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

Zusammenhang zwischen Ausmaß der körperlichen Betätigung im Alltag und Ausprägung der Leistungseinschränkung und Schwere der diastolischen Dysfunktion bei Patienten mit HFpEF

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Inke Bartels-Yevtushenko (‚geb. Bartels)

aus

Echte

Göttingen 2020

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück
Referent:	Prof. Dr. med. F. Edelmann
Ko-Referent/in:	PD Dr. med. A. Hammerstein-Equord
Drittreferent/in:	Prof. Dr. med. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung:	02.03.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Zusammenhang zwischen Ausmaß der körperlichen Betätigung im Alltag und Ausprägung der Leistungseinschränkung und Schwere der diastolischen Dysfunktion bei Patienten mit HFpEF“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den …… ……

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Bobenko A, **Bartels I**, Münch M, Trippel T, Lindhorst R, Nolte K, Herrmann-Lingen C, Halle M, Duvinage A, Düngen HD, Gelbrich G, Tschöpe C, Hasenfuss G, Wachter R, Pieske B, Edelmann F (2018): Amount or Intensity? Potential targets of exercise interventions in patients with heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail 5, 53-62

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis…….....IV

Tabellenverzeichnis…..……..…....IV

Abkürzungsverzeichnis……..……....V

1 Einleitung……..……1

1.1 Definition und Einteilung der Herzinsuffizienz……...3
1.2 Klinische Symptomatik der Herzinsuffizienz……..……4
1.3 Epidemiologie und Prognose von HFrEF vs. HFpEF……7
1.4 Ätiologie und Risikofaktoren von HFrEF vs. HFpEF……..9
1.5 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)…..…11
1.5.1 Kardiales Remodeling, arterielle Steifigkeit und endotheliale Dysfunktion…..11
1.5.2 Neurohumorale Aktivierung…..……..14
1.5.3 Pathophysiologische Veränderungen der Skelettmuskulatur……..…14
1.6 Diagnostik der HFpEF……..……..15
1.6.1 Vorliegen von Symptomen und klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz…....15
1.6.2 Nachweis einer normalen oder nur leicht verminderten systolischen LV-Funktion……..……..……..……...17
1.6.3 Beweis einer diastolischen LV-Funktionsstörung……....17
1.7 Therapie der HFpEF……..……19
1.7.1 Allgemeine Prinzipien für Prävention und Behandlung der HFpEF……..19
1.7.2 Medikamentöse Therapie……..……...22
1.7.2.1 Betablocker……...22
1.7.2.2 ACE-Hemmer……...24
1.7.2.3 Angiotensin II Typ I-Rezeptor-Blocker (AT II-Blocker/Sartane)…....25
1.7.2.4 Aldosteron-Antagonisten……....26
1.7.2.5 Diuretika ……..27
1.7.2.6 Digitalisglykoside ……28
1.7.2.7 Ivabradin ……..28
1.7.2.8 Sildenafil ……..29
1.7.2.9 Neprilysin-Inhibitor LCZ 696…….....……...30
1.7.2.10 Statine……31
1.8 Körperliche Aktivität……..……..31
1.8.1 Definitionen……..……31

1.8.2 Trainingsphysiologie und Leistungstests……..……..33
1.8.3 Dosis und Intensität körperlicher Aktivität……...……..37
1.8.4 WHO-Empfehlungen für körperliche Aktivität……..…40
1.8.5 Körperliche Aktivität in Deutschland……..……...41
1.8.6 Einfluss körperlicher Aktivität auf Morbidität und Mortalität……43
1.8.7 Körperliche Aktivität und kardiovaskuläre Erkrankungen……...……43
1.8.8 Körperliche Aktivität und HFpEF……..……44
1.9 Zielsetzung der vorliegenden Forschungsarbeit……..47

2 Material und Methoden……...……49

2.1 Allgemeines……..……49
2.2 Patientenkollektiv und Rekrutierung……..……...49
2.3 Studienablauf……...……52
2.4 Untersuchungen……...……55
2.4.1 Anamnese……...……..55
2.4.2 Körperliche Untersuchung……...……...57
2.4.3 Laboruntersuchung……..……...57
2.4.4 Elektrokardiogramm (EKG)……...……58
2.4.5 Lungenfunktionsuntersuchung……..……58
2.4.6 6-Minuten-Gehtest……...……59
2.4.7 Spiroergometrie……..……..60
2.4.8 Echokardiographie……...……61
2.4.9 Herzkatheteruntersuchung……..……..64
2.5 Befragung zur Lebensqualität……..……..64
2.6 Fragebogen zur körperlichen Betätigung (KöBet) und Auswertung……..65
2.6.1 Rechenbeispiel zum KöBet-Fragebogen...……...68

3 Ergebnisse ……...……69

3.1 Statistische Untersuchung ausgewählter diagnostischer Parameter im Studienkollektiv zum Zeitpunkt der Baseline-Visite (Tertilensplit)……..……...69
3.2 Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Intensität bzw. Ausmaß körperlicher Aktivität und klinischer HFpEF-Ausprägung mittels ANOVA-Analyse…..……74
3.3 Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Intensität bzw. Ausmaß körperlicher Aktivität und klinischer HFpEF-Ausprägung in Abhängigkeit von der Höhe der Intensität (Pearson Correlation)……..……...77

3.4 Vergleich verschiedener Intensitätsstufen körperlicher Aktivität hinsichtlich des klinischen HFpEF-Ausprägungsgrades……...78
3.5 Klinische HFpEF-Ausprägung bei körperlicher Aktivität hoher Intensität in Abhängigkeit von der zeitlichen Dauer……...80

4 Diskussion……..84

4.1 Fragestellung im Kontext der bisherigen Studienlage..……..……84
4.2 Studiendesign, Methoden und Messinstrumente ……...……....90
4.3 Patientenkollektiv……..…….....96
4.4 Ergebnisdiskussion……..……100

5 Zusammenfassung……..……..……109

6 Literaturverzeichnis……..……...……112

Abbildungsverzeichnis

Abb. 3.1 Aktivitätsverhalten im untersuchten Patientenkollektiv unterteilt nach wöchentlicher Dauer und Intensität körperlicher Aktivität……...71

Abb. 3.2 Abhängigkeit der klinischen Ausprägung ausgewählter HFpEF-Parameter von Intensität und Dauer…….……82

Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1 Herzinsuffizienztypische Symptome und klinische Zeichen ……5

Tab. 1.2 Das New-York-Heart-Association-Klassifikationssystem für Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation)……..……..…….....6

Tab. 1.3 Klassifikation der Herzinsuffizienz entsprechend der strukturellen Veränderung……...…….……7

Tab. 1.4 Klassifikation der Intensität körperlicher Aktivität basierend auf bis zu 60 Minuten andauernder körperlicher Aktivität…..……40

Tab. 2.1 Auswahlkriterien für Studienprobanden…….50

Tab. 2.2 Einteilung der Studienvisiten und Visitenreihenfolge…….……..52

Tab. 2.3 Modifizierte Borg-Skala…….....…….60

Tab. 2.4 Schweregrad-Einteilung der Diastolischen Dysfunktion bei ALDO-DHF.…63

Tab. 2.5 KöBet-Fragebogen und MET-Intensitätswerte körperlicher Betätigungen…….67

Tab. 3.1 Baseline-Charakteristika im Patientenkollektiv……...……72

Tab. 3.2 ANOVA über Zusammenhang zwischen MET und klinischer HFpEF-Ausprägung…….....……..74

Tab. 3.3 Pearson Correlation über Zusammenhang zwischen MET-Wert und ausgewählten HFpEF-Parametern bei Betrachtung von Totalwerten im Vergleich mit Unterteilung in Hoch- und Niedrigintensitätsgruppe……..78

Tab. 3.4 Klinische HFpEF-Ausprägung in Abhängigkeit von verschiedenen MET-Intensitätsstufen (Niedrig-Mittel-Hoch)……...…….....79

Tab. 3.5 Assoziation der zeitlichen Komponente mit der klinischen HFpEF-Ausprägung bei hoher MET-Intensität …….....80

Abkürzungsverzeichnis

A	Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe nach der Vorhofkontraktion
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AT	*anaerobic threshold*, anaerobe Atemschwelle
AT II	Angiotensin II
BMI	*body-mass-index*
BNP	*brain natriuretic peptide*
CHF	*chronic heart failure*, chronische Herzinsuffizienz
CO	*cardiac output*, Kardiale Auswurfleistung
COPD	*chronical obstructive pulmonary disease*
CPX	*cardiopulmonary exercise testing*, kardiopulmonaler Ausdauerleistungstest mittels Spiroergometrie
CRF	*cardiorespiratory fitness*, kardiorespiratorische Fitness
D	maximaler diastolischer Fluss
DD	diastolische Dysfunktion
Destatis	Statistisches Bundesamt Deutschland
DHF	*diastolic heart failure*, Diastolische Herzinsuffizienz
E	maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit
E’	maximale frühdiastolische Geschwindigkeit des Mitralklappenringes
EDV	*enddiastolic volume*, Enddiastolisches Volumen
EF	*ejection fraction*, Ejektionsfraktion
ESSI	*enriched social support instrument*
ET	*exercise training*, Ausdauertraining
GSW	Fragebogen zur generalisierten Selbstwirksamkeit
HADS	hospital anxiety and depression scale
HF	*heart failure*, Herzinsuffizienz
HMV	*heart minute volume*, Herzminutenvolumen
HFpEF	*heart failure with preserved ejection fraction*, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	*heart failure with reduced ejection fraction*, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HR	*heart rate*, Herzfrequenz
HRmax	*heart rate maximum*, maximale Herzfrequenz
HRR	*heart rate reserve*, Herzfrequenzreserve

HRQoL	*health related quality of life*, gesundheitsbezogene Lebensqualität
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
ICD-10	*international classification of diseases and related health problems*
IVPG	*intraventricular pressure gradient*, intraventrikulärer Druckgradient
IVRT	*isovolumetric relaxation time*, isovolumetrische Relaxationszeit
KHK	Koronare Herzkrankheit
KöBet	Freiburger Fragebogen zur körperlichen Betätigung
LA	*left atrium*, linker Vorhof
LV	*left ventricle*, linker Ventrikel
LAVI	*left atrial volume index*, linksatrialer Volumenindex
LVEDP	*left ventricular enddiastolic pressure*, linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVFP	*left ventricular filling pressure*, linksventrikulärer Füllungsdruck
MET	*metabolic equivalent for task*, metabolisches Äquivalent
NYHA	New York Heart Association
O_2a-v	kapilläre arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
PA	*physical activity*, körperliche Aktivität
PAI	*physical activity index*
pAVK	periphere arteriovenöse Verschlusskrankheit
peakVO_2	maximale Sauerstoffaufnahme
PF	*physical fitness*, körperliche Fitness
QoL	*quality of life*, Lebensqualität
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RKI	Robert Koch-Institut
RQ	*respiratory quotient*, Respiratorischer Quotient
S	maximaler systolischer Fluss in der Pulmonalvene
SD	systolische Dysfunktion
SF-36	*short form survey (36 items)*
SHF	*systolic heart failure*, systolische Herzinsuffizienz
SV	*stroke volume*, Schlagvolumen
TTE	transthorakale Echokardiographie
VCO_2	Kohlendioxidabgabe
VE	exspiratorisches Atemvolumen
VO_2	Sauerstoffaufnahme
VO_2R	Sauerstoffreserve
WHO	World Health Organisation
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate

6-MWT *6-minute-walk-test*, 6-Minuten-Gehtest

1 Einleitung

Bei der körperlichen Aktivität im Alltag handelt es sich um einen sog. Lebensstilfaktor, für den schon seit langer Zeit ein gesundheitsförderlicher Nutzen angenommen wird. So vermutete bereits Hippokrates (ca. 460-375 v. Chr.) einen durch moderate körperliche Betätigung entstehenden Vorteil für die allgemeine Gesundheit und das gesunde Altern und warnte vor körperlicher Untätigkeit. Diese Hypothese erscheint in der heutigen Zeit zwar plausibel und annehmbar, wissenschaftlich fundierte Untersuchungen zu der Thematik wurden jedoch erst ab der Mitte des vorigen Jahrhunderts durchgeführt, beispielsweise von Morris und Heady in ihrer 1953 veröffentlichten wegweisenden Forschungsarbeit über die Verknüpfung von körperlicher Aktivität und Mortalität (Morris und Heady 1953; Hänsel 2007). Über die Jahrzehnte hinweg erfolgten mehrere Forschungsphasen mit jeweils verschiedenem Fokus. Bis zu den 1970er Jahren wurden vorwiegend die physiologischen Wirkungen einer intensiven körperlichen Aktivität untersucht, im Anschluss folgte bis in die 1990er Jahre eine Erforschung der gesundheitlichen Auswirkungen körperlicher Aktivität und deren Relevanz für Public Health. Seit den 1990er Jahren liegt der Forschungsschwerpunkt zunehmend auf der Evidenzbasierung verschiedener Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität in der Bevölkerung (Abu-Omar und Rütten 2006). Auf internationaler Ebene beschäftigen sich seit Forschungsbeginn zahlreiche Institutionen und Projekte mit dem Thema körperliche Aktivität wie beispielsweise die World Health Organisation (WHO), die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) oder das seit 1996 europäisch unterstützte Projekt „Health Inhancing Physical Activity“ (Hänsel 2007). Laut WHO gilt mangelnde Bewegung als viertwichtigster Risikofaktor für Mortalität und als in hohem Maße mit der Ausbreitung nicht-übertragbarer Krankheiten verknüpft (WHO 2010; s. u.). Für die gesunde Normalbevölkerung hat die WHO daher zur Gesundheitsförderung bzw. -erhaltung wiederholt aktualisierte eindeutige Empfehlungen hinsichtlich körperlicher Aktivität im Alltag ausgesprochen (WHO 2010; s. Kap. 1.8.4 der vorliegenden Arbeit). In Deutschland erfolgten seit den 1990er Jahren mehrfach statistische Datenerhebungen in Form von Querschnittsstudien mit großen Kollektiven zur Erforschung des Bewegungsverhaltens der Bevölkerung im Alltag (s. Kap. 1.8.5). Demzufolge scheint sich in den letzten drei Dekaden in Deutschland für die körperliche bzw. sportliche Aktivität im Alltag insgesamt eine zunehmende Tendenz abzuzeichnen (Mensink 2003; Becker et al. 2006; Krug et al. 2013; RKI 2012; Finger et al. 2017; s.Kap. 1.8.5 der vorliegenden Arbeit).

In vielen wissenschaftlichen Projekten konnte gezeigt werden, dass die regelmäßige Ausübung körperlicher Aktivität nicht nur bei der gesunden Normalbevölkerung einen

gesundheitlichen Vorteil im Sinne einer Prävention vieler chronischer Erkrankungen erbringen kann, sondern darüber hinaus auch bei bereits eingetretener Krankheit eine Linderung der Beschwerden bewirken kann und daher eine wichtige Rolle in der Behandlung und Rehabliltation spielt (Bouchard et al. 1994; Frey et al. 1999; Mensink 2003; RKI 2012; Edelmann et al. 2011). Darüber hinaus konnten zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten bisher belegen, dass körperliche Aktivität bzw. körperliches Training ein großes Potential besitzen, Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für viele chronische Erkrankungen zu senken (Mensink 2003; Warburton et al. 2006; Finger et al. 2013a). Dazu gehören unter anderem Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems, Schlaganfall, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2, Osteoporose, Beschwerden des Bewegungs- und Halteapparates, bestimmte Krebsarten wie Kolon- und Brustkrebs sowie Depressionen (Mensink 2003; Warburton et al. 2006; RKI 2012).

Eine wichtige Krankheit aus dem Formenkreis der Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellt die chronische Herzinsuffizienz (chronic heart failure, CHF) dar, die aufgrund weit verbreiteter Inzidenz, hoher Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten sowie nicht zuletzt eines großen Anteils an den Gesundheitsausgaben einen hohen Stellenwert im klinischen Alltag und in der Forschung einnimmt (Destatis 2018c). Für die betroffenen Patienten bedeutet die Erkrankung in körperlicher Hinsicht eine mit steigendem Schweregrad zunehmende Einschränkung der Ausdauerleistungsfähigkeit mit konsekutiver Abnahme der Belastbarkeit und der Lebensqualität in Alltag und Freizeit (Edelmann et al. 2011).

Zahlreiche wissenschaftliche Studien konnten bereits belegen, dass durch ausreichende körperliche Aktivität im Alltag und eine dadurch bedingte verbesserte kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit ein deutlich verringertes Risiko (ca. 17-20%) besteht, im späteren Leben an chronischer Herzinsuffizienz zu erkranken (Berry et al. 2013; Pandey et al. 2015a). Bei bereits eingetretener Erkrankung vermag regelmäßige körperliche Aktivität die Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate sogar um 28-35% zu senken (Lavie et al. 2015).

Seit den 1990er Jahren erfolgte daher eine intensive Erforschung der Auswirkungen regelmäßigen körperlichen Trainings auf die Ausprägung der chronischen Herzinsuffizienz. Im Fokus stand dabei im Besonderen auch die Entwicklung einer möglichst genauen Empfehlung hinsichtlich körperlicher Betätigung bei bestehender Erkrankung. Da für lange Zeit angenommen wurde, dass die Patienten mit systolischer Dysfunktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction = HFreEF) den Großteil aller Herzinsuffizienz-Patienten ausmachen, beziehen sich die meisten aller bisherigen Studien zu Effekten körperlichen Trainings in der kardialen Prävention und Rehabilitation allerdings auf die systolische Form der Herzschwäche. Hinsichtlich der Herzinsuffizienz-Variante mit erhaltener Pumpfunktion (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction = HFpEF) dagegen besteht in der wissenschaftlichen Forschung bisher nur eine unzureichende und teilweise

widersprüchliche Beweislage zu Auswirkungen und Effektivität regelmäßiger körperlicher Betätigung (Taylor et al. 2014; Lavie et al. 2015).
Weiterhin wurde hinsichtlich HFpEF bisher ausschließlich die Assoziation eines speziellen aeroben Ausdauertrainings mit Leistungsfähigkeit und Lebensqualität untersucht. Der Zusammenhang zwischen allgemeiner körperlicher Alltagsaktivität und HFpEF-Ausprägung sowie der Rolle der Komponenten Intensität und Dauer dagegen wurden nach unserem Kenntnisstand bisher noch nicht erforscht, obwohl beide Sachverhalte wichtige Faktoren darstellen, die bei der Formulierung einer präzisen und vollständigen Therapieempfehlung zum Ausmaß körperlicher Betätigung bei bestehender HFpEF Berücksichtigung finden sollten.

1.1 Definition und Einteilung der Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz ist definiert als in Folge einer ventrikulären Funktionsstörung (Dysfunktion) entstehendes Unvermögen des Herzens, die Endorgane in Ruhe oder unter Belastung bedarfsgerecht mit Blut und dementsprechend Sauerstoff zu versorgen, was konsekutiv zu einer verminderten körperlichen Belastbarkeit führt. CHF stellt dabei kein eigenständiges Krankheitsbild dar, sondern ist als fortschreitendes klinisches Syndrom zu verstehen, das durch vielfältige andere kardiale und extrakardiale Erkrankungen verursacht wird (Dickstein et al. 2008; McMurray et al. 2012; Ponikowski et al. 2016; s. auch Kap.1.4 und 1.5). Es bestehen zahlreiche Möglichkeiten, die Herzinsuffizienz zu untergliedern. Nach dem zeitlichen Verlauf kann die akute Insuffizienz, die sich innerhalb von Stunden bis Tagen entwickelt, von der innerhalb von Monaten bis Jahren entstehenden chronischen Form abgegrenzt werden, wobei die chronische Form z. B. in schweren Krankheitsstadien zur akuten Form exazerbieren kann. Je nach betroffener Kammer kann die Links- von der Rechtsherzinsuffizienz unterschieden werden. Sind beide Kammern betroffen, handelt es sich um eine biventrikuläre oder Globalinsuffizienz. Weiterhin lässt sich das Syndrom nach der betroffenen Pumpphase in eine systolische, eine diastolische sowie eine gemischte Form unterteilen. Die systolische Variante (HFrEF) wird durch eine gestörte Kontraktilität des
Myokards verursacht, die diastolische Herzinsuffizienz (HFpEF) entsteht auf dem Boden einer verminderten diastolischen Dehnbarkeit (Compliance) der Ventrikel bei normaler systolischer Pumpfunktion. Die eingeschränkte Compliance führt zu einem zu schnellen Druckanstieg in der Kammer während der Füllungsphase sowie einer Verringerung des Schlagvolumens (SV, s. Kap. 1.6). Je nach klinischer Symptomatik und betroffenem (Hoch- oder Niederdruck-) System des Kreislaufs kann zwischen Vorwärtsversagen, Rückwärtsversagen und einer Kombination beider unterschieden werden (s. Kap. 1.2). Das

Vorwärtsversagen des Herzens ist charakterisiert durch eine verminderte Blutversorgung der Peripherie. Man unterscheidet zusätzlich zwei Unterformen: das häufiger vorkommende low-output-failure, bei dem das Herz aufgrund einer abgeschwächten Pumpleistung mit verringertem Herzzeitvolumen (HZV) den systemischen Blut- und Sauerstoffbedarf nicht mehr decken kann sowie die seltenere high-output-Form mit einer pathologischen Steigerung des systemischen Blutbedarfs, den das zunächst meist noch gesunde Herz trotz Steigerung des HZV nicht erbringen kann. Das Rückwärtsversagen ist gekennzeichnet durch einen Blutrückstau ins venöse Niederdrucksystem (Mosterd und Hoes 2007; Dickstein et al. 2008).

1.2 Klinische Symptomatik der Herzinsuffizienz

Beim Vorwärtsversagen der linken Herzhälfte kommt es zu einer Minderperfusion der Organe. Daraus resultieren klinische Zeichen wie Leistungsschwäche, Abgeschlagenheit und schnelle muskuläre Ermüdung; eine cerebrale Minderdurchblutung kann sich in Verwirrtheit und Synkopen äußern. Die verringerte Durchblutung der Nieren kann eine leichte Flüssigkeitsretention bedingen. Versagt der linke Ventrikel nach rückwärts, entsteht eine pulmonale Stauung, die zum Hauptsymptom Dyspnoe der Linksherzinsuffizienz führt, die paroxysmal auch nachts auftreten kann. Daneben können auch Reizhusten oder Atemwegsobstruktion bestehen (Asthma cardiale). Den führenden Befund des Rückwärtsversagens der rechten Herzkammer stellen Ödeme der Extremitäten dar, die sich anfangs oft nach körperlicher Belastung und abends einstellen und später dauerhaft bestehen. Sie führen zu starker Gewichtszunahme und Nykturie durch nächtliche Rückresorption und Ausscheidung der retinierten Flüssigkeit. Weiterhin kann man bei der klinischen Untersuchung eine Stauung der Halsvenen, Ascites und Pleuraergüsse feststellen (Mosterd und Hoes 2007; Dickstein et al. 2008; McMurray et al. 2012; Ponikowski et al. 2016). Herzinsuffizienz- (HF-) typische Symptome und klinische Zeichen sind in Tabelle 1.1 aufgeführt.

Tab. 1.1 Herzinsuffizienztypische Symptome und klinische Zeichen

Symptome	Klinische Zeichen
Typisch	**Spezifischer**
Atemlosigkeit Orthopnoe Paroxysmale nächtliche Dyspnoe Reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit Fatigue, Müdigkeit, erhöhte Erholungszeit nach körperlichem Training Knöchelschwellungen	Erhöhter Jugularvenendruck Hepatojugulärer Reflux 3. Herzton (Gallopprhythmus) Nach lateral verlagerter Herzspitzenschlag
Weniger typisch	**Weniger spezifisch**
Nächtlicher Husten Keuchen Gefühl des Aufgeblähtseins Appetitverlust Verwirrungszustände (insbes. bei Älteren) Depression Palpitationen Schwindel Synkope Bendopnoe	Gewichtszunahme (>2 kg/Woche) Gewichtsverlust (bei fortgeschrittener HF) Gewebeverlust (Kachexie) Herzgeräusche Perphere Ödeme (Knöchel, Os sacrum, Skrotum) Pulmonale Rasselgeräusche Reduzierte Belüftung mit Klopfschalldämpfung der Lungenbasis (Pleuraergüsse) Tachykardie Unregelmäßiger Puls Tachypnoe Cheyne Stokes-Atmung Hepatomegalie Aszites Kalte Extremitäten Oligurie Abgeschwächter Pulsdruck

*Modifiziert nach Ponikowski et al. (2016)

Anhand der HF-typischen klinischen Kardinalsymptomatik (Dyspnoe, schnelle Erschöpfbarkeit bei eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit, Balady et al. 2010) wird die Erkrankung der Klassifikation der New York Heart Association gemäß in vier Schweregrade (NYHA-Stadien) eingeteilt (The Criteria Committee of the New York Heart Association 1964; Raphael et al. 2007; s. Tab. 1.2).

Tab. 1.2 Das New-York-Heart-Association-Klassifikationssystem für Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation)

NYHA-Klasse	Funktionelle Klassifikation der New York Heart Association
I	Patienten mit kardialer Erkrankung ohne daraus resultierende Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, verursacht keine übermäßige Erschöpfung, Palpitationen, Dyspnoe oder pectanginöse Beschwerden
II	Patienten mit kardialer Erkrankung, die zu einer geringen Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit führt. Körperliches Wohlbefinden im Ruhezustand. Normale körperliche Aktivität führt zu Erschöpfung, Palpitationen, Dyspnoe oder pectanginösen Beschwerden.
III	Patienten mit kardialer Erkrankung, die zu einer deutlichen Einschränkung der körperlichen Aktivität führen. Körperliches Wohlbefinden im Ruhezustand. Leichte körperliche Aktivität verursacht Erschöpfung, Palpitationen, Dyspnoe oder pectanginöse Beschwerden.
IV	Patienten mit kardialer Erkrankung, die dazu führt, dass überhaupt keine körperliche Aktivität ohne körperliches Unwohlsein ausgeführt werden kann. Syptome kardialer Insuffizienz oder eines pectanginösen Syndroms können bereits im Ruhezustand auftreten. Verstärkung des Unwohlseins bei jeglicher körperlicher Aktivität.

*Modifiziert nach Raphael et al. 2007

Da die klinische Symptomatik jedoch häufig nicht mit der tatsächlichen strukturellen Veränderung am Herzmuskel korreliert und somit auch bei fehlenden bzw. milden klinischen Symptomen ein erhöhtes Risiko bestehen könnte, wird zusätzlich häufig die auf strukturellen Abnormalitäten basierende Klassifikation des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) verwendet (Dickstein et al. 2008; Ponikowski et al. 2016; s. Tab. 1.3).

Tab. 1.3 Klassifikation der Herzinsuffizienz entsprechend der strukturellen Veränderung

ACC/AHA-Stadien der Herzinsuffizienz	
Stadium der Herzinsuffizienz bezogen auf Struktur und Herzmuskelschädigung	
Stadium A	Hohes Risiko für die Entstehung einer Herzinsuffizienz. Keine identifizierbare strukturelle oder funktionelle Abnormität. Keine klinischen Zeichen oder Symptome.
Stadium B	Entstandene strukturelle Herzerkrankung, die stark mit der Entwicklung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, allerdings ohne klinische Zeichen oder Symptome.
Stadium C	Symptomatische Herzinsuffizienz, assoziiert mit einer zugrunde liegenden strukturellen Herzerkrankung.
Stadium D	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und deutliche Herzinsuffizienzsymptome im Ruhezustand trotz maximaler medikamentöser Therapie.

*Modifiziert nach Hunt et al. 2005

1.3 Epidemiologie und Prognose von HFrEF vs. HFpEF

Herzinsuffizienz ist in den Industrieländern mit immer älter werdender Bevölkerung zu einem wichtigen Gesundheitsproblem geworden (McMurray and Stewart 2000). Nach Schätzung sind in Europa mehr als zehn Millionen Menschen von der Krankheit betroffen (Hoppe et al. 2005). Nach Angaben des Deutschen Bundesamtes für Statistik (Destatis) steht die Herzinsuffizienz an erster Stelle der 20 Hauptdiagnosen vollstationär behandelter Patienten und besitzt somit als Hauptursache für Hospitalisierungen große klinische Relevanz. Unter den Todesursachen in Deutschland steht die Erkrankung an dritter Stelle nach chronisch ischämischer Herzkrankheit und akutem Myokardinfarkt. Auch in wirtschaftlicher Hinsicht gewinnt die Erkrankung immer mehr an Bedeutung, da sie – gemeinsam mit anderen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems – den größten Anteil an den Krankheitskosten ausmacht (Destatis 2018c).

Die Herzinsuffizienz allgemein weist eine hohe Prävalenz auf, wobei es bezüglich ihrer Höhe große Schwankungen in der Literatur gibt. Die Ursache dieser Unterschiede könnte in jeweils verschiedenen Forschungsmethoden, soziodemographischen Strukturen und Risikoprofilen der unterschiedlichen Studienkohorten begründet sein (McMurray and Stewart 2000). Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich um eine Krankheit des Alters. Roger et al. 2004 fanden in Ihrer Studie, dass 58% aller Patienten bei Diagnosestellung 75 Jahre oder älter waren. Prävalenz und Inzidenz sind in hohem Maße vom Alter abhängig. Während im Alter von 45 bis 55 Jahren weniger als 1% der Bevölkerung von der Krankheit betroffen sind, konnte ein Anstieg auf 2-5% zwischen 64 und 75 Jahren und sogar auf fast 10% bei über 80 Jahren festgestellt werden (McMurray und Stewart 2000).

In der wissenschaftlichen Literatur bestehen große Variationen in der Aussage über den Anteil der HF-Patienten mit erhaltener Auswurfleistung (HFpEF, 13%-74%) unter allen HF-Patienten insgesamt. Verschiedene Studien zeigten, dass die Prävalenz der HF mit erhaltener EF nicht geringer ist als die der HF mit reduzierter EF, wie lange angenommen wurde (Vasan et al. 1995). Fischer et al. 2003 zum Beispiel fanden in ihrer epidemiologischen Studie heraus, dass die Prävalenz diastolischer Funktionsstörungen mit erhaltener EF sogar höher ist als die der systolischen Funktionsstörungen mit reduzierter EF. Auch Vasan et al. 1999 erhielten als Ergebnis ihrer Forschungsarbeit 51% mit erhaltener und 49% mit reduzierter EF unter allen HF-Patienten. In einer 15-jährigen Studie im Zeitraum von 1987-2001 war ein Prävalenz-Anstieg der HFpEF-Variante von 38% auf 54% zu verzeichnen, besonders in Zusammenhang mit steigendem Alter. Während bis zu einem Alter von 65 Jahren nur 40% aller HF-Erkrankten unter der diastolischen Form litten, waren es unter den >65-Jährigen bereits 49% (Owan et al. 2006).

Auch in der Frage, ob Männer oder Frauen häufiger unter Herzinsuffizienz leiden, gehen die Meinungen der Autoren auseinander. Während zum Beispiel Fischer et al. 2003 und Roger et al. 2004 in ihren Studien feststellten, dass Männer häufiger von Herzinsuffizienz, insbesondere der diastolischen Form mit erhaltener EF betroffen sind, entdeckten andere Autoren, dass vornehmlich ältere Frauen unter HFpEF leiden, während Männer eher an der systolischen Variante (HFrEF) erkranken (Tribouilloy et al. 2008; Bhatia et al. 2006; Vasan et al. 1999). Frauen sind bei Diagnosestellung im Schnitt vier Jahre älter als Männer (Klapholz et al. 2004). Die Framingham Heart Study zum Lebenszeitrisiko der Entwicklung einer Herzinsuffizienz ergab für Männer und Frauen eine gleich hohe Wahrscheinlichkeit, nämlich 1 Erkrankungsfall unter 5 Männern/Frauen (Lloyd-Jones et al. 2002).

HF steht an erster Stelle der Hospitalisierungsgründe (Lloyd-Jones et al. 2002). Die Wiederaufnahme ins Krankenhaus innerhalb eines Jahres erfolgt bei 16,1% der Patienten mit HFrEF und bei 13,5% der an HFpEF Erkrankten (Bhatia et al. 2006).

Die Herzinsuffizienz allgemein hat eine schlechte Prognose, wobei die Prognosen der diastolischen Form und der systolischen Form vergleichbar sind (Tribouilloy et al. 2008). Für Mortalität und Überleben finden sich in der Literatur verschiedene Angaben. Tribouilloy et al. 2008 fanden zum Beispiel gleiche Mortalitätsraten und 5-Jahres-Überlebensraten (5-JÜR) für HFpEF und HFrEF, während andere Studien eine erhöhte jährliche Mortalität von HFrEF (18,9%) gegenüber HFpEF (8,7%) und damit ein verlängertes medianes Überleben (survival) der diastolischen Herzinsuffizienz (7,1 Jahre) gegenüber der systolischen (4,3 Jahre) zeigte. Beide Gruppen besitzen gleichermaßen ein vierfach erhöhtes Mortalitätsrisiko gegenüber gesunden Kontrollgruppen (Vasan et al. 1999). Die mittlere Überlebensrate und die 5-JÜR nach Diagnose der HF ergab bei allgemein schlechten Werten für Frauen bessere Werte als für Männer (5-JÜR Frauen: 38%, Männer 25%).

Frauen überlebten nach Diagnose der HF im Mittel 3,2 Jahre, Männer 1,7 Jahre (Ho et al. 1993). Als Todesursachen ließen sich bei HFpEF zu 47% und bei HFpEF zu 60% kardiovaskuläre Ereignisse feststellen (Vasan et al. 1999).

1.4 Ätiologie und Risikofaktoren von HFrEF vs. HFpEF

Die Herzinsuffizienz ist einerseits als eigenständiges Krankheitsbild anzusehen, andererseits ist sie aber auch Folge vieler anderer kardialer und extrakardialer Erkrankungen oder kommt gehäuft in Kombination mit anderen Krankheiten vor. Auch einige Lebensstilfacetten und sozioökonomische Umstände wurden als Risikofaktoren identifiziert.

An Komorbiditäten, die mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer HF assoziiert werden können, sind in führender Position die koronare Herzkrankheit (KHK, in 60% der HF-Fälle), arterieller Bluthochdruck (in 10,1% d. F.) und seltener Herzklappenfehler (2,2% d. F.) zu nennen (He et al. 2001). Auch typische kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigen sich unter den HF-Patienten prävalent: Okura et al. 2007 fanden heraus, dass fast ¼ ihrer Studienpopulation gleichzeitig unter Diabetes mellitus Typ 2 litt (24%), 22% wiesen Dyslipidämien auf, 19% Übergewicht oder Adipositas. Komorbiditäten, die bei HF mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) eine schlechte Prognose bedeuteten, sind höheres Alter, Vorhofflimmern, stattgehabter Myokardinfarkt, COPD, Diabetes, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Krebs, Hyponatriämie, reduzierte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Anämie. Prädiktoren eines schlechten Verlaufs bei der HF-Form mit verringerter EF (HFrEF) sind höheres Alter, niedrige GFR, kardiale Ischämien in der Vorgeschichte und COPD (Tribouilloy et al. 2008). Verschiedene Studien zeigten, dass einige Kovariablen vermehrt bei HFpEF vorkommen, andere gehäuft bei HFrEF. Tribouilloy et al. 2008 stellten in Ihrer Studie bei den Probanden der HFrEF-Gruppe ein häufigeres Vorkommen von stattgehabten Herzinfarkten sowie pAVK fest. Bei den Patienten mit HFpEF zeigte sich in erhöhtem Maße eine hypertensive oder valvuläre Ätiologie. Bhatia et al. 2006 fanden bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion (DD) und HFpEF neben der signifikant höheren Inzidenz von Bluthochdruck auch mehr Fälle von Vorhofflimmern. Auch das Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) konnte als ätiologischer Faktor der HFpEF herausgestellt werden (Arias et al. 2005), allerdings nur beim männlichen Geschlecht (58% höheres Risiko), nicht bei Frauen (Gottlieb et al. 2010). Dass arterieller Hypertonus eine große Rolle in der Ätiologie beider Herzinsuffizienz-Varianten spielt, zeigten zahlreiche Autoren in ihren Studien. Kannel et al. 1972 entdeckte den arteriellen Hypertonus als dominante Ursache für HF im Alter von 30-62 Jahren. 75% der Hypertoniker entwickeln früher oder später eine HF. Damit tritt die Herzschwäche

sechsmal häufiger bei Hypertonikern als bei Normotonikern auf (Kannel et al. 1972). Dabei kann der Progress der Hypertonie als ursächlich für die Entstehung einer linksventrikulären (LV-)Hypertrophie angesehen werden, welche wiederum irgendwann zu einer diastolischen Dysfunktion mit nachfolgender HFpEF führt (Fischer et al. 2003). Chronische HF stellt in >50% d. F. die Todesursache bei hypertensiven Patienten dar (Nicholls et al. 1996). Hohe Blutdruckwerte sind bei Frauen mit einem höheren Risiko verbunden, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln als bei Männern. Bereits bei Prähypertension (verglichen mit einem optimalen RR <120 mmHg) steigt das Risiko an und mehr als 50% aller HF-Fälle entstehen schon bei systolischen Blutdruckwerten von <140 mmHg (Butler et al. 2011). Smirk et al. 1957 und die Framingham Heart Study (Kannel et al. 1972) erkannten eine „dosisabhängige“ Beziehung zwischen Blutdruck und dem HF-Risiko. Je höher der Blutdruck, desto größer das Risiko (Nicholls et al. 1996). Verglichen mit einem Blutdruck <140/90 mmHg verdoppelt sich das HF-Lebenszeitrisiko für Männer und Frauen bei Werten ab 160 mmHg (Lloyd-Jones et al. 2002: The Framingham Heart Study).

Auch Diabetes mellitus Typ 2 hat einen wichtigen Stellenwert bei der Entstehung beider Herzinsuffizienz-Varianten. Patienten mit dieser Erkrankung haben ein vier- bis fünffach erhöhtes Risiko, HF zu bekommen als Nichtdiabetiker, wobei wiederum Frauen besonders vulnerabel sind und doppelt so häufig erkranken wie Männer. Dabei ist Diabetes mit einer besonderen Form der Kardiomyopathie aufgrund von Mikroangiopathien oder metabolischen Störungen assoziiert, die in einer HF fußen kann (Kannel et al. 1974). Aus noch nicht hinreichend geklärten Gründen konnten auch exogener Insulingebrauch sowie eine zu starke Senkung des Blutzuckers und des HbA1c als Risikofaktoren identifiziert werden (Nichols et al. 2001).

Neben o. g. Komorbiditäten gibt es noch weitere Risikofaktoren im Bereich des Lebensstils und der sozioökonomischen Gegebenheiten, die ätiologisch mit der Entstehung beider Herzinsuffizienz-Formen in Verbindung gebracht werden. So erhöht an zweiter Stelle nach arteriellem Bluthochdruck und Koronarer Herzkrankheit das Zigarettenrauchen die Wahrscheinlichkeit von Herzinsuffizienz (45%ige Risikosteigerung für Männer, 88%ige für Frauen) und ist verantwortlich für 17,1% der HF-Fälle. Regelmäßiger Alkoholkonsum scheint das Risiko zu senken, allerdings nur für Frauen. Weitere Faktoren, die die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöhen sind Übergewicht bzw. Adipositas und körperliche Inaktivität sowie ein niedriger Bildungsstand (He et al. 2001).

Übergewicht und Adipositas haben bei Erwachsenen und Kindern mittlerweile weltweit epidemische Ausmaße angenommen. Dabei wird ein Body-Mass-Index (BMI) von 20-24,9 kg/m² als Normalgewicht angesehen. Ein BMI zwischen 25 und 29,9 kg/m² gilt als Übergewicht und ein Index >30 kg/m² als Adipositas (Poirier et al. 2006; Pérez et al. 2007; Lavie et al. 2009). Das deutsche Bundesamt für Statistik (Destatis) erfasste in Deutschland

im Jahr 2017 insgesamt 53% der erwachsenen Bevölkerung (62% der Männer und 43% der Frauen) als übergewichtig, insgesamt 16% (17% der Männer und 14% der Frauen) sogar als stark übergewichtig (adipös) (Destatis 2018a). Kenchaiah et al. verzeichneten in der 2002 veröffentlichten Abhandlung zu ihrem 14-Jahres-Follow-Up einen Anstieg des Herzinsuffizienzrisikos von 5% bei Männern und 7% bei Frauen pro Anstieg des BMI um eine Einheit. Im Vergleich zu Personen mit normalem BMI verdoppelt sich in etwa das Risiko für adipöse Männer und Frauen, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken (Hazard Ratio Frauen: 2,12 (95%-Konfidenzintervall 1,51-2,97), Hazard Ratio Männer: 1,90 (95%-Konfidenzintervall 1,30-2,79)).
2009 konnten Kenchaiah et al. zeigen, dass dieses erhöhte Risiko, eine HF zu entwickeln, nicht nur für den adipösen Gewichtsbereich (>30 kg/m²) gilt, sondern bereits den Übergewichts- oder präadipösen Bereich (25-29-9 kg/m²) betrifft. Der Anstieg des Risikos präsentierte sich dabei linear ohne feststellbare Schwelle zum Anstieg des BMI. Am Herzen selbst kann Dickleibigkeit über hämodynamische und morphologische Veränderungen wie linksventrikulärer Hypertrophie oder Dilatation, verringertem Schlagvolumen bei gleichzeitig erhöhtem zirkulierendem Blutvolumen sowie einer linksatrialen Vergrößerung mit möglicherweise konsekutiv auftretendem Vorhofflimmern zu systolischer oder diastolischer Herzinsuffizienz führen (Horwich et al. 2001; Kenchaiah et al. 2002; Lavie et al. 2009). Gleichzeitig kann Adipositas indirekt über die Mitverursachung von für die Herzinsuffizienz ätiologisch bedeutsamen Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II, Hypercholesterinämie, arteriellem Hypertonus oder obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom zur Entstehung einer Herzschwäche beitragen bzw. sie herbeiführen (Lavie et al. 2009).

1.5 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)

1.5.1 Kardiales Remodeling, arterielle Steifigkeit und endotheliale Dysfunktion

Mehr als die Hälfte aller Patienten mit HF-Symptomatik haben eine erhaltene linksventrikuläre Ejektionsfraktion (HFpEF), oftmals auch als Diastolische Herzinsuffizienz (DHF) bezeichnet (Kitzmann et al. 2002). Dabei muss zwischen diastolischer Dysfunktion (DD) und HFpEF unterschieden werden. Die Dysfunktion bezieht sich auf mechanische und funktionelle Abnormalitäten während der Relaxations- und Füllungsphase (Diastole), die auch ohne Symptome auftreten kann, während die manifeste diastolische Herzinsuffizienz klinische Syndrome meint, die die typischen Symptome bei gleichzeitig vorliegender DD aufweisen (Katz und Zile 2006). Bei HFpEF in Folge progressiver DD kommt es zu einer konzentrischen LV-Hypertrophie mit erhöhter Wanddicke durch eine vergrößerte

Querschnittsfläche des Herzmuskels (parallele Sarkomer-Replikation). Mit der Wanddicke erhöht sich auch die Steifigkeit des Ventrikels. Echokardiographisch können ein Anstieg des linksventrikulären (LV-) Füllungsdruckes (LVFP = left ventricular filling pressure) mit restriktivem Füllungsmuster, einer verlängerten isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT) und einem erhöhten transmitralen Druckgradienten festgestellt werden. Das restriktive Füllungsmuster ist dabei zusätzlich mit einem erhöhten enddiastolischen Füllungsdruck des linken Ventrikels (LVEDP) verknüpft. Die LV-Relaxation und die Füllung während der Diastole sind verringert, das enddiastolische LV-Volumen (EDV) ist entweder normal oder vermindert (Katz und Zile 2006; Lüers et al. 2017).

Die Veränderungen der kardialen Form, Größe und Funktion werden als pathologisches Remodeling bezeichnet und betreffen sowohl die Herzmuskelzellen selbst als auch die Extrazellulärmatrix. Im Inneren der Herzmuskelzelle betreffen diese pathologischen Veränderungen die Calciumhomöostase, das Zytoskelett (insbesondere das Protein Titin) und das Myofilamentsystem. Die extramyokardialen Mechanismen betreffen die Extrazellulärmatrix und deren Menge, Zusammensetzung und Geometrie. Dazu gehören z. B. Veränderungen in Synthese oder Abbau von fibrillärem Kollagen, welches als wichtiger Extrazellulärmatrix-Baustein bei starker Vermehrung zu einer Fibrose des Herzmuskels führen kann und daher eine wichtige Komponente in der Genese der HFpEF darzustellen scheint (Katz und Zile 2006). Borbély et al. 2005 beispielsweise fanden in Herzmuskelbiopsien von HFpEF-Patienten einen höheren Kollagenvolumenanteil als in der gesunden Kontrollgruppe.

Das pathologische kardiale Remodeling steht damit im Gegensatz zum physiologischen Remodeling, bei dem es durch wiederholte Ausdauertrainingsreize zu Veränderungen von Form, Größe, Ultrastruktur und Funktion des Herzmuskels kommt. So sollen adaptive Mechanismen wie Dilatation und Hypertrophie die kardiale Pumpleistung verbessern und somit sicherstellen, dass ein ausreichendes Schlagvolumen ausgeworfen wird, insbesondere bei körperlicher Anstrengung (Tan und Hall 1994; s. Kap. 1.8.2 der vorliegenden Arbeit).

Die pathologischen Mechanismen, die bei DD und HFpEF zum kardialen Remodeling führen, bleiben bisher noch weitgehend unklar (Lam und Brutsaert 2012). Eine wichtige Rolle bei der HFpEF-Entstehung scheinen allerdings spezifische Comorbiditäten zu spielen, die häufig in Vergesellschaftung mit der Erkrankung auftreten (s. Kap. 1.4).

Arterieller Hypertonus, Adipositas, Diabetes mellitus Typ II, Hypercholesterinämie und renale Dysfunktion führen dabei von den großen und herznahen bis zu den kleinsten peripheren Gefäßen zu einem Anstieg der arteriellen Steifigkeit (Hundley et al. 2001; Tartière-Kesri et al. 2012; Kitzman et al. 2013a und 2013b; Lüers et al. 2017), welcher mit einem erhöhten LVEDP assoziiert ist. Dieser gilt als echokardiographisch messbarer

Indikator für eine bestehende diastolische Dysfunktion bei Patienten mit erhaltener systolischer Auswurfleistung, was eine Relevanz der arteriellen Steifigkeit in der HFpEF-Pathogenese vermuten lässt (Lüers et al. 2017). Durch eine erhöhte Steifigkeit sowohl der Ventrikel als auch des angrenzenden Gefäßsystems scheint es weiterhin bei körperlicher Anstrengung zu einer Beeinträchtigung der ventrikulo-arterialen Kopplung zu kommen, die sich in einer verringerten Ausdauerleistungsfähigkeit äußert (Tartière-Kesri et al. 2012). Die exakten pathologischen Mechanismen, die bei den oben aufgeführten Comorbiditäten zu vermehrter arterieller Steifigkeit führen, sind noch nicht endgültig geklärt. Vorstellbar ist eine neurohumorale Aktivierung (s. u.) sowohl des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) als auch des adrenergen Systems, die beide nachweislich bei HFpEF vorliegen und eine Vasokonstriktion, eine Natriumretention sowie eine Hypertrophie der glatten Muskelzellen in den Gefäßwänden bewirken (Kitzman et al. 2013a und 2013b).
Weiterhin scheinen Comorbiditäten wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ II, arterieller Hypertonus und COPD über inflammatorische Prozesse zu einer das Endothel aller Gefäße und des Herzens selbst betreffenden Dysfunktion zu führen. Die Erkrankungen bewirken dabei einen systemischen proinflammatorischen Zustand, der die Endothelzellen dazu veranlasst, reaktive Sauerstoffmoleküle (reactive oxygen species = ROS) freizusetzen, welche wiederum die endothelvermittelte Stickstoffmonoxid (NO)-Bioverfügbarkeit im Körper absenken. Am Herzen kommt es durch die verminderte NO-Bioverfügbarkeit in den Kardiomyozyten zu einer Verringerung des Enzyms Proteinkinase G (PKG), welches unter physiologischen Bedingungen eine übermäßige Myozytenhypertrophie abbremst und eine wichtige Rolle für das Filamentsystem (insbes. Titin, s. o.) und damit die Kontraktilität der Herzmuskelzellen spielt. Durch den Enzymmangel kommt es bei HFpEF zu einer konzentrischen Hypertrophie und einer Steifigkeitszunahme des Herzmuskels, die gemeinsam zu einer diastolischen Dysfunktion führen. Weiterhin kommt es durch die endotheliale Dysfunktion sowohl in den koronaren als auch den peripheren Gefäßen zu einer verminderten vasodilatatorischen Reaktion, die mit der am Herzen bestehenden diastolischen Funktionsstörung korreliert. Die periphere endotheliale Dysfunktion erscheint dabei nach dem bisherigen Forschungsstand als signifikant mit der Auftretenswahrscheinlichkeit kardialer Ereignisse verknüpft und stellt somit einen wichtigen unabhängigen Prädiktor für die HFpEF-Prognose dar. Diagnostische Marker, die auf einen proinflammatorischen Zustand bei DD und HFpEF hinweisen können, sind u.a. TNF-alpha, Interleukin (IL)-6 und das C-reaktive Protein (Lam und Brutsaert 2012; Paulus und Tschöpe 2013). Es wird weiterhin vermutet, dass die entzündlichen Prozesse zumindest anteilig die im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium häufig auftretende Malnutrition mit nachfolgender Kachexie bedingen könnten (Kalantar-Zadeh et al. 2004).

