Angina pectoris  
(EUROPEAN STUDY GROUP ON DIASTOLIC HEART FAILURE 1998)

Basierend auf den obengenannten bisher etablierten echokardiografischen und invasiven Schemata (EUROPEAN STUDY GROUP AN DIASTOLIC HEART FAILURE 1998, BURSI et al. 2006, WACHTER et al. 2007) erstellten PAULUS et al. 2007 ein neues und heute gängiges Diagnoseschema für die diastolische Herzinsuffizienz:

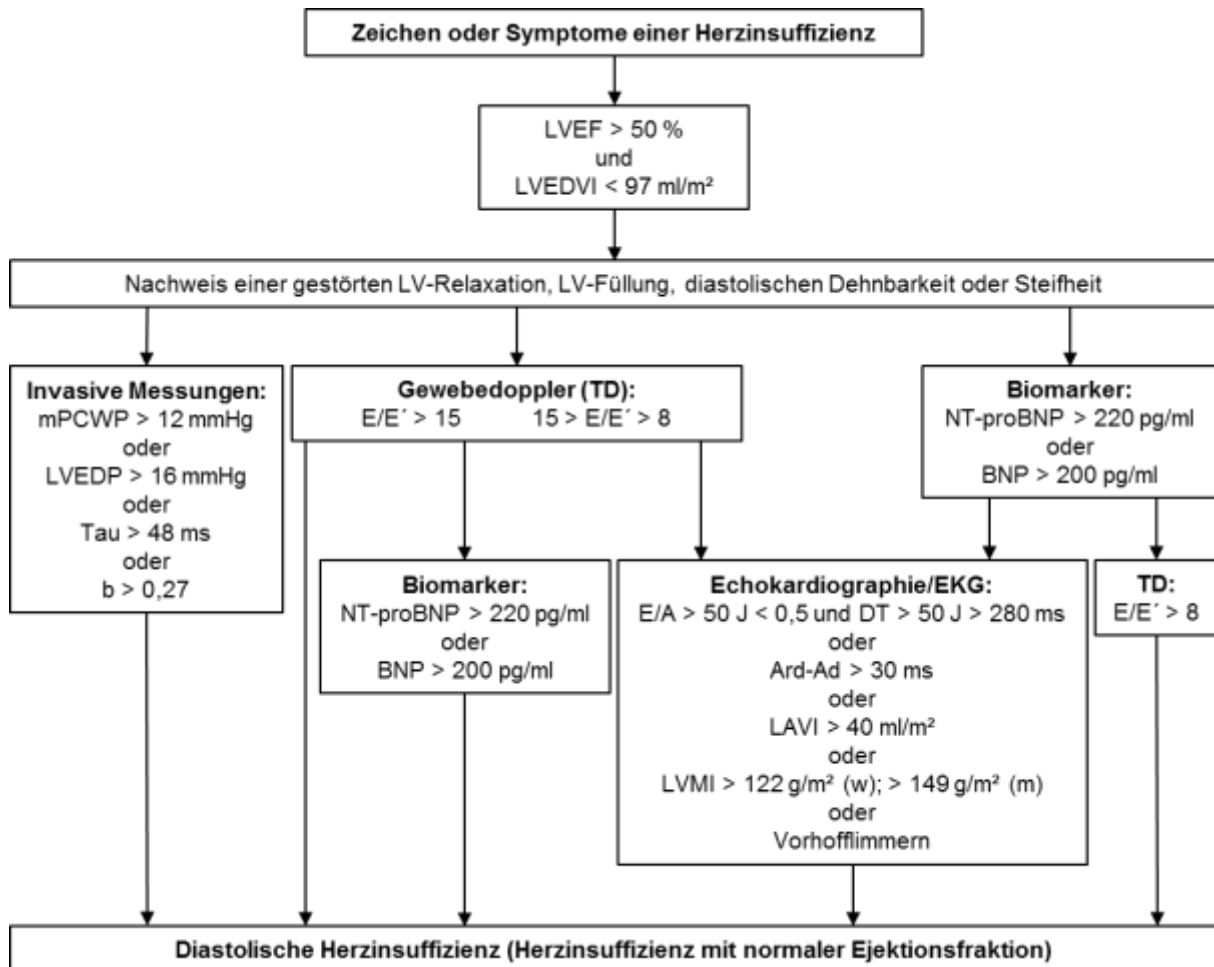


Abbildung 1: Diagnosekriterien der diastolischen Herzinsuffizienz verändert nach PAULUS et al. 2007

## 1.2 Humorale Marker

Bei akuter und schwerer Herzinsuffizienz erfolgt eine Aktivierung von zahlreichen neurohumoralen Mechanismen. Vasokonstriktive antinatriuretische Einflüsse stehen vasodilatatorischen natriuretischen gegenüber. Zu den gefäßverengend wirkenden Systemen zählen u.a. das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), zirkulierende Katecholamine, das Adiuretin (ADH) – auch Vasopressin - sowie das Thromboxan A<sub>2</sub>. Gefäßerweiternd wirken Prostaglandin E<sub>2</sub> und Prostazyklin, endogenes Dopamin, das atriale natriuretische Peptid (ANP) sowie Kallikreinkin (RUTISHAUSER und KRAGENBÜHL 1994, Klinische Pathophysiologie).

### 1.2.1 Natriuretische Peptide

Zu der Familie der natriuretischen Peptide zählen das ANP (*atrial natriuretic peptide*), das BNP (*brain natriuretic peptide*), das Urodilatin, das CNP (*C-type natriuretic peptide*) und das DNP (*dendroaspis natriuretic peptide*).

Bereits 1956 konnte KIRSCH in atrialen Zellen elektronenmikroskopisch Granula nachweisen, die denen endokriner Drüsen ähnelten. Die endgültige Entdeckung des ANP erfolgte jedoch erst 1981, u.a. durch DE BOLD et al. Weitere Untersuchungen hinsichtlich der Aminosäuresequenz lieferten FLYNN et al. 1983 sowie KANGAWA und MATSUO 1984.

1988 konnte dann das BNP aus einem Schweinegehirn isoliert werden, was für den Namen *brain natriuretic peptide* sorgte (SUDOH et al. 1988). Spätere Studien zeigten jedoch, dass auch BNP vorwiegend im Herzen synthetisiert wird (KAMBAYASHI et al. 1990).

Natriuretische Peptide haben sich in der Diagnostik der Herzinsuffizienz und beim Therapiemonitoring als hilfreich erwiesen (BOOMSMA et al. 1998). Sie spielen eine bedeutende Rolle bei der Regulierung des Salz- und Wasserhaushaltes, des Blutdrucks sowie des kardiovaskulären Remodelings (MORITA et al. 1992).



### 1.2.1.1 Atriales natriuretisches Peptid

Die Vorstufe des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) stellt das 151 Aminosäuren-lange Präpro-ANP dar, aus dem durch Abspaltung eines N-terminalen Signalpeptids das Pro-ANP entsteht. Anschließend wird durch eine Serinprotease der C-Terminus vom ANP abgespalten.

ANP wird hauptsächlich in den kardialen Vorhöfen, aber auch in den Ventrikeln während der fetalen Entwicklung sowie bei kardialer Hypertrophie produziert.

Potentester Sekretionsreiz für die ANP-Ausschüttung aus den Atrien ist die mechanische Dehnung kardialer Myozyten. Andere Stimuli sind Endothelin-1, welches selbst eine Vorhofdehnung auslöst, Angiotensin II, ADH sowie Noradrenalin. ANP spielt bei der Regulation des Blutdrucks eine Rolle, wirkt aber zusätzlich auch an der Niere. Seine vasodilatatorische Wirkung erzielt das ANP über den NPR<sub>A</sub>-Rezeptor mittels Aktivierung einer membranständigen Guanylylcyclase. Darauf folgend kommt es zur Aktivierung von membranständigen Kalziumpumpen; Kalzium-Ionen werden vermehrt aus der Zelle transportiert, was wiederum zu einer Relaxation der glatten Muskulatur führt. Außerdem wird durch ANP eine Hemmung der ADH-Sekretion erreicht. Eine weitere Wirkung erzielt das ANP am NPR<sub>C</sub>-Rezeptor, einem Transmembranrezeptor. Hierdurch wird überschüssiges ANP gebunden und einem intrazellulären Abbau zugeführt. Dem Wirkmechanismus über besagten C-Rezeptor wird eine Clearance-Funktion zugeschrieben (TOKUDOME et al. 2008).

Die Wirkung des ANP auf die Niere beinhaltet eine Verminderung der Natriumrückresorption, was somit zu einer verstärkten Natriurese führt (LEVIN et al. 1998). Dem folgt osmotisch bedingt Wasser. Vasodilation in den glomerulären Gefäßen bewirkt eine gesteigerte Filtrationsrate, so dass es alles in allem ebenso zu einer Senkung des Blutdrucks kommt. Auch die hemmende Wirkung auf das RAAS hat einen Nachlast-senkenden Effekt (WADA et al. 1994, CLARKSON et al. 1996, BRUNNER-LA ROCCA et al. 2001).

Vergleichend zum BNP liegt das ANP in 6fach höherer Konzentration im Plasma vor und gilt somit nicht zuletzt als Hauptregulator der Natriurese.

### 1.2.1.2 Zerebrales natriuretisches Peptid

Das zerebrale natriuretische Peptid (BNP) wird sowohl im Gehirn als auch in den kardialen Ventrikeln gebildet. Es handelt sich dabei um ein aus 76 Aminosäuren bestehendes inaktives Peptid (NT-proBNP) sowie ein 32 Aminosäuren-langes aktives Peptid (BNP). Neben der neurohumoralen Stimulation kommt es insbesondere bei bestehender Druck- und Volumenbelastung des Myokards zur Freisetzung einer Hormonvorstufe durch die Kardiomyozyten, dem sogenannten Pro-BNP. Durch enzymatische Spaltung entstehen anschließend aktives BNP und inaktives NT-proBNP.

Neben der mechanischen Belastung des Herzmuskels konnten weitere Reize ausfindig gemacht werden, auf die die Kardiomyozyten das Neurohormon sezernieren. Dazu zählen eine Tachykardie (LEVIN et al. 1998), die Wirkung von Glukokortikoiden, Schilddrüsenhormonen (KOHNO et al. 1993) und vasoaktiven Substanzen wie Endothelin-1 (BRUNEAU und DE BOLD 1994) und Angiotensin II (WIESE et al. 2000) unabhängig von deren hämodynamischen Effekten.

Die Wirkungen von BNP sind vielschichtig; durch diuretische und natriuretische Eigenschaften spielt es genau wie das ANP eine wesentliche Rolle bei der Blutdruckregulation. Außerdem bewirkt es eine Vasodilatation von Venen, Arterien und Koronarien und ist somit sowohl Vorlast- als auch Nachlast-senkend. Dieser Effekt wird auch therapeutisch in der Behandlung der Herzinsuffizienz durch Pharmaka (Nesiritide) ausgenutzt. Neben der blutdruckregulierenden Funktion wirkt BNP des Weiteren dem myokardialen Remodeling entgegen und vermindert die neurohumorale Aktivierung, indem es die Aldosteron-, Endothelin-, Zytokin- und Noradrenalin Spiegel senkt (PFISTER et al. 2003, LEVIN et al. 1998, WADA et al. 1994, STEIN und LEVIN 1998, BAUGHMAN 2002). Studien zeigten ebenso eine antimitogene und antiproliferative Wirkung auf das Zellwachstum (GEORGE et al. 2009). Alles in allem kann nicht zuletzt durch CAO und GARDNER (1995), FUJISAKI et al. (1995), VAN DER ZANDER et al. (2002) und GAO et al. (2009) von einer kardioprotektiven Wirkung des BNP ausgegangen werden.

Die einzelnen Wirkmechanismen erfolgen über den NPR<sub>A</sub>- und den NPR<sub>B</sub>-Rezeptor und werden über Aktivierung einer Ganylatzyklase vermittelt.

BNP und NT-proBNP sind die besten nicht-invasiven Prädiktoren einer echokardiografisch/dopplersonografisch diagnostizierten diastolischen Herzinsuffizienz (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, HAASS 2005). Im Vergleich zu anderen Hor-

monen korrelieren BNP-Serumspiegel am stärksten mit dem linksventrikulären Druck (MAEDA et al. 1998). Des Weiteren besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Serum-BNP und dem klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz (MAISEL et al. 2003).

Im Allgemeinen sind die Plasmaspiegel von BNP und NT-proBNP bei diastolischer Herzinsuffizienz niedriger als bei einer rein systolischen Herzinsuffizienz (MAISEL et al. 2003). Außerdem konnte gezeigt werden, dass im Rahmen einer diastolischen Herzinsuffizienz Patienten mit einer restriktiven Füllungsstörung höhere NT-proBNP-Spiegel vorwiesen als Patienten mit einer Relaxationsstörung. Bei Patienten mit einer Kombination aus systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz finden sich die höchsten Plasmaspiegel. Sowohl bei Patienten mit einer rein diastolischen Herzinsuffizienz als auch bei solchen mit einer kombinierten kardialen Funktionsstörung stellen BNP und NT-proBNP die stärksten Risikoprädiktoren dar (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, HAASS 2005). Eine Zuordnung zum NYHA-Stadium ist jedoch mittels alleiniger Bestimmung von NT-proBNP nicht zuverlässig möglich. NT-proBNP-Spiegel weisen ausgeprägte geschlechtsspezifische und stark altersabhängige Unterschiede auf.

Entsprechend der Richtlinien der *European Society of Cardiology (ESC)* kann NT-proBNP zur Ausschlussdiagnostik der Herzinsuffizienz eingesetzt werden, da man von einer ausgesprochen hohen diagnostischen Sensitivität und einem negativ prädiktiven Wert von  $> 90\%$  ausgehen kann (MAISEL et al. 2003, NIELSEN 2004, GUSTAFFSON 2003).

Für die Messung beider Marker-Peptide stehen in Deutschland inzwischen Testsysteme zur Verfügung. Gerade das BNP hat sich auf Grund einer längeren biologischen Halbwertszeit von circa 20 min als diagnostischer Parameter gegenüber dem ANP (Plasma-Halbwertszeit von 3 min) behaupten können, wobei sich hier vielmehr die Messung des NT-proBNP mit einer noch längeren Halbwertszeit von etwa drei Tagen anbietet. Außerdem unterliegt die inaktive Form keiner zirkadianen Rhythmik und bedarf keiner speziellen Lagerung bei der Blutentnahme.

BNP als relativ junger Laborwert findet auch in anderen Bereichen der Kardiologie Anwendung. Er spielt eine Rolle bei der Vorhersage des Verlaufs bei Herzinfarkt, dient zur Erkennung der Verdickung des Herzmuskels bei Hochdruckpatienten oder Herz- oder Gefäßmissbildungen (linksventrikuläre Hypertrophie) und kann ebenso

nützlich beim Erkennen von Funktionsstörungen der linken Herzkammer (linksventrikuläre Dysfunktionen) sein.

### 1.2.2 Adrenomedullin

Das Adrenomedullin (ADM) wurde 1993 erstmals im Nebennierenmark entdeckt (KITAMURA et al.). Grundlage für die Bildung dieses Proteins ist das humane ADM-Gen auf Chromosom 11. Dieses kodiert für das Präkursorprotein ADM mit 185 Aminosäuren und enthält die Informationen für das humane Pro-Adrenomedullin (PAMP), das MR-proADM und das humane ADM.

ADM selbst besteht aus 52 Aminosäuren und hat starke Ähnlichkeit zu CGRP (Calcitonin gene related peptide) und Amylin. Die Synthese von ADM erfolgte in mehreren Geweben, wie z.B. in Nebennierenmark und -rinde, Niere, Lunge, Herz, Milz, Endothelzellen und Gehirn. ADM zirkuliert auch in geringen Konzentrationen im Plasma.

KITAMURA et al. beschrieben bereits 1993 die vasoaktiven Eigenschaften des ADM. Bald wurden weitere Interaktionen entdeckt. So spielt ADM eine wichtige Rolle bei metabolischen Ereignissen, wie oxidativer Stress, Hypoxie, Hyperglykämie und Sepsis. Insbesondere finden sich ebenso erhöhte Plasmaspiegel bei arteriellem Hochdruck, Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom und renaler Insuffizienz (BELTOWSKI und JAMROZ 2004, STRUCK et al. 2004).

Die zwei Hauptwirkungen von ADM sind Vasodilatation und Natriurese bzw. Diurese. Die Vasodilatation wird durch Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) hervorgerufen. Weiterhin scheint ADM einen Einfluss auf das vaskuläre Remodeling zu haben und intimale Proliferation bei koronarer Arteriosklerose zu vermindern (KOHNO et al. 1997). Auch am Herzen hemmt ADM Zellwachstum und Hypertrophie (TSURUDA et al. 1998). Die durch Angiotensin II stimulierte Proteinsynthese in kardialen Myozyten wird blockiert (SATO und AUTELITANO 1995) und die cAMP-Akkumulation gefördert. Druckbelastung des linken Ventrikels erhöht den Gehalt an ADM-mRNA und Protein in isolierten perfundierten Rattenherzen (ROMPPANEN et al. 1997). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz senkt eine ADM-Infusion sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck, erhöht die Herzfrequenz und den Reninspiegel und vermindert die plasmatischen Aldosteronwerte (LAINCHBURY et al. 1997, NAGAYA et al. 2000, NAKAO et al. 1992). Ein noch zu erwähnender Effekt von ADM ist die Hemmung von Bronchokonstriktion und die vasodilatatorische Wirkung auf das Bronchialsystem, vor allem bei Patienten mit pulmonaler Hypertension (SHIMOKUBO et al. 1995, POWELL et al. 1981).

SHIMETAKE et al. beschrieben 1995 zwei ADM-Signalwege: ein cholera-toxinsensitives G-Protein gekoppelt an Adenylatcyclase und Phospholipase C und einen Subtypen, der nicht über Adenylatcyclase gesteuert wird. In bovinen Endothelzellen der Aorta aktiviert ADM die Adenylatcyclase und Phospholipase C über ein cholera-toxin-sensitives G Protein. Zytosolische Kalzium-Konzentrationen steigen initial über IP3 und werden weiterhin aufrechterhalten über das Öffnen von Kalzium-Kanälen der Zellmembran. Die erhöhten Kalziumspiegel aktivieren die Nitric Oxide Synthase (NOS) und somit Stickstoffmonoxid. SZOKODI et al. zeigten 1996 am isolierten Rattenherz, dass der positiv inotrope Effekt von ADM weder durch Hemmung der Proteinkinase A noch durch Gabe eines CGRP-Antagonisten aufgehoben werden konnte, so dass die prokontraktile Potenz von ADM über eine cAMP-unabhängige Calcium-Mobilisierung erklärt wird, etwa durch Proteinkinase C. Der Verdacht wird gestärkt, da durch Blockierung von Proteinkinase C durch Staurosporine und Ryanodine die Kontraktionssteigerung ausbleibt. Dies deutet darauf hin, dass die verlängerte Kontraktionsphase von einer Aktivierung von Proteinkinase C und dem Öffnen von L-Typ Kalzium-Kanälen abhängig ist.

CHEUNG et al. (2004) legten den Zusammenhang zwischen LV-Funktion und ADM-Konzentrationen dar, wobei eine indirekte Proportionalität beschrieben wurde. Diesen Gedanken griffen auch ELMAS et al. 2008 auf und zeigten, dass bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung eine abnehmende LV-Funktion erhöhte ADM-Konzentrationen nach sich zieht. ADM erwies sich als guter diagnostischer Aussageparameter für den Grad der LV-Dysfunktion.

### 1.2.3 Endothelin

Auch das Endothelin (ET) stellt eine vasoaktive Substanz dar und beschreibt ein aus 21 Aminosäuren bestehendes Peptid, welches erstmals 1988 aus Endothelzellen isoliert werden konnte (YANAGISAWA et al. 1988).

Derzeit sind drei verschiedene Isoformen des Endothelins bekannt: das Endothelin-1 (ET-1), welches besonders die Wirkung im Herz-Kreislauf-System widerspiegelt und demnach im Rahmen dieser Studie bestimmt wurde, das Endothelin-2 (ET-2), welches hauptsächlich in der Niere produziert wird und das Endothelin-3 (ET-3), dem Bedeutung im Zentralnervensystem zugesprochen wird.

