

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

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

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

Stefan Fröhling  
aus  
Hamburg

Göttingen 2011

**Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel**

**I. Berichterstatter: i.V. PD Dr. med. Wachter**

**II. Berichterstatter: Prof. Dr. disc. pol. Himmel**

**III. Berichterstatter: Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. Niklas**

**IV. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Oppermann**

**Tag der mündlichen Prüfung: 04. Dezember 2012**

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1	Epidemiologie und Ätiologie der diastolischen Herzinsuffizienz	4
1.2	Pathophysiologie der diastolischen Herzinsuffizienz	5
1.3	Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz	6
1.4	Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz	7
1.5	Körperliches Training als Therapie	7
1.6	Ziele der Arbeit	9
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>10</b>
2.1	Patientenkollektiv und Ablauf der Studie	10
2.1.1	Patientenkollektiv	10
2.1.2	Aufnahme in die Studie	11
2.1.3	Ablauf der Studie	11
2.1.4	Ablauf des Trainings	11
2.1.5	Leistung des Doktoranden	12
2.2	Anamnese und körperliche Untersuchung	13
2.3	Echokardiographie	13
2.4	Spiroergometrie	15
2.5	6- Minuten- Gehtest	17
2.6	Statistik	17
2.7	Kontext	18
2.8	Ethik	19
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>20</b>
3.1	Demographische Daten	20
3.2	Spiroergometrisch gemessener primärer Endpunkt und andere Größen der Belastbarkeit	22
3.3	Echokardiographisch gemessene Parameter der systolischen und diastolischen Funktion	25
3.4	Submaximale Belastbarkeit	28
3.5	Zusammenhang zwischen diastolischer Funktion und Belastbarkeit	29
3.6	Sicherheit der Intervention	30
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>31</b>

<b>4.1</b>	<b>Allgemeines .....</b>	<b>31</b>
<b>4.2</b>	<b>Einhaltung des Trainingsprotokolls und Sicherheit des Trainingsprogramms bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz .....</b>	<b>35</b>
<b>4.3</b>	<b>Effekte von körperlichem Training auf die diastolische Funktion .....</b>	<b>36</b>
<b>4.4</b>	<b>Die Auswirkungen eines körperlichen Trainings auf die funktionelle Kapazität.....</b>	<b>38</b>
<b>4.5</b>	<b>Die diastolische Funktion und die Auswirkungen auf die Belastbarkeit</b>	<b>39</b>
<b>5</b>	<b>Einschränkungen .....</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>42</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>46</b>
<b>8.1</b>	<b>Abbildungen .....</b>	<b>46</b>
<b>8.1.1</b>	<b>Stadieneinteilungen der diastolischen Funktion .....</b>	<b>46</b>
<b>8.1.2</b>	<b>Randomisierung der Patienten .....</b>	<b>47</b>
<b>8.1.3</b>	<b>Borg- Skala .....</b>	<b>48</b>
<b>8.2</b>	<b>Trainingstagebuch .....</b>	<b>49</b>
<b>8.3</b>	<b>Baselineuntersuchung .....</b>	<b>55</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Ätiologie der diastolischen Herzinsuffizienz

Die diastolische Herzinsuffizienz (DHF) wird definiert als Herzinsuffizienz aufgrund einer Störung der diastolischen Funktion bei erhaltener oder nur leicht eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Paulus et al. 2007). Diese Form der Herzinsuffizienz nahm in den letzten Jahren gegenüber der systolischen Herzinsuffizienz (SHF), also Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion, deutlich zu (Owan et al. 2006). Je nach den vorgegebenen Kriterien beträgt der Anteil der Patienten mit DHF bis zu ca. 50 % vom Gesamtkollektiv derjenigen, die Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz zeigen (Owan et al. 2006, Redfield et al. 2003, Vasan et al. 1995). Gründe für diesen Anstieg sind wohl zum einen die demographische Entwicklung, da die DHF eine starke Altersabhängigkeit zeigt. In großen epidemiologischen Untersuchungen in den USA fand sich ein mittleres Alter der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz von 77 Jahren bzw. 74 Jahren (Bursi et al. 2006, Owan et al. 2006), gegenüber einem mittleren Alter von 73 Jahren, bzw. 72 Jahren der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz. Zum anderen ist die Zunahme der typischen Risikofaktoren Hypertonus, KHK, Diabetes mellitus und Übergewicht in der älter werdenden Bevölkerung relevant (Owan et al. 2006, Ho et al. 1993, Kitzman et al. 2001). Auch körperliche Inaktivität, metabolisches Syndrom, Rauchen, Niereninsuffizienz, das Schlafapnoesyndrom sowie weibliches Geschlecht sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer diastolischen Herzinsuffizienz.

Die Morbidität ist bei beiden Formen der Herzinsuffizienz vergleichbar, die 1- Jahres-Hospitalisierungsrate liegt bei ca. 50 % (Zile und Brutsaert 2002 Part I). Die Prognose der Patienten ist, ähnlich wie bei der SHF, eingeschränkt. Erste Studien zur Mortalität geben für die diastolische Herzinsuffizienz eine etwa 2- fach erhöhte Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung an. Neuere Studien hingegen zeigten, dass die 1- Jahres Mortalität mit ca. 22 % vergleichbar schlecht ist wie die der Patienten mit SHF (Bhatia et al. 2006, Owan et al. 2006). Die Mortalitätsrate steigt mit dem Grad der zugrunde liegenden diastolischen Funktionsstörung an.

Die häufigste Ursache für das Auftreten einer DHF ist die arterielle Hypertonie (Angeja und Grossman 2003). Bei Vorliegen einer diastolischen Funktionsstörung finden sich in über 80 % eine Hypertonie allein oder gemeinsam mit anderen systemischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus. Wachter et al. fanden heraus, dass Patienten mit Hypertonus und Diabetes mellitus signifikant häufiger eine diastolische Dysfunktion aufweisen, als Patienten mit Hypertonus, aber ohne Diabetes mellitus (Wachter et al. 2007). Die DHF kann auch

primär kardial bedingt sein, etwa durch ischämische Herzerkrankungen oder Kardiomyopathien. Bei diesen Erkrankungen kommt es z.B. durch Zelluntergang zu einer erhöhten Steifigkeit des Herzmuskelgewebes, welche wiederum zu einem höheren enddiastolischen Druck führt. Eine weitere wichtige Ursache für das Auftreten einer DHF ist höheres Alter. Neben der höheren Prävalenz der zugrundeliegenden Erkrankungen wie z.B. Hypertonus, kommt es im Alter zu einer Leistungsabnahme der Calciumpumpe im Sarkoplasmatischen Retikulum (SERCA), dies führt zu einer verzögerten Relaxation und trägt so zur Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion bei (Angeja und Grossman 2003).

## **1.2 Pathophysiologie der diastolischen Herzinsuffizienz**

Die diastolische Funktion des Herzens wird bestimmt durch die aktive Relaxation sowie die passive Kammersteifigkeit. Durch strukturelles und funktionelles Remodelling kommt es zu vermehrter Steifigkeit und einer verlangsamten Relaxation, eine diastolische Dysfunktion liegt vor. Die Folge ist eine Verschiebung der Druck- Volumen- Kurve nach oben und links, d. h. ein nur geringer Anstieg des Volumens bewirkt einen abnorm hohen Anstieg des diastolischen Druckes im Ventrikel (Zile et al. 2004). Ursachen des zugrunde liegenden Remodellings können sowohl myokardial als auch extramyokardial sein. Die myokardialen Ursachen können sowohl von den Kardiomyozyten selbst als auch von der extrazellulären Matrix, die diese umgibt, ausgehen. In den Kardiomyozyten ist vor allem eine veränderte  $Ca^{2+}$ - Homöostase für die diastolische Dysfunktion verantwortlich. Durch verschiedenste Veränderungen kommt es zu einer erhöhten diastolischen  $Ca^{2+}$ - Konzentration im Zytosol, einer Verlängerung des  $Ca^{2+}$ - Austausches und einer Verlangsamung des diastolischen Abfalls der zytosolischen  $Ca^{2+}$ - Konzentration (Zile und Brutsaert 2002 Part II). Die genannten Veränderungen kommen vermehrt bei Herzerkrankungen vor und führen zu einer erhöhten Kammersteifigkeit und einer Verlangsamung der Relaxation. In der extrazellulären Matrix ist vor allem eine vermehrte Einlagerung der fibrillären Proteine Kollagen Typ I und III sowie Elastin für die Entstehung einer diastolischen Dysfunktion verantwortlich. Ursächlich für die vermehrte Einlagerung ist ein Missverhältnis zwischen Kollagenbiosynthese und enzymatischem Abbau. Für die Biosynthese sind vor allem die extramyokardialen Faktoren wie die erhöhte Vor- bzw. Nachlast sowie die neurohumorale Aktivierung, insbesondere das Renin- Angiotensin- Aldosteron- System (R- A- A- S), verantwortlich (Zile und Brutsaert 2002 Part II). Die chronische Aktivierung des R- A- A- S, z. B. bei Hypertonie, führt so zu einer vermehrten Kollagensynthese und dadurch bedingt einer interstitiellen Fibrosierung mit erhöhter Steifigkeit und verminderter Relaxationsfähigkeit.

### 1.3 Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz

Die Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz wurde bislang nach sehr unterschiedlichen Schemata gestellt. Es wurden verschiedene Grade als Cutoff für eine erhaltene Ejektionsfraktion gewählt (40 %, 45 % oder 50 %) oder unterschiedliche Maßstäbe zur Beurteilung der Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz angelegt. Die „European Study Group on Diastolic Heart Failure“ hat 1998 den ersten Standard zur Diagnose der DHF vorgeschlagen, dieser wurde 2007 überarbeitet (Paulus et al. 2007). So müssen für die Diagnose die folgenden 3 Kriterien erfüllt sein:

1. Vorliegen von Zeichen oder Symptomen der Herzinsuffizienz:  
Als Zeichen/ Symptome werden Belastungsdyspnoe, Jugularvenen- oder pulmonale Stauung, periphere Ödeme, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, 3./4. Herzton gewertet. Außerdem können der 6-Minuten-Gehtest (<300m) oder die Spiroergometrie (<25ml/min/kg) zur Objektivierung der Belastungseinschränkung eingesetzt werden. Diese letztgenannten Grenzwerte sind allerdings bisher nur für die SHF validiert und sollten daher mit Vorbehalt beurteilt werden.

2. Normale oder nur gering eingeschränkte LV-Funktion:

Als normal oder nur gering eingeschränkt wird eine Ejektionsfraktion von > 50% gewertet, gleichzeitig soll der linke Ventrikel nicht dilatiert sein (LVEDVI < 97ml/m<sup>2</sup>). Diese Messungen sollten innerhalb eines 72h-Intervalls, z.B. bei einer Hospitalisation aufgrund einer Herzinsuffizienz, erfolgen.

3. Vorhandensein einer diastolischen Funktionsstörung:

Hier kann der Nachweis invasiv oder nicht-invasiv erfolgen. Mit folgenden invasiven Messungen kann das Vorliegen einer diastolischen Funktionsstörung beurteilt werden: linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP), pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP), Zeitkonstante des isovolumetrischen linksventrikulären Druckabfalls Tau, linksventrikuläre Steifigkeitskonstante (Compliance).

Die diastolische Funktion kann nicht- invasiv mittels Echokardiographie beurteilt werden. Wichtige Parameter sind E/ e', das E/ A- Verhältnis, die Dezelerationszeit der E- Welle und die Dauer der A- Welle. Außerdem können die natriuretischen Peptide zur Diagnosestellung herangezogen werden. Diese Nachweismethoden wurden in verschiedenen Studien etabliert und finden sich in den aktuellen Empfehlungen der Heart Failure and Echocardiography Associations der European Society of Cardiology zur Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz (Paulus et al. 2007).

## **1.4 Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz**

Die Therapie der DHF ist trotz der hohen Relevanz noch nicht genügend untersucht. Die Leitlinien der kardiologischen Gesellschaften stützen sich auf kleinere Studien und Theorien, die auf der Pathophysiologie der Erkrankung beruhen. Das Hauptaugenmerk der Therapie richtet sich vor allem auf die symptomatische Behandlung, z. B. Reduktion der venösen Stauung, Verbesserung der Belastbarkeit und Rhythmus- und Frequenzkontrolle, sowie die Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung, also Diabetes mellitus, Hypertonie oder Übergewicht. Diese Therapieansätze können aber meist nur die Progression der Krankheit verlangsamen oder aufhalten. In der I- PRESERVE Studie wurde der Effekt von Irbesartan gegenüber einem Placebo auf Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz über einen Zeitraum von durchschnittlich 49, 5 Monaten untersucht (Massie et al. 2008). Die primären Endpunkte waren Tod des Patienten und Hospitalisation für ein kardiovaskuläres Ereignis. In der Irbesartan- Gruppe erlitten 742 Patienten eines dieser Ereignisse, in der Kontrollgruppe 763 Patienten. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass Irbesartan keinen Einfluss auf das Outcome von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz hat. Andere große Studien, die eine medikamentöse Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz untersuchten wie z.B. PEP- CHF (Perindopril vs. Placebo, Cleland et al. 2006), die CHARM- Studie (Candesartan vs. Placebo, Ducharme et al. 2006) und SENIORS (Nebivolol in Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz vs. Nebivolol in Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz, van Veldhuisen et al. 2009) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Die bisherige medikamentöse Therapie konnte zwar die Symptome der diastolischen Herzinsuffizienz lindern und so zu einer subjektiven Verbesserung der Patienten führen, hatte aber keinen signifikanten Effekt auf Morbidität und Mortalität.

## **1.5 Körperliches Training als Therapie**

Die chronische Herzinsuffizienz ist durch die Symptome Dyspnoe und periphere Erschöpfung bei Belastung, also eine Belastungsintoleranz, charakterisiert. Dies trifft sowohl für die systolische Herzinsuffizienz als auch die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (DHF) zu (Witte et al. 2006). Beide Formen sind gekennzeichnet durch eine eingeschränkte maximale ( $\text{peakVO}_2$ ) und submaximale (6- Minuten- Gehtest) Belastbarkeit, eine verminderte Atemeffizienz ( $\text{VE} / \text{VCO}_2$ - slope), sowie ein beeinträchtigtes subjektives Belastungsempfinden (NYHA- Klasse, Borg/ VE) (Witte et al. 2006, Kitzman 2002). Es wurde gezeigt, dass die Symptome nicht nur vom Alter der Patienten abhängig sind (Caruana et al.

2000), sondern dass neben peripheren Faktoren, wie z. B. einer erhöhten Steifheit der Gefäße und einer Insuffizienz der Atemmuskulatur, auch die diastolische Funktion selbst für den Grad der Belastungseinschränkung verantwortlich ist (Laviates et al. 2004). Bei Patienten mit DHF ist ein erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Ruhedruck sowie ein pathologischer Druckanstieg unter Belastung bei noch normalen Ruhewerten mit einer signifikanten Einschränkung der Belastbarkeit assoziiert (Burgess et al. 2006). Obwohl die Ursachen der reduzierten Belastbarkeit bei Patienten mit DHF derzeit noch nicht erschöpfend untersucht sind, ist die diastolische Funktion selbst, neben der symptomatischen Verbesserung, ein wichtiges Therapieziel.

Im Gegensatz zur DHF wurde der Effekt von körperlichem Training sowohl bei der SHF als auch bei den Risikofaktoren der DHF untersucht. Bei Patienten mit SHF bewirkt körperliches Training nicht nur eine Steigerung der aeroben Kapazität und Lebensqualität, sondern auch eine Reduktion der Hospitalisierungsrate und der Mortalität (Belardinelli et al. 1999). Die große HF- ACTION- Studie zeigte allerdings nur einen geringeren Effekt auf die Mortalität und Hospitalisierung (O'Connor et al. 2009). Zu erwähnen ist hier allerdings das unzureichende Design mit schlechter Compliance und ungeplantem Crossover. ExTraMATCH, eine Metaanalyse von 2004 (Piepoli et al. 2004), zeigt einen deutlich besseren Effekt von körperlichem Training auf die Prognose von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Faktoren, die für die positiven klinischen Effekte verantwortlich gemacht werden, sind einerseits ein Anstieg des Schlagvolumens, eine Verminderung der linksventrikulären Volumina und der neurohumoralen Aktivierung sowie andererseits eine Verbesserung der Endothelfunktion, der oxidativen Kapazität und der anaeroben Glykolyse der Skelettmuskulatur (Wisløff et al. 2007, Linke et al. 2005, Conraads et al. 2004). Es wurde außerdem gezeigt, dass körperliches Training sowohl bei Patienten mit Diabetes mellitus als auch bei Hypertonie- Patienten signifikant den Blutdruck senkt, der auch bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion, bzw. diastolischer Herzinsuffizienz eine zentrale Rolle spielt (Dunstan et al. 2002, Thiele et al. 2004). Die Studien von Gary et al. (2004) und Smart et al. (2007) untersuchen zwar den Effekt von körperlichem Training auf Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz, liefern aber leider keine eindeutigen Aussagen. Gary et al. untersuchten in ihrer Studie ältere Frauen mit Zeichen der Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion über 45 %. Die Frauen absolvierten zu Hause ein Trainings- und Schulungsprogramm bzw. nur ein Schulungsprogramm für 12 Wochen und wurden dann bezüglich der Belastbarkeit erneut mit dem 6- Minuten- Gehstest untersucht. Diese Studie lieferte zwar erste Hinweise darauf, dass ein körperliches Trainingsprogramm bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz die Belastbarkeit verbessert, jedoch ist durch die Homogenität der Studienpopulation und die geringere Objektivität des 6- Minuten- Gehstests gegenüber der Spiroergometrie die Aussagekraft dieser Studie eingeschränkt. Die Studie

von Smart et al. untersuchte den Effekt eines körperlichen Trainings in Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz gegenüber Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz. Da es in dieser Studie keine Kontrollgruppe mit diastolischer Herzinsuffizienz gab und nur 16 von 26 Patienten den Endpunkt erreichten, ist auch hier die Aussagekraft eingeschränkt (Gary et al. 2004, Smart et al. 2007). Zusammenfassend kann man sagen, dass der Effekt von körperlichem Training bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz bislang unzureichend untersucht ist.

## **1.6 Ziele der Arbeit**

Das primäre Ziel der Arbeit ist es zu untersuchen, ob ein standardisiertes körperliches Training bei Patienten mit DHF die max. Leistungsfähigkeit und die diastolische Funktion verbessern kann.

Die Auswirkungen dieses Trainings auf andere Parameter der maximalen und submaximalen Belastbarkeit sind weitere Endpunkte der Arbeit.

Hierzu wurde die prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie „ Exercise training in Diastolic Heart Failure“ (Registrierungsnummer ISRCTN42524037) durchgeführt.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv und Ablauf der Studie

#### 2.1.1 Patientenkollektiv

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien erfüllten und deren schriftliche Einwilligung vorlag. Es durfte keines der Ausschlusskriterien vorliegen. Die Teilnahme war für die Patienten freiwillig und unentgeltlich und durfte jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Die Teilnahme durfte von Seiten der Studienleitung bei Noncompliance der Patienten abgebrochen werden, dies war nicht erforderlich.