1.5.2 Neurohumorale Aktivierung

In einem Versuch, die Reduktion der kardialen Funktion zu kompensieren, werden das sympathische Nervensystem und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und andere neurohumorale Mechanismen in Gang gesetzt (Tomaselli und Marbán 1999). Katecholamine und Angiotensin II (AT II) sind in pathologischer Dosis kardiotoxisch und führen zu kontinuierlichem Myozytentod, wobei jeder Zelltod Hypertrophie und Fibrose zum Ersatz des untergegangenen Gewebes triggert (Tan und Hall 1994). Das Schlüsselhormon, das alle kardiovaskulären Erkrankungen beeinflusst, ist Aldosteron (Adams et al. 2004). Aldosteron hat nicht nur einen direkten Effekt auf die Fibroseentstehung am Herzen, sondern verursacht in Kombination mit AT II Gefäßschäden, endotheliale Dysfunktion und eine erhöhte Gefäßsteifigkeit (Struthers et al. 2002; Dieterich et al 2005; Edelmann et al. 2010 und 2013; Kosmala et al. 2016). Die verminderte Gefäßdehnbarkeit kann durch Erhöhung des peripheren Widerstandes wiederum eine Verschlimmerung der HF bewirken (Duprez et al. 1998). Schunkert et al. 1997 fanden in ihrer Studie bei Männern und Frauen mit HFpEF eine positive Assoziation des Serum-Aldosterons mit der Dicke der septalen und posterioren Herzwand.

Als weiterer Kompensationsmechanismus führt der gesteigerte kardiale Füllungsdruck bei HF-Patienten zu einer erhöhten Konzentration der natriuretischen Peptide ANP und BNP.

ANP (atrial natriuretic peptide) wird von den Vorhöfen ausgeschüttet, BNP (brain natriuretic peptide) von den Kammern. Ihre Sezernierung wird durch erhöhte Wandspannung ausgelöst, z. B., wenn das Herz durch Druck- und Volumenüberladung unter Stress gerät. Sie haben die Funktion, dem sympathischen Nervensystem und dem RAAS entgegenzuwirken. Dabei korreliert die Höhe der Peptid-Konzentration im Serum mit der Schwere der Herzinsuffizienz (Chen und Burnett 2000; Wei et al. 1993).

1.5.3 Pathologische Veränderungen der Skelettmuskulatur

In einigen Forschungsarbeiten jüngeren Datums konnte gezeigt werden, dass es sowohl bei HFrEF als auch bei HFpEF zu strukturellen, metabolischen und funktionellen Veränderungen der Skelettmuskulatur kommt. Neben einer deutlich verringerten Muskelmasse und Kapillardichte bei vermehrtem Fettgehalt zeigen HFpEF-Patienten ein verändertes Verteilungsmuster der Skelettmuskelfasertypen mit verminderten, für die aerobe Energiegewinnung zuständigen Typ I-Fasern und vermehrten, für die anaerobe Glykolyse verantwortlichen Typ II-Fasern. Zu einem gestörten oxidativen Metabolismus in der Skelettmuskulatur scheinen bei HFpEF weiterhin eine verminderte Mitochondriendichte und abnormale Funktion beizutragen. Die beschriebene endotheliale Dysfunktion, die durch zunehmende Steifigkeit eingeschränkte Gefäßdehnbarkeit, eine gestörte Verteilung des Blutflusses infolge sympathischer Fehlaktivierung sowie eine verminderte periphere

arteriovenöse Sauerstoffausschöpfung werden als zusätzliche Faktoren einer verminderten muskulären und kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit bei HFpEF vermutet. Alle genannten pathologischen Mechanismen präsentierten sich dabei als signifikant mit dem spiroergometrisch bestimmbaren peakVO_2 als prognostisch aussagekräftigem Maß der maximalen kardiorespiratorischen Fitness verknüpft (Kitzman et al. 2013a; 2013b und 2014; Haykowsky et al. 2012; Haykowsky und Kitzman 2014).

1.6 Diagnostik der HFpEF

Sir Thomas Lewis schrieb 1933 in seinem Fachbuch über Herzerkrankungen „The very essence of cardiovascular medicine is the recognition of early heart failure" (Lewis 1933; Dickstein et al. 2008). Um aber eine Herzinsuffizienz tatsächlich früh und evidenzbasiert diagnostizieren zu können, untersuchten Paulus et al. 2007 in ihrem Konsensusbericht bestimmte Vorgehensweisen und Untersuchungen im Bereich der Diagnostik erneut. Demzufolge werden für die Diagnose der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) folgende drei Voraussetzungen benötigt (Mosterd und Hoes 2007; Paulus et al. 2007; Dickstein et al. 2008; McMurray et al. 2012).

1.6.1 Vorliegen von Symptomen und klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz

Schon in einer allen anderen Untersuchungen vorausgehenden ausführlichen Befragung des Patienten (Anamnese) können einige Symptome der Herzinsuffizienz erfasst werden. Weitere Symptome und klinische Zeichen der HF sollten in ausführlicher körperlicher Untersuchung des Patienten inklusive Inspektion, Palpation und Auskultation erhoben werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es zwischen der Ausprägung der Symptomatik und dem tatsächlichen Schweregrad der diastolischen Dysfunktion (DD) nur eine geringe Korrelation gibt (Dickstein et al. 2008; Ponikowski et al. 2016). Knisterrasseln der Lunge oder Lungenödem, Knöchelschwellung, Hepatomegalie und Dyspnoe bei körperlicher Anstrengung oder in der Nacht sowie Müdigkeit oder Abgeschlagenheit können Hinweise auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz sein. Als erstes Symptom tritt bei bestehender HFpEF meist Dyspnoe unter Belastung auf, als weiteres Kardinalsymptom ist die Einschränkung der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit (cardiorespiratory fitness, CRF) zu nennen. Die Atemnot als Symptom an sich ist allerdings oftmals schwer zu interpretieren, da ein Großteil der Patienten mit HFpEF in höherem Alter und adipös ist und beide Faktoren an sich unabhängig von dem Vorhandensein einer HF bereits zu Dyspnoe führen können (Paulus et al. 2007). Auch obstruktive Lungenerkrankungen können Atemschwierigkeiten auslösen und sind daher durch eine konventionelle Spirometrie auszuschließen (Hoppe et al. 2005; Dickstein et al. 2008). Eine objektive

Beurteilungsmöglichkeit der reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit bieten Belastungstests wie der 6-Minuten-Gehtest und die Spiroergometrie (Paulus et al. 2007), wobei eine festgestellte normale Belastbarkeit eine Herzinsuffizienz ausschließt (Hoppe et al. 2005). Eine ausführliche Beschreibung beider Leistungstests findet sich in Kapitel 1.9 Körperliche Aktivität.

Der 6-Minuten-Gehtest (im Folgenden abgekürzt als 6-MWT = 6-minute-walk-test) ist ein leicht und überall ohne viel personellen und materiellen Aufwand durchführbarer submaximaler Belastungstest, dessen Ergebnisse gut reproduzierbar sind (Gyatt et al. 1985; Bittner et al. 1993; Haass et al. 2000; Demers et al. 2001). Submaximal bedeutet dabei, dass der Gehtest die körperliche Belastbarkeit des Alltagslebens besser wiedergeben kann als z. B. ein maximaler Belastungstest wie die Spiroergometrie (Gyatt et al. 1985). Herzfrequenz, Blutdruck und Plasma-Katecholamine steigen beim 6-MWT deutlich geringer an als bei der spiroergometrischen Untersuchung. Der Test stellt unabhängig von anderen Variablen einen wichtigen Prädiktor für Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz dar (Bittner et al. 1993). Eine Gehstrecke von <300 m bedeutet für betroffene Patienten eine stark erhöhte Hospitalisierungsrate und eine Mortalität von bis zu 50% (Haass et al. 2000).

Die Spiroergometrie ist nicht nur ein Test für die maximale kardiorespiratorische und körperliche Fitness, sondern erlaubt im Gegensatz zur umstrittenen NYHA-Schweregradeinteilung bei HF eine exakte Objektivierung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Haass et al. 2000) und ermöglicht gleichzeitig eine Abgrenzung kardialer von pulmonalen Ursachen der Dyspnoe, wobei die Ergebnisse gut reproduzierbar sind. Der Test kann auf einem Fahrradergometer oder einem Laufband durchgeführt werden. Dabei geben die maximale Sauerstoffaufnahme (peakVO_2) und die anaerobe Schwelle Hinweise auf die funktionelle Belastbarkeit und stellen ebenfalls unabhängige Prognosefaktoren dar (Dickstein et al. 2008; Balady et al. 2010; Guazzi und Vitelli 2012). Eine peakVO_2 <25 ml/kg/min bedeutet eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, <14 ml/kg/min eine niedrige (Paulus et al. 2007). Eine peakVO_2 <10 ml/kg/min charakterisiert einen Hochrisikopatienten (Hoppe et al. 2005). Nachteil der spiroergometrischen Untersuchung ist ein hoher Aufwand an Zeit, Personal und Kosten.

6-Minuten-Gehtest und Spiroergometrie sind beide in der Lage, auch kleine Veränderungen im Krankheitsverlauf zu detektieren und den Therapieerfolg zu objektivieren. Die Gehstrecke ist eng verknüpft mit der peakVO_2. Bei seriellen Untersuchungen von Patienten erlaubt die Messung der Gehstrecke sogar eine Vorhersage der peakVO_2, so dass der 6-Minuten-Gehtest als kostengünstige Alternative für die Spiroergometrie betrachtet werden kann (Haass et al. 2000).

1.6.2. Nachweis einer normalen oder nur leicht verminderten systolischen LV-Funktion

Eine normale bzw. nur leicht verminderte LV-Ejektionsfraktion (LV-EF) ist definiert als LV-EF >50%. Bei systolischer Dysfunktion (SD) ist der linke Ventrikel erweitert und dadurch das enddiastolische Volumen erhöht. Um eine SD auszuschließen und damit eine normale systolische LV-Funktion nachzuweisen, muss der LV-enddiastolische Volumen-Index (LVEDVI) <97 ml/m2 betragen, der LV-endsystolische Volumenindex (LVESVI) <49 ml/m2 (Paulus et al. 2007; Ponikowski et al. 2016).

1.6.3 Beweis einer diastolischen LV-Funktionsstörung

Das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion (DD) kann invasiv und nicht-invasiv nachgewiesen werden. Bei der invasiven Herzkatheter-Untersuchung können folgende Beweise einer DD festgestellt werden: die Zeitkonstante der LV-Relaxation sollte >48 ms betragen, der LV-enddiastolische Druck (LVEDP) >16 mm Hg, der Hauptwedgedruck der Pulmonalkapillaren >12 mmHg und der diastolische LV-Steifigkeitsmodulus >0,27 (Paulus et al. 2007).

Die transthorakale Echokardiographie (TTE, s. auch Kap. 2.4.8) stellt eine nicht-invasive Untersuchungsmethode zum sicheren Nachweis einer vorhandenen DD dar. Dieses Verfahren bietet die Vorteile einer hohen Verfügbarkeit bei geringen Kosten, einer sicheren Durchführbarkeit und einer Vermeidbarkeit von invasiven Methoden. Darüber hinaus ergibt die Ultraschalltechnik viele Informationen über die kardiale Anatomie wie Volumina, Massen, Geometrie sowie Wandbewegungsstörungen und Klappenfehler (Dickstein et al. 2008). Der Gewebedoppler beim TTE dient nicht nur diagnostischen Zwecken, sondern liefert auch prognostische Hinweise und Informationen über die Effekte therapeutischer Interventionen (Garcia et al. 1998). Verschiedene Studien empfehlen eine wiederholte Echountersuchung bei Veränderung der Symptomatik, einer die myokardiale Funktion beeinträchtigenden therapeutischen Behandlung sowie nach einem klinischen Ereignis (Kirkpatrick et al. 2007). DD-typische Befunde im TTE sind beispielsweise eine erhöhte Wanddicke, ein vergrößerter linksatrialer Volumenindex (LAVI), eine verminderte oder sogar umgekehrte E/A-Ratio (normal >1), ein erhöhtes E/e‘-Verhältnis, eine verminderte isovolumetrische Relaxationszeit (isovolumetric relaxation time, IVRT) und eine verschlechterte Regulationsfähigkeit des diastolischen intraventrikulären Druckgradienten (intraventricular pressure gradient, IVPG, Maß eines die diastolische Füllung unterstützenden Soges durch den LV) (Piña et al. 2003; Arbab-Zadeh et al. 2004; Popovic et al. 2006; Prasad et al. 2007). Die E/A-Ratio ist dabei definiert als Verhältnis zwischen maximaler frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit (E) und der Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe nach der Vorhofkontraktion (A) und gilt als Hauptkriterium in der Diagnosestellung der DD. Das

E/e‘-Verhältnis als Nebenkriterium ermöglicht eine Einteilung in vier Schweregrade bzw. DD-Stadien. Stadium 1 bedeutet eine normale diastolische Funktion, Stadium 2 eine milde DD mit gestörter Relaxation ohne Beweis erhöhter Füllungsdrücke. Bei Stadium 3 handelt es sich um eine moderate DD mit gestörter Relaxation und nachweisbar erhöhten LV-Füllungsdrücken, während eine schwere DD im Stadium 4 durch eine fortschreitende Verminderung der Dehnbarkeit des Herzmuskels gekennzeichnet ist (Bursi et al. 2006). E‘ kann hierbei als Blutmenge betrachtet werden, die während der frühen Füllungsphase (Diastole) vom linken Vorhof in den linken Ventrikel einströmt, E als Gradient, der diesen Blutstrom ermöglicht. Eine hohe E/e‘-Ratio bedeutet einen hohen Gradienten bei geringer Volumenverschiebung. E/e‘ ist eng mit den LV-Füllungsdrücken (LVFP) assoziiert, die bei einer DD erhöht sind. Eine E/e‘-Ratio >15 beweist das Vorhandensein einer DD. Beträgt sie <8, kann eine DD ausgeschlossen werden. Ist 8<E/e‘<15, besteht der Verdacht einer DD, der zusätzliche Untersuchungen erforderlich macht. Dies sind zum Beispiel die Dopplermessung des Blutflusses über der Mitralklappe oder in den
Pulmonalvenen, echokardiographische Messungen des LV-Massen-Index (>122 g/m² bei Frauen und >149g/m² bei Männern) und des LAVI (>40 ml/m²), der Nachweis von Vorhofflimmern im EKG sowie die Erhöhung der natriuretischen Peptide im Blutplasma (Paulus et al 2007; s. u.).
Eine transösophageale (TEE) oder eine Stressechokardiographie (unter Belastung) werden nicht zur Routinediagnostik der HF eingesetzt, sondern nur, wenn das transthorakale Echokardiogramm (TTE) keine ausreichende Information liefert oder schlechte Untersuchungsbedingungen wie z. B. bei Adipositas vorliegen (Hoppe et al. 2005).
Wenn andere Untersuchungsverfahren keine sicheren Ergebnisse liefern, können in Ausnahmefällen zusätzlich ein Kardio-MRT oder ein Kardio-CT mit Biopsie angefertigt werden. Das MRT könnte zukünftig diagnostisches Mittel erster Wahl werden, da es viele morphologische und funktionelle Eigenschaften des Herzmuskels besser darstellen kann als Ultraschall und sich bereits sehr kleine Veränderungen feststellen lassen, die das Echo nicht erfassen kann (Paulus et al 2007).
Zusätzlich zu den bisher aufgeführten Untersuchungen erfordert die Routinediagnostik bei HFpEF ein Elektrokardiogramm (EKG), eine Röntgenaufnahme des Thorax (Hoppe et al. 2005; Dickstein et al. 2008) und die Erstellung eines kompletten Blutbildes, wobei durch eine medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmern, Angiotensin II-Blockern und Aldosteron-Antagonisten bei HF-Patienten die Laborwerte im Sinne einer leichten Anämie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie und einer reduzierten Nierenfunktion verändert sein können. Regelmäßige Laborkontrollen sind daher wichtig zu Beginn und im Verlauf einer pharmakologischen Behandlung (Dickstein et al. 2008).

Einen hohen Stellenwert in der Bestimmung der Laborparameter hat die Messung der natriuretischen Peptide ANP und BNP im Blutplasma. Beide werden vom atrialen bzw. ventrikulären Myokard bei diastolischer Dehnung ausgeschüttet. Der Herzmuskel sezerniert proBNP, eine Vorstufe, die im Blut in N-terminales proBNP (NT-proBNP) und BNP zerfällt. Beide steigen mit dem Grad der diastolischen Dysfunktion, sind allerdings auch von anderen Komorbiditäten wie Sepsis, Leber- und Nierenerkrankungen (Anstieg) und Adipositas (Abfall) beeinflussbar. Ein Anstieg der natriuretischen Peptide allein kann das Vorliegen einer DD nicht beweisen, dazu benötigt man wiederum zusätzliche, weiterführende nicht-invasive Diagnostikverfahren. Es wird ein hoher positiver prädiktiver Wert für die Diagnose der diastolischen Dysfunktion angenommen, wenn BNP >200pg/ml und NT-pro-BNP >220pg/ml betragen. Ein hoher negativer prädiktiver Wert wird erwartet, wenn BNP <100 pg/ml und NT-pro-BNP <120 pg/ml gemessen werden (Paulus et al. 2007). Bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz sind die Level der Peptide oftmals geringer als bei solchen mit systolischer Herzschwäche (für Diagnosestellung „HFpEF“ erforderliche Werte: BNP >35 pg/ml, NT-pro-BNP >125 pg/ml, Ponikowski et al. 2016). Bei gleichzeitiger Erhöhung von ANP und BNP gelten ein erhöhtes Troponin I und T zusätzlich als prognostischer Biomarker (Dickstein et al. 2008).

1.7 Therapie der HFpEF

1.7.1 Allgemeine Prinzipien für Prävention und Behandlung der HFpEF

Die Entwicklung einer effektiven Therapiestrategie bei HFpEF ist abhängig vom Verständnis der zu Grunde liegenden Mechanismen, damit diese gezielt behandelt werden können (Zile und Brutsaert 2002). Hauptziele einer suffizienten Therapie sind die Senkung von Inzidenz, Hospitalisation und Mortalität. Die Entstehung, der Krankheit soll verhindert werden, ihre Progression aufgehalten bzw. verlangsamt und die Beschwerden und Symptome gelindert werden. Nachteilige Effekte von vorliegenden Komorbiditäten sollen günstig beeinflusst werden (Hoppe et al. 2005; Ponikowski et al. 2016). Evidenzbasierte Medizin zu praktizieren kann dabei den Verlauf der Krankheit beim einzelnen Patienten verbessern und darüber hinaus die Belastung für das Gesundheitssystem, die sie darstellt, reduzieren. Beobachtungen von Verschreibungen in der klinischen und ambulanten Versorgung haben allerdings gezeigt, dass oft erst eine verspätete Umsetzung der in Studien zu pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapiemaßnamen erbrachten Evidenz in die Praxis erfolgt. Dadurch wird den Patienten eine Behandlung vorenthalten, die nachweislich das Wohlbefinden verbessern und das Leben verlängern kann. Allerdings weist die Literatur auch darauf hin, dass nur 20-60% der Herzinsuffizienz-Patienten die

verschriebene oder empfohlene Behandlung befolgen (McMurray et al. 2005; Piepoli et al. 2011).

Sowohl in der Prävention einer HFpEF-Entstehung als auch bei bereits bestehender Erkrankung kommen medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zum Einsatz. Für die Prävention der HFpEF-Entstehung und damit Senkung der Inzidenz ist es von entscheidender Bedeutung, ein besonderes Augenmerk auf die Behandlung der HFpEF-assoziierten und ätiologisch sowie pathophysiologisch bedeutsamen Comorbiditäten wie arterieller Hypertonus, Dyslipidämien, Adipositas, Diabetes mellitus Typ II und renale Dysfunktion (s. Kap. 1.4, Kap. 1.5, Kap. 1.7) zu richten. Durch eine frühere und aggressivere Einstellung des Blutdruckes, der Lipidstoffwechselstörungen und des Blutzuckers, sowie eine Gewichtsnormalisierung könnte ein großer Teil der Fälle von Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) effektiv vermieden werden (He et al. 2001; Fischer et al. 2003; Yancy et al. 2013). Dies sollte parallel mittels medikamentöser Therapie und nicht-medikamentösen Maßnahmen erfolgen. Zu den letztgenannten zählen u.a. eine Ernährungsumstellung, regelmäßige körperliche Betätigung sowie ein unbedingter Rauchstopp. Der Alkohol-Konsum sollte 10-20 g/d nicht überschreiten, da vermutet wird, dass größere tägliche Mengen eine negativ inotrope Wirkung auf den Herzmuskel haben, den Blutdruck erhöhen und sogar Arrhythmien auslösen können (Dickstein et al. 2008; McMurray et al. 2012; Ponikowski et al. 2016).

Der arterielle Hypertonus ist der größte Risikofaktor für die Entstehung einer Herzinsuffizienz im Allgemeinen (Levy et al. 1996) sowie speziell der HFpEF-Variante (Paulus und Tschöpe 2013). Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck entwickeln häufiger eine Herzinsuffizienz als medikamentös behandelte Patienten. Bei älteren Menschen mit Bluthochdruck sollte zur Senkung des HF-Entstehungsrisikos der Blutdruck bei gleichzeitig vorliegender Niereninsuffizienz <140 mmHg betragen, ohne Niereninsuffizienz sollte er auf Werte <160 mmHg eingestellt werden (Iyer et al. 2010). Dennoch kann eine optimale antihypertensive Medikation die Entwicklung der HF zwar um Jahre bis Jahrzehnte verschieben, jedoch nicht gänzlich verhindern (Nicholls et al. 1996).

Bei einem bestehenden Diabetes mellitus Typ II gilt es bei der medikamentösen Therapie zu beachten, dass auch exogener Insulingebrauch sowie eine zu starke Senkung des Blutzuckers und des HbA1c als Risikofaktoren für die HF-Krankheitsentstehung identifiziert werden konnten (Nichols et al. 2001).

Bei der Behandlung einer bereits bestehenden HFpEF muss für einige der eben aufgezählten Comorbiditäten ein besonderer Umstand beachtet werden:

Während ein arterieller Hypertonus, ein erhöhter Serumcholesterinspiegel und ein BMI-Wert oberhalb der Normgrenze (>25kg/m²) in der gesunden Normalbevölkerung mit klarer Studienlage als bedeutsame und unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer

HFpEF gelten und mit einer Erhöhung der Gesamtmortalität verknüpft sind, zeigten zahlreiche Forschungsarbeiten jüngeren Datums, dass ebendiese Faktoren bei Patienten mit bereits bestehender Herzinsuffizienz nicht, wie es zu erwarten wäre, zu einer Verschlechterung der HF und einer Erhöhung der Mortalität führen, sondern im Gegensatz dazu sogar einen protektiven Effekt haben und eine Verringerung des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos (Gesamtmortalität sowie kardiovaskuläre Mortalität) bewirken (Kalantar-Zadeh et al. 2004; Curtis et al. 2005; Oreopoulos et al. 2008), insbesondere bei der diastolischen Form mit erhaltener Auswurfleistung. Romero-Corral et al. 2006 fanden das geringste kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko unter allen Gewichtsgruppen bei übergewichtigen Patienten mit einem BMI von 25-29,9 kg/m². Lavie et al. 2009 beschrieben für eine manifeste Herzinsuffizienz eine um 10% gesenkte Mortalität bei jedem Anstieg des BMI um fünf Einheiten. Dieser schützende Einfluss wird von einigen Wissenschaftlern wie beispielsweise Kalantar-Zadeh et al. in ihrer Abhandlung von 2004 oder Lavie et al. in zahlreich veröffentlichen Forschungsarbeiten (2005; 2009; 2010; 2013b) als „Reverse Epidemiologie“ bzw. im speziellen Fall der Adipositas als protektiver Komponente als „obesity paradox“ bezeichnet und wurde außer bei chronischer Herzschwäche auch bei Patienten mit chronischem dialysepflichtigem Nierenversagen im Endstadium beobachtet (Kalantar-Zadeh et al. 2004). Die Ursachen dieses Phänomens sind bisher noch nicht ausreichend geklärt, angenommen werden jedoch u.a. eine bei Übergewicht bestehende bessere metabolische Reserve bei tendenziell katabolem Zustand der chronisch Erkrankten, eine Beteiligung des ANP- und BNP-Haushaltes (erniedrigte frei zirkulierende Spiegel) sowie des neuroendokrinen Systems (Abschwächung von Sympathikotonus und RAAS) und des Zytokin-Systems (Lavie et al. 2005; 2009 und 2010). Trotz der eindeutigen Beweislage für die Existenz eines obesity paradox unterstützen die bisher vorliegenden Daten weiterhin die Empfehlung der Gewichtsnormalisierung in der Prävention und Behandlung der Herzinsuffizienz und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen, da die schädlichen Nebenwirkungen die positiven bei Weitem überwiegen (Lavie et al. 2009).

Hinsichtlich des Rauchverhaltens, des Alkoholkonsums und des körperlichen Bewegungsverhaltens gelten für die Behandlung einer bereits bestehenden HFpEF dieselben Empfehlungen und Maßgaben wie für die primäre Prävention.

Patienten mit einer symptomatischen HF wird eine Kochsalzrestriktion empfohlen, um eine Flüssigkeitsretention zu vermeiden. Bei stark ausgeprägter Symptomatik sollte die tägliche Flüssigkeitsaufnahme auf 1,5-2 l/d begrenzt werden, insbesondere bei gleichzeitig bestehender Hyponatriämie. Eine plötzliche, unerwartete Gewichtszunahme von >2 kg in drei Tagen ist meist auf eine Flüssigkeitsretention zurückzuführen und sollte eine Vorstellung beim Spezialisten und eine Diuretikagabe zur Folge haben. Symptomatische

Patienten sollten weiterhin gegen Pneumokokken und jährlich gegen Grippe geimpft werden (Dickstein et al. 2008; McMurray et al. 2012; Ponikowski et al. 2016).

1.7.2 Medikamentöse Therapie

Das pharmakologische Therapieregime bei der Herzinsuffizienz-Form mit reduzierter Auswurfleistung (HFrEF) wurde auf Klasse Ia-Evidenzniveau hinsichtlich klinischer Wirksamkeit und Verbesserung von Hospitalisierung und Mortaliltät validiert und beinhaltet Medikamentengruppen wie ACE-Hemmer, Angiotensin II-Blocker (Sartane), Betablocker, Diuretika, Aldosteron-Antagonisten und evtl. Digitalisglykoside (Dickstein et al. 2008; Ponikowski et al. 2016).

Im Gegensatz dazu erwies sich eine pharmakologische Therapie der HFpEF in langfristigen Studien bisher als nur wenig effektiv, weshalb die Erschließung alternativer Behandlungsmethoden (wie beispielsweise körperliches Training) und deren Prüfung auf einen gesundheitswirksamen Nutzen bei HFpEF von besonderer Wichtigkeit sind (Yusuf et al. 2003; Ahmed et al. 2006; Cleland et al. 2006; Massie et al. 2008; van Veldhuisen et al. 2009; Edelmann et al. 2011; Kitzman 2011; Pal et al. 2015; Yamamoto et al. 2015; Ponikowski et al.2016). Eine langfristige Reduktion der Morbidität und Mortalität konnte bisher in keiner der Studien zu den Wirkungen von ACE-Hemmern, Sartanen, Aldosteron-Antagonisten oder Betablockern bei HFpEF gezeigt werden. Es fanden sich allerdings Hinweise dafür, dass einige Medikamente wie Nebivolol, Digoxin, Spironolacton und Candesartan bei HFpEF-Patienten ohne gleichzeitg vorliegendes Vorhofflimmern zumindest eine Verringerung der Hospitalisierungraten bewirken könnten (Yusuf et al. 2003; Flather et al. 2005; Ahmed et al. 2006; van Feldhuisen et al. 2009; Mulder et al. 2012; Pitt et al. 2014; Ponikowski et al. 2016).

Wichtig scheint eine optimale medikamentöse Behandlung und Einstellung bei bestehenden HFpEF-verursachenden und verschlechternden Komorbiditäten wie arterieller und pulmonaler Hypertonus, COPD, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, Anämie und Adipositas (Ponikowski et al. 2016; s. Kap. 1.4 und Kap. 1.5 der vorliegenden Arbeit).

1.7.2.1 Betablocker

Betablocker reduzieren bei symptomatischer HF mit reduzierter Auswurfleistung (HFrEF) erwiesenermaßen die Morbidität und Mortalität (CIBIS-II-Studie 1999; MERIT-HF-Studie 1999; Hjalmarsonet al. 2000; Packer et al. 2001; Flather et al. 2005; Ponikowski et al. 2016). Nach aktueller Studienlage wird empfohlen, dass alle HFrEF Patienten mit einer LV-EF ≤40 einen Betablocker bekommen sollen, allerdings sollte der klinische Zustand des Patienten stabil sein. Betablocker sollen zunächst in geringer Dosis verabreicht und dann stufenweise

bis zur maximal tolerierten Dosis auftitriert werden (Dickstein et al. 2008; Ponikowski et al. 2016).

Betablocker wie Carvedilol und Nebivolol werden bei chronischer HFrEF als Standardmedikation empfohlen, da sie über die Herzfrequenzreduktion hinaus eine Stickstoff (NO)-vermittelte Vasodilatation und zusätzlich über eine Blockade der Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren sowie der Alpha-1-Rezeptoren eine antioxidative und antiproliferative Wirkung mit konsekutiver Verminderung des kardialen Remodeling und Verbesserung der LV-EF sowie der diastolischen Funktion (E/A-Ratio) bewirken können (Keating und Jarvis 2003; Bergström et al. 2004: SWEDIC-Studie, Ghio et al. 2006: SENIORS-Substudie). Allerdings benötigt dieser Therapieeffekt mehrere Monate der Einnahme, in kürzeren Behandlungsperioden tritt er nicht ein (Capomolla et al. 2000; Palazzuoli et al. 2002; Ghio et al. 2006: SENIORS-Substudie).

Bei HFpEF ist die Forschungslage hinischtlich der Auswirkungen zu Betablockern auf Morbidität, Hospitalisierung und Mortalität bisher noch uneindeutig (Yamamoto et al. 2015; Edelmann et al. 2016). Die SENIORS-Studie (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure) beispielsweise zeigte, dass der Betablocker Nebivolol EF-unabhängig bei HFpEF und HFrEF gleichermaßen eine Verringerung der Gesamtmortailtät und der Hospitalisierung zu bewirken scheint (van Veldhuisen et al. 2009).

Zu einem gegenteiligen Ergebnis kam die OPTIMIZE-HF-Studie (organized program to initiate life-saving treatment in hospitalized patients with heart failure), die für HFpEF-Patienten durch Betablocker-Einnahme eine Verschlechterung der Prognose festellte (Hernandez et al. 2009). Eine weitere kleine Studie fand für ältere Frauen mit HFpEF eine Korrelation der Betablocker-Einnahme mit einer erhöhten Rehospitalisierungsrate (Farasat et al. 2010; Edelmann et al. 2016).

Die für die HFrEF bereits wissenschaftlich festgestellte Verbesserung klinischer und echokardiographischer Parameter durch die Einnahme eines Betablockers ist bei der HFpEF wissenschaftlich bisher nur wenig belegt. In der SWEDIC-Studie beispielsweise fanden Bergström et al. 2004 Hinweise auf eine verbesserte diastolische Funktion bei HFpEF-Patienten im Sinne einer verbesserte E/A-Ratio durch den Wirkstoff Carvedilol. Einige andere Studien hingegen fanden keine Verbesserung echokardiographischer Parameter, der submaximalen oder maximalen Ausdauerleistungsfähigkeit sowie der vom Patienten selbst eingeschätzten physischen Funktion (Ghio et al. 2006: SENIORS-Substudie, Conraads et al. 2012; Edelmann et al. 2016). Conraads et al. 2012 fanden in ihrer Wissenschaftlichen Arbeit sogar Hinweise darauf, dass sich die maximale Ausdauerleistungsfähigkeit, messbar an der maximalen Sauerstoffaufnahme (peakVO_2, s.

Kap. 1.8.2), durch eine Betablocker-Einnahme sogar proportional zur Herzfrequenz-Senkung verschlechtern kann (Conraads et al. 2012: ELANDD-Studie).
Die Ergebnisse einiger Studien wie beispielweise der J-DHF-Studie legen nahe, dass bei bei HFpEF eine wirksame Reduktion von Hospitalisierung und kardiovaskulärer Mortalität erst ab einer gewissen Dosisierungshöhe der Betablocker erreicht werden kann (Yamamoto et al. 2013; Yamamoto et al. 2015). Dabei schein sich die Auftitration der Betablocker bei HFpEF-Patienten wesentlich schwieriger zu gestalten als bei HFrEF-Patienten. Bei HFpEF-Patienten kam es in einigen Studien häufiger zu unerwünschten Nebenwirkungen und dadurch bedingten Titrationsverzögerungen, so dass eine längere Zeit bis zum Erreichen der noch tolerablen Maximaldosis benötigt wurde als bei HFrEF-Patienten (Edelmann et al. 2016).

1.7.2.2 ACE-Hemmer

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) spielt eine große Rolle in der Entstehung und Progression von arteriellem Hypertonus und Herzinsuffizienz, da Angiotensin II und Aldosteron gemeinsam Gefäßschäden und endotheliale Dysfunktion verursachen (Dieterich et al. 2005) und zu einer Zunahme des fibrillären Kollagens und damit der Steifigkeit des Herzmuskels führen (Zile und Brutsaert 2002). Daher stellt das RAAS bei chronischer Herzinsuffizienz einen Hauptangriffspunkt der medikamentösen Therapie dar (Dieterich et al. 2005). Besonders die Patienten mit einer Herzinsuffizienz in Folge eines Myokardinfarktes können von einem ACE-Inhibitor (in Kombination mit einem Betablocker) profitieren, da eine Aktivierung des RAAS (und des sympathischen Nervensystems) einen weiteren Myozytenverlust begünstigt. Eine erfolgreiche Prävention des Myozytentodes kann die ventrikuläre Dilatation, die zur Herzinsuffizienz führt, vermeiden (Tan et al. 1994). Weiterhin verhindert die RAAS-Hemmung eine weitere Zunahme des fibrillären Kollagens und reduziert die Steifigkeit des Herzmuskels. Der linksventrikuläre Druck sinkt und die Füllung läuft schneller und vollständiger ab (Zile und Brutsaert 2002). An Nebenwirkungen kann die Gabe von ACE-Hemmern eine Verschlechterung der Nierenfunktion, eine Hyperkaliämie sowie eine Hypotension bedingen. Bei anamnestisch oder diagnostisch erhobener schwergradiger Aortenstenose, beidseitiger Nierenarterienstenose oder Angioödemen, einem Serum-Kaliumwert >5 mmol/l und einem Kreatininwert >220 µmol (~2,5 mg/dl) sollten ACE-Hemmer nicht eingesetzt werden (Dickstein et al. 2008). Eine ACE-Hemmer-Unverträglichkeit äußert sich häufig in hartnäckigem Reizhusten (McMurray et al.2005).
Die medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmern scheint sowohl bei der Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfleistung (HFrEF) als auch bei der Variante mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) gleichermaßen eine Verbesserung von Morbidität,

Hospitalisierung und Mortalität sowie der klinischen Sypmtomatik zu bewirken und wird, falls nicht kontraindiziert, allen HF-Patienten unabhängig von noch fehlender oder bereits evidenter klinischer Symptomatik empfohlen (Swedberg und Kjekshus et al. 1988: the CONSENSUS Trial Study Group; The SOLVD-Investigators 1991 und 1992; Garg und Yusuf 1995; Packer et al. 1999; Cleland et al. 2006: PEP-CHF-Studie; Ponikowski et al. 2016). Dabei sollte der ACE-Hemmer bis zur maximal verträglichen Dosis auftitriert werden, um eine effektive Hemmung des RAAS garantieren zu können (Ponikowski et al. 2016). Es besteht in der bisherigen Forschung der Konsens, dass die gleichzeitige Gabe von Betablockern und ACE-Hemmern (s. u.) sich gegenseitig in der Wirksamkeit ergänzt und daher beide nach Diagnosestellung einer HF so früh wie möglich verschrieben werden sollten (Ponikowski et al. 2016).

Bei HFpEF wurde speziell für den ACE-Hemmer Perindopril in einer eigenen Forschungsreihe (Cleland et al. 2006: The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study.) eine deutliche Wirksamkeit im Sinne einer Verbesserung von Morbidität und Mortalität, NYHA-Klasse und submaximaler Ausdauerleistungsfähigkeit nachgewiesen (Cleland et al. 2006).

1.7.2.3 Angiotensin II Typ I-Rezeptor-Blocker (AT II-Blocker/Sartane)

Herzinsuffizienz-Patienten mit einer LV-EF ≤40% (HFrEF) sollten als Alternative einen AT II-Blocker nur dann erhalten, wenn der ACE-Hemmer nicht vertragen wird (Reizhusten, s. o.). Mittel der Wahl für die HFrEF-Behandlung ist Candesartan, da es neben der Hospitalisierung auch die Mortalität zu verringern vermag, während Valsartan nur einen positiven Einfluss auf die Hospitalisierungsrate nimmt (Pfeffer et al. 2003: CHARM-Studie; Dickstein et al 2008; Ponikowski et al. 2016). Bei persistierenden schweren Symptomen (NYHA II bis IV) können Sartane in Ausnahmefällen in Kombination mit ACE-Hemmern gegeben werden, wenn andere Medikamente wie z. B. Aldosteronantagonisten nicht vertragen werden und sofern parallel ein Betablocker eingenommen wird (Dickstein et al 2008; Ponikowski et al. 2016). Das Nebenwirkungsprofil der Sartane entspricht dem der ACE-Hemmer. Ein AT II Blocker sollte nicht verabreicht werden, wenn der Patient bereits gleichzeitig einen ACE-Hemmer und einen Aldosteron-Antagonisten einnimmt. (Dickstein et al. 2008; Ponikowski et al. 2016).

Hinsichtlich der Wirksamkeit von ATII-Blockern bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfleistung (HFpEF) liegen bisher nur wenige Studienergebnisse vor. Während sich für den Wirkstoff Irbesartan in der I-PRESERVED-Studie keinerlei prognostische Verbesserung bei HFpEF nachweisen ließ, ergab die CHARM-PRESERVED-Studie für den Wirkstoff Candesartan zumindest eine Verminderung der Hospitalisierungsrate bei HFpEF (Yusuf et al. 2003; Massie et al. 2008).

1.7.2.4 Aldosteron-Antagonisten

Das vom Körper produzierte Mineralokortikoid Aldosteron führt am Herzen und systemisch zu zahlreichen Veränderungen. Systemisch erhöht es über eine erhöhte renale Natrium-Reabsorption den Blutdruck, führt zu endothelialer Dysfunktion und vaskulärer Entzündung. Weiterhin führt es zu einem Kalium- und Magnesiumverlust, einer sympathischen Aktivierung bei Hemmung des Parasympathikus bis hin zu kardialen Ischämien und Arrhythmien. Am Herzen bewirkt Aldosteron über eine Veränderung der Extrazellulärmatrix eine Vermehrung des myokardialen Kollagenanteils (Fibrose), die mit einer erhöhten Steifigkeit und einer verminderten Dehnbarkeit des Herzmuskels einhergehen. Konsekutiv erhöht sich der linksventrikuläre (enddiastolische) Füllungsdruck (LVFP). Zahlreiche der beschriebenen Effekte führen nachweislich zur Entstehung bzw. Progression einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfleistung (HFpEF) (Edelmann et al. 2010 und 2013; Kosmala et al. 2016; s. Kap. 1.5 der vorliegenden Arbeit).

Bei chronischer Herzinsuffizienz, sowohl der systolischen als auch der diastolischen Form, ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) dauerhaft aktiviert (s. Kap. 1.5). Konventionelle, nicht kalium-sparende Diuretika, die in der Herzinsuffizienztherapie routinemäßig verordnet werden, stimulieren das RAAS noch zusätzlich (Mantero et al. 2000). Auch die Behandlung mit ACE-Inhibitoren oder AT über mehrere Monate bewirkt einen paradoxen Aldosteron-Anstieg, den man als Aldosteron-Escape-Phänomen bezeichnet.

Um das RAAS vollständig zu blockieren, wird neben einem ACE-Hemmer oder Sartan (s. o.) zusätzlich ein Aldosteron-Antagonist benötigt (Dieterich et al. 2005). Spironolacton und Eplerenon sind kompetitive Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten, die bei langfristiger Einnahme den beschriebenen Aldosteroneffekten entgegenwirken. Spironolacton und Eplerenon bewirken am Herzen über eine Verminderung der interstitiellen und perivaskulären Fibrose (s. o., s. Kap. 1.5) eine Verringerung der linksventrikulären Masse und wirken somit der hypertrophischen Aldosteronwirkung entgegen. Darüber hinaus führen die Medikamente systemisch über eine Abnahme der renalen Natrium-Rückresorption, eine Verminderung der Dichte peripherer ATI-Rezeptoren, eine Hemmung der ATII-Konversion und eine erhöhte periphere Stickstoffmonoxid (NO)-Bioverfügbarkeit zu einer Senkung des Blutdrucks. Spironolacton und Eplerenon werden für die systolische Form der Herzinsuffizienz (HFrEF) in der medikamentösen Therapie eindeutig empfohlen, da sie die Morbidität und Hospitalisierung sowie die totale und kardiovaskuläre Mortalität signifikant absenken (Edelmann et al. 2010 und 2013; Kosmala et al. 2016), insbesondere in Kombination mit einem ACE-Hemmer/Sartan und einem Betablocker (Dickstein et al. 2008).

In der RALES-Studie (Randomized Aldactone Evaluation Study) zur Erforschung der Effektivität der Kombinationstherapie aus Spironolacton und ACE-Hemmer bei Patienten mit schwerer HFrEF (NYHA III-IV) erwies sich das Ergebnis mit einer Mortalitätsreduktion aufgrund kardialer Ursachen um 30% als so hoch signifikant, dass die Studie 18 Monate früher als geplant abgebrochen wurde. (Mantero et al. 2000 und Sobermann et al. 2000 über die RALES-Studie 1995).

Für die Herzinsuffizienz-Variante mit erhaltener Auswurfleistung (HFpEF) dagegen konnte in der wissenschaftlichen Forschung bisher keine Verbesserung hinsichtlich Hospitalisierung und Mortalität durch die Einnahme eines Aldosteron-Antagonisten nachgewiesen werden (Pitt et al. 2014 und Pfeffer et al. 2015: TOPCAT-Studie). Allerdings scheint die langfristige Einnahme von Spironolacton bei HFpEF eine durch Verminderung des kardialen Remodeling hervorgerufene Verbesserung der diastolischen Funktion mit Verringerung der linksventrikulären Füllungsdrücke und darüber hinaus eine Verringerung der linksatrialen Größe und Verbesserung der Funktion zu bewirken. Es bestehen Hinweise auf eine Verbesserung der submaximalen, nicht jedoch der maximalen Ausdauerleistungsfähigkeit. Auch eine Verbesserung der klinischen Symptomatik oder der Lebensqualität scheint die langfristige Einnahme von Aldosteronantagonisten bei HFpEF nicht erbringen zu können (Edelmann et al. 2013: ALDO-DHF; Kosmala et al. 2016).

Da Aldosteron-Antagonisten, ebenso wie ACE-Hemmer und AT-II-Blocker, eine Verschlechterung der Nierenfunktion und eine Hyperkaliämie hervorrufen können, sollten sie sowohl bei HFrEF als auch bei HFpEF nicht gleichzeitig mit anderen kaliumsparenden Diuretika oder während einer Kalium-Substitution verabreicht werden (Dickstein et al. 2008; Ponikowski et al. 2016). Darüber hinaus kann der Wirkstoff Spironolacton im Gegensatz zu Eplerenon in der Standarddosierung von 25 mg/d zu unerwünschten sexuellen Nebenwirkungen wie Gynäkomastie, Impotenz bei Männern und Menstruationszyklus-Störungen bei prämenopausalen Frauen führen und sollte daher achtsam verordnet werden (Dieterich et al 2005).

1.7.2.5 Diuretika

Konventionelle Diuretika wie Furosemid, Bumetanid oder Chlorothiazide werden als Medikamente der ersten Wahl bei der Behandlung der Herzinsuffizienz angesehen, da sie die Symptome schnell lindern können, indem sie die Flüssigkeitsretention kontrollieren (Faris et al. 2002 und 2012). Bei guter Verträglichkeit reduzieren sie Lungenstauung und –ödem und verbessern dadurch die Atemnot, vermindern periphere und intestinale Ödeme und damit das Wohlbefinden des Patienten (Taylor 1994). Sie scheinen dem Fortschreiten der HF entgegen zu wirken und das damit verbundene Todesrisiko zu senken (Faris et al. 2002 und 2012). Bei moderater bis schwerer Herzinsuffizienz sollten Schleifendiuretika in

Kombination mit ACE-Hemmer oder Sartan verabreicht werden. Wenn die Ödeme trotz dieser Behandlung persistieren, sollte zusätzlich ein Thiazid-Diuretikum eingenommen werden. Bei dieser Konstellation muss auf das Auftreten von Dehydratation, Hypovolämie, Hyponatriämie und Hypokaliämie geachtet und frühzeitig entgegengewirkt werden (Dickstein et al. 2008). Die Dosierung muss über die Zeit hinweg den individuellen Bedürfnissen jedes einzelnen Patienten angepasst werden. Therapieziel ist dabei das Erreichen einer Euvolämie mit der geringst möglichen Dosis an Diuretikum. Die Empfehlungen hinsichtlich einer Therapie mit Diuretika gelten dabei für HFrEF und HFpEF gleichermaßen, da sie für beide Formen der CHF eine Verbesserung der klinischen Zeichen und Symptome bewirken kann (Ponikowski et al. 2016).

1.7.2.6 Digitalisglykoside

In verschiedenen Studien der Digitalis Investigation Group (DIG) konnte sowohl für HFrEF als auch für HFpEF durch eine medikamentöse Behandlung mit Digoxin in Kombination mit ACE-Hemmern und Diuretika eine Verringerung der Hospitalisierungs-, nicht allerdings der Mortalitätsraten nachgewiesen werden (Garg et al. 1997: DIG-Studie; Ahmed et al. 2006; Cleland et al. 2006), außer bei einer Behandlung mit sehr geringen Dosierungen (≤0,125 mg/d) und kontinuierlichen Serumspiegeln von 0,5-0,9 ng/ml. In diesen geringen Konzentrationen konnte für eine Behandlung mit Digitalisglykosiden sogar ein Einfluss auf die Mortalität nachgewiesen werden. Allerdings verschwindet der positive Effekt von Digoxin auf die Sterblichkeit bereits bei einem Spiegel >1 ng/ml und erfordert daher eine besonders achtsame Dosierung (Ahmed et al. 2009).