Die vasokonstriktive Wirkung des ET-1 am  $ET_A$ -Rezeptor sowie die Steigerung der Kontraktilität wurde bereits durch ISHIKAWA et al. 1988 beschrieben. COLUCCI konnte 1996 zeigen, dass ET-1 stark proliferativ auf die Myozyten wirkt. Auch am  $ET_B$ -Rezeptor bewirkt ET-1 eine Vasokonstriktion, kann aber auch zur Freisetzung von Vasodilatoren wie NO und Prostazyklin führen (DE NUCCI et al. 1988).

Neben der gefäßverengenden Funktion wird auch eine Wirkung an glatten Muskelzellen sowie im Gastrointestinaltrakt beschrieben (YANAGISAWA et al. 1988, INOUE et al. 1989). Erhöhte Endothelinspiegel werden insbesondere bei Erkrankungen der Koronarien im Rahmen des Myokardinfarktes, bei Arteriosklerose und eben auch bei der chronischen Herzinsuffizienz gemessen (WEI et al. 1994, WIECZOREK et al. 1994). Kontraktionsfähigkeit des Herzens, Herzrhythmus und Durchblutung der Nieren stehen unter dem Einfluss von Endothelin. TOMODA konnte 1993 feststellen, dass die Höhe des Plasma-Endothelin-1 mit dem Schweregrad eines akuten Herzinfarktes korreliert. Im Gegensatz zu Noradrenalin und Angiotensin fand sich jedoch kein Zusammenhang der Endothelinausschüttung mit hämodynamischen Messwerten, wie dem Herzzeitvolumen, Schlagvolumen, systemischen Widerstand oder der Herzfrequenz (COLUCCI 1996). CODY et al. stellten 1992 eine direkte Korrelation der Endothelinspiegel mit dem pulmonalarteriellen Widerstand fest, womit Endothelin wesentlich zur Entwicklung der reaktiven pulmonalen Hypertonie bei Herzinsuffizienz beitragen könnte. BRUNEAU et al. zeigten 1997 und in Zusammenarbeit mit DE BOLD 1994 an isolierten Rattenherzen, dass Endothelin die BNP-Sekretion stimuliert.

### **1.3 Ziele der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit soll den Stellenwert der neurohumoralen Aktivierung im Verhältnis zur körperlichen Leistungsfähigkeit und zu Parametern der diastolischen Funktion bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz beschreiben. Des Weiteren soll geklärt werden, inwieweit ein strukturiertes Trainingsprogramm die differentielle neurohumorale Aktivierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion beeinflussen kann und ob die Änderung der neurohumoralen Aktivierung im Verlauf des Trainingsprogramms mit einer Änderung der objektiven und subjektiven Parameter der Leistungsfähigkeit sowie mit einer Änderung der kardialen Funktion assoziiert ist.



## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die folgenden Aufstellungen zeigen die bereits 2011 im *Journal of the American College of Cardiology* erschienenen Fakten und Abläufe der Ex-DHF-Pilotstudie (EDELMAAN et al. 2011a, FRÖHLING 2012, HOISCHEN 2013). Es handelt sich im Folgenden um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie. Das Randomisierungsverhältnis der insgesamt 67 eingeschlossenen Studienteilnehmer betrug 2:1 von behandelten zu nicht behandelten Patienten im Sinne eines körperlichen Trainings. Die Randomisierung wurde vom Koordinierungszentrum für Klinische Studien in Leipzig vorgenommen, nachdem der Patient die Baseline-Untersuchung durchlaufen hatte. Dem Studiendesign wurde durch die Ethikkommission der Universität Göttingen zugestimmt. Durch das Zurückziehen des Einverständnisses während der laufenden Studie in zwei Fällen sowie durch das Verletzen des Studienprotokolls in einem Fall reduzierte sich die Patientenzahl auf 64 Personen, die in den folgenden Analysen als Patientenkollektiv bezeichnet werden.

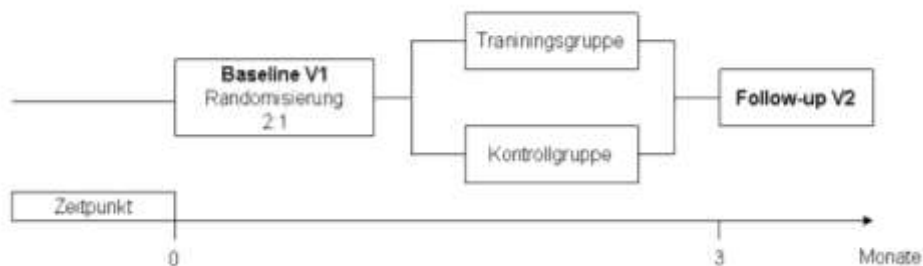


Abbildung 2: Studiendesign (EDELMAAN et al. 2011a, FRÖHLING 2012, HOISCHEN 2013)

## 2.2 Auswahl der Patienten

Eingeschlossen wurden letztlich 64 Patienten mit einer diastolischen Funktionsstörung (Schweregrad  $\geq$  I), welche anhand des Echokardiografiebefundes festgelegt wurde. Weiterhin bestanden folgende Einschlusskriterien:

- Alter > 45 Jahre
- eingeschränkte Belastbarkeit (NYHA II und III)
- mindestens ein Risikofaktor (Hypertonus, Übergewicht, Diabetes, Rauchen)

Als Ausschlusskriterien wurden folgende Vor- bzw. Begleiterkrankungen festgelegt:

- Erkrankung, die erkennbar die Validität der Einwilligung einschränken (z.B. Demenz, andere psychische Erkrankungen)
- unzureichend eingestellte Medikation (notwendige Änderungen innerhalb der letzten 2 Wochen)
- Schwangerschaft, Stillzeit oder Frauen vor der Menopause ohne hinreichende Kontrazeption
- Einschränkung der Belastbarkeit maßgeblich durch Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates oder durch pulmonale Erkrankungen (z.B. COPD, Asthma bronchiale); VC oder FEV<sub>1</sub> < 80 % bzw. Belastungsasthma
- signifikante koronare Herzerkrankung (KHK); pathologische Ergometrie / Spiro-Ergometrie, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. Bypass-Operation, unbehandelte Stenose > 50 % und pAVK > Stadium IIa
- geografische Gründe (Wohnortentfernung)
- Teilnahme an einer anderen Therapiestudie aktuell und innerhalb der letzten 30 Tage

Hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung wurden die Patienten mittels der schon oben genannten Einteilung durch die *New York Heart Association* (siehe Tabelle 1) ausgewählt, wobei hierbei die Klassen NYHA II und III vertreten waren.

## **2.3 Rekrutierung der Patienten**

Mithilfe des Studiendesigns und der Auswahlkriterien wurden Informationsbroschüren für niedergelassene Allgemeinmediziner und hausärztlich tätige Internisten in Göttingen und naher Umgebung erstellt. Diese wurden direkt durch mich oder die verantwortliche Studienschwester angesprochen und leisteten einen wesentlichen Beitrag zum Zustandekommen unseres Kollektivs. Außerdem konnte ich gemeinsam mit unserem Studienteam Patienten über das Universitätsarchiv der Abteilung Kardiologie Göttingen rekrutieren. Im Rahmen einer öffentlichen Veranstaltung im Klinikum Göttingen konnte zudem der direkte Patientenkontakt hergestellt werden. Insgesamt handelt es sich um eine Multicenterstudie; es wurden ebenso an den Universitäten in Berlin und München Rekrutierungen nach gleichen Kriterien erhoben.

## **2.4 Ablauf der Untersuchungen**

Zunächst wurde der Patient ausführlich über die Studie aufgeklärt. Erst nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurde mit der Durchführung der Untersuchungen fortgefahren (Fröhling 2012, Hoischen 2013). Das Anamnesegespräch mit körperlicher Untersuchung wurde von mir geführt, auch die anschließende Blutentnahme sowie deren Verarbeitung und Kühlung fielen in mein Aufgabenressort. Das komplexe Feld der Echokardiografie übernahm Dr. med. F. Edelmann, Facharzt für Kardiologie. Die Spiro-Ergometrie konnte ich nach ausführlicher Einweisung durch Dr. med. F. Edelmann selbst durchführen und auswerten.

### **2.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung**

Die Anamnese stellte eine Eigenanamnese dar und gliederte sich in die aktuelle Anamnese mit Benennung der derzeitigen Beschwerdesymptomatik, kardiovaskulären Risikofaktoren, kardialen Vorerkrankungen, bisherigen kardiovaskulären Interventionen sowie aktuellen Nebendiagnosen. Des Weiteren erfolgten die Erhebung einer Familienanamnese und die Aufstellung der aktuellen Medikation. Im Anschluss daran wurde die körperliche Untersuchung durchgeführt.

### 2.4.2 Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgte nach mind. 20 min Ruhe im Liegen. Es wurden pro Patient zwei EDTA-Monovetten à 2,7 ml, zwei EDTA-Monovetten à 9 ml, drei Serum-Monovetten à 7,5 ml und drei Heparinat-Monovetten à 9 ml abgenommen. Die Blutentnahmen erfolgten stets im nüchternen Zustand und beinhalteten Routine-Parameter wie das kleine Blutbild mit Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und Thrombozyten, die Klinische Chemie (Natrium, Kalium, Gesamt-Cholesterol, LDL, HDL, Kreatinin, Harnsäure) sowie die Schilddrüsenfunktion (TSH), welche vom Zentrallabor der Abteilung Klinische Chemie des Universitätsklinikums Göttingen bestimmt wurden.

Die Analyse der neuroendokrinen Parameter NT-proBNP, NT-proANP und BNP erfolgte ebenso durch das Universitätsklinikum Göttingen.

Die Entnahme erfolgte in folgender Reihenfolge: 1. Serum, 2. Heparinat und 3. EDTA. Das Mindest-Blutvolumen betrug 6 ml pro Probengefäß. Die Serum-Proben wurden 30 min zur Gerinnung stengelassen bevor die Zentrifugation bei 1000-2000 g (3000-4000 rpm) für 10 min erfolgte. Anschließend wurden die Proben in beschriftete Aliquots abpipettiert und bei ca. -20°C eingefroren. Die Analysen von ANP, ADM und Endothelin wurden durch die B.R.A.H.M.S. AG in Berlin vorgenommen.

Dort erfolgte die Bestimmung des proANP (Aminosäuren 53-90) mittels B.R.A.H.M.S. SERISTRA<sup>®</sup> aus EDTA-Plasma. Hierbei handelt es sich um einen sogenannten Sandwich-Immunoassay, ein nicht-kompetitives Testverfahren, das die Aminosäuren 53-90 nutzt.

Das MR-proADM wurde im Sandwich-Immunoassay mittels zwei polyklonalen Antikörpern von Aminosäure 45-92 des pro-ADM bestimmt. Nach demselben Prinzip erfolgte auch die Bestimmung des Endothelins. Für die Ermittlung des c-terminalen Endothelins-1 wurden die Aminosäuren 168-212 genutzt.

### 2.4.3 Echokardiografie

Es erfolgte eine detaillierte echokardiografische Untersuchung, welche mittels VHS-Videokassette oder als CD gespeichert wurde.

In der zweidimensionalen Schnittbildechokardiografie, dem sogenannten B-Mode, wurden Aussagen zu intrakardialen Durchmesser sowie Wanddicken und Kontraktibilität des Herzens gemacht; erhoben wurden demnach der linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Diameter (LVEDD / LVESD), die linksventrikulären

Wandstärken ( $LVPW_{sys}$ ,  $LVPW_{dias}$ ,  $LVS_{sys}$ ,  $LVS_{dias}$ ), der linksventrikuläre Masseindex (LVMI), der linksventrikuläre enddiastolische Volumenindex (LVEDVI), der linksventrikuläre enddiastolische Index des inneren Diameters (LVEDIDI) sowie der LA/RA-Diameter, die LA-Fläche und der LA-Volumen-Index (LAVI). Zur Beurteilung des rechten Herzens wurde der rechtsventrikuläre enddiastolische Diameter (RVEDD) ermittelt. Die Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) erfolgte mittels der Methode nach Simpson. Die frühdiastolische Mitraleinstromwelle ( $V_p$ ) wurde mittels Farbdoppler-M-Mode im apikalen Vierkammerblick in Richtung des Einflussstroms dokumentiert.

Die Durchführung der Gewebedoppler-Untersuchung (TDI) lieferte Informationen über Blutströmungsrichtung, transmurale myokardiale Geschwindigkeitsgradienten sowie das Auftreten von Turbulenzen. Hervorzuheben ist ebenso die führende Rolle dieser Untersuchung, um Aussagen über die systolische und diastolische Myokardfunktion zu machen. Die TDI ermöglicht eine zeitlich hochauflösende und sensitive Erfassung von Störungen des kardialen Bewegungsablaufes. Mit Blick auf die diastolische Ventrikelfüllung unterscheidet man bei Herzgesunden bzw. Patienten mit Sinusrhythmus zwei Phasen; die frühdiastolische Füllungsphase E kommt durch die noch bestehende Druckdifferenz zwischen Vorhof und Ventrikel zustande, und die spät-diastolische Phase A, als Ausdruck der Vorhofkontraktion. Folgende Parameter wurden innerhalb der TDI erfasst bzw. berechnet: systolische Flussgeschwindigkeiten im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und über der Aortenklappe (VTI), Schlagvolumen (SV), transmitrales Einstromprofil (E, A, E/A, E-Dezelerationszeit, Dauer der A-Welle), laterale und mediale Mitralisringmessung ( $E_m$ ,  $A_m$ ,  $E_m/A_m$ ,  $E/E_m$ ), isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), Steigung des Fluss-Signals der frühdiastolischen Mitraleinstromwelle ( $V_p$ ), pulmonal-venöses Einstromprofil ( $PV_{sys}$ ,  $PV_{dias}$ ,  $PVA_{max}$ ,  $PVA_{dur}$ ) sowie der TEI-Index. Gleichzeitig erfolgte die Beurteilung der Klappenfunktionen.

Die echokardiografische Untersuchung ist die Grundlage für die Einteilung in folgende Untergruppen:

Diastolische Funktion Parameter	Normal	Milde Dysfunktion (Grad I)	Moderate Dysfunktion (Grad II)	Höhergradige Dysfunktion	
				reversibel (Grad III)	nicht reversibel (Grad IV)
<b>E/A</b>	$\geq 1$	$< 1$	$\geq 1$ und $< 2$	$\geq 2$	
	<b>UND</b> 2/3 Kriterien		<b>UND</b> 2/3 Kriterien	<b>UND</b> 1/2 Kriterien <b>UND</b> Valsalva	
<b>E/E<sup>(x)</sup></b>	$< 10$		$\geq 10$	$\geq 15$	
<b>PV: S/D</b>	$\geq 1$		$< 1$	$< 1$	
<b>E/A<sub>Valsalva</sub></b>	$\geq 1$		$< 1$	$< 1$	$\geq 1$

(<sup>x</sup>) medialer Mitralring

Tabelle 2: Schweregradeinteilung der diastolischen Funktion  
(EDELHANN et al. 2010, 2011a, 2013)

#### 2.4.4 Spiro-Ergometrie

Es wurde eine Belastungsuntersuchung auf dem Fahrradergometer durchgeführt, wobei ein standardisiertes Protokoll (Beginn 25 W, Steigerung 25 W/2 min, 70-80 Umdrehungen pro Minute) verwendet wurde. Vor Start der Belastung lag der Respiratorische Quotient (RQ) unter 1.0, außerdem wurden vor Belastung über 3 min die Ruhephase und nach Belastung 5 min die Erholungsphase erfasst. Messungen von Blutdruck und Herzfrequenz erfolgten jede zweite Minute; die Borg-Skala (Tabelle 3) für subjektives Belastungsempfinden wurde auf jeder Belastungsstufe erfragt. Alle übrigen Parameter wurden von Atemzug zu Atemzug erfasst und jeweils über 10 sec gemittelt. Die Belastung wurde bei subjektiver Erschöpfung oder bei Auftreten von objektiven Kriterien (hypertensive Entgleisung, Angina pectoris, höhergradige Herzrhythmusstörungen, Schwindel u.a.) abgebrochen. Bei Abbruch betrug der  $RQ > 1.1$ , so dass eine Ausbelastung gewährleistet war. Die Werte wurden nach der Messung auf CD gespeichert.

Folgende Parameter wurden während der Spiro-Ergometrie erhoben: Herzfrequenz, Blutdruck, Gewicht, Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ), Kohlendioxidabgabe ( $VCO_2$ ), Sauerstoffpuls, endexpiratorischer Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck ( $PETO_2$ ,  $PETCO_2$ ), Atemzeitvolumen (VE), Totraumventilation ( $V_D$ ), Atemzugvolumen

(VT), Atemfrequenz (AF), Respiratorischer Quotient (RQ), aerobe und anaerobe Schwelle, Einsekundenausatemkapazität ( $FEV_1$ ), Vitalkapazität (VC),  $VE/VCO_2$ -Anstieg sowie Atemäquivalent für Sauerstoff und Kohlendioxid ( $EQO_2$ ,  $EQCO_2$ ).

Zur Beurteilung des Schweregrades der Dyspnoe wurde die Borg-Skala verwendet unter zusätzlicher Angabe des Abbruchgrundes:

Stadium nach Borg	Symptome (Dyspnoe)
0	Keine
0,5	sehr, sehr milde, kaum wahrnehmbar
1	sehr milde
2	milde
3	Mäßig
4	recht schwer
5	Schwer
6	(Zwischenstadium)
7	sehr schwer
8	(Zwischenstadium)
9	sehr, sehr schwer, fast maximal
10	sehr, sehr schwer, maximal

Tabelle 3: BORG-Skala als Bewertungsverfahren für das subjektive Belastungsempfinden

#### 2.4.5 Trainingsplan

Der Behandlungsplan gestaltete sich wie folgt:

Phase 1 (Woche 1-4): Adaptationsphase, 2 Trainingseinheiten pro Woche;  
Steigerung auf 35 min Dauer bei einer Intensität von 70%  
der  $VO_2max$

Das Ausdauertraining wurde unter permanenter Pulskontrolle mittels Brustgurt und Pulsuhr auf dem Fahrradergometer oder dem Crosswalker durchgeführt. Im Anschluss an die Belastung erfolgte die Progressive Muskelentspannung nach JACOBSEN in der Gruppe.

Während der ersten Trainingsphase wurden die Probanden an regelmäßige körperliche Aktivität herangeführt und erlernten so die Eigenwahrnehmung ihrer Belastbarkeit.

Phase 2 (Woche 5-8): Steigerungsphase, 3 Trainingseinheiten pro Woche;  
langsame Steigerung bis zur angestrebten Maximalbelastung hinsichtlich Dauer, Intensität und Umfang

In dieser Phase wurde durch die Einführung in das sanfte Krafttraining das Trainingsprogramm auf ein Ganzkörpertraining erweitert. Es erfolgten Kraftübungen für die großen Muskelgruppen:

- Latissimusziehen
- Rudermaschine
- Bankdrücken
- Dips
- Beinpresse (flach)
- Beinbeuger (sitzend)

Die Übungen wurden in einer Serie mit 2-3 min Pause zwischen den einzelnen Geräten durchgeführt, wobei die Wiederholungen innerhalb der Wochen kontinuierlich anstiegen. Das kombinierte Ausdauer –und Krafttraining wurde an zwei Trainingstagen durchgeführt, der dritte Trainingstag beinhaltete lediglich das Ausdauertraining.

Phase 3 (Woche 9-12): Steady state, 3 Trainingseinheiten pro Woche;  
die erreichte angestrebte Maximalbelastung von Woche 8 wurde bis zum Ende beibehalten  
Steigerung des Krafttrainings auf je 2 Serien pro Gerät bei max. 15 Wiederholungen.

<b>Trainingswoche</b>	Woche 1-4	Woche 5-8	Woche 9-12
<b>Ausdauer</b>	50-60 % peak VO <sub>2</sub>	60-70 % peak VO <sub>2</sub>	65-70 % peak VO <sub>2</sub>
<b>Zeit</b>	10-20 min	20-25 min	30-35 min
<b>Kraft</b>		60 % 1 WM	60 % 1 WM
<b>Wiederholung</b>		1 x 15 Whg.	2 x 15 Whg.
<b>Häufigkeit</b>	2 x pro Woche	3 x pro Woche	3 x pro Woche

WM Wiederholungsmaximum  
Whg Wiederholungen

Tabelle 4: Übersicht Trainingsplan (EDELMAHN et al. 2011a)



Die Trainingseinheiten wurden von mir überwacht; auch die im Anschluss stattfindende Entspannungsübung leitete ich an. Zudem wurden die Trainingsbücher von mir geführt und ausgewertet.