Einschlusskriterien:

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

Ausschlusskriterien:

- Erkrankungen, die erkennbar die Validität der Einwilligung einschränken (z.B. Demenz, andere psychopathologische Erkrankungen)
- Unzureichend eingestellte Medikation oder akute Verschlechterung der Krankheitssituation (Veränderungen der Medikation innerhalb der letzten 2 Wochen)
- Schwangere, Stillende oder Frauen vor der Menopause ohne hinreichende Kontrazeption
- Einschränkung der Belastbarkeit maßgeblich durch Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates, durch eine pulmonale Erkrankung oder andere Gründe, die die Belastbarkeit einschränken (VC oder FEV<sub>1</sub> < 80% bzw. Belastungsasthma)
- Geographische Gründe (Wohnortentfernung)
- Signifikante KHK (positiver Belastungstest, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. Bypass, unbehandelte Stenose > 50% und paVK > Stadium IIa)

- Teilnahme an einer anderen Therapiestudie aktuell und innerhalb der letzten 30 Tage.

### **2.1.2 Aufnahme in die Studie**

Die Patienten wurden aus Akten der teilnehmenden Zentren und den Daten des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz rekrutiert. Nach einem orientierenden Telefongespräch wurden die interessierten und geeigneten Patienten zur Eingangsuntersuchung in das jeweilige Zentrum eingeladen. Die Patienten wurden aufgeklärt und, nachdem sie die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme gegeben hatten, körperlich untersucht sowie zu ihrer Anamnese befragt. Waren die Einschlusskriterien erfüllt und lag keines der Ausschlusskriterien vor, wurde der Patient unabhängig vom Untersucher im Zentrum für klinische Studien (ZKS) in Leipzig randomisiert, also entweder der Trainingsgruppe oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Das Ergebnis wurde dem Untersucher per Telefax zugesandt.

### **2.1.3 Ablauf der Studie**

Die Patienten der Trainingsgruppe nahmen für drei Monate an einem supervidierten Training teil. Hiernach wurden sie zu einer Kontrolluntersuchung einbestellt.

Die Patienten der Kontrollgruppe wurden aufgefordert ihre üblichen Gewohnheiten für die folgenden drei Monate beizubehalten. Nach diesen drei Monaten wurden sie erneut zur Untersuchung einbestellt.

### **2.1.4 Ablauf des Trainings**

Zusätzlich zur üblichen Behandlung begannen die Patienten der Trainingsgruppe mit einem überwachten Trainingsprogramm, welches aus Ausdauer- kombiniert mit Krafttraining bestand. Die Trainingsphase dauerte zwölf Wochen und beinhaltete 32 Termine. Die Patienten trainierten in einer Trainingseinrichtung in Kleingruppen mit bis zu sechs Mitgliedern. Am ersten Tag bekamen die Patienten eine Einweisung in die Räumlichkeiten und Geräte, außerdem bekam jeder Patient sein individuelles Trainingstagebuch (s. Anhang 2a- f) ausgehändigt. In diesem stand der Trainingsplan (s. Anhang 2a), sowie die Werte für die Herzfrequenz bei maximaler Belastung ( $\text{peakVO}_2$ ) und 50%, 60%, 65% und 70% der  $\text{peakVO}_2$ . Dann trainierten sie die ersten vier Wochen auf Fahrradergometern. Das Ausdauertraining begann mit zehn Minuten bei 50%  $\text{peakVO}_2$  und wurde dann in Dauer und

Intensität kontinuierlich gesteigert (s. Anhang 2a- f). Nach dem Ausdauertraining wurde in den ersten 4 Wochen die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson durchgeführt. Es konnte bei Patienten mit COPD gezeigt werden, dass regelmäßige progressive Muskelrelaxation einen positiven Effekt auf Dyspnoe hat (Gift et al. 1992)

Das Krafttraining startete bei 60% des 1- Wiederholungsmaximums (1- Repetition- maximum = 1- RM) nach 4 Wochen. Dieses wurde am Ende der 4. Trainingswoche bestimmt, nachdem den Patienten jedes der sechs Geräte (s. Anhang 2a) erklärt wurde und sie einige Wiederholungen bei sehr niedrigem Gewicht durchgeführt hatten, um ein Gefühl für die Übung zu bekommen. Der Übungsleiter fügte nun so lange Gewicht hinzu, bis die Patienten die Übung genau einmal durchführen konnten. Dieses Gewicht wurde zusammen mit den Werten für 60%, 65% und 70% dieses 1- RM im Trainingstagebuch notiert. In den Wochen 5 – 12 wurde ein kombiniertes Kraft- Ausdauertraining mit ansteigender Intensität und Dauer durchgeführt (s. Anhang 2). Die Patienten sollten folgende Geräte benutzen: Beinpresse, Beinbeuger, Latissimuszug, Dips, Bankdrücken und Ruderzug. Sobald ein Patient die 2- mal 15 Wiederholungen bei 60% des 1- RM, die in Woche 9 – 12 gefordert wurden, als einfach empfand, sollte das Gewicht auf 65% des 1- RM gesteigert werden. Die Patienten sollten in den drei Monaten maximal 6 der 32 Termine auslassen. Die Trainingsadhärenz wurde mit dem Trainingstagebuch überprüft. In dem Tagebuch befand sich außerdem zu jedem Termin eine Spalte für Herzfrequenz und Blutdruck vor und nach dem Training. Dies diente der Überwachung der Trainingssicherheit.

### **2.1.5 Leistung des Doktoranden**

Die Aufgaben des Doktoranden waren neben der gemeinsamen Planung der Studie, der Abläufe und der Umsetzung des Trainingsprogrammes besonders die Patientenrekrutierung und –begleitung im gesamten Verlauf der Studie, er hat damit an der Hauptfragestellung der Ex-DHF-Studie mitgearbeitet. Der Doktorand hat neben körperlicher Untersuchung der Patienten und Anamneseerhebung auch standardisierte Spiroergometrien selbstständig durchgeführt und ausgewertet. Er hat Rückfragen bezüglich der Intensität des Trainings oder der Berücksichtigung aufgetretener Nebenwirkungen beantwortet. An der Analyse der Daten, Entwicklung zusätzlicher Fragestellungen und Formen der Präsentation hat er mitgewirkt, obwohl die finalen Berechnungen vom verantwortlichen Biometriker durchgeführt wurden. An der Publikation hat er als Autor mitgewirkt (Edelmann et al. 2011) und die vorgelegte Promotionsarbeit selbstständig erstellt.

## 2.2 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Patienten wurden körperlich untersucht und hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren und Symptome der Herzinsuffizienz, wie Belastungsdyspnoe, Orthopnoe und Nykturie befragt. Des Weiteren wurden eine ausführliche Medikamentenanamnese und eine Blutuntersuchung durchgeführt. Die erhobenen Befunde wurden zusammen mit den Ergebnissen der Echokardiographie, der Spiroergometrie, des 6- Minuten- Gehtests und einer Endothelfunktionsmessung in ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll eingetragen. (s. Anhang 3) Dieses Untersuchungsprotokoll wurde dann elektronisch an das ZKS in Leipzig übersandt.

## 2.3 Echokardiographie

In der Studie Ex- DHF- P wurde die diastolische Funktion mittels Echokardiographie bewertet. Die Untersuchungen wurden mit dem SONOS 5500 von Philips durchgeführt. Die gesamte Untersuchung wurde auf einem fortlaufenden Videoband aufgezeichnet. Zuerst wurde bei den Patienten die systolische Funktion überprüft. Alle Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz, das heißt einer Ejektionsfraktion von  $< 50\%$  und/ oder Wandbewegungsstörungen zweier benachbarter Segmente, wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Ejektionsfraktion wurde nach der Methode von Simpson monoplan berechnet. Hierzu erfolgte zunächst eine vergrößerte Darstellung der linken Kammer im 4-Kammerblick, danach im 2- Kammerblick. Es wurden jeweils das endsystolische und das enddiastolische linksventrikuläre Volumen ( $LVV_{ES}$  und  $LVV_{ED}$ ) gemessen. Die Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) erfolgte aus den gemittelten Werten beider Messungen. Als Wandbewegungsstörungen waren alle Akinesien, Dyskinesien und Hypokinesien anzusehen, die in zwei benachbarten Wandsegmenten auftraten. Nach dem Ausschluss einer systolischen Funktionseinschränkung, wurde die diastolische Funktion bewertet. Hierbei konnten die folgenden vier Stadien unterschieden werden (s. auch Anhang 1a).

- Normales Füllungsmuster (Schweregrad 0)

Kennzeichen eines normalen linksventrikulären Einstroms und Pulmonalvenenflusses ist das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe ( $E/A \geq 1$ ), sowie zwei der drei

folgenden Kriterien: Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss ( $S/D$ )  $\geq 1$ , Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler ( $E/e'$ )  $< 10$  und Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe während des Valsalvamanövers ( $E/A_{\text{Valsalva}}$ )  $\geq 1$ .

-Verzögerte Relaxation (Schweregrad I)

Die verzögerte Relaxation ist mit  $E/A < 1$  definiert.

- Pseudonormalisierung (Schweregrad II)

Der Schweregrad II ist mit einem  $E/A \geq 1 < 2$  und zwei der drei folgenden Kriterien definiert: Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss ( $S/D$ )  $< 1$ , Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler ( $E/e'$ )  $\geq 10$  und Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe während des Valsalvamanövers ( $E/A_{\text{Valsalva}}$ )  $< 1$ .

- Restriktives Füllungsmuster (Schweregrad III/IV, reversibel- III und irreversibel-IV)

Das restriktive Füllungsmuster ist mit einem  $E/A \geq 2$  und einem der zwei folgenden Kriterien definiert: Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss ( $S/D$ )  $< 1$ , Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler ( $E/e'$ )  $\geq 15$ . Wenn  $E/A_{\text{Valsalva}} < 1$  ist, handelt es sich um ein reversibles restriktives Füllungsmuster (Grad III). Ist  $E/A_{\text{Valsalva}} \geq 1$ , handelt es sich um ein irreversibles restriktives Füllungsmuster (Grad IV).

Zur Bestimmung des  $E/A$ -Verhältnisses wurde der diastolische Fluss über der Mitralklappe mittels PW-Doppler gemessen. Die Messung erfolgte im 4-Kammerblick parallel zum Blutstrom, zwischen den beiden Mitralsegelenden. Im Standbild der endexpiratorischen Aufzeichnung wurden unter Verwendung der gerätespezifischen Software die folgenden

Parameter gemessen: Herzfrequenz, Höhe der E- Welle, Höhe und Dauer der A- Welle und Dezelerationszeit. Sollte die A- Welle vor dem Ende der E- Welle beginnen, so wurde diese bis zur Nulllinie verlängert. Wenn  $E/A > 1$ , wurde sofort eine weitere Messung unter Valsalvamanöver durchgeführt. Des Weiteren wurde ein Gewebedoppler des medialen Mitralannulus angefertigt, ebenfalls im 4- Kammerblick. Es wurde ein Standbild der endexpiratorischen Aufnahme angefertigt, auf dem 2 Flussprofile sichtbar sein sollten. Auf diesen wurden die Höhe der medialen e'- Welle sowie der medialen a'- Welle gemessen. Das S/ D- Verhältnis wurde in der rechten oberen Pulmonalvene im 5- Kammerblick gemessen. Es wurde ein Standbild dieses Pulmonalvenendopplers analysiert, auf dem wiederum 2 Flussprofile sichtbar sein mussten. Beurteilt wurden der systolische und diastolische Pulmonalvenenfluss sowie der atriale Rückstrom. Aus der Höhe der S- (systolischer Fluss) und D- Welle (diastolischer Fluss) wurde das S/ D- Verhältnis gebildet. Zur Berechnung der Volumenindizes wurden der linke Vorhof und der linke Ventrikel im 4- Kammerblick beurteilt. Gemessen wurden jeweils der Längs- und der Querdurchmesser, hieraus wurden die Flächen berechnet. Die Vorhofmessung erfolgte endsystolisch ( $LA_{ES(ap., längs)}$ ,  $LA_{ES(ap., quer)}$ ), die Ventrikelmessung enddiastolisch ( $LV_{ED(ap., längs)}$ ,  $LV_{ED(ap., quer)}$ ). Weiterhin wurden das Vorhofvolumen nach der cube- Formel und das Ventrikelvolumen nach der Teichholz- Methode berechnet.

## 2.4 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist eine objektive Untersuchung zur Messung und Bewertung des kardiopulmonalen Systems. Das Ergebnis erlaubt eine genaue Aussage über aerobe und anaerobe Belastbarkeit.

Die Spiroergometrie wurde mittels Fahrradergometer „ergoselect“ der Firma Ergoline sowie dem ZAN600 USB SpiroErgometrie Gerät der Firma ZAN durchgeführt. Das Gerät benutzte das Programm ZAN GPI 3.00 zur Auswertung der Daten. Des Weiteren wurde eine Borg- Skala benötigt. Dies ist eine subjektive Skala zur Bewertung der Belastung (s. Anhang 1c). Der Patient sollte auf der Skala angeben, wie stark seine Belastung zum gegebenen Zeitpunkt ist. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Selbsteinschätzung der Belastung mittels Borg- Skala Patienten mit Herzinsuffizienz dabei helfen kann, die Grenze zur anaeroben Schwelle und damit die optimale Trainingsbelastung besser abzuschätzen (Carvalho et al. 2009).

Es waren folgende Messwerte für eine komplette Auswertung notwendig: Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ), Kohlendioxidabgabe ( $VCO_2$ ), Atemzugvolumen (AZV),

Atemfrequenz, Herzfrequenz und Blutdruck.  $VO_2$  und  $VCO_2$  wurden bei Standardtemperatur ( $0^\circ C$ ), Standarddruck (760 mmHg = 1013,25 hPa) und unter trockenen Bedingungen angegeben (STPD). Das Atemminutenvolumen (AMV) wurde angegeben bei definierter Körpertemperatur, Umgebungsdruck und gesättigten Bedingungen (BTPS). Vor jeder Untersuchung wurde die Messstation geeicht, um eine genau Messung zu gewährleisten. Die Patienten wurden vor jeder Untersuchung gemessen und gewogen, da die Messwerte auf die Körperoberfläche umgerechnet wurden.

Das Fahrradergometer war elektronisch gebremst. Sitzhöhe und Lenkerposition wurden für jeden Probanden individuell eingestellt und zwar so, dass das Knie leicht gebeugt war, sobald sich die Pedale in der untersten Position befanden.

Der Patient wurde, sobald die Sitzhöhe und der Lenker eingestellt waren, an ein EKG angeschlossen. Die EKG- Registrierung erfolgte nach den Standards der American Heart Association. Bei jeder Belastungsstufe sollte ein EKG- Ausdruck erfolgen (50 mm/ sek). Zusätzlich musste das EKG während der gesamten Untersuchung am Monitor überwacht werden. Der Patient wurde außerdem mit einem maschinellen Blutdruckmessgerät verbunden. Bei jeder neuen Belastungsstufe wurde der Blutdruck automatisch gemessen. Sollten die gemessenen Werte unglaublich oder in gefährlichen Bereichen sein, so wurde per Hand nachgemessen. Die EKG- und Blutdruckwerte wurden gespeichert.

Der Computer wurde so eingestellt, dass alle zwei Minuten ein EKG geschrieben und gedruckt wurde (50 mm/ sek). Begonnen wurde bei 20 Watt, alle zwei Minuten wurde die Belastung um 20 Watt gesteigert. Es sollten während der Belastung folgende Werte im 10-Sekunden- Mittel angezeigt werden: Zeit, Last (Watt),  $VO_2$  (Sauerstoffaufnahme, ml/ min/ kg),  $VCO_2$  (Kohlendioxidabgabe, ml/ min/ kg), RQ (Respiratorischer Quotient,  $VCO_2/ VO_2$ ), Herzfrequenz (Schläge pro min), VE (Atemminutenvolumen, l), VE/  $VCO_2$ , VE/  $VO_2$ , AZV (Atemzugvolumen, ml), AF (Atemfrequenz, Atemzüge pro min) und RR (Blutdruck, mmHg). Vor Beginn der Messung sollte der Patient einige Sekunden lang ohne Widerstand fahren um sicherzustellen, dass alles gut eingestellt war. Außerdem wurde dem Patienten die Atemmaske aufgesetzt und geprüft, ob diese dicht war. Der Test begann mit einer Ruhephase von 4 Minuten, während der der Patient nicht in die Pedale trat und nur der Gasaustausch gemessen wurde. Es wurde ein Ruhe- EKG ausgedruckt, sowie eine Blutdruckmessung im Ruhezustand vorgenommen. Der Test begann, wenn der RQ des Patienten  $< 1$  betrug. Falls der RQ in Ruhe nach 4 min und nach weiteren 6 min (insgesamt 10 min  $> 1$  ist, sollte trotzdem mit dem Test begonnen werden. Die Übungsperiode wurde begonnen, sobald der Patient eine Geschwindigkeit zwischen 55 und 65 Umdrehungen/ min bei 20 Watt erreichte. Die Geschwindigkeit sollte konstant bleiben, während der Widerstand alle zwei Minuten automatisch um 20 W gesteigert wurde. Am Ende jeder Belastungsstufe wurde der Blutdruck gemessen und ein EKG- Ausdruck angefertigt sowie die Borg- Skala

abgefragt und notiert. Der Patient sollte die Übung solange wie möglich fortsetzen. Die Übung wurde entweder vom Patienten abgebrochen, z.B. wegen starker muskulärer Erschöpfung oder extremer Dyspnoe, oder vom zuständigen Arzt, z.B. auf Grund eines Blutdruckabfalls oder -anstiegs. Falls der Patient mit einem RQ >1 begonnen hat, sollte der Wert um 0,3 Einheiten gegenüber dem Ruhewert angestiegen sein. Direkt nach Ende des Tests wurde noch einmal die Borg- Skala abgefragt und notiert. Der Patient hat die Maske zur Messung des Gasaustausches aufbehalten und nicht aufgehört in die Pedale zu treten. Die EKG- und RR- Messungen wurden in 2- min- Intervallen fortgesetzt. Nach 6 min war die Erholungsphase beendet und die Atemmaske konnte entfernt werden. Die Maximalwerte der Untersuchung waren die jeweils größten 10- Sekundenmittelwerte innerhalb der letzten dreißig Sekunden der Belastung.

## **2.5 6- Minuten- Gehstest**

Der 6- Minuten- Gehstest ist eine Untersuchung zur Feststellung der submaximalen Belastbarkeit. In einer Studie von 2004 wurde gezeigt, dass der 6- Minuten- Gehstest eine gute Methode ist, den funktionellen Status und den Therapieerfolg bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu evaluieren (Faggiano et al. 2004).