Bei einer chronischen Herzinsuffizienz und gleichzeitigem Vorhofflimmern sollte Digoxin zusätzlich zu einem Betablocker verabreicht werden, um die schnelle ventrikuläre Frequenz zu verlangsamen, wenn kein anderes medikamentöses Therapieregime wirksam ist (Dickstein et al. 2008; Ponikowski et al. 2016). Bei älteren Patienten, insbesondere weiblichen Geschlechts und bei einer Nierenfunktionsstörung sollte aufgrund der pharmakologischen Verteilung und Elimination von Digoxin stattdessen Digitoxin gegeben werden (Ponikowski et al. 2016).

1.7.2.7 Ivabradin

Neuere Therapierichtlinien empfehlen als ergänzende Komponente des Therapieregimes bei systolischer Herzinsuffizienz (HFrEF) und bestehendem Sinusrhythmus den Wirkstoff Ivabradin, einen selektiven „Funny“-Kanal-Inhibitor am Sinusknoten, der eine Reduktion der Herzfrequenz bewirken kann, ohne dabei, wie es bei Betablockern der Fall ist, einen negativen inotropen Effekt auf den Herzmuskel auszuüben. In der SHIFT-Studie konnte eine eindeutige Verringerung von Morbidität und Mortalität bei HFrEF nachgewiesen

werden (Swedberg et al. 2010; Kosmala et al. 2013). Für die Herzinsuffizienz-Form mit erhaltener Auswurfleistung (HFpEF) sind die Studienergebnisse bisher noch unzureichend und widersprüchlich. Einige Studien konnten eine Verbesserung der diastolischen Funktion sowie eine Verringerung der kardialen Gewebehypoxie und Fibrose festellen. Echokardiographisch zeigte sich dabei eine Verbesserung der linksventrikulären Füllungsdrücke als Antwort auf Ausdauertrainingsreize mit einer verminderten E/e'-Ratio in der Dopplermessung (Busseuil et al. 2010; Fang et al. 2012; Kosmala et al. 2013). Die Studie von Kosmala et al. 2013 ergab eine zu diesen Ergebnissen passende Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit durch eine Ivabradin-Medikation bei HFpEF.
Neuere Studien wie die von Pal et al. 2015 und die EDIFY (effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction)-Studie ergaben allerdings gegenteilige Ergebnisse. In der EDIFY-Studie konnten weder eine Verbesserung der diastolischen Funktion und der E/e'-Ratio noch der submaximalen Ausdauerleistungsfähigkeit festgestellt werden. Eine prognostisch postitiv verknüpfte Absenkung des Plasma-NTproBNP-Spiegels konnte durch Ivabradin ebenfalls nicht erwirkt werden (Komajda et al. 2017: EDIFY-Studie). Die Studie von Pal et al. 2015 ergab darüber hinaus sogar eine durch die Ivabradin-vermittelte Herzfrequenz-Absenkung verursachte signifikante Verschlechterung der maximalen Ausdauerleistungsfähigkeit mit Absenkung des peakVO_2 und Anstieg des VE/VCO_2-Slope (s. Kap. 1.8.2). Diese funktionellen Parameter gelten bei HFpEF als mit einer erhöhten Mortalität verknüpft sind, weshalb die Studie eine Herzfrequenzureduktion mittels Ivabradin oder Betablockern bei HFpEF generell in Frage stellt. Die Auswirkung einer langfristigen Ivabradin-Medikation auf Morbidität und Mortalität bei HFpEF wurde bisher noch nicht erforscht (Pal et al. 2015).

1.7.2.8 Sildenafil

Es bestehen in der HFpEF-Forschung bisher zahlreiche Beweise dafür, dass Störungen in der cGMP (cyklisches Guanosinmonophosphat)-Signalkaskade eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Erkrankung spielen. Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE5i) wie Sildenafil verstärken die cGMP-Wirkung durch Hemmung seines Abbaus. Die erhöhte cGMP-Konzentration führt zu einer erhöhten Proteinkinase G-Aktivität, was wiederum die kardiomyozytäre Hypertrophie und interstitelle Fibrose verhindern oder sogar umkehrten kann. Studien über die Wirkung von PDE5i bei HFrEF erbrachten als Ergebnis positive Effekte auf die LV-Strukur, -Funktion und auf die Ausdauerleistungsfähigkeit (Lewis et al. 2007a und 2007b; Guazzi et al. 2007 und 2011a; Paulus und Tschöpe 2013; Borlaug et al. 2015; s. Kap. 1.5 der vorliegenden Arbeit). Studien zur Wirkung einer Langzeittherapie mit PDE5i bei HFpEF ergaben als Ergebnis eine deutliche Verbesserung hämodynamischer Bedingungen, der ventrikulären diastolischen Funktion und eines pulmonalen Hypertonus

(Guazzi et al. 2011b; Paulus und Tschöpe 2013). Trotz dieser grundsätzlich positiv zu bewertenden Effekte Sildenafils bei HFpEF konnte in der RELAX-Studie darüber hinaus keine Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit oder des klinischen Status festgestellt werden (Redfield et al. 2013: RELAX-Studie, Paulus und Tschöpe 2013; Borlaug et al. 2015).

1.7.2.9 Neprilysin-Inhibitor LCZ 696

Neprilysin ist eine neutrale Endopeptidase, die wiederum verschiedene endogene vasoaktive Peptide inklusive natriuretischer Peptide, Bradykinin und Adrenomedullin spaltet und deren Plasmakonzentration somit senkt. Die Hemmung des Neprilysin erhöht demnach die Konzentrationen dieser Substanzen und wirkt damit der bei CHF bestehenden neurohumoralen Überaktivierung und einer vermehrten Vasokonstriktion, renalen Natriumretention und pathologischem Remodeling entgegen (s. Kap. 1.5). Dabei scheint eine kombinierte Hemmung von Neprilysin und dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) einen deutlich besseren Effekt zu haben als beide Wirkstoffe allein (Rademaker et al. 1998; Trippodo 1999; McMurray et al. 2014). Die Kombination von Neprilysinhemmer und ACE-Hemmer zeigte sich allerdings mit einem erhöhten Risiko für die Angioödementstehung assoziiert (Packer et al. 2002; Kostis et al. 2004; McMurray et al. 2014). Der Wirkstoff LCZ 696 enthält neben dem Neprilysininhibitor Sacubitril (AHU377) den ATII-Blocker Valsartan und wurde speziell zur Verminderung des Angioödemrisikos bei der Kombinationstherapie entwickelt (Gu et al. 2010; Hegde et al. 2011; McMurray et al. 2014). Für die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) konnte eine große Studie hinsichtlich Reduktion von Hospitalisierung und Mortalität die deutliche Überlegenheit einer medikamentösen Behandlung mit LCZ696 gegenüber einer Therapie mit Enalapril belegen. LCZ 696 bewirkte darüber hinaus eine Verminderung der klinischen Symptomatik sowie der körperlichen Belastbarkeitseinschränkung bei HFrEF (McMurray et al. 2014; Voors et al. 2015).

Für die Herzinsuffizienz-Form mit erhaltener Auswurfleistung (HFpEF) ergab die wissenschaftliche Forschung eine Reduktion des NTproBNP-Spiegels, eine Verminderung bzw. Umkehrung des pathologischen linksatrialen Remodelings sowie eine Verbesserung der klinischen Symptomatik. Die positiven hämodynamischen und neurohormonalen Effekte präsentierten sich dabei für den Kombinationswirkstoff LCZ 696 als deutlich ausgeprägter als bei der Behandlung mit einem ATII-Blocker allein (Ruilope et al. 2010; Solomon et al. 2012; McMurray et al. 2014; Voors et al. 2015).

1.7.2.10 Statine

Neuere Erkenntnisse über die pathologischen Grundlagen der HFpEF-Entstehung legen eine Behandlung mit Statinen nahe. Statine bewirken schnelle und direkte Effekte auf die endotheliale Redox-Balance, die zu einer reduzierten Superoxid-Anion-Produktion sowie einer größeren Stickstoffmonoxid (NO)-Bioverfügbarkeit führen. Am Herzen erreichen diese Effekte die angrenzenden Kardiomyozyten und Fibroblasten und führen über eine erhöhte Proteinkinase G-Aktivität zu einer Verminderung von Hypertrophie, Steifikeit und Ruhespannung in den Kardiomyozyten, zu einer verringerten interstitiellen Fibrose und dadurch insgesamt zu einer verbesserten diastolischen Funktion. Eine kleine Studie konnte für eine medikamentöse Therapie mit Statinen bei HFpEF sogar eine Verringerung der Mortalität feststellen (Fukuta et al. 2005; Paulus und Tschöpe 2013).

Insgesamt hat sich eine pharmakologische Therapie der HFpEF in langfristigen Studien bisher als nur wenig effektiv erwiesen, weshalb die Erschließung alternativer Behandlungsmethoden und deren Prüfung auf einen gesundheitswirksamen Nutzen bei HFpEF von besonderer Wichtigkeit sind (Yusuf et al. 2003; Ahmed et al. 2006; Cleland et al. 2006; Massie et al. 2008; van Veldhuisen et al. 2009; Edelmann et al. 2011; Kitzman 2011; Pal et al. 2015; Yamamoto et al. 2015; Ponikowski et al. 2016). Zu diesen nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen gehört der wichtige Lebensstilfaktor der körperlichen Aktivität, der sich bisher in der Prävention und Behandlung zahlreicher physischer und psychischer Erkrankungen als äußerst wirksam erwiesen hat (Frey et al. 1999) und auch in der Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) mit hoher Evidenz positive gesundheitliche Effekte erzielen kann (Berry et al. 2013; Lavie et al. 2015; Pandey et al. 2015b). Für die Herzinsuffizienz-Form mit erhaltener Auswurfleistung (HFpEF) dagegen ist die Beweislage über die Assoziation körperlicher Aktivität mit dem Ausprägungsgrad der Erkrankung und der Mortalität bisher noch unzureichend (Taylor et al. 2014; Lavie et al. 2015; s.Kap. 1.8).

1.8 Körperliche Aktivität

1.8.1 Definitionen

Die Definition von körperlicher Aktivität (PA = physical activity) umfasst jede Bewegung, die durch die Skelettmuskulatur verursacht wird und den Energieverbrauch über den Grundumsatz ansteigen lässt (Mensink 2003; RKI 2012). Gemäß ihrer Form (Kraft oder Ausdauer) und ihrem Zweck (z. B. bezogen auf Beruf, Transport, Haushalt oder Freizeit)

kann körperliche Aktivität weiter aufgegliedert werden (Mensink 2003). Auch die sportliche Betätigung fällt unter den Oberbegriff der PA. Allerdings beinhaltet Sport nur solche körperlichen Übungen, die geplant und strukturiert ausgeführt werden und regelmäßig wiederholt werden, um die körperliche Leistungsfähigkeit zu verbessern (Mensink 2003; Krug et al. 2013). Begrifflich muss die körperliche Aktivität klar von der körperlichen Leistungsfähigkeit, in der Literatur oft auch als körperliche Fitness (PF = physical fitness) bezeichnet, abgegrenzt werden (Warburton et al. 2006; Lavie et al. 2015). Die PF beschreibt den Körperstatus, der durch PA (unter Berücksichtigung weiterer wirksamer Faktoren wie Alter, Geschlecht, Genetik, Gesundheitszustand und Lebensstil) herbeigeführt werden kann. PF beinhaltet gesundheitsverknüpfte Komponenten wie die für Ausdauerleistungen bedeutsame kardiorespiratorische Fitness (CRF), die muskuloskeletale Fitness (Muskelkraft und Beweglichkeit), die vaskuläre Fitness, die Körperzusammensetzung und den Metabolismus (Shephard und Balady 1999; Mensink 2003; Warburton et al. 2006; Finger et al. 2013b). CRF, PF und PA verhalten sich in Hinsicht auf allgemeines Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ähnlich (s. u.), wobei PF und CRF eine größere Aussagekraft bezüglich Krankheitsverlauf und Prognose zu haben scheinen als die PA allein (Warburton et al. 2006; Lavie et al. 2015).

Um die PF in den verschiedenen Bereichen zu verbessern, existieren verschiedene Formen von körperlichem Training (im Folgenden abgekürzt als ET = exercise training). So kann unterschieden werden zwischen ET zur Steigerung von Ausdauer, Kraft, Kraftausdauer, Beweglichkeit (Flexibilität) und Gleichgewicht (Stabilität). Eine Sonderform stellt das Atemtraining zur Verbesserung von Atemkraft und -volumina dar. Neben der Trainingsform enthalten umfassende Trainingsprotokolle weitere Komponenten wie Trainingsmethode, -frequenz, -dauer, -intensität, -applikation, -kontrolle und -rahmen. Die Trainingsmethode bezieht sich dabei auf die Trainingsform und gibt an, ob diese kontinuierlich oder intermittierend/im Intervall ausgeübt wird. Die Frequenz gibt an, wie häufig (z. B. pro Woche) Trainingseinheiten absolviert werden und die Dauer, wie viel Zeit je Einheit investiert wird. Die Trainingsintensität bestimmt, ob das ET im aeroben oder anaeroben Bereich durchgeführt wird und welcher Energieaufwand dabei erforderlich ist (s. Kap. 1.8.3). Der Begriff der Applikation beschreibt die jeweiligen durch das ET erreichten Körperregionen (lokal/regional vs. systemisch). Trainingskontrolle und -rahmen sind teilweise miteinander verknüpft. ET kann entweder im Rahmen spezialisierter Zentren und Einrichtungen oder zu Hause durchgeführt werden, wobei ein durch geschulte Fachkräfte kontrolliertes Training in Spezialzentren einfacher zu gewährleisten ist als im häuslichen Rahmen (Shephard und Balady 1999; Piepoli et al. 2011).

1.8.2 Trainingsphysiologie und Leistungstests

Die physiologische Reaktion des Körpers auf Trainingsreize und die Leistungsfähigkeit während der Trainingsphase selbst unterliegen starken interindividuellen Schwankungen und sind abhängig von Alter, Geschlecht, genetischer Prädisposition und Trainingszustand. Obwohl alle Systeme (kardiovaskuläres, respiratorisches und pulmonales, muskuloskeletales) an einer angemessenen Reaktion auf körperliche Belastung beteiligt sind, kann das kardiovaskuläre System, insbesondere das Herz mit adäquater systolischer und diastolischer Funktion, als zentrales Organ der leistungsphysiologischen Prozesse angesehen werden. Nach der Fick'schen Gleichung stellt das Herzzeitvolumen (HMV = heart minute volume) die Hauptkomponente der Sauerstoffaufnahme (VO_2) dar (VO_2 = HMV x O_2a-v, O_2a-v = arterio-venöse O_2-Differenz) und ist gemeinsam mit der kapillären Sauerstoffausschöpfung bestimmend für die CRF und die funktionelle Leistungsfähigkeit (Lavie et al. 2015).

In der Leistungsphysiologie unterscheidet man die akuten körperlichen Reaktionen auf Training von den chronischen Adaptionsmechanismen. Ein maßgebliches Kriterium einer guten Herzfunktion stellen die systolische Auswurfleistung (SV = stroke volume) und das diastolische Füllungsvermögen dar. ET bewirkt als Akutreaktion am Herzen sowohl eine Zunahme der Kontraktilität als auch ein erhöhtes enddiastolisches Volumen (EDV) bzw. eine erhöhte Vorlast. Beide führen zu einer Erhöhung des SV und damit des HMV, letzteres von Ruhewerten von ca. 5 l / min auf Maximalwerte von ca. 20 l bei Untrainierten und ca. 40 l bei Athleten (Rivera-Brown und Frontera 2012; Arena et al. 2008; Lavie et al. 2015). Gemeinsam mit der Vergrößerung des SV ist auch eine Erhöhung der Herzfrequenz (HR = heart rate) an der Verbesserung des HMV beteiligt (HMV= SV x HR). Die Herzfrequenz steigt pro 3,5 ml O_2 / kg x min Sauerstofferfordernis um jeweils zehn Schläge pro Minute an. Als maximale Trainingsherzfrequenz im aeroben Ausdauerbereich wird immer noch die Schätzformel 220 – Lebensalter verwendet. Bis zum Erreichen der maximalen Leistungsfähigkeit steigt die HR linear an. Ist die Leistungsgrenze erreicht, verkürzt die hohe HR allerdings die Dauer der Diastole und damit das enddiastolische LV-Füllungsvolumen (EDV) und konsekutiv SV und HMV.

Langfristig praktiziertes ET führt zu dauerhaften morphologischen und physiologischen Veränderungen am Herzen. Als Anpassung an höhere Belastungen kommt es am Herzmuskel zur LV-Dilatation mit Erhöhung des enddiastolischen Diameters (EDD) sowie zur LV-Hypertrophie mit erhöhter Wanddicke. Dieses ET-induzierte kardiale Remodeling führt zu einer verbesserten myokardialen Kontraktilität während der Systole und einer besseren Relaxation in der Diastole. Bessere Myokardrelaxation während der Füllung und eine zusätzlich erhöhte Vorlast führen zu vergrößertem früh- und enddiastolischem Füllungsvolumen. ET bewirkt über die geschilderten Adaptionsmechanismen eine

verbesserte Auswurfleistung des Herzens und damit eine signifikante Verbesserung der Sauerstoffaufnahme während und nach dem Training (Lavie et al. 2015). Zusätzlich zur Verbesserung der Herzfunktion hat chronisch ausgeführtes ET auch einen wichtigen Effekt auf das vaskuläre System. Über verschiedene, bisher in der Forschung angenommene, jedoch noch nicht endgültig belegte Mechanismen zum Schutz vor systemischem oxidativem Stress und Entzündungsreaktionen wird eine Reduktion der arteriellen Steifigkeit herbeigeführt, sowohl in Koronar- als auch in peripheren Gefäßen. Durch eine zusätzliche Verbesserung der Endothelfunktion mit vermehrter Stickstoffmonoxid-(NO-)Produktion kommt es zur sog. endothelvermittelten Vasodilatation der koronaren Mikrozirkulation und auch der peripheren Gefäße, sofern beim ET große Muskelgruppen beansprucht werden. Beide Prozesse führen zu einer verbesserten Blut- und Sauerstoffversorgung und somit einer besseren Funktion von Herz- und Skelettmuskulatur (Warburton et al.2006; Lavie et al. 2015).

Zusammengefasst führen die beschriebenen akuten und chronischen Effekte von ET am Herzen zu einer verbesserten CRF und damit einer besseren körperlichen Leistungsfähigkeit/Fitness, die mittels verschiedener submaximaler und maximaler Leistungstests gemessen werden kann.

Zur Evaluation der Ausdauerleistungsfähigkeit kommen in der klinischen Praxis vorwiegend die Spiroergometrie (CPX = cardiopulmonary exercise testing) und der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT = 6-minute-walk-test) zum Einsatz, die zuverlässige und reproduzierbare Aussagen über die submaximale und maximale Ausdauerleistungsfähigkeit einer Person liefern können. Die Bestimmung der submaximalen Leistungsfähigkeit ist dabei von ebenso großer Bedeutung wie die der maximalen, da für die normalen Alltagsaktivitäten überwiegend Anstrengungen submaximaler Intensität statt maximaler erforderlich sind. Submaximale Leistungstests können die körperliche Belastbarkeit des Alltagslebens somit wesentlich besser widerspiegeln als Maximaltests. Der 6-MWT gilt als leicht und überall ohne viel personellen und materiellen Aufwand durchführbarer submaximaler Belastungstest. Gemessen werden Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe und unmittelbar nach Testende sowie die geschaffte Gehstrecke. Bei nach dem Test möglicherweise bestehender Dyspnoe kann deren Schweregrad mithilfe der subjektiven Borg-Skala (s. Kap. 2.4.6, Tab. 2.1) bestimmt werden (Balady et al. 2010).

Die CPX kann auf einem Fahrradergometer oder einem Laufband absolviert werden, gilt als Goldstandard zur exakten Objektivierung der maximalen Leistungsfähigkeit eines Individuums, liefert gleichzeitig jedoch auch wichtige Parameter zur Erfassung der submaximalen Belastbarkeit. Darüber hinaus ermöglicht die CPX eine klare Abgrenzung kardialer von pulmonalen Ursachen von während des Tests auftretender Dyspnoe. Nachteil der spiroergometrischen Untersuchung ist ein hoher Aufwand an Zeit, Personal und Kosten.

Einige der wichtigsten bei der CPX bestimmten Parameter sollen an dieser Stelle kurz erläutert werden, da sie für den Ergebnis- und Diskussionsteil dieser Arbeit von Bedeutung sind.

Die maximale aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit wird bei der CPX durch Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme (peakVO_2) ermittelt. Mit zunehmender Belastung während des Tests (ansteigende Wattzahl) nimmt bei gesunden Probanden neben Herzzeitvolumen (HMV = HR x SV, s. o.) und Atemzeitvolumen die Sauerstoffaufnahme VO_2 bis zum Erreichen der anaeroben Schwelle (AT = anaerobic threshold, s. u.) linear zu. Nach Erreichen der AT ist zu beobachten, dass mit weiter zunehmender Leistung (bis hin zur Erschöpfung) die O_2-Aufnahme nicht ebenfalls weiter ansteigt wie zuvor, sondern in Form eines gleichbleibenden Niveaus (Plateau) imponiert. Dieses Plateau in der Sauerstoffaufnahme ist in der Leistungsphysiologie als peakVO_2 definiert und in Litern aufgenommenen Sauerstoffs pro Minute (l/min) gemessen. Um die interindividuelle Vergleichbarkeit zu verbessern, wird der peakVO_2 allerdings meist in ml O_2 pro kg Körpergewicht und Minute (ml/ kg x min) angegeben, da diese Formel berücksichtigt, dass sich unterschiedliches Körpergewicht stark auf die maximale Sauerstoffaufnahme auswirkt. Der peakVO_2 wird deshalb als so wichtiger diagnostischer Messwert angesehen, weil er eine verlässliche Aussage über die Leistungsgrenze des kardiorespiratorischen Systems liefern kann, sofern die Patienten ausbelastet (s. u.) waren (Balady et al. 2010). Als normal gelten peakVO_2-Werte >25 ml/kg x min (Hoppe et al. 2005), wobei Geschlecht, Alter, Trainingszustand sowie Körperfett- und -muskelgehalt beeinflussende Komponenten darstellen (Balady et al. 2010). Bei Ausdauerathleten ist eine Steigerung auf bis zu 85 ml/kg x min möglich (Lavie et al. 2015). Der Begriff der kardiopulmonalen „Ausbelastung“ wird durch den Respiratorischen Quotienten (RQ), oft auch als RER (respiratory exchange ratio) bezeichnet, definiert. RQ stellt dabei das Verhältnis des ausgeatmeten CO_2-Volumens (VCO_2) zum eingeatmeten O_2-Volumen (VO_2) dar (RQ = VCO_2/VO_2). Im Ruhezustand und auch beim Training bis zu einem gewissen Punkt wird mehr O_2 mit der Einatmung aufgenommen, als CO_2 mit der Ausatmung abgegeben wird ($VO_2>VCO_2$). In diesem Zustand beträgt der RQ, abhängig von der Ernährungszusammensetzung, Werte <1 bis maximal 1. Bei zunehmender körperlicher Belastung steigt die CO_2-Abgabe durch die Pufferung der zunehmenden Lactatsäurekonzentration im Blut infolge hinzukommender anaerober Glykolyse jedoch an, so dass VCO_2 ab einem bestimmten Zeitpunkt VO_2 übersteigt (RQ >1) und somit eine Ausbelastung besteht. Ein RQ >1 gilt als Indikator für eine optimale, vom Probanden erbrachte, Anstrengung während des Leistungstests, stellt aber keinen Grund zum Untersuchungsabbruch dar. Eine im Rahmen eines Trainingsprogrammes über die Zeit mittels CPX festgestellte Verbesserung der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit bei gleichbleibenden RQ-Werten belegt die Wirksamkeit der

ET-Intervention. Ein auf Patientenwunsch erfolgter Abbruch der CPX vor Erreichen einer Ausbelastung hingegen kann, falls nicht aufgrund muskuloskelettaler Erschöpfung oder Schmerzen geäußert, wertvolle Hinweise auf eine möglicherweise vorliegende pulmonale oder kardiale Erkrankung liefern (Balady et al. 2010).

Um die ventilatorische Effizienz mittels CPX zu bestimmen, kann das Atemzeit- bzw. Atemminutenvolumen VE in Relation zu Arbeitslast, VO_2 oder VCO_2 betrachtet werden. Der meisterforschte Index der Atemeffizienz ist das Verhältnis von VE zu VCO_2. Da die anaeroben und metabolischen Prozesse von VCO_2 das Atemminutenvolumen VE deutlich beeinflussen, sind beide Parameter bei körperlicher Belastung eng miteinander verknüpft. Die Relation VE/VCO_2 wird meist graphisch als Gefälle (engl. Slope, daher die Bezeichnung VE/VCO_2-Slope) dargestellt und mittels linearer Regression (y=mx+b, b=slope) berechnet, wobei Werte <30 als normal angesehen werden. Der Slope zeigt in der wissenschaftlichen Forschung eine hohe Test-Retest-Reliabilität und scheint in Hinsicht auf ET unbeeinflusst von Trainingsprotokoll, -modus und -intensität (Balady et al. 2010).

Die CPX kann über eine Ermittlung maximaler Leistungsparameter hinaus mit Hilfe der sog. anaeroben Schwelle (AT) auch Aussagen zur submaximalen aeroben Ausdauerleistung abgeben. Ab einem gewissen Punkt der aeroben Ausdauerleistung kommt es zu einem Missverhältnis zwischen O_2-Bedarf der Muskeln und O_2-Versorgung. Um die Leistung aufrechterhalten zu können, findet im Organismus nun zusätzlich zur aeroben Energiegewinnung auch anaerobe Glykolyse mit Milchsäure als metabolischem Endprodukt statt. Das Atemminutenvolumen VE muss infolgedessen physiologischerweise zunehmen, um das bei der Pufferung der Milchsäure zu Lactat anfallende CO_2 abatmen zu können. In der Literatur findet man verschiedene Definitionsansätze und Ermittlungsmethoden. Ein Erreichen bzw. Überschreiten der AT kann beispielsweise definiert werden als maximale Leistung, bei der das Atemäquivalent für Sauerstoff (VE/VO_2) deutlich ansteigt, während das Atemäquivalent für CO_2 (VE/VCO_2) gleichbleibt oder als maximale Leistung, bei der gerade noch ein Lactat-Steady-State auftritt. Die AT weist ebenfalls eine hohe Test-Retest-Reliabilität auf und kann sowohl in absoluten Dimensionen (ml/kg x min) als auch als prozentualer Anteil des $peakVO_2$ angegeben werden. In gesunden, aber untrainierten, Probanden tritt die AT im Mittel bei ca. 45-65% des $peakVO_2$ auf. ET besitzt bei langfristiger Ausübung das Potential, sowohl den $peakVO_2$ als auch die O_2-Aufnahme im Bereich der AT in gleichem Ausmaß (ca. 10-25%) zu erhöhen (Pollock et al.1998; Balady et al. 2010).

Nach Beendigung der Untersuchung soll bei der CPX, ebenso wie beim 6-MWT mittels Borg-Skala (s. u. Tab. 2.1) der Grad der respiratorischen Erschöpfung bzw. Dyspnoe erhoben werden.

1.8.3 Dosis und Intensität körperlicher Aktivität

Als Dosis einer erbrachten körperlichen Aktivität bezeichnet man die totale Energiemenge, die vom Metabolismus aufgewendet werden muss, um ebendiese Aktivität zu erbringen. Die Dosis wird in Kilojoule (kJ) oder Kilokalorien (kcal) angegeben. Die Definition der Intensität berücksichtigt zusätzlich weitere Komponenten wie Zeit und Körpergewicht, die in Relation zur erbrachten Dosis betrachtet werden, und kann unterteilt werden in eine absolute und relative Form. Die absolute Intensität wird oft in kJ/min, kcal/min oder MET angegeben. Der MET-Wert (= metabolic equivalent of task) beschreibt das Verhältnis des Stoffwechselumsatzes während der jeweils betrachteten körperlichen Aktivität (in kcal / kg x h oder kJ / kg x h) im Verhältnis zu einem definierten Standardstoffwechselumsatz in Ruhe von 1,0 kcal / kg x h bzw. 4,2 kJ / kg x h beim Erwachsenen und ist ein dimensionsloses Maß. In Ruhe (z. B. ruhiges Sitzen) entspricht der Aktivitätsstoffwechselumsatz dem Ruhestoffwechselumsatz von 1,0 kcal / kg x h bzw. 4,2 kJ / kg x h und ist definiert als 1 MET (Shephard und Balady 1999; Ainsworth et al. 2000 und 2011). Durch Umstellung der Formel 1 MET = 1,0 kcal / kg x h kann der Kalorienverbrauch einer bestimmten Aktivität aus deren MET-Intensität multipliziert mit dem Körpergewicht des Patienten und der Zeitdauer der Aktivitäts-Ausführung in Stunden näherungsweise berechnet werden (kcal = MET x kg x h).

Die Definition von 1 MET umfasst weiterhin einen Ruhesauerstoffumsatz von etwa 3,5 ml / kg x min beim Erwachsenen, wodurch eine Umrechnung des Sauerstoffumsatzes einer körperlichen Aktivität in den Kalorienverbrauch und umgekehrt über den MET-Wert näherungsweise ermöglicht wird. Zu beachten ist dabei, dass der Ruhesauerstoffumsatz bei weiblichem Geschlecht, höherem Lebensalter sowie Übergewicht meist etwas niedriger ist (z. B. ca. 3,15 ml / kg x h bei Frauen).

Jeder körperlichen Aktivität ist ein eigener MET-Wert als Intensitätseinheit zugeordnet, der auf dem Energieaufwand der jeweiligen Aktivität basiert und als ein Vielfaches von 1 MET angegeben wird (Ainsworth et al. 2011).

Die jeder einzelnen körperlichen Aktivität zugeordneten MET-Intensitätswerte sind aufgelistet zu finden im „Compendium of Physical Acitivities“, in dem die spezifischen körperlichen Aktivitäten ihrem Energieaufwand entsprechend mittels eines Zahlenschlüssels kodiert sind. Dieses Kompendium wurde zusammengestellt, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von epidemiologischen Studien zu verbessern, die Fragebögen zur körperlichen Betätigung als Werkzeug verwenden (Ainsworth et al. 2000 und 2011). Die erste Version des Kompendiums wurde 1993 von Dr. Barbara E. Ainsworth als leitender Autorin veröffentlicht. Zwei aktualisierte Nachfolgemodelle in denen die Liste der MET-Werte erweitert sowie die Intensitäten einiger körperlicher Aktivitäten neu berechnet wurden, publizierte Dr. Ainsworth jeweils 2000 und 2011.

Der Zahlenschlüssel des Kompendiums verwendet einen Code von fünf Ziffern, um die Aktivitäten einer Hauptabsicht bzw. einem Hauptbereich (erste zwei Ziffern) und weiter den spezifischen Aktivitäten der einzelnen Hauptbereiche (letzte drei Ziffern) zuzuordnen. Weitere zwei bis drei Zahlen hinter jedem Code zeigen die Intensität jeder Betätigung als MET-Wert an (Ainsworth et al. 1993 und 2000).

Intensitäten von 1,0-1,5 MET gelten als gering, wie z. B. beim Sitzen in Ruhe. Leichte Belastungen besitzen MET-Werte von 1,6-2,9, moderate Aktivitäten sind definiert durch 3,0-5,9 MET und große Anstrengungen durch MET-Werte >6 (Ainsworth et al. 2011). Die Spannbreite der metabolischen Äquivalente reicht von 0,9 MET beim Schlafen bis 18 MET beim Rennen mit 10,9 Meilen pro Stunde (mph) (Ainsworth et al. 2000).

Das „Compendium of physical activities“ erfreut sich großer Akzeptanz in Forschung und praktizierter Medizin und wird – bereits in viele Sprachen übersetzt – weltweit verwendet und zitiert (Ainsworth et al. 2000 und 2011).

Die relative Intensität einer körperlichen Aktivität berücksichtigt die Tatsache, dass der dieser speziellen Aktivität objektiv zugeordnete absolute MET-Intensitätswert von verschiedenen Individuen, abhängig von Faktoren wie Alter, Körperbau und -zusammensetzung, Metabolismus, Fitnesszustand und bestehenden Erkrankungen, subjektiv unterschiedlich intensiv wahrgenommen werden kann. So ist es beispielsweise möglich, dass eine körperliche Aktivität mittlerer Intensität (z. B. MET-Wert = 4, Einteilung s. u.) von einem 80-Jährigen als hohe Intensität empfunden wird, während ein 20-Jähriger die Anstrengung als leicht einstuft (Shephard und Balady 1999). Die relative Intensität wird daher anteilig für verschiedene leistungsphysiologische Parameter der maximalen und submaximalen aeroben Leistungsfähigkeit angegeben, beispielsweise in % des mittels CPX gemessenen peakVO_2, der VO_2-Reserve (VO_2R = peakVO_2 – VO_2 in Ruhe) und der AT (falls genau bestimmbar). Ist die Durchführung einer CPX aus gesundheitlichen Gründen nicht möglich oder besteht keine entsprechende technische Ausstattung, kann die relative Intensität mittels 6-MWT als Alternative zur CPX mit Hilfe der maximalen Herzfrequenz (HRmax), der Herzfrequenz-Reserve (heart rate reserve, HRR = HRmax – HR in Ruhe) oder der Borgskala annähernd bestimmt werden und wird ebenfalls in % angegeben (Shephard und Balady 1999; Piepoli et al. 2011). Die Methode zur Berechnung einer Ziel-Trainingsintensität anhand der HRR wurde 1957 erstmals von Karvonen et al. vorgestellt und wird daher als Karvonen- oder % HRR-Methode bezeichnet (Formel: Ziel-HR = gewünschte Trainingsintensität (siehe Tab. 1.4) in % x HRR + HR-Ruhe = % x (HRmax – HR-Ruhe) + HR-Ruhe. Für lange Zeit wurde angenommen, dass die % HRR-(Karvonen-)Methode und der prozentuale Anteil des peakVO_2 (% peakVO_2) äquivalente Ziel-Trainingsintensitäten ergeben. In der Folge konnte jedoch im Rahmen zahlreicher wissenschaftlicher Forschungsarbeiten eindeutig gezeigt werden, dass statt

des %peakVO_2 die Ermittlung der prozentualen VO_2-Reserve (% VO_2R, Formel: Ziel-VO_2 = gewünschte Trainingsintensität in % x VO_2R + VO_2 Ruhe = % x (VO_2max – VO_2 Ruhe) + VO_2 Ruhe) zur % HRR äquivalente Trainingsintensitäten liefern kann. Der Grund hierfür liegt in einer Rechenabweichung bei der Berechnung von % HRR und % peakVO_2. Diese Abweichung lässt sich am besten im Ruhezustand beobachten, in dem per definitionem eine Leistungsintensität von 0% HRR besteht. Die anhand des % peakVO_2 ermittelte Leistungsintensität zeigt allerdings niemals, selbst im Ruhezustand, einen Wert von 0, da bereits in Ruhe eine VO_2 von 3,5 ml/min x kg besteht. Eine Leistungsintensität von 0% peakVO_2 kann ausschließlich im Todesfall vorliegen.

Während die Berechnung einer Ziel-Trainingsherzfrequenz mittels % HRR bzw. einer Ziel-TrainingsVO_2 mittels % VO_2R gleiche Intensitäten ergibt, liefert die % peakVO_2-Methode zur Intensitätsbestimmung demgegenüber erniedrigte Zielwerte, die zu suboptimalen Trainingsempfehlungen und damit dem Ausbleiben wissenschaftlich belegter Trainingseffekte auf die Gesundheit führen können. (Swain und Leutholtz 1997; Swain et al. 1998). Die wissenschaftliche Literatur empfiehlt, bei bisher Untrainierten bzw. geringer aerober Leistungsfähigkeit mit leichten Trainingsintensitäten zu beginnen, z. B. mit einer Intensität von 40-50% peakVO_2 (Piepoli et al. 2011), 20-40% VO_2R bzw. HRR oder 35-54% HRmax (Pollock et al. 1998). Mit zunehmender Leistungsfähigkeit soll die Intensität stufenweise gesteigert werden, um stets adäquate Trainingsreize für eine Ausbildung gesundheitlicher Vorteile zu applizieren (Pollock et al. 1998; Piepoli et al. 2011; Balady et al. 2010; Lavie et al. 2015). Prozentuale Angabe für % HRR bzw. % VO_2R und % HRmax sind in unten stehender Tabelle (Tab. 1.4) aufgeführt.

Die absolute Form der Trainingsintensität (MET) und die relative Variante der mittels % VO_2R-Methode ermittelten Ziel-VO_2 können über die Formel 1 MET = 3,5 ml O_2/kg x min (Umsatz in Ruhe) ineinander umgerechnet werden (Ziel-MET = ZielVO_2 x 3,5; Ziel-VO_2 = Ziel-MET / 3,5) (Swain und Leutholtz 1997; Swain et al. 1998).

Tab. 1.4 Klassifikation der Intensität körperlicher Aktivität basierend auf bis zu 60 Minuten andauernder körperlicher Aktivität

Relative Intensität		
Intensität	**% HRR / % VO_2R**	**% HR max**
Sehr leicht	<20	<35
Leicht	20 – 39	35 – 54
Moderat	40 – 59	55 – 69
Schwer	60 – 84	70 – 89
Sehr schwer	≥85	≥90
Maximal	100	100

*Modifiziert nach Pollock et al. 1998

1.8.4 WHO-Empfehlungen für körperliche Aktivität

Als erste – auch heute noch gültige – Empfehlung zum Thema Körperliche Aktivität wurde von Pate in seiner 1995 veröffentlichten Arbeit die vereinfachende Faustformel angegeben, dass jede körperliche Aktivität, die zur Beschleunigung des Atems, des Pulses und zum leichten Schwitzen führt, gesundheitswirksam ist, wobei höhere Intensitäten einen größeren Benefit bewirken können (Pate 1995; Frey und Berg 2002; Mensink 2003; WHO 2010; Lavie et al. 2015).

Die neuesten WHO-Empfehlungen aus dem Jahr 2010 wie auch die Vorversionen basieren auf Pates Erstwerk von 1995, untergliedern aber zusätzlich in drei Altersklassen, von 5-17 Jahren, von 18-64 Jahren und 65 Jahre und älter mit unterschiedlichen Vorschlägen für jede einzelne Gruppe. Darüber hinaus wird zwischen Ausdaueraktivitäten und Aktivitäten zur Muskelkräftigung jeweils verschiedener Intensitäten (leicht, moderat und anstrengend) unterschieden. Nach diesen Empfehlungen soll jeder gesunde Erwachsene im Alter von >18 Jahren im Ausdauersportbereich als Basis wöchentlich mindestens 150 Minuten mit körperlichen Aktivitäten moderater Intensität verbringen oder mindestens 75 Minuten mit Aktivitäten hoher Intensität, ggf. eine äquivalente Kombination aus beiden. Für eine zusätzliche gesundheitsfördernde Wirkung sollten beide Minutenangaben jeweils verdoppelt werden auf 300 Minuten bei moderater Intensität und 150 Minuten bei großer Anstrengung (bzw. einer äquivalenten Kombination aus beiden). Zusätzliches Training im Kraftsportbereich zur Stärkung der Muskulatur wird an mindestens zwei Tagen pro Woche empfohlen, dabei sollten alle Hauptmuskelgruppen berücksichtigt werden (WHO 2010). Personen, die in ihrem bisherigen Leben vorwiegend körperlich inaktiv waren, wird geraten, sich vor einer Aktivitätserhöhung mit ihrem Hausarzt zu beraten, um das richtige Maß zu finden und Über-und Fehlbelastungen und zu vermeiden (Mensink 2003).

Besonders im Alter kommt es durch die allgemein nachlassende körperliche Betätigung oftmals zu einem Schwund der Skelettmuskulatur und damit auch der Körperkraft sowie der

Beweglichkeit. Aus diesem Grund sind die Ausübung von Krafttraining und Gymnastikübungen gerade in fortgeschrittenem Lebensalter essentiell, um durch Erhalt von Muskelmasse und Bewegungsumfängen möglichst lange die Mobilität und Selbständigkeit im Alltagsleben zu erhalten (Mensink 2003).

Ein großes Risiko für ältere Menschen stellt die Sturzgefahr im Alltag mit daraus resultierenden Verletzungen dar. Regelmäßiges körperliches Training hat sich generell als effektiv in der Verringerung des Sturzrisikos erwiesen (35-45%), wobei Übung von Balance und Flexibilität eine besondere Rolle spielt und daher von der WHO ab einem Alter von 65 Jahren zusätzlich zu den o. g. Angaben mindestens an drei Tagen je Woche für jeweils mindestens zehn Minuten empfohlen wird. Können Menschen dieser Altersgruppe diese Anforderungen aus gesundheitlichen Gründen nicht erfüllen, sollen sie körperlich so aktiv sein, wie ihre Fähigkeiten und ihre Ausdauer es ihnen ermöglichen (WHO 2010).

Gerade bei älteren Menschen ist es bei der empfohlenen Erstellung eines individuell passenden Trainingsplanes essentiell, eventuell bestehende Krankheiten, Einschränkungen oder gesundheitliche Risikofaktoren mit einzubeziehen und den Plan dementsprechend zu modifizieren, wobei sich die Kombination verschiedener Krankheitsbilder manchmal als schwierig erweisen kann (Nelson et al. 2007; Bassem und Higgins 2010).

Bis Mitte der 90er Jahre ging man davon aus, dass körperliche Aktivitäten nur dann gesundheitlich wirksam sind, wenn Belastungsintensitäten von mindestens 60% der maximalen Herzfrequenz erreicht werden. Neuere Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass auch Aktivitäten niedriger und moderater Intensitäten wie Treppensteigen und zügige Spaziergänge im Alltag bereits gesundheitlichen Nutzen erbringen können. Als weitere wichtige Erkenntnis erwies sich die Tatsache, dass die gesundheitsförderliche Gesamtaktivität nicht an einem Stück absolviert werden muss, sondern in mehreren, über den Tag verteilten, kürzeren Aktivitätsphasen erbracht werden kann. Dabei sollte eine Aktivitätsphase eine Dauer von zehn Minuten allerdings nicht unterschreiten (Frey et al. 1999; WHO 2010).

Um die Empfehlungen der WHO erreichen zu können, ist es also möglich, die körperlichen Betätigungen aufzuteilen in freizeitliche Aktivitäten wie z. B. Sport, die gezielt und für eine längere Zeitspanne am Stück ausgeübt werden einerseits und in den Alltag integrierbare Aktivitäten wie z. B. Treppe steigen, statt den Aufzug zu benutzen und Wege vermehrt zu Fuß oder mit dem Rad zu bewältigen andererseits (Mensink 2003; Krug et al. 2013).

1.8.5 Körperliche Aktivität in Deutschland

In Deutschland erfolgten seit den 1990er Jahren mehrfach statistische Datenerhebungen in Form von Querschnittsstudien mit großen Kollektiven zur Erforschung des

Bewegungsverhaltens der Bevölkerung im Alltag. Eine 2006 von Becker et al. veröffentlichte Studie zum Thema „Sportaktivität in Deutschland im 10-Jahres-Vergleich“ zeigte für den Zeitraum von 1992 bis 2001 einen Anstieg des Anteils der sportlich mindestens einmal wöchentlich Aktiven um ca. 5% (Becker et al. 2006). Eine weitere, von Mensink 2003 publizierte Arbeit, die anhand der Daten des Bundes-Gesundheitssurveys: Körperliche Aktivität 1998 den Zeitraum von 1991 bis 1998 hinsichtlich des Bewegungsverhaltens der deutschen Bevölkerung untersuchte, fand dabei für die Altersgruppe der 25- bis 40-Jährigen im untersuchten Zeitraum einen Anstieg der sportlich Inaktiven, während sich für die Altersgruppe der 50-75-Jährigen eine gegenläufige Entwicklung zeigte (Mensink 2003: Bundesgesundheitssurvey: Körperliche Aktivität 1998). Auf dem DEGS-Symposium 2012 (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) und in ihrer 2013 veröffentlichen Abhandlung über die DEGS1-Ergebnisse zum Thema körperliche Aktivität in Deutschland informierten Krug et al. 2013, dass nur ein Drittel der Deutschen angebe, selbst auf ausreichend Bewegung zu achten und es nach Selbstauskunft nur einem Viertel der deutschen Männer und einem Fünftel der deutschen Frauen gelinge, die WHO-Empfehlungen hinsichtlich körperlicher Aktivität tatsächlich zu erfüllen. Umgekehrt bedeutet dies aber auch, dass drei Viertel der Männer und sogar vier Fünftel der Frauen den Empfehlungen der WHO entsprechend zu wenig körperlich aktiv sind. Die Hälfte der Deutschen gab an, regelmäßig und mindestens eine Stunde Sport pro Woche zu treiben, wobei der Anteil der sportlich Aktiven laut Statistik der DEGS1 bis 2012 angestiegen ist. Basierend auf den vom Robert-Koch-Institut im Auftrag des deutschen Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführten Datenerhebungen der „Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA)“ von 2010 ergab sich hinsichtlich der WHO-Empfehlungen zu körperlicher Aktivität für die Frauen eine Einhaltungsquote von 37%, für die Männer eine Quote von 44% (RKI 2012). Bei Gegenüberstellung der GEDA-Daten von 2014/2015 (Frauen 42,6%, Männer 48%) scheint sich ein deutlicher Anstieg der Einhaltungsquote der WHO-Empfehlungen zu präsentieren (Saß et al. 2017). Dass in sämtlichen bisher erfolgten Datenerhebungen verschiedene, also nicht standardisierte Erhebungsinstrumente verwendet wurden, erschwert jedoch einen Vergleich der erhobenen Daten und verhindert dadurch eine aussagekräftige longitudinale Analyse des Bewegungsverhaltens der deutschen Bevölkerung. Insgesamt scheint die aktuelle Studienlage aber deutlich auf ein hohes Potential für die Bewegungsförderung in der Freizeit hinzuweisen (Finger et al. 2017). Mit dem „Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases 2013-2020“ hat die WHO als neues Ziel eine Erhöhung des Bevölkerungsanteils mit ausreichender wöchentlicher körperlicher Aktivität (mindestens zweieinhalb Stunden wöchentlich mäßig bis sehr anstrengende körperliche Aktivitäten) um 10% bis zum Jahr 2025 (gegenüber 2010) formuliert (WHO 2010; WHO 2013). Von Seiten der Bevölkerung

erfordert das Erreichen dieser Zielsetzung allerdings ein großes Maß an Gesundheitsbewusstsein, Bereitschaft zur Verhaltensänderung sowie eine ausreichende Motivation, körperlich aktiv zu werden. Gerade diese speziellen Faktoren stellen für die Präventivmedizin, deren Aufgabe eine Niveauerhöhung der allgemeinen und kardiorespiratorischen Fitness der Bevölkerung durch Förderung körperlicher und sportlicher Aktivität ist, jedoch eine große Herausforderung dar und bedürfen auch zukünftig der weiteren Erforschung zur verbesserten Strategientwicklung (Krug et al. 2013; Finger et al. 2013a).