## 2.5 Statistik

Unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) wurden die Daten analysiert. Als statistische Mittel wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet und mit  $(MW \pm SD)$  bezeichnet. Bei den Konzentrationen der Neurohormone im Verlauf erfolgte zusätzlich die Angabe des Standardfehlers. Um die Änderungen von Parametern innerhalb der jeweiligen Gruppe darzustellen, wurde der t-Test für gepaarte Stichproben genutzt. Die Unterschiede unter den Gruppen im Verlauf wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ermittelt. So wurde die follow-up – Messung als abhängige Variable, die Baseline – Messung als Kovariate und die Trainingsgruppe als feste Größe für den Vergleich aller Endpunkte zwischen den Gruppen verwendet. Die Analysen wurden nach dem intent-to-treat – Prinzip durchgeführt. Sämtliche Korrelationen der Neurohormone mit den einzelnen Parametern sowie deren Änderungen wurden mittels Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p=0,01$  und  $p=0,05$  definiert.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv nach der Screening-Untersuchung

Das Patientenkollektiv ergab sich aus der Screening-Untersuchung wie folgt:

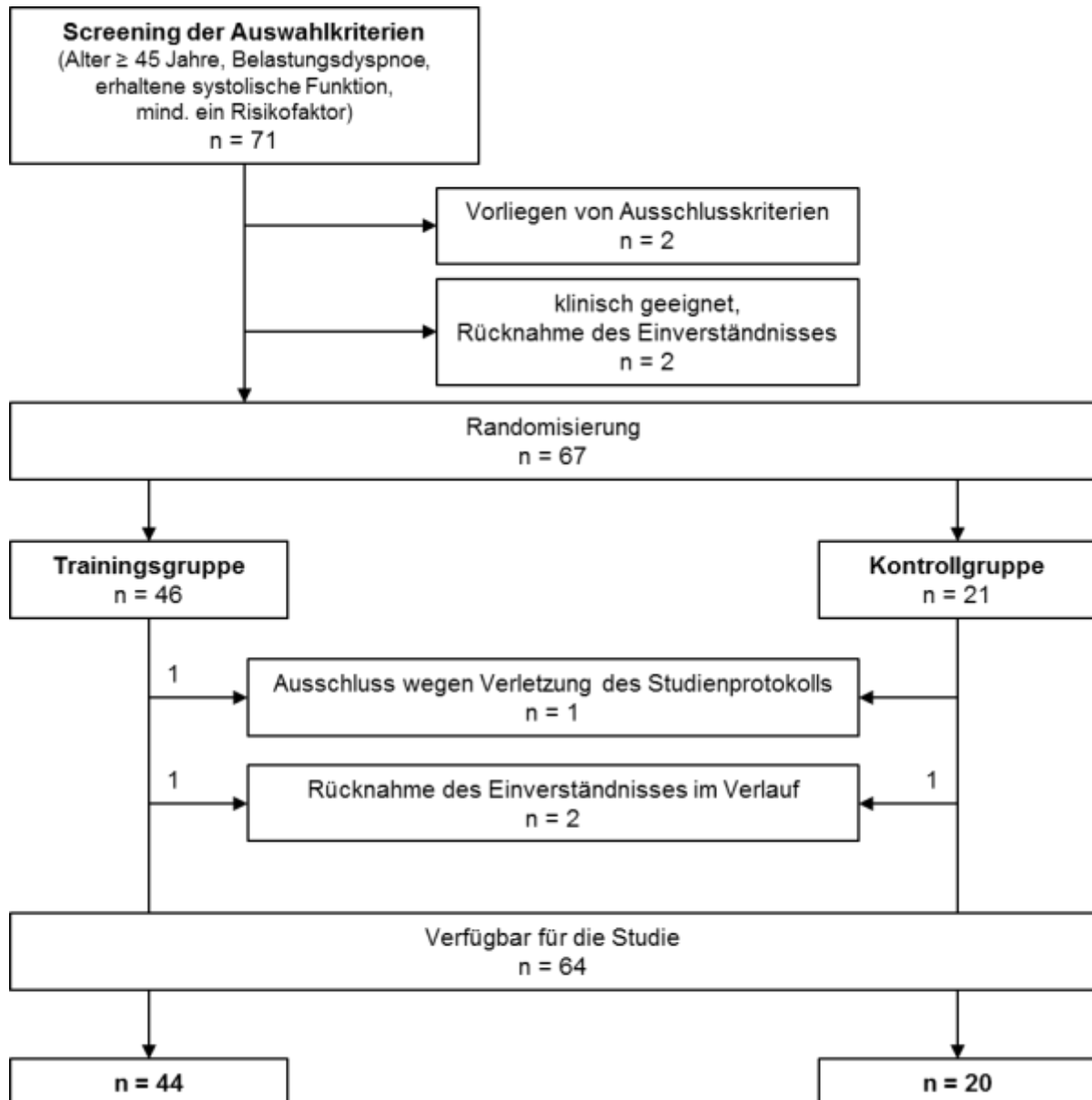


Abbildung 3: Beschreibung des Patientenkollektivs (EDELMAAN et al. 2011a)

### 3.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

Sämtliche absolute und relative Häufigkeiten, Mittelwerte und Standardabweichungen, die im Folgenden angeführt werden, sind den einzelnen Abbildungen aus der schon oben genannten Ex-DHF-Pilotstudie (EDELMAHN et al. 2011a) entnommen. Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Trainings- und Kontrollgruppe.

Das zu untersuchende Kollektiv setzte sich aus 64 Patienten zusammen mit einem relativen Frauenanteil von 56% und einem durchschnittlichen Alter von  $65 \pm 7$  Jahren. Der Body-Mass-Index lag mit  $31 \pm 5 \text{ kg/m}^2$  deutlich im adipösen Bereich. Häemodynamisch wurde ein durchschnittlicher Blutdruck von systolisch  $140 \pm 19$  mmHg und diastolisch von  $82 \pm 12$  mmHg gemessen; die Herzfrequenz lag bei ca.  $66 \pm 11/\text{min}$ . Die aufgeführten Symptome, welche eine Herzinsuffizienz anzeigen, wurden in Anlehnung an die Framingham-Kriterien gewählt (RIHAL et al. 1995). Im Rahmen des anamnestischen Vorgesprächs zeigte sich, dass 84% (54 Patienten) Belastungsdyspnoe gemäß NYHA II und 16% (10 Patienten) Belastungsdyspnoe entsprechend NYHA III angaben. 38% (24 Patienten) klagten über periphere Ödeme; Orthopnoe wurde von 19% (12 Patienten) beschrieben. Weiterhin gaben 14% (8 Patienten) paroxysmale nächtliche Dyspnoe und 61% (39 Patienten) Nykturie an. Echokardiografisch summierten sich 72% (46 Patienten) mit einer diastolischen Dysfunktion Grad 1 und 28% (18 Patienten) mit einer diastolischen Dysfunktion entsprechend Grad 2. Die durchschnittliche LV-Ejektionsfraktion lag bei  $67 \pm 7\%$ . Hinsichtlich des kardiovaskulären Risikofaktorenprofils summierten sich 86% (55 Patienten) mit einem arteriellen Hypertonus bzw. bestehender antihypertensiver Medikation, 47% (30 Patienten) mit einer Hyperlipidämie bzw. bestehender lipidsenkender Medikation, 22% (14 Patienten) mit einer positiven Familienanamnese (Myokardinfarkt < 60 Jahren), 14% (9 Patienten) mit einem Diabetes mellitus, 56% (36 Patienten) mit aktuell oder in der Vorgeschichte bestehendem Nikotinabusus. Zusammenfassend wiesen die Probanden durchschnittlich  $2,9 \pm 0,9$  aktuelle Risikofaktoren auf.

Im Hinblick auf die eingangs bestehende medikamentöse Einstellung der Patienten zeigte sich folgendes Bild:

<b>Medikamentengruppe</b>	<b>Patientenzahl</b>	
	<b>relativ</b>	<b>absolut</b>
ACE-Hemmer und/oder AT <sub>1</sub> -Antagonisten	66%	42
β-Blocker	50%	32
Diuretika	45%	29
ASS	25%	17
Statine	25%	17
Ca <sup>++</sup> -Antagonisten	24%	16
orale Antidiabetika	9%	6
Antidepressiva	9%	6
Antiarrhythmika	5%	3
andere Diuretika	5%	3
andere Lipidsenker	3%	2
Insulin	2%	1
Schlaf- und Beruhigungsmittel	2%	1
Nitrate	0%	0
Herzglykoside	0%	0

Tabelle 5: Medikamentöse Einstellung des Patientenkollektivs (EDELMANN et al. 2011a)

### 3.3 Verlauf der Parameter der Belastbarkeit und echokardiografischen Größen

Die Parameter der Belastbarkeit wurden spiroergometrisch erfasst. Folgende Mittelwerte mit Standardabweichungen wurden bei der Baseline-Untersuchung sowie dem Follow-Up nach drei Monaten aufgenommen:

Der mittlere peak  $\text{VO}_2$  lag in der Trainingsgruppe bei  $16,1 \pm 4,9$  ml/min/kg (Baseline) und  $18,7 \pm 5,4$  ml/min/kg (Follow-Up), in der Kontrollgruppe bei  $16,7 \pm 4,7$  ml/min/kg (Baseline) und  $16,0 \pm 6,0$  ml/min/kg (Follow-Up). Dies ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit einer Änderung 3,3 (Mittelwert) und 95%Konfidenzintervall (1,8 bis 4,8;  $p < 0,001$ ). Während sich die Trainingsgruppe eingangs bis zu einer maximalen Belastbarkeit von  $117 \pm 38$  Watt ausbelasten konnte, zeigte sich ein Anstieg der Belastbarkeit im Follow-Up auf  $129 \pm 41$  Watt. Die Kontrollgruppe lag bei  $114 \pm 35$  Watt (Baseline) und zeigte keine Verbesserung der maximalen Belastbarkeit mit  $111 \pm 41$  Watt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag hier bei einer mittleren Änderung von 15 (6 bis 24 als 95%Konfidenzintervall;  $p < 0,001$ ). Die anaerobe Schwelle lag bei  $10,2 \pm 3,0$  ml/min/kg (Trainingsgruppe, Baseline) und  $12,7 \pm 3,6$  ml/min/kg (Trainingsgruppe, Follow-Up) sowie bei  $10,3 \pm 2,5$  ml/min/kg (Kontrollgruppe, Baseline) und  $10,0 \pm 3,2$  ml/min/kg (Kontrollgruppe, Follow-Up). Die Änderung zwischen den Gruppen wurde mit einem Mittelwert von 2,8 (1,7 bis 4,0 als 95%Konfidenzintervall;  $p < 0,001$ ) berechnet. Die Belastbarkeit zum Punkt der anaeroben Schwelle lag in der Trainingsgruppe bei  $63 \pm 24$  Watt (Baseline) und  $77 \pm 30$  Watt (Follow-Up), in der Kontrollgruppe bei  $63 \pm 21$  Watt (Baseline) und  $61 \pm 23$  Watt (Follow-Up). Auch hier war ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Änderung aufzeigbar (Mittelwert 16 mit 8 bis 25 als 95%Konfidenzintervall;  $p < 0,001$ ). Hinsichtlich der Herzfrequenz während der Belastung wies die Trainingsgruppe einen Anstieg von  $56 \pm 20$  1/min (Baseline) und  $58 \pm 20$  1/min (Follow-Up) auf, während die Kontrollgruppe einen Herzfrequenzanstieg um  $52 \pm 18$  1/min (Baseline) und  $49 \pm 16$  1/min (Follow-Up) zeigte. Der maximale Gasaustausch lag bei  $49,8 \pm 17,1$  l/min (Trainingsgruppe, Baseline) und  $52,7 \pm 19,5$  l/min (Trainingsgruppe, Follow-Up) sowie bei  $47,8 \pm 15,6$  l/min (Kontrollgruppe, Baseline) und  $45,0 \pm 19,2$  l/min (Kontrollgruppe, Follow-Up). Im Folgenden werden die echokardiografischen Größen bei der Baseline-Untersuchung und beim Follow-Up nach drei Monaten zwischen Trainings- und Kontrollgruppe angeführt.

Das E/E'-Verhältnis lag bei  $12,8 \pm 3,2$  (Trainingsgruppe, Baseline) und  $10,5 \pm 2,5$  (Trainingsgruppe, Follow-Up) sowie  $13,5 \pm 4,6$  (Kontrollgruppe, Baseline) und  $14,1 \pm 3,9$  (Kontrollgruppe, Follow-Up). Hier zeigten sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Änderung (Mittelwert  $-3,2$  bei einem 95%Konfidenzintervall von  $-4,3$  bis  $-2,1$ ;  $p < 0,001$ ) und innerhalb der Trainingsgruppe mit einer mittleren Änderung von  $-2,3$  ( $-3,0$  bis  $-1,6$  95%Konfidenzintervall;  $p < 0,001$ ).

E'medial lag bei  $5,4 \pm 1,2$  cm/s (Trainingsgruppe, Baseline) und  $6,3 \pm 1,3$  cm/s (Trainingsgruppe, Follow-Up) sowie  $6,0 \pm 1,5$  cm/s (Kontrollgruppe, Baseline) und  $5,5 \pm 1,3$  cm/s (Kontrollgruppe, Follow-Up). Die mittlere Änderung im Verlauf war innerhalb der Gruppen signifikant unterschiedlich (Mittelwert  $1,2$  mit 95%Konfidenzintervall zwischen  $0,8$  bis  $1,7$ ;  $p < 0,001$ ) sowie innerhalb der Trainingsgruppe mit einer mittleren Änderung von  $0,9$  ( $0,6$  bis  $1,1$  95%Konfidenzintervall;  $p < 0,001$ ).

Das S/D-Verhältnis lag bei  $1,38 \pm 0,32$  (Trainingsgruppe, Baseline) und  $1,40 \pm 0,33$  (Trainingsgruppe, Follow-Up) sowie  $1,37 \pm 0,27$  (Kontrollgruppe, Baseline) und  $1,27 \pm 0,29$  (Kontrollgruppe, Follow-Up).

Der linksventrikuläre atriale Volumen-Index lag bei  $27,9 \pm 7,6$  ml/m<sup>2</sup> (Trainingsgruppe, Baseline) und  $24,3 \pm 6,5$  mL/m<sup>2</sup> (Trainingsgruppe, Follow-Up) sowie  $28,2 \pm 8,8$  ml/m<sup>2</sup> (Kontrollgruppe, Baseline) und  $28,6 \pm 9,2$  ml/m<sup>2</sup> (Kontrollgruppe, Follow-Up). Dies ergab eine mittlere Änderung zwischen den Gruppen von  $-4,0$  ( $-5,9$  bis  $-2,2$  95%Konfidenzintervall;  $p < 0,001$ ).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei  $67 \pm 7$  % (Trainingsgruppe, Baseline) und  $66 \pm 6$  % (Trainingsgruppe, Follow-Up) sowie  $66 \pm 7$  % (Kontrollgruppe, Baseline) und  $67 \pm 8$  % (Kontrollgruppe, Follow-Up). Hier konnte keine signifikante Änderung zwischen den Gruppen ( $p = 0,54$ ) sowie innerhalb der Gruppen gezeigt werden (Trainingsgruppe  $p = 0,33$  und Kontrollgruppe  $p = 0,75$ ).

Der linksventrikuläre Volumen-Index lag bei  $38,2 \pm 9,8$  ml/m<sup>2</sup> (Trainingsgruppe, Baseline) und  $39,1 \pm 9,7$  ml/m<sup>2</sup> (Trainingsgruppe, Follow-Up) sowie  $38,7 \pm 9,5$  ml/m<sup>2</sup> (Kontrollgruppe, Baseline) und  $39,7 \pm 10,6$  ml/m<sup>2</sup> (Kontrollgruppe, Follow-Up). Die mittlere Änderung im Verlauf war innerhalb der Gruppen (Trainingsgruppe  $p = 0,33$ ; Kontrollgruppe  $p = 0,36$ ) und auch zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,93$ ).

### 3.4 Konzentrationen der Neurohormone im Verlauf der Intervention

#### 3.4.1 NT-proBNP – Konzentrationen im Verlauf

In Abbildung 8 sind die Konzentrationen von NT-proBNP sowie die Standardfehler bei Trainings- und Kontrollgruppe unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs von drei Monaten dargestellt.

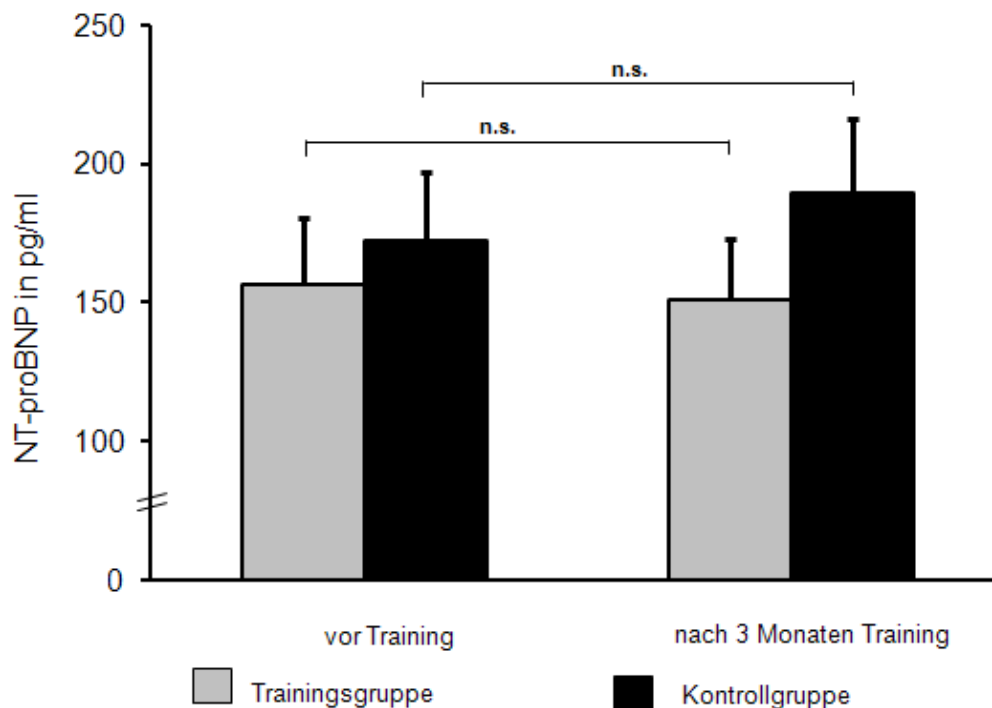


Abbildung 4: Verlauf von NT-proBNP mit Mittelwert und Standardfehler (EDELMAANN et al. 2011a)

Zu Beginn der Studie (Baseline-Untersuchung, V1) zeigten sich NT-proBNP-Konzentrationen von durchschnittlich 161,6 pg/ml, wobei der Mittelwert der Trainingsgruppe bei 156,6 pg/ml und der Mittelwert der Kontrollgruppe bei 172,3 pg/ml lagen [Standardfehler Trainingsgruppe, V1 23,7 pg/ml; Standardfehler Kontrollgruppe V2 24,4 pg/ml]. In der Trainingsgruppe konnte nach drei Monaten (V2) eine Abnahme des NT-proBNP auf durchschnittlich 150,9 pg/ml erreicht werden bei jedoch fehlender Signifikanz [Standardfehler Trainingsgruppe V2 21,6 pg/ml]. Die Patienten, die kein Training absolvierten, lieferten steigende NT-proBNP-Konzentrationen von durchschnittlich 189,7 pg/ml [Standardfehler Kontrollgruppe V2 26,6 pg/ml]. Auch hier handelt es sich um nicht signifikante Werte.

### 3.4.2 MR-proANP – Konzentrationen im Verlauf

In Abbildung 9 sind die Konzentrationen von MR-proANP sowie die Standardfehler bei Trainings- und Kontrollgruppe unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs von drei Monaten dargestellt.