Die Patienten sollten unter Aufsicht auf einer vorher abgemessenen geraden und ebenen Strecke von 100 Meter Länge 6 min lang auf und ab gehen und in dieser Zeit eine möglichst lange Strecke zurücklegen, ohne dabei zu laufen oder zu joggen. Die Patienten konnten die Geschwindigkeit selbst bestimmen und, falls nötig, Pausen einlegen. Zu diesem Zweck waren entlang der Strecke Stühle aufgebaut, auf die sich die Patienten bei Bedarf setzen durften. Die Patienten wurden dazu angehalten, sobald möglich den Test fortzusetzen. Während der Pause wurde die Zeit nicht angehalten. Alle zwei Minuten wurde die noch verbleibende Zeit angesagt. Nach Ablauf der sechs Minuten wurden die Patienten gebeten anzuhalten. Die gelaufene Strecke wurde gemessen und notiert. Sollte der Test abgebrochen worden sein, wurden Grund und Zeit des Abbruchs (z.B. Dyspnoe) notiert.

## **2.6 Statistik**

Der primäre Endpunkt war die Veränderung in der maximalen Sauerstoffaufnahme gemessen in peakVO<sub>2</sub> von der Baseline- zur follow- up- Untersuchung. Sekundäre Endpunkte waren andere spiroergometrische Parameter wie: Sauerstoffaufnahme an der

anaeroben Schwelle ( $ATVO_2$ ), maximale Ventilation ( $VE_{max}$ ), das Verhältnis zwischen Ventilation und  $CO_2$ -Produktion ( $VE / VCO_2$  slope) und die Belastungsdauer (diese Werte sollten alle möglichst groß sein). Weitere sekundäre Endpunkte waren die echokardiographischen Parameter  $E/ e'$  - Verhältnis der Dauer der E- Welle des Mitralisdopplers und die Dauer der  $e'$ - Welle des medialen Gewebedopplers als wichtigste Parameter der diastolischen Funktion, die Länge des medialen  $e'$ , der linksatriale Volumenindex (Volumen geteilt durch die Körperoberfläche) als Maß der linksatrialen Hypertrophie, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Kontrolle der systolischen Funktion ( $> 50\%$ ). Veränderungen der Variablen von der Baseline- zur follow- up- Untersuchung wurden mit einem t- Test für gepaarte Stichproben bewertet. Die Analyse der Kovarianz wurde, mit der follow- up- Messung als abhängige Variable, der Baseline – Messung als Kovariate und der Trainingsgruppe als feste Größe, für den Vergleich aller Endpunkte zwischen den Gruppen verwendet. Die Analysen wurden nach dem intent- to- treat- Prinzip durchgeführt. Die Statistiksoftware war SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Auf Grund von Pilotdaten, die vor Beginn der Studie erhoben wurden, wurde eine mittlere Differenz zwischen den beiden Gruppen von 3 ml/ min/ kg bei der  $peakVO_2$  und eine Standardabweichung zwischen den Gruppen von 1,5 ml/ min/ kg erwartet. Die Level für die Fehler 1. und 2. Grades wurden bei 0,05 festgelegt. Die benötigte Gruppengröße war  $n= 60$  bei einer 2 : 1 Randomisation. Aus diesem Grund wurde die Rekrutierung beendet als mindestens 40 Patienten der Trainingsgruppe und 20 Patienten der Kontrollgruppe zugeteilt worden waren.

Das Datenmanagement und die Biometrie dieser multizentrischen Studie wurden vom Zentrum für klinische Studien (ZKS, ehemals Koordinierungszentrum für klinische Studien) in Leipzig unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Löffler und Herrn PD Dr. Dr. G. Gelbrich durchgeführt. Außerdem waren von Seiten des ZKS Frau Dr. Christiane Prettin, Frau Birgit Saumer und Frau Birgit Binder an der Umsetzung der Studie beteiligt. Sämtliche dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurden im Rahmen der Multicenter- Studie vom leitenden Biometriker PD Dr. Dr. G. Gelbrich errechnet und zur Verfügung gestellt.

## **2.7 Kontext**

Zusätzlich zu den in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnissen wurden im Rahmen der multizentrischen Studie detaillierte Befragungen zur Lebensqualität durchgeführt sowie verschiedene Parameter der neurohumoralen Aktivierung erhoben. Neben der Publikation, in dem ein geringer Teil der Lebensqualität adressiert wird, werden die diesbezüglichen

Erkenntnisse in weiteren Doktorarbeiten veröffentlicht werden. Da die Ergebnisse aus den anderen Doktorarbeiten für die vorliegende Arbeit nicht von Relevanz sind und die Doktorarbeiten noch nicht öffentlich zugänglich und damit nicht zitierbar sind, wurde in der vorliegenden Arbeit lediglich auf die Veröffentlichung der Studienergebnisse von 2011 als Zitat verwiesen (Edelmann et al. 2011).

## **2.8 Ethik**

Das Protokoll dieser Studie wurde von den Ethikkommissionen der medizinischen Fakultäten der beteiligten Universitäten Göttingen, Berlin und München positiv beschieden.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Demographische Daten**

Es wurden von Januar 2007 bis November 2007 insgesamt 71 Patienten in Göttingen, Berlin und München gescreent. Hiervon wurden 67 in die Studie eingeschlossen und 64 Patienten analysiert. 44 dieser Patienten wurden in Göttingen rekrutiert, untersucht und betreut. Ein Patient aus der Trainingsgruppe wurde aus der Studie ausgeschlossen, weil das Spiroergometrie- Protokoll bei der Baseline- Untersuchung verletzt wurde. Jeweils ein Patient aus jeder Gruppe hat sein Einverständnis während der Studie zurückgezogen. Die Abbildung im Anhang (s. Anhang 1b) zeigt eine Übersicht hierzu. Die folgende Tabelle zeigt die demographischen Daten, die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung und die Verteilung der Risikofaktoren bei der Baseline- Untersuchung. Die Patienten in beiden Gruppen zeigten bei Einschluss in die Studie die gleichen Symptome und hatten im Durchschnitt die gleiche Anzahl an Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz. (s. auch Anhang 1b)

Die demographischen und klinischen Charakteristika, Begleiterkrankungen und kardiovaskuläre Vormedikation sind in Tabelle 1 aufgeführt. In dem eingeschlossenen Kollektiv waren Frauen häufiger vertreten als Männer. Des Weiteren wiesen die Patienten typische Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz auf und litten häufig an arterieller Hypertonie, Übergewicht und Fettstoffwechselstörungen.

Demographische Daten, körperliche Untersuchung und Krankengeschichte		
Variable	Trainingsgruppe	Kontrollgruppe
Anzahl der Patienten	44	20
Weibliches Geschlecht	24 (55%)	12 (60%)
Alter	64±8	65±6
<u>Untersuchung</u>		
Body mass index (kg/ m <sup>2</sup> )	31±6	31±4
Waist- hip ratio	0.93±0.08	0.92±0.08
Herzfrequenz (1/ min)	67±12	64±9
Systolischer Blutdruck (mmHg)	140±18	141±20
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	82±10	82±14
<u>Zeichen und Symptome der HI</u>		
NYHA Klasse		
	II	35 (80%)
	III	9 (20%)
Orthopnoe	8 (18%)	4 (20%)
paroxysmale nächtliche Dyspnoe	6 (14%)	2 (10%)
periphere Ödeme	17 (39%)	7 (35%)
Nykturie	24 (55%)	15 (75%)
<u>Kardiovaskuläre Medikation</u>		
ACE-Hemmer/AT1-Blocker	31 (70%)	11 (55%)
Beta-Blocker	20 (45%)	12 (60%)
Diuretika	21 (48%)	8 (40%)
<u>Risikofaktoren</u>		
Übergewicht (BMI > 25 kg/ m <sup>2</sup> )	38 (86%)	19 (95%)
Diabetes mellitus	7 (16%)	2 (10%)
Hypertonus o. antihypertensive Medikamente	38 (86%)	17 (85%)
Hyperlipidämie o. lipidsenkende Medikamente	20 (46%)	10 (50%)
aktuell oder ehemalig Raucher	26 (59%)	10 (50%)
Anzahl aktuelle Risikofaktoren	2.9±0.9	2.9±1.1

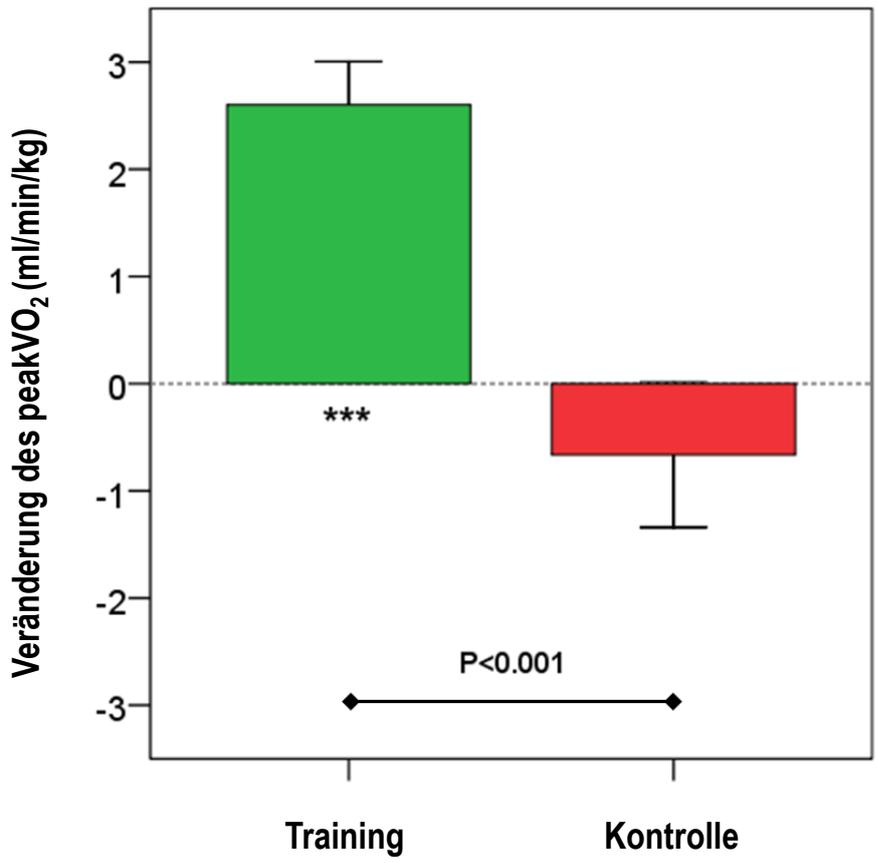
**Tab. 1:** Demographische Daten des Patientenkollektives, unterteilt nach Trainingsgruppe und Kontrollgruppe. Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der genannten Parameter ( $p > 0.05$ )

### **3.2 Spiroergometrisch gemessener primärer Endpunkt und andere Größen der Belastbarkeit**

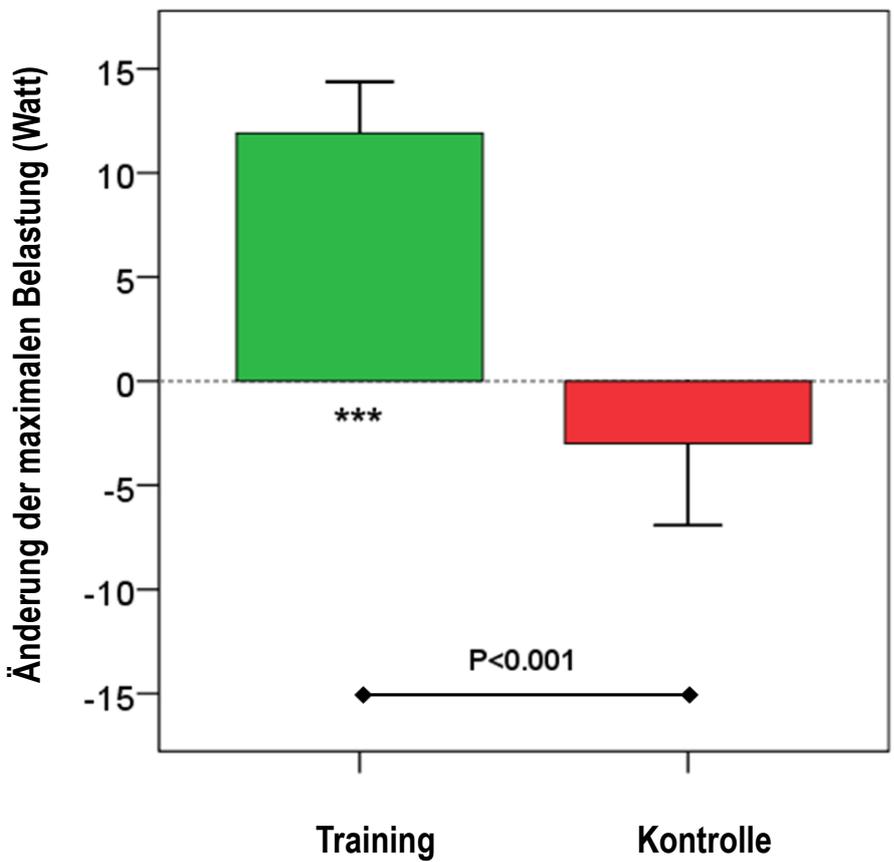
Die mittlere Verbesserung des peakVO<sub>2</sub> innerhalb der Trainingsgruppe war signifikant und betrug 2,6 ml/ min/ kg gegenüber einer nicht- signifikanten tendenziellen Verschlechterung innerhalb der Kontrollgruppe von 0,7 ml/ min/ kg. Die mittlere Differenz in der peakVO<sub>2</sub> zwischen den beiden Gruppen nach 3 Monaten Training betrug 3,3 ml/ min/ kg und war ebenfalls signifikant. Der mittlere Benefit des Trainings betrug 3,3 ml/ min/ kg (95% Konfidenzintervall: 1,8 bis 4,8, p< 0,001). Die „number needed to treat“ um eine Verbesserung von mindestens 3 ml/ min/ kg zu erreichen betrug 3,5 (2,0 bis 12,0, p=0,006). Es wurde außerdem eine signifikante Verbesserung durch Training in den Bereichen ATVO<sub>2</sub> (Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle), maximale Last, Last an der anaeroben Schwelle und Belastungsdauer erzielt. Es konnte weiterhin ein Trend in der maximalen Ventilation und dem Herzfrequenzanstieg unter Belastung gezeigt werden. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle Spiroergometrie			
Variable	Trainingsgruppe	Kontrollgruppe	Differenz zwischen den Gruppen
max. Sauerstoffaufnahme peakVO <sub>2</sub> (ml/ min/ kg)			
Baseline MW $\pm$ SD	16.1 $\pm$ 4.9	16.7 $\pm$ 4.7	
Follow-up MW $\pm$ SD	18.7 $\pm$ 5.4	16.0 $\pm$ 6.0	
Differenz MW (95% KI)	2.6 (1.8 bis 3.4) p<0.001	-0.7 (-2.1 bis 0.7) p=0.337	3.3 (1.8 bis 4.8) p<0.001
Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (ml/ min/ kg)			
Baseline MW $\pm$ SD	10.2 $\pm$ 3.0	10.3 $\pm$ 2.5	
Follow-up MW $\pm$ SD	12.7 $\pm$ 3.6	10.0 $\pm$ 3.2	
Differenz MW (95% KI)	2.5 (1.9 bis 3.1) p<0.001	-0.3 (-1.3 bis 0.6) p=0.490	2.8 (1.7 bis 4.0) p<0.001
VE <sub>max</sub> (l/ min)			
Baseline MW $\pm$ SD	49.8 $\pm$ 17.1	47.8 $\pm$ 15.6	
Follow-up MW $\pm$ SD	52.7 $\pm$ 19.5	45.0 $\pm$ 19.2	
Differenz MW (95% KI)	2.9 (-0.4 bis 6.2) p=0.088	-2.8 (-7.9 bis 2.2) p=0.252	5,8 (-0.1 bis 11.6) p=0.053
Belastungsdauer (Sek.)			
Baseline MW $\pm$ SD	648 $\pm$ 224	630 $\pm$ 211	
Follow-up MW $\pm$ SD	700 $\pm$ 251	615 $\pm$ 245	
Differenz MW (95% KI)	52 (27 bis 77) p<0.001	-15 (-48 bis 18) p=0.348	66 (24 bis 107) p=0.002
maximale Belastung (Watt)			
Baseline MW $\pm$ SD	117 $\pm$ 38	114 $\pm$ 35	
Follow-up MW $\pm$ SD	129 $\pm$ 41	111 $\pm$ 41	
Differenz MW (95% KI)	12 (7 bis 17) p<0.001	-3 (-11 bis 5) p=0.450	15 (6 bis 24) p<0.001
Last an der anaeroben Schwelle (Watt)			
Baseline MW $\pm$ SD	63 $\pm$ 24	63 $\pm$ 21	
Follow-up MW $\pm$ SD	77 $\pm$ 30	61 $\pm$ 23	
Differenz MW (95% KI)	14 (9 bis 19) p<0.001	-2 (-8 bis 4) p=0.490	16 (8 bis 25) p<0.001
Herzfrequenzanstieg unter Belastung			
Baseline MW $\pm$ SD	56 $\pm$ 20	52 $\pm$ 18	
Follow-up MW $\pm$ SD	58 $\pm$ 20	49 $\pm$ 16	
Differenz MW (95% KI)	2 (-2 bis 6) p=0.310	-3 (-8 bis 2) p=0.240	6 (-1 bis 13) p=0.080

23 **Tab. 2:** Spiroergometrische Daten des Patientenkollektives, unterteilt nach Trainingsgruppe und Kontrollgruppe



**Abb. 1:** Veränderung des peakVO<sub>2</sub> nach 3 Monaten in der Trainings- und der Kontrollgruppe



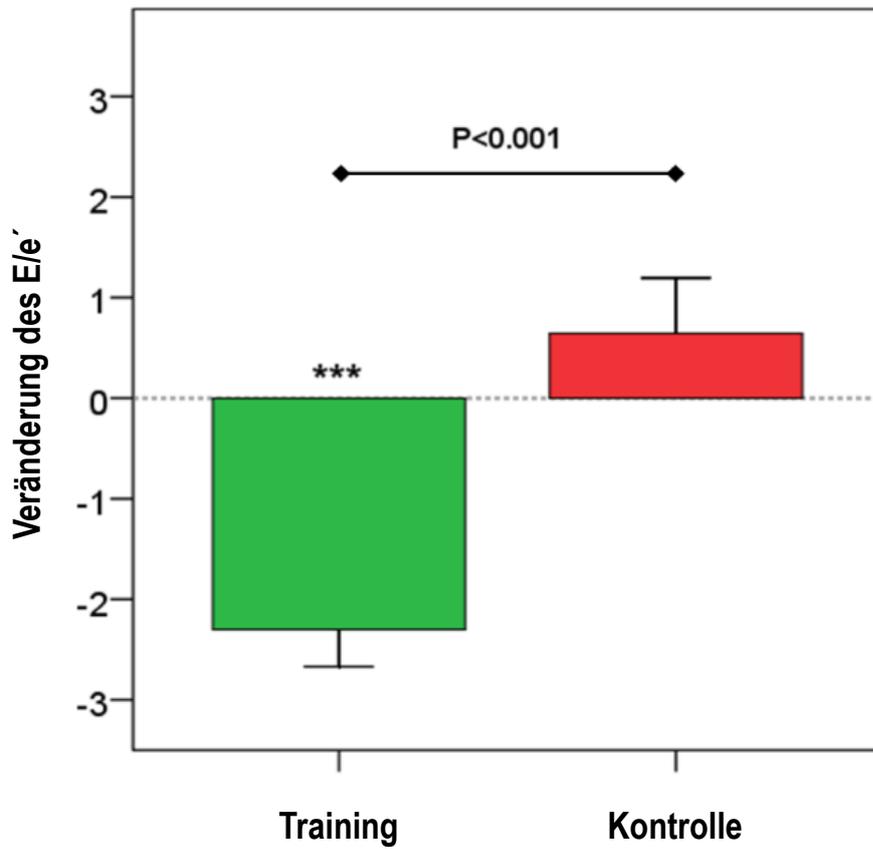
**Abb. 2:** Veränderung der maximalen Belastung nach 3 Monaten in der Trainings- und der Kontrollgruppe