1.8.6 Einfluss körperlicher Aktivität auf Morbidität und Mortalität

Mangelnde Bewegung wird von der WHO als der viertwichtigste Risikofaktor für Mortalität angesehen und ist in hohem Maße mit der Ausbreitung nicht-übertragbarer Krankheiten verknüpft (WHO 2010). In vielen wissenschaftlichen Projekten konnte gezeigt werden, dass die regelmäßige Ausübung körperlicher Aktivität eine wichtige Rolle für Prävention, Behandlung und Rehabilitation vieler chronischer Erkrankungen spielt (Frey et al. 1999). Dazu gehören unter anderem Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems, Schlaganfall, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2, Osteoporose, Beschwerden des Bewegungs- und Halteapparates, bestimmte Krebsarten wie Kolon- und Brustkrebs sowie Depressionen (Mensink 2003; Warburton et al. 2006; RKI 2012). Zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten konnten bisher belegen, dass körperliche Aktivität bzw. körperliches Training ein großes Potential besitzen, Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für viele chronische Erkrankungen zu senken (Mensink 2003; Warburton et al. 2006; Finger et al. 2013a), wobei ein reziprokes Verhältnis zu bestehen scheint. Eine Erhöhung der körperlichen Fitness ist verbunden mit einem verringerten allgemeinen Todesrisiko, während eine Verringerung der Fitness mit einem erhöhten Risiko einhergeht (Warburton et al. 2006; Lavie et al. 2015). Myers et al. 2004 fanden in ihrer Forschungsarbeit beispielsweise eine mehr als 50%ige Verringerung des allgemeinen Mortalitätsrisikos durch eine hohe körperliche Fitness und eine zusätzliche Reduzierung um 20% bei einer weiteren Steigerung der physischen Fitness um 1 MET oder des wöchentlichen Energieumsatzes um 1000 kcal (4200 kJ) (Myers et al. 2004).

1.8.7 Körperliche Aktivität und kardiovaskuläre Erkrankungen

Viele wissenschaftliche Arbeiten fanden eine starke Beweislage dafür, dass regelmäßige körperliche Betätigung auch und gerade bei Erkrankungen des kardiovaskulären Systems viele positive Auswirkungen hat und den Krankheitsprozess oftmals mildern oder sogar teilweise rückgängig machen kann (Warburton et al. 2006). Dies widerspricht deutlich der für eine lange Zeit angenommenen und praktizierten Empfehlung für Patienten mit Herzerkrankungen, sich körperlich eher zu schonen denn zu belasten (Warburton et al 2006;

Piepoli et al. 2011). Körperliche Aktivität sowie körperliche Fitness zeigten in zahlreichen epidemiologischen Studien ein inverses Verhältnis zur Prävalenz der kardialen Risikofaktoren wie arteriellem Hypertonus, Hyperlipidämie, Adipositas, Diabetes mellitus Typ II und metabolischem Syndrom und damit auch zur Prävalenz der kardiovaskulären Erkrankungen selbst. Trotz guter prognostischer Aussagekraft beider Parameter (körperliche Aktivität vs. Fitness) präsentierte sich die kardiorespiratorische Fitness (CRF) als deutlich potenterer
prognostischer Prädiktor bei Herzerkrankungen (Lavie et al. 2015). Kodama et al. 2009 fanden für eine Erhöhung des Fitnesslevels um 1 MET eine 15%ige Reduktion des Todesrisikos
aufgrund kardialer/kardiovaskulärer Ursachen. Mit hohem Fitnesslevel nehmen Prävalenz und Mortalität für Herzerkrankungen also ab, mit niedrigem Fitnesslevel zu.

1.8.8 Körperliche Aktivität und HFpEF

Da für lange Zeit angenommen wurde, dass die Patienten mit systolischer Dysfunktion (HFreEF) den Großteil aller Herzinsuffizienz-Patienten ausmachen, beziehen sich die meisten aller Studien zu Effekten körperlichen Trainings (ET = exercise training) in der kardialen Prävention und Rehabilitation auf diese Form der Herzschwäche. Hinsichtlich der Herzinsuffizienz-Variante mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) dagegen besteht in der wissenschaftlichen Forschung bisher nur eine unzureichende und darüber hinaus widersprüchliche Beweislage zu Auswirkungen und Effektivität von ET (Kraigher-Krainer et al. 2013; Taylor et al. 2014; Lavie et al. 2015). So beziehen sich auch die ESC-Empfehlungen zu körperlicher Betätigung in erster Linie auf die stabile Form der chronischen HFrEF (Ponikowski et al. 2016) und sind, verglichen mit Empfehlungen zu anderen Komponenten eines umfassenden Therapieregimes, immer noch sehr unspezifisch gehalten. Mittlerweile besteht jedoch eine eindeutige wissenschaftliche Beweislage dafür, dass die Prävalenz der diastolischen Insuffizienz im Vergleich mit der systolischen Schwäche zumindest gleich oder sogar höher ist (Vasan et al. 1999; Fischer et. al. 2003; Taylor et al. 2014; Lavie et al. 2015), weshalb diese Variante der CHF immer mehr in den Fokus der medizinischen Forschung rückte.
Kraigher-Krainer et al. 2013 konnten demonstrieren, dass Erkrankungsrisiko und Inzidenz von HFpEF direkt und in inversem Verhältnis mit dem Ausmaß körperlicher Aktivität zu korrelieren scheinen, so dass ein hoher PA-Index (PAI = physical activity index) mit niedrigerem Risiko und ein niedriger Index mit höherer Inzidenz einhergeht. Zu den Auswirkungen von regelmäßig ausgeübtem ET auf Morbidität und Mortalität bei bestehender HFpEF liegen bisher noch keine Langzeitstudien vor. Für die CHF allgemein

finden sich hinsichtlich einer Reduktion von Hospitalisierung und Mortalität durch körperliches Training Werte von 28-35% (Lavie et al. 2015).

Wie in Kapitel 1.5 beschrieben, entsteht HFpEF durch kardiale und extrakardiale Mechanismen (Katz und Zile 2006; Zile und Brutsaert 2002). Am Herzmuskel selbst bildet sich HFpEF auf dem Boden einer diastolischen Dysfunktion (DD), die wiederum entweder durch pathologische Veränderungen wie Hypertrophie und Ischämie hervorgerufen wird oder im Rahmen physiologischer Alterungsprozesse auftritt (Piña et al. 2003). Die dadurch entstehende Beeinträchtigung der diastolischen Herzfunktion wie eine erhöhte ventrikuläre Steifigkeit mit konsekutiver Verminderung der linksventrikulären Dehnbarkeit (Compliance), höheren kardialen Füllungsdrücken und geringeren Schlagvolumina bei gegebenem Füllungsvolumen (Arbab-Zadeh et al. 2004; Popovic et al. 2006) lässt sich anhand verschiedener echokardiographischer und dopplersonographischer Parameter objektivieren (s.Kap.1.7). Die Studienlage hinsichtlich der Beeinflussung intrakardialer Veränderungen durch lebenslanges Ausdauertraining betrachtete bisher allerdings überwiegend den gesunden Alterungsprozess allgemein ohne vorliegende HFpEF und präsentiert sich darüber hinaus als widersprüchlich. Einige Forschungsteams fanden als Ergebnis, dass die ventrikuläre Compliance allgemein bei gesundem Alterungsprozess ohne vorliegende HFpEF durch lebenslanges Ausdauertraining erhalten werden kann (Arbab-Zadeh et al. 2004; Popovic et al. 2006), während andere Studien zeigen konnten, dass diastolische Relaxation und Füllung nicht oder nur in minimalem Ausmaß beeinflussbar sind (Popovic et al. 2006; Prasad et al. 2007).

Über die einer HFpEF zu Grunde liegenden intrakardialen pathophysiologischen Mechanismen hinaus tritt HFpEF in Vergesellschaftung mit zahlreichen extrakardialen pathophysiologischen Phänomenen (z. B. endotheliale Dysfunktion, systemische Entzündung, metabolisches Syndrom, Überaktivierung des neuroendokrinen Systems) auf (Piña et al. 2003; Edelmann et al. 2011; Kraigher-Krainer et al. 2013). Ein positiver Zusammenhang von ET mit diesen extrakardialen Komponenten bei HFpEF konnte bisher in zahlreichen Forschungsarbeiten eindeutig belegt werden (Adamopoulos et al. 2001; Boulé et al. 2001; Linke et al. 2001; Edelmann et al. 2011).

Die bisher beschriebenen Studien beziehen sich also entweder auf gesunde Patienten (ohne vorliegende HFpEF) oder sie betrachten ausschließlich das Risiko einer HFpEF-Entstehung in Abhängigkeit von ET. Der Erforschung von Auswirkungen und Effektivität von ET als Therapiemaßnahme bei bereits bestehender HFpEF hingegen wurden bisher erst sehr wenige Forschungsarbeiten gewidmet (Piña et al. 2003). Als bisher wegweisende Forschungsarbeiten zu der Thematik können die Studien von Gary et al. 2004; Smart et al. 2007; Edelmann et al. 2011 und die Forschungsreihe von Kitzman et al. 2010-2014 genannt werden. Untersucht wurde dabei die Verknüpfung von regelmäßig ausgeübtem ET mit

verschiedenen, bei bestehender HFpEF pathologisch veränderten Parametern der diastolischen Herzleistung, der submaximalen und maximalen Ausdauerleistungsfähigkeit sowie der Lebensqualität. In allen Studien, die mittels Spiroergometrie den peakVO_2 als Maß für die maximale Ausdauerleistungsfähigkeit gemessen hatten, wurde dabei gleichermaßen eine signifikante Erhöhung des Wertes und damit der kardiorespiratorischen Fitness (CRF) bei vorliegender HFpEF durch regelmäßiges Ausdauertraining festgestellt (Smart et al. 2007; Kitzman et al. 2010; Edelmann et al. 2011). Einigkeit scheint bei den bisher vorliegenden Studienergebnissen auch hinsichtlich einer Verbesserung der submaximalen Leistungsfähigkeit (sign. Verlängerung der Gehstrecke im 6-MWT, sign. Erhöhung der anaeroben Schwelle bei der CPX) sowie der physischen Dimension der Lebensqualität vorzuliegen (Gary et al. 2004; Smart et al. 2007; Kitzman et al. 2010; Edelmann et al 2011).

Laut Fick-Gleichung können prinzipiell zwei Komponenten zu einer Erhöhung des peakVO_2 und der CRF beitragen, nämlich die kardiale Auswurfleistung (cardiac output, CO) als Produkt aus Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HR) einerseits und die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (O_2a-v) andererseits (Kitzman et al. 2010; Haykowsky und Kitzman 2014; s. Kap. 1.8.2 der vorliegenden Arbeit). Sowohl das CO als kardiale Komponente des peakVO_2 als auch die O_2a-v als periphere Komponente sind bei HFpEF nachweislich vermindert, was bei den Patienten zu einem um 30-70% verringerten peakVO_2 gegenüber gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Probanden mit gleichen Comorbiditäten, aber ohne vorliegende HF, führt (Haykowsky et al. 2012; Haykowsky und Kitzman 2014).

In der Frage, ob die beschriebene Steigerung der submaximalen und maximalen kardiorespiratorischen Ausdauerleistungsfähigkeit vorwiegend auf eine Verbesserung der diastolischen Herzfunktion mit konsekutiver CO-Steigerung zurück zu führen ist, oder primär durch eine verbesserte periphere Sauerstoffausschöpfung hervorgerufen wird, herrscht allerdings bisher noch Uneinigkeit.

Edelmann et al. 2011 konnten in ihrer Forschungsarbeit erstmals echokardiographisch und dopplersonographisch eine signifikante Verbesserung der diastolischen Funktion durch regelmäßiges ET bei vorliegender HFpEF nachweisen (sign. Verringerungen der E/e‘-Ratio sowie des LAVI), wobei die Verbesserung von E/e‘ direkt mit der Erhöhung des peakVO_2 korrelierte. So kamen Edelmann und Kollegen zu dem Schluss, dass eine Verbesserung der diastolischen Funktion und das reverse atriale remodeling die Hauptkomponenten darstellen, die zur Erhöhung des peakVO_2 und somit der maximalen Leistungsfähigkeit durch regelmäßig ausgeführtes ET beitragen (Edelmann et al. 2011). Andere Studien wie beispielsweise Fujimoto et al. 2012; Haykowsky et al. 2012 und die Forschungsreihe von Kitzman et al. 2010-2014 dagegen fanden jedoch keine mit einer gebesserten CRF korrelierende signifikante Verbesserung der diastolischen Funktion und des CO in der

echokardiographischen Untersuchung und konnten stattdessen eine eindeutige Überlegenheit der peripheren Komponenten in der Beeinflussung des peakVO_2 belegen (Borlaug et al. 2006; 2010 und 2013; Kitzman et al. 2010; 2013 a und b; Edelmann et al. 2011; Fujimoto et al. 2012; Haykowsky et al. 2012; Abudiab et al. 2013; Haykowsky und Kitzman 2014). Als mögliche periphere Mechanismen, die infolge regelmäßigen Ausdauertrainings zu einer Verbesserung der CRF mit signifikantem Anstieg des peakVO_2 führen können, werden bisher u. a. eine Verbesserung von Gefäßdichte und -funktion, eine Zunahme der muskulären Mitochondriendichte mit verbesserter Sauerstoff-Ausschöpfung bzw. -Utilisation (oxidative Kapazität) und anaerober Glykolyse der Skelettmuskulatur angenommen (Kitzman 2011 und Kitzman et al. 2014; Haykowsky et al. 2012; Smart et al. 2012; Keteyian 2013; Haykowsky und Kitzman 2014).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die präzisen Mechanismen, über die körperliches Training bei vorliegender CHF im Allgemeinen und HFpEF im Speziellen eine Verbesserung der allgemeinen und insbesondere aeroben Ausdauer-Leistungsfähigkeit herbeiführt, noch nicht ausreichend geklärt sind (Taylor et al. 2014). Teilweise scheinen sie jedoch den in Kap. 1.9.2 beschriebenen physiologischen Anpassungsreaktionen des Herz-Kreislauf-Systems an Training zu entsprechen.

Die Identifizierung der durch ET hervor gerufenen kardialen und peripheren Adaptionsprozesse als Determinanten eines erhöhten peakVO_2 mit gesteigerter CRF erlaubt nicht nur größeren Aufschluss hinsichtlich der einer HFpEF zu Grunde liegenden pathophysiologischen Prozesse, sondern besitzt auch das Potential, neue Angriffsziele therapeutischer Interventionen zu erschließen und damit die Prognose der bisher schlecht behandelbaren HFpEF zu verbessern, weshalb in der wissenschaftlichen Literatur eine tiefer gehende Erforschung des Sachverhaltes deutlich empfohlen wird (Haykowsky et al. 2012; Smart et al. 2012; Kitzman et al. 2014).

1.9 Zielsetzung der vorliegenden Forschungsarbeit

Die bisherige Studienlage zu ET und HFpEF liefert Hinweise auf eine Verbesserung der submaximalen und maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit sowie verschiedener Dimensionen der Lebensqualität als Folge regelmäßigen aeroben Ausdauertrainings. In der Frage, ob regelmäßiges ET tatsächlich eine Verbesserung der kardialen Struktur und diastolischen Funktion bewirken kann, herrscht aufgrund der insgesamt limitierten Pa tientenzahl noch Uneinigkeit, so dass nach wie vor dringender Bedarf nach weiterer Erforschung dieses Sachverhaltes besteht (s. Kap. 4.1). In allen bisherigen Studien wurden die Veränderungen verschiedener diastolischer Funktionsparameter stets nur im Rahmen

speziell zu diesem Zweck erstellter Ausdauertrainingsprogramme gemessen. Ob allerdings abseits von sportlicher körperlicher Betätigung auch gewöhnliche Alltagsaktivitäten bereits einen gesundheitlichen Nutzen für an HFpEF erkrankte Patienten erbringen können, bleibt bisher unklar. Weiterhin wurde nach unserem Kenntnisstand beispielsweise noch nicht untersucht, ob über die Ausübung von PA oder ET an sich hinaus einzelne Komponenten wie Intensität und Dauer eine besondere Rolle spielen (Haykowsky und Kitzman 2014), z. B. welche Mindestintensität für den Erhalt eines gesundheitlichen Benefits erforderlich ist oder ob höhere Intensitäten einen größeren Nutzen erbringen können als niedrigere. Ziel der vorliegenden Forschungsarbeit war es daher, die Assoziation zwischen der allgemeinen körperlichen Aktivität im Alltag (gemessen in MET) einerseits und der submaximalen und maximalen Leistungsfähigkeit, der diastolischen Herzfunktion und der physischen Dimension der Lebensqualität andererseits zu untersuchen und darüber hinaus die Abhängigkeit dieses Zusammenhanges vom Gesamtausmaß (= Intensität + Dauer) der wöchentlich verrichteten PA zu überprüfen.

Die vorliegende Forschungsarbeit beschäftigt sich als erste mit den eben beschriebenen Punkten (Alltags-PA vs. Ausdauersport und Rolle der Intensität/Dauer), um das Wissen über die bei HFpEF potentiell gesundheitlichen Nutzen erbringende Therapiekomponente körperliche Aktivität zu erweitern und damit eine weitere Annäherung an eine optimale Trainingsempfehlung für betroffene Patienten zu erreichen.

2 Material und Methoden

2.1 Allgemeines

Die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen fanden im Rahmen der Studie „ALDO-DHF: Aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure“ statt. Es handelt sich dabei um eine multizentrisch angelegte prospektive randomisierte Doppelblindstudie in der Phase IIb mit Placebo-Kontrollgruppe (Edelmann et al. 2010 und 2013). Die Studie ist dem Teilprojekt 7 „Diastolische Dysfunktion“ (TP7) des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (im Folgenden KNHI genannt) zugeordnet, einem Zusammenschluss mehrerer miteinander kooperierender Forschungs- und Arbeitsgruppen zum Thema Herzinsuffizienz in Deutschland. In unterschiedlichen Teilprojekten des KNHI werden verschiedene Aspekte des Krankheitsbildes wissenschaftlich untersucht. Wesentliches Ziel des Kompetenznetzes stellt eine Effizienzsteigerung der Forschung zur Herzinsuffizienz und infolge dessen eine verbesserte Übertragung der Forschungsergebnisse in die Patientenversorgung dar (Mehrhof et al. 2009; Ertl et al. 2016). In der Studie „Aldo-DHF“ sollte untersucht werden, ob und in welchem Maß die tägliche orale Einnahme einer Dosis von 25 mg des Medikamentes Spironolacton über einen Zeitraum von zwölf Monaten die körperliche Belastbarkeit sowie die Ausprägung der diastolischen Funktion verbessern kann (Edelmann et al. 2010 und 2013).

An der Datenerhebung waren deutschlandweit neben dem Herzzentrum der Universitätsmedizin Göttingen zahlreiche weitere Studienzentren in den Städten Berlin, Essen, Würzburg, Augsburg, Magdeburg, Leipzig und Burg im Spreewald sowie in der österreichischen Stadt Graz beteiligt.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen liegt vor.

2.2 Patientenkollektiv und Rekrutierung

Das Patientenkollektiv umfasst 422 Patienten, die im Zeitraum vom März 2007 bis zum April 2011 in die Studie eingeschlossen wurden. Als Studienpatienten kamen Patienten beiderlei Geschlechts in Frage, die zunächst hinsichtlich bestimmter Auswahlkriterien auf ihre Studientauglichkeit überprüft wurden (Ein- und Ausschlusskriterien, s. Tab. 2.1).

Tab. 2.1 Auswahlkriterien für Studienprobanden

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
vollendetes 50. Lebensjahr oder älter	Eine relevante pulmonale Erkrankung, die sich in der bei Erstuntersuchung (Screening) durchgeführten Spirometrie mit einer Vitalkapazität (VC) <80% oder einer Einsekundenkapazität (FEV1) <80% äußert
vorliegende Herzinsuffizienzsymptomatik, mindestens NYHA-Stadium II oder mehr	Schweres Übergewicht bei einem Body-Mass-Index (BMI) ≥36 kg/m²
linksventrikuläre Ejektionsfraktion (im Folgenden LVEF) 50% oder höher vorhandener Sinusrhythmus	Psychische Erkrankungen mit vermutlichem Einfluss auf den Studienausgang
Bestehen einer Diastolischen Dysfunktion vom Schweregrad I oder höher (durch Echountersuchung ermittelbar)	Vorherige, dokumentierte Unverträglichkeit von Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten
Der bei der Echokardiographie bestimmte Wert E/e‘ medial (siehe Abschnitt 2.4.8) durfte im Vergleich der Erstuntersuchung (Screening) mit der zweiten Untersuchung (Baseline) um höchstens 20% abweichen	Vorherige, dokumentierte systolische Herzinsuffizienz mit einer LVEF ≤40%
Der spiroergometrisch bestimmbare PeakVO_2 (siehe Abschnitt 2.4.7) sollte bei der Erstuntersuchung 20 ml/kg/min nicht überschreiten; im Vergleich Erstuntersuchung zu Zweituntersuchung durfte die Abweichung der gemessenen Peak VO_2-Werte ≤15% betragen	Eine Änderung der Begleitmedikation der Patienten innerhalb der letzten zwei Wochen vor der Erstuntersuchung (Screening)
Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung der Patienten	Eine signifikante Koronare Herzkrankheit (KHK) mit derzeitig bestehender Angina pectoris bzw. positivem Ischämienachweis, unbehandelte Koronarstenosen >50%, Z. n. Bypass-Operation oder einem stattgehabten Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Monate
	Bekannte Kontraindikation für Spironolacton
	Signifikante Laborwertabweichungen (Kalium ≥5,1 mmol/l, Hämoglobin ≤11 g/dl, Hämatokrit ≤33)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
	Eine signifikante Nierendysfunktion mit Kreatininwerten >1,8 mg/dl oder einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) <30 ml/min/1,73 m²
	Eine Begleittherapie mit kaliumsparenden Diuretika wie Triamteren und Amilorid, Kaliumsubstitution, hochdosierter ASS-Einnahme >500 mg täglich, permanente Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAR)
	Ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus mit stattgehabter Ketoazidose
	Manifeste oder vermutete metabolische Azidose
	Eine bestehende signifikante Hypotonie mit Blutdruckwerten <90 mmHg systolisch und/oder <50 mmHg diastolisch
	Die Compliance beeinträchtigende Erkrankungen oder Verhaltensweisen wie Demenz, Drogenabusus oder anamnestisch schlechte Compliance
	Schwangerschaft, Stillen
	Prämenopausale Frauen ohne effektive Kontrazeption (ausgenommen Implantate, Depot-Gestagene, orale Kontrazeptiva, Intrauterinpessar (IUD) oder Partner mit Vasektomie)
	Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Therapiestudie
	Teilnahme an einer anderen Therapiestudie innerhalb der letzten 30 Tage
	Eine stattgefundene Therapie mit Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten in den letzten drei Monaten

*Modifiziert nach Edelmann et al. (2010)

Die primäre Sichtung potentieller Studienkandidaten erfolgte anhand interner Datenbanken des Uniklinikums Göttingen unter Berücksichtigung der individuellen Krankengeschichten

sowie der oben genannten Ein- und Ausschluss-Kriterien. Die in Frage kommenden Patienten wurden von der Studienzentrale aus telefonisch kontaktiert und zu ihren aktuell bestehenden, auf eine HFpEF hinweisenden Beschwerden befragt. Gesucht wurden Patienten, die Dyspnoe unter körperlicher Belastung angaben (z. B. beim Treppe Steigen oder bergan Gehen) bei bestehender kardialer Vorerkrankung. Bei Interesse an einer Studienteilnahme wurde zeitnah ein Termin zur Eignungsprüfung (Screening-Visite) vereinbart.

2.3 Studienablauf

Bei jedem Patienten wurden insgesamt neun Visiten in einem Zeitraum von zwölf Monaten ab Einschlussdatum durchgeführt. Es fanden abwechselnd vier umfangreiche Visiten und vier kurze Follow-up-Termine sowie ein Telefontermin statt, über die im Folgenden ein Überblick gegeben werden soll.

Tab. 2.2 Einteilung der Studienvisiten und Visitenreihenfolge

Große Visiten
Screening-Untersuchung (erste Untersuchung zur Prüfung der Studieneignung)
Basis-Untersuchung eine Woche nach Screening (Baseline: Daten dieser Untersuchung wurden für die vorliegende Forschungsarbeit verwendet)
Follow-up Untersuchung sechs Monate nach Baseline (F6)
Follow-up-Untersuchung zwölf Monate nach Baseline (F12)
Kleine Visiten
Follow-up-Untersuchung eine Woche nach Baseline (F1)
Follow-up-Untersuchung drei Monate nach Baseline (F3)
Follow-up-Untersuchung neun Monate nach Baseline (F9)
Safety-Visite eine Woche nach F12 (SV1)
Safety-Visite vier Wochen nach F12, telefonisch (SV2)
Reihenfolge der Visiten
Screening-Untersuchung
Baseline-Untersuchung
Follow-up-Untersuchung 1 (F1)
Follow-up-Untersuchung 3 (F3)
Follow-up Untersuchung 6 (F6)
Follow-up-Untersuchung 9 (F9)
Follow-up-Untersuchung 12 (F12)
Safety-Visite 1 (SV1)
Safety-Visite 2 (SV2), telefonisch

Im Folgenden sollen die einzelnen Visiten nacheinander näher erläutert werden. Bei der Screening-Untersuchung handelte es sich um den telefonisch vereinbarten Ersttermin zur Eignungsprüfung des Patienten für eine Studienteilnahme. Vor Durchführung der Untersuchungen wurde der in Frage kommende Patient durch den Prüfarzt ausführlich über Ziele, Charakter, Durchführung, Zeitrahmen und Risiken bzw. Nebenwirkungen der Studie aufgeklärt. Danach hatte der Patient die Möglichkeit, zu entscheiden, ob er weiterhin an einer Teilnahme interessiert war. Auch wurde er darüber informiert, dass er im Verlauf der Studie jederzeit ohne Konsequenzen ausscheiden könne, sollte er dies wünschen. Bei Entscheidung für eine Studienteilnahme wurde dem Patienten zunächst eine vorläufige Screening-ID vergeben. Dem Patienten wurde ein Aufklärungsbogen in doppelter Ausführung zur Unterzeichnung vorgelegt. Erst nach der Unterzeichnung dieser Dokumente durfte mit der Durchführung einer ausführlichen Anamnese sowie diverser Untersuchungen begonnen werden. Anhand in Tab. 1.1 aufgezählter Ein- und Ausschlusskriterien wurde mittels Befragungen und Untersuchungen die Eignung des Patienten für die Studienteilnahme geprüft. Bei vorliegender Eignung wurde ein erneuter Termin zur Basisuntersuchung im Abstand einer Woche (minimal sechs Tage, maximal acht Tage) zum Screening-Termin vereinbart. Bei der Basisuntersuchung (Baseline) als Zweituntersuchung wurden, ausgenommen die Lungenfunktionsprüfung, die ausschließlich bei der Erstuntersuchung vorgenommen wurde, alle beim Screening durchgeführten Untersuchungen wiederholt. Dabei durften bestimmte Werte bei der Echokardiographie sowie der Spiroergometrie nicht signifikant von den beim Screening erhobenen Werten abweichen (siehe Einschlusskriterien), da dieses zum Ausschluss aus der Studie führte. Der Patient erhielt zu Beginn des Termins einen Lebensqualitätsfragebogen mit der Bitte, diesen auszufüllen. Lag nach Beendigung der Basisuntersuchung und erneuter Prüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien weiterhin eine Studientauglichkeit des Patienten vor, erfolgte ein Einschluss. Der Patient erhielt eine endgültige Studien-Patientenidentifikationsnummer (Stud-PID) und wurde per Internet mit einem speziell für die Studie angelegten Randomisationstool vom Prüfarzt für die Studie angemeldet. Mit Hilfe dieses Tools wurde der Proband zufällig in die Verum- bzw. Placebo-Gruppe eingeteilt und erhielt einen individuellen Medikationscode. Dabei war weder Prüfarzt noch Patient bekannt, welcher Gruppe Zweitgenannter nun angehörte. Nach erfolgreicher Randomisation nahm der Patient die erste Tablette seiner dem Medikationscode entsprechenden Studienmedikation unter Aufsicht des Prüfarztes ein. Die Box mit der restlichen Studienmedikation wurde vom Prüfarzt durch Zählung von Blistern und Tabletten auf Vollständigkeit überprüft und dem Probanden mit exakter Einnahmeanweisung mit nach Hause gegeben. Die Medikations-Ausgabe wurde schriftlich dokumentiert. Die Follow-up-Untersuchung 1 (F1) fand als kurze Kontrollvisite eine Woche nach der Basisuntersuchung

(Baseline) bzw. der ersten Einnahme der Studienmedikation statt, um eventuelle Veränderungen der subjektiven Befindlichkeit des Patienten sowie mögliche Nebenwirkungen des Medikamentes möglichst frühzeitig zu detektieren. Wurden eine Unverträglichkeit bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder eine starke Verschlechterung des Wohlbefindens des Probanden festgestellt, konnte eine entsprechende Dosisanpassung vorgenommen werden. Bei nicht tolerablen Veränderungen wurde zum Schutz des Patienten die Studienmedikation abgesetzt. Unerwünschte, mit dem Studienmedikament assoziierbare Ereignisse, aber auch Krankheit aus anderen Gründen wurden ab der F1 bei jeder folgenden Untersuchung erfragt und als AE (adverse event) und SAE (severe adverse event) bei Krankenhausaufenthalten unter Angabe von Symptomen, Datum von Beginn und Ende, Schweregrad und Auswirkungen auf die Einnahme der Studienmedikation schriftlich festgehalten. Der Proband wurde gebeten, die bei der Basisuntersuchung ausgehändigte Medikamentenbox zur nächsten Visite (F3) mitzubringen. Übrig gebliebene Tabletten sollten dabei in der Box bleiben und nicht vom Patienten zurückbehalten werden. Ebenso sollten die leeren Blister mit zurückgegeben werden. Bei der Follow-up-Untersuchung 3 (F3) als kurzem Kontrolltermin drei Monate nach der Baseline erfolgte analog zur F1 eine Überprüfung der möglicherweise durch die Studienmedikation hervorgerufenen erwünschten und unerwünschten Wirkungen sowie ein Austausch der bei der Baseline ausgegebenen Medikamentenbox mit einer vollen. Die zurück gegebene und die neu ausgegebenen Studienmedikation wurden vom Prüfarzt mittels Zählung überprüft und die Ergebnisse schriftlich dokumentiert. Sechs Monate nach der Basisuntersuchung erschien der Patient zur ersten großen Kontrollvisite, der Follow-up-Untersuchung 6 (F6). Auch zu diesem Termin erfolgte ein Austausch der bei der F3 ausgegebenen Studienmedikations-Box mit leeren Blistern und noch verbliebenen Tabletten gegen eine volle Schachtel. Nach Dokumentation der Rückgabe und Austeilung wurden seit der F3 aufgetretene mögliche Nebenwirkungen des Studienmedikaments erfragt und AE's und SAE's schriftlich vermerkt. Analog zu Screening und Baseline wurden anschließend alle in einer großen Visite enthaltenen Untersuchungen (außer der Lungenfunktionsprüfung) durchgeführt. Der Patient erhielt erneut einen Lebensqualitäts-Fragebogen, den auszufüllen er gebeten wurde. Die Follow-up-Untersuchung 9 (F9) erfolgte neun Monate nach der Basisuntersuchung als kurze Kontrollvisite analog zur F3. Der Patient erhielt das letzte Päckchen seiner Studienmedikation im Austausch gegen die bei der F6 ausgeteilten Box. Die Follow-up-Untersuchung 12 (F12) als letzte große Untersuchung fand zwölf Monate nach dem Baseline-Termin statt und wurde analog zur F6 durchgeführt. Zu diesem Termin hatte der Patient seine letzte Medikationsschachtel abzugeben, es wurde keine neue Studienmedikation ausgegeben. Eine Woche nach der großen Abschluss-Untersuchung fand die Safety-Visite 1 (SV1) als letzter persönlicher

Kontakt statt. Ziel dieser Sicherheitsvisite war es, mögliche Veränderungen der Befindlichkeit des Patienten seit Absetzen des Studienmedikamentes eine Woche zuvor festzustellen und zu dokumentieren. Im Rahmen der Safety-Visite 2 (SV2) als letzter Sicherheitsvisite wurde der Patient von der Studienzentrale aus telefonisch vom Prüfarzt kontaktiert und erneut zu wahrgenommenen Veränderungen seit Einnahme der letzten Studienmedikation befragt. Das Gespräch wurde schriftlich dokumentiert.

Die für die vorliegende Forschungsarbeit ausgewerteten Daten entstammen ausschließlich der Baseline-Untersuchung, bei der der randomisierte Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte.

2.4 Untersuchungen

Nachdem im vorherigen Abschnitt Ablauf und Reihenfolge der einzelnen Studienvisiten erläutert wurden, sollen nun die Untersuchungen, die bei den einzelnen Visiten in unterschiedlicher Kombination durchgeführt wurden, näher erläutert werden.
Bei allen Visiten erfolgte eine ausführliche Anamnese, die Messung von Gewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und Taillen-/Hüftumfang sowie eine laborchemischen Untersuchung. Bei allen großen Visiten (Screening, Baseline, F6 und F12) wurden zusätzlich eine Echokardiographie, ein EKG, eine Spiroergometrie, ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt und dem Patienten ein Lebensqualitätsbogen und Soziodemographischer Fragebogen (außer beim Screening) zum Ausfüllen vorgelegt. Nur bei der Screening-Visite erfolgte zusätzlich noch eine Lungenfunktionsprüfung sowie die Bestimmung der Körpergröße.

2.4.1 Anamnese

Bei allen Terminen der Studie wurde eine in den Untersuchungsbögen genau zu dokumentierende ausführliche Befragung des Patienten vorgenommen. Begonnen wurde mit der Erfassung vorhandener Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz, also Dyspnoe unter Belastung oder in Ruhe, das Auftreten von Orthopnoe, paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe und nächtlichen Hustens, Vorhandensein und Häufigkeit von Nykturie sowie einer tagsüber bestehenden Müdigkeit und Leistungsschwäche. Der Patient wurde bei Angabe von Dyspnoe gebeten, genauer zu beschreiben, bei welchen Aktivitäten diese auftrete. Anhand dieser Erläuterungen wurde der Proband einem seiner individuellen Dyspnoesymptomatik entsprechenden NYHA-Stadium zugeordnet (NYHA Stadien: siehe Einleitung). Weitere Merkmale einer insuffizienten Herzleistung wurden während der im

Anschluss an die Anamnese stattfindenden körperlichen Untersuchung erhoben (siehe 2.4.2 Körperliche Untersuchung).
Vorbestehende Comorbiditäten wie Lungenstauung und Lungenödem, Pleuraerguss und Kardiomegalie wurden schriftlich dokumentiert. Weiterhin wurde die aktuelle, regelmäßig eingenommene Medikation des Patienten unter Angabe der jeweiligen Wirkstoffnamen und Tagesdosen erfasst.
Bei der Basisuntersuchung wurden über die bisher beschriebenen Punkte hinaus noch weitere Aspekte erfragt und dokumentiert. Dazu gehörten soziodemographische Angaben zu Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und den Angehörigen. Neben Erfassung des Erstdiagnosezeitpunktes der beim Probanden vorliegenden Herzinsuffizienz erfolgte eine genauere Einteilung derselbigen nach Lokalisation (Rechts-/Links-/Global-Herzinsuffizienz) und Funktion (systolisch, diastolisch, systolisch + diastolisch). Es wurde dokumentiert, wie oft der Patient in den letzten zwölf Monaten vor der Basisuntersuchung wegen bestehender Herzinsuffizienz Kontakt zu seinem Hausarzt und Kardiologen hatte und wie oft es wegen dieser Indikation zu Krankenhaus- bzw. Stationären Reha- und Kuraufenthalten kam. Außerdem wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren erfragt oder aus Vorbefunden entnommen, nämlich Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Schlafapnoesyndrom, Raucherstatus und wöchentlicher Alkoholkonsum sowie ein bekannter Myokardinfarkt bei leiblichen Eltern, Geschwistern und Kindern vor dem 60. Lebensjahr. Nach Erhebung der kardialen Diagnosen wie Koronare Herzkrankheit mit und ohne Angina pectoris-Symptomatik, stattgehabtem Myokardinfarkt, primären Herzklappenerkrankungen, angeborenen und erworbenen Herzfehlern, Vorhofflimmern und Kardiomyopathie wurde die angenommene Hauptursache der beim Patienten vorhandenen Herzinsuffizienz vermerkt. Anschließend wurden bisher durchgeführte therapeutische kardiovaskuläre Interventionen erfasst, im Detail koronare Revaskularisierungen wie PTCA oder Stent-Implantation, periphere Revaskularisierungen, Bypass-, sonstige Gefäß- und Herzklappen-Operationen, Implantationen von Schrittmacher, Defibrillator oder Assist-Devices, Herztransplantation und bereits erfolgte Reanimation. Vorbefundlich wurde die letzte Herzkatheteruntersuchung vor Studienbeginn (falls stattgefunden) mit Angabe der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF), des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LV-EDP), Bestehen und Schweregrad einer koronaren Herzkrankheit und unbehandelter Stenosen, ob eine Biopsie entnommen oder eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt wurde, dokumentiert. Per Befragung oder ebenfalls aus Vorbefunden wurden die Nebendiagnosen in Erfahrung gebracht, im Einzelnen pAVK mit klinischer Stadieneinteilung, cerebrovaskuläre Erkrankungen und deren Ätiologie, statt gehabte Synkope, bestehende COPD oder primäre pulmonale Hypertonie, Infektion mit dem HI-Virus und chronische Hepatitis B oder C, Leberzirrhose, vorhandene maligne Tumore oder

Depressionen. Bei weiblichen Probanden wurde darüber hinaus der prä- bzw. postmenopausale Status festgehalten.
Bei allen Follow-up-Untersuchungen nach der Baseline wurde der Patient weiterhin über aufgetretene unerwünschte Ereignisse befragt, welche außer auf dem Anamnesebogen selbst zusätzlich auf speziellen AE-/SAE-Bögen dokumentiert wurden (siehe 2.3 Studienablauf, Follow-up-Untersuchung 1). Des Weiteren wurden sämtliche sich im Studienverlauf ergebende Änderungen seit der jeweils letzten Visite erfasst, im Detail neue kardiovaskuläre Interventionen und Herzkatheteruntersuchungen, neu aufgetretene kardiale oder Nebendiagnosen, Änderungen der einzunehmenden Medikamente und Dosen.

2.4.2 Körperliche Untersuchung

Nach der ausführlichen Anamneseerhebung wurde der Proband körperlich untersucht. Körpergröße und -gewicht wurden ermittelt und aus beiden Werten nach der Formel Körpergewicht in kg/(Körpergröße in m²) der Body-Mass-Index (BMI) ermittelt. Danach wurden mit dem Zentimetermaß Taillen- und Hüftumfang gemessen sowie nach einer Ruhephase von fünf Minuten Blutdruck und Herzfrequenz. Der Patient wurde auf körperliche Zeichen der Herzinsuffizienz wie Dypnoe in Ruhe, Halsvenenstauung, Hepatojugulären Reflux, Hepatomegalie und Ascites sowie periphere Ödeme untersucht. Auskultatorisch wurden Lunge und Herz beurteilt.

2.4.3 Laboruntersuchung

Bei allen großen Untersuchungen (Screening, Baseline, Follow-up-6, Follow-up-12) wurde eine Basislaboruntersuchung durchgeführt. Die Blutentnahme erfolgte bei dem nicht nüchternen Patienten nach einer Ruhephase von 30 Minuten. Das kleine Blutbild beinhaltete die Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und Thrombozyten. Mittels Messung des Serumkreatinins wurde über die vereinfachte MDRD-Formel nach einer Studie von Levey et al. 2000 die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) berechnet: GFR (ml/min/1,73 m²) = 186 x Serumkreatinin (mg/dl) exp -1,154 x Alter (Jahre) exp -0,203 (bei Frauen zusätzlich x 0,742) berechnet. Weiterhin wurden die Elektrolyte Natrium und Kalium, Harnsäure, das glykosylierte Hämobglobin HbA1c, das Gesamtcholesterin sowie dessen Unterfraktionen HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol und die Triglyceride gemessen. An Leberwerten bestimmte man neben dem Gesamt-Bilirubin die Enzyme Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gamma-Glutamyl-Transferase (γ-GT) und Alkalische Phosphatase (AP). Bei der Screening-Untersuchung wurden einmalig der Basalwert des Thyroidea-stimulierenden Hormons (TSH) sowie der kardiomyozytär sezernierte Herzinsuffizienzmarker NT-Pro-BNP ermittelt.

Bei allen kleinen Kontrollvisiten (Follow-up-1, Follow-up-3, Follow-up-9, Safety-Visit-1) erfolgte lediglich eine Messung von Kalium, Natrium und Kreatinin sowie die Berechnung der GFR (s. o.), um die Nebenwirkungen der Studienmedikation im Sinne einer Kalium- und Kreatinin-Erhöhung schnellstmöglich erfassen und ggf. mit einer Dosisanpassung reagieren zu können.
Bei Basisuntersuchung, Follow-up-6 und Follow-up-12 wurden zusätzlich zu den Blutmonovetten für die Routinelaboruntersuchungen weitere Monovetten abgenommen, mit dem Zweck, spätere Untersuchungen im Rahmen der Forschung zum Thema Herzinsuffizienz zu ermöglichen. Aus diesem Grund wurde das Blut dieser zusätzlichen Monovetten teilweise zentrifugiert und bei -80 °C im Core Lab eingefroren.

2.4.4 Elektrokardiogramm (EKG)

Im Rahmen aller großen Untersuchungen (Screening-Untersuchung, Baseline, Follow-up-6, Follow-up-12) wurde ein 12-Kanal-EKG geschrieben, die Aufzeichnung der Herzströme erfolgte mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/s. Zu Beginn war eine Eichzacke aufzuzeichnen, bei der 1 cm Höhe einer Spannung von 1 mV entsprach. Neben den bipolaren Extremitätenableitungen nach Einthoven und den unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger wurden die unipolaren präcordialen Ableitungen nach Wilson gemessen und aufgezeichnet. Durch die Einthoven- und Goldberger-Ableitungen konnte der Lagetyp der elektrischen Herzachse in der Frontalebene bestimmt werden. Die Elektroden legte man für beide Ableitungen proximal der Handgelenke und des linken Knöchels (rechtes Handgelenk rot, linkes Handgelenk gelb, linker Knöchel grün), proximal des rechten Fußknöchels wurde die schwarze Erdungselektrode angelegt. Mit Hilfe dieser Elektroden-Anlage wurden die Einthoven-Ableitungen I (zwischen linkem und rechtem Arm), II (zwischen linkem Bein und rechtem Arm) und III (zwischen linkem Bein und linkem Arm) sowie die Goldberger-Ableitungen aVL, aVR und aVF, die genau in der Mitte zwischen den Einthoven-Ableitungen liegen, gemessen. Anschließend legte man noch die sechs unipolaren Brustwandableitungen (V1-V6) nach Wilson an. Die Auswertung des EKG umfasste neben Herzfrequenz und Rhythmus (Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern, Schrittmacherrhythmus) PQ-und QT-Zeit sowie QRS-Dauer. Ferner beurteilte man das EKG auf vorhandene Blockbilder, im Detail einen atrioventrikulären Block mit Angabe des Grades, Links- oder Rechtsschenkelblock.

2.4.5 Lungenfunktionsuntersuchung

Ausschließlich bei der Screeninguntersuchung wurde eine Spirometrie durchgeführt. Dabei bestimmte man die Vitalkapazität (VC), die forcierte Ein-Sekunden-Kapazität FEV1 und das Verhältnis von FEV1 zur Vitalkapazität (Tiffeneau-Wert). Reduzierte Werte für VC und FEV1

allein können sowohl auf eine obstruktive (z. B. COPD und Asthma) als auch auf eine restriktive Lungenerkrankung (z. B. Lungenfibrose) hinweisen, der Tiffeneau-Wert ist bei obstruktiven Leiden vermindert. Betrugen die gemessenen Werte für Vitalkapazität und FEV1 weniger als 80% des Soll-Wertes, so führte dieses zu einem Ausschluss einer Studienteilnahme, da man nicht sicher davon ausgehen konnte, dass die vom Patienten angegebene Dyspnoe tatsächlich auf kardiale und nicht primär pulmonale Ursachen zurückzuführen war.

2.4.6 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest stellt eine sichere, von den Patienten gut akzeptierte Möglichkeit dar, deren funktionelle Leistungsfähigkeit bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz zu überprüfen. Erforderlich zur Durchführung des Gehtests waren eine mindestens 20 m lange Gehstrecke auf ebenem Boden und vorhandene Sitzgelegenheiten alle 20m, ferner eine Stoppuhr, ein Blutdruckmessgerät und eine Borgskala auf Papier. Der Gehtest sollte mindestens eine Stunde vor oder vier Stunden nach der spiroergometrischen Untersuchung (s. u.) durchgeführt werden. Vor dem Beginn wurde dem Patienten der genaue Ablauf des Tests erläutert sowie Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe gemessen und dokumentiert. Der Proband sollte innerhalb eines Zeitraumes von sechs Minuten die längste ihm mögliche Strecke zurücklegen, ohne dabei zu rennen oder zu joggen. Vorgabe war, dass ein Fuß stets den Boden berühren sollte. Benötigte der Patient nach eigenem Ermessen eine Pause, durfte er auf den Sitzgelegenheiten Platz nehmen, um sich auszuruhen. Sollte er sich körperlich in der Lage fühlen, weiter zu gehen, sollte er den Test fortführen. Die Zeit wurde während der Pause nicht angehalten. Der Versuchsleiter sollte alle zwei Minuten die vergangene Zeit ansagen, alle 30 Sekunden sollte er den Probanden mit vom Studienprotokoll vorgegebenen Sätzen ermutigen. Wichtig war, dass der Untersucher nicht mitlief, sondern in der Mitte der Teststrecke stehen blieb. Nach Ablauf der sechs Minuten wurde der Patient gebeten, stehen zu bleiben. Es wurden sofort erneut Blutdruck und Puls gemessen, und dem Patienten die Borg-Skala vorgelegt. Die Ergebnisse sowie die bewältigte Gehstrecke wurden auf dem Untersuchungsbogen notiert. Die Borg Skala (s. u.) reichte von 0 bis 10, wobei 0 Keine Symptome bedeutete und 10 maximale Luftnot.

Tab. 2.3 Modifizierte Borg-Skala

0	überhaupt keine Atemnot
0,5	sehr, sehr milde (knapp wahrnehmbar)
1	sehr milde
2	milde
3	mäßig
4	recht schwer
5	schwer
6	(nicht näher bezeichnete Zwischenstufe)
7	sehr schwer
8	(nicht näher bezeichnete Zwischenstufe)
9	sehr, sehr schwer (fast maximal)
10	maximale Atemnot

*Modifiziert nach Wilson und Jones (1989)

2.4.7 Spiroergometrie

Um die Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung (= peakVO_2) des Patienten zu ermitteln, wurde eine spiroergometrische Untersuchung durchgeführt. Die Spiroergometrie stellt eine objektive Untersuchungsmethode zur Bewertung des kardiopulmonalen Systems dar, bei der aerobe und anaerobe Belastbarkeit beurteilt werden. Außer der Sauerstoffaufnahme (VO_2) können die Kohlendioxid-Abgabe (VCO_2), Atemzugvolumen und Atemfrequenz sowie Blutdruck und Herzfrequenz bestimmt werden. VO_2 und VCO_2 wurden mit einem Flowsensor gemessen, der dicht mit einer Mund und Nase bedeckenden Gesichtsmaske verbunden war. Zu beachten war, dass die Untersuchungen immer unter gleichbleibenden Umgebungsbedingungen (konstante Temperatur, Luftdruck und Luftfeuchtigkeit im Raum) durchgeführt wurden. Vor jeder Untersuchung musste das Spirometer neu kalibriert werden. Während der gesamten Studie mussten in einem Studienzentrum dasselbe elektronisch gebremste Fahrradergometer und dasselbe Analysesystem verwendet werden. Sitz- und Lenkerhöhe konnten für jeden Probanden individuell angepasst werden. Idealerweise sollten die Knie während der gesamten Tretphase leicht gebeugt bleiben. Nachdem der Patient den Oberkörper entkleidet hatte, nahm er auf dem Ergometer Platz. Der Untersucher legte ein 12-Kanal-EKG sowie am

linken Oberarm eine Blutdruckmanschette an. Die Gesichtsmaske mit dem Flowsensor wurde dem Patienten dicht aufgesetzt, so dass keine Luft an den Seiten der Maske ein- bzw. ausströmen konnte, sondern ausschließlich über den Flowsensor. Dadurch sollte eine möglichst präzise Messung von VO_2 und VCO_2 ermöglicht werden. Bevor die aktive Tretphase begann, wurde der Gasaustausch des Probanden über eine Ruhephase von vier Minuten hinweg aufgezeichnet. Des Weiteren wurde ein Ruhe-EKG ausgedruckt und der Ruhe-Blutdruck manuell bestimmt und dokumentiert. Der respiratorische Quotient (RQ = VCO_2/VO_2) sollte während der Ruhephase unter 1,0 bleiben, das Atemzeitvolumen 10-15 l/min betragen. Betrug der RQ bereits in diesen ersten vier Minuten >1,0 und änderte sich in zusätzlichen sechs Minuten nichts daran, sollte nach der Gesamtzeitspanne von zehn Minuten trotzdem mit dem Test begonnen werden. Während der nun beginnenden Übungsperiode, zunächst bei 20 Watt, wurde der Patient vom Prüfarzt angewiesen, eine Tretgeschwindigkeit von 60 ± 5 Umdrehungen/Minute konstant beizubehalten. Alle zwei Minuten erhöhte sich der Widerstand automatisch schrittweise um 20 Watt. Am Ende jeder Belastungsstufe wurden Blutdruck und Puls gemessen/die Borgskala erfragt und alles dokumentiert. Während des gesamten Tests sollte der Untersucher den Patienten stets ermutigen, so lange wie möglich fortzufahren, bis eine Ausbelastung aus verschiedenen Gründen eintrat. Der RQ sollte am Ende der Übung >1,0 sein, um diese Ausbelastung zu gewährleisten. Falls der Patient die Untersuchung bereits mit einem RQ >1,0 begonnen hatte, sollte ein Anstieg um 0,3 Einheiten gegenüber dem Ausgangswert vorliegen. Weitere Kriterien der Ausbelastung waren maximale Erschöpfung (z. B. der Muskulatur), Blutdruckabfall um 20 mmHg nach zwei Messungen, Thoraxschmerzen wie Angina pectoris, extreme Dyspnoe, drei oder mehr aufeinanderfolgende ventrikuläre Extrasystolen, ein systolischer Blutdruck >240 mmHg und jeder sonstige Zustand, den der Prüfarzt als gesundheitliches Risiko ansah. Direkt bei Testende wurde die Borgskala abgefragt und zusammen mit dem Abbruchgrund notiert.