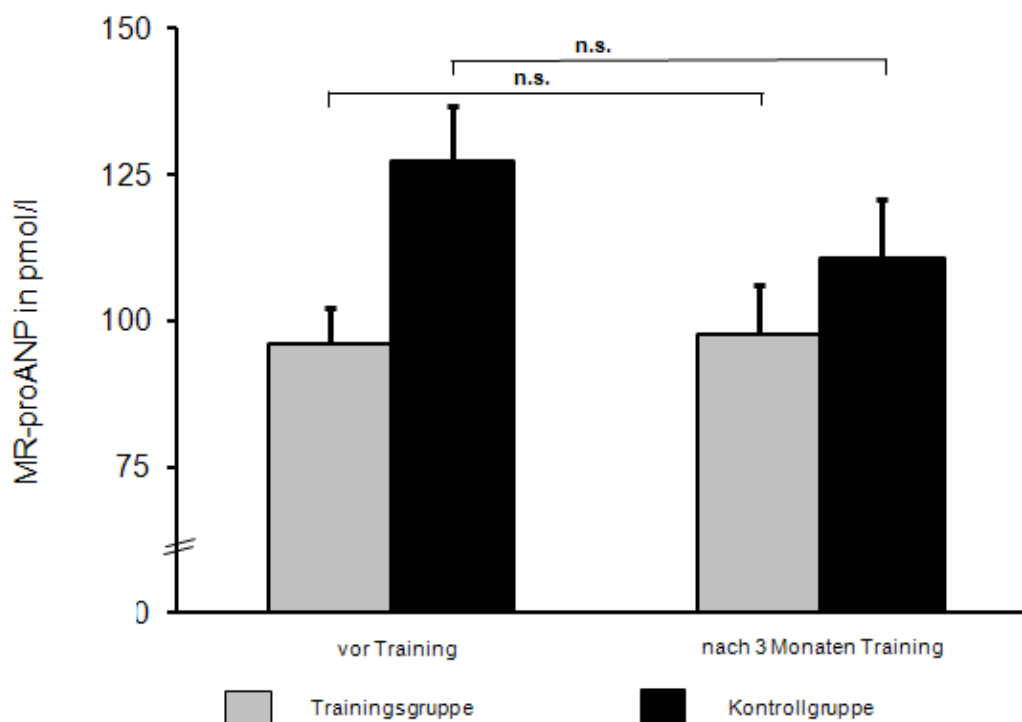


Abbildung 5: Verlauf von MR-proANP mit Mittelwert und Standardfehler

Das MR-proANP lag zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (V1) bei durchschnittlich 105,7 pmol/l und sank in den ersten drei Monaten (V2) auf durchschnittlich 101,8 pmol/l. Im Hinblick auf die Trainingsgruppe wurde ein Mittelwert von 95,9 pmol/l errechnet [Standardfehler Trainingsgruppe V1 6,2 pmol/l]. Im Gegensatz zum NT-proBNP kam es hier jedoch durch das Training zu einem nicht signifikanten Anstieg des MR-proANP auf durchschnittlich 97,7 pmol/l [Standardfehler Trainingsgruppe V2 8,3 pmol/l], wohingegen sich in der Kontrollgruppe ein Abfall der Konzentrationen von eingangs durchschnittlich 127,2 pmol/l auf durchschnittlich 110,7 pmol/l [Standardfehler Kontrollgruppe V1 9,5 pmol/l; Standardfehler Kontrollgruppe V2 9,9 pmol/l] zeigte. Die erhobenen Werte liegen außerhalb des Signifikanzbereiches.



### 3.4.3 MR-proADM – Konzentrationen im Verlauf

In Abbildung 10 sind die Konzentrationen von MR-proADM sowie die Standardfehler bei Trainings- und Kontrollgruppe unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs von drei Monaten dargestellt.

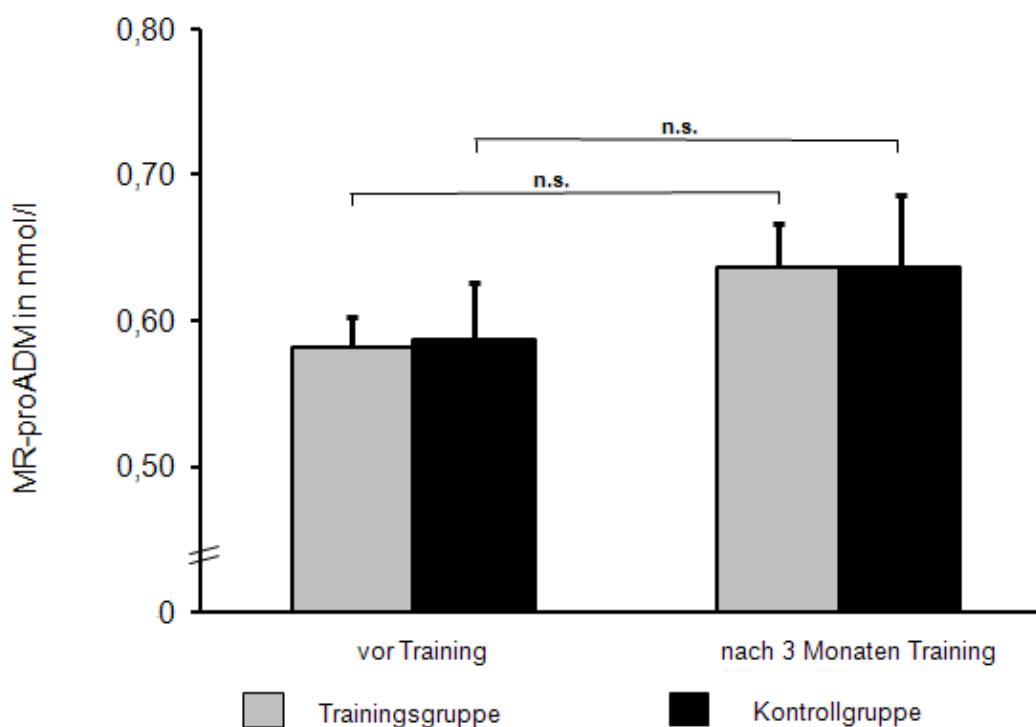


Abbildung 6: Verlauf von MR-proADM mit Mittelwert und Standardfehler

Der Mittelwert des MR-proADM der Gesamtzahl der Patienten lag sowohl bei der Baseline-Untersuchung (V1) als auch nach drei Monaten (V2) bei 0,6 nmol/l. Die Trainingsgruppe zeigte einen Konzentrationsverlauf von eingangs 0,58 nmol/l auf 0,64 nmol/l [Standardfehler Trainingsgruppe V1 0,02 nmol/l; Standardfehler Trainingsgruppe V2 0,03 nmol/l]. Die Kontrollgruppe zeigte bei der Baseline-Untersuchung durchschnittliche MR-proADM-Werte von 0,59 nmol/l [Standardfehler Kontrollgruppe V1 0,04 nmol/l]. Ohne körperliches Training kam es zu einem Anstieg auf durchschnittlich 0,64 nmol/l [Standardfehler Kontrollgruppe V2 0,05 nmol/l]. Die Ergebnisse sind nicht signifikant.

### 3.4.4 CT-proET-1 – Konzentrationen im Verlauf

In Abbildung 11 sind die Konzentrationen von CT-proET-1 sowie die Standardfehler bei Trainings- und Kontrollgruppe unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs von drei Monaten dargestellt.

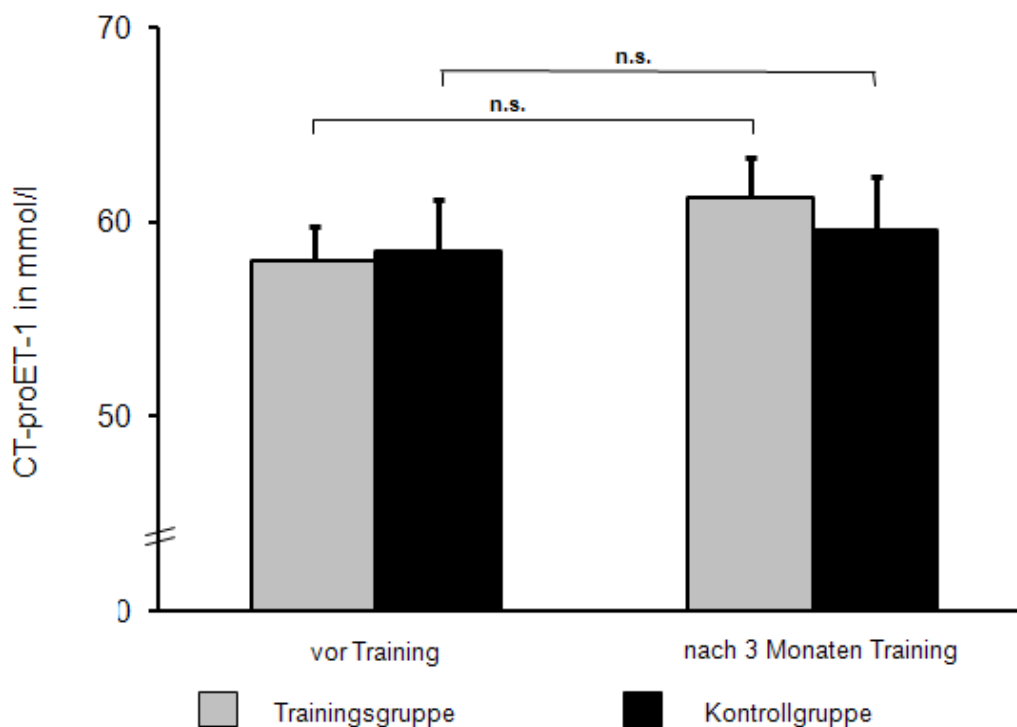


Abbildung 7: Verlauf von CT-proET-1 mit Mittelwert und Standardfehler

Bei den Messungen der CT-proET-1- Konzentrationen ergab sich ein Mittelwert von 58,2 mmol/l bei der Baseline-Untersuchung (V1) und ein Mittelwert von 60,7 mmol/l nach drei Monaten (V2). Unter dem dreimonatigen Training blieb ein Abfall des CT-proET-1 aus; die Werte stiegen von durchschnittlich 58,0 mmol/l auf durchschnittlich 61,2 mmol/l [Standardfehler Trainingsgruppe V1 1,7 mmol/l; Standardfehler Trainingsgruppe V2 2,6 mmol/l]. In der Kontrollgruppe kam es ebenso zu einem Anstieg der Konzentrationen von eingangs durchschnittlich 58,5 mmol/l auf durchschnittlich 59,6 mmol/l [Standardfehler Kontrollgruppe V1 2,6 mmol/l; Standardfehler Trainingsgruppe V2 2,8 mmol/l]. Auch hier konnten keine signifikanten Werte gemessen werden.

### 3.5 Ausmaß der neurohumoralen Aktivierung

Im Hinblick auf eine gesunde Kontrollgruppe werden in den folgenden Abbildungen die Konzentrationen der einzelnen Neurohormone wiedergegeben. So kann eine Aussage über das Ausmaß der neurohumoralen Mechanismen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion getroffen werden.

#### 3.5.1 NT-proBNP – Konzentrationen bei Kollektiv und Gesunden

Vergleichend kann hier eine gesunde Kontrollgruppe herangezogen werden, die mit einem durchschnittlichen Alter von  $60 \pm 7$  Jahren und einem Frauenanteil von 55,3% dem hier betrachteten Patientenkollektiv nahekommt (EDELMAHN et al. 2011).

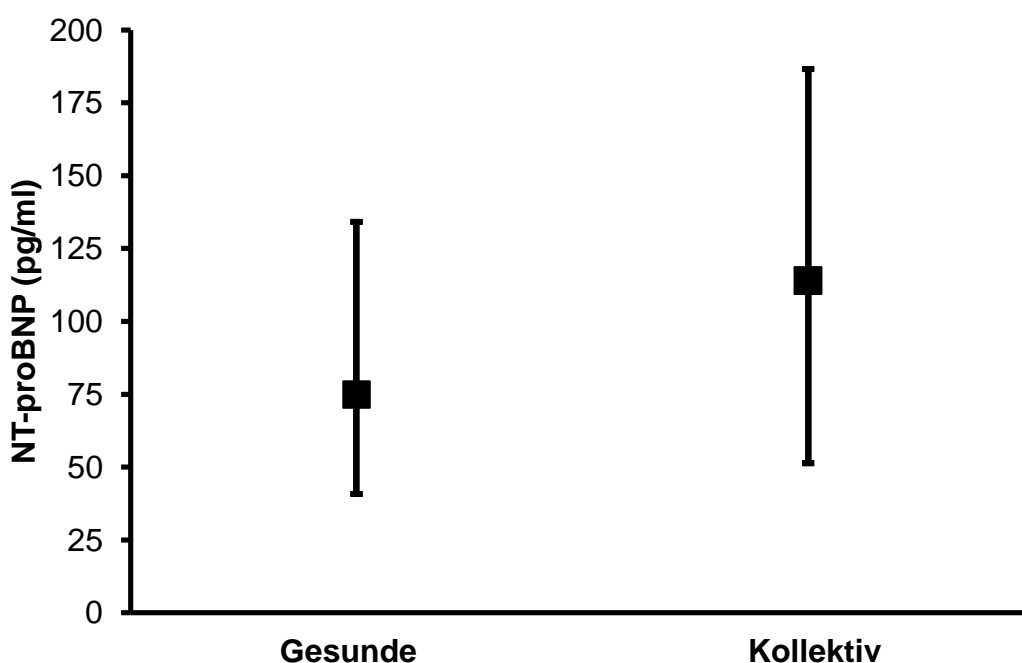
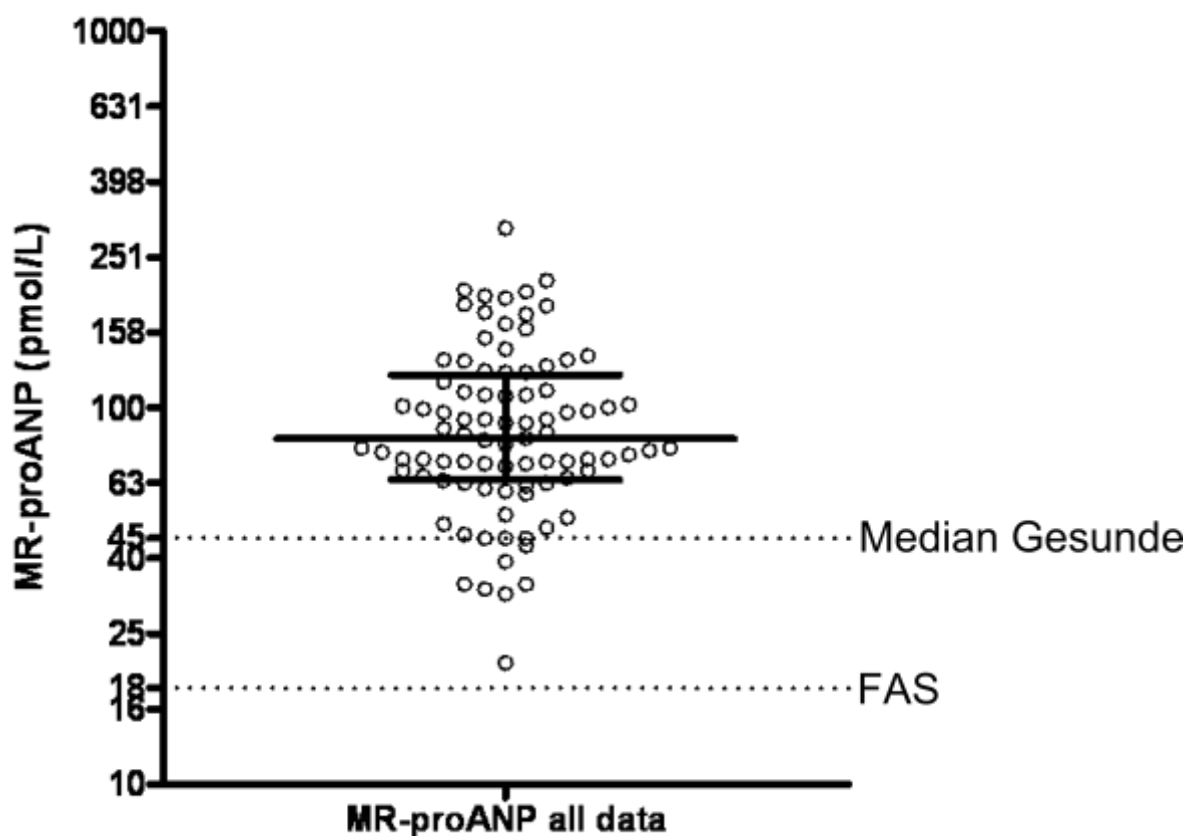


Abbildung 8: Konzentrationen von NT-proBNP gegenüber gesunder Kontrollgruppe (EDELMAHN et al. 2011a, B.R.A.H.M.S. GmbH 2012)

### 3.5.2 MR-proANP – Konzentrationen bei Kollektiv und Gesunden

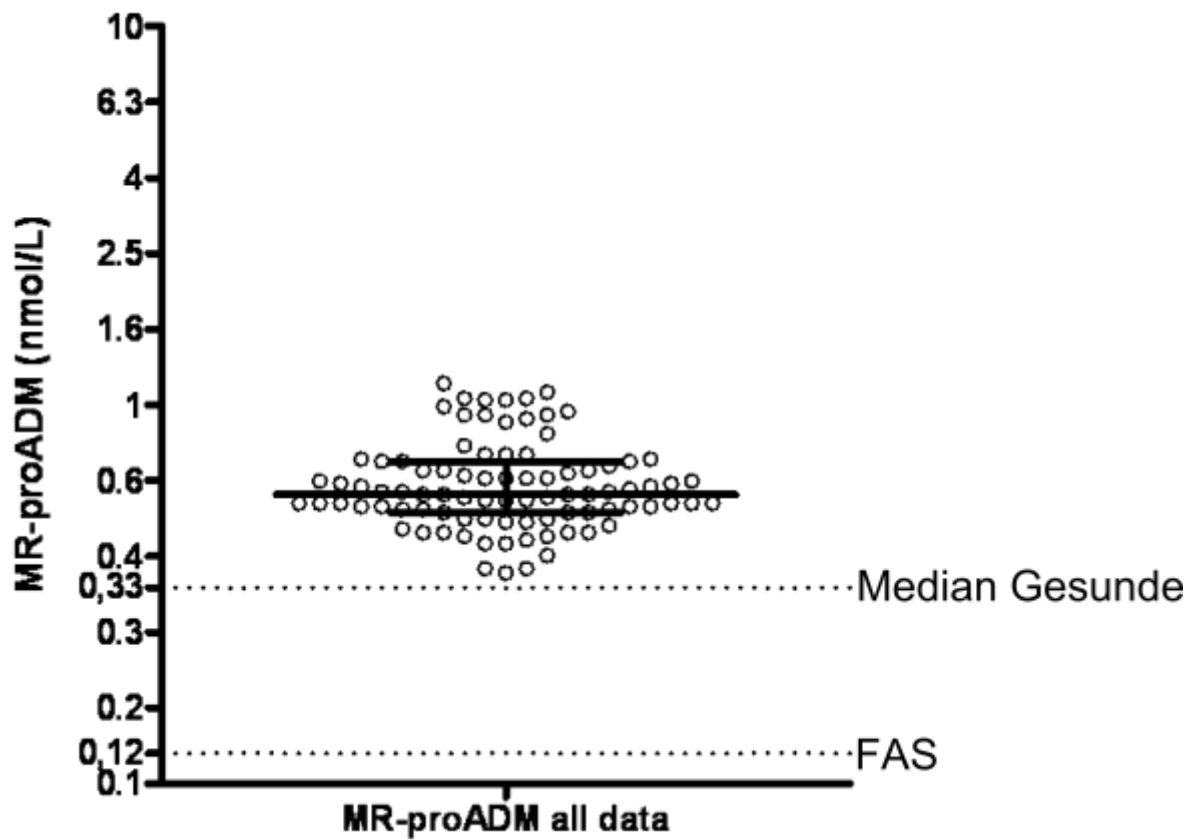
Die folgenden Konzentrationen der einzelnen Neurohormone sind den Daten der Firma B.R.A.H.M.S. AG (2012) entnommen, die in ihren Analysen Konzentrationen der Neurohormone bei diastolischer Herzinsuffizienz und einer gesunden Validierungskohorte gemessen haben.