### **3.3 Echokardiographisch gemessene Parameter der systolischen und diastolischen Funktion**

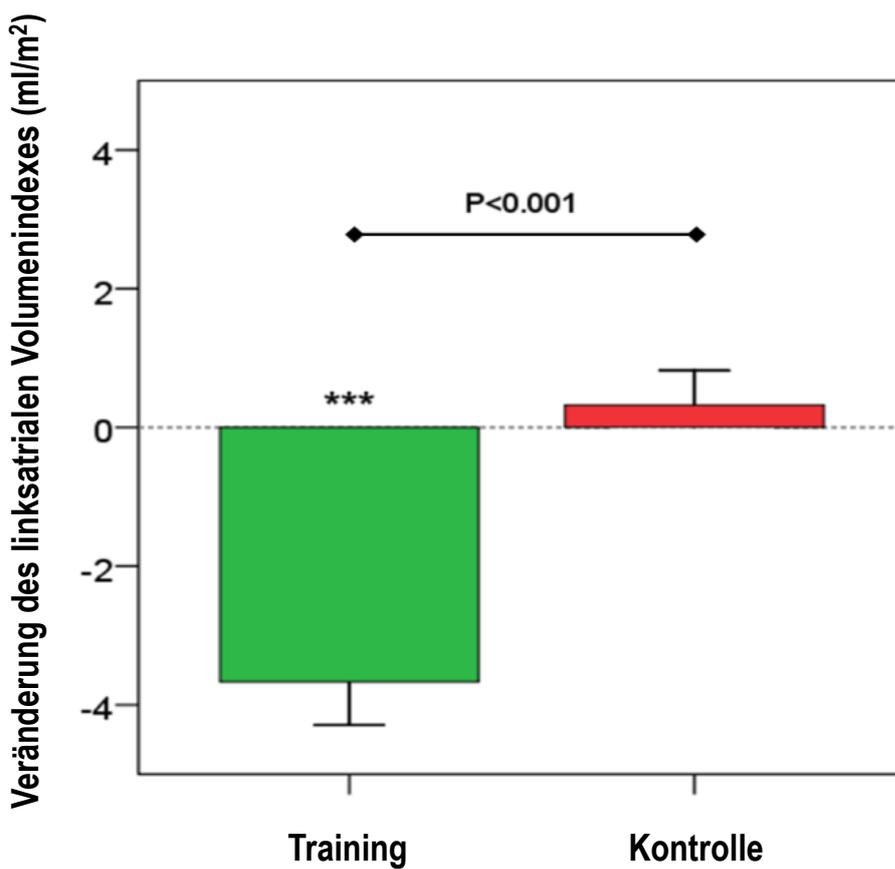
Das Verhältnis  $E/e'$  verbesserte sich signifikant in der Trainingsgruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe (-2,3 gegenüber + 0,6,  $p < 0,001$ ). Diese Verbesserung beruhte hauptsächlich auf einer signifikanten ( $p < 0,001$ ) Steigerung von  $e'$  von + 0,9 in der Trainingsgruppe gegenüber - 0,5 in der Kontrollgruppe. Außerdem wurde der linksatriale Volumenindex in der Trainingsgruppe signifikant kleiner, wohingegen es bei den Kontrollpatienten zu keiner Veränderung kam (-3,7 ml/ m<sup>2</sup> gegenüber + 0,3 ml/ m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). Die Veränderung des Grades der diastolischen Dysfunktion war nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Tabelle 3 zeigt die einzelnen Parameter im Überblick.

<b>Echokardiographie</b>			
<b>Variable</b>	<b>Trainingsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Differenz zwischen den Gruppen</b>
<b>E/ e' - Verhältnis</b>			
Baseline MW $\pm$ SD	12.8 $\pm$ 3.2	13.5 $\pm$ 4.6	
Follow-up MW $\pm$ SD	10.5 $\pm$ 2.5	14.1 $\pm$ 3.9	
Differenz MW (95% KI)	-2.3 (-3.0 bis -1.6) p<0.001	0.6 (-0.5 bis 1.8) p=0.258	-3.2 (-4.3 bis -2.1) p<0.001
<b>e' medial (cm/ s)</b>			
Baseline MW $\pm$ SD	5.4 $\pm$ 1.2	6.0 $\pm$ 1.5	
Follow-up MW $\pm$ SD	6.3 $\pm$ 1.3	5.5 $\pm$ 1.3	
Differenz MW (95% KI)	0.9 (0.6 bis 1.1) p<0.001	-0.5 (-0.8 bis -0.1) p=0.020	1.2 (0.8 bis 1.7) p<0.001
<b>Linksatrialer Volumenindex (ml/ m<sup>2</sup>)</b>			
Baseline MW $\pm$ SD	27.9 $\pm$ 7.6	28.2 $\pm$ 8.8	
Follow-up MW $\pm$ SD	24.3 $\pm$ 6.5	28.6 $\pm$ 9.2	
Differenz MW (95% KI)	-3.7 (-4.9 bis -2.4) p<0.001	0.3 (-0.7 bis 1.4) p=0.526	-4.0 (-5.9 bis -2.2) p<0.001
<b>Linksventrikulärer Volumenindex (ml/ m<sup>2</sup>)</b>			
Baseline MW $\pm$ SD	38.2 $\pm$ 9.8	38.7 $\pm$ 9.5	
Follow-up MW $\pm$ SD	39.1 $\pm$ 9.7	39.7 $\pm$ 10.6	
Differenz MW (95% KI)	0.9 (-0.9 bis 2.8) p=0.330	1.0 (-1.2 bis 3.1) p=0.360	-0.1 (-3.1 bis 2.9) p=0.930
<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)</b>			
Baseline MW $\pm$ SD	67 $\pm$ 7	66 $\pm$ 7	
Follow-up MW $\pm$ SD	66 $\pm$ 6	67 $\pm$ 8	
Differenz MW (95% KI)	-1 (-5 bis 2) p=0.332	1 (-4 bis 6) p=0.747	-1 (-5 bis 3) p=0.536
<b>Grad der diastolischen Dysfunktion</b>			
Baseline	Grad I Grad II	33 (75%) 11 (25%)	13 (65%) 7 (35%)
Follow-up	Grad I Grad II	35 (80%) 9 (20%)	11 (55%) 9 (45%)
Veränderung		2 verbessert	2 verschlechtert p=0.054

**Tab. 3:** Echokardiographische Daten des Patientenkollektives, unterteilt nach Trainingsgruppe und Kontrollgruppe



**Abb. 3:** Veränderung des E/e'-Verhältnisses nach 3 Monaten in der Trainings- und der Kontrollgruppe



**Abb. 4:** Veränderung des linksatrialen Volumenindexes nach 3 Monaten in der Trainings- und der Kontrollgruppe

### 3.4 Submaximale Belastbarkeit

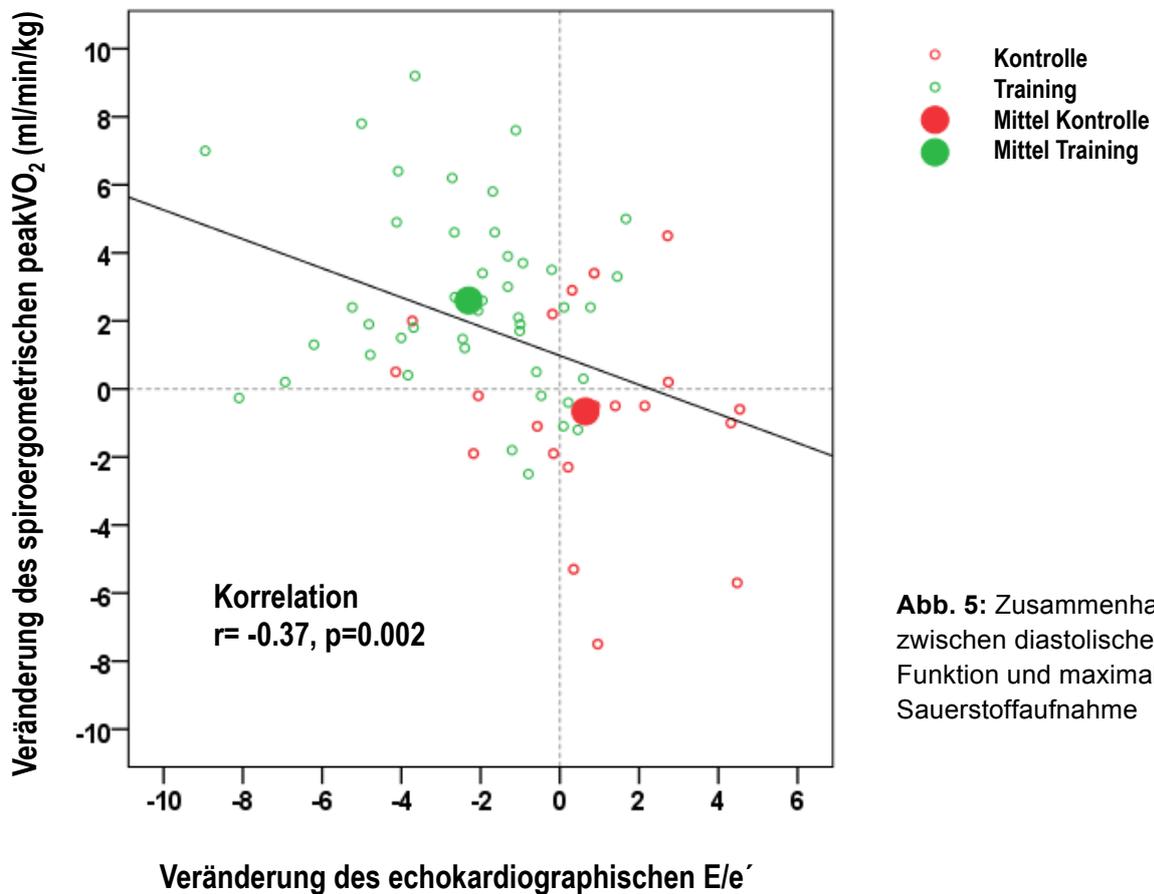
Es wurde eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke im 6- Minuten- Gehstest der Trainingsgruppe gesehen. Die geringe Verbesserung in der Kontrollgruppe war nicht signifikant. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant (s. Tabelle).

<b>6- Minuten- Gehstest</b>			
<b>Variable</b>	<b>Trainingsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Differenz zwischen den Gruppen</b>
6- Minuten Gehstrecke (m)			
Baseline MW $\pm$ SD	545 $\pm$ 86	551 $\pm$ 86	
Follow-up MW $\pm$ SD	569 $\pm$ 88	568 $\pm$ 80	
Differenz MW (95% KI)	24 (10 bis 38) P=0.001	17 (-3 bis 38) P=0.10	6 (-18 bis 30) P=0.63

**Tab. 4:** Ergebnisse des 6- Minuten- Gehstestes, unterteilt nach Trainingsgruppe und Kontrollgruppe

### 3.5 Zusammenhang zwischen diastolischer Funktion und Belastbarkeit

Die Belastungsluftnot verbesserte sich bei 14 Patienten der Trainingsgruppe (10 von NYHA II auf NYHA I und 4 von NYHA III auf NYHA II). Die restlichen 30 Trainingspatienten und alle Patienten der Kontrollgruppe gaben keine Veränderung der Dyspnoe an ( $p=0,009$ ). Die Veränderung des  $\text{peakVO}_2$  korrelierte sehr stark mit einer Verbesserung der diastolischen Funktion, gemessen mit dem  $E/e'$  Verhältnis ( $r = -0,37$ ,  $p=0,002$ ), obwohl bei Baseline kein signifikanter Zusammenhang von diastolischer Funktion und  $\text{peakVO}_2$  festgestellt wurde.



**Abb. 5:** Zusammenhang zwischen diastolischer Funktion und maximaler Sauerstoffaufnahme

### **3.6 Sicherheit der Intervention**

Es traten weder in der Trainingsgruppe noch in der Kontrollgruppe Hospitalisierungen oder Todesfälle auf. In der Trainingsgruppe traten bei 11 Patienten (25%) unerwünschte Ereignisse während oder direkt nach dem Training auf. Folgende passagere Ereignisse hatten einen möglichen oder sicheren kardiovaskulären Hintergrund: Palpitation (n=2), Dyspnoe (n=2, mit Brustschmerz bei n=1), Schwindel und Parästhesien der Finger (n=1). Acht Patienten (inklusive der zwei mit Dyspnoe) gaben vorübergehende Schmerzen der Beine und/ oder Knie an. Nur ein Patient brach das Training in Woche neun wegen Palpitationen ab. Alle anderen Patienten setzten das Training nach Anpassung der Trainingslast fort. Keines dieser Ereignisse erfüllte die Kriterien eines ernststen unerwünschten Ereignisses (serious adverse event = SAE).

## 4 Diskussion

### 4.1 Allgemeines

Ex- DHF- P ist die erste prospektive, randomisierte Studie, die die Auswirkungen eines supervidierten und strukturierten Trainingsprogrammes auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit, die kardiale Funktion und die Lebensqualität von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz untersucht. Im Einzelnen werden die echokardiographischen Parameter der diastolischen Funktion und die Belastbarkeit betrachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining über einen Zeitraum von drei Monaten eine signifikante Verbesserung, nicht nur der maximalen Belastbarkeit der Patienten, sondern auch der körperlichen Funktion bewirkt. Dieser positive Effekt ist teilweise auf eine verbesserte diastolische Funktion zurückzuführen.

Diastolische Herzinsuffizienz, oder Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion, ist eine sehr häufige Erkrankung mit einer Morbidität und Mortalität, die in etwa mit der der systolischen Herzinsuffizienz, bzw. Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zu vergleichen ist (Bhatia et al. 2006, Owan et al. 2006). In Patientengruppen, die einen oder mehrere der für die diastolische Herzinsuffizienz typischen Risikofaktoren aufweisen, wie z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Adipositas, bietet eine Mehrzahl der untersuchten Patienten in der Echokardiographie Anzeichen der diastolischen Dysfunktion (Wachter et al. 2007). Obwohl die Pathophysiologie der Erkrankung noch nicht vollständig geklärt ist, lässt sich schon jetzt sagen, dass ein Großteil der Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion im Laufe ihres Lebens unter einer Herzinsuffizienz leiden werden, sollten die Risikofaktoren und zugrundeliegenden Erkrankungen nicht kontrolliert bzw. therapiert werden. In der Tat ist es so, dass schon heute je nach Kenntnistand des oder der Untersuchenden, sowie der durchgeführten diagnostischen Tests über 50 % der Patienten mit den typischen Symptomen einer Herzinsuffizienz die Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz bekommen. Diese Proportion hat sich innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte, auch durch die zunehmenden Erkenntnisse über die Erkrankung, kontinuierlich gesteigert (Owan et al. 2006).

Die Relevanz der diastolischen Herzinsuffizienz ist also zum einen durch ihre zunehmende Prävalenz bedingt. Zum anderen ist die Prognose der diastolischen Herzinsuffizienz vergleichbar mit der Prognose der systolischen Herzinsuffizienz. Die betroffenen Patienten leiden unter denselben Einschränkungen in den Bereichen körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität wie Patienten mit Zeichen und Symptomen der Herzinsuffizienz mit

eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Außerdem erleiden sie durch Herzinsuffizienz bedingte Hospitalisationen im selben Ausmaß wie Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Witte et al. 2006, Owan et al. 2006).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen einiger kleiner Studien, die in der Vergangenheit veröffentlicht wurden, ist die mittelfristige Prognose von diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz vergleichbar. Die Mortalität liegt bei beiden Formen der Erkrankung bei bis zu 40 % in 5 Jahren (Tribouilloy et al. 2008).

Trotz der Tatsache, dass beide Formen der Herzinsuffizienz Erkrankungen mit hoher Prävalenz und schlechter Prognose sind, wurden große Untersuchungen hauptsächlich zur systolischen Herzinsuffizienz durchgeführt. Aus diesem Grund wurden bei der Erforschung dieser Erkrankung in den letzten Jahren große therapeutische Fortschritte gemacht. So gibt es klare evidenzbasierte Richtlinien, welche pharmakologische bzw. gerätebasierte Therapie in den einzelnen Stadien der systolischen Herzinsuffizienz verwendet werden sollte. Diese klaren Richtlinien fehlen bislang völlig für die Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz. Die Behandlungsversuche zielen in erster Linie darauf ab, die Symptome der Patienten zu lindern. Ein weiterer Aspekt der Therapie ist die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus oder Hypertonie, auch hier fehlen allerdings evidenzbasierte Therapiekonzepte. Die Behandlung orientiert sich an den Richtlinien zur Behandlung der jeweiligen Grunderkrankung, bzw. Grunderkrankungen, ohne evtl. Besonderheiten, die bei der Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz eine Rolle spielen könnten, zu beachten. Die möglicherweise für die Pathophysiologie der Erkrankung relevanten Wechselwirkungen der Grunderkrankungen untereinander wurden hierbei bislang ebenfalls nicht untersucht.

Ein weiterer Therapieansatz, die Orientierung der medikamentösen Therapie an der Therapie der systolischen Herzinsuffizienz, konnte bislang noch keine eindeutigen Vorteile erbringen. Die bislang größte Studie zur diastolischen Herzinsuffizienz, I- Preserve, in der die Wirkung von Irbesartan gegenüber der eines Placebos getestet wurde, ergab keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit auf diese Erkrankung (Massie et al. 2008).

Mögliche Ursachen für diesen Mangel an Effektivität von Medikamenten, die in der Behandlung der systolischen Herzinsuffizienz schon lange erfolgreich eingesetzt werden, sind unter anderem das unvollständige Verständnis der Pathophysiologie der diastolischen Herzinsuffizienz sowie die große Vielfalt der zugrundeliegenden Erkrankungen. Ein weiterer wichtiger Faktor in der relativen Erfolglosigkeit der Untersuchungen einer wirksamen Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz ist die nicht vollständige Charakterisierung, bzw. Diagnostik der betroffenen Patienten in früheren Studien.