2.4.8 Echokardiographie

Für die Studie wurden Patienten mit diastolischer Dysfunktion (DD) und diastolischer Herzinsuffizienz (HFpEF) gesucht. Das Vorliegen einer Systolischen Insuffizienz (SHF), die in dieser Studie durch eine Ejektionsfraktion (EF) <50% definiert wurde, galt als Ausschlusskriterium. Mittels Echokardiographie wurde die Unterscheidung zwischen DHF und SHF vorgenommen.

Die diastolische Form der Herzschwäche kann in vier Schweregrade untergliedert werden. Schweregrad 0 bedeutet ein normales Füllungsmuster. Für das Vorliegen dieses Grades mussten ein Hauptkriterium und zwei von drei Nebenkriterien erfüllt sein. Das Hauptkriterium war das Verhältnis zwischen maximaler frühdiastolischer

Einstromgeschwindigkeit (E) zur Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe nach der Vorhofkontraktion (A). Dieses Verhältnis E/A sollte ≥1 sein. Die drei Nebenkriterien waren das Verhältnis des maximalen systolischen Flusses in der Pulmonalvene (S) zum maximalen diastolischen Fluss (D) S/D≥1, die Relation zwischen maximaler frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe (E) und maximaler frühdiastolischer Geschwindigkeit des Mitralklappenringes (E‘) im Gewebedoppler E/e‘<10 sowie die Beziehung der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit (E) zur Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe nach Vorhofkontraktion und während der Ausführung des Valsalvamanövers durch den Patienten (A-Valssalva) E/A-Valsalva ≥1. Schweregrad I weist auf eine bereits verzögerte Relaxation des Ventrikels bei der Füllung hin, die sich durch E/A <1 im Herzecho zeigte. Das Stadium II ist definiert durch eine Pseudonormalisierung der kardialen Funktion. Wieder mussten ein Hauptkriterium (E/A zwischen 1 und 2) und zwei von drei Nebenkriterien (S/D <1, E/e‘ ≥10 und E/A-Valsalva <1) vorliegen. Stadium III und IV sind gekennzeichnet durch ein restriktives Füllungsmuster, wobei Stadium III reversibel und Stadium IV irreversibel ist. Das zu erfüllende Hauptkriterium war E/A ≥2. Eins von den zwei Nebenkriterien S/D<1 und E/e‘ ≥15 musste ebenfalls erfüllt sein. Für die Einteilung in Grad III und IV wurde erneut E/A-Valsalva hinzugezogen. War E/A-Valsalva <1, lag bei dem Patienten ein reversibles restriktives Füllungsmuster vor (Grad III), während es sich bei E/A-Valsalva ≥1 um einen irreversiblen Zustand handelte (Grad IV). In der folgenden Tabelle aus den Handling-Guidelines der Aldo-DHF-Studie sind die Schweregrade der diastolischen Herzinsuffizienz mit zugeordneten Parametern noch einmal übersichtlich dargestellt.

Tab. 2.4 Schweregrad-Einteilung der Diastolischen Dysfunktion bei ALDO-DHF

Diastolische Funktion	Normal	Verzögerte Relaxatations	Pseudonormale Füllung	Restriktive Füllung	
				reversibel	irreversibel
	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Hauptkriterium: E/A	≥1[a]	<1	≥1 und <2[a]	≥2[b]	≥2[b]
Nebenkriterien:					
E/e‘	<10		≥10	≥10	≥10
PV: S/D	≥1		<1	<1	<1
E/A Valsalva	≥1		<1	<1	≥1

* Modifiziert nach Edelmann et al. (2010)

E/A = Verhältnis zwischen maximaler frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit (E) und der Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe nach der Vorhofkontraktion (A)

E/e‘ = Verhältnis zwischen linksventrikulärer frühdiastolischer Füllung (E‘) und maximaler frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit (E)

PV S/D = Verhätnis des systolischen Pulmonalvenenflusses zum diastolischen Fluss

E/A Valsalva = Verhältnis zwischen maximaler frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit (E) und der Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe nach der Vorhofkontraktion (A) unter Durchführung des Valsalva-Manövers

[a] Hauptkriterium und zwei der drei Nebenkriterien, inklusive Valsalva-Manöver

[b] Hauptkriterium und eins der folgenden zwei Nebenkriterien ohne Valsalva-Manöver zur Unterscheidung zwischen reversiblem (Grad III) und nicht-reversiblem (Grad IV) restriktiven Füllungsmuster

Weiterhin wurden bei der echokardiographischen Untersuchung Quer- und Längsdurchmesser von Vorhöfen und Ventrikeln sowie die Dicke des interventrikulären Septums und der linksventrikulären Hinterwand im 2D-M-Mode bestimmt. Zur Volumenberechnung des linken Atriums (left atrium, LA) wurde der Vorhof in jeweils optimaler Einstellung im 2- und 4-Kammerblick vermessen. Die Messung wurde dabei zu Beginn der Diastole kurz vor Öffnung der Mitralklappe vorgenommen. Nach der Formel LA-Volumen = (0,85 x A1 x A2)/LA-ES (endsystolisch gemessen) wird das linksatriale Volumen aus den Messungen A1 und A2 berechnet und anschließend das LA-Volumen zur Körperoberfläche in Beziehung gebracht: LA-Volumenindex = LA-Volumen/ Körperoberfläche. Zur Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) wurde der linke Ventrikel in 2- und 4-Kammerblick optimal dargestellt und die gemittelten Werten der Messungen für endsystolisches und enddiastolisches LV-Volumen (LVV-ES und LVV-

ED) sowie die LVEF abgelesen. Die EF-Messung erfolgte nach Simpson. War dies nicht möglich, wurde sie visuell abgeschätzt. Eine reduzierte EF war dabei definiert als <50%. Im PW-Doppler des diastolischen Mitralflusses wurden die Parameter Herzfrequenz, Höhe der E-Welle und Höhe der A-Welle sowie die Dezelerationszeit bestimmt. Im Gewebedoppler des Mitralanulus wurden medial und lateral die Höhe von e`-Welle und a‘-Welle gemessen. Weiterhin wurde beim Echo auf Wandbewegungsstörungen, Dilatation des rechten Ventrikels, Perikarderguss oder Stauungszeichen der Vena cava inferior geachtet. Es wurde auch der Klappenstatus erhoben, um Stenosen und Insuffizienzen zu erfassen.

2.4.9 Herzkatheteruntersuchung

Sollte im Vorfeld der Studie eine Herzkatheteruntersuchung beim teilnehmenden Patienten durchgeführt worden sein, wurden die Ergebnisse dieser ebenfalls dokumentiert (siehe 2.4.2 Anamnese).

2.5 Befragung zur Lebensqualität

Bei den Terminen der Baseline-Untersuchung, des Follow-up-6 und des Follow-up-12 wurde den Studienteilnehmern ein Fragebogen zur Lebensqualität zum freiwilligen Ausfüllen überreicht. Die Patienten wurden gebeten, den Fragebogen möglichst vollständig zu bearbeiten und ihre Antworten deutlich mit einem Kreuz zu kennzeichnen. Sie wurden instruiert, sich für die Bearbeitung Zeit zu lassen, allerdings nicht ins Grübeln zu geraten, sondern möglichst spontan zu antworten. Sie sollten sich dabei nicht von eventuellen Begleitpersonen helfen lassen.

Der Fragebogen zur Lebensqualität besteht aus neun Untereinheiten. Im SF-36 (short form health survey mit 36 Fragen) geht es darum, den eigenen Gesundheitszustand zu beurteilen. Dabei werden physische Funktion, Schmerzen, Einschränkungen im Alltagsleben, Sozialleben, Gemütszustand und seelische Probleme berücksichtigt.

Der PHQ-D (Patient Health Questionnaire, deutsche Version) erfragt das Gefühl von Beeinträchtigung durch verschiedene Beschwerden in den vergangenen zwei Wochen.

Der Fragebogen „Leben mit Herzinsuffizienz“ bezieht sich auf Symptome und Umstände, durch die sich die Patienten im vorangegangenen Monat in ihrer gewünschten Lebensweise gemindert fühlten und deren Ausprägungsgrad.

Der HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) befasst sich mit der in der vorhergehenden Woche vorherrschenden Stimmungslage, um eine depressive Verstimmung der Patienten zu detektieren.

Im GSW (Fragebogen zur generalisierten Selbstwirksamkeitserwartung) sollte der Befragte seine Zuversicht in eigene Fähigkeiten und Ressourcen beurteilen, zum Beispiel eigene Strategien zur Problembewältigung.
Der ESSI (Enriched Social Support Instrument) soll den Sozialen Rückhalt, den ein kardiologischer Patient von seinem Umfeld erhält, ermitteln.
Die Fragen des Maastricht-Fragebogens zielen auf die Erfassung von depressiven Symptomen wie Abgeschlagenheit, Schlafstörungen, Hoffnungslosigkeit und Suizidgedanken ab.
Bei dem EuroQuol handelt es sich um eine numerische Skala, die von 0 bis 100 reicht. Er beschreibt die nicht mit speziellen Krankheiten verbundene gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL = health related quality of life). Die Patienten wurden angehalten, einen neben der Zahlenleiste befindlichen Punkt mit derjenigen Zahl auf der Skala zu verbinden, die die Einschätzung des eigenen Gesundheitszustandes am selben Tag am besten beschrieb. Dabei war der schlechtestmögliche Gesundheitszustand mit der Zahl 0 zu verbinden, der bestvorstellbare mit 100.
Der KöBet-Fragebogen (Fragebogen zur körperlichen Betätigung) ist Gegenstand dieser Dissertation und soll daher nachfolgend erläutert werden.

2.6 Fragebogen zur körperlichen Betätigung (KöBet) und Auswertung

Der Fragebogen zur körperlichen Betätigung (KöBet) der vorliegenden Studie ist angelehnt an den „Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität“, der von Frey et al. entwickelt und 1999 in dem medizinischen Journal „Sozial- und Präventivmedizin“ veröffentlicht wurde. Es handelt sich dabei um ein Instrument zur möglichst vollständigen Erfassung sämtlicher gesundheitswirksamer körperlicher Aktivitäten im Alltagsleben der Patienten. Mit gesundheitswirksamer Aktivität ist, wie im Kapitel 1.9 „Körperliche Aktivität“ beschrieben, nicht nur das Treiben von Sport mit hoher Belastungsintensität gemeint, sondern auch Alltagsaktivitäten mit moderater oder geringer Intensität wie Treppen steigen oder Spazieren gehen, da auch diese einen gesundheitlichen Nutzen bewirken können. Im „Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität“ wird in zwölf Fragen (in der Kurzform in acht Fragen) die körperliche Belastung während der Berufsausübung, während Alltagsaktivitäten wie Treppen steigen, dem Zurücklegen von Wegen zu Fuß bzw. per Rad, Gartenarbeit und Spaziergänge/-fahrten, während Freizeitaktivitäten wie Tanzen und Kegeln und während der Ausübung von Sport ermittelt. Alle Zeitangaben zu den einzelnen Betätigungen wurden auf Stunden pro Woche umgerechnet (Frey et al. 1999; Frey und Berg 2002). Für jede einzelne Aktivität wurde der aktuellen Version des „Compendium of Physical Activities“ der zugehörige MET-Intensitätswert (siehe unten) entnommen und mit

der wöchentlichen Stundenzahl, die die spezifische Aktivität jeweils ausgeübt wurde, multipliziert. Daraus ergab sich die wöchentliche Intensität in MET/Woche für jede einzelne körperliche Aktivität. Durch Summierung der einzelnen Intensitäten ergab sich eine Gesamt-Intensität in MET pro Woche für alle vom Patienten unternommenen gesundheitswirksamen körperlichen Aktivitäten. Der Freiburger Fragebogen ist für Patienten und die auswertende Instanz einfach zu handhaben und erwies sich als zuverlässige und valide Methode zur Erfassung gesundheitsförderlicher körperlicher Betätigung, der sich auch für den Einsatz in epidemiologischen Studien eignet (Frey et al. 1999).

Der Fragebogen zur körperlichen Betätigung (KöBet), der in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie „Aldo-DHF“ verwendet wurde, ermittelt wie der von Frey et al. 1999 veröffentlichte Fragebogen die Gesamtintensität der von den Studienpatienten ausgeführten körperlichen Aktivitäten in MET pro Woche. Beide Fragebögen erfragen gleichsam körperliche Belastungen in den Bereichen Alltags-, Freizeit- und Sportaktivitäten. Während allerdings im Freiburger Fragebogen bestimmte Aktivitäten einzeln abgefragt werden, sind die verschiedenen körperlichen Betätigungen im KöBet-Fragebogen drei Kategorien zugeordnet. Kategorie 1 umfasste mäßig beanspruchende Betätigungen, Kategorie 2 stärker beanspruchende Betätigungen und Kategorie 3 stark beanspruchende Betätigungen. Die Studienpatienten sollten für jede der drei Kategorien eine geschätzte Stundenzahl angeben (also insgesamt drei Stundenzahlen), die sie jede Woche mit Tätigkeiten der jeweiligen Gruppe verbracht hatten. Dabei werden als Aktivitäten mäßiger Belastung Spazieren gehen, Fahrrad fahren, Einkaufen gehen und Putzen genannt, als Betätigungen stärkerer Beanspruchung Jogging, Walking, Schwimmen, moderates Fitnesstraining, Wasserkisten tragen und Gartenarbeit. Als stark beanspruchende Tätigkeiten werden Ausdauer- oder Zirkeltraining, Aerobic, Leistungsorientiertes Fitnesstraining, Holz hacken und andere schwere körperliche Arbeiten angegeben. Ziel der vorliegenden Forschungsarbeit war dabei die Überprüfung des Zusammenhanges zwischen dem Ausmaß der körperlichen Betätigung der Patienten im Alltag und dem Ausprägungsgrad der HFpEF. Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten enstammen der Baseline-Untersuchung, bei der der Einschluss in die Studie erfolgte.

Um das Ausmaß der körperlichen Aktivität messbar zu machen, wurde jeder der im KöBet-Fragebogen aufgezählten Aktivitäten ein Intensitätswert zugeordnet, der sogenannte MET-Wert (MET = metabolic equivalent of task). Die in dieser Arbeit zur Auswertung verwendeten MET-Werte wurden der aktuellen Version des „Compendium of physical activities“ von 2011 entnommen. Tab. 2.5 zeigt die den im KöBet-Fragebogen der Studie abgefragten körperlichen Aktivitäten laut Compendium zugeordneten MET-Werte.

Tab. 2.5 KöBet-Fragebogen und MET-Intensitätswerte körperlicher Betätigungen

Betätigungs Intensität	Beispiele	Compendium Code	Compendium MET-Wert	Gesamt MET	Mittelwert MET
Mäßig beanspruchende Betätigungen	Spazieren gehen	17082	5,3	18.4	4.6
	Fahrrad fahren	01015	7,5		
	Einkaufen gehen	05060	2,3		
	putzen	05030	3,3		
Stärker beanspruchende Betätigungen	Jogging	12020	7,0	31,3	5,22
	Walking	17110	6,5		
	schwimmen	18310	6,0		
	moderates Fitnesstraining	02060	5,5		
	Wasserkisten tragen	05055	2,5		
	Gartenarbeit	08245	3,8		
Stark beanspruchende Betätigungen	Ausdauer-/ Zirkeltraining	02040	8,0	36,6	7,32
	Aerobic	03015	7,3		
	leistungs-orientiertes Fitnesstraining	02062	7,8		
	Holz hacken	08019	4,5		
	schwere körperliche Arbeit	05150	9,0		

*Modifiziert nach Ainsworth et al. (2011)

Für alle drei Kategorien wurde jeweils aus den einzelnen MET-Werten ein Gesamt-Wert errechnet. Dieser betrug für Kategorie 1 (mäßig beanspruchende Betätigungen) 18,4 MET, für Kategorie 2 (stärker beanspruchende Betätigungen) 31,3 MET und für Kategorie 3 (stark beanspruchende Betätigungen) 36,6 MET. Der Gesamt-MET der jeweiligen Gruppe dividiert durch die Anzahl der darin erfragten Aktivitäten ergab einen mittleren MET-Wert für diese Kategorie (Mittelwerts-MET für Kategorie 1: 4,6 MET, für Kategorie 2: 5,22 MET, für Kategorie 3: 7,32 MET).

Diese drei MET-Mittelwerte dienten in der vorliegenden Arbeit als Intensitätsmaß für die jeweiligen Kategorien, das mit den von den befragten Patienten angegebenen wöchentlichen Stundenzahlen je Kategorie multipliziert wurde. Anschließend wurden die Produkte aus Mittelwerts-MET und Stundenzahl der drei Gruppen addiert zu einer Gesamt-Intensität für jeden Studienpatienten.

2.6.1 Rechenbeispiel zum KöBet-Fragebogen

Ein Patient gab an, vier Stunden pro Woche mit Aktivitäten aus Kategorie 1 verbracht zu haben, zweieinhalb Stunden mit Betätigungen aus der 2. Gruppe und eine Stunde mit Tätigkeiten aus Gruppe 3.

Diese Stundenzahlen wurden nun mit den entsprechenden MET-Mittelwerten multipliziert. Für Kategorie 1 ergibt sich also eine Gesamt-Intensität von 18,4 MET (4 Std. x 4,6 MET), für Kategorie 2 eine Gesamt-Intensität von 13,05 MET (2,5 Std. x 5,22 MET) und für Kategorie 3 eine Gesamt-Intensität von 7,32 MET (1 Std. x 7,32 MET).

Die Gesamt-Intensitäten der drei Kategorien wurden anschließend zur Gesamt-Intensität addiert und ergaben somit eine Gesamt-Intensität pro Woche von 38,77 MET (18,4 MET + 13,05 MET + 7,32 MET).

Für jeden Studienpatienten lag nun eine Gesamt-Intensität aller pro Woche ausgeführten körperlichen Aktivitäten vor. Dabei galt: je größer der Gesamtintensitätswert war, desto größer war das Ausmaß der körperlichen Betätigung durch den Patienten. Die Gesamt-Intensitäten der Probanden wurden nachfolgend mit HFpEF-Parametern statistisch korreliert um einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der körperlichen Aktivität und dem Schweregrad der HFpEF zu überprüfen.

3 Ergebnisse

3.1 Statistische Untersuchung ausgewählter diagnostischer Parameter im Studienkollektiv zum Zeitpunkt der Baseline-Visite (Tertilensplit)

Insgesamt wurden in die Studie ALDO-DHF im Zeitraum vom März 2007 bis zum April 2011 422 Patienten eingeschlossen. Alle dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten beziehen sich ausschließlich auf die Baseline-Untersuchung der Studie, bei der nach Verifizierung einer beim Patienten vorliegenden diastolischen Dysfunktion der Einschluss in die Studie erfolgt war. Dabei erwiesen sich die Baseline-Daten von 379 Studienprobanden als sinnvoll auswertbar. Berücksichtigt wurden demographische Daten wie Alter und Geschlecht, die medizinische Vorgeschichte hinsichtlich kardialer Comorbiditäten, Risikofaktoren und klinischer Symptomatik der HFpEF sowie die Ergebnisse der körperlichen und medizintechnischen Untersuchungen und der Laboranalytik. Im Hinblick auf die vorliegenden Analyseergebnisse zur Fragestellung dieser Dissertation wurde weiterhin die Selbstangabe der Patienten zur wöchentlich absolvierten körperlichen Aktivität im Mittel- und Hochdosis-Bereich erfasst.

Etwas mehr als die Hälfte (196, 51,7%) der Probanden waren weiblichen Geschlechts, das durchschnittliche Alter im Kollektiv betrug 67,2 Jahre. 0,8% der Patienten hatten in den zwölf Monaten vor Einschluss in die Studie einen Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz verbracht. An Comorbiditäten und Risikofaktoren für kardiale Erkrankungen fanden sich in absteigender Häufigkeit bei 229 Studienteilnehmern (60,4%) eine Hyperlipidämie, bei 151 (39,8%) eine koronare Herzkrankheit, in 63 Fällen (16,7%) ein stattgehabter Myokardinfarkt, in ebenfalls 63 Fällen (16,6%) Vorhofflimmern, bei 59 Patienten (15,6%) ein Diabetes mellitus, bei 16 (4,2%) eine pAVK, und bei 13 Probanden (3,4%) eine COPD. Ein Patient war mit einem implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD) und einer (jeweils 0,3%) mit einem Schrittmacher versorgt.

Bei der körperlichen Untersuchung im Rahmen der Baseline-Visite fand sich ein mittlerer Body-Mass-Index (BMI) von 29 kg/m², ein durchschnittlicher systolischer Ruheblutdruck von 135 mmHg bei mittleren diastolischen Werten von 79 mmHg. Die Ruheherzfrequenz ergab im Mittel 66 Schläge pro Minute.

Bei Erfassung der für die Herzinsuffizienz typischen klinischen Symptomatik zeigte sich bei der überwiegenden Anzahl der Studienpatienten (326, 86,0%) bei der Baseline ein NYHA-Stadium der Klasse II, während 53 Probanden (14,0%) sich bereits im Stadium III befanden. Als häufigstes Symptom war von 310 Patienten (81,8%) die Nykturie genannt worden, gefolgt von tagsüber auftretender Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit (Fatigue) bei 222 Probanden (58,6%) und peripheren Ödemen bei 153 Patienten (40,4%).

59 Studienteilnehmer (15,6%) hatten angegeben, unter nächtlicher paroxysmaler Dyspnoe zu leiden, fast ebenso viele Patienten (56, 14,8%) hatten nächtlichen Husten als Krankheitszeichen genannt.

Laborchemische Blutuntersuchungen ergaben im Mittel einen Natriumgehalt von 140,27 mmol/l, einen durchschnittlichen Kaliumwert von 4,18 mmol/l, einen mittleren Hämoglobingehalt von 8,58 mmol/l, eine errechnete glomeruläre Filtrationsrate von 75,29 ml/min/1,73 m² sowie einen medianen NT pro-BNP-Wert von 169 ng/l.

Hinsichtlich der Fragestellung dieser Dissertation, ob ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der körperlichen Aktivität im Alltag und dem Ausprägungsgrad einer bestehenden diastolischen Herzinsuffizienz besteht, wurde ermittelt, wie viel Zeit die Patienten wöchentlich mit körperlicher Aktivität zugebracht hatten und wie hoch die Intensität der Belastung, gemessen in MET, gewesen war. Die Ergebnisse dieser spezifischen Analyse erwiesen sich mit p-Werten von <0,001 bei einem festgelegten Signifikanzniveau von 0,05 als deutlich signifikant. Der überwiegende Anteil der Patienten (153, 40,4%) hatte angegeben, sich weniger als vier Stunden/Woche körperlich betätigt zu haben. Etwa gleich viele Probanden hatten laut Selbstangabe mehr als acht Stunden je Woche (115 Probanden, 30,3%) und zwischen vier und acht Stunden wöchentlich (111 Patienten, 29,3%) absolviert. Dabei hatte sich von den 153 Patienten (40,4% des untersuchten Gesamtpatientenkollektivs von 379), die sich weniger als vier Stunden pro Woche körperlich belastet hatten, der Großteil (104, 73,2%) im Niedrig-MET-Bereich (definiert als MET-Werte von 0-70) bewegt, die zweitgrößte Gruppe im mittleren Intensitätsbereich (MET-Werte von >70-140) und die kleinste Gruppe im Hochdosis-MET-Bereich (festgelegt als MET-Werte von >140). Von den 115 Patienten (30,3%) des Gesamtkollektivs, die wöchentlich mehr als acht Stunden mit körperlicher Aktivität verbracht hatten, hatte der überwiegende Teil (84 Patienten, 72,4%) Belastungen im Hochdosis-MET-Bereich absolviert, ein weiterer großer Teil (30 Patienten, 24,8%) im mittleren Bereich und nur ein Patient (0,7%) im Niedrig-Dosis-Bereich. Bei den 111 Patienten (29,3%) des untersuchten Kollektivs, die sich wöchentlich zwischen vier und acht Stunden körperlich betätigt hatten, fanden wir die größte Gruppe (58 Patienten, 47,9%) im Bereich der mittleren Intensität, die zweitgrößte Gruppe (37 Patienten, 26,1%) im Bereich niedriger MET-Werte und die geringste Patientenzahl (16 Patienten, 13,8%) im Bereich hoher Intensitätswerte.

Zusammengefasst hatte sich der überwiegende Teil der Patienten, die sich zeitlich am kürzesten bzw. wenigsten körperlich belastet hatten, im Bereich niedriger Intensitäten bewegt. Die meisten Patienten mit einer mittleren wöchentlichen Zeitspanne hatten auch körperliche Aktivitäten im mittleren MET-Bereich ausgeübt und der Großteil der Probanden, die mehr als acht Stunden pro Woche mit körperlicher Betätigung verbracht hatten, hatte sich dabei im Hochdosis-MET-Bereich bewegt (s. Abb. 3.1).

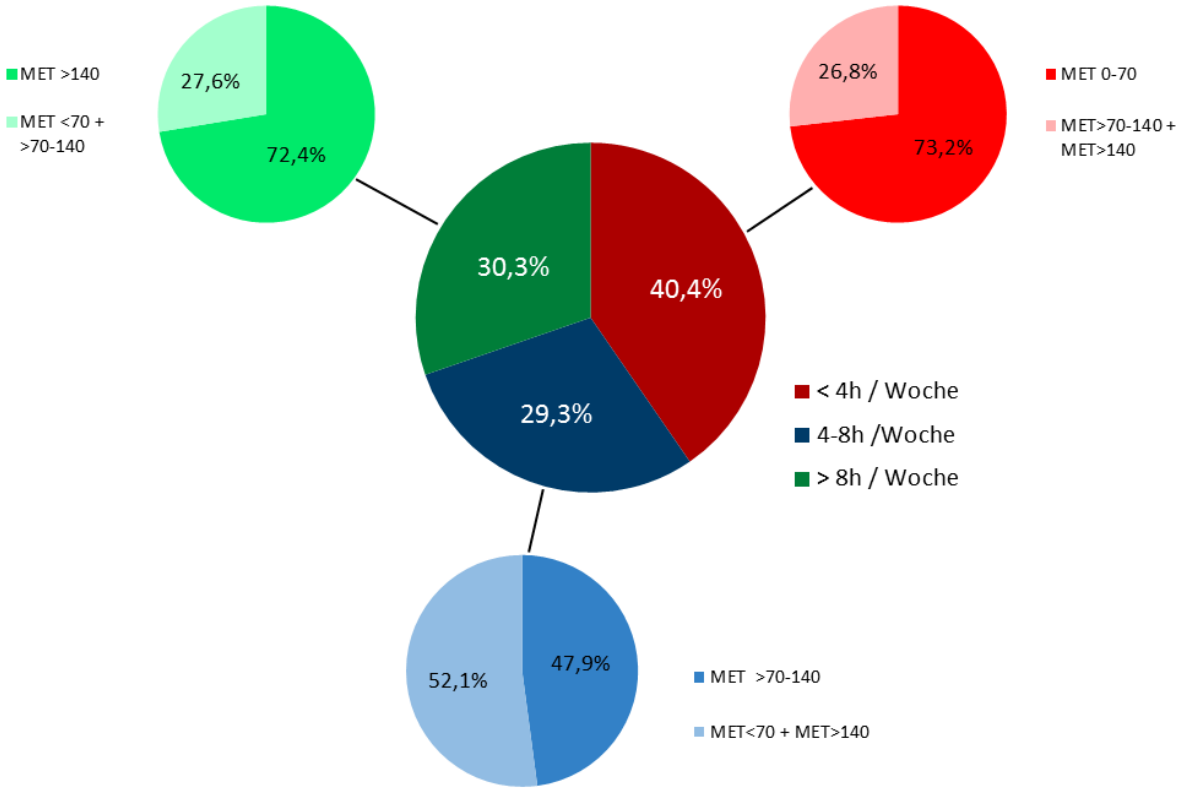

Abb. 3.1 Aktivitätsverhalten im untersuchten Patientenkollektiv unterteilt nach wöchentlicher Dauer und Intensität körperlicher Aktivität

Zentrales Kreisdiagramm: Unterteilung des untersuchten Patientengesamtkollektivs in drei Gruppen nach wöchentlich gemessener zeitlicher Gesamtdauer der absolvierten körperlichen Aktivität:

Dunkelrot: Anteil der Patienten (bezogen auf das untersuchte Gesamtkollektiv), die sich wöchentlich überwiegend für eine geringe zeitliche Gesamtdauer körperlich betätigt haben (definiert als <4h/Woche): 40,4%

Dunkelblau: Anteil an Patienten, die sich wöchentlich überwiegend für eine mittlere zeitliche Gesamtdauer körperlich betätigt haben (definiert als 4-8h/Woche): 29,3%

Dunkelgrün: Anteil an Patienten, die sich wöchentlich überwiegend für eine hohe zeitliche Gesamtdauer körperlich betätigt haben (definiert als >8h/Woche): 30,3%

Periphere Kreisdiagramme: weitere Unterteilung der drei nach der wöchentlichen Gesamtdauer absolvierter körperlicher Aktivität bestimmten Patientengruppen nach der Gesamtintensität körperlicher Aktivität (in MET) in der jeweiligen Gruppe:

Mittelrot: Anteil der Patienten mit überwiegend geringer wöchentlicher Gesamtdauer körperlicher Aktivität (<4h/Woche), die sich dabei mit geringer Gesamtintensität (definiert als MET-Werte von 0-70) körperlich betätigt haben: 73,2%

Hellrot: Anteil der Patienten mit überwiegend geringer wöchentlicher Gesamtdauer körperlicher Aktivität (<4h/Woche), die sich dabei mit mittlerer oder hoher Gesamtintensität (MET>70-140 + MET>140) körperlich betätigt haben: 26,8%

Mittelblau: Anteil der Patienten mit überwiegend mittlerer wöchentlicher Gesamtdauer körperlicher Aktivität (4-8h/Woche), die sich dabei mit mittlerer Gesamtintensität körperlich betätigt haben (definiert als MET >70-140): 47,9%

Hellblau: Anteil der Patienten mit überwiegend mittlerer wöchentlicher Gesamtdauer körperlicher Aktivität (4-8h/Woche), die sich dabei mit geringer oder hoher Gesamtintensität (MET<70 + MET>140) körperlich betätigt haben 52,1%

Mittelgrün: Anteil der Patienten mit überwiegend hoher wöchentlicher Gesamtdauer körperlicher Aktivität (>8h/Woche), die sich dabei mit hoher Gesamtaktivität (definiert als MET-Werte >140) körperlich betätigt haben: 72,4%

Hellgrün: Anteil der Patienten mit überwiegend hoher wöchentlicher Gesamtdauer körperlicher Aktivität (<8h/Woche), die sich dabei mit geringer oder mittlerer Gesamtintensität (MET<70 + MET >70-140) körperlich betätigt haben: 27,6%

Auch die weiteren, oben aufgezählten diagnostischen Parameter aus der Baseline-Untersuchung wurden auf einen möglichen Zusammenhang zur Intensität der wöchentlich ausgeübten körperlichen Aktivität hin untersucht. Signifikante Ergebnisse fanden sich jedoch nur für das periphere Ödem als Herzinsuffizienz-Symptom und den Blutnatriumgehalt. Von allen Patienten im Gesamtkollektiv, die Ödeme der Peripherie aufwiesen (n=153 Patienten, 40,4%) hatten sich fast gleich viele Probanden im Bereich hoher MET-Intensität (n=53 Patienten, 45,7%) und niedriger MET-Intensität (n=64 Patienten, 45,1%) körperlich belastet. Die kleinste Zahl der Probanden mit Ödemen hatte sich im mittleren Intensitätsbereich bewegt (n=36 Patienten, 29,8%). Die erhobenen Baseline-Werte und -Daten inklusive ermittelter Standardabweichungen sind in Tabelle 3.1 aufgeführt (zweite Spalte von links).

Der mittels Blutuntersuchung bestimmte Natriumgehalt lag beim Kollektiv im Mittel bei 140,27 mmol/l. Mit steigendem MET-Wert zeigte sich von der Niedrig-Dosis-Gruppe (140,03 mmol/l) zur mittleren Gruppe (140,04 mmol/l) ein minimaler Anstieg, ein deutlicherer Anstieg hingegen von der mittleren Gruppe zur Hochdosis-Gruppe (140,79 mmol/l).

Die beschriebenen Baseline-Daten und die Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen Ausprägungsgrad der gemessenen und anamnestisch erhobenen Herzinsuffizienz-Parameter und der Intensität der wöchentlichen körperlichen Betätigung sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

Tabelle 3.1: Baseline-Charakteristika im Patientenkollektiv

Variable	Alle Pro-banden	Probanden mit niedrigem Met-Wert (0 bis 70)	Probanden mit mittlerem MET-Wert (>70-140)	Probanden mit hohem Met-Wert (>140)	P-Wert
Zahl der Probanden	379	142	121	116	
Demographische Daten					
Alter [Jahre] – Mittelwert (Standardabweichung)	67,2 (7,4)	67,5 (7,5)	66,5 (7,9)	67,4 (6,9)	0,65
Weiblich – Anzahl (%)	196 (51,7)	77 (54,2)	58 (47,9)	61 (52,6)	0,58
Aktueller Raucherstatus – Anzahl (%)	24 (6,3)	8 (5,6)	10 (8,3)	6 (5,2)	0,57
Medizinische Vorgeschichte					
Hospitalisation wg. Herzinsuffizienz in den letzten 12 Monaten – Mittelwhohem Metert (Standardabweichung)**	0,5 (0,8)	0,4 (0,6)	0,5 (0,7)	0,6 (0,9)	0,49
Vorheriger Herzinfarkt – Anzahl (%)*	63 (16,7)	22 (15,5)	26 (21,7)	15 (12,9)	0,18
Koronare Herzkrankheit – Anzahl (%)	151 (39,8)	59 (41,5)	46 (38,0)	46 (39,7)	0,84
Hyperlipidämie – Anzahl (%)	229 (60,4)	89 (62,7)	76 (62,8)	64 (55,2)	0,38
Diabetes mellitus – Anzahl (%)	59 (15,6)	23 (16,2)	22 (18,2)	14 (12,1)	0,42
COPD – Anzahl (%)	13 (3,4)	4 (2,8)	6 (5,0)	3 (2,6)	0,53

Variable	Alle Pro-banden	Probanden mit niedrigem Met-Wert (0 bis 70)	Probanden mit mittlerem MET-Wert (>70-140)	Probanden mit hohem Met-Wert (>140)	P-Wert
Vorhofflimmern – Anzahl (%)	63 (16,6)	25 (17,6)	20 (16,5)	18 (15,5)	0,90
Periphere Gefäßerkrankung – Anzahl (%)	16 (4,2)	9 (6,3)	5 (4,1)	2 (1,7)	0,19
ICD – Anzahl (%)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0,55
Herzschrittmacher – Anzahl (%)**	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0,32
BMI [kg/m²] – mean (SD)	29,0 (3,5)	29,4 (3,9)	28,5 (3,3)	29,1 (3,3)	0,17
Systolischer Blutdruck [mmHg] – Mittelwert (Standardabweichung)*	135 (18)	134 (18)	135 (17)	138 (18)	0,10
Diastolischer Blutdruck [mmHg] – Mittelwert (Standardabweichung)*	79 (11)	78 (11)	80 (11)	80 (11)	0,24
Herzfrequenz [1/min] – Mittelwert (Standardabweichung)*	66 (12)	67 (11)	67 (12)	66 (11)	0,74
Klinische Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz					
NYHA-Klasse II – Anzahl (%)	326 (86,0)	120 (84,5)	103 (85,1)	103 (88,8)	0,58
NYHA-Klasse III – Anzahl (%)	53 (14,0)	22 (15,5)	18 (14,9)	13 (11,2)	0,58
Periphere Ödeme – Anzahl (%)	153 (40,4)	64 (45,1)	36 (29,8)	53 (45,7)	0,02
Nykturie – Anzahl (%)	310 (81,8)	121 (85,2)	99 (81,8)	90 (77,6)	0,29
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe – Anzahl (%)	59 (15,6)	23 (16,2)	14 (11,6)	22 (19,0)	0,28
Nächtlicher Husten – Anzahl (%)*	56 (14,8)	23 (16,2)	21 (17,4)	12 (10,4)	0,28
Erschöpfung (Fatigue) – Anzahl (%)	222 (58,6)	82 (57,7)	72 (59,5)	68 (58,6)	0,96
Laborchemische Parameter					
Natrium [mmol/l] – Mittelwert (Standardabweichung)**	140,27 (2,95)	140,03 (2,94)	140,04 (2,86)	140,79 (3,00)	0,02
Kalium [mmol/l] – Mittelwert (Standardabweichung)**	4,18 (0,39)	4,14 (0,40)	4,20 (0,38)	4,20 (0,41)	0,35
Hämoglobin [mmol/l] – Mittelwert (Standardabweichung)***	8,58 (0,77)	8,52 (0,74)	8,67 (0,81)	8,56 (0,76)	0,52
eGFR [ml/min/1,73 m²] – Mittelwert (Standardabweichung)***	75,29 (18,72)	73,07 (18,09)	75,51 (19,21)	77,83 (18,81)	0,11
NT pro-BNP [ng/L] – Mittelwert [Interquartilabstand)****	169 (84-318)	190 (100-319)	133 (74-268)	174 (82-404)	0,60
Körperliche Aktivität hoher Intensität					
<4h pro Woche	153 (40,4)	104 (73,2)	33 (27,3)	16 (13,8)	<0,001
4-8h pro Woche	111 (29,3)	37 (26,1)	58 (47,9)	16 (13,8)	<0,001
>8h pro Woche	115 (30,3)	1 (0,7)	30 (24,8)	84 (72,4)	<0,001

*Probandenzahl 378, **Probandenzahl 377, ***Probandenzahl 376, ****Probandenzahl 359

Die erste Senkrechtspalte in Tabelle 3.1 listet die untersuchten Parameter der diastolischen Herzinsuffizienz auf, die zweite Spalte die numerische bzw. prozentuale Verteilung sowie Mittelwerte und Standardabweichungen im Gesamtkollektiv. Die folgenden drei Senkrechtspalten zeigen die eben genannte Verteilung bzw. Mittelwerte und Standardabweichungen bei einem nach MET-Intensität in drei Gruppen unterteilten Kollektiv, die letzte Spalte den p-Wert.

3.2 Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Intensität bzw. Ausmaß körperlicher Aktivität und klinischer HFpEF-Ausprägung mittels ANOVA-Analyse

Unter anderem mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA = analysis of variance) sollte in dieser Arbeit untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen Intensität bzw. Ausmaß der wöchentlichen körperlichen Gesamtaktivität, gemessen in MET, einerseits und ausgewählten, objektiv messbaren Ausprägungsparametern einer HFpEF andererseits besteht. Der MET-Intensitätswert stellt dabei die unabhängige Variable (Faktor) dar, während die ausgewählten HFpEF-Parameter, die mittels Spiroergometrie, 6-Minuten-Gehtest (6-MWT), Echokardiographie und dem Fragebogen SF-36 im Rahmen der Studie ermittelt worden waren, die abhängigen Variablen (Faktorstufen) darstellen.

Tabelle 3.2: ANOVA über Zusammenhang zwischen MET-Wert und klinischer HFpEF-Ausprägung

Variable	Unangepasst für Alter und Geschlecht MET-Effekt (95%-Konfidenzintervall)	P-Wert	Angepasst für Alter und Geschlecht MET-Effekt (95%-Konfidenz-intervall)	P-Wert
Spiroergometrie				
Maximale Wattzahl [W]	0,03 (0,0003-0,06)	0,05	0,03 (0,003-0,05)	0,03
Maximale Übungsdauer [s]	0,21 (0,03-0,40)	0,03	0,18 (0,04-0,31)	0,009
Respiratorischer Quotient:				
in Ruhe [* 10^{-5}]	-3,6(-11,6-4,4)	0,38	-3,5(-11,5-4,2)	0,38
maximal [* 10^{-5}]	-0,6 (-13,7-12,6)	0,93	-0,5 (-13,7-12,7)	0,94
Differenz [* 10^{-5}]	3,0 (-10,1-16,2)	0,65	3,0 (-10,1-16,2)	0,65
postmaximal [* 10^{-5}]	3,6 (-16,5-23,7)	0,73	4,1 (-15,7-23,9)	0,69
Herzfrequenz [1/min]				
In Ruhe	0,002 (-0,01-0,02)	0,79	0,001 (-0,01-0,02)	0,91
maximal	0,01 (-0,01-0,03)	0,45	0,01 (-0,02-0,03)	0,59
Differenz	0,01 (-0,01-0,03)	0,48	0,01 (-0,01-0,02)	0,58
Systolischer Blutdruck [mmHg]				
In Ruhe	0,01 (-0,01-0,03)	0,52	0,01 (-0,01-0,03)	0,48
maximal	0,02 (-0,01-0,05)	0,29	0,01 (-0,02-0,04)	0,36
Differenz	0,01 (-0,02-0,04)	0,50	0,01 (-0,02-0,04)	0,62
Diastolischer Blutdruck [mmHg]				
In Ruhe	0,01 (-0,003-0,02)	0,15	0,01 (-0,004-0,02)	0,20
maximal	$-9{,}4*10^{-5}$ (-0,02-0,02)	0,99	-0,002 (-0,02-0,02)	0,84
Differenz	-0,01 (-0,03-0,01)	0,34	-0,01 (-0,03-0,01)	0,30
Maximale Sauerstoffaufnahme (peakVO2) [ml/min]	0,002 (-0,002-0,01)	0,29	0,002 (-0,002-0,01)	0,37

Variable	Unangepasst für Alter und Geschlecht MET-Effekt (95%-Konfidenzintervall)	P-Wert	Angepasst für Alter und Geschlecht MET-Effekt (95%-Konfidenz-intervall)	P-Wert
Anaerobe Schwelle [W]	0,04 (0,01-0,07)	0,004	0,04 (0,01-0,06)	0,003
Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle [ml/min]	0,004 (0,001-0,01)	0,02	0,004 (0-0,01)	0,03
In Ruhe	-0,001 (-0,004-0,001)	0,31	-0,001 (-0,004-0,001)	0,27
Maximal	-0,01 (-0,02-0,01)	0,49	-0,01 (-0,02-0,01)	0,26
Differenz	-0,003 (-0,02-0,01)	0,6	-0,01 (-0,02-0,01)	0,35
VE/VE_{CO2}-Slope	-0,01 (-0,1- -0,001)	0,02	-0,01 (-0,01- -0,001)	0,02
6-Minuten-Gehtest (6-MWT)				
Gehstrecke/Distanz [m]	0,15 (0,06-0,24)	0,001	0,14 (0,05-0,22)	0,002
Systolischer Blutdruck [mmHg]				
In Ruhe	0,03 (0,01-0,05)	0,005	0,03 (0,01-0,05)	0,004
Maximal	0,04 (0,02-0,06)	<0,001	0,04 (0,02-0,07)	<0,001
Differenz	0,01 (-0,003-0,03)	0,12	0,01 (-0,003-0,03)	0,11
Diastolischer Blutdruck [mmHg]				
In Ruhe	0,01 (-0,001-0,02)	0,06	0,01 (-0,002-0,02)	0,10
maximal	0,01 (-0,003-0,02)	0,13	0,01 (-0,004-0,02)	0,19
Differenz	-0,001 (-0,01-0,01)	0,81	-0,001 (-0,01-0,01)	0,84
Herzfrequenz [1/min]				
In Ruhe	-0,01 (-0,02-0,01)	0,23	-0,01 (-0,02-0,004)	0,19
Maximal	-0,001 (-0,02-0,02)	0,94	-0,002 (-0,02-0,01)	0,83
Differenz	0,01 (-0,003-0,02)	0,16	0,01 (-0,004-0,02)	0,20
SF-36-Fragebogen				
Physische Funktion	0,02 (-0,0001-0,05)	0,05	0,02 (-0,0003-0,05)	0,05
Generelle Gesundheit	0,02 (-0,002-0,04)	0,08	0,02 (-0,001-0,04)	0,07
Echokardiographie				
Linksatrialer Volumenindex (LAVI) [ml/m²]	0,003 (-0,01-0,01)	0,49	0,004 (-0,01-0,01)	0,36
E/e'-Ratio	0,0002 (-0,004-0,01)	0,94	0,001 (-0,004-0,01)	0,76
E/A-Ratio [$*10^{-5}$]	-7,26 (-44,4-29,9)	0,70	-9,17 (-46,3-28,0)	0,63

Tabelle 3.2 zeigt in Senkrechtspalten von links nach rechts alle in der ANOVA-Analyse betrachteten HFpEF-Parameter (s. u.), die entsprechende klinische Maßeinheit, die errechnete tatsächliche klinische Änderung (Korrelationskoeffizient) als Mittelwert sowie Minimal- und Maximalwert in Klammern und den p-Wert. Das Konfidenzintervall wurde auf 95% festgelegt, das Signifikanzniveau betrug somit p sign = 0,05. Die Untersuchung auf einen möglicherweise bestehenden Zusammenhang zwischen MET-Stärke und HFpEF-Parametern wurde jeweils ohne und mit Anpassung auf die Einflussgrößen Alter und Geschlecht untersucht.

Bezüglich der Spiroergometrie wurden die folgenden Werte untersucht: die vom Patienten maximal getretene Wattzahl, die maximale Übungsdauer, der respiratorische Quotient (RQ)

in Ruhe und am Maximum sowie die Differenz zwischen beiden Werten und der maximale RQ nach der Belastungsphase. Weiterhin wurden bei der Herzfrequenz sowie dem systolischen und diastolischen Blutdruck jeweils die Ruhe- und Höchstwerte und die jeweiligen Differenzen zwischen Ruhe- und Maximalwerten hinzugezogen. Darüber hinaus erfolgte eine Betrachtung der maximalen Sauerstoffaufnahme (peak VO_2), der anaeroben Schwelle und der Sauerstoffaufnahme zu diesem Zeitpunkt, des Atemminutenvolumens VE (Ruhe-/Maximalwert und Differenz) sowie des VE/VCO_2-Slope als Maß für die Atemeffizienz. Beim 6-Minuten-Gehtest (6-minute-walk-test, 6-MWT) wurden die Gehstrecke und, wie bei der Spiroergometrie, Herzfrequenz, diastolischer und systolischer Blutdruck jeweils in Ruhe und unter Maximalbedingungen sowie die Differenzen analysiert. Bezüglich des SF-36 wurden die von den Patienten subjektiv bewertete physische Funktion bzw. Leistungsfähigkeit sowie die selbst eingeschätzte allgemeine Gesundheit betrachtet. Echokardiographisch waren der LAVI, die E/e' medial-Ratio und das E/A-Verhältnis als wichtige Messungen von diagnostischer Relevanz.