FAS – funktionale Assay-Sensitivität

Abbildung 9: Konzentrationen von MR-proANP gegenüber gesunder Kontrollgruppe (B.R.A.H.M.S. GmbH 2012)

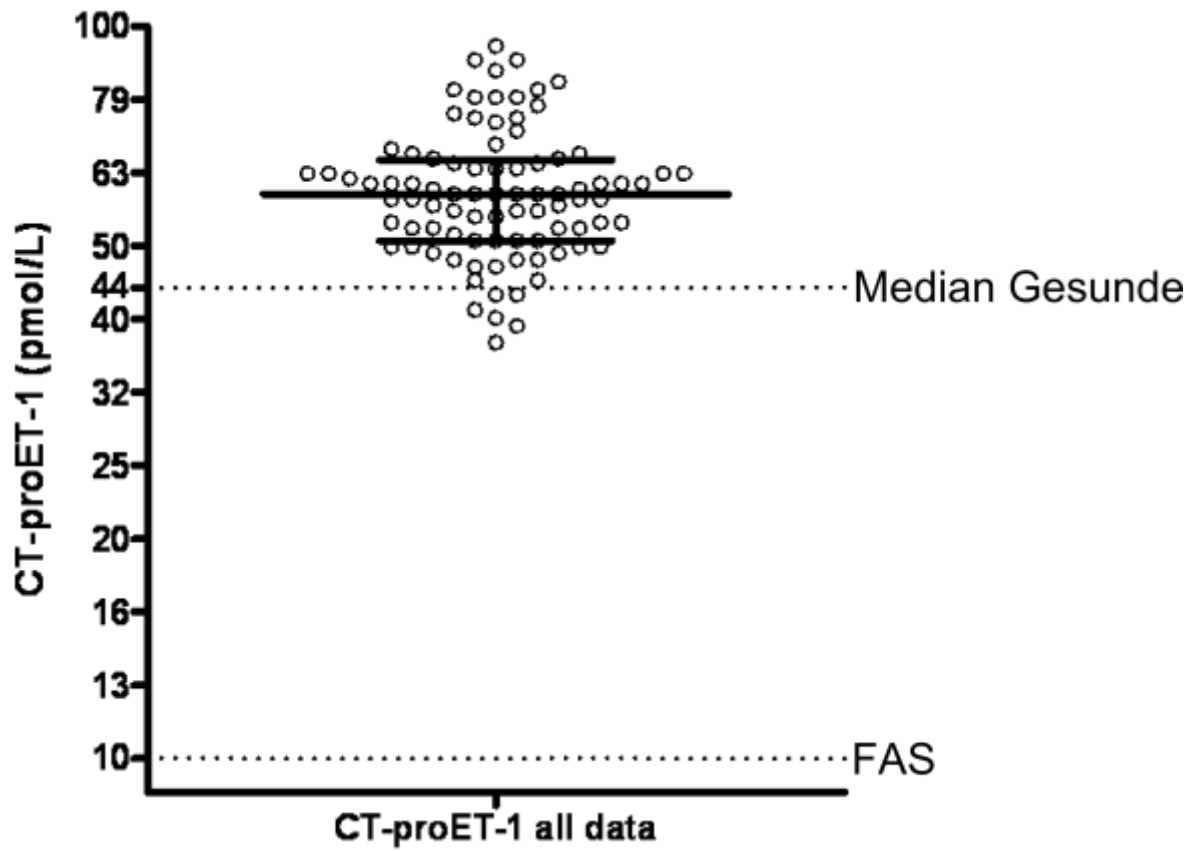
### 3.5.3 MR-proADM – Konzentrationen bei Kollektiv und Gesunden



FAS – funktionale Assay-Sensitivität

Abbildung 10: Konzentrationen MR-proADM gegenüber gesunder Kontrollgruppe  
(B.R.A.H.M.S. GmbH 2012)

## 3.5.4 CT-proET-1 – Konzentrationen bei Kollektiv und Gesunden



FAS – funktionale Assay-Sensitivität

Abbildung 11: Konzentrationen CT-proET-1 gegenüber gesunder Kontrollgruppe  
(B.R.A.H.M.S. GmbH 2012)

### 3.6 Korrelationen der Neurohormone untereinander bei der Baseline-Untersuchung

Die Korrelationen der Neurohormone untereinander bei der Baseline-Untersuchung sind in der untenstehenden Tabelle aufgeführt.

Die Analysen ergaben, dass sämtliche Neurohormone untereinander korrelieren. Besonders signifikant waren die Korrelationen von NT-proBNP mit MR-proANP und CT-proET-1 sowie von MR-proADM mit CT-proET-1. Hohe Signifikanzen zeigten sich auch bei der Korrelation von MR-proANP und CT-proET-1 mit sämtlichen Neurohormonen.

		<b>NT-proBNP</b>	<b>MR-proANP</b>	<b>MR-proADM</b>	<b>CT-pro-ET-1</b>
<b>NT-proBNP</b>	Korrelation nach Pearson		<b>0,709</b>	<i>0,316</i>	<b>0,518</b>
	Signifikanz (2-seitig)	1	<0,0001	0,011	<0,0001
<b>MR-proANP</b>	Korrelation nach Pearson	<b>0,709</b>		<b>0,327</b>	<b>0,506</b>
	Signifikanz (2-seitig)	<0,0001	1	0,008	<0,0001
<b>MR-proADM</b>	Korrelation nach Pearson	<i>0,316</i>	<i>0,327</i>		<b>0,683</b>
	Signifikanz (2-seitig)	0,011	0,008	1	<0,0001
<b>CT-proET-1</b>	Korrelation nach Pearson	<b>0,518</b>	<b>0,506</b>	<b>0,683</b>	
	Signifikanz (2-seitig)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	1

Signifikanzniveau: p-Wert von **0,01** (2-seitig)

Signifikanzniveau: p-Wert von *0,05* (2-seitig)

Tabelle 6: Korrelationen der Neurohormone untereinander bei der Baseline-Untersuchung

### 3.7 Korrelationen der Neurohormone mit Parametern der diastolischen Funktion bei der Baseline-Untersuchung

Die Korrelationen der Neurohormone mit Parametern der diastolischen Funktion bei der Baseline-Untersuchung sind in der untenstehenden Tabelle aufgeführt.

		NT-proBNP	MR-proANP	MR-proADM	CT-proET-1
<b>E/e´medial</b>	Korrelation nach Pearson	0,309	0,301	0,088	0,147
	p-Wert (2-seitig)	0,013	0,016	0,490	0,246
<b>E´-Welle</b>	Korrelation nach Pearson	-0,087	0,049	-0,106	-0,262
	p-Wert (2-seitig)	0,495	0,700	0,406	0,036
<b>A´-Welle</b>	Korrelation nach Pearson	<b>-0,329</b>	-0,153	-0,308	-0,245
	p-Wert (2-seitig)	0,008	0,228	0,013	0,051
<b>A-Welle</b>	Korrelation nach Pearson	-0,003	0,069	0,073	0,064
	p-Wert (2-seitig)	0,980	0,589	0,566	0,616
<b>IVRT</b>	Korrelation nach Pearson	0,197	0,065	-0,165	0,010
	p-Wert (2-seitig)	0,119	0,609	0,192	0,937
<b>Dezelerationszeit</b>	Korrelation nach Pearson	-0,050	-0,130	0,116	0,070
	p-Wert (2-seitig)	0,696	0,306	0,361	0,583
<b>A1 LA-Area(4CH)</b>	Korrelation nach Pearson	0,113	0,102	-0,034	-0,110
	p-Wert (2-seitig)	0,372	0,421	,0787	0,385
<b>A2 LA-Area(2CH)</b>	Korrelation nach Pearson	0,006	-0,033	-0,071	-0,198
	p-Wert (2-seitig)	0,961	0,793	0,579	0,116

Signifikanzniveau: p-Wert von **0,01** (2-seitig)

Signifikanzniveau: p-Wert von *0,05* (2-seitig)

Tabelle 7: Korrelationen der Neurohormone mit Parametern der diastolischen Funktion bei der Baseline-Untersuchung

Die Analysen zeigten insgesamt eine relativ schwache Korrelation der Neurohormone mit Größen der diastolischen Funktion. Signifikante Korrelationen konnten beobachtet werden zwischen dem E/e´-Verhältnis und dem NT-proBNP sowie MR-proANP. Ein Zusammenhang besteht ebenso zwischen der a-Welle und dem NT-proBNP. Die E-Welle korreliert mit dem CT-proET-1, während die A-Welle mit dem MR-proADM korreliert.



### 3.8 Korrelationen der Neurohormone mit Parametern der Belastbarkeit bei der Baseline-Untersuchung

Die Korrelationen der Neurohormone mit Parametern der Belastbarkeit bei der Baseline-Untersuchung sind in der untenstehenden Tabelle aufgeführt.

		NT-proBNP	MR-proANP	MR-proADM	CT-proET-1
<b>VE (max)</b>	Korrelation nach Pearson	-0,088	-0,085	-0,128	-0,213
	Signifikanz (2-seitig)	0,496	0,514	0,320	0,097
<b>anaerobe Schwelle bei Watt</b>	Korrelation nach Pearson	-0,210	-0,171	-0,388**	<b>-0,337</b>
	Signifikanz (2-seitig)	0,096	0,177	0,002	0,006
<b>ATVO<sub>2</sub></b>	Korrelation nach Pearson	-0,092	-0,035	-0,250	-0,225
	Signifikanz (2-seitig)	0,470	0,787	0,046	0,074
<b>VE/VCO<sub>2</sub> Slope</b>	Korrelation nach Pearson	0,055	-0,103	0,169	0,049
	Signifikanz (2-seitig)	0,672	0,426	0,190	0,708
<b>peak VO<sub>2</sub></b>	Korrelation nach Pearson	-0,094	-0,010	<b>-0,376</b>	-0,266
	Signifikanz (2-seitig)	0,459	0,940	0,002	0,034
<b>Herzfrequenz (max)</b>	Korrelation nach Pearson	<b>-0,353</b>	<b>-0,342</b>	0,041	-0,113
	Signifikanz (2-seitig)	0,004	0,006	0,747	0,374
<b>Herzfrequenz (Ruhe)</b>	Korrelation nach Pearson	-0,258	-0,116	-0,063	-0,147
	Signifikanz (2-seitig)	0,039	0,361	0,619	0,247
<b>Blutdruck (max) diastolisch</b>	Korrelation nach Pearson	0,009	-0,023	-0,183	-0,149
	Signifikanz (2-seitig)	0,944	0,855	0,147	0,241
<b>Blutdruck (Ruhe) diastolisch</b>	Korrelation nach Pearson	-0,083	-0,104	-0,099	-0,171
	Signifikanz (2-seitig)	0,513	0,414	0,438	0,176

Signifikanzniveau: p-Wert von **0,01** (2-seitig)

Signifikanzniveau: p-Wert von *0,05* (2-seitig)

Tabelle 8: Korrelationen der Neurohormone mit Parametern der Belastbarkeit bei der Baseline-Untersuchung

Auch die Untersuchung der Neurohormonkonzentrationen in Bezug auf die Belastbarkeit ergab geringe Korrelationen. Jedoch zeichnete sich ein Zusammenhang zwischen anaerober Schwelle sowie peak-VO<sub>2</sub> hinsichtlich des MR-proADM und des CT-proET-1 ab. Insbesondere das MR-proADM korreliert weiterhin mit dem ATVO<sub>2</sub>. Das NT-proBNP und das MR-proANP korrelierten hingegen lediglich mit der Herzfrequenz in Ruhe und der maximalen Herzfrequenz.

### 3.9 Korrelationen der Änderung der Neurohormone untereinander

Die Korrelationen der Änderung der Neurohormone untereinander sind in der untenstehenden Tabelle aufgeführt.

		Diff- NT-proBNP	Diff- MR-proANP	Diff- MR-proADM	Diff- CT-proET-1
<b>Diff- NT-proBNP</b>	Korrelation nach Pearson	1	<b>0,642</b>	-0,27	0,038
	Signifikanz (2-seitig)		<0,0001	0,833	0,764
<b>Diff- MR-proANP</b>	Korrelation nach Pearson	<b>0,642</b>	1	-0,037	-0,066
	Signifikanz (2-seitig)	<0,0001		0,771	0,606
<b>Diff- MR-proADM</b>	Korrelation nach Pearson	-0,027	-0,037	1	<b>0,644</b>
	Signifikanz (2-seitig)	0,833	0,771		<0,0001
<b>Diff- CT-proET-1</b>	Korrelation nach Pearson	0,038	-0,066	<b>0,644</b>	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,764	0,606	<0,0001	

Signifikanzniveau: p-Wert von **0,01** (2-seitig)

Signifikanzniveau: p-Wert von *0,05* (2-seitig)

Tabelle 9: Korrelationen der Änderung der Neurohormone untereinander

Es ergaben sich Korrelationen auf dem Niveau von 0,01 hinsichtlich der Änderung der NT-proBNP-Werte und der Änderung der MR-proANP. Eine Änderung des MR-proADM korreliert außerdem mit einer Änderung des CT-proET-1. Weitere signifikante Zusammenhänge ließen sich nicht nachweisen.

### 3.10 Korrelationen der Änderung der Neurohormone hinsichtlich der Änderung der Belastbarkeit und der Änderung der diastolischen Funktion

Die Korrelationen der Änderung der Neurohormone hinsichtlich der Belastbarkeit und der diastolischen Funktion sind in der untenstehenden Tabelle aufgeführt.

		Diff- NT-proBNP	Diff- MR-proANP	Diff- MR-proADM	Diff- CT-proET-1
<b>Diff-VO<sub>2</sub></b>	Korrelation nach Pearson	0,098	<b>0,375</b>	-0,313	-0,081
	Signifikanz (2-seitig)	0,448	0,003	0,013	0,533
<b>Diff-ATVO<sub>2</sub></b>	Korrelation nach Pearson	0,049	0,092	-0,050	-0,172
	Signifikanz (2-seitig)	0,700	0,471	0,696	0,175
<b>Diff-Watt<sub>max</sub></b>	Korrelation nach Pearson	-0,193	0,081	-0,162	0,016
	Signifikanz (2-seitig)	0,134	0,532	0,207	0,900
<b>Diff-E/e'</b>	Korrelation nach Pearson	0,183	-0,040	0,168	0,115
	Signifikanz (2-seitig)	0,147	0,755	0,185	0,365

Signifikanzniveau: p-Wert von **0,01** (2-seitig)

Signifikanzniveau: p-Wert von *0,05* (2-seitig)

Tabelle 10: Korrelationen der Änderung der Neurohormone hinsichtlich der Belastbarkeit und der diastolischen Funktion

Im Hinblick auf die Parameter der Belastbarkeit zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Änderung des NT-proBNP und dem peak-VO<sub>2</sub>. Auch das MR-proADM korreliert signifikant mit dem peak-VO<sub>2</sub>. Die Änderung der anderen spiroergometrischen Größen der Belastbarkeit stand nicht signifikant im Zusammenhang mit der Änderung der Neurohormone.

Eine signifikante Korrelation zwischen der Änderung der Neurohormone und der Änderung der diastolischen Funktion konnte ebenso nicht dargelegt werden.

## 4 Diskussion

### 4.1 Kernaussagen

Auf dem Boden der Ergebnisse lassen sich folgende Kernaussagen machen:

1. Die eingeschlossenen Patienten zeigen ein typisches klinisches Profil für das Kollektiv mit Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion. Dieses charakterisiert sich durch eine eingeschränkte Belastbarkeit, eine reduzierte diastolische Funktion sowie signifikante Hinweise auf eine neurohumorale Aktivierung. Letztere fiel in den Ergebnissen für NT-proBNP, MR-proANP, MR-proADM und CT-pro-ET1 zwar moderat aus, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe jedoch signifikant höher.
2. Der Zusammenhang zwischen neurohumoraler Aktivierung und echokardiografischen Größen der diastolischen Funktion ist ebenso moderat.
3. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen neurohumoraler Aktivierung und den Parametern der Belastbarkeit.
4. Die Parameter der neurohumoralen Aktivierung im Verlauf spiegeln, unabhängig von der Art der Intervention, nicht den direkten Verlauf der Veränderung der diastolischen Funktion sowie der Belastbarkeit wider.

**Zu 1.:**

In vorliegender Arbeit wird ein Kollektiv von über 64 Patienten betrachtet, das ein spezifisches Bild hinsichtlich Symptomatik, Belastbarkeit und echokardiografischer Größen der diastolischen Funktion widerspiegelt und somit das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion besser charakterisiert als viele bisher veröffentlichte Studien. Verdeutlichen sollte dies ein Vergleich mit anderen Studien hinsichtlich Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien.

Die erhobenen Ergebnisse in unserer Studie weisen eindeutig Zeichen einer reduzierten Belastbarkeit auf. Diese sind zum einen eine verminderte anaerobe Schwelle, eine eingeschränkte peakVO<sub>2</sub>, die reduzierte maximale Herzfrequenz und ebenso die reduzierte Herzfrequenz in Ruhe. Weiterführend konnte im gesamten Patientenkollektiv eine echokardiografisch eingeschränkte diastolische Funktion nachgewiesen werden.

Ähnliches konnten bereits KITZMAN et al. 2002 in einer Studie zeigen, die 147 Patienten einschloss, wovon ca. 2/3 der Probanden eine diastolische Herzinsuffizienz mit EF > 50% aufwiesen. Hierbei zeigten sich abschließend eine reduzierte Belastbarkeit sowie Parameter einer neurohumoralen Aktivierung i.S. von erhöhten NT-proBNP-Spiegeln sowie einer eingeschränkten Lebensqualität in der Gruppe der Patienten, die in der 2D-Echokardiografie Zeichen einer diastolischen Dysfunktion aufwiesen. Ein Vergleich wurde zu 31 Patienten mit einer eingeschränkten LV-Funktion mit EF < 35% gezogen. Um die diastolische Funktion zu charakterisieren, wurde hier lediglich der 2-D-Doppler angewendet; das E/A-Verhältnis war zwischen den Gruppen erniedrigt, jedoch nicht signifikant unterschiedlich (0,92 bei diastolischer Herzinsuffizienz, 1,09 bei systolischer Herzinsuffizienz), was darauf hindeutet, dass das E/A-Verhältnis als echokardiografische Größe allein nicht ausreicht, um eine diastolische Dysfunktion zu beschreiben. Ein Vorteil dieser Studie ist die Verwendung des Gewebedopplers bzw. Angabe von z.B. von E'.

Um die teilweise nicht signifikanten Ergebnisse unserer Studie bzw. die zum Teil nur moderate Beeinflussung bestimmter Parameter zu erklären, soll hier deskriptiv auf einige Interventionsstudien eingegangen werden, die ebenso die Bedeutung und Beeinflussung der diastolischen Dysfunktion untersucht haben.

Hierbei sollen zunächst die Patientenkollektive näher betrachtet werden. Bei vorliegendem Kollektiv mit eher geringer Patientenzahl von 64 sind die SWEDIC-Studie (2003), welche die Effekte von Carvedilol auf die diastolische Herzinsuffizienz

mit erhaltener systolischer Funktion betrachtete, mit 97 Patienten möglicherweise aussagekräftiger (BERGSTRÖM et al. 2004). Die CHARM-Studie untersuchte in mehreren Substudien insbesondere Patienten mit erhaltener EF. So wurden z.B. in einer Substudie von CHARM-Preserved und CHARMES 181 Patienten (GREWAL et al. 2008) und in der CHARMES-Studie selbst sogar 312 Patienten eingeschlossen (PERSSON et al. 2007). Eine führende Rolle hinsichtlich der Kollektivgröße spielt die CHARM-Preserved-Studie mit einer Patientenanzahl von insgesamt 3024 (YUSUF et al. 2003). Alle drei genannten Studien untersuchten den Einfluss des ACE-Hemmers Candesartan auf die diastolische Funktion. In der I-Preserve-Studie von 2007 wurden 3480 Patienten eingeschlossen und im Hinblick auf den Einfluss von Irbesartan auf die diastolische Funktion untersucht (ANAND et al. 2011). Auch die SENIORS-Studie schloss eine Großzahl von 2138 Patienten in ihre Analysen ein, wobei hier nur 1/3 des Kollektives eine EF > 35% zeigten (SHIBATA et al. 2002, FLATHER et al. 2005). Aussagekräftiger ist deswegen eher die entsprechende Substudie mit n=104 Patienten, wobei 61% eine EF > 35% aufwiesen (GHIO et al. 2006). Das SENIORS-Programm sowie die Substudien untersuchten den Einfluss des Betablockers Nebivolol auf die Herzinsuffizienz.