Der Vorteil der vorliegenden Studie ist, dass nur Patienten mit einer klar definierten diastolischen Herzinsuffizienz in die Studie eingeschlossen wurden. Die Diagnose orientierte sich an den Empfehlungen der Heart Failure Association der European Society of Cardiology (Paulus et al. 2007), wozu eine umfangreiche echokardiographische Untersuchung notwendig war. Durch diese strengen Einschlusskriterien entstand eine sehr homogene Studienpopulation mit definitiver diastolischer Herzinsuffizienz. Andere Ursachen einer Dyspnoe und einer Leistungseinschränkung, wie z.B. Herzklappenfehler, Lungenerkrankungen und KHK, konnten ausgeschlossen werden. Ein Großteil der bislang veröffentlichten Untersuchungen zur Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz, wie die CHARM-preserved Studie oder die schon erwähnte I-Preserve Studie, verwendeten keine spezifischen Einschlusskriterien (Yusuf et al. 2003, Massie et al. 2008). In der CHARM-preserved Studie war es z.B. so, dass ein Drittel der eingeschlossenen Patienten keine Zeichen einer diastolischen Dysfunktion zeigten und eine klare Mehrheit nur eine leichtgradige diastolische Dysfunktion aufwies (Persson et al. 2007). Im Gegensatz hierzu ist in der vorliegenden Studie, dank der klar definierten Einschlusskriterien und der umfangreichen Diagnostik, eine klare Zuordnung von Symptomen der Herzinsuffizienz zu einer bestehenden diastolischen Dysfunktion möglich. Diese Zuordnung lässt klare Aussagen zur Wirksamkeit der untersuchten Trainingsintervention und zu den möglichen Nebenwirkungen zu.

Obwohl für diese Studie sehr strenge diagnostische Kriterien gelten, spiegelt die Studienpopulation die typische Herzinsuffizienzpopulation mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion wider. Die Patienten sind höheren Alters (im Schnitt  $65 \pm 7$  Jahre alt), eine Mehrheit der Patienten ist weiblich (56 %) und die symptomatischen Patienten sind mit inhomogener Medikation eingestellt (66 % ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, 50 % Beta-Blocker und 45 % Diuretika). Die Symptome der Herzinsuffizienz, die bei den Patienten vorliegen, beinhalten: Belastungsdyspnoe, Leistungseinschränkung, Nykturie (61 %), periphere Ödeme (38 %), Orthopnoe (19 %) und paroxysmale nächtliche Dyspnoe (14 %). Darum ist die vorliegende Studienpopulation eine typische Population bestehend aus älteren Patienten mit echter diastolischer Herzinsuffizienz.

Es gibt eine große Anzahl an kleineren Studien, in denen die Effektivität eines Trainingsprogrammes auf Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz untersucht wurde. Ein körperliches Training war in fast allen Studien mit einer Verbesserung verschiedener Funktionsparameter, wie endothelialer Dysfunktion, Leistungsfähigkeit, Inflammation oder linksventrikulärer Funktion verbunden (Hambrecht et al. 2000, Hambrecht et al. 1998). Einige Meta-Analysen kommen zu dem Schluss, dass körperliches Training sogar die Prognose von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz verbessern kann (Piepoli et al. 2004). Der Effekt eines Heim-basierten Ausdauertrainings auf klinische Endpunkte, wie Mortalität und

Hospitalisationen wurde prospektiv in der ACTION- HF Studie untersucht (Whellan et al. 2007).

Diese kürzlich veröffentlichte Studie konnte erstmalig zeigen, dass körperliches Training über einen Zeitraum von drei Jahren bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, die medikamentös optimal eingestellt waren, sicher ist und in einer klinisch signifikanten Reduktion von 11% in den primären Endpunkten Mortalität und Hospitalisationen resultiert. Alles in Allem ist körperliches Training sicher, verbessert Symptome und Lebensqualität und könnte sogar zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität führen. Diese Ergebnisse führten dazu, dass Patienten mit stabiler systolischer Herzinsuffizienz nun dazu ermutigt werden sich regelmäßig sportlich zu betätigen.

Im Gegensatz hierzu gibt es fast keine Studien zur Wirksamkeit von körperlicher Aktivität bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz. Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer diastolischen Herzinsuffizienz, wie arterielle Hypertonie, metabolisches Syndrom, bzw. Diabetes mellitus sowie Übergewicht und mangelnde Bewegung (Owan et al. 2006) legen nahe, dass in der Prävention und Therapie dieser Erkrankung eine Trainingsintervention sogar noch erfolgversprechender ist, als in der systolischen Herzinsuffizienz.

Es wurde in vielen Studien gezeigt, dass körperliches Training diese zugrundeliegenden Krankheiten und Risikofaktoren verbessert. So wurden positive Effekte eines Trainings auf hohen Blutdruck, den Glukosestoffwechsel und den damit verbundenen Diabetes mellitus, die Endothelfunktion und die allgemeine körperliche Fitness gezeigt, allerdings in Patienten ohne klar definierte diastolische Herzinsuffizienz (Thiele et al. 2004). Obwohl auf Grund dieser Verbesserungen anzunehmen ist, dass körperliches Training der Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion vorbeugt, bzw. die Progression einer bestehenden Dysfunktion verlangsamt oder sogar umkehrt, wurde dies bislang noch nicht eindeutig bestätigt. In einer ersten kleineren Studie haben Gary et al. die Wirksamkeit eines Heim- basierten Trainingsprogrammes in Kombination mit einer Schulung getestet. Die Patientenpopulation in dieser Studie war allerdings sehr inhomogen, so dass keine eindeutigen Rückschlüsse möglich waren. Patienten mit anderen Krankheiten, die die vorhandene Belastungsdyspnoe erklären würden, wurden nicht von der Studie ausgeschlossen. Alle 32 Patienten waren weiblich und höheren Alters. 44 % der Patienten litten an Depressionen und mehr als 30 % hatten eine COPD. Zwar gaben alle Patienten eine subjektive Leistungseinschränkung an und bei allen wurde eine erhaltene systolische Funktion festgestellt, es wurde aber keine Einschätzung der diastolischen Dysfunktion vorgenommen (Gary et al. 2004). Es wurde zwar eine leichte Verbesserung der Belastungsdyspnoe beschrieben, allerdings lassen sich daraus auf Grund der beschriebenen Mängel keine klaren Empfehlungen für die Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz ableiten. Eine zweite Studie von Smart et al. untersuchte eine auf Training basierende Intervention bei 26 Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz im

Vergleich mit 25 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz. Hier wurde zwar eine Bewertung der diastolischen Funktion bei den eingeschlossenen Patienten vorgenommen, allerdings gab es in dieser Studie keine Kontrollgruppe mit diastolischer Dysfunktion und nur 18 der anfänglich 26 Patienten erreichten den Endpunkt (Smart et al. 2007).

In der vorliegenden Studie wurde nun erstmals prospektiv die Wirksamkeit eines kombinierten Ausdauer- und Krafttrainings unter Aufsicht über einen Zeitraum von drei Monaten in einer typischen Patientenpopulation mit diastolischer Dysfunktion und Herzinsuffizienz der NYHA Klassen II oder III untersucht. Alle eingeschlossenen Patienten waren vor Beginn der Untersuchung medikamentös stabil eingestellt, das heißt, dass in dem letzten Monat vor Beginn der Studie keine Änderungen der Herzinsuffizienzmedikation nötig waren oder durchgeführt wurden. Es wurde besonders darauf geachtet, dass auch im Verlauf der Untersuchung möglichst wenige Veränderungen an der medikamentösen Therapie gemacht wurden. Zusätzlich wurden die Patienten der Trainings- wie auch der Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer täglichen körperlichen Aktivität außerhalb der Studie überwacht, das heißt den Patienten wurde nahegelegt, ihre körperlichen Aktivitäten außerhalb der Studie in dem Umfang beizubehalten, der vor Beginn der Untersuchung vorlag. Am Beginn der Studie war kein Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die tägliche körperliche Aktivität festzustellen, dies änderte sich auch im Verlauf der Untersuchung nicht signifikant. Damit ist Ex- DHF die erste prospektiv kontrollierte Studie bei Patienten mit gesicherter diastolischer Herzinsuffizienz, die den Effekt eines Trainings untersucht hat.

#### **4.2 Einhaltung des Trainingsprotokolls und Sicherheit des Trainingsprogramms bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz**

Die Einhaltung des Trainingsprotokolls wurde in dieser Studie streng überwacht und war sehr gut. Es wurden 81 % der geplanten beaufsichtigten Trainingseinheiten besucht (KI 75 % - 87 %). Dank dieser hohen Rate an Besuchen stellten wir keine substanziellen Unterschiede in der Verbesserung der Belastbarkeit zwischen der Gruppe mit der höchsten und der Gruppe mit der niedrigsten Besuchszahl fest. Die Gruppe mit der insgesamt höchsten Besuchszahl hatte eine ausgeprägtere Verbesserung der NYHA Klasse und der echokardiographisch gemessenen Verkleinerung des linksatrialen Volumens. Aus diesem Grund ist es nicht möglich eine Aussage bezüglich der optimalen Besuchszahl oder Anzahl der Trainingseinheiten zu machen, aber in dieser Studie wurden drei Trainingseinheiten pro Woche von etwa einer Stunde Dauer gut toleriert, von den Patienten akzeptiert und brachten

die erwarteten Verbesserungen. Dies deckt sich mit Beobachtungen, die schon bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz gemacht wurden, wo drei Trainingseinheiten pro Woche zu einer Verbesserung der klinischen Endpunkte führten (Smart et al. 2007). Ob allerdings generell eine höhere Anzahl von Trainingseinheiten als effektiver einzustufen ist, muss bei diesen Patienten in zusätzlichen Studien untersucht werden.

Körperliches Training war in dieser Studienpopulation eine sichere und gut tolerierte Intervention. Drei der anfangs 67 Patienten beendeten die Studie nicht, was einer Dropout-Rate von nur 4,5 % entspricht. Dies ist sehr viel niedriger als von Smart (31 %) und Gary et al. (13 %) berichtet (Gary et al. 2004, Smart et al. 2007).

Gründe für ein Ausscheiden waren eine Verletzung des Spiroergometrie-Protokolles bei der Baseline-Untersuchung, sowie das Zurückziehen der Einwilligung bei jeweils einem Patienten pro Gruppe. Es gab keine ernsthaften Ereignisse, keinen Todesfall und keine Hospitalisation in der Patientenpopulation. Es gab einige kleinere, kurzzeitige Ereignisse, die auf das Training zurück geführt werden können. Hierzu gehörten Palpitationen, Dyspnoe bzw. muskuloskeletale Beschwerden. Insgesamt lässt dies den Schluss zu, dass das gewählte Trainingsprogramm durchführbar, sicher und effektiv bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz ist.

#### **4.3 Effekte von körperlichem Training auf die diastolische Funktion**

Gestörte Relaxation und diastolische linksventrikuläre Füllung werden als wichtigste pathophysiologische Veränderungen der diastolischen Herzinsuffizienz angesehen (Zile et al. 2004). Darum muss ein Ziel von Interventionen zur Linderung der Symptomatik einer diastolischen Herzinsuffizienz die Verbesserung der diastolischen Funktion sein. Moderne echokardiographische Messmethoden einschließlich eines Gewebedopplers des Myokards ermöglichen eine sehr genaue Klassifikation der Schwere einer diastolischen Dysfunktion und eine Abschätzung des Füllungsdruckes (Burgess et al. 2006) und könnten so zur Beurteilung eines Therapieeffektes gut eingesetzt werden. Morphologische und funktionelle Kriterien, wie z.B. linksatriales Volumen und linksatriale Funktion, sowie linksventrikuläre Masse werden heutzutage zusätzlich zur Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz verwendet (Bursi et al. 2006, Wachter et al. 2007). Sie erlauben eine Klassifikation des Schweregrades und dienen so als prognostischer Marker einer diastolischen Dysfunktion. So fand eine kürzlich veröffentlichte Studie der Mayo Clinic heraus, dass eine schwerere diastolische Dysfunktion und ein fortgeschrittener Umbau des linken Vorhofes mit einer schlechteren Prognose der Patienten einhergehen (Pritchett et al. 2005). Andere Studien

haben die prognostischen Möglichkeiten des echokardiographisch gemessenen Schweregrades bestätigt (Persson et al. 2007, Whalley et al. 2008). Außerdem ist der Verlust der Leistungsfähigkeit abhängig vom Ausmaß der zugrundeliegenden diastolischen Dysfunktion und dem damit verbundenen Versagen des Frank-Starling-Mechanismus (Burgess et al. 2006).

Ein dreimonatiges Trainingsprogramm führte zu einer signifikanten Verbesserung der echokardiographischen Parameter der diastolischen Dysfunktion in der vorliegenden Studie.  $E/e'$ , ein Parameter des diastolischen Füllungsdruckes befand sich am Beginn der Studie in der Patientenpopulation im pathologischen Bereich und verbesserte sich durch das Training signifikant in der Interventionsgruppe. Andere morphologische und funktionelle Parameter wie z.B. der linksatriale Volumenindex verbesserten sich ebenfalls signifikant. Dies zeigt, dass ein dreimonatiges Training bei Patienten mit einer gut definierten diastolischen Herzinsuffizienz die diastolische Funktion des Herzens verbessert und die Umbauvorgänge im Myokard umkehrt. Wenn man nun bedenkt, dass, wie oben beschrieben, die diastolische Dysfunktion wesentlich zur eingeschränkten Leistungsfähigkeit der Patienten und ihrer schlechten Prognose beiträgt, lässt dies die folgenden Schlussfolgerungen zu. Ein körperliches Trainingsprogramm könnte, zum Einen über eine Verbesserung der diastolischen Funktion, eine höhere Leistungsfähigkeit und dadurch eine höhere Lebensqualität bewirken. Zum Anderen führt die bessere diastolische Funktion zu einer besseren Prognose der Patienten. Diese Studie ist die erste, die genau belegt, dass ein körperliches Training die diastolische Funktion des Herzens bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz verbessern kann. Die Studie von Gary et al. nahm keine Evaluierung der diastolischen Funktion vor, so dass hier leider keine Rückschlüsse auf eine Verbesserung der entsprechenden Parameter bei den Patienten gezogen werden können (Gary et al. 2004). Die Studie von Smart et al. bestimmte zwar  $E/e'$ , allerdings konnte hier keine Korrelation zwischen der verbesserten Leistungsfähigkeit und  $E/e'$  gefunden werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die sehr hohe Drop-out-Rate von 31% in dieser Studie. Außerdem wurde in dieser Gruppe ein Vergleich zwischen Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz und solchen mit systolischer Herzinsuffizienz durchgeführt, eine Kontrollgruppe fehlte (Smart et al. 2007).

#### **4.4 Die Auswirkungen eines körperlichen Trainings auf die funktionelle Kapazität**

Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz leiden an einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit und einer reduzierten Lebensqualität. Die Einschränkungen in der Leistungsfähigkeit können auf eine Vielzahl von Gründen zurückgeführt werden, wie gestörte kardiale Funktion, geschädigte Endothelfunktion und periphere Gefäßfunktion, reduzierte Leistungsfähigkeit des muskuloskelettalen Systems und Faktoren wie Adipositas und allgemeine Bewegungsarmut. Die eingeschränkte Belastbarkeit ist mit einer Verschlechterung der Prognose dieser Patienten assoziiert (Guazzi et al. 2005) und führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität (Kitzman 2002, Smart et al. 2007).

Die Belastbarkeit der in die Studie eingeschlossenen Patienten war zu Studienbeginn erheblich eingeschränkt: 84 % der Patienten wurden der NYHA Klasse II und 16 % der NYHA Klasse III zugeordnet. Die durchschnittliche  $\text{peakVO}_2$ , die maximale Sauerstoffaufnahme des Körpers als Maß für die Belastbarkeit betrug 16,1 ml/ kg/ min und die durchschnittliche Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $\text{ATVO}_2$ ) 10,0 ml/ kg/ min. Die submaximale Leistungsfähigkeit, die mit dem 6- Minuten- Gehstest gemessen wurde, war ebenfalls reduziert. Das Ausmaß der Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit in der vorliegenden Studienpopulation ist somit mit dem vergleichbar, was in früheren Studien zur diastolischen Herzinsuffizienz berichtet wurde (Kitzman 2002, Witte et al. 2006, Smart et al. 2007).

Körperliches Training führte zu einer deutlichen Verbesserung der Leistungsfähigkeit in der vorliegenden Patientenpopulation. Der  $\text{peakVO}_2$  Wert verbesserte sich signifikant um 2,6 ml/ min/ kg in der Trainingsgruppe und verschlechterte sich um 0,7 ml/ min/ kg in der Kontrollgruppe über einen Zeitraum von drei Monaten. Dies führte zu einem hochsignifikanten Benefit von insgesamt 3,3 ml/ min/ kg im Bereich  $\text{peakVO}_2$  durch Training mit einem P- Wert  $< 0,001$ . Durch ein Trainingsprogramm konnten fast alle relevanten Messparameter, inklusive der Zuordnung zu einer NYHA Klasse, signifikant verbessert werden. Die submaximale Belastbarkeit, gemessen mit dem 6- Minuten- Gehstest, verbesserte sich signifikant in der Trainingsgruppe, allerdings war der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant. Die number needed to treat (NNT), also die Anzahl an Patienten, die behandelt werden müssen um eine Verbesserung um mindestens 3 ml/ min/ kg im  $\text{peakVO}_2$  zu erreichen, betrug 3,5 (2,0 – 12,0,  $p = 0,006$ ). Wenn man diese Zahlen mit anderen Untersuchungen zur diastolischen Herzinsuffizienz vergleicht, ist dies ein sehr gutes Ergebnis, welches zeigt, dass körperliches Training, bei vergleichsweise niedrigem Risiko und niedrigem finanziellen Aufwand, sehr effektiv ist zur Verbesserung der

funktionellen Kapazität der betroffenen Patienten. In den Studien von Smart et al. (2007) und Gary et al. (2004) konnte dies schon in Ansätzen gezeigt werden. Gary et al. untersuchten die Effekte eines körperlichen Trainings kombiniert mit einem Aufklärungsprogramm bei 32 älteren Frauen mit diastolischer Herzinsuffizienz. Nach 3 Monaten zeigte sich die submaximale Belastbarkeit, gemessen mit dem 6- Minuten- Gehtest, im Vergleich zur Baseline Untersuchung um durchschnittlich 203 Fuß (62 m) verbessert. Die Kontrollgruppe zeigte nach 3 Monaten eine Verschlechterung um durchschnittlich 92 Fuß (28 m). Dieses Ergebnis war mit  $p = 0,002$  nicht signifikant. Smart et al. untersuchten die Effekte eines 4 Monate dauernden körperlichen Trainings bei 18 Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz gegenüber 24 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz. Beide Gruppen zeigten eine spiroergometrisch gemessene Verbesserung der  $\text{peakVO}_2$ . Die Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz verbesserten sich um durchschnittlich 24 % mit einem p- Wert von 0,001, diejenigen mit diastolischer Herzinsuffizienz um 30% mit einem  $p < 0,001$ . Allerdings hatte diese Studie eine hohe Drop- out Rate von 31%. Beide Studien sind von der Patientengröße und der Dauer des Trainingsprogrammes in etwa mit der hier vorliegenden Studie vergleichbar, wobei jedoch EX- DHF die erste prospektive kontrollierte Studie ist, die zeigt, dass ein körperliches Training die funktionelle Kapazität in einer heterogenen Studienpopulation mit diastolischer Herzinsuffizienz verbessern kann. Die Steigerung des  $\text{peakVO}_2$  könnte auch auf eine möglicherweise verbesserte Prognose dieser Patienten hindeuten (Guazzi et al. 2005). Hierzu müsste ein möglicher positiver Effekt auf die Prognose in prospektiven randomisierten Studien direkt untersucht werden.