Hinsichtlich der Fragestellung, ob es einen Zusammenhang zwischen der vom Patienten wöchentlich erbrachten MET-Zahl als Maß für die körperliche Aktivität und den oben beschriebenen Parametern der HFpEF-Diagnostik besteht, ergab die ANOVA-Analyse folgende Ergebnisse (die einzelnen Werte sind Tabelle 3.2 zu entnehmen):

In der Spiroergometrie zeigte sich anhand der p-Werte ein deutlich signifikanter Zusammenhang zwischen MET-Intensität und der anaeroben Schwelle sowie der Sauerstoffaufnahme zu diesem Zeitpunkt. Weiterhin fand sich eine signifikante Korrelation zum VE/VCO_2-Slope. Eine signifikante Verknüpfung ergab sich auch zwischen MET-Zahl und maximaler Übungsdauer sowie ein grenzwertig signifikanter Zusammenhang zwischen MET-Stärke und der vom Patienten maximal getretenen Wattzahl. Dieses Ergebnis zeigte sich sowohl in den nicht auf Alter und Geschlecht adjustierten als auch in den darauf angepassten

Rechnungen. Bei allen anderen analyserelevanten Parametern konnten anhand der p-Werte keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden. Die Korrelationskoeffizienten derjenigen HFpEF-Parameter mit signifikanter Verknüpfung zur MET-Intensität zeigten bei der Spiroergometrie klinisch eine positive Änderung im Bereich der maximalen Übungsdauer und der getretenen Wattzahl, eine Steigerung der Anaeroben Schwelle und eine minimale Verbesserung der Sauerstoffaufnahme an der Schwelle. Der VE/VCO_2-Slope zeigt eine negative Änderung im Sinne einer Senkung des Slope.

Hinsichtlich des 6-MWT ergab die Analyse eine deutlich signifikante positive Assoziation mit körperlicher Gesamtaktivität im Alltag. Der Korrelationskoeffizient zeigte dabei mit signifikantem Ergebnis eine Steigerung der Gehstrecke sowie einen minimalen Anstieg des systolischen Blutdruckes in Ruhe sowie am Maximum. Auch diese signifikanten positiven

Korrelationen konnten in den nicht auf Alter und Geschlecht angepassten sowie in den adjustierten Rechnungen gefunden werden.
Bei der Betrachtung eines möglichen Zusammenhanges zwischen MET-Intensität und mittels SF-36-Fragebogen selbstberichteter körperlicher Fitness sowie allgemeiner Gesundheit fand sich eine grenzwertig signifikante positive Verknüpfung bei der Selbsteinschätzung der eigenen Leistungsfähigkeit durch die Patienten, nicht aber hinsichtlich der Selbstbeurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Der Beta-Korrelationskoeffizient ergab bei beiden Parametern keine signifikante klinische Änderung. Auch diese Ergebnisse zeigten sich in den auf Alter und Geschlecht unangepassten wie in den angepassten Rechnungen.
Bezüglich eines möglichen Zusammenhanges zwischen MET-Stärke und der Ausprägung der echokardiographisch bestimmten DD-Parameter fand sich kein signifikantes Ergebnis. Für alle weiteren, in der ersten Senkrechtspalte der Tabelle 1 aufgelisteten Parameter wurden ebenfalls keine signifikanten Verbindungen zum MET-Wert- gefunden.

3.3 Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Intensität bzw. Ausmaß körperlicher Aktivität und klinischer HFpEF-Ausprägung in Abhängigkeit von der Höhe der Intensität (Pearson Correlation)

Aus den bereits in der univariaten Varianzanalyse betrachteten HFpEF-Parametern wurden nun bestimmte Größen ausgewählt und mittels bivariater Korrelationsanalyse nach Bravais und Pearson auf einen möglicherweise bestehenden Zusammenhang zwischen der Höhe der von den Studienpatienten wöchentlich erbrachten MET-Intensität und dem Ausprägungsgrad der Parameter geprüft.
Hinsichtlich der Spiroergometrie wurde dabei der peakVO_2 betrachtet, beim 6-MWT die Gehstrecke, beim SF-36 die selbstberichtete körperliche Leistungsfähigkeit und bei der Echokardiographie die E/e' medial-Ratio.
Zunächst erfolgte eine Korrelation der HFpEF-Parameter mit der totalen, vom gesamten Studienkollektiv wöchentlich erbrachten MET-Intensität. Anschließend erfolgte eine getrennte Betrachtung einerseits der Patienten des Kollektivs mit hoher wöchentlich erbrachter MET-Intensität und andererseits derjenigen mit niedriger wöchentlicher Intensität. Das Signifikanzniveau war dabei auf p sign = 0,05 festgelegt. Zum Vergleich wurden die Korrelationsergebnisse für die vom Studiengesamtkollektiv wöchentlich erbrachte totale MET-Intensität tabellarisch den Ergebnissen für die Patientengruppe mit hoher wöchentlicher MET-Dosis und die Gruppe mit niedriger Wochendosis gegenübergestellt.

Tabelle 3.3: Pearson-Korrelation über Zusammenhang zwischen MET-Wert und ausgewählten HFpEF-Parametern bei Betrachtung von Totalwerten im Vergleich mit Unterteilung in Hoch- und Niedrigintensitätsgruppe

Variable	Totaler MET-Wert		Dauer körperlicher Aktivität hoher Intensität		Dauer körperlicher Aktivität niedriger Intensität	
	Korrelation	P-Wert	Korrelation	P-Wert	Korrelation	P-Wert
SF-36 Physische Funktion	0,10	0,05	0,13	0,01	0,04	0,40
6-Minuten-Gehtest - Gehstrecke	0,17	0,001	0,21	<0,001	0,07	0,19
Spiroergometrie-Peak-VO2	0,06	0,29	0,13	0,01	-0,04	0,43
Echokardiographie-E/e'-Ratio	0,004	0,94	0,02	0,66	-0,008	0,88

Tabelle 3.3 zeigt in Senkrechtspalten von links nach rechts die ausgewählten HFpEF-Parameter (s. o.), die Korrelationsergebnisse (R-Koeffizienten und p-Werte) für die totale MET-Intensität, für die Gruppe mit hoher wöchentlicher MET-Intensität und für die Gruppe mit niedriger Wochendosis.

Hinsichtlich der totalen MET-Intensität ergab die Korrelationsanalyse eine deutlich signifikante, allerdings schwache positive Verknüpfung mit der Gehstrecke im 6-MWT und einen grenzwertig signifikanten, ebenfalls schwachen positiven Zusammenhang zur durch den Patienten selbst eingeschätzten physischen Funktion im SF-36-Fragebogen.

Im Bereich der Niedrigdosis-Aktivität erbrachte die Korrelationsanalyse keine signifikanten Ergebnisse, während sich bei der Patientengruppe mit Hochdosis-Aktivität eine deutlich signifikante, allerdings schwache positive Korrelation mit der Gehstrecke im 6-MWT, der selbstberichteten physischen Funktion im SF-36 und der maximalen Sauerstoffaufnahme (peakVO_2) in der Spiroergometrie zeigte. Die Korrelation präsentierte sich bei Betrachtung der Hochdosis-Gruppe stärker als beim nach Intensität ungeteilten, totalen MET-Wert.

Beim E/e' medial-Verhältnis wurde als einzigem der selektierten HFpEF-Parameter keine signifikante Verbindung zu körperlicher Aktivität allgemein oder zu jener mit hoher Intensität gefunden.

3.4 Vergleich verschiedener Intensitätsstufen körperlicher Aktivität hinsichtlich des klinischen HFpEF-Ausprägungsgrades

Anhand der ausgewählten HFpEF-Parameter, die bereits in der Pearson-Korrelationsanalyse verwendet wurden (peak VO_2 bei der Spiroergometrie, physische Funktion beim SF-36, Gehstrecke beim 6-MWT, E/e'-Ratio bei der Echokardiographie),

wurde nun mithilfe eines univariaten linearen Analysemodells ein Vergleich dreier MET-Intensitätsgruppen durchgeführt (Tabelle 3.4). Ziel dieser Analyse war die Prüfung, ob sich in einem bestimmten MET-Intensitätsbereich verbesserte klinische Werte für die vier HFpEF-Parameter ergeben.

Der ersten MET-Intensitätsgruppe wurden alle Studienpatienten mit einem niedrigen Wochen-MET (MET von 0-70), der zweiten Gruppe diejenigen mit einem mittleren Wochen-MET (>70-140) und der dritten die Patienten mit einer hohen Woche-MET-Zahl (MET >140) zugeteilt. Der MET-Wert jeder einzelnen körperlichen Aktivität ist ein Produkt aus MET-Intensitätswert dieser Aktivität und Zeit, die mit dieser bestimmten Aktivität verbracht wurde. Daher können beide Komponenten den wöchentlichen Gesamtwert beeinflussen.

Tabelle 3.4: Klinische HFpEF-Ausprägung in Abhängigkeit von verschiedenen MET-Intensitätsstufen (Niedrig-Mittel-Hoch)

Variable	NiedrigerMET-Wert (0-70)	Mittlerer MET-Wert (>70-140)	Hoher MET- Wert (>140)	P-Wert
Spiroergometrie - PeakVO2 – Mittelwert (Standardabweichung)	16,2 (3,6)	16,4 (3,6)	16,5 (3,4)	0,78
SF - 36 Physische Funktion – Mittelwert (Standardabweichung)	59,6 (23,1)	63,3 (21,5)*	66,6 (20,7)*	0,04
6-Minuten-Gehtest - Gehstrecke – Mittelwert (Standardabweichung)	512,5 (98,8)	541,5 (85,2)*	543,5 (64,0)*	0,007
Echokardiographie - E/le'-Ratio – Mittelwert (Standardabweichung)	13,1 (4,5)	12,4 (3,3)	13,1 (4,4)	0,39

* signifikant verglichen mit niedrigem MET-Wert

Tabelle 3.4 zeigt in Senkrechtspalten von links nach rechts die HFpEF-Parameter und die Analyseergebnisse (für jeden Parameter jeweils Mittelwert und Standardabweichung der klinischen Änderung) für die drei MET-Gruppen in aufsteigender Intensität.

Die Patienten in der Gruppe mit den mittleren und hohen wöchentlichen MET-Zahlen schafften beim 6-MWT im Median eine deutlich signifikant verbesserte Gehstrecke gegenüber den Patienten der Niedrig-Wochen-MET-Gruppe. Diese Patienten gaben außerdem bei der Selbsteinschätzung im SF-36 eine signifikant bessere physische Funktion an als die Patienten mit einer niedrigen Wochen-MET-Zahl. Keine signifikante Verknüpfung fand sich zwischen der pro Woche erbrachten MET-Intensität und der E/e' medial-Ratio in der Echokardiographie bzw. dem peakVO_2 in der Spiroergometrie.

Bei allen untersuchten HFpEF-Parametern außer der E/e'-Ratio ließ sich von der Gruppe mit niedriger wöchentlicher MET-Zahl über die Gruppe mit mittlerem bis zu der Gruppe mit hohem MET-Intensitätswert ein kontinuierlicher Anstieg des Mittelwertes der klinischen Änderung feststellen.

3.5 Klinische HFpEF-Ausprägung bei körperlicher Aktivität hoher Intensität in Abhängigkeit von der zeitlichen Dauer

Im folgenden Analysemodell wurde nur die Patientengruppe mit hohem wöchentlichen MET-Intensitätswert hinzugezogen. Betrachtet wurden erneut die vier ausgewählten HFpEF-Parameter, die bereits in den vorhergehenden Analysen verwendet wurden. Ziel der Analyse war die Prüfung, ob im Hochdosis-MET-Bereich der Faktor Dauer der Ausübung der jeweiligen Hochdosis-Aktivitäten eine Rolle spielt.

Tabelle 3.5: Assoziation der zeitlichen Komponente mit der klinischen HFpEF-Ausprägung bei hoher MET-Intensität

Variable	Körperliche Aktivität hoher Intensität <4h	Körperliche Aktivität hoher Intensität 4-8h	Körperliche Aktivität hoher Intensität >8h	P-Wert
Spiroergometrie – PeakVO2 – Mittelwert (Standardabweichung)	15,8 (3,6)	16,3 (3,5)	17,1 (3,4)*	0,02
SF-36 – Physische Funktion – Mittelwert (Standardabweichung)	59,4 (21,8)	61,9 (23,2)*	68,9 (20,0)* **	0,002
6-Minuten-Gehtest – Gehstrecke – Mittelwert (Standardabweichung)	514,8 (92,9)	528,4 (88,0)	556,0 (66,9)* **	<0,001
Echokardiographie – E/le'-Ratio – Mittelwert (Standardabweichung)	13,0 (4,6)	12,8 (3,4)	12,8 (4,1)	0,85

* signifikant verglichen mit niedrigem MET-Wert
** signifikant verglichen mit mittlerem MET-Wert

Tabelle 3.5 zeigt in Senkrechtspalten von links nach rechts die HFpEF-Parameter und drei Gruppen von Zeitangaben, in denen die Hochdosis-Aktivitäten ausgeübt wurden: die erste Gruppe betrifft eine Zeitspanne von weniger als vier Stunden pro Woche, die mit körperlichen Aktivitäten hoher Intensität verbracht wurden. Die zweite Gruppe bezieht sich auf eine Dauer von vier bis acht Stunden, die wöchentlich mit Hochdosis-Aktivitäten zugebracht wurde und die dritte Gruppe auf einen Zeitraum von mehr als acht Stunden.

Bei allen untersuchten Parametern bis auf die Echokardiographie ließ sich dabei beim Vergleich über alle drei Gruppen eine teilweise sogar linear imponierende positive Entwicklung feststellen. D.h. von der Gruppe mit der niedrigsten mit körperlicher Hochdosis-Aktivität verbrachten Zeitspanne (weniger als vier Stunden wöchentlich) bis zur Gruppe mit der höchsten Zeitspanne (mehr als acht Stunden wöchentlich) gab es einen kontinuierlichen Wert-Anstieg für den peak-VO_2 in der Spiroergometrie, für die Gehstrecke im 6-MWT sowie für die selbstberichtete körperliche Fitness im SF-36.

Beim 6-MWT zeigte sich beim Vergleich der drei Gruppen untereinander bei den Patienten mit mehr als acht Stunden wöchentlicher Hochdosis-Aktivität eine signifikant bessere

Gehstrecke als bei den Patienten der beiden anderen Gruppen. Bezüglich des SF-36 ergab sich, dass die Patienten, die wöchentlich mehr als acht Stunden mit körperlichen Aktivitäten hoher Intensität verbracht hatten, ihre körperliche Leistungsfähigkeit signifikant besser beurteilten als die Patienten der mittleren Gruppe, die vier bis acht Stunden mit Hochdosis-Aktivitäten zugebracht hatten und die Probanden, die weniger als vier Stunden pro Woche Tätigkeiten hoher Intensität ausgeübt hatten. Die Patienten der mittleren Gruppe wiederum schätzen ihre physische Fitness als signifikant besser ein, als die Patienten mit weniger als vier Stunden wöchentlich. Bei dieser Analyse zeigte sich sogar eine signifikante positive Entwicklung des peakVO_2 bei der spiroergometrischen Untersuchung. Die maximale Sauerstoffaufnahme präsentierte sich bei der Patientengruppe mit mehr als acht Stunden durchgeführter wöchentlicher Hochdosis-Aktivität als signifikant verbessert gegenüber der Gruppe mit weniger als vier Stunden je Woche.

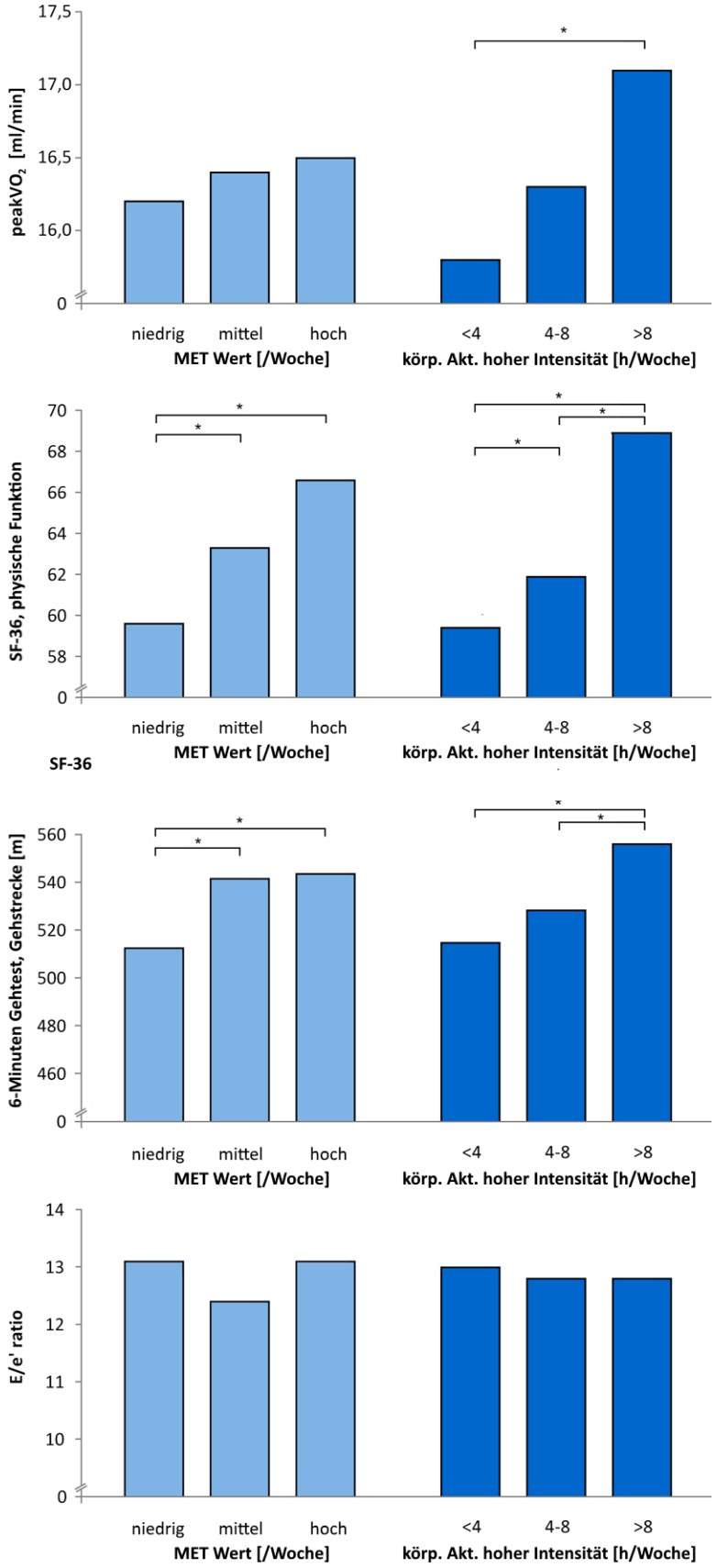

Abb. 3.2 Abhängigkeit der klinischen Ausprägung ausgewählter HFpEF-Parameter von Intensität und Dauer

*signifikanter Unterschied zwischen zwei Gruppen

Abb. 3.2 veranschaulicht die in Kap. 3.4 und 3.5 beschriebenen Ergebnisse unterteilt nach den vier ausgewählten diagnostischen HFpEF-Parametern (peakVO_2 in der CPX als Maß der maximalen Leistungsfähigkeit, Gehstrecke im 6-MWT als Maß der submaximalen Leistungsfähigkeit, die selbst eingeschätzte physische Funktion im SF-36 als Dimension der HRQoL, E/e‘-Ratio als echokardiographischer Parameter der diastolischen Funktion).
Im linken (hellblauen) Teil der Graphen kann dabei die klinisch messbare Veränderung der einzelnen Parameter in Abhängigkeit von der wöchentlichen Gesamtintensität (in MET, drei Intensitätsgruppen) abgelesen werden (s. Kap. 3.4). Im rechten (mittelblauen) Teil der Graphen ist die erfassbare Veränderung der Parameter durch PA nur im Hochintensitätsbereich dargestellt, dieses Mal in Abhängigkeit von der zeitlichen Komponente (wöchentliche Dauer verrichteter Hochintensitäts-PA, s. Kap. 3.5).

4 Diskussion

4.1 Fragestellung im Kontext der bisherigen Studienlage

Die chronische Herzinsuffizienz (CHF) im Allgemeinen ist ein Krankheitsbild von hoher klinischer und zunehmend auch ökonomischer Relevanz. Bei hoher, mit zunehmendem Patientenalter ansteigender Prävalenz stellt die Herzinsuffizienz in Deutschland die Hauptursache für Hospitalisierungen dar und steht an dritter Stelle der Todesursachen (Destatis 2018c).

Patienten mit CHF haben eine eingeschränkte körperliche und kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit, die sich klinisch in Form von Dyspnoe und frühzeitiger Erschöpfung bei körperlicher Leistung als Kardinalsymptome manifestieren und konsekutiv eine Verschlechterung der Lebensqualität (QoL) bewirken (Warburton et al. 2006; Balady et al. 2010; Kitzman et al. 2010; Edelmann et al. 2011; Haykowsky et al. 2012; Haykowsky und Kitzman 2014; Taylor et al. 2014). Im Rahmen eines umfassenden Therapieregimes kommen neben einer medikamentösen Behandlung auch eine Änderung von Lebensstilfaktoren wie Ernährung, Rauch- und Alkoholkonsum sowie Bewegungsverhalten zum Einsatz.

Hinsichtlich des Bewegungsverhaltens besteht mittlerweile eine deutliche Beweislage dafür, dass durch regelmäßiges aerobes Ausdauertraining (exercise training, ET) nicht nur die Prävalenz der CHF deutlich gesenkt werden kann, sondern auch Morbidität, Hospitalisierung und Mortalität bei bereits bestehender Erkrankung (Berry et al. 2013; Taylor et al. 2014; Lavie et al. 2015; Pandey et al. 2015b). Durch Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness (cardiorespiratory fitness, CRF) kann die Dyspnoe vermindert und konsekutiv die körperliche Belastbarkeit im Alltag (sowohl im submaximalen als auch im maximalen Leistungsbereich) und Lebensqualität (HRQoL) signifikant gebessert werden (Taylor et al. 2014; Lavie et al. 2015). Einzelheiten hierzu können dem Kapitel 1.8.8 „Körperliche Aktivität und HFpEF“ entnommen werden.

Da für lange Zeit angenommen wurde, dass die systolische Form der Erkrankung eine weitaus höhere Prävalenz besitze als die diastolische Variante (Vasan et al. 1995), betreffen die eben geschilderten Forschungsergebnisse hinsichtlich der Effekte langfristigen Ausdauertrainings bisher allerdings hauptsächlich die systolische Herzinsuffizienz (HFrEF). Für die Herzinsuffizienz-Variante mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) besteht in der wissenschaftlichen Forschung bisher nur eine unzureichende Beweislage zu Auswirkungen und Effektivität von ET, die sich darüber hinaus als widersprüchlich präsentiert (Kraigher-Krainer et al. 2013; Taylor et al. 2014; Lavie et al. 2015). Mittlerweile besteht jedoch eine eindeutige wissenschaftliche Beweislage dafür, dass die Prävalenz der diastolischen

Insuffizienz im Vergleich mit der systolischen Schwäche zumindest gleich oder sogar höher ist (Vasan et al. 1999; Fischer et. al. 2003; Taylor et al. 2014; Lavie et al. 2015), weshalb diese Variante der CHF immer mehr in den Fokus der medizinischen Forschung rückte. Dabei erwies sich eine pharmakologische Therapie der HFpEF im Gegensatz zur HFrEF in langfristigen Studien bisher als nicht effektiv (Yusuf et al. 2003; Ahmed et al. 2006; Cleland et al. 2006; Massie et al. 2008; Edelmann et al. 2011; Kitzman 2011), weshalb die Erschließung alternativer Behandlungsmethoden (wie beispielsweise ET) und deren Prüfung auf einen gesundheitswirksamen Nutzen bei HFpEF von besonderer Wichtigkeit sind.

HFpEF ist eine Erkrankung nicht nur des Herzmuskels an sich, sondern tritt, wie im Einleitungsteil geschildert (s. Kap. 1.5), in Vergesellschaftung mit zahlreichen extrakardialen pathophysiologischen Phänomenen (z. B. endotheliale Dysfunktion, systemische Entzündung, metabolisches Syndrom, Überaktivierung des neuroendokrinen Systems) auf (Piña et al. 2003; Edelmann et al. 2011; Kraigher-Krainer et al. 2013). Ein positiver Zusammenhang von ET mit diesen extrakardialen Komponenten konnte bisher in zahlreichen Forschungsarbeiten eindeutig belegt werden (Adamopoulos et al. 2001; Boulé et al. 2001; Linke et al. 2001; Edelmann et al. 2011).

Eine gute kardiorespiratorische Fitness erwies sich weiterhin als assoziiert mit einem verbesserten Profil der alters- und geschlechtsbezogenen kardiovaskulären Risikofaktoren wie BMI, Taillenumfang, systolischer und diastolischer Blutdruck, Gesamtcholesterol, Triglyceride und HDL, Glukose, C-reaktives Protein und Fibrinogen (Krämer et al. 2009).

HFpEF entsteht auf dem Boden einer diastolischen Dysfunktion (DD), die wiederum entweder durch pathologische Veränderungen am Herzmuskel wie Hypertrophie und Ischämie hervorgerufen wird oder im Rahmen physiologischer Alterungsprozesse auftritt (Piña et al. 2003). Mit zunehmendem Alter kommt es einerseits zur Hypertrophie der Kammerwände, andererseits durch erhöhten Kollagenumsatz (kardiales Remodeling) zu einer erhöhten ventrikulären Steifigkeit (Edelmann et al. 2011) mit konsekutiver Verminderung der linksventrikulären Dehnbarkeit (Compliance), höheren kardialen Füllungsdrücken und geringeren Schlagvolumina bei gegebenem Füllungsvolumen (Arbab-Zadeh et al. 2004; Popovic et al. 2006). Die dadurch entstehende Beeinträchtigung der diastolischen Herzfunktion lässt sich anhand verschiedener echokardiographischer und dopplersonographischer Parameter objektivieren, beispielsweise einer erhöhten Wanddicke, eines erhöhten LAVI (linksatrialer Volumenindex), einer verminderten oder sogar umgekehrten E/A-Ratio (normal >1), eines erhöhten E/e‘-Verhältnisses, einer verminderten isovolumetrischen Relaxationszeit (isovolumetric relaxation time, IVRT) und einer verschlechterten Regulationsfähigkeit des diastolischen intraventrikulären Druckgradienten (intraventricular pressure gradient, IVPG) (Piña et al. 2003; Arbab-Zadeh

et al. 2004; Popovic et al. 2006; Prasad et al. 2007; Edelmann et al. 2011). In gesunden, nicht von HFpEF betroffenen Studienkollektiven wurde untersucht, ob lebenslang und regelmäßig ausgeübtes Ausdauertraining diesen physiologischen altersbedingten Veränderungen der diastolischen Funktion entgegenwirken kann. Einige Forschungsteams fanden als Ergebnis, dass die ventrikuläre Compliance durch lebenslanges Ausdauertraining erhalten werden kann (Arbab-Zadeh et al. 2004; Popovic et al. 2006), während andere Studien zeigen konnten, dass diastolische Relaxation und Füllung, IVRT und IVPG-Regulationsfähigkeit nicht oder nur in minimalem Ausmaß durch lebenslanges ET beeinflussbar sind (Popovic et al. 2006; Prasad et al. 2007). Kraigher-Krainer et al. 2013 konnten demonstrieren, dass Erkrankungsrisiko und Inzidenz von HFpEF direkt und in inversem Verhältnis mit dem Ausmaß körperlicher Aktivität zu korrelieren scheinen, so dass ein hoher PA-Index (PAI) mit niedrigerem Risiko und ein niedriger Index mit höherer Inzidenz einhergeht. Die bisher beschriebenen Studien beziehen sich allerdings entweder auf gesunde Patienten (ohne vorliegende HFpEF), oder sie betrachten ausschließlich das HFpEF-Risiko in Abhängigkeit von ET. Der Erforschung von Auswirkungen und Effektivität von ET als Therapiemaßnahme bei bereits bestehender HFpEF hingegen wurden bisher erst sehr wenige Forschungsarbeiten gewidmet (Piña et al. 2003). Als grundlegende Arbeiten zu der Thematik sind die zwei unizentrisch durchgeführten Studien von Gary et al. 2004 und Smart et al. 2007 zu nennen. Beide fanden als Ergebnis eine Verbesserung der Lebensqualität durch über drei Monate (Gary et al. 2004) bzw. 4 Monate (Smart et al. 2007) hinweg regelmäßig praktiziertes Ausdauertraining. Gary et al. 2004 stellten weiterhin eine Verbesserung der submaximalen Belastbarkeit (sign. Verlängerung der Gehstrecke im 6-MWT) fest, während Smart et al. 2007 eine erhöhte maximale Leistungsfähigkeit (sign. erhöhter peakVO_2 bei CPX) demonstrierten, beide allerdings ohne gleichzeitigen dopplersonographischen Nachweis einer korrelierenden Verbesserung der kardialen systolischen und diastolischen Funktion. Nachteile beider Studien ergeben sich daraus, dass trotz prospektiven Studiendesigns nur sehr kleine Kollektive untersucht wurden (32 Patienten bei Gary et al. 2004; 18 Patienten mit HFpEF bei Smart et al. 2007), beide Studien nur unizentrisch durchgeführt wurden, und es keine Kontrollgruppen (und dementsprechend auch keine Randomisierung und Verblindung) zur Steigerung der Validität gab (Kitzman et al. 2010). Die Probanden bei Gary et al. 2004 hatten das ET darüber hinaus allein und ohne Überwachung zu Hause absolviert, so dass eine Kontrolle der Einhaltung von Trainingsplänen nicht gewährleistet war. Die erste – zwar immer noch unizentrisch gestaltete – prospektive Studie mit Kontrollgruppe, Randomisierung, Einfachverblindung und Trainingsüberwachung wurde von Kitzman und Kollegen durchgeführt und erfasste submaximale und maximale CRF, diastolische Funktion und QoL in Abhängigkeit von ET bei bestehender HFpEF (Kitzman et al. 2010). Das untersuchte

Patientenkollektiv war bei vergleichbarer ET-Interventionsdauer (vier Monate) mit 53 Probanden bereits deutlich größer als bei den beiden vorhergehenden Studien. Wie Gary et al. 2004 und Smart et al. 2007 zuvor fanden auch Kitzman et al. 2010 eine Verbesserung im Bereich der Lebensqualität (physische Dimension), eine Verbesserung der submaximalen CRF (sign. erhöhte Gehstrecke im 6-MWT und sign. Senkung der anaeroben Schwelle (AT) bei der CPX) sowie der maximalen CRF (sign. erhöhter peakVO_2). Auch hier konnten jedoch keine mit einer gebesserten CRF korrelierenden Veränderungen der diastolischen Funktion in der echokardiographischen Untersuchung festgestellt werden. Die bisher wohl bedeutendste Studie zu Auswirkungen und gesundheitlichem Nutzen von ET bei HFpEF stellt das 2011 veröffentlichte Werk von Edelmann und Kollegen dar, die im Rahmen einer erstmals multizentrisch angelegten prospektiven Studie mit verblindeter Randomisierung in Trainingsgruppe und Kontrollgruppe ein Kollektiv von immerhin 64 Probanden untersuchte. Die Intervention wurde dabei über einen Zeitraum von drei Monaten hinweg wie bei Kitzman et al. 2010 in spezialisierten Trainingseinrichtungen und unter Überwachung durch geschultes Personal durchgeführt, wodurch Patientenadhärenz hinsichtlich der Trainingspläne und Compliance besserer Kontrolle unterlagen als bei nicht überwachten oder heimbasierten Trainingskonzepten (Kitzman 2011). Wie die drei zuvor beschriebenen Studien konnten auch Edelmann et al. mit ihrer Arbeit von 2011 eine Verbesserung der physischen Dimension der Lebensqualität und eine signifikante Verbesserung sowohl der maximalen als auch der submaximalen CRF (sign. Anstieg des peak VO_2, sign. Senkung der Anaeroben Schwelle, sign. Steigerung der Gehstrecke im 6-MWT) durch regelmäßig ausgeführtes Ausdauertraining feststellen. Im Gegensatz zu den vorhergehenden Studien konnten Edelmann und Kollegen als Ergebnis erstmals echokardiographisch und dopplersonographisch eine signifikante Verbesserung der diastolischen Funktion nachweisen (sign. Verringerungen der E/e‘-Ratio sowie des LAVI), wobei die Verbesserung von E/e‘ direkt mit der Erhöhung des peakVO_2 korrelierte. Da die diastolischen Funktionsparameter E/e'-Ratio und LAVI im Echo wie auch der spiroergometrisch messbare peakVO_2 als wichtige prognostische Indikatoren gelten, vermögen deren günstige Veränderungen durch ET dessen Potential anzudeuten, Krankheitsverlauf und -ausgang der HFpEF entscheidend zu verbessern. Weiterhin ergab die Studie eine mit ET korrelierende signifikante Reduktion der Plasmaspiegel von Prokollagen Typ I, die auf einen verminderten Kollagenumsatz mit konsekutiver Verbesserung der diastolischen Dysfunktion (sog. umgekehrtes kardiales Remodeling) hinweist (Edelmann et al. 2011). Zusammengefasst kamen Edelmann et al. 2011 in ihrer Forschungsarbeit zu dem Schluss, dass eine Verbesserung der diastolischen Funktion und das reverse atriale remodeling die Hauptkomponenten darstellen, die zur Erhöhung des peakVO_2 und somit der maximalen Leistungsfähigkeit beitragen (Edelmann et al. 2011).

Laut Fick-Gleichung können prinzipiell zwei Komponenten zu einer Erhöhung des peakVO_2 und der CRF beitragen, nämlich die kardiale Auswurfleistung (cardiac output, CO) als Produkt aus Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HR) einerseits und die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (O_2a-v) andererseits (Kitzman et al. 2010; Haykowsky und Kitzman 2014; s. auch Kap. 1.8.2). Sowohl das CO als kardiale Komponente des peakVO_2 als auch die O_2a-v als periphere Komponente sind bei HFpEF nachweislich vermindert, was bei den Patienten zu einem um 30-70% verringerten peakVO_2 gegenüber gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Probanden mit gleichen Comorbiditäten, aber ohne HF, führt (Haykowsky et al. 2012; Haykowsky und Kitzman 2014).

In allen bisherigen Studien zu ET bei HFpEF, die den peakVO_2 mittels CPX gemessen hatten, wurde gleichermaßen eine signifikante Erhöhung des Wertes und damit der kardiorespiratorischen Fitness (CRF) durch regelmäßiges Ausdauertraining festgestellt. Weiterführend ergab sich daraus die Frage, ob primär die kardialen Mechanismen (im Sinne einer CO-Steigerung) oder die peripheren Mechanismen (im Sinne einer verbesserten peripheren O_2-Ausschöpfung) zu einer peakVO_2-Verbesserung durch ET beitragen. Während eine Reihe von Studien von Borlaug und Kollegen nahelegt, dass vorwiegend das CO vermindernde kardiale Prozesse (wie gestörte myokardiale Kontraktilität und Herzfrequenzregulation) an der peakVO_2-Verminderung bei HFpEF beitragen und auch die Ergebnisse von Edelmann et al. 2011 zugunsten kardialer Mechanismen als wichtiger Determinante des peak-VO_2 ausfallen, fanden andere Studien wie beispielsweise die Forschungsreihe von Kitzman et al. 2010 und 2013a, Fujimoto et al. 2012; Haykowsky et al. 2012; Abudiab et al. 2013 sowie Haykowsky und Kitzman 2014 keine signifikante Verbesserung der kardialen Funktion und des CO und konnten stattdessen eine eindeutige Überlegenheit der peripheren Komponenten in der Beeinflussung des peakVO_2 belegen. Als mögliche periphere Mechanismen, die infolge regelmäßigen Ausdauertrainings zu einer Verbesserung der CRF mit signifikantem Anstieg des peakVO_2 führen können, werden bisher u. a. eine Verbesserung von Gefäßdichte und -funktion, eine Zunahme der muskulären Mitochondriendichte mit verbesserter Sauerstoff-Ausschöpfung bzw. -Utilisation (oxidative Kapazität) und anaerober Glykolyse der Skelettmuskulatur angenommen (Kitzman 2011; Haykowsky et al. 2012; Smart et al. 2012; Keteyian 2013; Kitzman et al. 2014; Haykowsky und Kitzman 2014). Dabei ist ein potenter peakVO_2-Anstieg, der zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Kardinalsymptomatik bei HFpEF (Dyspnoe und schnelle Erschöpfbarkeit) führt, traditionell definiert als Zunahme von mindestens 1 ml/min x kg oder 10% (Kitzman et al. 2010 und Kitzman 2011). Die Identifizierung der durch ET hervor gerufenen peripheren Adaptionsprozesse als Hauptdeterminante eines erhöhten peakVO_2 mit gesteigerter CRF erlaubt nicht nur größeren Aufschluss hinsichtlich der einer HFpEF zu Grunde liegenden

pathophysiologischen Prozesse, sondern besitzt auch das Potential, neue Angriffsziele therapeutischer Interventionen zu erschließen und damit die Prognose der bisher schlecht behandelbaren HFpEF zu verbessern, weshalb in der wissenschaftlichen Literatur eine tiefer gehende Erforschung des Sachverhaltes deutlich empfohlen wird (Haykowsky et al. 2012; Smart et al. 2012; Kitzman et al. 2014). Zu den wenigen, bisher durchgeführten Studien zu ET und HFpEF existieren 2 Metaanalysen, deren Endaussagen hinsichtlich einer Verbesserung der QoL sowie der maximalen und submaximalen CRF zwar miteinander korrespondieren, in Bezug auf eine verbesserte diastolische Funktion allerdings voneinander abweichen. Während Pandey et al. 2015 in ihren Untersuchungen trotz Berücksichtigung der Studie von Edelmann et al. 2011 zu dem Schluss kommen, dass ET die diastolische Funktion nicht zu bessern vermag, unterstützen die Auswertungen von Dieberg et al. 2015 die Aussage von Edelmann et al. 2011 in Bezug auf inverses kardiales Remodeling und eine dadurch verbesserte diastolische Herzleistung. Eine Limitierung der bisher durchgeführten Studien besteht zum einen in den relativ kurzen Zeitspannen, während derer die ET-Interventionen durchgeführt worden waren, so dass Effekte, die möglicherweise erst nach einer gewissen (längerfristigen) Ausübungsspanne auftreten, verborgen blieben (Kitzman 2011; Pandey et al. 2015a). Im Widerspruch zu dieser Annahme steht allerdings, dass die Studie von Edelmann et al. 2011 nicht über einen längeren Zeitraum durchgeführt wurde als die anderen Studien zuvor und dennoch eine signifikante Verbesserung der diastolischen Funktion nachgewiesen werden konnte, die die anderen nicht feststellten. Dies legt die Vermutung nahe, dass neben der Interventionsdauer andere Faktoren wie beispielsweise Studiendesign, Messmethoden, untersuchte Parameter und Untersuchungsbedingungen eine entscheidende Rolle in der Ergebnisfindung gespielt haben könnten. Beispielsweise könnte ein Grund, weshalb Edelmann et al. 2011 im Gegensatz zu allen anderen Studien eine Verbesserung der diastolischen Funktion fanden, darin liegen, dass die Ex-DHF-Studie als einzige in multizentrischem Design erfolgt war und damit ein räumlich weiter gestreutes Patientenkollektiv erfassen konnte. Darüber hinaus wurde einzig in der Arbeit von Edelmann et al. 2011 die E/e‘-Ratio erfasst, die wesentlich spezifischer für die Beurteilung einer DD ist als das E/A-Verhältnis oder die frühe Dezelerationszeit, die in den meisten anderen Studien bestimmt worden waren (Pandey et al. 2015a).

Da in der Frage, ob regelmäßig ausgeübtes Ausdauertraining tatsächlich zu einer Verbesserung der kardialen diastolischen Funktion führt, wie von Edelmann et al. 2011 und Dieberg et al. 2015 postuliert, offensichtlich noch Uneinigkeit herrscht, besteht auch hier eindeutig Bedarf nach weiterführender Forschung. Nach unserem Kenntnisstand ist beispielsweise bisher noch nicht untersucht worden, ob über die Ausübung regelmäßigen Trainings hinaus Komponenten wie Intensität und Dauer der PA eine Rolle hinsichtlich der

ET-Effekte bei HFpEF spielen (Haykowsky und Kitzman 2014), z. B. welche Mindestintensität für den Erhalt eines gesundheitlichen Benefits erforderlich ist oder ob höhere Intensitäten einen größeren Nutzen erbringen können als niedrigere. Darüber hinaus wurden in allen bisherigen Studien die Veränderungen verschiedener Parameter stets nur im Rahmen speziell zu diesem Zweck erstellter Ausdauertrainingsprogramme gemessen. Ob allerdings abseits von sportlicher körperlicher Betätigung auch gewöhnliche Alltagsaktivitäten bereits einen gesundheitlichen Nutzen für an HFpEF erkrankte Patienten erbringen können, bleibt bisher ebenfalls unklar.

Die vorliegende Forschungsarbeit beschäftigt sich daher als erste mit den eben beschriebenen Punkten (Alltags-PA vs. Ausdauersport und Rolle von Intensität/Dauer), um das Wissen über die bei HFpEF potentiell gesundheitlichen Nutzen erbringende Therapiekomponente körperliche Aktivität zu erweitern und damit eine weitere Annäherung an eine optimale Trainingsempfehlung für betroffene Patienten zu erreichen.

4.2 Studiendesign, Methoden und Messinstrumente

Die dieser Arbeit zu Grunde liegende Studie ALDO-DHF wurde wie Ex-DHF von Edelmann und Kollegen entworfen und ging dieser mit teilweiser zeitlicher Überlappung voraus. Beide Studien sind gut miteinander vergleichbar, da nicht nur das Studiendesign und die Ein- und Ausschlusskriterien sehr ähnlich waren, sondern das Patientenkollektiv von Ex-DHF teilweise sogar dem ALDO-DHF-Kollektiv entstammte, wobei natürlich erst nach Beendigung der ALDO-DHF-Studienteilnahme der Einschluss in die Ex-DHF-Studie erfolgte. Beide Studien waren multizentrisch organisiert und wurden zum Teil sogar in denselben Zentren durchgeführt. Es kann daher angenommen werden, dass sogar Medizintechnik, Messmethoden, und evtl. Untersucher in beiden Studien teilweise übereinstimmten, so dass diese Forschungsarbeit als additiv zu der 2011 von Edelmann et al. veröffentlichten betrachtet werden kann. Bei Edelmann et al. 2011 wurde mittels Patiententagebuch sämtliche Alltags- und Freizeit-PA abseits der ET-Intervention erfasst und rechnerisch eliminiert, um speziell und ohne Interferenz weiterer körperlicher Aktivität die Assoziation von Ausdauersport mit verschiedenen Dimensionen der HFpEF-Erkrankung eruieren zu können. In der vorliegenden Arbeit wurde die von den Probanden wöchentlich erbrachte Gesamt-PA betrachtet, ohne dabei eine Trennung zwischen spezieller sportlicher Ausdauerleistung und anderen alltäglichen und freizeitlichen körperlichen Aktivitäten vorzunehmen.

Das zentrale Messinstrument zur Erhebung hinsichtlich der Fragestellung dieser Arbeit ergebnisrelevanter Daten ist der Fragebogen zur körperlichen Betätigung (KöBet), der

unserem Patientenkollektiv zu drei definierten Zeitpunkten im Studienverlauf vorgelegt wurde (Baseline-Untersuchung, 6-Monats-Follow-Up und 12-Monats-Follow-Up). Die ausgewerteten Daten stammen dabei, wie bereits für die patientenbezogenen Daten beschrieben, aus der Baseline-Visite, da zu diesem Zeitpunkt die höchste Datendichte bestand.

Der KöBet-Fragebogen wurde für die vorliegende Studie neu entworfen und ähnelt in Aufbau und Auswertung dem „Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität“ von Frey et al. 1999. Beim Freiburger Fragebogen handelt es sich um ein Instrument zur möglichst vollständigen Erfassung sämtlicher gesundheitswirksamer körperlicher Aktivitäten im Alltagsleben der Patienten. Mit „gesundheitswirksamer Aktivität“ ist dabei, wie im Kapitel 1.8 „Körperliche Aktivität“ beschrieben, nicht nur das Treiben von Sport mit hoher Belastungsintensität gemeint, sondern auch Alltagsaktivitäten mit moderater oder geringer Intensität wie Treppen steigen oder Spazieren gehen, da auch diese bereits einen gesundheitlichen Nutzen bewirken können (Frey et al. 1999). Der Freiburger Fragebogen hat sich bereits als zuverlässige und valide Methode zur Erfassung gesundheitsförderlicher körperlicher Betätigung erwiesen, die sich auch für den Einsatz in epidemiologischen Studien eignet. Darüber hinaus bietet er sowohl für Patienten als auch für die auswertende Instanz eine einfache Verständlichkeit und Handhabung (Frey et al. 1999). Aufgrund ähnlicher Strukturierung und Auswertung gehen wir davon aus, dass sich auch unser KöBet-Fragebogen ebenfalls als valides Messinstrument zur Erfassung gesundheitswirksamer körperlicher Aktivität anwenden lässt, wenn auch in weniger ausführlicher Form als der ausführlichere Freiburger Fragebogen (siehe auch Kap. 2.6 „Fragebogen zur körperlichen Betätigung (KöBet) und Auswertung“). Beide Fragebögen erfordern für die Auswertung die Errechnung einer wöchentlich erbrachten körperlichen Gesamtaktivität, nämlich die wöchentliche Summe aller Produkte aus MET-Intensitätswert der jeweils erfragten körperlichen Aktivitäten und damit verbrachter Zeit. Die exakte Berechnungsmethode kann in Kap. 2.6 nachgelesen werden. Als problematisch kann bei beiden Fragebögen dennoch angesehen werden, dass die Patienten die wöchentliche, mit körperlichen Betätigungen verschiedener Intensitätsstufen verbrachte Zeit nur im Nachhinein schätzen konnten, wodurch sich eine gewisse Ungenauigkeit bei der Auswertung nicht vermeiden lässt.