Betrachtet man gerade die älteren Studien, so zeichnet sich ab, dass dort die durchschnittliche EF geringer ausfiel als in unserer Studie. Diesen Aspekt beobachtet man selbst bei den Studien, die im Speziellen die diastolische Funktion untersuchten: In der SWEDIC-Studie (BERGSTRÖM et al. 2004) sowie in der Substudie von GREWAL et al. (2008) war die durchschnittliche EF mit 55% deutlich niedriger als in unserer Studie. In der CHARMES-Studie (PERSSON et al. 2007) werden Angaben von EF  $48\% \pm 11$  bzw.  $49\% \pm 10$  in der Placebo-Gruppe gemacht. Dies soll verdeutlichen, dass unser Patientenkollektiv hinsichtlich der Ejektionsfraktion weniger eingeschränkt war und somit sich die Effekte der Intervention (körperliches Training) auf die diastolische Funktion oder neurohumorale Aktivierung weniger stark abzeichneten als erwartet.

KITZMAN et al. schlossen in der ACEI-Studie 2010 Patienten mit vergleichbarer EF ein.

Von zentraler Bedeutung im Vergleich der Patientenkollektive untereinander sind die Ein- und Ausschlusskriterien, welche in unserer Studie ein spezifisches Bild der Patientengruppe widerspiegeln und als Vorteil gegenüber anderen Interventionsstudien zu nennen sind. Um die Aussagekraft unserer Ergebnisse zu optimieren, wurden keine Patienten mit relevanter KHK, Zustand nach Myokardinfarkt oder koronarer

Bypass-Versorgung, pulmonalen Erkrankungen oder relevanten Vitien sowie Vorliegen von Vorhofflimmern eingeschlossen. In der Studie von GREWAL et al. hatten einige Patienten eine bekannte KHK oder einen stattgehabten Myokardinfarkt, ein bestehendes Vorhofflimmern oder relevante Aortenklappenvitien (2008). In der CHARMES-Studie lag bei 1/3 der Patienten sogar ein Vorhofflimmern vor (PERSSON et al. 2007). Auch bei KITZMAN et al. (ACEI-Studie, 2010) wurden 2 Patienten mit Vorhofflimmern dokumentiert. Verlässliche Aussagen über die diastolische Funktion können bei Vorliegen von Vorhofflimmern jedoch nicht gemacht werden.

Deskriptiv wurden in unsere Analysen Patienten mit einer eher milden Symptomatik bezüglich der Schweregrad-Einteilung der Herzinsuffizienz eingeschlossen. Dies sind mit 84% größtenteils Patienten, welche der NYHA-Klasse II zuzuordnen sind; nur 16% beschrieben Belastungsdyspnoe entsprechend NYHA III. Vergleichend hierzu sind es 17% der Enalapril-Gruppe und 25% der Placebo-Gruppe aus der ACEI-Studie (KITZMAN et al. 2010), die symptomatischer hinsichtlich Belastungsluftnot waren (NYHA III) und somit deutlich beschwerdereicher. Die SWEDIC-Studie schloss hingegen eher Patienten mit fehlender bis geringer Symptomatik ein; hier entsprachen die meisten Patienten der Klassifizierung NYHA I oder maximal II (BERGSTRÖM et al. 2004).

Der Aspekt, dass unsere Patienten trotz einer eher milden Symptomatik, einem niedrigeren Durchschnittsalter und einer bessern LV-Pumpfunktion dennoch Zeichen einer reduzierten Belastbarkeit aufweisen, kann als Hinweis auf ein aussagekräftiges, spezifisches Kollektiv zu werten sein. Wie schon oben angesprochen, kann vergleichend am ehesten das Patientenkollektiv der Charm-Preserved-Studie herangezogen werden, in der 3024 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II bis III) und LV-EF > 40% eingeschlossen wurden. Das Durchschnittsalter lag mit 67 Jahren in vergleichbarer Höhe (YUSUF et al. 2003).

Zusammenfassend widerspiegelt das betrachtete Patientenkollektiv durch die klaren Ein- und Ausschlusskriterien eine für das zu untersuchende Krankheitsbild sehr spezifische Gruppe. Erhaltene systolische LV-Ejektionsfraktion ( $\geq 50\%$ ), echokardiografisch diastolische Dysfunktion (Grad $\geq 1$ ), bestehender Sinusrhythmus und mindestens ein bestehender kardiovaskulärer Risikofaktor neben dem Ausschluss von höhergradigen pulmonalen und kardiovaskulären Erkrankungen wie COPD mit FEV1 < 80%, signifikanter KHK mit Zustand nach Myokardinfarkt oder einer unbehandelten Koronarstenose > 50% sowie pAVK > Stadium IIa bilden in der Summe ein

Kollektiv mit mildem Erkrankungs- und Symptomausmaß. Im gleichen Zuge kann so jedoch eine optimale Eingrenzung des Krankheitsbildes *Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer LV-Funktion* wiedergegeben werden und sorgt ebenso für eine optimale Charakterisierung.



**Zu 2.:**

Hinsichtlich der Messung der Neurohormone im Verlauf des körperlichen Trainings zeigte sich durchaus das Bild einer neurohumoralen Aktivierung. Mit Blick auf die Änderung der Neurohormone untereinander konnte ein zu erwartender Abfall dieser während des körperlichen Trainings jedoch lediglich beim NT-proBNP beobachtet werden (nicht signifikant). MR-proANP, MR-pro-ADM sowie CT-proET-1 stiegen trotz Training leicht an. Auffällig waren durchschnittliche NT-proBNP-Konzentrationen von etwa 160 pg/ml, was auf den bereits bekannten Aspekt hindeutet, dass die neurohumorale Aktivierung bei einer isolierten diastolischen Dysfunktion wesentlich geringer ist als bei kombinierter Herzinsuffizienz. Letzteres zeigten auch MARIA SARULLO et al. 2006 in einer Studie, die die Auswirkungen von körperlichem Training auf Belastbarkeit, Gasaustausch und NT-proBNP-Konzentration untersuchten. Hier wurden NT-proBNP-Konzentrationen von über 3000 pg/ml gemessen, wobei dort Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz eingeschlossen wurden, bei denen teilweise auch eine koronare Herzerkrankung bestand. Auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war mit durchschnittlich unter 40% höhergradig eingeschränkt und spricht eher für eine systolische Dysfunktion. Sinkende NT-proBNP-Konzentrationen, hervorgerufen durch körperliches Training, konnten auch PASSINO et al. 2006 zeigen, wobei auch hier Patienten mit einer systolischen Dysfunktion in die Studie eingeschlossen wurden; eine Differenzierung zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz wurde nicht vorgenommen. Außerdem war das Patientenkollektiv dort um ein Drittel größer und das Training erstreckte sich mit neun Monaten über einen längeren Zeitraum als in der hier betrachteten Studie.

Die Beobachtung, dass in der Kontrollgruppe die Werte für NT-proBNP tendenziell anstiegen, stellt ebenso Grund zur Diskussion dar. Ursachen hierfür könnten darin liegen, dass die Kontrollgruppe die ersten drei Monate kein Training absolvierte. Die Ergebnisse könnten Lebensstil-assoziiert sein. Die anschließende Trainingsdauer von drei Monaten mag für eine neurohumorale Beeinflussung nicht ausreichend gewesen sein. Außerdem unterlag die dreimonatige Trainingseinheit keinem supervidiertem Training; die Trainingsadhärenz war somit durchschnittlich schlechter als bei der Trainingsgruppe. Dies mag ebenso den ausbleibenden Abfall der Neurohormone begründen.

Zu diskutieren bleibt der Punkt, warum die Neurohormone unter körperlicher Belastung durchaus auch ansteigen können. Hierzu ziehe ich einige Studien der

letzten Jahre heran, in denen gezeigt werden konnte, dass sich im Speziellen die Werte des NT-proBNP unter körperlicher Belastung erhöhen. Dabei beziehe ich mich auf zahlreiche Analysen, die im Rahmen von Marathonläufen durchgeführt worden sind.

NEILAN et al. untersuchten den Einfluss von körperlicher Belastung auf die echokardiografische Funktion bei 20 Amateur-Läufern auf dem Bostoner Marathon 2003 (NEILAN et al. 2006a) und zusätzlich das Verhalten der neurohumoralen Biomarker in den Jahren im gleichnamigen Marathon 2004 und 2005 (NEILAN et al. 2006b). Auf die echokardiografischen Veränderungen, die sich hierbei zeigten, soll im Anschluss eingegangen werden. NEILAN et al. schlussfolgerten, dass ein Marathonlauf durchaus mit einigen funktionellen und sogar strukturellen pathologischen Phänomenen am Herzen verbunden ist, wobei das Ausmaß bei schlechterem Trainingszustand deutlich größer ist. Es konnten signifikant erhöhte NT-proBNP-Spiegel beobachtet werden. Die Ergebnisse resultierten jedoch auch aus zwei unterschiedlichen Marathonläufen (Boston Marathon 2004 und 2005); eine Nachunteruntersuchung fand nicht statt.

Auch KNEBEL et al. konnten basierend auf den Ergebnissen des Berlin-Marathons 2006 eine signifikante Erhöhung der NT-proBNP-Spiegel beobachten, welche sich jedoch bis zur Nachuntersuchung innerhalb von zwei Wochen wieder normalisierten. Hierbei konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der neurohumoralen Aktivierung und der echokardiografischen Funktion herausgestellt werden (KNEBEL et al. 2009).

Ein ähnliches Verhalten der neurohumoralen Situation unter körperlichem Training wurde des Weiteren im Maastricht-Marathon durch LEERS et al. (2006) untersucht. Auch hier zeigten sich signifikante, transiente NT-proBNP-Erhöhungen bei bis zu 96% der insgesamt 27 Läufer. Eine Normalisierung der Biomarker konnte hier binnen 24h gezeigt werden.

Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass unter körperlicher Belastung in Folge des kardialen Stresses neurohumorale Mechanismen ablaufen, die durch zunehmende Dehnung der Kardiomyozyten zu einer Ausschüttung von Neurohormonen führt. Obwohl in der Literatur auch von erhöhten Troponin-Spiegeln unter körperlicher Belastung gesprochen wird, ist die Präsenz der Biomarker weniger auf eine kardiale Zerstörung zurückzuführen, sondern viel mehr Zeichen einer

erhöhten Vorlast im Zuge der Anpassung des Herz-Kreislauf-Systems auf die sportliche Aktivität.

Kritisch anzumerken bleibt der Punkt, dass das betrachtete Patientenkollektiv nicht im Entferntesten einer vergleichbaren körperlichen Belastung wie der eines Marathons ausgesetzt war, trotzdem gehe ich von einer gewissen Umstellung des Kreislaufs und der Herzfunktion aus, welche im Rahmen der kardialen Belastung ähnliche Mechanismen auf neurohumoraler Ebene hervorrufen konnte. Das Patientenkollektiv war größtenteils untrainiert; in Anbetracht der Risikofaktoren wie Übergewicht und Bluthochdruck kann man trotz geringerer körperlicher Belastung im Trainingsprogramm dennoch von einer adäquaten kardialen Stresssituation ausgehen.

Um den Grad der neurohumoralen Aktivierung weiterhin zu unterstreichen, soll im Anschluss ein Blick auf die Korrelationen der Neurohormone untereinander bei der Baseline-Untersuchung erfolgen. So lässt sich meines Erachtens ein Bild vom Zusammenspiel der Neurohormone beim insuffizienten Herzen machen. Die Analysen haben zunächst gezeigt, dass die Neurohormone untereinander korrelieren, wobei diese Korrelation jedoch nur bei einigen Werten nachgewiesen werden konnte. Besonders signifikant waren die Korrelationen von NT-proBNP mit MR-proANP und CT-proET-1 sowie von MR-proADM mit CT-proET-1. Hohe Signifikanzen zeigten sich auch bei den Korrelationen von MR-proANP und CT-proET-1 mit sämtlichen Neurohormonen.

Die Korrelation von NT-proBNP mit MR-proANP unterstreicht ähnliche Sekretionsreize wie kardiale Dehnung sowie die Wirkungen von Angiotensin II oder Noradrenalin. Dass auch das CT-proET-1 mit MR-proANP und NT-proBNP korreliert, passt zu der bereits gemachten Annahme, dass Endothelin-1 über eine Vorhofdehnung sowohl die Sekretion des ANP als auch die des BNP stimuliert (BRUNEAU et al. 1994 und 1997).

Beim insuffizienten Herzmuskel mit isolierter Relaxations- und/oder Compliance-Störung kommt es neben strukturellen Veränderungen auch zu einer vielseitigen Aktivierung von neurohumoralen Mechanismen. Dass zwischen den einzelnen Biomarkern BNP, ANP, ADM und ET-1 bzw. ihren instabilen Peptiden Zusammenhänge bestehen, konnte auch in den vorliegenden Messungen gezeigt werden. Die Bedeutsamkeit vom MR-proADM und CT-proET-1 liegt eher in einer peripheren Wirkungsweise. Sie reagieren mitunter im Rahmen der Kreislaufanpassung durch die Gefäßbelastung, welche bei körperlicher Belastung vorherrscht und regeln sowohl

Vor- als auch Nachlast. Eine zentrale Rolle hingegen kann den beiden anderen Neurohormonen zugesprochen werden: NT-proBNP und MRproANP werden durch Dehnungsreize direkt am Herzen synthetisiert.

Zusammenfassend zeigen sich die Neurohormone somit allesamt an der Regulation des belasteten Herzens beteiligt.

Der Zusammenhang zwischen beschriebener neurohumoraler Aktivierung mit den echokardiografischen Größen der diastolischen Funktion fiel lediglich moderat aus. Echokardiografisch zeigten sich Werte für die A-Welle, die mit der Höhe des NT-proBNP signifikant korrelierten. Erklärend hierfür ist die als Ausdruck der spätdiastolischen Füllung geltende A-Welle, welche durch Vorhofkontraktion entsteht. Dieser auf atrialer Ebene bestehende mechanische Reiz bewirkt die BNP-Sekretion im Herzmuskel.

Außerdem zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem E/E'-Verhältnis und dem NT-proBNP sowie dem MR-proANP. Das E/E'-Verhältnis gibt das Verhältnis aus der maximalen frühen transmitralen Einstrom-Geschwindigkeit und der frühdiastolischen myokardialen Relaxationsgeschwindigkeit an und ist näherungsweise ein Parameter für den enddiastolischen linksventrikulären Druck (LVEDP) (OMMEN et al. 2000). Die Dehnung der Vorhöfe provoziert die Produktion der beiden Peptide NT-proBNP und MR-proANP. Die im Rahmen der Kreislaufanpassung gesteigerte Vorlast führt zu einer vermehrten Dehnung des Herzmuskels und impliziert somit die Sekretion von MR-proANP und NT-proBNP. Bei reduzierter Dehnbarkeit des insuffizienten Herzens steigt auf längere Sicht der LVEDP an und somit auch das E/E'-Verhältnis.

Dass sich körperliches Training positiv auf die echokardiografische Funktion auswirkt, konnte durch einen signifikanten Abfall des E/E'-Verhältnisses bestätigt werden ( $12,8 \pm 3,2$ ;  $10,5 \pm 2,5$ ).

Wie bereits erwähnt, wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die sich mit der Bedeutung neurohumoraler Parameter und deren Wirkung auf die echokardiografische Funktion befassen und zwar auch im Hinblick auf körperliche Belastung. Die hierbei schon erwähnten Untersuchungen von NEILAN et al. im Boston-Marathon 2003 (NEILAN et al. 2006b) zeigten bei steigenden NT-proBNP-Spiegeln eine nur leichtgradig veränderte systolische LV-Funktion, welche sich jedoch binnen der folgenden 48 h normalisierte. Dahingegen waren Wandspannung, *septum strain rate* sowie die systolische RV-Funktion über einen längeren Zeitraum (vier Wochen)

pathologisch verändert. Die Dauer der E-Welle, also der frühdiastolischen Füllungsphase sank; bei einem leichten Anstieg der A-Welle, der spätdiastolischen Füllungsphase, zeigte sich dennoch ein sinkendes E/A-Verhältnis. In der Gewebedoppler-Untersuchung (TDI) war ein normales  $E/E_a$ -Verhältnis auffällig bei gesunkenen  $E_a$  und  $A_a$ . Die echokardiografischen Veränderungen könnten als Folge der Umverteilung des Blutvolumens, der steigenden Herzfrequenz und der Änderung der Vorlast in Folge der Dehydratation unter körperlicher Belastung anzusehen sein. Eine Nachlaständerung ergäbe sich demnach aus der Blutdruckanpassung. Bei den nicht-professionellen Läufern zeigte sich in den echokardiografischen Kontrolluntersuchungen eine reduzierte frühdiastolische Füllung, was auch in vorliegenden Ergebnissen nach dem Ausdauertraining der Fall war. Dass es nach JACQUES (2004) ebenso zu einer verzögerten spätdiastolischen Füllung kommen kann, geht aus der hier betrachteten Studie nicht hervor; die A-Welle war signifikant erhöht. Obwohl gerade die Marathonstudie von NEILAN et al. viele Fragen hinsichtlich einer durch körperliches Training verursachten veränderten Herzfunktion aufwirft, bleibt es noch immer offen, inwiefern die diastolischen Veränderungen als Teil einer physiologischen Erholung nach körperlicher Belastung anzusehen sein können oder ob man wirklich von einer persistierenden diastolischen Dysfunktion reden kann. Um das tatsächliche kardiovaskuläre Risiko für die Bevölkerung (z.B. Ältere, Untrainierte) im Sinne von kardialen Spätkomplikationen durch Sport abschätzen zu können, bedarf es noch einiger Studien. Die Marathonstudie jedoch konnte nicht beweisen, dass Ausdauersport zu kardialer Zerstörung oder Spätereignissen führt.

Weitere echokardiografische Untersuchungen im Rahmen von Marathonläufen machten auch KEAN et al., GEORGE et al. sowie OXBOROUGH et al.

Beim Chicago Marathon 2001 mit 45 Läufern konnten KEAN et al. (2006) keine Zeichen einer diastolischen Dysfunktion verzeichnen, eine Untersuchung der Biomarker oder eine Gewebeuntersuchung erfolgten jedoch nicht.

GEORGE et al. (2005) untersuchten die systolische und diastolische Funktion anhand einer 45-köpfigen Laufgruppe und beobachteten eine signifikante Reduktion des  $E'/A'$ - sowie des E/A-Verhältnisses bei konstantem  $E/E'$ -Verhältnis. Messungen von Neurohormonen wurden nicht durchgeführt.

Auch OXBOROUGH et al. (2006) konnten eine signifikant gestörte diastolische Funktion aufzeigen, bei ebenso unverändertem  $E/E'$ -Verhältnis; die systolische rechts- und linksventrikuläre Funktion waren dabei nicht eingeschränkt.

Unsere Beobachtungen hinsichtlich der neurohumoralen Aktivierung, der Parameter der Belastbarkeit und den echokardiografischen Größen der diastolischen Funktion führen zu der Annahme, dass man im Rahmen der Herzinsuffizienz zwischen zentralen und peripheren Regulationsmechanismen unterscheiden muss, die unter körperlichem Training abzulaufen scheinen. Wie bereits bekannt, führt bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion die passive Steifigkeit und Relaxationsstörung zu erhöhten diastolischen Drücken und einer beeinträchtigten Füllung. Daraus resultiert auch die eingeschränkte Herzleistung (ZILE et al. 2004, KITZMAN et al. 1991). Gleichzeitig sollten sich die Defizite hinsichtlich der physiologischen Kompensationsmöglichkeiten bei Belastung jedoch nicht ausschließlich auf die diastolische Dysfunktion beschränken; vielmehr scheinen auch verminderte arterielle vasodilatorische Kapazitäten eine bedeutende Rolle zu spielen. Man kann insofern von einer sowohl kardialen als auch vaskulären Steifigkeit sprechen.

**Zu 3.:**

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen neurohumoraler Aktivierung und den Parametern der Belastbarkeit. Auch unter diesem Blickwinkel zeigt sich ein Gefälle zwischen zentral und peripher wirksamen Mechanismen hinsichtlich der Kreislaufregulation unter körperlicher Belastung. Die physiologische Antwort des Herzens auf körperlichen Stress ist die Erhöhung der Herzfrequenz, um das notwendige Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten. In diesem Zusammenhang konnten signifikante Korrelationen zum NT-proBNP und dem MR-proANP beobachtet werden, den beiden Neurohormonen, die scheinbar an einer zentralen Regulation beteiligt zu sein scheinen.