#### **4.5 Die diastolische Funktion und die Auswirkungen auf die Belastbarkeit**

Die Steigerung des  $\text{peakVO}_2$  war signifikant mit der verbesserten diastolischen Funktion verbunden. Dies zeigt die Abnahme des  $E/ e'$ - Verhältnisses nach Training (Abb. 5). Eine Abnahme von 3 Punkten im Verhältnis  $E/ e'$  in der Trainingsgruppe resultierte in einer Steigerung des  $\text{peakVO}_2$  um 1,24 ml/ min/ kg, was 38 % des gesamten Zuwachses entspricht. Dies legt nahe, dass eine durch Training verbesserte Leistungsfähigkeit auch direkt mit einer besseren diastolischen Funktion zusammenhängt. Zusätzliche positive Faktoren sind möglicherweise ein verbesserter vaskulärer Status und ein verbesserter Zustand der Skelettmuskulatur mit einem höheren Metabolismus, was sich auch positiv auf Grunderkrankungen wie Atherosklerose oder Diabetes mellitus auswirken könnte. Zusammengefasst zeigt diese Studie zum ersten Mal, dass eine diastolische Dysfunktion direkt zu einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit führt und dass eine verbesserte diastolische Funktion einen direkten Einfluss auf eine höhere Leistungsfähigkeit und

Belastbarkeit hat. Wie oben beschrieben konnten Smart et al. zwar einen Zusammenhang zwischen gesteigerter Belastbarkeit und einer höheren Lebensqualität bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion und Symptomen der Herzinsuffizienz nachweisen, allerdings konnte keine Korrelation mit einer verbesserten diastolischen Funktion des Herzens nachgewiesen werden (Smart et al. 2007). Wie oben beschrieben ist aber sehr wahrscheinlich die geringe Patientenzahl und die hohe Drop-out-Rate hierfür verantwortlich. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Verbesserung der diastolischen Funktion direkt mit einer verbesserten funktionalen Kapazität einhergeht. Dies unterstreicht die Sinnhaftigkeit der diastolischen Funktion als Ziel einer Intervention bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz.

## **5 Einschränkungen**

Die folgenden Einschränkungen im Hinblick auf die vorliegende Studie müssen angemerkt werden. Trotz der guten Ergebnisse hat diese Studie nur eine relativ kleine Patientenzahl über einen kurzen Zeitraum beobachtet. Da im Beobachtungszeitraum keine relevanten kardiovaskulären Ereignisse auftraten, können keine Aussagen bezüglich Hospitalisierungsrate und Mortalität gemacht werden. Da die gezeigten Ergebnisse nicht einfach auf einen längeren Zeitraum übertragen werden können, sollte sich eine Langzeitstudie mit größerer Patientenzahl mit diesem Thema befassen. In diese sollten dann auch Patienten mit höherem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen werden (z.B. früherer Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern oder Ähnliches), da diese vielleicht in besonderem Maße von einer solchen Intervention profitieren würden, bzw. dann Aussagen bezüglich der Hospitalisierungsrate und Mortalität getroffen werden könnten. Weiterhin müsste die Durchführbarkeit und Sicherheit einer solchen Trainingsintervention bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz über einen längeren Zeitraum sowie die optimale Trainingsfrequenz und Intensität untersucht werden.

In dieser Studie wurden Patienten mit vorbestehenden relevanten Erkrankungen des Bewegungsapparates sowie mit anderen, negativ mit der Leistungsfähigkeit älterer Patienten assoziierten, Begleiterkrankungen von der Teilnahme ausgeschlossen. Dies beeinträchtigt die Übertragung der Ergebnisse auf ein breiteres, nicht vorselektiertes Patientenkollektiv. Ob ein solches Training bei multi-morbiden Patienten ebenso effektiv und sicher durchführbar ist, muss daher in künftigen Studien untersucht werden.

Die vorliegende Studie hat nur Patienten eingeschlossen, die eine grundsätzliche Motivation zur Teilnahme an dem Trainingsprogramm hatten. Im Alltag stehen viele Patienten mit kardiologischen Erkrankungen einem Trainingsprogramm sicher kritisch gegenüber bzw. weisen eine geringere Motivation auf. Die Möglichkeiten eines Trainingsprogramms sind für diese Patienten sicher limitiert. Auch aus diesem Grund sollte eine Langzeitstudie mit größerem, weniger oder nicht vorselektiertem Patientenkollektiv die Sicherheit und Wirksamkeit einer Trainingsintervention bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz genauer untersuchen.

## **6 Zusammenfassung**

Die vorliegende Studie untersucht die Effekte eines standardisierten körperlichen Trainingsprogrammes auf die maximale Belastbarkeit und die diastolische Funktion bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz. Hierzu wurden insgesamt 67 Patienten randomisiert, 64 Patienten wurden nach Intention to treat ausgewertet. Nach einer Baseline-Untersuchung mit Spiroergometrie, Echokardiographie, körperlicher Untersuchung und 6-Minuten-Gehtest nahmen 44 Patienten an einem kombinierten Trainingsprogramm aus Ausdauer- und Krafttraining teil, 20 Patienten erhielten weiterhin die Standardtherapie. Nach einer dreimonatigen Trainingsphase wurden sowohl die Trainingsgruppe als auch die 20 Patienten der Kontrollgruppe einer Follow-up-Untersuchung unterzogen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Studie erstmalig zeigt, dass ein standardisiertes körperliches Trainingsprogramm die maximale Belastbarkeit von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz, die nicht zusätzlich an muskuloskelettalen Erkrankungen leiden, signifikant verbessert. Die diastolische Funktion sowie das kardiale Remodeling wurden ebenfalls verbessert. In der vorliegenden Studie konnte erstmals ein direkter Zusammenhang zwischen der diastolischen Funktion auf der einen und der Leistungsfähigkeit der Patienten auf der anderen Seite gezeigt werden. Zusätzlich zu diesen positiven Aspekten werden durch ein dreimonatiges Trainingsprogramm in dieser Studienpopulation die submaximale Belastbarkeit und die Belastungsdauer verbessert.

Ein Trainingsprogramm für Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz ist ein sicherer und einfach durchzuführender Weg, die diastolische Funktion und Leistungsfähigkeit dieser Patientenpopulation zu verbessern.

## 7 Literaturverzeichnis

- Angeja BG, Grossman W.** (2003): Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation*; 107(5): 659-63
- Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A.** (1999): Randomized, controlled trial of long- term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*; 99(9): 1173-82
- 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(3): 260-9
- Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH.** (2006): Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol*; 47(9): 1891-900
- Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL.** (2006): Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*; 296(18): 2209-16
- Caruana L, Petrice MC, Davie AP, McMurray JJ.** (2000): Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ*; 321(7255): 215-8
- Carvalho VO, Bocchi EA, Guimarães GV.** (2009): The Borg scale as an important tool of self-monitoring and self-regulation of exercise prescription in heart failure patients during hydrotherapy. A randomized blinded controlled trial. *Circ J*; 73(10): 1871-6
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; PEP-CHF Investigators.** (2006): The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*; 27(19): 2338-45
- Conraads VM, Beckers P, Vaes J, Martin M, Van Hoof V, De Maeyer C, Possemiers N, Wuyts FL, Vrints CJ.** (2004): Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*; 25(20): 1797-805
- Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S; CHARM Investigators.** (2006): Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J*; 152(1): 86-92
- Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J, Zimmet P.** (2002): High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 25(10): 1729-36
- Edelmann F, Gelbrich G, Düngen H-D, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Jahandar Lashki D, Schwarz S, Herrmann- Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B.** (2011): Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*; 58:1780 –91.
- Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Brentana L, Dei Cas L.** (2004): The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. *Eur J Heart Fail*; 6(6): 687-91
- Gary RA, Sueta CA, Dougherty M, Rosenberg B, Cheek D, Preisser J, Neelon V, McMurray R.** (2004): Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. *Heart Lung*; 33(4): 210-8
- Gift AG, Moore T, Soeken K.** (1992): Relaxation to reduce dyspnea and anxiety in COPD patients. *Nurs Res*; 41(4): 242-6

**Guazzi M, Myers J, Arena R.** (2005): Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*; 46(10): 1883-90

**Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G.** (1998): Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*; 98(24): 2709-15

**Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, Schoene N, Schuler G.** (2000): Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA*; 283(23): 3095-101

**Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D.** (1993): The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*; 22(4 Suppl A): 6A-13A

**Kitzman DW.** (2002): Diastolic heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev*; 7(1): 17-27

**Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, Marino EK, Lyles M, Cushman M, Enright PL; Cardiovascular Health Study Research Group.** (2001): Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. *Am J Cardiol*; 87(4): 413-9

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

**Linke A, Adams V, Schulze PC, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Möbius-Winkler S, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R.** (2005): Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. *Circulation*; 111(14): 1763-70

**Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A; I-PRESERVE Investigators.** (2008): Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*; 359(23): 2456-67

**O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Piña IL; HF-ACTION Investigators.** (2009): Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*; 301(14): 1439-50

**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(3): 251-9

**Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL.** (2007): How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*; 28(20): 2539-50

**Persson H**, Lonn E, Edner M, Baruch L, Lang CC, Morton JJ, Ostergren J, McKelvie RS; Investigators of the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. (2007): Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy- CHARMES. *J Am Coll Cardiol*; 49(6): 687-94

**Piepoli MF**, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. (2004): Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*; 328(7433): 189

**Pritchett AM**, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. (2005): Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*; 45(1): 87-92

**Redfield MM**, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. (2003): Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*; 289(2): 194-202

**Smart N**, Haluska B, Jeffriess L, Marwick TH. (2007): Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. *Am Heart J*; 153(4): 530-6

**Thiele H**, Pohlink C, Schuler G. (2004): Hypertension and exercise. *Sports methods for the hypertensive patient. Herz*; 29(4): 401-5

**Tribouilloy C**, Rusinaru D, Leborgne L, Mahjoub H, Szymanski C, Houpe D, Béguin M, Peltier M. (2008): In-hospital mortality and prognostic factors in patients admitted for new-onset heart failure with preserved or reduced ejection fraction: a prospective observational study. *Arch Cardiovasc Dis*; 101(4): 226-34

**van Veldhuisen DJ**, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Flather MD; SENIORS Investigators. (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 Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*; 53(23): 2150-8

**Vasan RS**, Benjamin EJ, Levy D. (1995): Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol*; 26(7): 1565-74

**Wachter R**, Lüers C, Klefa S, Griebel K, Herrmann-Lingen C, Binder L, Janicke N, Wetzel D, Kochen MM, Pieske B. (2007): Impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. *Eur J Heart Fail*; 9(5): 469-76

**Whalley GA**, Wright SP, Pearl A, Gamble GD, Walsh HJ, Richards M, Doughty RN. (2008): Prognostic role of echocardiography and brain natriuretic peptide in symptomatic breathless patients in the community. *Eur Heart J*; 29(4): 509-16

**Whellan DJ**, O'Connor CM, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Houston-Miller N, Fleg JL, Schulman KA, Piña IL; HF-ACTION Trial Investigators. (2007): Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION): design and rationale. *Am Heart J*; 153(2): 201-11

**Wisløff U**, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, Tjønnå AE, Helgerud J, Slørdahl SA, Lee SJ, Videm V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen Ø, Skjaerpe T. (2007): Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*; 115(24): 3086-94

**Witte KK**, Nikitin NP, Cleland JG, Clark AL. (2006): Excessive breathlessness in patients with diastolic heart failure. *Heart*; 92(10): 1425-9

**Yusuf S**, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. (2003): Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*; 362(9386): 777-81

**Zile MR**, Brutsaert DL. (2002): New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*; 105(11): 1387-93

**Zile MR, Brutsaert DL.** (2002): New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation*; 105(12): 1503-8

**Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH.** (2004): Diastolic heart failure- abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*; 350(19): 1953-9

## 8 Anhang

### 8.1 Abbildungen

#### 8.1.1 Stadieneinteilungen der diastolischen Funktion

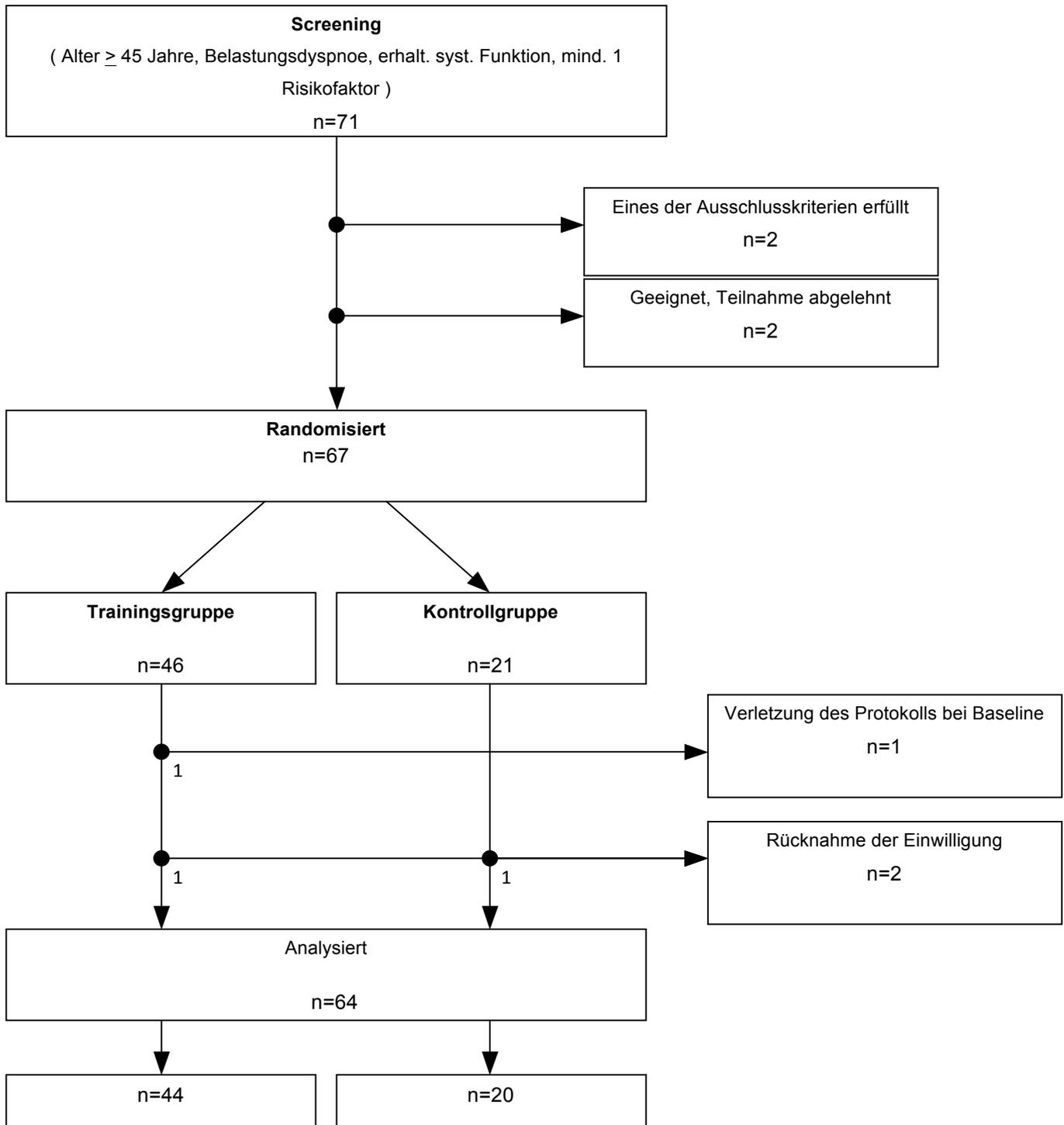
Parameter der diastolischen Funktion	Normales Füllungsmuster	Verzögerte Relaxation ( Grad I )	Pseudonormales Füllungsmuster ( Grad II )	Restriktives Füllungsmuster ( Grad III ) ( Grad IV )	
				Reversibel	nonreversibel
<b>E/ A</b>	$\geq 1$	$< 1$	$\geq 1$ und $< 2$	$\geq 2$	
	<b>UND</b> <b>2 / 3</b> <b>Kriterien</b>		<b>UND</b> <b>2 / 3</b> <b>Kriterien</b>	<b>UND</b> <b>1 / 2 Kriterien</b> <b>UND</b> <b>Valsalva</b>	
<b>E/ e' ( * )</b>	$< 10$		$> 10$	$\geq 15$	
<b>PV: S/ D</b>	$\geq 1$		$< 1$	$< 1$	
<b>E/ A Valsalva</b>	$\geq 1$		$< 1$	$< 1$	$\geq 1$

**Anhang 1a:** Tabellarische Darstellung der in der Studie verwendeten Kriterien und der sich daraus ergebenden Stadieneinteilungen

E/A = Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe, S/D = Verhältnis des maximalen systolischen zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss

\*= medial

### 8.1.2 Randomisierung der Patienten



**Anhang 1b:** Diagramm über die Randomisierung der Patienten und den weiteren Verlauf

### 8.1.3 Borg- Skala

<b>0</b>	<b>Ruhe</b>
<b>1</b>	<b>Sehr leicht</b>
<b>2</b>	<b>Leicht</b>
<b>3</b>	<b>Moderat</b>
<b>4</b>	<b>Schon härter</b>
<b>5</b>	<b>Hart</b>
<b>6</b>	
<b>7</b>	<b>Sehr hart</b>
<b>8</b>	
<b>9</b>	<b>Wirklich sehr hart</b>
<b>10</b>	<b>maximal</b>