Wie in Kap. 1.8.3 und 2.6 beschrieben, kann je nach Energieaufwand jeder körperlichen Aktivität ein absoluter Intensitätswert in MET zugeordnet werden, der als ein Vielfaches des Standardstoffwechselumsatzes unter Ruhebedingungen (1 MET = 1 kcal/kgxh) angegeben wird. Entsprechende MET-Intensitätswerte für fast jede vorstellbare körperliche Aktivität finden sich aufgelistet im Compendium of Physical Acitivites (Ainsworth et al. 2011). Dieses Kompendium wurde zusammengestellt, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse

epidemiologischer Studien zu verbessern, die Fragebögen zur körperlichen Betätigung als Werkzeug verwenden. Es erfreut sich weltweit großer Akzeptanz und kommt sowohl in Forschung als auch in praktizierter Medizin zum Einsatz (Ainsworth et al. 2000 und 2011). Der Freiburger Fragebogen verwendet zur Berechnung der wöchentlichen körperlichen Gesamtaktivität für jede erfragte körperliche Aktivität den im Compendium spezifisch dafür angegebenen MET-Wert. Im KöBet-Fragebogen sind die verschiedenen körperlichen Betätigungen dagegen bereits drei Kategorien zugeordnet, nämlich Kategorie 1 (mäßig beanspruchende Betätigungen), Kategorie 2 (stärker beanspruchende Betätigungen) und Kategorie 3 (stark beanspruchende Betätigungen). Für jede Kategorie wurden zur Veranschaulichung und Vereinfachung der Beantwortung einige Beispiele aufgeführt. Die Studienpatienten sollten für jede der drei Kategorien eine geschätzte Stundenzahl angeben (also insgesamt drei Stundenzahlen), die sie jede Woche mit Tätigkeiten der jeweiligen Gruppe verbracht hatten. Als kritisch kann dabei die Tatsache angesehen werden, dass bei der Auswahl der genannten Beispiele nicht das Compendium of Physical Activities als Grundlage diente. Das führte dazu, dass im KöBet einige der als Beispiele angegebenen körperlichen Aktivitäten anderen Intensitätsgruppen zugeordnet wurden als im Compendium vorgeschlagen. Darüber hinaus enthält das Compendium vier Gruppen statt drei Kategorien wie im KöBet. Intensitäten von 1,0-1,5 MET gelten dem Compendium zufolge als gering (Gruppe 1), von 1,6-2,9 MET als leicht (Gruppe 2). Moderate Aktivitäten sind definiert durch 3,0-5,9 MET (Gruppe 3) und große Anstrengungen durch MET-Werte >6 (Gruppe 4) (Ainsworth et al. 2011). Hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit anderen Studien, die das Compendium als Grundlage für die Zuordnung von MET-Intensitätswerten für bestimmte körperliche Aktivitäten nutzen, könnte diese Tatsache ein Hindernis darstellen. Die Validität unseres KöBet-Fragebogens an sich erachten wir dennoch als nicht gefährdet, da der für jede der drei Kategorien aus den angegebenen Beispielen errechnete jeweilige MET-Mittelwert (s. Kap. 2.6) gut mit der im Compendium veröffentlichten Einteilung vereinbar ist. So betrug der MET-Mittelwert der KöBet-Kategorie 1 (mäßig) 4,6 MET, der Kategorie 2 (stärker beanspruchend) 5,22 MET und der Kategorie 3 (stark beanspruchend) 7,32 MET. Die KöBet-Kategorien 1 und 2 können somit beide der Compendium-Gruppe 3 (moderate körperliche Aktivitäten) zugeordnet werden, die KöBet-Kategorie 3 der Compendium-Gruppe 4 (große körperliche Anstrengungen). Der Köbet-Fragebogen erfragt also nur die verrichteten körperlichen Aktivitäten pro Woche mit laut Compendium mindestens moderater oder höherer Intensität, während die wöchentliche körperliche Aktivität im geringen bzw. leichten Anstrengungsbereich (Gruppe 1 und 2 im Compendium) nicht miterfasst wurden. In der wissenschaftlichen Literatur werden bei HFrEF moderate bis anstrengende Trainingsintensitäten empfohlen (Pollock et al. 1998; Shephard und Balady 1999; Piepoli et al. 2011) um einen fitnessverknüpften gesundheitswirksamen Nutzen im

Sinne einer Reduktion von Hospitalisierung und Mortalität von bis zu 28-35% zu erhalten (Taylor et al. 2014; Lavie et al. 2015). Die im KöBet-Bogen erfassten Belastungsintensitäten präsentieren somit den Intensitätsbereich (moderat bis anstrengend), in dem wir nach bisherigen Forschungsergebnissen zu ET bei HFrEF einen gesundheitlichen Nutzen erwarten.

Der Nachteil einer Angabe der empfohlenen Trainingsintensität in Absolutwerten wie MET besteht darin, dass der einer speziellen Aktivität objektiv zugeordnete MET-Intensitätswert von verschiedenen Individuen, abhängig von Faktoren wie Alter, Körperbau und -zusammensetzung, Metabolismus, Fitnesszustand und bestehenden Erkrankungen, subjektiv unterschiedlich intensiv wahrgenommen werden kann. So ist es beispielsweise möglich, dass eine körperliche Aktivität mittlerer Intensität (z. B. MET-Wert = 4) von einem 80-Jährigen als hohe Intensität empfunden wird, während ein 20-Jähriger die Anstrengung als leicht einstuft (Shephard und Balady 1999). Darüber hinaus bestehen interindividuell starke Unterschiede im Energieumsatz für einzelne körperliche Aktivitäten, weshalb die MET-Intensitätswerte den wahren Energieaufwand eines Organismus nur annähernd widerspiegeln können (Ainsworth et al. 2000).

Um diese Problematik zu umgehen, geben viele Autoren die empfohlene Trainingsintensität in relativen Werten wie % HRR oder % VO_2R an (Shephard und Balady 1999; Piepoli et al 2011). Die relative Intensität basiert auf bei jedem Probanden individuell bestimmten leistungsphysiologischen Parametern der submaximalen und maximalen aeroben Leitungsfähigkeit und berücksichtigt somit die o. g. Faktoren, die bei der absoluten Intensität in MET nicht miteinbezogen werden (s. Kap. 1.8.3). Die Verwendung der relativen Intensität ermöglicht somit eine exakt auf die Leistungsfähigkeit eines Individuums zugeschnittene ET-Intensitätsempfehlung, wodurch Fehlbelastungen beim Training (im Sinne von Untertraining mit ausbleibendem gesundheitlichem Nutzen oder Übertraining mit erhöhtem gesundheitlichem Risiko) vermieden werden können. Im Alltag und außerhalb von speziellen Trainingszentren ist die Verwendung der relativen Intensität für die Trainingsplanung allerdings wenig praktikabel und erfordert höchste Patienten-Compliance. % VO_2R setzt voraus, dass das Training immer mit einer spiroergometrischen Messung kombiniert werden müsste, um die empfohlene Trainingsintensität zu überprüfen. Auch, wenn die % HRR-Methode keine derartige technische Ausrüstung benötigt, ist doch zumindest eine wiederholte oder kontinuierliche Messung des Pulses während des Trainings zur Überprüfung des optimalen Intensitätslevels erforderlich. Mithilfe einer MET-Liste für körperliche Aktivitäten wie der im Compendium of Physical Activities dagegen können Arzt und Patient gemeinsam oder sogar die Patienten allein Alltagsaktivitäten gewünschter Intensität auswählen und diese in einem Plan zeitlich in den Alltag integrieren. Die Compliance wird hierbei dadurch gestärkt, dass die Patienten sich in der MET-Liste die

Aktivitäten nach ihren persönlichen Vorlieben und Fähigkeiten aussuchen können, wie bereits von Piepoli und Kollegen in ihrer Forschungsarbeit zu ET und HF nahegelegt wurde (Piepoli et al. 2011). Die Verwendung der absoluten Intensität in MET erleichtert weiterhin die interindividuelle Vergleichbarkeit geleisteter körperlicher Arbeit im Rahmen von Studien wie der vorliegenden Arbeit, deren Ziel es ist, den Zusammenhang zwischen wöchentlich insgesamt erbrachter MET-Intensität und dem Ausprägungsgrad einer bestehenden diastolischen Herzinsuffizienz (HFpEF) näher zu untersuchen. Zur möglichst genauen und umfassenden Bestimmung des HFpEF-Ausprägungsausmaßes in Abhängigkeit von der MET-Intensität wählten wir einige der von uns im Rahmen der Baseline-Visite erhobenen Daten aus den Kategorien „klinische Symptomatik", „Bildgebung" und „Lebensqualität" aus. Klinisch manifestiert sich die HFpEF wie auch die rEF-Variante durch eine reduzierte Leistungsfähigkeit mit Dyspnoe als Kardinalsymptom (Balady et al. 2010; Kitzman et al. 2010; Edelmann et al. 2011; Haykowsky et al. 2012; Haykowsky und Kitzman 2014), weshalb wir für unsere Forschungsarbeit die objektive körperliche Belastbarkeit im maximalen und submaximalen Leistungsbereich genauer betrachteten. Als Maß für die submaximale und maximale Leistungsfähigkeit verwendeten wir die von den Probanden im 6-MWT zurück gelegte Gehstrecke (submaximal) und den mittels CPX ermittelten peakVO_2 (maximal). Beide haben sich in der Forschung bereits vielfach als valide Messinstrumente bewährt, da sie reliable und gut reproduzierbare Ergebnisse liefern und in der Lage sind, auch kleine Veränderungen im Krankheitsverlauf zu detektieren und damit den Therapieverlauf besser zu objektivieren. Gehstrecke und peakVO_2 sind dabei eng miteinander verknüpft, so dass eine serielle Messung der Gehstrecke sogar eine Vorhersage des peakVO_2 ermöglicht (Gyatt et al. 1985; Haass et al. 2000; Balady 2010). Der peakVO_2 gilt als in der Forschung und der klinischen Praxis als Goldstandard für eine exakte Objektivierung der maximalen CRF bzw. der Leistungsgrenze eines Individuums, egal ob gesund oder chronisch erkrankt (Haass et al. 2000; Balady et al. 2010; Piepoli et al. 2011). Nachteil der CPX ist ein hoher Aufwand an Personal, Kosten und Zeit. Die Untersuchungsergebnisse sind stark abhängig von Umgebungseinflüssen wie Temperatur, Luftfeuchtigkeit und -druck sowie der fachlichen Kompetenz des Untersuchers hinsichtlich der Durchführung einer fehlerfreien Gerätekalibrierung, der korrekten Anlage der Messinstrumente am Patienten und der Datenbeurteilung während der Untersuchung (Balady et al. 2010). Durch dauerhafte Messung der Umgebungsbedingungen im Untersuchungsraum und ausführliche Schulung der Untersucher in o. g. Punkten sollten im Rahmen der vorliegenden Studie potentielle Fehlerquellen so gering wie möglich gehalten werden. Als weiteres Problem bei der CPX präsentierte sich uns die Tatsache, dass viele unserer Studienprobanden aufgrund ihres Alters (Einschlusskriterium >50 Jahre), Gesundheitszustandes oder einfach aus mangelnder Übung/ Vorliebe und Bequemlichkeit

das „Fahrradfahren“ bzw. die Untersuchung auf einem Ergometer nicht gewohnt waren und somit häufig muskuläre Erschöpfung oder Gelenkschmerzen zum Abbruch führten. Wenn zum Abbruchzeitpunkt daher keine kardiorespiratorische Ausbelastung erreicht werden konnte (RQ also <1 blieb), bestand eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass der gemessene peakVO_2 niedriger war als der tatsächlich mögliche peakVO_2 bei Erreichen einer Ausbelastung (RQ >1), was wiederum einen modulierenden Einfluss auf unsere Studienergebnisse nehmen könnte.

Alternativ zum Ergometer hätte im Studienprotokoll das Laufband für die CPX festgelegt werden können. Aus Sicherheitsgründen fiel die Wahl bei einem älteren, chronisch erkrankten Patientenkollektiv dennoch auf das Ergometer, da dieses bei gleichem kardiovaskulärem Risiko ein geringeres Verletzungsrisiko durch Stürze bietet (Balady et al. 2010).

Zusätzlich zum peakVO_2 als Maß für die maximale CRF wählten wir als Messinstrument für die submaximale Leistungsfähigkeit die Gehstrecke im 6-MWT aus, da die submaximale CRF die tatsächliche körperliche Belastbarkeit im Alltagsleben besser widerspiegeln kann als die maximale CRF (Gyatt et al. 1985; Balady et al. 2010). Der 6-MWT bot weiterhin die Vorteile, dass er in seiner Einfachheit und Sicherheit von den Patienten gut toleriert wurde, wenig Zeit, Material und Aufwand seitens des Untersuchers erforderte und dadurch eine kostengünstige Untersuchungsmethode der submaximalen Leistungsfähigkeit darstellte (Gyatt et al. 1985; Bittner et al. 1993; Haass et al. 2000; Demers et al. 2001).

Als bildgebendes Verfahren zur Objektivierung des Ausprägungsgrades der bestehenden DD wählten wir die nicht-invasive transthorakale Echokardiographie (TTE) mit Bestimmung der E/e‘-Ratio. Diese gilt neben der E/A-Ratio als Hauptkriterium zwar nur als Nebenkriterium für die Diagnosestellung einer DD, ermöglicht aber im Gegensatz zum E/A-Verhältnis eine Zuordnung zu den vier DD-Stadien bzw. –Schweregraden (Paulus et al. 2007; s. Kap. 1.5 der vorliegenden Arbeit) und ist daher für die Fragestellung dieser Forschungsarbeit gut geeignet. Wie alle echokardiographischen Messungen ist auch diese stark abhängig vom durchführenden Untersucher (Paulus et al. 2007), weshalb die Anzahl an ärztlichen Untersuchern in unserer Studie möglichst geringgehalten wurde. Neben dem Hauptprüfarzt der Studie bzw. Studieninitiator Dr. Edelmann, der den Großteil der TTE-Untersuchungen selbst durchführte, durften nur Prüfärzte die echokardiographische Untersuchung vornehmen, die von ihm persönlich in den erforderlichen Messungen geschult worden waren und diese sicher beherrschten. Durch dieses Procedere sollten untersucherabhängige Messdifferenzen so gering wie möglich gehalten werden.

Neben peakVO_2 und Gehstrecke als objektive klinische Maße und E/e‘-Ratio als objektivem bildgebenden Parameter wählten wir als zusätzliches subjektives Kriterium die durch den Patienten selbst vorgenommene Einschätzung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit, die im

SF-36-Bogen (Short Form Health Survey, s. Kap. 2.5 der vorliegenden Arbeit) erfragt wird. Der SF-36-Fragebogen stellt ein gut validiertes, reliables und international anerkanntes Werkzeug in der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Er liegt mittlerweile bereits als erweiterte und überarbeitete zweite Version vor und erfragt mittels 36 Items den aktuellen Zustand in acht Bereichen (sog. Subskalen) der HRQoL: Körperliche Schmerzen, Körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion in körperlicher Hinsicht, Rollenfunktion in emotionaler Hinsicht, Psychische Gesundheit, Soziale Funktionsfähigkeit und Vitalität. (Bullinger 1995; Ellert und Bellach 1999; Morfeld et al. 2005; Hoischen 2013). Sowohl bei der systolischen, als auch bei der diastolischen Form der CHF besteht eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität (s. Kap. 4.1). Bei der systolischen Form der CHF scheint nach wissenschaftlicher Beweislage regelmäßiges körperliches Training dieser Reduktion der HRQoL deutlich entgegen wirken zu können (Warburton et al. 2006; Taylor et al. 2014), und auch für die diastolische Form konnten in einigen Studien bereits dezente Verbesserungen der verschiedenen Dimensionen der QoL (inkl. der physischen) durch ET nachgewiesen werden (Gary et al. 2004; Smart et al. 2007; Kitzman et al. 2010; Edelmann et al. 2011; Nolte et al. 2015; Hoischen 2013). Da die bisher bestehende wissenschaftliche Beweislage für den positiven Zusammenhang von PA bzw. ET und QoL bei HFpEF allerdings immer noch unzureichend ist, ist jede weitere Untersuchung von Bedeutung, wenn auch nur in geringem, fragestellungsspezifischem Umfang wie in dieser Arbeit.

4.3 Patientenkollektiv

Generell scheint ein longitudinales Studiendesign wie in allen vorherigen Studien zu ET-Effekten auf HFpEF besser zur Untersuchung der spezifischen Fragestellung geeignet und vermag möglicherweise auch kleine Änderungen eher zu detektieren als ein horizontales Design. Die horizontale Datenerfassung wie in der vorliegenden Arbeit ermöglicht stattdessen allerdings die Untersuchung eines wesentlich größeren Patientenkollektivs mit HFpEF als es in einer longitudinal angelegten Interventionsstudie aufgrund des hohen Aufwandes an Personal, Zeit, Kosten, räumlicher Trainingsmöglichkeit und technischer Ausstattung möglich wäre. Das für diese Arbeit untersuchte Kollektiv war mit 379 Patienten ca. 5,9 mal so groß wie das bisher größte untersuchte Kollektiv von Edelmann et al. 2011 mit 64 Probanden, weshalb wir für die Ergebnisse unserer Arbeit eine hohe Aussagekraft annehmen.

Die Zusammenstellung einer ausführlichen Liste von Ein- und Ausschlusskriterien sollte eine gute Präselektion der Studienpopulation sicherstellen. Der Rekrutierungsprozess umfasste mehrere Schritte, so dass eine mehrmalige sorgfältige Überprüfung der Kriterien stattfand. Berücksichtigt wurden dabei anamnestische, klinische und echokardiographische

Vorbefunde aus den Datenbanken der Universitätsmedizin Göttingen und aus Patientenhand, sowie im Rahmen der Screeningvisite erhobene Befragungs- und Untersuchungsbefunde.

Das Vorliegen anderer kardialer und nicht-kardialer Erkrankungen, die zu einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit im Alltag führen und somit die Studienergebnisse beeinflussen könnten, sollte somit möglichst sicher ausgeschlossen werden. Dazu gehörten beispielsweise bei den kardialen Diagnosen eine schwerwiegende systolische Herzinsuffizienz, eine symptomatische koronare Herzkrankheit mit vorliegenden signifikanten Stenosen oder ein kürzlich statt gehabter Myokardinfarkt, bei den nicht kardial bedingten Diagnosen unter anderem ein fortgeschrittener Diabetes mellitus bzw. eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz, schweres Übergewicht, eine schwerwiegende Lungenerkrankung oder eine deutlich einschränkende Krankheit des Bewegungsapparates.

Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten stammen aus der Baseline-Untersuchung, während der der Einschluss der Probanden in die Studie erfolgt war, um eine möglichst hohe Aussagekraft der Auswertungen zu gewährleisten, da zu späteren Studienzeitpunkten aufgrund zahlreicher Dropouts eine geringere Datendichte bestanden hatte als zum Zeitpunkt der Einschluss-Visite.

Das Patientenkollektiv bestand zu 51,7% aus Frauen und zu 48,3% aus Männern. Diese Verteilung spiegelt die Ergebnisse zahlreicher anderer Forschungsarbeiten wider, die ebenfalls eine Prädominanz des weiblichen Geschlechtes bei der Herzinsuffizienz-Variante mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) fanden, während bei den Patienten mit reduzierter Auswurfleistung HFrEF das männliche Geschlecht vorherrschte (Tribouilloy et al. 2008; Bhatia et al. 2006; Vasan et al. 1999). Dass die Frage nach einer eindeutigen Geschlechtspräferenz bei HFpEF in der Literatur jedoch bisher unklar bleibt, zeigen die wissenschaftlichen Arbeiten anderer Autoren wie Fischer et al. 2003 und Roger et al. 2004; die ein Überwiegen des männlichen Geschlechtes unter den an HFpEF Erkrankten feststellten.

Die diastolische Herzinsuffizienz ist ebenso wie die systolische Form als Erkrankung des Alters anzusehen, da die Prävalenz mit zunehmendem Alter weiterhin ansteigt. So fanden beispielsweise Fischer et al. 2003 im Vergleich bei Patienten im Alter >65 Jahren eine HFpEF-Prävalenz von 15,8% gegenüber 2,8% unter den 25-35-Jährigen. Und auch Wong et al. 1989 und Takarada et al. 1992 fanden im Vergleich der <65-jährigen HFpEF-Patienten mit den >65-jährigen einen signifikanten Prävalenzanstieg mit dem Alter (6% vs. 34% und 12% vs. 30%).

Das Alter im Kollektiv unserer Studie ALDO-DHF lag im Durchschnitt bei 67,2 Jahren und repräsentiert somit die Altersgruppe in der Bevölkerung mit hoher Prävalenz für eine HFpEF.

Da Alter und Geschlecht nachweislich einen starken Einfluss auf die Korrelation von Intensität und Ausmaß körperlicher Aktivität mit der Ausprägung einer HFpEF nehmen können (Lavie et al. 2015), wurden diese Komponenten in unseren Analysen rechnerisch eliminiert, um eine höhere Validität und Relevanz der Ergebnisse zu gewährleisten.

In der Literatur finden sich verschiedene Angaben zu bei der diastolischen Herzinsuffizienz auftretenden typischen Comorbiditäten. Fischer et al. 2003 fanden beispielsweise Bluthochdruck, eine LV-Hypertrophie, Übergewicht bzw. Hyperlipidämie und Diabetes mellitus als häufige Begleiterkrankungen der HFpEF. Auch Owan et al. 2006 stellten in ihrem Studienkollektiv eine häufige Vergesellschaftung mit arterieller Hypertension, Übergewicht und zusätzlich mit dem Auftreten von Vorhofflimmern und einem erniedrigten Hämoglobinwert fest.

39,8% unserer Patienten hatten als Nebenerkrankung eine koronare Herzkrankheit diagnostiziert und 16,7% bereits einen Myokardinfarkt erlitten, wobei der arterielle Blutdruck in Ruhe sich im Gesamtkollektiv bei der Baseline-Untersuchung mit einem systolischen Mittelwert von 135 mmHg und einem diastolischen Wert von 79 mmHg präsentierte. Da Bluthochdruck ätiologisch in direktem Zusammenhang mit der Entstehung von KHK und HFpEF steht (z. B. Kannel et al. 1972; He et al. 2001; Lloyd-Jones et al. 2002; Fischer et al. 2003; s. Kap. 1.3 der vorliegenden Arbeit), scheinen die in Ruhe gemessenen und gemittelten Blutdruckwerte im Kollektiv zunächst unstimmig, sind aber durch die Einnahme von Antihypertensiva gut erklärbar und sprechen für eine gute Einstellung dieses Parameters in der untersuchten Patientengruppe. Der Großteil unserer Probanden (60,4%) zeigte jedoch in laborchemischen Untersuchungen eine ebenfalls ätiologisch für die KHK-Entstehung bedeutsame Hyperlipidämie (Okura et al. 2007; Lavie et al. 2009; s. Kap. 1.3 der vorliegenden Arbeit), was mit der großen Zahl an Patienten mit dieser Diagnose im Studienkollektiv gut vereinbar ist (39,8%, s. o.). Die weiteren Blutuntersuchungen ergaben in unserer Studie einen Hämoglobin-Medianwert von 8,58 mmol/l, was laut WHO-Definition (Blanc et al. 1968; Beutler und Waalen 2006) sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen Geschlecht als Anämie zu bewerten ist und die Ergebnisse anderer Autoren wie Owan et al. 2006 widerspiegelt.

Diabetes mellitus und Vorhofflimmern, die andere Autoren als typische HFpEF-Comorbiditäten feststellten (Kannel et al. 1974; Nichols et al. 2001; Bhatia et al. 2006; Tribouilloy et al. 2008), fanden sich in unserem Patientenkollektiv nur in 15,6% bzw. 16,6% der Fälle.

Als für Herzinsuffizienz ätiologisch bedeutsame Lebensstilfaktoren (Yancy et al. 2013) wurden im Anamnesebogen der Baselinevisite unserer Studie Gewicht und BMI, Raucherstatus und Bewegungsverhalten der Patienten erfasst.

6,3% unseres Kollektivs (Altersdurchschnitt 67,2 Jahre, s. o.) gaben zum Zeitpunkt der Untersuchung an, Raucher zu sein. Eine höhere Raucherquote (16,6%) ermittelte das deutsche Bundesamt für Statistik (Destatis) in ihrem Mikrozensus von 2017 für die Altersgruppe der über 65-Jährigen (Destatis 2018b). Die verminderte Raucherprozentzahl in unserem Kollektiv gegenüber der Gesamtbevölkerung >64 Jahre könnte einerseits dem Zufall geschuldet, andererseits aber auch dadurch bedingt sein, dass Patienten mit einer chronischen Erkrankung wie Herzinsuffizienz nach Diagnosestellung ein verbessertes Gesundheitsbewusstsein entwickeln und infolgedessen Lebensstilfaktoren wie Rauchen oder Ernährungs- und Bewegungsverhalten ändern können. In der Literatur wird dieser Mechanismus als Schutzmotivation oder Protection Motivation Theory (PMT) bezeichnet (Rogers 1975).

Der Body-Mass-Index unseres Patientenkollektivs lag im Mittel bei 29,0 kg/m². Dieser Wert entspricht nach der etablierten Definition der WHO dem Stadium der Präadipositas und liegt bereits an dessen Obergrenze (WHO 2000; WHO 2010). Damit präsentierte sich auch unser Kollektiv, wie in anderen Forschungsarbeiten zu HFpEF beschrieben, als deutlich übergewichtig und spiegelt darüber hinaus die Situation in der deutschen Bevölkerung wider, deren erwachsene Mitglieder laut Messung des Deutschen Bundesamtes für Statistik (Destatis) im Jahr 2017 zu 53% als übergewichtig eingestuft wurden (siehe Kap. 1.7) (Destatis 2018a). Obwohl Übergewicht und Hyperlipidämie, wie bei unserem Patientenkollektiv vorliegend, wichtige, für HFpEF ätiologisch bedeutsame Faktoren darstellen (Horwich et al. 2001; Kenchaiah et al. 2002; Lavie et al. 2009), konnten zahlreiche Forscher in ihren wissenschaftlichen Untersuchungen die Existenz eines obesity paradox belegen (s. Kap. 1.7), das einen protektiven Effekt im Sinne einer Morbiditäts- und Mortalitätssenkung bei Herzinsuffizienz aufweist, insbesondere bei der diastolischen Variante (HFpEF). Bei bestehender manifester Herzinsuffizienz wird eine Verringerung der Gesamtmortalität um 10% je BMI-Anstieg um fünf Einheiten beschrieben (Lavie et al. 2009). Romero-Corral et al. 2006 fanden das geringste kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko unter allen Gewichtsgruppen sogar in derjenigen Gruppe mit einem BMI-Bereich von 25-29.9 kg/m² (übergewichtig bis präadipös), der auch unser Patientenkollektiv zugeordnet werden kann. Trotz der eindeutigen Beweislage für die Existenz eines obesity paradox wurde von vielen Forschern als Empfehlung zur Prävention und Behandlung der HF und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen bisher auch weiterhin eine Gewichtsnormalisierung empfohlen, da zahlreich vorliegende Daten eine Überlegenheit der positiven Nebenwirkungen von Gewichtsreduktion gegenüber den negativen zeigen konnten. Andere Wissenschaftler wiederum legen in ihren Arbeiten nahe, sich vorsichtig im Umgang mit Empfehlungen zur Gewichtsreduktion bei HF-Patienten zu verhalten, da ein zu starkes Absinken des Körpergewichtes, -fettgehaltes, BMI und des Taillen- und Hüftumfanges bei

HF-Patienten sogar schädlich sein und Mortalität und Prognose bei den Erkrankten verschlechtern könnte (Horwich et al. 2001; Curtis et al. 2005). Der Zusammenhang dieser Überlegungen mit der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass auch wir mit der Fragestellung bzw. Zielsetzung dieser Arbeit eine weitere Annäherung an eine optimale Empfehlung für HFpEF-Patienten hinsichtlich körperlicher Betätigung im Alltag und einer damit oftmals (insbes. bei Aktivität im Ausdauerbereich) einhergehenden Gewichtsreduktion erreichen wollen.

Die Tatsache, dass Übergewicht und Adipositas, wie es bei einem nicht unbedeutenden Anteil unseres Kollektivs vorlag, die kardiorespiratorische Fitness und körperliche Leistungsfähigkeit nachweislich stark beeinflussen können (Smart et al. 2012) wurde in den Rechnungen der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt und könnte möglicherweise zu einer Modulierung der Ergebnisse im Sinne einer schwächeren Korrelation und geringerer Verbesserungen der klinischen HFpEF-Ausprägung geführt haben.

Hinsichtlich der bei HFpEF typischen klinischen Symptomatik (Dyspnoe) wurden die Patienten der vorliegenden Studie je nach Ausprägungsgrad in die verschiedenen Stadien der NYHA-Klassifikation eingeteilt. Unsere Auswertungen ergaben dabei, dass sich 80% aller Studienprobanden im NYHA II-Stadium befanden, so dass unsere Ergebnisse limitiert sind auf das Frühstadium der Erkrankung. Weiterführende Studien sollten daher zum Ziel haben, auch fortgeschrittene Krankheitsstadien hinsichtlich ihrer Verknüpfung mit körperlicher Alltagsaktivität zu erfassen, um eine vollständige Aussage zu erlangen.

Da unser Patientenkollektiv durch sorgfältige Präselektion die wissenschaftliche Beweislage bezüglich Altersquerschnitt, Geschlechtsverteilung, bestehenden Comorbiditäten und Risikoprofil bei HFpEF gut widerspiegelt, nehmen wir an, dass es auch die von HFpEF betroffenen Bevölkerungsgruppen gut zu repräsentieren vermag.

4.4 Ergebnisdiskussion

Wie bereits in Kap. 4.2 erläutert, wurden im KöBet-Fragebogen dieser Studie körperlicher Aktivitäten geringer Intensität (Compendiumgruppen 1 und 2 nach Ainsworth et al. 2011) nicht miterfasst, da die bisherige Studienlage zu ET bei CHF nahelegt, dass erst ab mindestens moderater Trainingsintensität ein fitnessabhängiger gesundheitlicher Benefit zu erwarten ist (Pollock et al. 1998; Shephard und Balady 1999; Piepoli 2011; Taylor et al. 2014; Lavie et al. 2015). KöBet-Gruppe 1 (im Fragenbogen als „mäßig anstrengend“ bezeichnet) umfasst Aktivitäten von (gemäß Compendium) geringerer moderater Intensität, KöBet-Gruppe 2 („stärker beanspruchend“) Aktivitäten höherer moderater Intensität und KöBet-Gruppe 3 („stark beanspruchend“) Aktivitäten hoher Intensität.

Der Großteil der Patienten unseres Studienkollektivs (40,4%) hatte in der schriftlichen Befragung angegeben, sich wöchentlich weniger als vier Stunden körperlich zu betätigen. Die Mehrheit dieser Gruppe (73,2%) hatte dabei körperliche Aktivitäten mit geringer Intensität (niedriger MET-Wert) ausgeübt. Etwa gleich viele Probanden hatten sich laut Selbstangabe wöchentlich jeweils zwischen vier und acht Stunden (29,3%) und mehr als acht Stunden (30,3%) körperlich betätigt. Dabei hatten die meisten Patienten mit einer mittleren wöchentlichen Zeitspanne (vier bis acht Stunden) auch körperliche Aktivitäten im mittleren Intensitäts-(MET-)Bereich ausgeübt (47,9%), die meisten Patienten mit großer wöchentlicher Aktivitätszeitspanne (mehr als acht Stunden) hatten sich überwiegend im Hochdosis-MET-Bereich bewegt (72,4%, s. Abb. 3.1).

Es ist hierbei auffällig, dass Intensitätsgrad der körperlichen Aktivität (MET) und Dauer sich in unserem Patientenkollektiv kongruent zu verhalten scheinen. In der Niedrigintensitätsgruppe als größter Gruppe wurden wöchentlich nur kurze Zeitspannen mit PA verbracht, in der Mittelintensitätsgruppe eine mittlere zeitliche Dauer und in der Hochintensitätsgruppe viel Zeit. Erklärbar ist dieses Verhältnis einerseits dadurch, dass die Patienten, die sich gesundheitsbedingt nur mit geringer Intensität belasten konnten, dieses auch nur für eine gewisse zeitliche Dauer schafften, während Patienten mit gut ausgeprägter CRF diese auch länger aufrechterhalten konnten und somit mehr Zeit mit PA zubrachten. Andererseits wurde in der Vergangenheit aufgrund mangelnder Information behandelnder Ärzte über Therapieempfehlungen zu ET bei HF für eine lange Zeit fälschlicherweise empfohlen, sich bei Herzschwäche eher zu schonen denn zu überanstrengen. Diese Einstellung scheint bei vielen Patienten mit Herzinsuffizienz noch tief verankert, so dass häufig ein körperlich inaktiverer und ruhigerer Lebensstil geführt wird (Shephard und Balady 1999; Piepoli et al. 2011). Für eine Steigerung des gesundheitlichen Nutzens durch PA und ET reicht es jedoch nach wissenschaftlicher Beweislage nicht aus, sich innerhalb der individuell bestehenden (bei Herzinsuffizienz deutlich erniedrigten) kardiorespiratorischen Leistungsgrenzen körperlich zu betätigen. Für einen gesundheitlichen Nutzen im Sinne einer Reduktion von Hospitalisierung und Mortalität bei Herzinsuffizienz ist es erforderlich, die bestehende Komfortzone durch eine Steigerung der Trainingsgesamtintensität (bestehend aus Dauer und Intensität der einzelnen Aktivitäten) zu verlassen und damit die kardiorespiratorische und körperliche Leistungsgrenze zu erweitern (Piepoli et al. 2011; Taylor et al. 2014; Lavie et al. 2015). Höhere Trainingsgesamtintensitäten ergeben dabei nachweislich einen größeren gesundheitlichen Benefit, solange es nicht zu einem Übertraining mit erhöhter Komplikationsrate wie muskuloskelettalen Verletzungen oder kardiovaskulären Ereignissen kommt (Lavie et al. 2015).

Es wird angenommen, dass sich Dauer und Intensität ausgleichen können, so dass beispielsweise körperliche Aktivitäten geringer Intensität mit längerer Ausführungsdauer denselben gesundheitlichen Nutzen erbringen können wie nur kurz ausgeführte Aktivitäten hoher Intensität bzw. mittellang ausgeführte Aktivitäten mittlerer Intensität (Pollock et al. 1998). Die in unserem Kollektiv beobachtete Verknüpfung von Dauer und Intensität stellt sich allerdings genau gegenteilig dar (Niedrigintensitätsgruppe mit geringer Dauer, Mittelintensitätsgruppe mit mittlerer Dauer, Hochintensitätsgruppe mit hoher Dauer, s. o.). Da Intensität und Dauer sich in den drei Intensitätsgruppen somit nicht ausgleichen können, wie von Pollock et al. 1998 beschrieben, kann bereits vor der exakten Ergebnisberechnung angenommen werden, dass zumindest in der niedrigsten Intensitätsgruppe ein geringer oder kein gesundheitlicher Benefit durch körperliche Aktivität zu erwarten ist.

Weiterhin besteht Grund zu der Annahme, dass sich die Patienten der Niedrigintensitäts- und Mittelintensitätsgruppe zwar innerhalb ihrer körperlichen Leistungsgrenzen körperlich betätigt, die Komfortzone aber aufgrund geringer PA-Dauer nicht verlassen haben, während bei der Hochintensitätsgruppe durch eine hohe Übungsdauer sogar ein erhöhtes Risiko zum Übertraining bestanden haben könnte.

Als Basis der durchgeführten Untersuchungen wurde zunächst mittels univariater Analyse (ANOVA) geprüft, ob in unserem HFpEF-Patientenkollektiv generell ein Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität im Alltag und körperlicher bzw. kardiorespiratorischer Leistungsfähigkeit, diastolischer Funktion und QoL festzustellen war. Dabei ergaben sich sowohl im 6-MWT als auch in der spiroergometrischen Untersuchung zwar eindeutige Beweise für eine Verknüpfung von PA mit der submaximalen kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit im Sinne einer Erhöhung der Gehstrecke, der anaeroben Schwelle sowie der O_2-Aufnahme an der AT, nicht aber mit der maximalen Leistungsfähigkeit im Sinne einer Steigerung des peakVO_2. Der VE/VCO_2-Slope als Maß für die Atemeffizienz und bei HFpEF evtl. prognostisch sogar noch aussagekräftigerer Wert als der peakVO_2 (Balady et al. 2010; Guazzi und Vitelli 2012) ergab wiederum eine signifikante Verknüpfung mit der wöchentlichen Gesamt-PA. Die durch die Patienten im SF-36 selber eingeschätzte physische Funktion präsentierte sich bei Betrachtung der alltäglichen Gesamtaktivität als grenzwertig signifikant verbessert, der allgemeine Gesundheitszustand wurde von den Patienten als unverändert wahrgenommen. Dopplersonographisch wurde keine Verknüpfung mit der diastolischen Funktion durch Alltags-PA festgestellt.

Die Frage, warum die Studie von Edelmann et al. 2011 und die vorliegende Arbeit, trotz grundsätzlich guter Vergleichbarkeit und ähnlicher Fragestellung, so deutlich voneinander abweichende Ergebnisse hinsichtlich peakVO_2 und E/e‘-Ratio lieferten, führte zu der Vermutung, dass nicht nur generell ein positiver Zusammenhang zwischen Alltags-PA und der Ausprägung einer HFpEF besteht, sondern dieser darüber hinaus stark abhängig vom

Gesamtausmaß der körperlichen Aktivität zu sein scheint. Das PA-Gesamtausmaß war dabei definiert als das Produkt aus Intensität der jeweiligen PA und Dauer, die damit wöchentlich verbracht worden war, wobei beide Komponenten in der Lage sind, die Gesamtaktivität zu erhöhen (Pollock et al. 1998). Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden anhand einiger ausgewählter HFpEF-Parameter bezüglich maximaler und submaximaler CRF, diastolischer Funktion und QoL eine bivariate Korrelation mit Unterteilung in eine Gruppe mit niedrigem wöchentlichem PA-Gesamtausmaß und eine Gruppe mit hoher körperlicher Gesamtaktivität durchgeführt. Dabei wurde das Gesamtausmaß erneut als Absolutwert in MET angegeben. Tatsächlich bestätigte sich die Annahme, dass das PA-Gesamtausmaß eine wichtige Rolle zu spielen scheint, durch die Ergebnisse der Korrelationsanalyse. Während nämlich bei der Gruppe niedriger körperlicher Gesamtaktivität keine signifikanten Zusammenhänge zu messbaren Parametern einer HFpEF festgestellt wurden, konnten für die Gruppe hoher körperlicher Gesamtaktivität deutlich signifikante Korrelationen mit der Gehstrecke im 6-MWT, der selbstberichteten physischen Funktion im SF-36 und sogar mit dem peakVO_2 in der CPX nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich auch bei der Gruppe hoher körperlicher Gesamtaktivität erneut keine signifikante Verknüpfung der Intensität mit dem E/e‘-Verhältnis im Echo. Bis zu diesem Zeitpunkt ließ sich anhand der vorliegenden Ergebnisse also bereits die Hypothese formulieren, dass bei bestehender HFpEF durch alltägliche PA gesundheitliche Vorteile im Bereich der submaximalen und sogar maximalen CRF und in der physischen Dimension der QoL erzielt werden können, sofern das Gesamtausmaß (Intensität x Dauer) eine bestimmte Höhe erreicht bzw. überschreitet. Eine weiterführende univariate Analyse sollte untersuchen, wie sich die beschriebenen vier HFpEF-Parameter in Abhängigkeit vom Ausmaß der Gesamt-PA klinisch präsentieren. Zu diesem Zweck wurde das Studienkollektiv in drei MET-Gruppen mit geringer, mittlerer und hoher wöchentlicher Gesamtaktivität unterteilt. Dabei ergab sich von der Gruppe geringer Gesamtaktivität über die Gruppe mittlerer Gesamtaktivität bis zur Gruppe hoher Gesamtaktivität mit zunehmender MET-Zahl als Maß der gesteigerten Gesamt-PA für drei der vier untersuchten HFpEF-Parameter eine teilweise linear verlaufende positive klinische Veränderung (Erhöhung der Gehstrecke, Verbesserung der physischen Funktion, Erhöhung des peakVO_2). Dabei waren jedoch nur die Ergebnisse bezüglich Gehstrecke und QoL signifikant, nicht aber die hinsichtlich des peakVO_2. Eine klinische Besserung der diastolischen Funktion konnte anhand der E/e‘-Ratio erneut nicht bestätigt werden (s. Kap. 3.4 u. Abb. 3.2). Der positive Trend für zumindest drei bei HFpEF aussagekräftigen Messwerten über die drei PA-Gruppen hinweg spiegelt gut die Ergebnisse von Kraigher-Krainer et al. 2013 wider, die ihr Studienkollektiv ebenfalls in drei Aktivitätsgruppen unterteilt hatten und mit zunehmendem PAI eine verminderte Inzidenz für HFpEF fanden.

Da die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eindeutig nahelegen, dass eine positive Assoziation erst im Bereich höherer körperlicher Gesamtaktivität im Alltag zu erwarten ist, wurde anschließend nur die von unseren Probanden wöchentlich erbrachten Aktivitäten hoher MET-Einzelintensität untersucht. In den zuvor erfolgten Analysen war die wöchentliche Gesamt-PA bisher ungetrennt nach Intensität und Dauer betrachtet worden. Um einen Zusammenhang mit der zeitlichen Komponente bei hochintensiver PA sichtbar zu machen, wurde erneut in drei Gruppen von geringer (über mittlere) bis zu hoher Übungsdauer geteilt. Wie in der Analyse zuvor war auch hier mit zunehmender Ausübungsdauer der hochintensiven Aktivitäten ein positiver Trend mit klinischer Verbesserung für die Gehstrecke, die physische Funktion im SF-36 und den peakVO_2 zu beobachten. Im Unterschied zu vorangehender Untersuchung war das Ergebnis hierbei jedoch auch für den peakVO_2 signifikant. Für die E/e'-Ratio ergab sich erneut kein signifikantes Ergebnis und auch keine positive klinische Änderung (s. Kap. 3.5 u. Abb. 3.2).

Zusammengefasst ergaben die Ergebnisse unserer Untersuchungen Hinweise dafür, dass körperliche Aktivität im Alltag gegenüber speziellen ET-Regimes in der Therapie der HFpEF möglicherweise einen gesundheitlichen Nutzen vorwiegend im Bereich der submaximalen Leistungsfähigkeit, der Atemeffizienz und der physischen Dimension der QoL zu erbringen vermag. Zur Erbringung gesundheitlicher Vorteile bei HFpEF scheinen dabei körperliche Alltagsaktivitäten mindestens hochmoderater oder sogar noch höherer Intensität erforderlich zu sein. Je größer Intensität und Dauer, also das Gesamtausmaß, der PA sind, desto größer scheint auch der klinische Benefit für die Patienten zu sein, da bei Ausübung hochintensiver körperlicher Alltagsaktivitäten mit hoher zeitlicher Dauer sogar eine Verbesserung der maximalen CRF (peakVO_2) möglich scheint. Wie zuvor bereits vermutet, ergaben auch unsere Rechnungen Hinweise darauf, dass im Bereich geringer körperlicher Gesamtaktivität im Alltag nur wenig oder keine gesundheitlichen Verbesserungen zu erwarten sind. Dies steht im Widerspruch zu den Aussagen einiger anderer Autoren, die in ihren wissenschaftlichen Arbeiten sowohl für die gesunde Normalbevölkerung als auch für Patienten mit CHF allgemein einen gesundheitlichen Nutzen durch jegliche körperliche Aktivität, auch diejenige geringen Ausmaßes bzw. niedriger Intensität, annehmen (Frey et al. 1999; Wen et al. 2011; Lee et al. 2014; Wen et al. 2014; Lavie et al. 2015). Da diese Arbeiten im Gegensatz zu der vorliegenden jedoch nicht HFpEF als Krankheitsbild im Speziellen untersuchten, ist hinsichtlich dieser besonderen Teilfragestellung von einer hohen Validität der vorliegenden Ergebnisse auszugehen.
In dieser Studie präsentierte sich die Assoziation mit der maximalen CRF im Sinne einer Steigerung des peakVO_2 insgesamt uneindeutig. Eine signifikante Verbesserung des peakVO_2 ließ sich ausschließlich für die Bereiche höchster Alltagsintensität (>140

MET/Woche) belegen, so dass angenommen werden kann, dass sich unterhalb dieses Intensitätsbereiches eine Schwelle befindet, unterhalb derer wiederum eine Verbesserung ausschließlich der submaximalen Leistungsfähigkeit möglich ist.

Dass in den vorliegenden Analysen keinerlei Assoziation mit den diastolischen Funktionsparametern (inkl. der bei DD hochspezifischen E/e'-Ratio) wie bei Edelmann et al. 2011 gefunden werden konnte, unterstützt die Forschungsergebnisse zahlreicher anderer Studien (z. B. Gary et al. 2004; Smart et al. 2007 und Kitzman et al. 2010 und 2013b; Fujimoto et al. 2012; Haykowsky et al. 2012; Haykowsky und Kitzman 2014; s. Kap. 4.1 der vorliegenden Arbeit) und kann durch verschiedene Hypothesen erklärt werden. Einerseits kann vermutet werden, dass Veränderungen der HFpEF-Parameter erst ab höheren PA-Intensitätswerten wie in der ET-Studie von Edelmann et al. 2011 dopplersonographisch entdeckt werden können, die in dieser Arbeit nicht miterfasst sind bzw. oberhalb der untersuchten Intensitätsbereiche liegen. Diese Hypothese lässt sich allerdings kaum überprüfen, da in dieser Arbeit die Intensität in Absolutwerten (MET) gemessen wurde, während in der Trainingsstudie von Edelmann und Kollegen die Trainingsintensitäten sinnvollerweise individuell an die CRF der Patienten angepasst in relativen Intensitäten (in % peakVO_2) angegeben wurden, was eine Vergleichbarkeit beider Studien hinsichtlich erbrachter wöchentlicher Gesamtintensität deutlich erschwert. Weiterhin erklärt diese Hypothese nicht, warum die Trainingsstudien vor Edelmann et al. 2011, die echokardiographische Untersuchungen durchgeführt hatten (Gary et al. 2004; Smart et al. 2007; Kitzman et al. 2010), bei vergleichbaren Trainingsintensitäten in ihren Interventionen keine dopplersonographischen Verbesserungen der diastolischen Funktion fanden.

Andererseits kann die in dieser Arbeit festgestellte signifikante Verbesserung des peakVO_2 (definiert als Anstieg >10%, Kitzman et al. 2010 und Kitzman 2011) im PA-Hochintensitätsbereich ohne korrelierende Verbesserung der E/e'-Ratio wie bei Edelmann et al. 2011 auch als indirekte Unterstützung der Hypothese einiger der o. g. Autoren (z. B. Fujimoto et al. 2012; Haykowsky et al. 2012; Kitzman et al. 2013b; Haykowsky und Kitzman 2014) gewertet werden, die als Ursache für eine peakVO_2-Verbesserung eine Überlegenheit peripherer gegenüber kardialer Mechanismen annehmen (s. o.).

Hinsichtlich der Frage, ob PA bzw. ET tatsächlich eine Verbesserung der diastolischen Herzfunktion herbeizuführen vermag, besteht also nach wie vor Uneinigkeit und damit Bedarf nach weiterer Forschung. Die Unstimmigkeiten in der bisherigen Ergebnisfindung könnten dabei durch verschiedene Faktoren beeinflusst worden sein. Zum einen dauerte keine der bisher zur Thematik durchgeführten longitudinalen Studien länger als 16 Wochen, so dass sie eher als Kurzzeitstudien anzusehen sind, in deren Rahmen aufgrund zu geringer Interventionsdauer Veränderungen der diastolischen Funktion möglicherweise unentdeckt blieben (Kitzman 2011). Darüber hinaus wurde nicht in allen Studien zu ET bei

HFpEF mittels Echokardiographie die diastolische Funktion untersucht (z. B. Gary et al. 2004) und nicht alle Studien bestimmten dabei die E/e‘-Ratio als für eine vorliegende DD nachweislich spezifischsten Parameter (z. B. Kitzman et al. 2010; Pandey et al. 2015a). Weiterhin wurden in allen bisherigen Forschungsarbeiten Herzfunktion und -dimensionen echokardiographisch stets nur unter Ruhebedingungen gemessen, nicht jedoch bei maximaler körperlicher Anstrengung, wobei in den verschiedenen Studien oft unterschiedliche Gewebedopplertechnik verwendet wurde (Edelmann et al. 2011; Kitzman 2011; Smart et al. 2012). Die vorliegende Forschungsarbeit bietet gegenüber den vorhergehenden Studien mit recht kleinen Kollektiven zwar den Vorteil, dass durch das horizontale Studiendesign eine große Anzahl an Patienten untersucht werden konnte, allerdings wurde dadurch eine Abhängigkeit der klinischen HFpEF-Ausprägung von körperlicher Alltagsaktivität nur zu einem definierten Zeitpunkt (Baseline-Untersuchung) beobachtet statt im Rahmen einer Entwicklung über einen längeren Zeitraum hinweg. All diese Sachverhalte könnten dazu geführt haben, dass in den meisten der bisherigen Studien – einschließlich der vorliegenden – keine Verbesserungen der kardialen Struktur (reverses atriales Remodeling) und der diastolischen Funktion, wie von Edelmann et al. 2011 beschrieben, gefunden werden konnten. Weiteren Aufschluss in dieser spezifischen Fragestellung könnten zukünftige Studien longitudinalen Designs mit längerer Dauer (Monate bis Jahre), größeren Kollektiven und einheitlicher Bestimmung diastolischer Funktionsparameter und -dimensionen sowohl in Ruhe als auch unter Maximalbedingungen liefern (Edelmann et al. 2011; Kitzman 2011; Smart et al. 2012; Pandey et al. 2015a). Weitere wichtige Faktoren, die bei der wissenschaftlichen Betrachtung der Korrelation von PA bzw. ET und HFpEF bisher unterrepräsentiert geblieben sind und somit in der zukünftigen weiterführenden Forschung auf dem Gebiet unbedingt berücksichtigt werden sollten, stellen höheres Alter und weibliches Geschlecht (Bevölkerungsgruppen mit höchster HFpEF-Prävalenz), die Auswirkungen von ET im Akutstadium bzw. kurz nach Hospitalisierung, der

Vergleich von ET in speziellen Trainingszentren mit heimbasierten Trainingskonzepten sowie die Kosteneffektivität von ET im Rahmen einer kardialen Rehabilitation dar (Edelmann et al. 2011; Kitzman 2011; Piepoli et al. 2011; Taylor et al. 2014).