Bei der Berechnung der Korrelationen im Hinblick auf die Neurohormone jedoch zeigten sich nur bedingte und relativ schwache Zusammenhänge. MR-proADM und CT-proET-1 korrelierten signifikant mit der anaeroben Schwelle sowie dem peak-VO<sub>2</sub>. Insbesondere das MR-proADM korreliert weiterhin mit der Höhe der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (ATVO<sub>2</sub>). Dies könnte als Zeichen von vaskulären Mechanismen gedeutet werden, die im Zuge der Kreislaufanpassung ablaufen. Das NT-proBNP und das MR-proANP korrelierten hingegen lediglich mit der Herzfrequenz in Ruhe und der maximalen Herzfrequenz. Diese Ergebnisse könnten zu der Annahme führen, dass MR-proADM und CT-proET-1 eher Parameter sind, die den Grad der submaximalen Belastbarkeit anzeigen, wohingegen NT-proBNP und MR-proANP scheinbar eher bei hoher Belastung ausgeschüttet werden als Ausdruck kardialen Stresses. Diese Aussagen werden durch die bereits erwähnten Marathonstudien bekräftigt.

Ähnliche Zusammenhänge finden sich auch in einer weiteren Arbeit von MELENOVSKY et al. (2007), in welcher Patienten mit manifester Herzinsuffizienz, aber erhaltener Ejektionsfraktion gegenüber Patienten mit hypertensiver linksventrikulärer Hypertrophie bei jedoch fehlenden Herzinsuffizienzzeichen verglichen wurden. Dabei zeigte sich, dass bei körperlichem Training die Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion im Gegensatz zu den Patienten ohne Herzinsuffizienz mit lediglich hypertensiver linksventrikulärer Hypertrophie deutlich reduzierte chronotrope und vasodilatorische Kapazitäten zur Kreislaufregulation vorweisen. Auch die Herzleistung ist wesentlich eingeschränkt. Bei annähernd identischen linksventrikulären Füllungen zwischen beiden Untersuchungsgruppen impliziert dies die Annahme, dass die diastolische Dysfunktion nicht allein verantwortlich ist für die eingeschränkte

Herzleistung. Hierzu beschreiben die Autoren folgende drei nicht-diastolische Faktoren für die eingeschränkte kardiovaskuläre Reserve:

Patienten mit diastolischer Funktionsstörung scheinen auf vaskulärer Ebene eine *abnormale autonome Funktion* zu zeigen. Das heißt, es fehlt die adäquate Antwort auf den Baroreflex. Ein verringerter Herzfrequenzanstieg und niedrigere maximale Herzfrequenzen unter Belastung sowie eine beeinträchtigte Normalisierung nach Belastungsabbruch spielen eine wesentliche Rolle bei der kardialen Mortalität (COLE et al. 1999).

Bei Patienten mit diastolischer Funktionsstörung beobachtet man eine *verminderte systemische Vasodilatation*. Diese These wurde bereits bei Patienten mit systolischer Dysfunktion nachgewiesen, begründet wird dies u.a. mit einer mangelnden Stickstoffmonoxid-Kapazität (SULLIVAN et al. 1989, WILSON et al. 1984).

Bei Patienten mit diastolischer Funktionsstörung beobachtet man eine *verminderte kontraktile Reserve* bei maximaler Belastung.

Es konnte gezeigt werden, dass die körperliche Belastbarkeit direkt mit der Herzleistung korreliert.

Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass im Rahmen von diastolischen Abnormalitäten eine adäquate Füllung sowohl von Vorhof als auch Ventrikel deutlich eingeschränkt ist. Folge dieser diastolischen Funktionsstörungen sind u.a. erhöhte Füllungsdrücke, um eine adäquate Füllung aufrecht zu erhalten. Die herausragende Rolle der atrialen Funktion bei der Entstehung einer diastolischen Dysfunktion wurde bereits durch MELENOVSKY et al. beschrieben (2007). Eine im Rahmen der Vorlastbelastung resultierende Vorhofdilatation führt unmittelbar zu einer beeinflussten diastolischen Füllung; atriales Remodeling spielt hierbei eine führende Rolle. Es zeigt sich ein reduziertes Entleerungsvermögen des Vorhofes mit konsekutiv vergrößerten enddiastolischen Volumina. Somit stellt das Ausmaß der atrialen Insuffizienz auch einen wesentlichen diagnostischen Nutzen für die Erkrankung dar.

Obwohl sich die Mehrzahl der Publikationen auf Patienten mit systolischer Dysfunktion beziehen, zeigt sich ein stetiger Zuwachs an Untersuchungen, die sich mit der Bedeutung von körperlichem Training auf die Belastbarkeit und neurohumorale Aktivierung bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz beschäftigen. So haben SMART et al. (2007) den positiven Effekt von Training auf die kardiale Funktion sowohl bei Patienten mit systolischer als auch bei denen mit



diastolischer Herzinsuffizienz zeigen können. Hierzu schlossen sie 51 Patienten mit beiden Formen ein und zeigten, dass sich unter körperlichem Training von 16 Wochen eine  $VO_2$ -Verbesserung von 24% bei den Patienten mit systolischer und 30% bei den Patienten mit diastolischer Dysfunktion einstellte. Veränderungen von Parametern der diastolischen Funktion konnten echokardiografisch hierbei jedoch nicht verzeichnet werden. Eine längere Trainingsdauer könnte den positiven Effekt jedoch um einiges steigern.

**Zu 4.:**

Betrachtet man den Verlauf der Änderung der Neurohormone unabhängig von der Art der Intervention (Training, kein Training), konnte keine signifikante Korrelation zu der Änderung der diastolischen Funktion oder Belastbarkeit gezeigt werden. Dies führt zu der Annahme, dass die Konzentration der Neurohormone per se nicht den direkten Verlauf der diastolischen Funktion und der Belastbarkeit widerspiegelt und somit als einziger Erfolgsparameter der Therapie nicht geeignet ist.

In ihrer Studie über die Rolle des NT-proBNP in der Diagnostik bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion stellen Tschöpe et al. 2005 fest, dass NT-proBNP mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert und den besten negativen prädiktiven Wert besitzt. Grundlage für die Analysen waren 68 symptomatische Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion mit LV-EF > 50% sowie im Vergleich eine Gruppe von 50 Patienten mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LV-EF >55%). Die Einteilung der diastolischen Funktion wurde ebenso nach den Kriterien der European Study Group on Diastolic Heart Failure durchgeführt. Das Kollektiv charakterisierte sich ähnlich hinsichtlich des Schweregrades der Symptomatik (NHYA-Klasse I-III), unterschied sich auf der anderen Seite jedoch im durchschnittlichen Alter mit der hier betrachteten Studie (51±9; 69-26 Jahre). Die Ejektionsfraktion lag in der Gruppe der Patienten mit diastolischer Dysfunktion und erhaltener EF bei durchschnittlich 68±9% (78-51%). Es wurden ebenso strenge Ausschlusskriterien festgelegt, um erhöhte NT-proBNP-Werte auf dem Boden anderer Erkrankungen möglichst auszuschließen. Zusammenfassend lieferten Tschöpe et al. ein vergleichbares Kollektiv, mit dem sie ebenso zeigen konnten, dass Patienten mit diastolischer Dysfunktion erhöhte NT-pro-BNP-Level aufweisen. Dies sind bei erhaltener systolischer Funktion (LV-EF >50%) Konzentrationen von 189 pg/ml (86-308pg/ml) und bei LV-EF >55% 52 pg/ml (30-70 pg/ml) (p<0,001). Tschöpe et al. konnten des Weiteren zeigen, dass mit zunehmendem Schweregrad der diastolischen Funktionsstörung die NT-proBNP-Level ansteigen. Anhand der Peptid-Konzentrationen kann zwar nicht zwischen systolischer und diastolischer Funktionsstörung unterschieden werden, was somit unsere These unterstützt, dass NT-proBNP als alleiniger Parameter für das Ausmaß der Herzinsuffizienz nicht genügt. Es dient demnach nicht als Ersatzparameter für echokardiografische Größen oder Größen der Belastbarkeit. Das NT-proBNP stellt

jedoch in jedem Fall einen nützlichen Parameter dar, um eine reduzierte Belastbarkeit nicht-kardialer Genese auszuschließen.

Die Bedeutung des NT-proBNP für die Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz in Zusammenwirken mit echokardiografischen Größen wurde durch zahlreiche Interventionsstudien, welche z.T. schon genannt worden sind, bekräftigt. Dennoch wird dort teilweise keine Aussage über den Verlauf der neurohumoralen Aktivierung aufgezeigt. PERSSON et al. können in der CHARMES-Studie (2007) zwar erhöhte NT-proBNP-Level bei Patienten mit erhaltener systolischer Funktion aufzeigen und liefern in Alter und Symptomen ein ähnlich strukturiertes Kollektiv wie das hier Betrachtete, dennoch wird ein Verlauf des BNP unter dem Einfluss des AT2-Blockers Candesartan nicht quantifiziert. Auch in der PEP-Studie wird kein neurohumoraler Verlauf beschrieben (CLELAND et al. 2006). KITZMAN et al. zeigten in ihrer Vergleichsstudie 2002 ebenfalls erhöhte NT-proBNP-Spiegel bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv, wobei die Spiegel bei Patienten mit systolischer Dysfunktion wiederum signifikant höher ausfielen als bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion. In einer späteren Studie (ACEI für Exercise Intolerance in HFPEF, KITZMAN et al. 2010) werden dann Ergebnisse hinsichtlich des neurohumoralen Verlaufs angestrebt unter Wirkung des ACE-Hemmers Enalapril, wobei sich hier innerhalb von 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede der Neurohormon-Spiegel zeigen ließen, bei jedoch kritisch anzumerkender Kollektivgröße von 71 Patienten.

Zusammenfassend zeigte sich, dass regelmäßiges, körperliches Training auf submaximaler Belastungsstufe auch bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz eine mögliche Form der nicht-medikamentösen Therapie ist. Es verbessert die endotheliale Funktion, indem es die Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid erhöht, es fördert die Koronarkollateralisierung und somit die Sauerstoffversorgung des insuffizienten Myokards und reduziert das Voranschreiten koronarer Läsionen und dadurch folglich auch das thrombogene Risiko.

## 4.2 Problemanalyse / Fehlerquellen

Im Hinblick auf die größtenteils doch recht schwachen Korrelationen der Neurohormone mit den zu untersuchten Parametern soll zusammenfassend auf mögliche Problemfelder eingegangen werden.

An erster Stelle soll hierbei auch das Patientenkollektiv diskutiert werden. Die Ergebnisse resultierten aus einer relativ geringen Kollektivgröße von 64 Patienten. Daher waren die Korrelationen im Verlauf nur bedingt abbildbar. Außerdem wurde der Grad der Erkrankung durch die Ein- bzw. Ausschlusskriterien deutlich herabgesetzt. Die Analysen basieren auf Patienten mit milder Symptomatik und fehlenden Begleiterkrankungen. Die in der Literatur angegebenen Korrelationen der Neurohormone in Bezug auf Herzinsuffizienz stützen sich zum Großteil auch auf die ischämischen Krankheitsbilder. Unser Kollektiv schloss eine signifikante koronare Herzerkrankung, durchgemachten Myokardinfarkt, Zustand nach Bypass-Operation oder eine unbehandelte Stenose > 50 % sowie eine pAVK > IIa aus. Somit konnte zwar eine isolierte Aussage über die Abhängigkeit der Neurohormone vom körperlichen Training und dem Grad der diastolischen Funktion getroffen werden, es zeigte jedoch auch die hier nur schwache Aussagekraft der Neurohormone in Bezug auf Änderungen der Belastbarkeit und echokardiografische Parameter.

Es fiel bereits in der Baseline-Untersuchung auf, dass sich die Patienten klinisch in einem recht guten Krankheitszustand befanden. Dies resultiert mitunter aus der bereits durch die hausärztliche und/oder fachärztliche Einleitung einer antihypertensiven Therapie; die durchschnittlichen Blutdruckwerte lagen bei 150/85 mmHg. Die in der Studie gemessenen relativ niedrigen NT-proBNP-Serumspiegel von durchschnittlich 160 pg/ml bekräftigen die Aussage, dass die BNP-Spiegel mit dem klinischen Schweregrad einer Herzinsuffizienz korrelieren (MAISEL et al. 2003).

Ein weiterer Diskussionspunkt zur Deutung der nicht signifikanten Korrelationen ist der recht kurze Untersuchungszeitraum von nur 3 Monaten. Man kann annehmen, dass die humoralen Mechanismen mitunter ein gewisses Zeitintervall benötigen, um eine stabile Aussage zum Grad der diastolischen Dysfunktion liefern zu können.

Die oben genannten limitierenden Faktoren werden andererseits durch ein aussagekräftiges Risikofaktorenprofil günstig beeinflusst. Das Kollektiv lieferte durch das gleichzeitige Vorhandensein mehrerer Risikofaktoren – in erster Linie Übergewicht, arterieller Hypertonus bzw. bestehende antihypertensive Medikation und Nikotinabusus – repräsentativere Ergebnisse und unterstreicht das

Zusammenspiel von metabolischen, kardiovaskulären und neurohumoralen Mechanismen.

## 5 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden der Einfluss von körperlichem Training auf die neurohumorale Aktivierung sowie der Zusammenhang zwischen Änderungen der neurohumoralen Aktivierung, den Parametern der subjektiven und objektiven körperlichen Leistungsfähigkeit und der echokardiografisch determinierten Funktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Ejektionsfraktion dargestellt. Unter Einschluss von 67 Patienten mit Zeichen und Symptomen der Herzinsuffizienz, normaler LV-Funktion und nachweisbarer diastolischer Funktionsstörung und für die Analysen verbliebenen 64 Patienten wurde nach 2:1-Randomisierung (Trainingsgruppe versus Kontrollgruppe) ein dreimonatiges Trainingsprogramm unter Berücksichtigung von Ausdauer- und Krafttraining absolviert. Der zeitliche Verlauf beinhaltet die Baseline Untersuchung zum Zeitpunkt 0 sowie das Follow-Up nach drei Monaten. Hierbei zeigt sich im Vorfeld ein aufgrund strenger Aus- und Einschlusskriterien charakteristisches Patientenkollektiv mit objektiv eingeschränkter Belastbarkeit, klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz sowie echokardiografisch gesicherter diastolischer Funktionsstörung bei gleichzeitig bestehenden moderat erhöhten Werten der natriuretischen Peptide, Adrenomedullin sowie Endothelin-1. Der Zusammenhang zwischen neurohumoraler Aktivierung und echokardiografischen Größen der diastolischen Funktion ist als moderat zu beurteilen. Weiterhin besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen neurohumoraler Aktivierung und den Parametern der Belastbarkeit. Obwohl körperliches Training die subjektive und objektive körperliche Leistungsfähigkeit und auch die diastolische Funktion positiv beeinflusste, zeigte sich nach drei Monaten weder innerhalb der Trainingsgruppe noch gegenüber der Kontrollgruppe eine Änderung der neurohumoralen Aktivierung. Die Ergebnisse zeigten zudem, dass der Verlauf der Neurohormone während des Beobachtungszeitraumes unabhängig von der Art der Intervention (Trainings- oder Kontrollgruppe) nicht signifikant mit dem Verlauf der diastolischen Funktion, aber auch dem der Belastbarkeit korrelierte.

In dieser multizentrischen, prospektiven und randomisierten Studie, die die Effekte eines strukturierten körperlichen Trainings untersuchte, konnte damit erstmals gezeigt werden, dass der Verlauf verschiedener Neurohormone als potentielle Surrogat-Parameter für die Schwere der Erkrankung nicht den direkten Verlauf der diastolischen Funktion und der subjektiven sowie objektiven Belastbarkeit bei Patienten mit

Herzinsuffizienz und erhaltener LV-Funktion anzeigt. Obwohl durchaus vereinzelt Assoziationen untereinander bestehen, ist ihr Potential, als Ersatzparameter für den Verlauf echokardiografischer Größen oder Parameter der Belastbarkeit zu fungieren, damit limitiert. Ob dieser fehlende Zusammenhang durch die Patientenselektion, durch das milde Stadium der Erkrankung oder durch die kurze Nachbeobachtungszeit bedingt ist, muss in zukünftigen Studien untersucht werden.

## 6 Anhang

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Diagnosekriterien der diastolischen Herzinsuffizienz .....	15
Abbildung 2:	Studiendesign .....	25
Abbildung 3:	Beschreibung des Patientenkollektivs .....	34
Abbildung 4:	Verlauf von NT-proBNP mit Mittelwert und Standardfehler .....	39
Abbildung 5:	Verlauf von MR-proANP mit Mittelwert und Standardfehler .....	40
Abbildung 6:	Verlauf von MR-proADM mit Mittelwert und Standardfehler .....	41
Abbildung 7:	Verlauf von CT-proET-1 mit Mittelwert und Standardfehler .....	42
Abbildung 8:	Konzentrationen von NT-proBNP gegenüber gesunder Kontrollgruppe .....	43
Abbildung 9:	Konzentrationen von MR-proANP gegenüber gesunder Kontrollgruppe .....	44
Abbildung 10:	Konzentrationen MR-proADM gegenüber gesunder Kontrollgruppe .....	45
Abbildung 11:	Konzentrationen CT-proET-1 gegenüber gesunder Kontrollgruppe .....	46



## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz und Angina pectoris .....	14
Tabelle 2: Schweregradeinteilung der diastolischen Funktion .....	30
Tabelle 3: BORG-Skala als Bewertungsverfahren für das subjektive Belastungs- empfinden.....	31
Tabelle 4: Übersicht Trainingsplan .....	32
Tabelle 5: Medikamentöse Einstellung des Patientenkollektivs .....	36
Tabelle 6: Korrelationen der Neurohormone untereinander bei der Baseline- Untersuchung .....	47
Tabelle 7: Korrelationen der Neurohormone mit Parametern der diastolischen Funktion bei der Baseline-Untersuchung.....	48
Tabelle 8: Korrelationen der Neurohormone mit Parametern der Belastbarkeit bei der Baseline-Untersuchung.....	49
Tabelle 9: Korrelationen der Änderung der Neurohormone untereinander .....	50
Tabelle 10: Korrelationen der Änderung der Neurohormone hinsichtlich der Belastbarkeit und der diastolischen Funktion .....	51

## 7 Literaturverzeichnis

- Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, Persson H, McMurray JJ, Zile MR, Komajda, Massie BM et al. (2011):  
 Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial.  
*Circ Heart Fail* 4(5):569-77.
- Baughman KL (2002):  
 B-type natriuretic peptide - a window to the heart.  
*N Engl J Med* 347:158-59.
- Beltowski J, Jamroz A (2004):  
 Adrenomedullin – what do we know 10 years since its discovery?  
*Pol J Pharmacol* 56:5–27.
- Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlström U (2004):  
 Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC).  
*Eur J Heart Fail* 6:453-61.
- de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT (1981):  
 A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats.  
*Life Sci* 8:89-94.
- Boomsma F, Wijnbenga A, Jonkman F (1998):  
 Neurohormonal activation addressed and at peak exercise in patients with congestive heart failure (NYHA class 1-3).  
*J Hypertens* 16(suppl 2):230 (Abstract).
- Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, Kass DA (2006):  
 Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction.  
*Circulation* 114(20):2138-47.

B.R.A.H.M.S. GmbH, Produktinformation (2012):

Thermo Fisher Scientific, Clinical Diagnostics.

Bruneau BG, de Bold AJ (1994) :

Selective changes in natriuretic peptide and early response gene expression in isolated rat atria following stimulation by stretch or endothelin-1.

*Cardiovasc Res* 28(10):1519-25.

Bruneau BG, Piazza LA, de Bold AJ (1997):

BNP gene expression is specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria.

*Am J Physiol* 273(6 Pt 2):2678-86.

Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD (2001):

Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects.

*J Am Coll Cardiol* 37:1221-27.

Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden

RA, Roger VL (2006):

Systolic and diastolic heart failure in the community.

*JAMA* 296(18):2209-16.

Cao L, Gardner DG (1995):

Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts.

*Hypertension* 25:227-34.

Cheung BM, Li CY, Wong LY (2004):

Adrenomedullin: its role in the cardiovascular system.

*Semin Vasc Med* 4:129–34.

Clarkson PB, Wheeldon NM, MacFadyen RJ, Pringle SD, MacDonald TM (1996):

Effects of brain natriuretic peptide on exercise hemodynamics and neurohormones in isolated diastolic heart failure.

*Circulation* 93:2037-42.

Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J (2006):

The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study

*Eur Heart J* 27:2338-2345.

Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R (1992):

Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure.

*Circulation* 85:504-09.

Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS (1999):

Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality.

*N Engl J Med* 341:1351–1357.

Colucci WS (1996):

Myocardial endothelin. Does it play a role in myocardial failure?

*Circulation* 93:1069-72.

Dauterman KW, Massie BM, Gheorghiade M (1998):

Heart failure associated with preserved systolic function: a common and costly clinical entity.

*Am Heart J* 135:310-19.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK).

Prof. Dr. Markus Haass, Mannheim

29. Herbsttagung und 16. Jahrestagung der Arbeitsgruppen Herzschrittmacher und Arrhythmie in Dresden.

06.10.2005 - 08.10.2005

Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EI, Hicks CH, Goldstein RA (1984):

Congestive heart failure with normal systolic function.

*Am J Cardiol* 54:778–82.

Edelmann F, Stahrenberg R, Mende M, Kockskämper A, Dingen HD, Lüers C, Binder C, Hermann-Lingen C, Gelbrich G, Hasenfuß G et al. (2010):

The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction.

*Eur J Heart Fail* 12(12):1309-16.

- Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Lashki DJ, Schwarz S et al. (2011a):  
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* 58:1780-91.
- Edelmann F, Stahrenberg R, Polzin F, Kockskämper A, Düngen HD, Duvinage A, Binder L, Kunde J, Scherer M, Gelbrich G et al. (2011b):  
Impaired physical quality of life in patients with diastolic dysfunction associates more strongly with neurohumoral activation than with echocardiographic parameters: quality of life in diastolic heart failure.  
*Am Heart J* 161(4):797-804.
- Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, Duvinage A, Stahrenberg R, Durstewitz K, Löffler M et al. (2013):  
Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction.  
*JAMA* 309(8):781-91.
- Elmas E, Lang S, Dempfle CE, Kälsch T, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Borggrefe M, Brueckmann M (2008):  
Diagnostic performance of mid-regional pro-adrenomedullin as an analyte for the exclusion of left ventricular dysfunction.  
*Int J Cardiol* 128(1):107-11.
- Erbel R, Neumann T, Zeidan Z, Bartel T, Buck T (2002):  
Echokardiography diagnosis of diastolic heart failure.  
*Herz* 27:99-106.
- European Study Group on Diastolic Heart Failure (1998):  
How to diagnose diastolic heart failure.  
*Eur Heart J* 19:990-1103.

Flachskampf FA:

Kursbuch Echokardiografie: unter Berücksichtigung der Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der KBV.

2., vollst. überarb. und aktualisierte Auflage,

Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2004, S.128 ff.

Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J,

Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P et al. (2005):

Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS).

*Eur Heart J* 26(3):215-25.

Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ (1983) :

The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties.

*Biochem Biophys Res Commun* 117:859-65.

Fröhling S:

Effekte eines körperlichen Trainingsprogrammes auf die diastolische Funktion und die Leistungsfähigkeit bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz.

*Med. Diss. Göttingen* 2012

Fujisaki H, Ito H, Hirata Y, Tanaka M, Hata M, Lin M, Adachi S, Akimoto H, Marumo F, Hiroe M (1995):

Natriuretic peptides inhibit angiotensin II-induced proliferation of rat cardiac fibroblasts by blocking endothelin-1 gene expression.

*J Clin Invest* 96:1059-65.

Gao P, Qian DH, Li W, Huang L (2009):

NPRA-mediated suppression of AngII-induced ROS production contribute to the antiproliferative effects of B-type natriuretic peptide in VSMC.

*Mol Cell Biochem* 324:165-72.

- George I, Morrow B, Xu K, Yi GH, Holmes JW, Wu EX, Li Z, Protter AA, Oz MC, Wang J (2009):  
Prolonged effects of B-Type natriuretic peptide infusion on cardiac remodeling after sustained myocardial injury.  
*Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 297:708-17.
- George K, Oxborough D, Forster J, Whyte G, Shave R, Dawson E (2005):  
Mitral annular myocardial velocity assessment of segmental left ventricular diastolic function after prolonged exercise in humans.  
*J Physiol* 569(1):305-13.
- Ghio S, Magrini G, Serio A, Klersy C, Fucili A, Ronaszeki A, Karpati P (2006):  
Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy.  
*Eur Heart J* 27(5):562-68.
- Grewal J, McKelvie R, Lonn E, Tait P, Carlsson J, Gianni M, Jarnert C, Persson H (2008):  
BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction.  
*Eur J Heart Fail* 10:252-59.
- Gustaffson, F (2003):  
Value of N-terminal pro-BNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients referred for echocardiography.  
*Heart Drug* 3:141-46.
- Hess OM (2003):  
Herzinsuffizienz: Definition, Ursachen und Formen.  
*Schweizerisches Medizinisches Forum* 48:1158-63.
- Hoischen N:  
Einfluss von körperlichem Training auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz – Ergebnisse der prospektiven, randomisierten und kontrollierten Study Ex-DHF-P.  
*Med. Diss. Göttingen* 2013.
- Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S (1989):  
The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isoptides predicted by three separate genes.  
*Proc Natl Acad Sci USA* 86:2863-67.

Ishikawa T, Yanagisawa M, Kimura S, Goto K, Masaki T (1988):

Positive inotropic action of novel vasoconstrictor peptide endothelin on guinea pig atria.

*Am J Physiol* 255:970-71.

Itoh Y, Yanagisawa M, Ohkubo S, Kimura C, Kosaka T, Inoue A, Ishida N, Mitsui Y, Onda H, Fujino M (1988):

Cloning and sequence analysis of cDNA encoding the precursor of a human endothelium-derived vasoconstrictor peptide, endothelin: identity of human and porcine endothelin.

*FEBS Letters* 231(2):440-44.

Jacques DC (2004):

Influence of alterations in loading on mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography and its associated ability to predict filling pressures.

*Chest* 126(6):1910-18.

Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M (1990):

Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium.

*FEBS Letters* 259:341-45.

Kangawa K, Matsuo H (1984):

Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP).

*Biochem Biophys Res Commun* 118:131-9.

Kean AJ, McCloskey VR, Seghatol FF, Ewert GD, Mehlmán DJ, McPherson DD, Rigolin VH (2006):

Perservation of ventricular function in amateur athletes after completion of a marathon.

*J Am Soc Echocardiogr* 19(2):202-05.

Khan N U, Movahed A (2004):

The role of aldosterone and aldosterone-receptor antagonists in heart failure.

*Rev Cardiovasc Med* 5(2):71-81.



Kirsch B (1956):

Electron microscopy of the atrium of the heart.

*Expl Med Surg* 14:99-111.

Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T (1993):

Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma.

*Biochem Biophys Res Commun* 192:553-60.

Kitamura K, Kangawa K, Kojima M, Ichiki Y, Matsuo H, Eto T (1994):

Complete amino acid sequence of porcine adrenomedullin and cloning of cDNA encoding its precursor.

*FEBS Letters* 338(3):306-10.

Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ (1991):

Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism.

*J Am Coll Cardiol* 17:1065–1072.

Kitzman DW, Mittle WC, Brubaker PH (2002):

Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure.

*JAMA* 288(17):2144-50.

Kitzman DW, Hundley WG, Brubaker PH, Morgan TM, Moore JB, Stewart KP, Little WC (2010):

A randomized, double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: Effects on exercise tolerance and arterial distensibility. ACEI for Exercise Intolerance in HFPEF.

*Circulation Heart Fail* 3(4):477-85.

Knebel F, Schimke I, Schroeckh S, Peters H, Eddicks S, Schattke S, Brechtel L, Lock J, Wernecke KD, Dreger H et al. (2009):

Myocardial function in older male amateur marathon runners: assessment by tissue doppler echocardiography, speckle tracking, and cardiac biomarkers.

*J Am Soc Echocardiogr* 22(7):803-09.

- Kohno M, Horio T, Yasunari K, Yokokawa K, Ikeda M, Kurihara N (1993):  
Stimulation of brain natriuretic peptide release from the heart by thyroid hormone.  
*Metabolism* 42(8):1059-64.
- Kohno M, Yokokawa K, Kano H, Yasunari K, Minami M (1997):  
Adrenomedullin is a potent inhibitor of angiotensin II induced migration  
of human coronary artery smooth muscle cells.  
*Hypertension* 29:1309-13.
- Lainchbury JG, Cooper GJ, Coy DH, Jiang NY, Lewis LK, Yandle TG, Richards AM,  
Nicholls MG (1997):  
Adrenomedullin: a hypotensive hormone in man.  
*Clin Sci* 92:467-72.
- Leers MP, Schepers R, Baumgarten R (2006):  
Effects of a long-distance run on cardiac markers in healthy athletes.  
*Clin Chem Lab Med* 44(8):999-1003.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK (1998):  
Natriuretic peptides.  
*N Engl J Med* 339:321-28.
- Maeda K, Tsutomoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M (1998):  
Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular  
end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction.  
*Am Heart J* 13:825-32.
- Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, Omland T, Storrow  
AB, Krishnaswamy P, Abraham WT et al. (2003):  
Breathing not properly multinational study investigators: bedside b-type  
natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or  
preserved ejection fraction.  
*J Am Coll Cardiol* 41(11):2010-17.

- Maria Sarullo F, Gristina T, Brusca I, Milia S, Raimondi R, Sajeve M, Maria La Chiusa S, Serio G, Paterna S, Di Pasquale P et al. (2006):  
Effect of physical training on exercise capacity, gas exchange and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure.  
*Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13(5):812-17.
- Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, Lakatta EG, Najjar SS, Kass DA (2007):  
Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore Community.  
*J Am Coll Cardiol* 49:198-207.
- Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A (2005):  
Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay.  
*Clin Chem* 51(10):1823-29.
- Morita H, Hagiike M, Horiba T, Miyake K, Ohyama H, Yamanouchi H, Hosomi H, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1992):  
Effects of brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide infusion on urine flow and jejunal absorption in anesthetized dogs.  
*Jpn J Physiol* 42:349-53.
- Mosterd A, Hoew AW, deBruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE (1999):  
Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study.  
*Eur Heart J* 20:447-55.
- Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, Uematsu M, Furuichi S, Sakamaki F, Oya H, Kyotani S, Nakanishi N, Goto Y et al. (2000):  
Hemodynamic, renal and hormonal effects of adrenomedullin Infusion in Patients with congestive heart failure.  
*Circulation* 101(5):498-503.

Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H (1992):

Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides.

*J Hypertens* 10(9):907-12.

Neilan TG, Yoerger DM, Douglas PS, Marshall JE, Halpern EF, Lawlor D, Picard MH, Wood MJ (2006a):

Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners.

*Eur Heart J* 27(9):1079-84.

Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu TT, Yoerger DM, Jassal DS, Lewandrowski KB, Siegel AJ, Marshall JE, Douglas PS et al. (2006b):

Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston Marathon.

*Circulation* 114:2325-33.

Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H (2004):

N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea.

*Eur J Heart Fail* 6:63-70.

de Nucci G, Thomas R, D'Orleans-Juste P, Antunes E, Walder C, Warner TD, Vane JR (1988):

Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor.

*Pro Natl Acad Sci USA* 85: 9797-9800.

Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ (2000):

Clinical utility of doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous doppler-catheterization study.

*Circulation* 102(15):1788-94.

- 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.  
*New Engl J Med* 355:251-9.
- Oxborough D, Shave R, Middleton N, Whyte G, Forster J, George K (2006):  
The impact of marathon running upon ventricular function as assessed by 2D, doppler, and tissue-doppler echocardiography.  
*Echocardiography* 23(8):635-41
- Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A (2006):  
Immunoluminometric assay for measurement of the C-Terminal Endothelin-1 precursor fragment in human plasma.  
*Clin Chem* 52:1144-51.
- Passino C, Severino S, Poletti R, Piepoli MF, Mammì C, Clerico A, Gabutti A, Nassi G, Emdin M (2006):  
Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure.  
*J Am Coll Cardiol* 47(9):1835-39.
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF et al. (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(20):2539-50.
- Persson H, Lonn E, Edner M, Baruch L, Lang C, Morton JJ, Östergren J, McKelvie RS (2007):  
Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence. Results from the CHARM Echocardiography Substudy – CHARMES.  
*J Am Coll Cardiol* 49(6):687-94.

Pfister R, Erdmann E, Schneider CA (2003):

Natriuretic peptides BNP and NT-proBNP – the „new troponins“ for estimation of heart failure?

*Dtsch Med Wochenschr* 128:1007-12.

Pieske B, Schmidt AG (2005):

Diastolische Herzinsuffizienz – Diagnostik.

*Dtsch Med Wochenschr* 130:1208-12.

Plonné D.

Fachinformation: Kardiale natriuretische Peptide.

Labor Dr. Gärtner und Kollegen, Ravensburg 2012

Powell T, Sturridge MF, Suvarna SK, Terrar DA, Twist VW (1981):

Intact individual heart cells isolated from human ventricular tissue.

*Br Med J* 283(6298):1013-15.

Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ (1995):

The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function.

*Am J Cardiol* 75:220-3.

Romppanen H, Marttila M, Magga J, Vuolteenaho O, Kinnunen P, Szokodi I,

Ruskoaho H (1997):

Adrenomedullin gene expression in the rat heart is stimulated by acute pressure overload: blunted effect in experimental hypertension.

*Endocrinology* 138:2636-39.

Rutishauser W, Kragenbühl H: Systolische Dynamik des insuffizienten Myokards:

Humorale Veränderungen bei Herzinsuffizienz in Klinische Pathophysiologie.

Hrsg. v. Siegenthaler W: Klinische Pathophysiologie

7. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart / New York 1994

S. 517

Sato A, Autelitano DJ (1995):

Adrenomedullin induces expression of cfos and AP-1 activity in rat vascular smooth muscle cells and cardiomyocytes.

*Biochem Biophys Res Commun* 217:211-16.

- Schunkert H, Hense HW, Muscholl M, Luchner A, Kürzinger S, Danser AH, Riegger GA (1997):  
Associations between circulating components of the renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass.  
*Heart* 77(1):24–31.
- Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans HM, Bailey KR, Redfield MM (1998):  
Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991.  
*Circulation* 98:2282-89.
- Shibata MC, Flather MD, Böhm M, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Parkhomenko A, Soler-Soler J et al. (2002):  
Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in SENIORS with Heart Failure.  
*Int J Cardiol* 86(1):77-85.
- Shimetake Y, Nagata K, Ohta S, Kambayashi Y, Teraoka H, Kitamura K, Kangawa K, Matsuo H (1995):  
Adrenomedullin stimulates two signal transduction pathways, cAMP accumulation and calcium mobilization in bovine aortic endothelial cells.  
*J Biol Chem* 270:4412-17.
- Shimokubo T, Sakata J, Kitamura K., Kangawa K, Matsuo H, Eto T (1995):  
Augmented adrenomedullin concentrations in right ventricle and plasma of experimental pulmonary hypertension.  
*Life Sci* 57:1771-79.
- 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):530-36.

Stein BC, Levin RI (1998):

Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease.

*Am Heart J* 135:914-23.

Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A (2004):

Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients.

*Peptides* 25:1369–72.

Sudoh T, Kangawa K, Minamino N (1988):

A new natriuretic peptide in porcine brain.

*Nature* 332:78-81.

Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR (1989):

Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure: muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure.

*Circulation* 80:769 –81.

Szokodi I, Kinnunen P, Ruskoaho H (1996):

Inotropic effect of adrenomedullin in the isolated perfused rat heart.

*Acta Physiol Scand* 156:151-52.

Tokudome T, Kishimoto I, Horio T (2008):

Regulator of G-protein signaling subtype 4 mediates antihypertrophic effect of locally secreted natriuretic peptides in the heart.

*Circulation* 117(18):2329–39.

Tomoda H (1993):

Plasma endothelin–1 in acute myocardial infarction with heart failure.

*Am Heart J* 125:667-72.

Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP (2005):

The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements.

*Eur Heart J* 26:2277–84.



Tsuruda T, Kitamura K, Kuwasako K, Imamura T, Koiwaya Y, Tsuji T, Kangawa K, Eto T (1998):

Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine inhibitor of hypertrophy of cardiac myocytes.

*Hypertension* 31:505-10.

van der Zander K, Houben AJ, Kroon AA, De Mey JG, Smits PA, de Leeuw PW (2002):

Nitric oxide and potassium channels are involved in brain natriuretic peptide induced vasodilatation in man.

*J Hypertens* 20:493-99.

Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D (1995):

Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiological perspective.

*J Am Coll Cardiol* 26:1565-74.

Vasan RS, Larson MG, Benjamin EF, Evans JC, Reiss CK, Levy D (1999):

Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction.

*J Am Coll Cardiol* 33:1948-55.

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(5):469-76.

Wada A, Tsutamoto T, Matsuda Y, Kinoshita M (1994):

Cardiorenal and neurohumoral effects of endogenous atrial natriuretic peptide in dogs with severe congestive heart failure using a specific antagonist for guanylate cyclase-coupled receptors.

*Circulation* 89:2232-40.

Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ (1994):

Endothelin in human congestive heart failure.

*Circulation* 89:1580-86.

- Wieczorek I, Haynes WG, Webb DJ (1994):  
Raised plasma endothelin in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: relation to cardiovascular outcome.  
*Br Heart J* 72:436-41.
- Wiese S, Breyer T, Dragu A, Wakili R, Burkard T, Schmidt-Schweda S (2000):  
Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length.  
*Circulation* 102(25):3074-79.
- Wilson JR, Martin JL, Schwartz D, Ferraro N (1984):  
Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired nutritive flow to skeletal muscle.  
*Circulation* 69:1079 –87.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T (1988):  
A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells.  
*Nature* 332:411-15.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees (2003):  
Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial.  
*Lancet* 362(9386):777-81.
- Zile MR, Brutsaert DL (2002):  
New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart Failure: Part II: causal mechanism and treatment.  
*Circulation* 105:1503-08.
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH (2004):  
Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle.  
*New Engl J Med* 350:1953–59.

## **Lebenslauf**

Geboren am 8. Dezember 1983 in der Hansestadt Greifswald als Tochter von Alexander Rutscher und Christine Maria Rutscher, geb. Langkabel, wuchs ich gemeinsam mit drei Geschwistern im Norden Mecklenburg-Vorpommerns auf. Von 1989 bis 1993 besuchte ich die Grundschule Karlsburg/Züssow, gefolgt von der Gymnasialzeit auf dem Schloßgymnasium Gützkow, wo ich 2003 erfolgreich das Abitur absolvierte. Im Sommersemester 2004 zog es mich in das für mich bisher unbekannte Göttingen, wo ich das Studium der Humanmedizin begann. Nach sechs Jahren konnte ich hier im Mai 2010 das Staatsexamen ablegen.

Bereits während des Studiums konnte ich ein starkes Interesse an der Kardiologie entdecken, absolvierte die Mehrzahl meiner Praktika und Famulaturen in kardiologischen Abteilungen und suchte auch früh gezielt nach einem kardiologischen Thema für die angestrebte Promotion. Damals noch unter der Leitung von Prof. Dr. med. B. Pieske war es mir möglich, Anteil an der Organisation einer klinischen Studie zu haben, welche sich gezielt mit der diastolischen Herzinsuffizienz beschäftigen sollte. Dies noch als Pilotprojekt strukturierte Konzept durfte ich bereits seit 2006 begleiten und mitgestalten. Die formelle Arbeit im Voraus, die Rekrutierung eines aussagekräftigen Patientenkollektivs und nicht zuletzt die organisatorischen Vorbereitungen für die labortechnischen Aufgaben sollten noch einige Zeit in Anspruch nehmen, bevor die eigentliche Arbeit am Patienten losgehen sollte. Stets neben dem Studium war es mir dennoch möglich, gemeinsam mit dem Studienteam zu vorliegenden Ergebnissen und auch zum Abschluss der Studie zu kommen.

Sicherlich auch durch den aufregenden Berufsbeginn im Herz- und Gefäßzentrum Göttingen als Assistenzärztin in der internistischen Facharztausbildung verzögerte sich die Niederschrift meiner Promotionsarbeit. Derzeit bin ich nun im dritten Ausbildungsjahr, erfreulicherweise mit kleiner Unterbrechung auf Grund beginnender Familienplanung und habe in Göttingen einen wunderbaren Ort mit guten Freunden und beruflichen Perspektiven gefunden. Dank meiner ganzen Familie und Zuwachs kann ich nun das Resultat dieser wissenschaftlichen Arbeit vorlegen.