**Anhang 1c:** Borg- Skala zur Erfassung der subjektiven Belastbarkeit

## 8.2 Trainingstagebuch

	<b>Trainingstagebuch</b> Seite 1 von 6		<b>TT-1</b>
	<b>Ex-DHF-P</b>	Center - ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Stud - PID <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/>
<p><b>Trainingsplan</b></p> <p><b>Tag 1 und Tag 3:</b>          10 Minuten Ausdauer (70 % VO<sub>2</sub>)          Krafttraining , pro Übung 2 Serien (60% 1RM, ca.15 WH)          20 Minuten Ausdauer (70% VO<sub>2</sub>)</p> <p><b>Tag 2:</b>          35 Minuten Ausdauer (65% VO<sub>2</sub>)</p> <p><b>Spiroergometrie</b>          HF (peakVO<sub>2</sub>): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / min          HF (50% peakVO<sub>2</sub>): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / min          HF (60% peakVO<sub>2</sub>): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / min          HF (65% peakVO<sub>2</sub>): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / min          HF (70% peakVO<sub>2</sub>): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / min</p> <p><b>Maximalkraft-Test für Latissimusziehen</b>          1RM: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          60%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          65%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          70%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg</p> <p><b>Maximalkraft-Test für Rudermaschine</b>          1RM: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          60%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          65%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          70%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg</p> <p><b>Maximalkraft-Test für Bankdrücken</b>          1RM: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          60%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          65%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          70%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg</p> <p><b>Maximalkraft-Test für Dips</b>          1RM: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          60%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          65%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          70%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg</p> <p><b>Maximalkraft-Test für Beinpresse (flach)</b>          1RM: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          60%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          65%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          70%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg</p> <p><b>Maximalkraft-Test für Beinbeuger (sitzend)</b>          1RM: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          60%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          65%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg          70%: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg</p> <p style="text-align: center;">Bitte übergeben Sie dieses Tagebuch nach Abschluß der Trainingsphase ausgefüllt an den behandelnden Studienarzt.</p>			

**Studienleitung:** Prof. Dr. B. Pleske – Universität Göttingen ☎ 0551 39 89 25 ☎ 0551 39 19 127 ✉ pieske@med.uni-goettingen.de  
**Studienkoordination:** Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen ☎ 0551 39 26 58 ☎ 0551 39 19 127 ✉ fedelmann@med.uni-goettingen.de  
**Datenmanagement:** ZSSB (Koordinationsszentrum für Klinische Studien Leipzig) ☎ 0341 97 16 262/261 ☎ 0341 97 16 259 ✉ zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de

**Anhang 2a:** Trainingsplan mit individuell eintragbaren Werten für zu erreichende Herzfrequenzwerte und Gewichte

		<b>Trainingstagebuch</b> Seite 2 von 6				<b>TT-2</b>
<b>Ex-DHF-P</b>		Center - ID <input type="text"/>	Stud - PID <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>			TRAINING
Woche 1	Teilnahme	HF <sub>vor</sub>	HF <sub>nach</sub>	RR <sub>vor</sub>	RR <sub>nach</sub>	Bemerkungen
	/ min	/ min	in mm/Hg	in mm/Hg		
Tag 1	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 2	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 3	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Woche 2	Teilnahme	HF <sub>vor</sub>	HF <sub>nach</sub>	RR <sub>vor</sub>	RR <sub>nach</sub>	Bemerkungen
	/ min	/ min	in mm/Hg	in mm/Hg		
Tag 1	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 2	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 3	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Woche 3	Teilnahme	HF <sub>vor</sub>	HF <sub>nach</sub>	RR <sub>vor</sub>	RR <sub>nach</sub>	Bemerkungen
	/ min	/ min	in mm/Hg	in mm/Hg		
Tag 1	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 2	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 3	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

Studienleitung: Prof. Dr. B. Pieske – Universität Göttingen ☎ 0551 39 89 25 ☎ 0551 39 19 127 ✉ pieske@med.uni-goettingen.de  
 Studienkoordination: Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen ☎ 0551 39 26 58 ☎ 0551 39 19 127 ✉ fedelmann@med.uni-goettingen.de  
 ☎ 0341 97 16 262/261 ☎ 0341 97 16 259 ✉ zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de

**Anhang 2b:** Trainingstagebuch für die Wochen 1- 3. Erhoben werden die Werte für Herzfrequenz und Blutdruck vor und nach dem Training, sowie ob das Training durchgeführt wurde und ob es zu besonderen Vorkommnissen, wie z.B. Palpitationen, kam.

		<b>Trainingstagebuch</b> Seite 3 von 6				<b>TT-3</b>
<b>Ex-DHF-P</b>		Center - ID <input type="text"/>		Stud - PID <input type="text"/>		TRAINING
<b>Woche 4</b>	Teilnahme / min	HFvor / min	HFnach in mm/Hg	RRvor in mm/Hg	RRnach in mm/Hg	Bemerkungen
Tag 1	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 2	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 3	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>Woche 5</b>	Teilnahme / min	HFvor / min	HFnach / min	RRvor in mmHg	RRnach in mmHg	Bemerkungen
Tag 1	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 2	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 3	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>Woche 6</b>	Teilnahme / min	HFvor / min	HFnach / min	RRvor in mmHg	RRnach in mmHg	Bemerkungen
Tag 1	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 2	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 3	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

TT3-3-01-010-01000

**Studienleitung:** Prof. Dr. B. Pieske – Universität Göttingen ☎ 0551 39 89 25 ☒ 0551 39 19 127 ✉ pieske@med.uni-goettingen.de  
**Studienkoordination:** Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen ☎ 0551 39 26 58 ☒ 0551 39 19 127 ✉ fedelmann@med.uni-goettingen.de  
**Datenmanagement:** ZSSB (Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig) ☎ 0341 97 16 262/261 ☒ 0341 97 16 259 ✉ zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de

**Anhang 2c:** Trainingstagebuch für die Wochen 4- 6 . Erhoben werden die Werte für Herzfrequenz und Blutdruck vor und nach dem Training, sowie ob das Training durchgeführt wurde und ob es zu besonderen Vorkommnissen, wie z.B. Palpitationen, kam.

		<b>Trainingstagebuch</b> Seite 4 von 6				<b>TT-4</b>
<b>Ex-DHF-P</b>		Center - ID <input type="text"/>	Stud - PID <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>			TRAINING
<b>Woche 7</b>						
Teilnahme / min		HF <sub>vor</sub> / min	HF <sub>nach</sub> in mm/Hg	RR <sub>vor</sub> in mm/Hg	RR <sub>nach</sub>	Bemerkungen
Tag 1	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 2	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 3	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>Woche 8</b>						
Teilnahme / min		HF <sub>vor</sub> / min	HF <sub>nach</sub> in mm/Hg	RR <sub>vor</sub> in mm/Hg	RR <sub>nach</sub>	Bemerkungen
Tag 1	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 2	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 3	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>Woche 9</b>						
Teilnahme / min		HF <sub>vor</sub> / min	HF <sub>nach</sub> in mm/Hg	RR <sub>vor</sub> in mm/Hg	RR <sub>nach</sub>	Bemerkungen
Tag 1	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 2	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 3	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

**Studienleitung:** Prof. Dr. B. Pieske – Universität Göttingen ☎ 0551 39 89 25 ☎ 0551 39 19 127 ✉ pieske@med.uni-goettingen.de  
**Studienkoordination:** Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen ☎ 0551 39 26 58 ☎ 0551 39 19 127 ✉ fedelmann@med.uni-goettingen.de  
**Datenmanagement:** ZSSB (Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig) ☎ 0341 97 16 262/261 ☎ 0341 97 16 259 ✉ zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de

**Anhang 2d:** Trainingstagebuch für die Wochen 7- 9 . Erhoben werden die Werte für Herzfrequenz und Blutdruck vor und nach dem Training, sowie ob das Training durchgeführt wurde und ob es zu besonderen Vorkommnissen, wie z.B. Palpitationen, kam.

		<b>Trainingstagebuch</b> Seite 5 von 6				<b>TT-5</b>	
<b>Ex-DHF-P</b>		Center - ID <input type="text"/>	Stud - PID <input type="text"/>			<b>TRAINING</b>	
<b>Woche 10</b>							
	Teilnahme		HF <sub>vor</sub>	HF <sub>nach</sub>	RR <sub>vor</sub>	RR <sub>nach</sub>	Bemerkungen
	/ min	/ min	in mm/Hg	in mm/Hg	in mm/Hg	in mm/Hg	
Tag 1	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 2	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 3	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>Woche 11</b>							
	Teilnahme		HF <sub>vor</sub>	HF <sub>nach</sub>	RR <sub>vor</sub>	RR <sub>nach</sub>	Bemerkungen
	/ min	/ min	in mm/Hg	in mm/Hg	in mm/Hg	in mm/Hg	
Tag 1	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 2	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 3	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>Woche 12</b>							
	Teilnahme		HF <sub>vor</sub>	HF <sub>nach</sub>	RR <sub>vor</sub>	RR <sub>nach</sub>	Bemerkungen
	/ min	/ min	in mm/Hg	in mm/Hg	in mm/Hg	in mm/Hg	
Tag 1	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 2	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tag 3	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

TT-5-01-000-000

**Studienleitung:** Prof. Dr. B. Pieske – Universität Göttingen      ☎ 0551 39 89 25      ☎ 0551 39 19 127      ✉ pieske@med.uni-goettingen.de  
**Studienkoordination:** Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen      ☎ 0551 39 26 58      ☎ 0551 39 19 127      ✉ fedelmann@med.uni-goettingen.de  
**Datenmanagement:** ZSSB (Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig)      ☎ 0341 97 16 262/261      ☎ 0341 97 16 259      ✉ zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de

**Anhang 2e:** Trainingstagebuch für die Wochen 10- 12 . Erhoben werden die Werte für Herzfrequenz und Blutdruck vor und nach dem Training, sowie ob das Training durchgeführt wurde und ob es zu besonderen Vorkommnissen, wie z.B. Palpitationen, kam.



## 8.3 Baselineuntersuchung

	<b>Basisuntersuchung</b> Seite 1 von 8		B-1																																																																																								
	Ex-DHF-P	Center - ID <input type="text"/>	Stud - PID <input type="text"/>	BASELINE																																																																																							
<b>Durchführung der Befragung zur Lebensqualität</b> Händigen Sie dem Patienten / der Patientin die <b>Broschüre zur Befragung der Lebensqualität</b> aus und lassen Sie die Fragen vollständig von ihm / ihr ausfüllen. <b>Vergessen Sie bitte nicht</b> , zuvor die Kopfzeile auf Seite 1 ( <b>Stud-PID, Anlass und Datum der Befragung</b> ) auszufüllen!																																																																																											
<b>Soziodemographische Angaben</b> Geschlecht <input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich  Geburtsdatum <input type="text"/> / 19 <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">M M J J J J</small> Ethnische Zugehörigkeit: <input type="radio"/> kaukasisch ("Weiße") <input type="radio"/> andere Anzahl noch lebender leiblicher Angehöriger: Eltern: <input type="text"/> Geschwister: <input type="text"/> Kinder: <input type="text"/>																																																																																											
<b>Körperliche Untersuchung – Bitte <u>messen</u>, nicht erfragen!</b>  <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Körpergröße <input type="text"/> cm</td> <td style="width: 50%;">Gewicht <input type="text"/> kg</td> </tr> <tr> <td>Blutdruck <input type="text"/> / <input type="text"/> mm Hg <small>(sitzend, nach 10 min Ruhe) systolisch / diastolisch</small></td> <td>Herzfrequenz <input type="text"/> / min <small>(sitzend, nach 10 min Ruhe)</small></td> </tr> <tr> <td>Umfang Taille <input type="text"/> cm</td> <td>Umfang Hüfte <input type="text"/> cm</td> </tr> </table>				Körpergröße <input type="text"/> cm	Gewicht <input type="text"/> kg	Blutdruck <input type="text"/> / <input type="text"/> mm Hg <small>(sitzend, nach 10 min Ruhe) systolisch / diastolisch</small>	Herzfrequenz <input type="text"/> / min <small>(sitzend, nach 10 min Ruhe)</small>	Umfang Taille <input type="text"/> cm	Umfang Hüfte <input type="text"/> cm																																																																																		
Körpergröße <input type="text"/> cm	Gewicht <input type="text"/> kg																																																																																										
Blutdruck <input type="text"/> / <input type="text"/> mm Hg <small>(sitzend, nach 10 min Ruhe) systolisch / diastolisch</small>	Herzfrequenz <input type="text"/> / min <small>(sitzend, nach 10 min Ruhe)</small>																																																																																										
Umfang Taille <input type="text"/> cm	Umfang Hüfte <input type="text"/> cm																																																																																										
<b>Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz</b> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 35%;">Belastungsdyspnoe</td> <td style="width: 15%;"><input type="radio"/> ja</td> <td style="width: 15%;"><input type="radio"/> nein</td> <td style="width: 35%;"><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Ruhedyspnoe</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Periphere Ödeme</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Halsvenenstauung</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Pulmonale Rasselgeräusche</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Hepatojugulärer Reflux</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Orthopnoe</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>paroxysmale nächtliche Dyspnoe</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>nächtlicher Husten</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Müdigkeit / Leistungsschwäche</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Nykturie</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">↳ wenn ja, wie oft: ca. <input type="text"/> x / Nacht</td> </tr> <tr> <td>3. Herzton</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Hepatomegalie</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Aszites</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Lungenödem (laut Krankenakte)</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Pleuraerguss (laut Krankenakte)</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Röntgen-Thorax-Befunde</b> (wenn aktuell erhoben)</td> </tr> <tr> <td>Lungenstauung</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Lungenödem</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Pleuraerguss</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>Kardiomegalie</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td><input type="radio"/> nicht erhoben</td> </tr> </table>				Belastungsdyspnoe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	Ruhedyspnoe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	Periphere Ödeme	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	Halsvenenstauung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	Pulmonale Rasselgeräusche	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	Hepatojugulärer Reflux	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	Orthopnoe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	paroxysmale nächtliche Dyspnoe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	nächtlicher Husten	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	Müdigkeit / Leistungsschwäche	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	Nykturie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben		↳ wenn ja, wie oft: ca. <input type="text"/> x / Nacht			3. Herzton	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	Hepatomegalie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	Aszites	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	Lungenödem (laut Krankenakte)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	Pleuraerguss (laut Krankenakte)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	<b>Röntgen-Thorax-Befunde</b> (wenn aktuell erhoben)				Lungenstauung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	Lungenödem	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	Pleuraerguss	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben	Kardiomegalie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Belastungsdyspnoe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
Ruhedyspnoe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
Periphere Ödeme	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
Halsvenenstauung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
Pulmonale Rasselgeräusche	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
Hepatojugulärer Reflux	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
Orthopnoe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
paroxysmale nächtliche Dyspnoe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
nächtlicher Husten	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
Müdigkeit / Leistungsschwäche	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
Nykturie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
	↳ wenn ja, wie oft: ca. <input type="text"/> x / Nacht																																																																																										
3. Herzton	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
Hepatomegalie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
Aszites	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
Lungenödem (laut Krankenakte)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
Pleuraerguss (laut Krankenakte)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
<b>Röntgen-Thorax-Befunde</b> (wenn aktuell erhoben)																																																																																											
Lungenstauung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
Lungenödem	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
Pleuraerguss	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								
Kardiomegalie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben																																																																																								

**Studienleitung:** Prof. Dr. B. Pieske / Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen  
**Studienkoordination:** Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen  
**Datenmanagement:** ZSSB (Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig)

☎ 0551 39 89 25      ☎ 0551 39 19 127      ✉ pieske@med.uni-goettingen.de  
 ☎ 0551 39 26 58      ☎ 0551 39 19 127      ✉ fedelmann@med.uni-goettingen.de  
 ☎ 0341 97 16 261/262      ☎ 0341 97 16 259      ✉ zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de

**Anhang 3a:** Erhebungsbogen für die Baselineuntersuchung mit administrativen Daten sowie Symptomen der Herzinsuffizienz

	<b>Basisuntersuchung</b> Seite 2 von 8		<b>B-2</b>
	<b>Ex-DHF-P</b>	Center - ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Stud - PID <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/>
<b>Klassifikation der Herzinsuffizienz</b> Erstdiagnose der HI (Jahr) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> unbekannt NYHA-Klasse (derzeit) <input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV Klassifikation nach Lokalisation: <input type="radio"/> Rechts-HI <input type="radio"/> Links-HI <input type="radio"/> globale HI <input type="radio"/> unbekannt nach Funktion: <input type="radio"/> systolische HI <input type="radio"/> diastolische HI <input type="radio"/> systolische+diastolische HI <input type="radio"/> unbekannt			
<b>Anamnestische Angaben</b> In den <u>letzten 12 Monaten</u> fanden <u>wegen Herzinsuffizienz</u> statt: Kontakte zum Hausarzt (Anzahl): <input type="text"/> Kontakte zum Kardiologen (Anzahl): <input type="text"/> Krankenhausaufenthalte (Anzahl): <input type="text"/> Stationäre Reha- / Kuraufenthalte (Anzahl): <input type="text"/>			
<b>Weitere anamnestische Angaben aus den letzten 12 Monaten:</b> Krankenhausaufenthalte aus anderen Ursachen: <input type="text"/> Anzahl der Tage im Krankenhaus insgesamt: <input type="text"/>			
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Anamnese und Vorbefunde)</b> Diabetes mellitus <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt Hypertonie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt <small>(oder Therapie mit Blutdrucksenker aus diesem Grund)</small> Hyperlipidämie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt <small>(oder Therapie mit Lipidsenker aus diesem Grund)</small> Hyperurikämie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt <small>(oder Therapie mit Harnsäuresenker aus diesem Grund)</small> Schlafapnoesyndrom <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr bei leiblichen Eltern, Geschwistern oder Kindern <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt Raucher <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> Ex-Raucher → clean seit wann: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (Jahr) <input type="radio"/> nein <small>(=6 Mon. clean) (niemals geraucht)</small> → wenn ‚ja‘ oder ‚Ex-Raucher‘: <input type="text"/> pack years (1 pack year = 20 Zig./d für ein Jahr) Alkoholkonsum <input type="text"/> dpw <small>(Bitte durchschnittliche Menge pro Woche angeben.) (dpw = drinks per week; 1 drink = 0,25 l Bier oder 0,1 l Wein oder 2 cl Spirituosen)</small>			
<b>Bisherige kardiovaskuläre Interventionen</b>			
Koronare Revaskularisation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt <small>(PTCA / Stent / andere PCI)</small>	BV Schrittmacher <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt <small>(Resynchronisation)</small>		
Periphere Revaskularisation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt <small>(PTA Nierendarterie, Carotiden, Extremitätengefäße, Aortenstent)</small>	Implantierter Defibrillator <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt		
Bypass-OP <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt	Assist-Devices <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt		
Sonstige Gefäß-Operation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt <small>(Thrombendarteriektomie Carotiden, Bypass-OP bei PAVK, Resektion eines Aortenaneurysmas, u.a.)</small>	Herztransplantation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt		
Herzklappen-OP <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt	Reanimation / Defibrillation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt		
RV Schrittmacher (VVI, DDD) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt	andere: _____ <small>(z.B. Septum-Myektomie, Septum-Embolisation, Aneurysmektomie, Reduktionsplastik)</small>		

**Studienleitung:** Prof. Dr. B. Pieske / Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen  
**Studienkoordination:** Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen  
**Datenmanagement:** ZSSB (Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig)

☎ 0551 39 89 25    ☎ 0551 39 19 127    ✉ pieske@med.uni-goettingen.de  
 ☎ 0551 39 26 58    ☎ 0551 39 19 127    ✉ fedelmann@med.uni-goettingen.de  
 ☎ 0341 97 16 261/262    ☎ 0341 97 16 259    ✉ zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de

**Anhang 3b:** Erhebungsbogen für die Baselineuntersuchung mit anamnestischen Daten zur Herzinsuffizienz sowie zu kardiovaskulären Risikofaktoren.