Eine besonders ungenügende Beweislage besteht bei HFpEF auch weiterhin noch in Hinsicht auf eine Verknüpfung von PA bzw. ET mit Prognose und Mortalität (Kitzman 2011). PeakVO_2 und VE/VCO_2-Slope als wertvolle und prognostisch aussagekräftige Parameter bei HFpEF (Balady et al. 2010; Guazzi und Vitelli 2012) präsentierten sich in den Untersuchungen der vorliegenden Forschungsarbeit (wie auch bei Edelmann et al. 2011 und Smart et al. 2012) als durch körperliche Gesamtaktivität im Alltag signifikant verbessert,

wobei sich dieser Zusammenhang für den peakVO_2 nur in den hohen Intensitätsbereichen der Alltags-PA nachweisen ließ.
Wie bereits zuvor geschildert, können sich bestimmte Risikofaktoren wie Adipositas, erhöhter Blutdruck und Hyperlipidämie, die bei Gesunden sogar ätiologisch bedeutsam für die Entstehung der HFpEF sind, bei bereits bestehender Erkrankung dagegen paradoxerweise protektiv auswirken und besitzen ebenfalls prognostische Relevanz (Kalantar-Zadeh et al. 2004; Curtis et al. 2005; Oreopoulos et al. 2008; s. Kap. 1.3 der vorliegenden Arbeit), Bei großen Teilen unseres Studienkollektivs lagen alle drei Dispositionen gleichzeitig vor, was in dieser Arbeit einen gewissen Schutzeffekt und prognostischen Vorteil vermuten lässt. Relativiert wird diese protektive Wirkung allerdings durch die Tatsache, dass der durch den Begriff „obesity paradox“ beschriebene Schutzeffekt durch Adipositas in der wissenschaftlichen Forschung bei regelmäßiger Ausübung von PA im Hochintensitätsbereich, wie wir HFpEF-Patienten unseren Forschungsergebnissen gemäß empfehlen würden, nicht zu bestehen scheint (Lavie et al. 2013a), sondern nur bei geringeren PA-Intensitäten, so dass neben hohen Trainings- und PA-Intensitäten, wie viele Studien zuvor, weiterhin eine Gewichtsnormalisierung bei HFpEF zu empfehlen ist.

Unter Zusammennahme der Ergebnisse aller bisher vorliegenden Studien zu den Effekten von ET bei HFpEF und der vorliegenden Arbeit, die als erste statt speziellen Ausdauertrainings die körperliche Gesamtaktivität im Alltag im Zusammenhang mit HFpEF untersuchte, spricht die bisherige Beweislage für eine Empfehlung regelmäßigen Ausdauertrainings wie auch regelmäßiger hochintensiver Alltagsintensität, um einen gesundheitlichen Nutzen zu erhalten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern ebenfalls Hinweise dafür, dass regelmäßig ausgeführte Alltagsaktivität bei hoher Intensität einen gesundheitlichen Benefit erzielen kann, dieser allerdings geringer ist als bei gezieltem regelmäßigem Ausdauertraining.
Bei der systolischen Form der Herzinsuffizienz (HFrEF) werden Trainingsintensitäten mindestens moderater bis hoher Intensität empfohlen, um einen gesundheitlichen Nutzen zu erzielen (z. B. Pollock et al. 1998; Shephard und Balady 1999; Piepoli et al. 2011; Lavie et al. 2015). Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass bei HFpEF im Vergleich mit HFrEF möglicherweise größere Intensitäten zur Erbringung gleicher gesundheitlicher Vorteile notwendig sind, was bei der Erstellung von Trainingskonzepten bei HFpEF Berücksichtigung finden sollte.
Trotz eindeutiger Beweislage hinsichtlich positiver Trainingseinflüsse bei HFpEF scheitert die praktische Umsetzung im Alltag bisher immer noch weitestgehend. Begründet liegt diese Tatsache einerseits darin, dass die wissenschaftlichen Erkenntnisse unter den behandelnden Ärzten immer noch wenig verbreitet sind und dass bisher wenig

spezialisierte Trainingseinrichtungen zur optimalen Behandlung existieren (Piepoli et al. 2011). Andererseits stellt die Patientencompliance einen nicht zu unterschätzenden Faktor für einen bleibenden positiven Nutzen durch jegliche therapeutische Intervention wie auch PA oder ET dar. In der HF-ACTION-Studie zu langfristigem körperlichem Training bei HFrEF stellten O'Connor und Kollegen beispielsweise über die Jahre hinweg eine deutliche Abnahme der Compliance und Trainingsplanadhärenz fest, wodurch die positiven gesundheitlichen Auswirkungen durch ET teilweise nicht aufrechterhalten werden konnten. Die Identifikation möglicher Quellen zur Steigerung der Patientencompliance für einen langfristigen Effekt körperlicher Aktivität bei HFpEF stellt daher in klinischer Forschung und Praxis eine besondere Herausforderung dar und sollte mit großer Aufmerksamkeit behandelt werden (O'Connor et al. 2009; Kitzman 2011; Piepoli et al. 2011; Keteyian 2013). Hinsichtlich der Patientencompliance könnten die Ergebnisse der vorliegenden Forschungsarbeit von besonderer Bedeutung sein, da bei vorliegender chronischer Erkrankung wie HFpEF Alltagsaktivitäten ein größeres Potential besitzen mögen, auch über lange Zeiträume (Jahre) von den Patienten beibehalten zu werden als spezielle ET-Interventionen. Ein Grund dafür besteht möglicherweise darin, dass Alltagsaktivitäten einfacher in einen Tagesplan zu integrieren sind als spezielles Ausdauertraining, das evtl. im Rahmen eines medizinischen Trainingsprogramms („Reha-Sport") durchgeführt wird, einen höheren Aufwand von Ressourcen wie Zeit, Geld, Ausrüstung und vor allem Motivation erfordert und daher eine höhere Ausübungshemmschwelle besitzt als geringer intensive und weniger anstrengende Alltags-PA.

5 Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfleistung (HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction) ist eine schnell voranschreitende chronische Erkrankung mit schlechter Prognose, die vorwiegend in höherem Alter und bei Frauen auftritt und mit einer deutlich reduzierten körperlichen Ausdauerleistungsfähigkeit sowie Lebensqualität einhergeht. Kardinalsymptome der diastolischen Funktionsstörung sind Dyspnoe und schnelle Erschöpfung bei körperlicher Leistung. Eine suffiziente pharmakologische Therapie zur Behandlung der HFpEF existiert bisher nicht. Es scheint allerdings eine Verbesserung der submaximalen und maximalen kardiorespiratorischen Ausdauerleistungsfähigkeit (CRF = cardiorespiratory fitness) sowie mehrerer Dimensionen der Lebensqualität (QoL = Quality of Life) durch regelmäßig praktiziertes spezifisches aerobes Ausdauertraining möglich, wie einige wenige Studien zu der Thematik bisher demonstrieren konnten (Gary et al. 2004; Smart et al. 2007; Kitzman et al. 2010). Eine Verbesserung der bei HFpEF pathologisch veränderten kardialen Struktur im Sinne eines reversen Remodelings und einer Verbesserung der diastolischen Funktion konnte bisher in nur einer einzigen Studie echokardiographisch dokumentiert werden (Ex-DHF, Edelmann et al. 2011)

Alle bisherigen Studien bezogen sich allerdings ausschließlich auf die Auswirkungen eines speziellen aeroben Ausdauertrainings (ET = exercise training) bei HFpEF und liefern keine exakte Dosierungsanweisung. Noch nicht erforscht wurde weiterhin der Zusammenhang zwischen allgemeiner körperlicher Alltagsaktivität (PA = physical activity) und der klinischen Ausprägung und Lebensqualität bei HFpEF und darüber hinaus die Abhängigkeit dieses Zusammenhanges vom Gesamtausmaß (= Intensität und Dauer) wöchentlich verrichteter PA. Die vorliegende Forschungsarbeit untersuchte daher als erste diese spezielle Fragestellung, um das Wissen über die bei HFpEF potentiell gesundheitlichen Nutzen erbringende Therapiekomponononente PA zu erweitern und eine weitere Annäherung an eine optimale Trainingsempfehlung für betroffene Patienten zu erreichen.

Das untersuchte Kollektiv umfasste 422 Patienten (52% Frauen, mittleres Alter 67 ± 8 Jahre, New York Heart Association (NYHA)-Stadium II-III), die im Rahmen der ALDO-DHF-Studie untersucht worden waren (Edelmann et al. 2010). Die für die vorliegende Forschungsarbeit ausgewerteten Daten entstammen der Baseline (Studieneinschluss)-Visite, bei der die Patienten mittels Fragebogen zur körperlichen Betätigung (KöBet) nach ihrem wöchentlichen PA-Pensum befragt und je nach errechneter wöchentlicher Gesamtintensität in MET einer Gruppe geringer (<70 MET), mittlerer (70-140 MET) oder hoher PA-Intensität (>140 MET) zugeordnet wurden. Weitere Analyseschritte ergaben eine positive Verknüpfung zwischen der totalen wöchentlichen PA-Intensität und der Gehstrecke im 6-

Minuten-Gehtest (6-MWT = 6-Minute-Walking-Test, r = 0,17, p = 0,002) sowie der physischen Dimension der QoL (r = 0,10, p = 0,05), nicht aber mit der maximalen Sauerstoffaufnahme (peakVO_2). Unterteilt nach niedriger und hoher wöchentlicher körperlicher Gesamtaktivität präsentierten sich die signifikanten positiven Korrelationen jedoch nur noch bei hohen Intensitäts-(MET-)Werten, während sich für niedrige MET-Bereiche keinerlei Korrelation feststellen ließ. Für hohe MET-Intensitätswerte ergab sich ein signifikanter positiver Zusammenhang mit der Gehstrecke im 6-MWT als Maß für die submaximale CRF (r = 0,21, p <0,001), mit der physischen Funktion im Bereich der QoL und sogar des peakVO_2 als Maß für die maximale CRF (beide r = 0,13, p = 0,01). Die selektive Untersuchung nur der Hochintensitätsgruppe (>140 MET) hinsichtlich eines Zusammenhanges mit der Dauer der PA-Ausübung ergab für große Zeitspannen (mehr als acht Stunden wöchentlich) eine signifikant bessere Gehstrecke im 6-MWT (p <0,001), eine bessere physische Dimension der QoL (p <0,002) und einen höheren peakVO_2 in der Spiroergometrie (p <0,02). Eine signifikante Korrelation von PA mit der E/e'-Ratio als Maß der diastolischen Dysfunktion wurde in der Analyse nicht festgestellt.

Zusammengefasst stellte sich im Rahmen der vorliegenden Forschungsarbeit heraus, dass allgemeine und alltägliche PA nicht nur grundsätzlich mit der QoL und der submaximalen CRF bei Patienten mit HFpEF assoziiert ist, sondern dass darüber hinaus auch die Einzelfaktoren Intensität und Dauer eine wichtige Rolle spielen, da PA besonders hoher Intensität (hoher MET-Wert) und langer Dauer (mehr als acht Stunden je Woche) sogar mit einer signifikant besseren maximalen CRF verknüpft ist. Eine Assoziation der allgemeinen Alltags-PA mit der diastolischen Funktion und war in unserem Kollektiv nicht nachweisbar.

Anhand der Assoziation allgemeiner Alltags-PA mit prognostisch aussagekräftigen Parametern (peakVO_2, VE/VCO_2-Slope) in den durchgeführten Untersuchungen lässt sich, wie für spezielles aerobes Ausdauertraining bei HF bereits nachgewiesen, ein möglicher prognostischer Vorteil auch durch allgemeine Alltagsaktivitäten großen Gesamtausmaßes (Intensität + Dauer) vermuten. Den Ergebnissen dieser Forschungsarbeit zufolge kann bei vorliegender HFpEF also eine Empfehlung zugunsten regelmäßiger körperlicher Betätigung im Alltag ausgesprochen werden, um einen gesundheitlichen Nutzen im Sinne einer Verbesserung von physischer Funktion und zumindest der submaximalen CRF zu erhalten. Weiterführender Forschungsbedarf besteht allerdings noch in der Frage, ob eine bestimmte Dosierungsschwelle im Sinne einer bestimmten, wöchentlich zu erbringenden MET-Höhe oder Übungsdauer existiert, ab der über eine Verknüpfung von PA mit QoL und submaximaler CRF hinaus auch eine Assoziation mit der maximalen CRF und der Prognose festgestellt werden kann und durch welche Faktoren diese Schwelle beeinflusst wird.

Ebenso wichtig ist die weitere Untersuchung einer möglichen Dosisschwelle für PA-Intensität und -Dauer, die oberhalb der in der vorliegenden Arbeit erfassten Intensitäten liegt

und ab der auch eine Verbesserung der diastolischen Funktion eintritt, wie in der großen longitudinalen Studie zu speziellem aeroben Ausdauertraining bei HFpEF (Ex-DHF, Edelmann et al. 2011) festgestellt.

Limitiert werden die Ergebnisse dieser Arbeit einerseits durch die Form der Datenerhebung mittels KöBet-Fragebogen, der zwar eine Berechnung des wöchentlichen PA-Intensitäts-Wertes in MET ermöglicht und an den gut validierten „Freiburger Fragebogen“ zu körperlicher Aktivität angelehnt ist, jedoch selbst ein nicht-standardisiertes und -validiertes Datenerhebungsinstrument darstellt. Hinzu kommt, dass die von den Patienten selbst angegebenen wöchentlich geleisteten PA-Stunden nur Schätzwerten unter subjektiver Maßgebung entsprechen und daher mit Vorsicht zu behandeln sind. Für zukünftige Studien sollte eine objektivere Erhebungsmethode wie beispielsweise die Accelerometrie erwogen werden, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten. Eine weitere Limitierung der Ergebnisse besteht in der Tatsache, dass die ausgewerteten Daten nur einem einzigen Erhebungszeitpunkt (Baseline-Untersuchung) entstammen und damit ausschließlich eine Momentaufnahme der physischen Funktion und CRF darstellen, aber keine longitudinale Beobachtung der untersuchten Zusammenhänge über einen längeren Zeitraum hinweg ermöglichen. Die Erforschung von Langzeitauswirkungen von PA bei HFpEF ist bisher noch nicht erforscht und sollte in weiterführenden Studien unbedingt erfolgen, um die Therapieempfehlungen weiter zu optimieren.

Eine weitere Limitierung dieser Forschungsarbeit besteht in der Unklarheit hinsichtlich der Richtung, in der die unabhängigen und abhängigen Variablen kausal miteinander verknüpft sind. So ist es einerseits denkbar, dass HFpEF-Patienten mit besserer CRF und physischer Funktion im Fragebogen höhere Werte wöchentlicher PA-Intensität und -Dauer angaben, da sie körperlich noch zur Erbringung größerer körperlicher Anstrengungen in der Lage waren als Patienten mit geringerer CRF und schlechterer physischer Funktion. Anders herum ist es ebenso vorstellbar, dass eine bessere CRF und physische Funktion Trainingseffekte einer höheren wöchentlichen PA-Gesamtintensität und -Dauer darstellten, die bei geringen PA-Gesamtausmaßen ausblieben. Auch in dieser Frage könnten zukünftig durchgeführte longitudinale Untersuchungen weiteren Aufschluss liefern.

6 Literaturverzeichnis

Abudiab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD, Borlaug BA (2013): Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 15, 776-785

Abu-Omar K, Rütten A (2006): Sport oder körperliche Aktivität im Alltag – Zur Evidenzbasierung von Bewegung in der Gesundheitsförderung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 49, 1162-1168

Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, Koniavitou K, Coats AJS, Kremastinos DT (2001): Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 22, 791-797

Adams JF Jr (2004): Pathophysiological role for the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems in heart failure. Am J Health Syst Pharm 61, 4-13

Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghiade M (2006): Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure – The Ancillary Digitalis Investigation Group (DIG) Trial. Circulation 114, 397-403

Ahmed A, Waagstein F, Pitt B, White M, Zannad F, Younf JB, Rahimtoola SH (2009): Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group (DIG) Trial. Am J Cardiol 103, 82-87

Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR Jr., Montoye HJ, Sallis JF, Paffenbarger RS Jr. (1993): Compendium of physical activities – Classification of energy costs of human physical activities. Med Sci Sports Exerc 25, 71-80

Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR Jr., Schmitz KH, Emplaincourt PO et al. (2000): Compendium of physical activities – An update of activity codes and MET intensities. Med Sci Sports Exerc 32, 498-516

Ainsworth BE, Haskell, WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr., Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Witt-Glover MC, Leon AS (2011): Compendium of physical activities – A second update of codes and MET values. Med Sci Sports Exerc 43, 1575-1581

Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J (2005): Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function – Effects of nasal continuous positive airway pressure in men. Circulation 112, 375-383

Arena R, Myers J, Guazzi M (2008): The clinical significance of aerobic exercise testing and prescription – From apparently healthy to confirmed cardiovascular disease. Am J Lifestyle Med 2, 519-536

Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M et al. (2010): Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults – A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 122, 191-225

Bassem E, Higgins KE (2010): Physical activity guidelines for older adults. Am Fam Physician 81, 55-59, 60-62

Becker S, Klein T, Schneider S (2006): Sportaktivität in Deutschland im 10-Jahres-Vergleich – Veränderungen und soziale Unterschiede. Dtsch Z Sportmed 57, 9

Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlstrom 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, 453-461

Berry JD, Pandey A, Gao A, Leonard D, Farzaneh-Far R, Ayers C, DeFina L, Willis B (2013): Physical fitness and risk for heart failure and coronary artery disease. Circ Heart Fail 6, 627-634

Beutler E, Waalen J (2006): The definition of anaemia – What is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? Blood 107, 1747-1750

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

Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM, Guillotte M (1993): Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction – SOLVD Investigators. JAMA 271, 661-662

Blanc B, Finch CA, Hallberg L, Herbert V, Lawkowicz W, Layrisse M, Mollin DL, Rachmilewitz M, Ramalingaswami V, Sánchez-Medal L et al. (1968): Nutritional anaemias – Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser 405, 1-40

Borbély A, van der Welden J, Papp Z, Bronzwaer JGF, Edes I, Stienen GJM, Paulus WJ (2005): Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. Circulation 111, 774-781

Borg G (1982): Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 14, 377-381

Borlaug BA, Melenovsky V, Russel 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, 2138-2147

Borlaug BA Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, Redfield MM (2010): Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 56, 845-854

Borlaug BA (2013): Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. Circ J 78, 20-32

Borlaug BA, Lewis GD, McNulty SE, Semigran MJ, LeWinter M, Chen H, Lin G, Deswal A, Margulies KB, Redfield MM (2015): Effects of sildenafil on ventricular and vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail 8, 533-541

Bouchard C, Shepard RJ, Stephens T (Hrsg.): Physical activity, fitness and health – International proceedings and consensus statement. Human Kinetics Publishers, Champaign (Illinois) 1994

Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ (2001): Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus – A meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA 286, 1218-1227

Bullinger M (1995): German translation and psychometric testing of the SF-36 health survey – Preliminary results from the IQOLA Project. Soc Sci Med 41, 1359-1366

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, 2209-2216

Busseuil D, Shi YF, Mecteau M, Brand G, Gillis MA, Thorin E, Asselin C, Roméo P, Leung TK, Latour JG et al. (2010): Heart rate reduction by ivabradine reduces diastolic dysfunction and cardiac fibrosis. Cardiology 117, 234-242

Butler J, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Bibbins-Domingo K, Najjar SS, Sutton-Tyrrell KC, Harris TB, Kritchevsky SB, Lloyd-Jones DM, Newman AB et al. (2011): Systolic blood pressure and incident heart failure in the elderly – The cardiovascular health study and the health, ageing and body composition study. Heart 97, 1304-1311

Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, Riccardi G, Opasich C, Caporotondi A, Mortara A, Pinna GD, Cobelli F (2000): Beta-blockade therapy in chronic heart failure – Diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. Am Heart J 139, 596-608

Chen HH, Burnett JC (2000): Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure. Curr Cardiol Rep 2, 198-205

CIBIS-II Investigators and Committees (1999): The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) – A randomized trial. Lancet 353, 9-13

Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J on behalf of PEP-CHF Investigators (2006): The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) Study. Eur Heart J 27, 2338-2345

Conraads VM, Metra M, Kamp O, De Keulenaer GW, Pieske B, Zamorano J, Vardas PE, Böhm M, Dei Cas L (2012): Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular dysfunction – Results of the ELANDD study.Eur J Heart Fail 14, 219-225

Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, Kosiborod M, Portnay EL, Sokol SI, Bader F et al. (2005): The obesity paradox – Body mass index and outcomes in patients with heart failure. Arch Intern Med 165, 55-61

Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S (2001): Reliability, validity and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. Am Heart J 142, 698-703

Destatis (Statistisches Bundesamt) (Hrsg.): Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung 2017. Destatis, Wiesbaden 2018a

Destatis (Statistisches Bundesamt) (Hrsg.): Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit – Rauchgewohnheiten der Bevölkerung 2017. Destatis, Wiesbaden 2018b

Destatis (Statistisches Bundesamt) (Hrsg.): Statistisches Jahrbuch 2018 – Deutschland und Internationales. Destatis, Wiesbaden 2018c

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW et al. (2008): ESC-Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology – Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 29, 2388-2442

Dieberg G, Ismail H, Giallauria F, Smart NA (2015): Clinical outcomes and cardiovascular responses to exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction – A systematic review and meta-analysis. J Appl Physiol 119, 726-733

Dieterich HA, Wendt C, Saborowski F (2005): Cardioprotection by aldosterone receptor antagonism in heart failure – Part I – The role of aldosterone in heart failure. Fiziol Cheloveka 31, 97-105

Duprez DA, De Buyzere ML, Rietzschel ER, Taes Y, Clement DL, Morgan D, Cohn JN (1998): Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. Eur Heart J 19, 1371-1376

Edelmann F, Schmidt AG, Gelbrich G, Binder L, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Wachter R, Pieske B (2010): Rationale and design of the “aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure trial” – A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (ALDO-DHF). Eur J Heart Fail 12, 874-882

Edelmann F, Gelbrich G, Düngen H-D, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Lashki DJ, Schwarz S et al. (2011): Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction – Results of the Ex-DHF (Exercise in Diastolic Heart Failure) Pilot Study. J Am Coll Cardiol 58, 1780-1791

Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonia 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, 781-791

Edelmann F, Musial-Bright L, Gelbrich G, Trippel T, Radenovic S, Wachter R, Inkrot S, Loncar G, Tahirovic E, Celic V et al. (2016): Tolerability and feasibility of beta-blocker titration in HFpEF versus HFrEF. JACC Heart Fail 4, 140-149

Ellert U, Bellach BM (1999): Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey – Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe. Gesundheitswesen 61, 184-190

Ertl G, Störk S, Börste R (2016): Kompetenznetz Herzinsuffizienz – Gemeinsam gegen Herzschwäche. Bundesgesundheitsblatt 59, 506-513

Fang Y, Debunne M, Vercauteren M, Brakenhielm E, Richard V, Lallemand F, Henry JP, Mulder P, Thuillez C (2012): Heart rate reduction induced by the if current inhibitor ivabradine improves diastolic function and attenuates cardic tissue hypoxia. J Cardiovasc Pharmacol 59, 260-267

Farasat M, Bolger DT, Shetty V, Menachery EP, Gerstenblith G, Kasper EK, Najjar SS (2010): Effect of beta-blocker therapy on rehospitalization rates in women versus men with heart failure and preserved ejection fraction. Am J Cardiol 105, 229-234

Faris RF, Flather MD, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson PA, Coats AJS (2002): Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure – A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol 82, 149-158

Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJS (2012): Diuretics for heart failure.
Cochrane Database Syst Rev 2 (CD003838)

Finger JD, Krug S, Gößwald A, Härtel S, Bös K (2013a): Kardiorespiratorische Fitness bei Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt 56, 772-778

Finger JD, Gößwald A, Härtel S, Müters S, Krug S, Hölling H, Kuhnert R, Bös K (2013b): Messung der kardiorespiratorischen Fitness in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt 56, 885-893

Finger JD, Mensink GBM, Lange C, Manz K (2017): Gesundheitsfördernde körperliche Aktivität
in der Freizeit bei Erwachsenen in Deutschland. JoHM 2, 37-44

Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, Döring A, Broeckel U, Riegger G, Schunkert H (2003): Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community – Results from a doppler echocardiographic-based survey of a population sample.
Eur Heart J 24, 320-328

Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P et al. (2005): SENIORS Investigators – 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, 215-225

Frey I, Berg A, Grathwohl D, Keul J (1999): Freiburg questionnaire of physical activity – development, evaluation and application. Soz Praventivmed 44, 55-64

Frey I, Berg A: Erfassung der körperlichen Aktivität in Klinik und Praxis. In: Samitz G, Mensink G (Hrsg.): Körperliche Aktivität in Prävention und Therapie – Evidenzbasierter Leitfaden für Klinik und Praxis. Hans Marseille Verlag GmbH, München 2002, 81-85

Fujimoto N, Prasad A, Hastings JL, Bhella PS, Shibata S, Palmer D, Levine BD (2012): Cardiovascular effects of 1 year of progressive endurance exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Am Heart J 164, 869-877

Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC (2005): Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure – A preliminary report. Circulation 112, 357-363

Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL (1998): New doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. J Am Coll Cardiol 32, 865-875

Garg R, Yusuf S (1995): Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. JAMA 273, 1450-1456

Garg R, Gorlin R, Smith T, Yusuf S on behalf of the Digitals Investigation Group (DIG) (1997): The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 336, 525-533

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

Ghio S, Magrini G, Serio A, Klersy C, Fucilli A, Ronaszèki A, Karpati P, Mordenti G, Capriati A, Poole-Wilson PA et al. (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, 562-568

Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Conner GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M et al. (2010): Prospective study of obstructive sleep apnea syndrome and incident coronary heart disease and heart failure – The Sleep Heart Study. Circulation 122, 352-360

Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, Maahs S, Ksander G, Rigel DF, Jeng AY et al. (2010): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ 696, a novel dual actin angiotensin receptor-neprilysin-inhibitor (ARNi). J Clin Pharmacol 50, 401-414

Guazzi M, Samaja M, Arena R, Guazzi MD (2007): Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. J Am Coll Cardiol 50, 2136-2144

Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD (2011a): PDE-5- inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry and clinical status in patients with stable systolic heart failure – Results of a 1-year prospective, randomized, placebo controlled trial. Circ Heart Fail 4, 8-17

Guazzi M, Vincenzi M, Arena R, Guazzi MD (2011b): Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction – A target of phosphodiesterase-5-inhibition in a 1-year study.
Circulation 124, 164-174

Guazzi M, Vitelli A (2012): Is ventilation efficiency an additional target of exercise training benefits in heart failure with preserved ejection fraction? J Am Coll Cardiol 59

Gyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB (1985): The 6-minute walk – A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure.
CMAJ 132, 919-923

Haass M, Zugck C, Kübler W (2000): The 6-minute walking test – A cost-effective alternative to spiroergometry in patients with chronic heart failure. Z Kardiol 89, 72-80

Hänsel F: Körperliche Aktivität und Gesundheit. In: Fuchs R, Göhner W und Seelig H (Hrsg.): Aufbau eines körperlich-aktiven Lebensstils – Theorie, Empirie und Praxis. Hogrefe Verlag, Göttingen 2007, 23-44

Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Kitzman DW (2012): Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction.
J Am Coll Cardiol 60, 120-128

Haykowsky MJ, Kitzman DW (2014): Exercise physiology in heart failure and preserved ejection fraction. Heart Fail Clin 10, 445-452

He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK (2001): Risk factors for congestive heart failure in US men and women. Arch Intern Med 161, 996-1002

Hegde LG, Yu C, Renner T, Thibodeauy H, Armstrong S, Park T, Cheruvu M, Olsufka R, Sandvik E, Lane C et al. (2011): Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat. J Cardiovasc Pharmacol 57, 495-504

Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, Fonarow GC (2009): Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure – Findings from the OPTIMIZE-HF (organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure) Registry. J Am Coll Cardiol 53, 184-192

Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, ElAllaf D, Vitovek J, Aldershvile J et al. (2000): The MERIT-HF Study Group – Effect of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations and well-being in patients with heart failure – The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). JAMA 283, 1295-1302

Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossmann W, Levy D (1993): Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation 88, 107-115

Hoischen N (2013): 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

Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E (2005): Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Z Kardiol 94, 488-509

Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch J (2001): The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 38, 789-795

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K et al. (2005): ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult – A report of the American College of Cardiology / the American Heart Association Task Force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure) – Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation – Endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation 112, 154-235

Iyer A, Ahmed MI, Filippatos G, Ekundayo J, Aban I, Love TE, Nanda N, Bakris GL, Fonarow G, Aronow WS et al. (2010): Uncontrolled hypertension and increased risk for incident heart failure in older adults with hypertension – Findings from a propensity-matched prospective population study. J Am Soc Hypertens 4, 22-31

Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich TB, Fonarow GC (2004): Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 43, 1439-1443

Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, McKee PA, Feinleib M (1972): Role of blood pressure in the development of congestive heart failure – The Framingham Study. N Engl J Med 287, 781-787

Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP (1974): Role of diabetes in congestive heart failure – The Framinham Study. Am J Cardiol 34, 29-34

Katz AM, Zile MR (2006): New molecular mechanism in diastolic heart failure. Circulation 113, 1922-1925

Keating GM, Jarvis B (2003): Carvedilol – A review of its use in chronic heart failure. Drugs 63, 1697-1741

Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS (2002): Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 347, 305-313

Kenchaiah S, Sesso HD, Gaziano JM (2009): Body mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men. Circulation 119, 44-52

Keteyian SJ (2013): Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 62, 593-594

Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM (2007): Echocardiography in heart failure – Applications, utility and new horizons. J Am Coll Cardiol 50, 381-396

Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC (2010): Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction – A randomized, controlled, single-blind trial. Circ Heart Fail 3, 659-667

Kitzman DW (2011): Exercise training in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 58, 1792-1794

Kitzman DW, Brubaker P, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, Abdelhamed A, Haykowsky MJ (2013a): Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 62, 584-592

Kitzman DW, Herrington DM, Brubaker PH, Moore JB, Eggebeen J, Haykowsky MJ (2013b): Carotid arterial stiffness and its relationship to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. Hypertension 61, 112-119

Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, Lyles MF, Eggebeen J, Morgan TM, Haykowsky M (2014): Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 306, 1364-1370

Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, Messineo F, Meisner JS, Mitchell J, Kalmann J, Phillips RA, Steingart R, Brown EJ et al. (2004): Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction – Results of the New York Heart Failure Registry. J Am Coll Cardiol 43, 1432-1438

Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y et al. (2009): Cardiorespiratory fitness as a quantitive predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women – A meta-analysis. JAMA 301, 2024-2035

Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, Voors AV, Dominjon F, Henon-Goburdhun C, Pannaux M et al. (2017): Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction – The EDIFY Randomized Placebo Controlled Trial. Eur J Heart Fail 19, 1495-1503

Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, Wright L, Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH (2013): Effect of if-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction – A randomized trial. J Am Coll Cardiol 62, 1330-1338

Kosmala W, Rojek A, Przewlocka-Kosmala M, Wright L, Mysiak A, Marwick TH (2016): Effect of aldosterone antagonism on exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 68, 1823-1834

Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy B (2004): Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension – The Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) Trial. Am J Hypertens 17, 103-111

Kraigher-Krainer E, Lyass A, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, Levy D, Kannel WB, Vasan RS (2013): Association of physical activity and heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the elderly – The Framingham Heart Study. Eur J Heart Fail 15, 742-746

Krug S, Jordan S, Mensink GBM, Müters S, Finger JD, Lampert T (2013): Körperliche Aktivität – Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt 56, 765-771

Lam CSP, Brutsaert DL (2012): Endothelial dysfunction – A pathophysiologic factor in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 60, 1787-1789

Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV (2005): Obesity and heart failure prognosis – Paradox or reverse epidemiology? Eur Heart J 26, 5-7

Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO (2009): Obesity and cardiovascular disease – Risk factor, paradox, and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol 53, 1925-1932

Lavie CJ (2010): Body composition and heart failure prevalence and prognosis – Getting to the fat of the matter in the “obesity paradox”. Mayo Clin Proc 85, 605-608

Lavie CJ, Cahalin LP, Chase P, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, Ashley E, West E, Forman DE, Guazzi M et al. (2013a): Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with heart failure. Mayo Clin Proc 88, 251-258

Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO (2013b): Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. J Am Coll Cardiol 1, 93-102

Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee D, Earnest CP, Church TS, O'Keefe JH, Milani RV et al. (2015): Exercise and the cardiovascular system – Clinical science and cardiovascular outcomes. Circ Res 117, 207-219

Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN (2014): Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. J Am Coll Cardiol 64, 472-481

Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, & MDRD Study Group (2000): A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. J Am Soc Nephrol 11, 155

Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK (1996): The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA 275, 1557-1562

Lewis T (Hrsg.): Diseases of the heart. MacMillan, London 1933

Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, Lepore JJ, Shin J, Martinovic ME; Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ (2007a): Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. Circulation 115, 59-66

Lewis GD, Shah R, Shazhad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, Tawakol A, Gerszten RE, Systrom DM, Bloch KD et al. (2007b): Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. Circulation 116, 1555-1562

Linke A, Schoene N, Gielen S, Hofer J, Erbs S, Schuler G, Hambrecht R (2001): Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure – Systemic effects of lower-limb exercise training. J Am Coll Cardiol 37, 392-397

Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D (2002): Lifetime risk for developing congestive heart failure – The Framingham Heart Study. Circulation 106, 3068-3072

Lüers C, Trippel TD, Seeländer S, Wachter R, Hasenfuss G, Lindhorst R, Bobenko A, Nolte K, Pieske B, Edelmann F (2017): Arterial stiffness and elevated left ventricular filling pressure in patients at risk for development or a previous diagnosis of HF – A subgroup analysis from the DIAST-CHF Study. J Am Soc Hypertens 11, 303-313

Mantero F, Lucarelli G (2000): Aldosterone antagonists in hypertension and heart failure. Ann Endocrinol 61, 52-60

Massie BM, Carson PE, MCMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C et al. (2008): Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 359, 2456-2467

McMurray JJV, Stewart S (2000): Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. Heart 83, 596-602

McMurray JJV, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs R, Krum H, Maggioni A, McKelvie RS, Pîna IL et al. (2005): Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure – Putting guidelines into practice. Eur J Heart Fail 7, 710-721

McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA et al. (2012): ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 – The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology – Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 14, 803-869

McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K et al. (2014): The Paradigm – HF Investigators and Committees – Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 371, 993-1004

Mehrhof F, Löffler M, Gelbrich G, Özcelik C, Posch M, Hense HW, Keil U, Scheffold T, Schunkert H, Angermann C et al. (2009): A network against failing hearts – Introducing the german „Competence Network Heart Failure“. Int J Cardiol 145, 135-138

Mensink G (2003): Bundes-Gesundheitssurvey – Körperliche Aktivität. In: Robert Koch-Institut (Hrsg.): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin 2003, 3-11

MERIT-HF Study Group (1999): Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure – The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 353, 2001-2007

Morfeld M, Bullinger M, Nantke J, Brähler E (2005): Die Version 2.0 des SF-36 Health Survey – Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Studie. Soz Praventivmed 50, 292-300

Morris JN, Heady JA (1953): Mortality in relation to the physical activity of work – A preliminary note on experience in middle age. Br J Ind Med 10, 245-254

Mosterd A, Hoes AW (2007): Clinical epidemiology of heart failure. Heart 93, 1137-1146

Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Böhm M, Cohen-Solal A, Babalis D, Roughton M, Flather MD, Coats AJS, Van Gelder IC (2012): Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure patients and atrial fibrillation – Insights from SENIORS. Eur J Heart Fail 14, 1171-1178

Myers J, Kaykha A, George S, Abella J, Zaheer N, Lear S, Yamazaki T, Froehlicher V (2004): Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. Am J Med 117, 912-918

Nelson ME, Rejeski J, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, Macera CA, Castaneda-Sceppa C (2007): Physical activity and public health in older adults – Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. Circulation 116, 1094-1105

Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB (2001): Congestive heart failure in type 2 diabetes – Prevalence, incidence and risk factors. Diabetes Care 24, 1614-1619

Nicholls MG (1996): Hypertension, hypertrophy, heart failure. Heart 76, 92-97

Nolte K, Hermann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Düngen HD, Duvinage A, Hoischen N, von Oehsen K, Schwarz S, Hasenfuß G et al. (2015): Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction – The Ex-DHF-P Trial. Eur J Prev Cardiol 22, 582-593

O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA et al. (2009): Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure – HF-ACTION Randomized Controlled Trial.
JAMA 301, 1439-1450

Okura Y, Ohno Y, Ramadan MM, Suzuki K, Taneda K, Obata H, Tanaka K, Kashimura T, Ishizuka O, Kato K et al. (2007): Characterization of outpatients with isolated diastolic dysfunction and evaluation of the burden in a japanese community – Sado Heart Failure Study. Circ J 71, 1013-1021

Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA (2008): Body mass index and mortality in heart failure – A meta-analysis. Am Heart J 156, 13-22

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

Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF (ATLAS Study Group) (1999): Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure. Circulation 100, 2312-2318

Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB et al. (2001): Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 344, 1651-1658

Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, Swedberg K (2002): Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure – The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation 106, 920-926

Pal N, Sivaswamy N, Mahmod M, Yavari A, Rudd A, Singh S, Dawson DK, Francis JM, Dwight JS, Watkins H et al. (2015): Effect of selective heart rate slowing in heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 132, 1719-1725

Palazzuoli A, Bruni F, Puccetti L, Pastorelli M, Angori P, Pasqui AL, Auteri A (2002): Effects of carvedilol on left ventricular remodeling and systolic function in elderly patients with heart failure. Eur J Heart Fail 4, 765-770

Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman DW, Levine BD, Drazner M, Berry JD (2015a): Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction – Meta-analysis of randomized control trials. Circ Heart Fail 10

Pandey A, Patel M, Gao A, Willis BL, Das SR, Leonard D, Drazner MH, de Lemos JA, DeFina L, Berry JD (2015b): Changes in mid-life fitness predicts heart failure risk at a later age independent of interval development of cardiac and noncardiac risk factors – The Cooper Center Longitudinal Study. Am Heart J 169, 290-297

Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC et al. (1995): Physical activity and public health - A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 273, 402-407

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 Echocardiographic Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 28, 2539-2550

Paulus WJ, Tschöpe C (2013): A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction – Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol 62, 263-271

Pérez AP, Muñoz JY, Cortés VB, de Pablos Velascos P (2007): Obesity and cardiovascular disease. Public Health Nutr 10, 1156-1163

Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Östergren J, Yusuf S (2003): Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure – The CHARM-Overall Programme. Lancet 362, 759-766

Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Flegg JL, Gordeev I et al. (2015): Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. Circulation 131, 34-42

Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP et al. (2011): Exercise training in heart failure – from theory to practice – A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Heart Fail 13, 347-357

Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN, Sullivan MJ (2003): Exercise and Heart Failure – A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. Circulation 107, 1210-1225

Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL et al. (2014): Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 370, 1383-1392

Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH (2006): Obesity and cardiovascular disease – Pathophysiology, evaluation and effect of weight loss. Circulation 113, 898-918

Pollock ML, Gaesser GA, Butcher J, Després JP, Dishman RK, Franklin Ba, Garber CE (1998): ACSM position stand – The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. Med Sci Sports Exerc 30, 975-991

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzàles-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA et al. (2016): ESC-Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) – Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 37, 2129-2200

Popovic ZB, Prasad A, Garcia MJ, Arbab-Zadeh A, Borowski A, Dijk E, Greenberg NE, Levine BD, Thomas JD (2006): Relationship among diastolic intraventricular pressure gradients, relaxation, and preload – Impact of age and fitness. Am J Physiol Heart Circ Physiol 290, H1454-H1459

Prasad A, Popovic ZB, Arbab-Zadeh A, Fu Q, Palmer D, Dijk E, Greenberg NL, Garcia MJ, Thomas JD, Levine BD (2007): The effects of aging and physical activity on doppler measures of diastolic function. Am J Cardiol 99, 1629-1636

Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Kosoglou T (1998): Combined neutral endopeptidase and angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure – Role of natriuretic peptides and angiotensin II. J Cardiovasc Pharmakol 31, 116-125

Raphael C, Briscoe C, Davies J, Whinnett ZI, Manisty C, Sutton R, Mayet J, Francis DP (2007): Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. Heart 93, 476 – 482

Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL et al. (2013): RELAX-Trial – Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction – A randomized clinical trial. JAMA 309, 1268-1277

Rivera-Brown AM, Frontera WR (2012): Principles pf exercise physiology – Responses to acute exercise and long-term adaptions to training. PM R 4, 797-804

Robert Koch-Institut (RKI): Einflussfaktoren auf die Gesundheit – Körperliche Aktivität. In: Robert Koch-Institut (Hrsg.): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Daten und Fakten – Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) 2010“. Robert Koch-Institut, Berlin 2012, 119-120

Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homann JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ (2004): Trends in heart failure incidence in a community-based population. JAMA 292, 344-350

Rogers RW (1975): A protection motivation theory or fear appeals and attitude change. J Psychol 91, 93-114

Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F (2006): Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease – A systematic review of cohort studies. Lancet 368, 666-678

Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz MP (2010): Blood pressure reduction with LCZ 696, a novel dual acting inhibitor of angiotensin II and neprilysin – A randomized, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. Lancet 375, 1255-1266

Saß AC, Lange C, Finger JD, Allen J, Born S, Hoebel J, Kuhnert R, Müters S, Thelen J, Schmich P et al. (2017): Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) – Neue Daten für Deutschland und Europa – Hintergrund und Studienmethodik von GEDA 2014/2015-EHIS. JoHM 2, 83-88

Schunkert H, Hense H-W, Muscholl M, Luchner A, Kürzinger S, Danser AHJ, Riegger GAJ (1997): Association between circulation components of the renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass. Heart 77, 24-31

Shephard RJ, Balady GJ (1999): Exercise as cardiovascular therapy. Circulation 99, 963-972

Smart NA, 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, 530-536

Smart NA, Haluska B, Jeffriess L, Leung D (2012): Exercise training in heart failure with preserved systolic function – A randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. Congest Heart Fail 18, 295-301

Smirk FH (Hrsg.): High arterial pressure. Charles C. Thomas, Springfield (Illinois) 1957

Sobermann JE, Weber KT (2000): Spironolactone in congestive heart failure. Curr Hypertens Rep 2, 451-456

Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J et al. (2012): The angiotensin receptor neprilyson inhibitor LCZ 696 in heart failure with preserved ejection fraction – A phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet 380, 1387-1395

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

Swedberg K, Kjekshus J, the CONSENSUS Trial Study Group (1988): Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure – Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) 2. Am J Cardiol 62, 60A-66A

Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Bramer A, Lerebours G, Tavazzi L on behalf of the SHIFT Investigators (2010): Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) – A randomized placebo-controlled study. Lancet 376, 875-885

Swain DP, Leutholtz BC (1997): Heart rate reserve is equivalent to % VO_2 reserve, not to % VO_2 max. Med Sci Sports Exerc 29, 410-414

Swain DP, Leutholtz BC, King ME, Haas LA, Branch JD (1998): Relationship between % heart rate reserve and % VO_2 reserve in treadmill exercise. Med Sci Sports Exerc 30, 318-321

Takarada A, Kurogane H, Minamiji K et al. (1992): Congestive heart failure in the elderly – echocardiographic insights. Jpn Circ J 56, 527-34

Tan LB, Hall AS (1994): Cardiac remodeling. Br Heart J 72, 315-316

Tartière-Kesri L, Tartière JM, Logeart D, Beauvais F, Cohen Solal A (2012): Increased proximal arterial stiffness and cardiac response with moderate exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 59, 455-461

Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJS, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S (2014): Exercise-based rehabilitation for heart failure – A Cochrane review. Cochrane Database Syst Rev 4 (CD003331)

Taylor SH (1994): Diuretics in heart failure. Br Heart J 72, 1-2

The Criteria Committee of the New York Heart Association (NYHA) (Hrsg.): Diseases of the heart and blood vessels – Nomenclature and criteria for diagnosis. 6. Auflage; Little, Brown & Co, Boston 1964

The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) investigators (1991): Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure.
N Engl J Med 325, 293-302

The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) investigators (1992): Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. N Engl J Med 327, 685-691

Tomaselli GF, Marbán E (1999): Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. Cardiovasc Res 42, 270-283

Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, Slarma M, Massy Z (2008): Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction – A 5-year prospective population-based study. Eur Heart J 29, 339-347

Trippodo NC, Fox M, Monticello TM, Panchal BC, Asaad MM (1999): Vasopeptidase inhibition with omapatrilat improves cardiac geometry and survival in cardiomyopathic hamsters more than does ACE inhibition with captopril. J Cardiovasc Pharmacol 34, 782-790

van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Flather MD (2009): Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction – Data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitization in Seniors with Heart Failure). J Am Coll Cardiol 53, 2150-2158

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

Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D (1999): Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction – Prevalence and mortality in a population-based cohort. J Am Coll Cardiol 33, 1948-55

Voors AV, Gori M, Liu LCY, Claggett B, Zile MR, Pieske B, McMurray JJV, Packer M, Shi V, Lefkowitz MP et al. (2015): Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ 696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 17, 510-517

Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD (2006): Health benefits of physical activity – The evidence. Can Med Assoc J 174, 801-809

Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CGA, Edwards WD, Schaff HV, Burnett JC (1993): Natriuretic peptide system in human heart failure. Circulation 88, 1004-1009

Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, Chan HT, Tsao CK, Tsai SP, Wu X (2011): Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy – A prospective cohort study. Lancet 378, 1244-1253

Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Chen CH (2014): Minimal amount of physical activity to prolong life – To walk, to run, or just mix it up? J Am Coll Cardiol 64, 482-484

Wilson RC und Jones PW (1989): A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnea during exercise. Clin Sci 76, 277-282

Wong WF, Gold S, Fukuyama O, Blanchette PL (1989): Diastolic dysfunction in elderly patients with congestive heart failure. Am J Cardiol 63, 1526-1528

World Health Organisation (WHO) Geneva (2000): Obesity – Preventing and managing the global epidemic – Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 894

World Health Organization (Hrsg.): Global recommendations on physical activity for health – Global strategy on diet, physical activity & health. World Health Organisation, Genf 2010

World Health Organization (Hrsg.): Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organisation, Genf 2013

Yamamoto K, Origasa H, Hori M (2013): Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction – The Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). Eur J Heart Fail 15, 110-118

Yamamoto K (2015): Beta-blocker therapy in heart failure with preserved ejection fraction – Importance of dose and duration. J Cardiol 66, 189-194

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. (2013): 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure – A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 62, 1495-1539

Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Östergren J for the 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, 777-781

Zile MR, Brutsaert DL (2002): New Concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure – Part II – Causal mechanisms and treatment. Circulation 105, 1503-1508

Danksagung

Ich danke der kardiologischen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen unter der Leitung von Chefarzt Herrn Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß und dem ehemaligen leitenden Oberarzt, Herrn Dr. med. Rolf Wachter, sowie meinem Doktorvater, Herrn Dr. med. Frank Edelmann, für die Möglichkeit, im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit an der Georg-August-Universität Göttingen promovieren zu dürfen.