<b>Ex-DHF-P</b>	Center - ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Stud - PID <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/>	<b>BASELINE</b>
-----------------	---	---	-----------------

**Kardiale Diagnosen (Anamnese und Vorbefunde)**

Koronare Herzkrankheit  ja  nein/unbekannt  
 wenn ja: Angina pectoris  ja  nein  unbekannt  
     ↳ in Ruhe  ja  nein  unbekannt  
     ↳ mit Nitrogebrauch  ja  nein  unbekannt

Zustand nach Myokardinfarkt  ja  nein/unbekannt

Primäre Herzklappenerkrankung  ja  nein/unbekannt

Angeborener Herzfehler  ja  nein/unbekannt

Erworbener Herzfehler  ja  nein/unbekannt  
 wenn ja, welcher: \_\_\_\_\_

Vorhofflimmern  ja  nein/unbekannt  
 wenn ja:  paroxysmal  persistierend  permanent

Kardiomyopathie (primäre Herzmuskelerkrankung)  ja  nein/unbekannt  
 wenn ja: Form  dilatative  hypertrophe  
      restriktive  ARVC (arrhythmogene rechtsventr. CM)  
      andere  unbekannt

familiär  ja  nein  unbekannt

entzündlich  ja  nein  unbekannt

toxisch  ja  nein  unbekannt

Als Hauptursache der Herzinsuffizienz wird angesehen: (bitte nur eine Alternative ankreuzen)

koronare Herzkrankheit  Hypertonie  primäre Herzklappenerkrankung  
 angeborener Herzfehler  Kardiomyopathie  andere Ursache  
 nicht eindeutig bestimmbar  nicht zutreffend (keine Herzinsuffizienz diagnostiziert)

**Aktuelle Nebendiagnosen (Anamnese und Vorbefunde)**

PAVK  ja  nein/unbekannt  
 wenn ja: Fontaine-Stadium\*  I  IIa  IIb  III  IV  
 akuter ischämischer Verschluss  ja  nein  unbekannt  
     ↳ Extremitätengefäß (Arm, Bein, etc.)  ja  nein  unbekannt  
     ↳ sonstiges Gefäß  ja  nein  unbekannt  
     ↳ thromboembolisch  ja  nein  unbekannt

Cerebrovaskuläre Erkrankung (z.B. Schlaganfall, TIA)  ja  nein/unbekannt  
 wenn ja: Ätiologie:  thromboembolisch  hämorrhagisch  unbekannt  
 Diagnose:  TIA  PRIND  Apoplex  unbekannt

Zustand nach Synkope  ja  nein/unbekannt

COPD  ja  nein/unbekannt

Primäre pulmonale Hypertonie  ja  nein/unbekannt

Depression  ja  nein/unbekannt

HIV-Infektion  ja  nein/unbekannt

chron. Hepatitis B od. C  ja  nein/unbekannt

Leberzirrhose  ja  nein/unbekannt

Malignom  ja  nein/unbekannt

\* Fontaine-Klassifikation der arteriellen Verschlusskrankheit

**Stadium I:** objektivierbare Stenosen oder Verschlüsse ohne klinische Symptome

**Stadium II:** belastungsabhängige Schmerzen, die sich in Ruhe zurückbilden (Claudicatio intermittens)

IIa: schmerzfreie Wegstrecke > 200m

IIb: schmerzfreie Wegstrecke < 200m

**Stadium III:** Ruheschmerz

**Stadium IV:** ischämische Gewebedefekte + Ruheschmerz

**Weitere anamnestische Angaben nur bei Frauen:**

Menopause (Jahr) \_\_\_\_\_  keine Angabe, da prämenopausal

<b>Studienleitung:</b> Prof. Dr. B. Pieske / Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen <b>Studienkoordination:</b> Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen <b>Datenmanagement:</b> ZSSB (Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig)	☎ 0551 39 89 25 ☎ 0551 39 26 58 ☎ 0341 97 16 261/262	☎ 0551 39 19 127 ☎ 0551 39 19 127 ☎ 0341 97 16 259	✉ pieske@med.uni-goettingen.de ✉ fedelmann@med.uni-goettingen.de ✉ zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de
---	--	--	--

**Anhang 3c:** Erhebungsbogen für die Baselineuntersuchung mit anamnestischen Daten zu kardiovaskulären Erkrankungen.

	<b>Basisuntersuchung</b> Seite 4 von 8		<b>B-4</b>	
	<b>Ex-DHF-P</b>	Center - ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Stud - PID <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/>	BASELINE
<b>Herzkatheteruntersuchung</b> (letzte HKU, falls durchgeführt)			<b>Datum der HKU</b> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>TT MM JJ JJ</small>	
<b>Links-HKU</b> LV-EF* <input type="text"/> <input type="text"/> % <input type="checkbox"/> nicht erhoben LV-EDP* <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> nicht erhoben Koronare Herzkrankheit: <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> Koronarsklerose (alle Stenosen <50%) <input type="radio"/> 1-Gefäß-KHK (Stenosen ≥50% in 1 Gefäß, aber keine Hauptstammstenose ≥50%) <input type="radio"/> 2-Gefäß-KHK (Stenosen ≥50% in 2 Gefäßen, aber keine Hauptstammstenose ≥50%) <input type="radio"/> 3-Gefäß-KHK (Stenosen ≥50% in 3 Gefäßen, aber keine Hauptstammstenose ≥50%) <input type="radio"/> Hauptstammstenose (Stenose ≥50% im Hauptstamm) <input type="radio"/> unbekannt Biopsie entnommen: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt Rechtsherzkatheter durchgeführt: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt			<input type="checkbox"/> keine HKU durchgeführt	
*Abkürzungen: LV-EF Ejektionsfraktion LV-EDP enddiastolischer Druck				
<b>Labordiagnostik (Blut)</b> (aktuell)			<b>Datum der Blutentnahme</b> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>TT MM JJ JJ</small> (ggf. bitte Datum des ältesten Wertes angeben)	
	Messwert	Einheit (Auswahl aus Vorgaben)	andere Einheit	Referenzbereich (unterer-oberer Normwert und andere Angaben zur Methode)
Hämoglobin	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mmol/l <input type="radio"/> g/dl	<input type="radio"/>	
Leukozyten	<input type="text"/>	<input type="radio"/> 10 <sup>9</sup> /l = 10 <sup>6</sup> /ml	<input type="radio"/>	
Hämatokrit	<input type="text"/>	<input type="radio"/> %	<input type="radio"/>	
Thrombozyten	<input type="text"/>	<input type="radio"/> 10 <sup>9</sup> /l	<input type="radio"/>	
Kreatinin (Serum)	<input type="text"/>	<input type="radio"/> µmol/l = nmol/ml <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/>	
Natrium	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mmol/l	<input type="radio"/>	
Kalium	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mmol/l	<input type="radio"/>	
Gesamtcholesterin	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mmol/l <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/>	
LDL-Cholesterin	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mmol/l <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/>	Methode: <input type="radio"/> gemessen <input type="radio"/> berechnet
HDL-Cholesterin	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mmol/l <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/>	Methode: <input type="radio"/> gemessen <input type="radio"/> berechnet
Harnsäure	<input type="text"/>	<input type="radio"/> µmol/l = nmol/ml <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/>	
HbA <sub>1c</sub> (nur bei Diabetikern)	<input type="text"/>	<input type="radio"/> %		
TSH basal	<input type="text"/>	<input type="radio"/> µU/ml = mU/l	<input type="radio"/>	

Datum: 10.06.2008

<b>Studienleitung:</b> Prof. Dr. B. Pieske / Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen <b>Studienkoordination:</b> Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen <b>Datenmanagement:</b> ZSSB (Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig)	☎ 0551 39 89 25 ☎ 0551 39 26 58 ☎ 0341 97 16 261/262	☎ 0551 39 19 127 ☎ 0551 39 19 127 ☎ 0341 97 16 259	✉ pieske@med.uni-goettingen.de ✉ fedelmann@med.uni-goettingen.de ✉ zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de
---	--	--	--

**Anhang 3d:** Erhebungsbogen für die Baselineuntersuchung mit anamnestischen Daten zu kardiovaskulären Erkrankungen sowie wichtigen laborchemischen Werten.



	<b>Basisuntersuchung</b> Seite 6 von 8		<b>B-6</b>
	<b>Ex-DHF-P</b>	Center - ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Stud - PID <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/>
<b>Echokardiographie (2D-Echo, transthorakal)</b> (aktuell; keine historischen Angaben)			Datum des Echo <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>Dimensionen (Lange Achse: M-Mode parasternal)</b>			
Aorta <input type="text"/> <input type="text"/> mm <input type="checkbox"/> nicht gemessen <small>(in Klappenebene)</small>			
LVD <sub>ED</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> mm      LVD <sub>ES</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> mm      LA <sub>ES (quer)</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> mm			
IVS <sub>ED</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> mm      PW <sub>ED</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> mm <input type="checkbox"/> parasternal nicht anlotbar			
<b>Volumina (4CH apikal)</b>			
LVEF* <input type="text"/> <input type="text"/> %      → Methode: <input type="radio"/> Simpson biplan <input type="radio"/> Simpson monoplan <input type="radio"/> visuell <small>(nach Simpson oder visuell)</small>			
LW <sub>ED</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ml      LV <sub>ES</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ml <input type="checkbox"/> nicht gemessen			
LA <sub>ES (ap. längs)</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> mm      LA <sub>ES (ap. quer)</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> mm <input type="checkbox"/> nicht gemessen			
Wandbewegungsstörung <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein RV Dilatation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Perikarderguss <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Vena cava inferior gestaut <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
<b>Diastolische Funktion</b> <input type="checkbox"/> nicht beurteilt			
<b>Mitralisdoppler</b>			
E-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s    A-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s    Dezelerationszeit <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms    IVRT <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms			
<b>Bestimmung von TEI</b>			
a = <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms (Abstand Ende A-Welle, Anfang E-Welle)      b = <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms (Ejektionszeit Aorta)			
<b>Gewebe-Doppler (lateraler Mitralanulus)</b>			
e'-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s      a'-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s <input type="checkbox"/> keine Aussage möglich			
<b>Gewebe-Doppler (medialer Mitralanulus)</b>			
e'-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s      a'-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s <input type="checkbox"/> keine Aussage möglich			
<b>Pulmonalvenöser Fluss</b>			
Systolischer Fluss <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s      Diastolischer Fluss <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s <input type="checkbox"/> keine Aussage möglich			
Atrialer Rückfluss <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s <input type="checkbox"/> keine Aussage möglich			
Flow-propagation-time (Vp) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s			
Grad der diastolischen Funktionsstörung nach KNH1 TP7 <input type="text"/>			
<b>Klappenstatus</b>			
<b>Mitralklappe</b> <input type="radio"/> nativ <input type="radio"/> operiert			
Mitralinuffizienz <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer			
Mitralsenose <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer			
<b>Aortenklappe</b> <input type="radio"/> nativ <input type="radio"/> operiert			
Aorteninsuffizienz <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer			
Aortenstenose <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer			
<b>Pulmonalklappe</b> <input type="radio"/> nativ <input type="radio"/> operiert			
Pulmonalinsuffizienz <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer			
Pulmonalstenose <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer			
<b>Trikuspidalklappe</b> <input type="radio"/> nativ <input type="radio"/> operiert			
Trikuspidalinsuffizienz <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer			
Gemessener Gradient über Trikuspidalklappe <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg			
			<b>*Abkürzungen:</b> LVD <sub>ED</sub> linksventrikulärer enddiastol. Ventrikeldurchmesser LVD <sub>ES</sub> linksventrikulärer endsystol. Ventrikeldurchmesser LA <sub>ES (quer)</sub> linksatrialer endsystolischer Durchmesser (parasternal/LAX) IVS <sub>ED</sub> enddiastolische interventrikuläre Septumdicke PW <sub>ED</sub> enddiastolische Hinterwanddicke LVEF    Ejektionsfraktion LVV <sub>ED</sub> linksventrikuläres enddiastolisches Volumen LVV <sub>ES</sub> linksventrikuläres endsystolisches Volumen LA <sub>ES (ap. quer)</sub> linksatrialer endsystolischer Durchmesser (apikal, quer) LA <sub>ES (ap. längs)</sub> linksatrialer endsystolischer Durchmesser (apikal, längs)
<b>Studienleitung:</b> Prof. Dr. B. Pieske / Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen <b>Studienkoordination:</b> Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen <b>Datenmanagement:</b> ZSSB (Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig)		☎ 0551 39 89 25    ☎ 0551 39 26 58    ☎ 0341 97 16 261/262 ☎ 0551 39 19 127    ☎ 0551 39 19 127    ☎ 0341 97 16 259 ✉ pieske@med.uni-goettingen.de    ✉ fedelmann@med.uni-goettingen.de    ✉ zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de	

**Anhang 3f:** Erhebungsbogen für die bei der Baselineuntersuchung erhobenen Echokardiographiebefunde.

	<b>Basisuntersuchung</b> Seite 7 von 8		<b>B-7</b>
	<b>Ex-DHF-P</b>	Center - ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Stud - PID <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/>
<b>EKG</b> (bei klinisch stabilen Patienten max. 3 Monate alt, sonst aktuell)			<b>Datum des EKG</b> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>
Herzfrequenz	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / min		
Rhythmus	<input type="radio"/> Sinus-Rhythmus <input type="radio"/> Vorhofflimmern <input type="radio"/> Schrittmacher → bitte spezifizieren: <input type="radio"/> VVI <input type="radio"/> DDD <input type="radio"/> biventrikulär <input type="radio"/> andere <input type="radio"/> anderer Rhythmus: _____		
PQ-Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms		
QRS-Dauer	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms		
QT-Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms		
AV-Block	<input type="radio"/> ja → Grad: <input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> nein		
Linksschenkelblock	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Rechtsschenkelblock	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
linksanteriorer Hemiblock	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
linksposteriorer Hemiblock	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
kompletter R-Verlust	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
patholog. Q-Zacken	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
diskordante T-neg.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Patholog. Sokolow-Index <small>max (R<sub>VS</sub>, R<sub>V6</sub>) + max (S<sub>V1</sub>, S<sub>V2</sub>) &gt; 3,5 mV (Linksherzhypertrophie)</small>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Pathol. Lewis-Index <small>R<sub>1</sub> + S<sub>III</sub> - S<sub>I</sub> - R<sub>II</sub> ≥ 1,6 mV</small>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
<b>Spiroergometrie</b>			<b>Datum</b> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>
maximale Belastungsstufe	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Watt		
maximale Belastungsdauer	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> sec		
Blutdruck (Ruhe)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg	Blutdruck (maximal)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg
	<small>systemisch / diastolisch</small>		<small>systemisch / diastolisch</small>
Herzfrequenz (Ruhe)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / min		
Herzfrequenz (maximal)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / min		
peak VO <sub>2</sub>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ml / kg / min		
anaerobe Schwelle erreicht bei	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Watt		
ATVO <sub>2</sub>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ml / kg / min		
V <sub>E</sub> / VCO <sub>2</sub> slope	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Borg-score	<input type="text"/> <input type="text"/>		
Abbruchgrund:	<input type="checkbox"/> Allgemeine Erschöpfung <input type="checkbox"/> Dyspnoe <input type="checkbox"/> Angina pectoris <input type="checkbox"/> RR-Entgleisung <input type="checkbox"/> Schwindel <input type="checkbox"/> ST-Streckenveränderungen <input type="checkbox"/> Sonstige: _____		

**Studienleitung:** Prof. Dr. B. Pieske / Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen  
**Studienkoordination:** Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen  
**Datenmanagement:** ZSSB (Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig)

☎ 0551 39 89 25    ☎ 0551 39 19 127    ✉ pieske@med.uni-goettingen.de  
 ☎ 0551 39 26 58    ☎ 0551 39 19 127    ✉ fedelmann@med.uni-goettingen.de  
 ☎ 0341 97 16 261/262    ☎ 0341 97 16 259    ✉ zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de

**Anhang 3g:** Erhebungsbogen für die bei der Baselineuntersuchung erhobenen EKG- und Spiroergometriebefunde.

	<b>Basisuntersuchung</b> Seite 8 von 8		<b>B-8</b>
	<b>Ex-DHF-P</b>	Center - ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Stud - PID <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/>
			Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>
<b>Endothelfunktion</b>			
		<b>1. Messung</b>	<b>2. Messung</b>
Blutdruck	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg <small>systolisch / diastolisch</small>	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg <small>systolisch / diastolisch</small>	
<b>Basismessung</b>			
Herzfrequenz	<input type="text"/> <input type="text"/> / min	<input type="text"/> <input type="text"/> / min	
VTI 1	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	
VTI 2	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	
VTI 3	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	
MW Diameter	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> mm	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> mm	
SD Diameter	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> mm	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> mm	
		<b>nach 5 min Cuff</b>	<b>nach 4 min Nitro</b>
Herzfrequenz	<input type="text"/> <input type="text"/> / min	<input type="text"/> <input type="text"/> / min	
VTI 1	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	
VTI 2	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	
VTI 3	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	
MW Diameter	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> mm	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> mm	
SD Diameter	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> mm	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> mm	
<b>6-min-Gehtest</b> Gehstrecke <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> m vorzeitiges Abbrechen <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein wenn ja: wann nach <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> min:sec Stopkriterien <input type="checkbox"/> allgemeine Erschöpfung <input type="checkbox"/> Angina pectoris <input type="checkbox"/> Claudicatio <input type="checkbox"/> Dyspnoe <input type="checkbox"/> andere: _____			Datum des Gehtests <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small> <input type="checkbox"/> kein Gehtest durchgeführt
<b>Kommentar</b>			
CRF ausgefüllt: <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>		Name (in Druckbuchstaben) _____	Unterschrift _____

Datum: 10.01.2008

Studienleitung: Prof. Dr. B. Pieske / Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen ☎ 0551 39 89 25    ☎ 0551 39 19 127    ✉ pieske@med.uni-goettingen.de  
 Studienkoordination: Dr. F. Edelmann – Universität Göttingen ☎ 0551 39 26 58    ☎ 0551 39 19 127    ✉ fedelmann@med.uni-goettingen.de  
 Datenmanagement: ZSSB (Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig) ☎ 0341 97 16 261/262    ☎ 0341 97 16 259    ✉ zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de

**Anhang 3h:** Erhebungsbogen für die bei der Baselineuntersuchung erhobenen Befunde für den 6-Minuten- Gehtest sowie eine Endothelfunktionsmessung.